

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

2011

THESE N°

**PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS AU PARACETAMOL: ETUDE
RETROSPECTIVE SUR TROIS ANS DANS LE SERVICE DES URGENCES ADULTES
DU CHU DE LIMOGES**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2011

par

Mélanie BIDAULT

née le 16 novembre 1983, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur E. VIDAL..... Président
Mr le Professeur D. SAUTEREAU Juge
Mr le Professeur L. MERLE Juge
Mr le Docteur H. KARAM Membre invité
Mr le Docteur P. CARRIER Membre invité

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **VALLEIX** Denis
ASSESEURS : Monsieur le Professeur **LASKAR** Marc
Monsieur le Professeur **MOREAU** Jean-Jacques
Monsieur le Professeur **PREUX** Pierre-Marc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES –PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALDENIS Jean-Paul 5C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Sophie (C .S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C .S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C .S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C .S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BERTIN Philippe (C .S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C .S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C .S)	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C .S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C .S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C .S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C .S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C .S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C .S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE –VIROLOGIE
DESPOIT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)
PARAF François
PLOY Marie-Cécile (C.S)
PREUX Pierre-Marie
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre
STURTZ Franck (C.S)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis (C.S)
VANDROUX Jean-Claude
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MARIN Benoît
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE HOSPITALIERE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 THERAPEUTIQUE
 PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE :

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS :

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Elisabeth VIDAL

Médecine Interne
Chef de service

Je la remercie de l'honneur qu'elle me fait en acceptant la présidence de cette thèse.
Qu'elle veuille bien me permettre de lui exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU

Hépatogastro-entérologie
Chef de service

Je le remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.
Je le prie d'agréer toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Louis MERLE

Pharmacologie Clinique
Médecin des hôpitaux

Je le remercie de l'attention qu'il a bien voulu porter à ma thèse.
Je le prie d'accepter mes remerciements.

A Monsieur le Docteur Henri-Hani KARAM

Urgences Adultes
Médecin des hôpitaux

Merci de m'avoir encadré pour ce travail, pour tes nombreux conseils, ta disponibilité, ton dynamisme.
Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la toxicologie.

A Monsieur le Docteur Paul CARRIER

Hépatogastro-entérologie
Médecin des hôpitaux

Merci de m'avoir aidé et soutenu tout au long de mon travail.

A Madame le Docteur Pascale CAPDEVIELLE

Médecin généraliste

Merci de m'avoir reçu dans votre cabinet et de m'avoir fait partager votre amour de la médecine.

A mes parents, Marie-Christine et Fabrice

Qui m'ont permis de faire ces études, en les remerciant de leur soutien et en leur témoignant mon affection.

A mon fiancé Guillaume

Merci de m'offrir tout ton amour.

A ma sœur Marion

Merci d'avoir été là.

A mes amis

Qui m'ont fait le plaisir de me soutenir lors de la réalisation de cette thèse, tout particulièrement à Elsa, Perrine, Aurélie, Cécile et Elsa.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

LE PARACETAMOL

1. HISTORIQUE

2. INCIDENCE

2.1 En Angleterre

2.2 Aux Etats-Unis

2.3 En France

3. SUBSTANCE

3.1 Structure chimique

3.1.1 Formule

3.1.2 Nom chimique

3.1.3 Formule développée

3.2 Dénomination

3.3 Classe thérapeutique

4. FORMES GALENIQUES

5. INDICATIONS

6. POSOLOGIE

7. CONTRE-INDICATIONS

8. EFFETS INDESIRABLES

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

10. MECANISME D'ACTION

10.1 Douleur et fièvre

10.1.1 Action antipyrétique centrale

10.1.2 Action analgésique périphérique

10.2 Hypothèses de l'action du paracétamol

10.2.1 Action inhibitrice sur les COX

10.2.2 Action sérotoninergique

10.2.3 Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1

10.2.4 Action sur les β -endorphines

10.2.5 Action anti-oxydante

11. PHARMACOCINETIQUE

11.1 Absorption

11.1.1 Voie per os

11.1.2 Voie rectale

11.1.3 Voie intraveineuse

11.2 Distribution

11.3 Métabolisation

11.4 Elimination

12. GROSSESSE

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AU PARACETAMOL

1. SEUIL DE TOXICITE

2. LE RISQUE D'ATTEINTE HEPATIQUE

3. MECANISME D'ACTION

4. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

4.1 Les différents stades

4.2 Complications

4.2.1 Cardiotoxicité

4.2.2 Atteinte pulmonaire

4.2.3 Hématotoxicité

4.2.4 Atteinte digestive

4.2.5 Anomalies métaboliques

4.2.6 Atteinte rénale

4.2.7 Atteinte musculaire

5. VARIATIONS CLINIQUES

5.1 Alcoolisme

5.1.1 Mécanisme d'action

5.1.2 Alcool : facteur de risque ?

5.2 Autres inducteurs des cytochromes P450

5.2.1 Dénutrition

5.2.2 Maladies hépatiques chroniques

5.2.3 Médicaments

5.2.4 Polymorphisme génique

5.2.5 L'âge

6. GROSSESSE

7. TOXICITE A DOSE THERAPEUTIQUE?

DOSAGE DU PARACETAMOL

1. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE
 - 1.1 Les méthodes immunoenzymatiques
 - 1.2 Les méthodes chromatographiques
2. QUAND L'UTILISER

EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE

1. NOMOGRAMME DE PRESCOTT
2. NOMOGRAMME DE RUMACK-MATTHEW
3. NOUVEAUX OUTILS
 - 3.1 Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al.
 - 3.2 Adduits protéiniques du paracétamol
 - 3.3 Classification de Buckley

PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS

1. PRISE EN CHARGE INITIALE
 - 1.1 Examen clinique
 - 1.2 Examens complémentaires
 - 1.3 La décontamination digestive
 - 1.3.1 Sirop d'Ipéca
 - 1.3.2 Lavage gastrique
 - 1.3.3 Charbon activé
2. LES ANTIDOTES
 - 2.1 La cystéamine
 - 2.2 La méthionine
 - 2.3 N-acétylcystéine
 - 2.3.1 Mode d'action
 - 2.3.2 Indication
 - 2.3.3 Posologie
 - 2.3.4 Effets délétères
 - 2.4 Schémas thérapeutiques types
 - 2.4.1 Equipe des Dr Zagagnoni et Testud de Lyon
 - 2.4.2 Schéma Australien

PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AIGUËS SEVERES ET GRAVES DUES AU PARACETAMOL

1. QUELQUES CHIFFRES
2. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE
3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- 3.1 En centre spécialisé
- 3.2 Traitement encéphalopathie, prise en charge de l'œdème cérébral
 - 3.2.1 Classification de l'encéphalopathie hépatique
 - 3.2.2 L'œdème cérébral
 - 3.2.3 Traitements
- 3.3 Traitement des autres complications
 - 3.3.1 L'insuffisance rénale
 - 3.3.2 Prise en charge des infections
 - 3.3.3 Traitement de l'hypoglycémie et correction des troubles hydro-électrolytiques
 - 3.3.4 Prise en charge associée
- 3.4 Les systèmes de suppléance hépatique
- 3.5 Autres
- 4. BILAN ET CRITERES D'EVALUATION AVANT TRANSPLANTATION
 - 4.1 Bilan pré-transplantation
 - 4.2 Critères de transplantation
 - 4.2.1 Critères du King's college [62] [134] [146] [155] [160]
 - 4.2.2 Critères de Clichy- Paul-Brousse [155] [161] [162]
 - 4.2.3 Autres critères
 - 4.3 Critères pronostiques
- 5. TRANSPLANTATION
 - 5.1 Les contre-indications [53] [147]
 - 5.2 Les techniques de transplantation

ETUDE RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AU PARACETAMOL ADMISES AUX URGENCES DU CHU DE LIMOGES

- 1. OBJECTIF DE L'ETUDE
- 2. MATERIEL ET METHODE
 - 2.1 Sources des données
 - 2.2 Critères d'inclusion
 - 2.3 Critères d'exclusion
 - 2.4 Variables sélectionnées
 - 2.4.1 Le patient
 - 2.4.2 Motif d'admission et type d'intoxication
 - 2.4.3 Moyens de recours aux Urgences et types de transport
 - 2.4.4 Mode d'intoxication
 - 2.4.5 Délais de prise en charge et doses ingérées
 - 2.4.6 Données clinico-biologiques
 - 2.4.7 Thérapeutiques

- 2.4.8 Mode de sortie et durée de prise en charge
- 2.4.9 Incidence
- 2.5 Interprétations des résultats
- 3. RESULTATS
 - 3.1 Le patient
 - 3.1.1 Age et sexe
 - 3.1.2 Antécédents
 - 3.2 Motif d'admission, intoxications réelles
 - 3.3 Moyens d'appel et transport
 - 3.4 Mode d'intoxication
 - 3.5 Dose ingérée et délai de prise en charge
 - 3.5.1 Dose supposée ingérée
 - 3.5.2 Mode de prise de la dose
 - 3.5.3 Concernant le délai de prise en charge
 - 3.6 Clinique et biologie
 - 3.6.1 Clinique
 - 3.6.2 Biologie
 - 3.6.3 Paracétamolémie
 - 3.7 Thérapeutiques
 - 3.7.1 Les patients surveillés
 - 3.7.2 Le lavage gastrique
 - 3.7.3 Le charbon activé
 - 3.7.4 La N-acétylcystéine (NAC)
 - 3.7.5 Les effets secondaires de la NAC
 - 3.8 Mode de sortie et durée de prise en charge
 - 3.9 Incidence des intoxications
 - 3.10 Les intoxications graves
 - 3.10.1 Le patient
 - 3.10.2 Motif d'admission et intoxications réelles
 - 3.10.3 Moyens d'appel et transport
 - 3.10.4 Mode d'intoxication
 - 3.10.5 Dose ingérée et délai de prise en charge
 - 3.10.6 Thérapeutiques
 - 3.10.7 Clinique et biologie
 - 3.10.8 Mode de sortie et durée de prise en charge
 - 3.10.9 Incidence
- 4. DISCUSSION

- 4.1 Répartition selon l'âge et le sexe
- 4.2 Les antécédents
- 4.3 Les motifs d'admission
- 4.4 Les moyens d'appel et de transport
- 4.5 Le mode d'intoxication
- 4.6 Dose ingérée et délai de prise en charge
- 4.7 Clinique et biologie
 - 4.7.1 La clinique
 - 4.7.2 La biologie
 - 4.7.3 La paracétamolémie
- 4.8 La thérapeutique
- 4.9 Mode de sortie et durée de prise en charge
- 4.10 Incidence des intoxications
- 4.11 Proposition d'un protocole

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le paracétamol est l'un des médicaments les plus vendus au monde à la fois pour son effet antalgique mais aussi pour son effet antipyrétique. En France (d'après la CNAM) il appartient à la famille de médicaments la plus prescrite (340 millions de boîtes vendues). Devant la banalisation de l'usage des antalgiques, sa prescription a été multipliée par 2 en 10 ans. Il est également en tête de classement des médicaments les plus remboursés.

En France, les intoxications médicamenteuses restent un problème de santé publique. Le paracétamol représenterait 2 à 7 % des intoxications médicamenteuses. Il serait la 2^{ième} molécule la plus retrouvée dans les intoxications après les benzodiazépines. Sa fréquence est d'autant plus élevée qu'il est accessible rapidement et disponible sans ordonnance. Devant cette banalisation de son usage, il passe pour une molécule anodine. Le problème réside dans le fait qu'en cas de surdosage ou de prise volontaire abusive, il peut entraîner des lésions hépatiques sévères. Ces intoxications au paracétamol présentent une importante gravité potentielle dont l'évolution peut mener vers une hépatite fulminante car il existe souvent une absence de symptômes cliniques et biologiques pendant les 10 à 12 premières heures.

Notre travail va avoir pour but de faire un état des lieux des intoxications au paracétamol dans le service des Urgences du C.H.U. de Limoges.

Dans la première partie, nous aborderons les généralités concernant le paracétamol par une fiche technique sur la molécule puis nous nous intéresserons à la physiopathologie des intoxications au paracétamol. Dans la seconde partie des généralités, nous nous attarderons sur les techniques de dosage du paracétamol, sur les différents outils connus permettant d'évaluer le risque hépatotoxique. Dans la dernière partie des généralités, nous aborderons la prise en charge de ces intoxications au paracétamol.

La seconde partie de notre travail sera consacrée à une étude rétrospective descriptive menée dans le service des Urgences adultes du C.H.U. Dupuytren. Cette étude aura pour but d'analyser la prise en charge de ces intoxications au paracétamol et de les comparer aux dernières recommandations.

PARTIE I
GENERALITES

LE PARACETAMOL

1. HISTORIQUE

C'est en 1886 que fût découvert le premier dérivé du paracétamol : l'acétanilide. Cette molécule fût découverte fortuitement par l'équipe Strasbourgeoise du Pr Adolf Kussmaul en étudiant l'effet antiparasitaire du naphthalène.

Ses deux assistants, Cahn et Hepp, à court de naphthalène, décident de se réapprovisionner en pharmacie de ville. Il s'avère que le produit délivré ne présente aucune activité antiparasitaire mais il révèle une puissante activité antipyrétique. En réalité, le pharmacien leur avait délivré de l'acétanilide « père du paracétamol » et non du naphthalène. Cette nouvelle molécule est rapidement commercialisée sous le nom d'Antifébrine[®] mais l'acétanilide s'avérera très toxique.

C'est en 1889 qu'un chercheur allemand, K. Morner découvre la phénacétine (dérivé acétylé de l'acétanilide) et le paracétamol (métabolite déséthylé de la phénacétine) [1]. Mais en 1893, J. Von Mering compare les effets et les toxicités de ces deux molécules. Il en ressort que le paracétamol présente une toxicité supérieure à la phénacétine. Le paracétamol est donc délaissé pendant un demi-siècle. La toxicité rénale de la phénacétine sera démontrée quelques années plus tard.

En 1946, les études sur le paracétamol reprennent avec B. Brodie et J. Axelrod [2]. Ils démontreront en 1948 que l'acétanilide était dégradé en N-acétyl-p-aminophénol et que ce métabolite était actif contre la douleur. Ils montreront également que l'acétanilide est responsable de la formation de méthémoglobine et que l'agent responsable serait la phénylhydroxylamine et non le paracétamol. Les deux experts suggèrent donc aux industriels de remplacer l'acétanilide par le paracétamol. C'est le laboratoire Sterling-Winthrop Co qui commercialisa en 1953 le premier médicament à base de paracétamol sous le nom de Panadol[®]. En 1955, la Food and Drug Administration (FDA) autorisa la vente de paracétamol aux Etats-Unis par les laboratoires Mac Neil sous le nom de Tylenol Children's Elixir[®] (sirop pédiatrique contre la fièvre et la douleur disponible sans ordonnance) [1].



Figure 1 : Conditionnement du Tylenol[®]

Puis en 1957, les laboratoires Bottu, en France, sortent leur premier médicament à base de paracétamol sous le nom d'Algotrophyl[®] (association de paracétamol et d'antihistaminique). Le Doliprane[®] n'apparaîtra qu'en 1964 sous la propriété du laboratoire Théraplix [1].

Depuis, le paracétamol remplit les comptoirs des officines où il est commercialisé sous de nombreuses formes et de nombreux noms.

2. INCIDENCE

2.1 En Angleterre

Les intoxications au paracétamol représentent la première cause de suicide et la première cause d'hospitalisation [3]. En 1991, on dénombrait 500 morts par an d'intoxication au paracétamol [4] soit 21 % des décès [5]. Elles représentent 48 % des intoxications admises à l'hôpital [6], soit 70000 cas par an [7]. C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation [7].

En 2005, on recensait environ 150 à 200 morts par an et 5 à 20 transplantations par an. Cette diminution de la mortalité s'explique par le changement de conditionnement du paracétamol [8]. Depuis le 16 septembre 1998, une nouvelle législation limite la vente de paracétamol. Les pharmacies ne peuvent vendre que 32 comprimés par vente (mais peuvent aller jusqu'à 100 comprimés sur justification). Les magasins commercialisant le paracétamol ne peuvent vendre qu'une boîte de 16 comprimés de 500 mg par vente. En plus de cette loi, une campagne publicitaire montrant les dangers du paracétamol avait été réalisée. Ceci a eu un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité en Angleterre [9] et on a pu noter une diminution du nombre d'intoxication au paracétamol entre 1993 et 2002 [10].

2.2 Aux Etats-Unis

Le paracétamol est la drogue la plus fréquente induisant une insuffisance hépatique aiguë [11]. Cette intoxication prédomine sur la population féminine [12]. Les hépatites médicamenteuses au paracétamol représentent 39 % des hépatites aiguës [3]. Il se vend environ 1,5 millions de plaquettes par an sous plus de six cents noms commerciaux. Les intoxications au paracétamol représentent chaque année plus de 13000 consultations aux Urgences, 2000 hospitalisations et environ 100 décès (FDA 2002). Ceci est dû au fait que beaucoup de médicaments peuvent être vendus sans ordonnance et qu'un grand nombre de ces médicaments contiennent du paracétamol sans en informer le consommateur sur l'emballage.

2.3 En France

Les intoxications représentent la première cause d'hospitalisation chez les moins de 30 ans, soit 4 pour 100000 habitants par an. La fréquence est stable depuis 20 ans [13]. C'est la deuxième molécule la plus prescrite après les benzodiazépines. Dans notre pays, les suicides au paracétamol sont moins bien évalués qu'en Angleterre et aux Etats-Unis. Il n'existe pas de registres concernant les intoxications volontaires. On estime que les intoxications au paracétamol représentent 4 à 13 % des intoxications médicamenteuses admises à l'hôpital. C'est la huitième cause d'hospitalisation en réanimation toxicologique [15].

Depuis les années 80, le conditionnement est limité à 8 grammes par boîte, par l'Agence Française du médicament, ce qui diminue la gravité des intoxications aiguës. De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle de commercialisation en grande surface.

3. SUBSTANCE

3.1 Structure chimique

3.1.1 Formule

Formule brute : $C_8H_9NO_2$

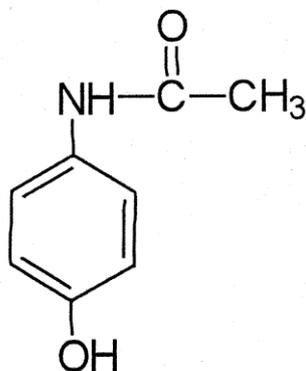
Masse molaire : 151.2 g/mol

3.1.2 Nom chimique

N-acétyl-*p*-aminophénol

3.1.3 Formule développée

La molécule est composée d'un cycle benzénique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement amide.



paracetamol

(P)

Figure 2 : Formule chimique du paracétamol

3.2 Dénomination

Le paracétamol est aussi dénommé :

Acetaminophen

Para-acétaminophénol

Hydroxy-4-acétanilide

3.3 Classe thérapeutique

Il est répertorié dans la classe des antalgiques, antipyrétiques

4. FORMES GALENIQUES

Il existe plus de 600 produits contenant du paracétamol commercialisés sur le marché sous différents conditionnements.

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

Tableau 1 : Conditionnement du paracétamol

Il peut aussi être commercialisé sous forme d'association avec un autre principe actif à visée antalgique ou antipyrétique. Le but de l'association est d'optimiser le rapport bénéfice/risque, de diminuer la posologie, d'augmenter la durée d'action et d'élargir le spectre d'efficacité. Le principal problème est l'accumulation des effets secondaires.

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

Tableau 2 : Exemples d'associations contenant du paracétamol

Les trois dernières associations ont pour but d'augmenter l'action antalgique pour des douleurs d'intensité moyenne. Il peut exister un problème d'accoutumance et de dépendance. Depuis le 15 mars 2011, les associations à base de dextropropoxyphène ont été retirées du marché afin d'être harmonisé avec les autres pays européens. Il a été montré que le dextropropoxyphène entraînait des syndromes dépressifs et augmentait le risque suicidaire.

5. INDICATIONS

Il s'utilise essentiellement dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère à modérée. Le paracétamol appartient aux antalgiques de niveau 1 d'après la classification de l'OMS [18]. Lorsqu'il est utilisé en association avec la codéine, le tramadol ou le dextropropoxyphène, il est classé dans les antalgiques de niveau 2 selon l'OMS et s'utilise pour des douleurs d'intensité modérée à intense.

Son autre indication est le traitement symptomatique de la fièvre. C'est l'antipyrétique à utiliser en première intention chez l'enfant [16].

6. POSOLOGIE

Chez l'adulte:

La dose recommandée est de 500 mg à 1 g par prise. Souvent, 3 prises par jour suffisent. Exceptionnellement, la dose peut être prolongée jusqu'à 4 g par jour. Il est impératif de respecter obligatoirement un intervalle d'un minimum de 4 heures entre deux prises. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de la douleur ou de la fièvre.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est recommandé d'observer un minimum de 8 heures entre deux prises et de ne pas dépasser 3 g par jour [19]. En cas d'hépatopathie chronique sans insuffisance hépato-cellulaire sévère, on limitera les prises à 2 ou 3 grammes quotidiens.

Chez l'enfant :

La dose recommandée est de 60 mg/kg/j, à répartir en 4 à 6 prises. Si le poids est inférieur à 38 kg, la dose maximale quotidienne à ne pas dépasser est de 80 mg/kg. Chez l'enfant de 38 à 50 kg, la dose totale de 3 g/j ne devra pas être dépassée [19].

Le paracétamol sera délivré en pharmacie sans ordonnance ou sur prescription médicale.

7. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues sont [19]:

- L'hypersensibilité au paracétamol
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère (augmentation de la demi-vie d'élimination)
- La porphyrie

La contre-indication relative est [19]:

- La phénylcétonurie (due à l'aspartame contenu dans certaines formes commerciales).

8. EFFETS INDESIRABLES

De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés comme :

- Le choc anaphylactique [20]
- L'œdème de Quincke
- L'érythème
- L'urticaire
- Le rash cutané [21]

Des cas exceptionnels ont été signalés de :

- Thrombopénie [22]
- Leucopénie
- Neutropénie

D'autres effets indésirables ont été décrits comme :

- L'asthme [23] [24]
- Le purpura vasculaire
- Le syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson [26]
- L'ulcération rectale
- L'agranulocytose
- La pancréatite aiguë [27]
- L'hépatite chronique active [28]
- L'hépatite granulomateuse [29]
- La rhabdomyolyse [30]
- L'hépatite aiguë cytolytique [26] [31]
- L'insuffisance rénale chronique [32]

Ces deux dernières complications sont sujettes à controverse. L'hépatite cytolytique a été rapportée chez des sujets alcooliques avec un probable déficit en glutathion entraînant une nécrose hépatique mais la plupart des cas pourraient être dus à un surdosage non reconnu. En ce qui concerne l'insuffisance rénale, la consommation prolongée pourrait induire une néphropathie mais cette donnée n'a pas été confirmée.

Dans tous les cas, un arrêt du traitement sera obligatoire et une consultation médicale est fortement recommandée.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il n'existe pas d'interaction alimentaire.

Le paracétamol potentialiserait l'activité anticoagulante de la Warfarine[®], s'il est pris à plus de 2 g par jour pendant au moins 4 jours. Un contrôle régulier de l'INR devra donc être associé [33]. La posologie des anticoagulants devra être adaptée pendant le traitement par paracétamol et ainsi qu'à l'arrêt de celui-ci.

Il existerait un phénomène de compétition entre le paracétamol et l'odansétron (antiémétique) qui diminuerait l'effet antalgique du 4-aminophénol [34].

Le paracétamol pourrait fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique ainsi que la glycémie par la méthode de la glucose oxydase-peroxydase [19].

10. MECANISME D'ACTION

Son mécanisme complet reste encore inconnu car beaucoup d'hypothèses ont été soulevées et restent controversées. Son mécanisme d'action est hypothétique. Le paracétamol est utilisé en thérapeutique depuis de nombreuses années pour son activité analgésique et antipyrétique. Il a été

propulsé devant les AINS et l'aspirine dans les années 60-70 car il ne présentait ni d'activité anti-inflammatoire ni d'activité antiagrégante et donc, il ne provoquait pas d'érosion du tractus digestif.

10.1 Douleur et fièvre

On sait qu'il agirait principalement au niveau du système nerveux central. D'après Aronoff et al., il bloquerait de façon réversible la cyclo-oxygénase [35]:

En empêchant la production des prostaglandines responsables de la fièvre par son action antipyrétique centrale.

En empêchant la sensibilisation des nocicepteurs périphériques par son action analgésique périphérique.

10.1.1 Action antipyrétique centrale

La fièvre est la conséquence de la modification de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Le système immunitaire va s'activer et entraîner la production et la libération de facteurs pyrogènes comme l'IL-1 et le TNF- α au niveau sanguin. Il en résultera une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique. La température augmentera par augmentation de l'AMPc libérée par les prostaglandines.

Le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines et donc limiter l'augmentation de la température.

10.1.2 Action analgésique périphérique

La douleur est la conséquence de l'activation des nocicepteurs situés dans les tissus (cutanés, musculaires, articulaires, viscéraux) par augmentation des stimuli nociceptifs. Les nocicepteurs sont activés par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α et les prostaglandines. Le message généré est transmis à la moelle épinière grâce aux fibres Ad et C ainsi qu'aux centres supérieurs par les neurones spinaux [36].

Le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines afin de diminuer la sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

10.2 Hypothèses de l'action du paracétamol

10.2.1 Action inhibitrice sur les COX

Les COX sont les cyclo-oxygénases. Elles transforment l'acide arachidonique en prostaglandine. Les prostaglandines sont des composés concernés par de nombreux processus inflammatoires comme la douleur ou la fièvre [36].

Le paracétamol inhiberait les COX 1 et 2 de manières indirectes.

Il a été prouvé récemment par Kis et al. que le paracétamol agirait plus spécifiquement sur les COX-3 par action centrale directe. Mais à ce jour, ce mécanisme demeure incertain chez l'homme.

Il a même été suggéré qu'il aurait une action inhibitrice sur la prostaglandine H2 synthase qui posséderait un site COX (site de fixation des AINS et de l'aspirine) et un site POX sur lequel se fixerait le paracétamol [37].

Robert et Marrow, quant à eux, pensent que le paracétamol bloquerait les COX 1 et 2 dans un environnement inflammatoire particulier où la concentration en peroxydes serait faible. Une augmentation des peroxydes augmenterait l'oxydation du paracétamol et donc inhiberait son action [38].

10.2.2 Action sérotoninergique

En 1991, Tjolsen et al. ont démontré que le paracétamol aurait une action sérotoninergique centrale en agissant au niveau des neurones sérotoninergiques descendant de la moelle épinière. Il entraînerait une augmentation du contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur [39] [40].

10.2.3 Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1

Le paracétamol est métabolisé en AM404 dont l'action principale est l'inhibition de l'absorption des cannabinoïdes endogènes par les neurones en inhibant les canaux sodiques. L'effet analgésique du paracétamol est prévenu par deux antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 (AM281 et SR141716A). Lorsque les récepteurs sont bloqués, le paracétamol perd son action antalgique. Le paracétamol induit donc l'anti-nociception impliquée dans le système cannabinoïde [41].

10.2.4 Action sur les β -endorphines

La propimélanocortine, qui est synthétisée, par l'hypothalamus et l'hypophyse, est à l'origine de la β -endorphine d'ACTH et des hormones mélanostimulantes. Après le clivage du précurseur, la β -endorphine est libérée dans le LCR et surtout dans le système nerveux central. Elle est sécrétée par l'hypophyse et passe dans la circulation sanguine. Le paracétamol agirait au niveau de l'hypophyse en limitant la libération de β -endorphine afin de diminuer la douleur [42].

10.2.5 Action anti-oxydante

De part sa propriété anti-oxydante, il entraînerait une réduction de l'oxydation du LDL, une diminution du risque cardio-vasculaire et une prévention de la cataracte. Une activité cardioprotectrice a été découverte dans des modèles ischémie-reperfusion myocardique [43] [44].

11. PHARMACOCINETIQUE

11.1 Absorption

11.1.1 Voie per os

Le paracétamol est totalement absorbé par passage passif au niveau de l'intestin grêle grâce à son administration sous forme ionisée [45]. Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures [46] [47]. Il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué [48]. La biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80 %. Un retard de la vidange gastrique peut retarder sa résorption [49].

Les formes solubles (effervescente, sirop, solution buvable) sont absorbées plus rapidement que les formes en comprimé.

11.1.2 Voie rectale

Le paracétamol est réabsorbé progressivement. La biodisponibilité est de 10 à 20 % inférieure à la voie orale. La courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé à libération prolongée [50].

11.1.3 Voie intraveineuse

Il s'administre sur environ 15 minutes soit sous forme de pro-drogue (proparacétamol) soit sous forme de paracétamol. 1 g de pro-paracétamol libère 500 mg de paracétamol sous l'effet d'estérases plasmatiques. Les concentrations maximales sont environ deux fois supérieures à celles obtenues après la prise d'une dose identique per os.

Après la première heure, les formes orales et intraveineuses donnent des concentrations plasmatiques identiques et leurs demi-vies d'élimination sont similaires.

11.2 Distribution

Le paracétamol ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques (inférieur à 20 %). Il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique. La concentration dans le LCR est donc proche de la concentration dans le plasma [51]. Il traverse la barrière fœto-placentaire et diffuse dans le lait maternel. Les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la dose ingérée. Il n'est donc pas déconseillé pendant l'allaitement.

Dans la salive, la concentration est sensiblement la même que dans le plasma.

11.3 Métabolisation

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90 %) [3].

Les deux principales voies de métabolisations sont [37] :

- La glycoconjugaion: elle représente 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans.
- La sulfoconjugaion: elle représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0,5 à 3 g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants.

Ces métabolites inactifs sont éliminés dans les urines en 24 heures. Environ 4 % est excrété par les urines sous forme inchangée. Le reste est métabolisé par le cytochrome P450. Chez les personnes âgées, la capacité de conjugaion n'est pas modifiée.

On sait que plusieurs isoenzymes du cytochrome joueraient un rôle dans l'oxydation microsomiale du paracétamol. C'est le cas du cytochrome P450 et des sous-types P4502E1, P4501A2 et P4503A4 [3]. Il en résulte un métabolite hautement réactif appelé N-acétyl paraquinone imine ou NAPQI. Ce métabolite électrophile se fixe par liaison chimique covalente irréversible « SH » aux macromolécules hépatocytaires. La région centro-lobulaire est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450.

Les radicaux libres sont rapidement détoxifiés grâce à leur liaison avec le glutathion réduit présent en forte concentration dans les hépatocytes [11] et éliminés dans les urines après conjugaison en cystéine et en acide p-mercaptopurique (dérivés non toxiques). Le glutathion permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines [15].

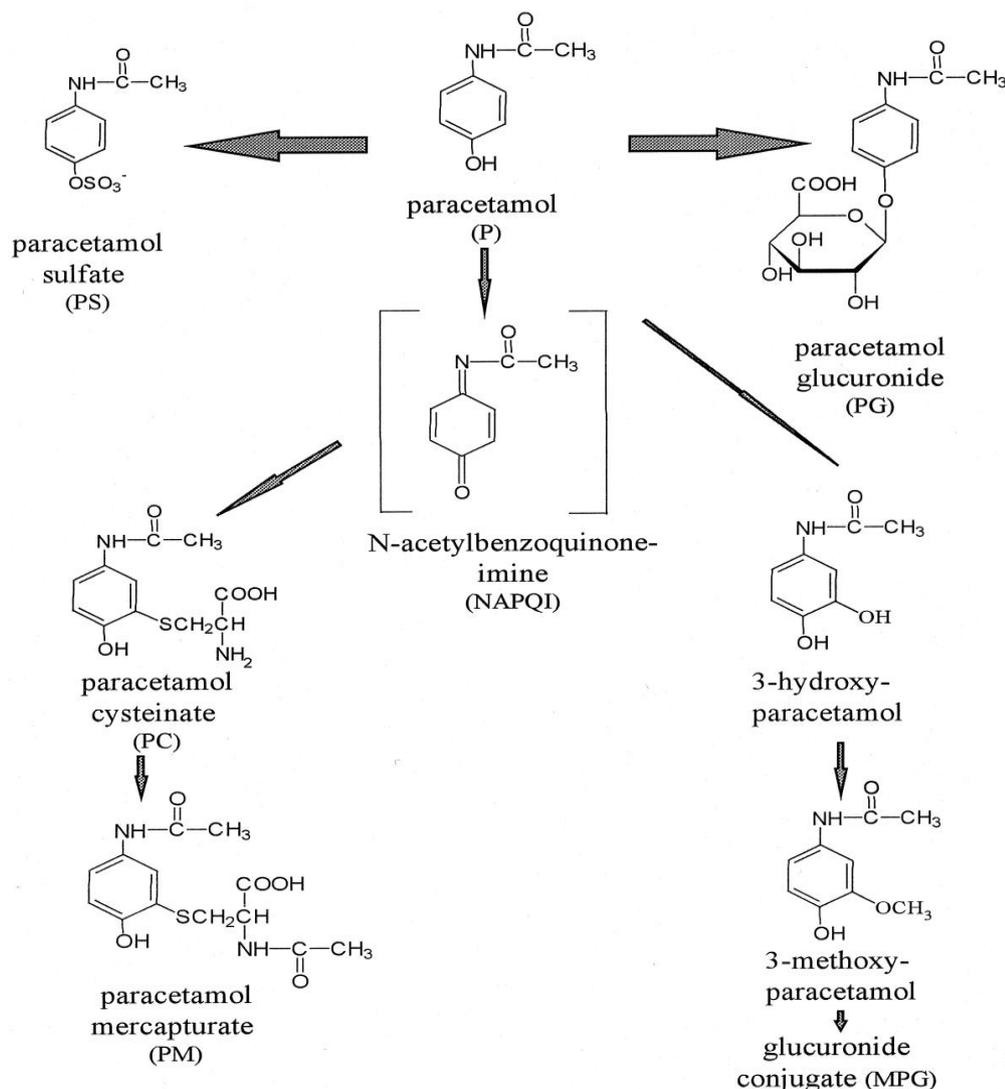


Figure 3 : Métabolisation du Paracétamol

11.4 Elimination

Elle est essentiellement urinaire. 85 à 95 % de la dose ingérée sera éliminé dans les 24 heures sous forme initiale (4 %), sous forme de dérivés sulfoconjugués (30 %) et de dérivés glycoconjugués (55 %) [15]. La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination varie de 2 heures à 2 heures 30. Il existe peu de variabilité interindividuelle. La demi-vie plasmatique n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale chronique. La demi-vie ne diminue qu'en cas de clairance inférieure à 10 ml/min. Dans ce cas, il est recommandé d'espacer les prises de 8 heures minimum sans dépasser 3 g par jour.

Pour les formes suppositoires, la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 4 à 6 heures.

12. GROSSESSE

Le paracétamol est autorisé lors de la grossesse et l'allaitement. Il n'a pas été prouvé d'effets toxiques ou tératogènes lors de la grossesse. Le paracétamol passe dans le lait maternel. La quantité excrétée est inférieure à 2% de la quantité ingérée.

Il pourrait y avoir une relation entre la prise du paracétamol au cours du premier trimestre de la grossesse et la survenue d'un risque de problèmes respiratoires ou d'asthme avant l'âge de 7 ans.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AU PARACETAMOL

1. SEUIL DE TOXICITE

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol survient pour une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg [4] :

- Si la paracétamolémie est \geq à 200 mg/l à H₄, \geq à 30 mg/l à H₁₅ ou \geq à 5mg/l à H₂₄, la probabilité d'avoir une hépatite aiguë est de 60 %.
- Si la paracétamolémie est \geq à 300 mg/l à H₄, \geq à 45 mg/l à H₁₅, la probabilité de faire une hépatite aiguë est inévitable [4].

En cas de facteur de risque, le paracétamol est toxique pour une dose de 75 mg/kg [52].

2. LE RISQUE D'ATTEINTE HEPATIQUE

Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont [53]:

- La quantité totale de paracétamol absorbée
- La concentration de paracétamol entre H4 et H16
- L'activité métabolique du système oxydase du CYP450
- La cinétique du paracétamol (toxique ou non)
- La réserve en glutathion
- La vitesse de régénération du stock en glutathion

3. MECANISME D'ACTION

Mitchell et al. ont été les premiers en 1973 à décrire la physiopathologie de l'intoxication au paracétamol [54]. Ils ont montré que l'effet du paracétamol est dose-dépendant et qu'il est fonction de l'activité des cytochromes P450 [54].

Lors d'une intoxication au paracétamol, il existe une saturation des voies de glycoconjugaison et de sulfoconjugaison hépatiques. Une production accrue de métabolites toxiques du paracétamol (NAPQI) va se créer lors du dépassement des capacités de conjugaison du glutathion. Cette métabolisation du paracétamol en dérivés toxiques (réactifs électrophiles) utilise par plusieurs isozymes des cytochromes P450 (2E1, 3A4 ou 1A2).

Lorsque la réserve intra-cellulaire en glutathion diminue de plus de 70 %, la quantité de NAPQI va donc réagir avec les cellules hépatocytaires. Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires. Cette liaison irréversible va entraîner la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif [55] car NAPQI oxyde le groupement thiol des enzymes hépatocytaires par l'intermédiaire de la calcium translocase qui augmente la concentration cytosolique de calcium et perturbe l'homéostasie calcique et entraîne la mort cellulaire. Cette nécrose intéresse surtout les zones centro-lobulaires riches en cytochromes P450.

Plusieurs hypothèses sont à l'origine de la mort cellulaire:

- Il semblerait que lorsque la cellule hépatocytaire souffre, la réponse inflammatoire augmente en mettant en jeu les cellules de Kupffer et les macrophages [56] qui auraient un rôle important dans la progression de l'hépatotoxicité en produisant et en sécrétant l'IFN- γ , les chémokines inflammatoires ainsi qu'en régulant l'expression de FasI par les cellules humérales [3], [57] et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ion superoxyde ou peroxy-nitrique) [58].
- La protéine JNK pourrait intervenir dans l'hépatotoxicité chez les souris. Son activation serait concomitante de la déplétion en glutathion réduit et l'administration d'antagoniste JNK diminuerait l'hépatotoxicité du paracétamol [59].
- La peroxydation lipidique, provenant des composés électrophiles issus de l'oxydation du paracétamol, jouerait un rôle dans la mort cellulaire [60]. L'oxydation du paracétamol, producteur des espèces réactives de l'oxygène, entraînerait une carbonylation des protéines à l'origine de leur dégradation.
- Lors de la déplétion de la réserve en glutathion, le mécanisme de mort cellulaire ferait suite à l'apoptose cellulaire par activation du TNF- α et de l'IL-1 [11].
- L'altération de la protéine Bax a été observée précocement dans les intoxications au paracétamol mais on ne sait pas si elle interviendrait dans la mort cellulaire [61].

Au niveau histologique, la nécrose centro-lobulaire peut se présenter [15]:

- Avec ou sans vacuoles cytosoliques,
- Avec un polymorphisme nucléaire,
- Avec une activité mitotique,
- Avec une stéatose.

Il est possible d'apercevoir des ponts de nécrose ou des infiltrats inflammatoires avec un collapsus du stroma.

L'élimination va être bloquée par la prolifération de la nécrose hépatique augmentant ainsi la demi-vie du paracétamol. Une demi-vie supérieure à 12 heures est signe d'insuffisance hépatocellulaire.

4. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

4.1 Les différents stades

Elles évoluent en 4 stades distincts mais les manifestations initiales des surdosages sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de l'hépatotoxicité [56].

Stade 1

Il survient entre la 30^{ième} minute et la 24^{ième} heure après le surdosage. Les symptômes comme les nausées, les vomissements, la pâleur, la léthargie, le malaise et les douleurs abdominales vont céder en 24 heures. La plupart des patients restent asymptomatique pendant cette phase. Une augmentation des transaminases dans les 12 à 16 premières heures est le signe d'une intoxication sévère.

Stade 2 [62]

Il survient entre la 24^{ième} à la 72^{ième} heure suivant l'ingestion et permet de mettre en évidence une hépatotoxicité voire une néphrotoxicité. Généralement, les symptômes du stade 1 se résolvent pour laisser place à une hépatite cytolytique dose-dépendante. En cas d'insuffisance hépatique aiguë, l'élévation des transaminases apparaît dans les 24 premières heures et perdure durant 36 heures. Lorsque le stade 2 progresse, on peut parfois observer une augmentation du temps de prothrombine, une augmentation de la bilirubine, une oligurie avec des anomalies de la fonction rénale, une pancréatite aiguë, une péricardite ou une myocardite.

Stade 3 [63]

Il intervient entre la 72^{ième} et la 96^{ième} heure avec réapparition des symptômes du stade 1 auxquels s'associent : un ictère, une hépatomégalie, une confusion, une hyperammoniémie ainsi qu'une élévation des transaminases. La nécrose hépatique aiguë apparaît mais en cas de réversibilité ne laissera pas de séquelles. Une insuffisance rénale peut s'ajouter au tableau.

Les signes d'insuffisance hépatique aiguë grave sont :

- Un temps de prothrombine (TP) inférieur à 50 %.
- L'apparition de troubles de la conscience évocateurs d'une encéphalopathie hépatique.

Certains éléments peuvent être prédictifs de la gravité :

- Une hyperlactatémie.
- Une dysphosphorémie.
- Une hypoglycémie.

Stade 4 [56]

Il évolue entre le 4^{ième} jour à la 2^{ième} semaine post-intoxication. La région centro-lobulaire est particulièrement atteinte car elle est riche en CYP450 2E1 (site maximal de production de NAPQI). L'histologie peut mettre jusqu'à 3 mois pour se normaliser. En cas de régénération complète, il n'existe pas de dysfonction hépatique. Les symptômes et la biologie se normalisent en quelques semaines. Cette insuffisance hépatocellulaire est potentiellement mortelle entre le 3^{ième} et le 10^{ième} jour. Le décès est inévitable entre le 2^{ième} et le 7^{ième} jour si la nécrose centro-lobulaire atteint plus de 60 %.

4.2 Complications

4.2.1 Cardiotoxicité

Les perturbations de la fonction cardiaque sont très rares en l'absence d'encéphalopathie hépatique [64] [65]. Il a été rapporté sur l'ECG des modifications du segment ST, de l'onde T et des signes de péricardite. Au niveau histologique, il a été remarqué des myocardites avec dommages myocardiques diffus, un œdème interstitiel pouvant être associé à des bandes de nécrose ou d'hémorragie. Des cas de bradycardie et d'endocardite ont été mentionnés.

Deux mécanismes ont été envisagés :

- Le paracétamol diminuerait les groupements sulfures et interférerait dans la production de l'oxyde nitrique ce qui occasionnerait une ischémie coronarienne [64].
- L'arythmie cardiaque pourrait précipiter les complications métaboliques et entraînerait une hypoxie, une hyperkaliémie et une acidose à l'origine des dégâts myocardiques [66].

4.2.2 Atteinte pulmonaire

Elle surviendrait exclusivement lors d'une défaillance multi-viscérale [67]. Des tableaux de SDRA ont été rapportés.

4.2.3 Hématotoxicité

Une thrombopénie est fréquente mais rarement significative en l'absence d'insuffisance hépatique et reflète surtout la sévérité des lésions hépatiques.

La méthémoglobinémie est incertaine chez l'homme et reste à confirmer [68].

4.2.4 Atteinte digestive

Des cas de varices œsophagiennes avec ascite ont été remarqués dans la littérature, sans aucune pathologie hépatique préalable associée [69].

Des cas de pancréatite ont été rapportés de physiopathologie incertaine. Cette complication reste rare en l'absence d'atteinte hépatique grave [53] [70].

4.2.5 Anomalies métaboliques

L'acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic et relève de l'inhibition de la respiration mitochondriale.

L'hypoglycémie est commune. Elle peut être un facteur de mauvais pronostic en cas de persistance [71].

L'hyperglycémie est occasionnelle. Elle est liée à une dysfonction du métabolisme du glucose par intolérance au glucose et à une dysfonction de la néoglycogénèse [72].

Les autres anomalies ne seront qu'énoncées car elles sont très rares [73]:

- Augmentation de la protéine acide sérique
- Augmentation de l'aldostérone
- Substance digoxine-like
- Augmentation de l'alpha-fœtoprotéine
- Augmentation de la carnitine et des esters d'acylcarnitine
- Augmentation de la biliprotéine
- Augmentation des facteurs de croissances hépatocytaires
- Augmentation du hyaluronate
- Altération de la synthèse de la pré-albumine
- Altération de l'élimination du galactose
- Altération du métabolisme de divers médicaments
- La 5-oxoprolinurie (= acide pyroglutamique) qui serait due à la déficience en glycine causée par la diversion lors de la synthèse de la cystéine.

4.2.6 Atteinte rénale

C'est une complication rare : elle survient chez 25 % des patients présentant une hépatotoxicité. Certaines données de la littérature parlent de 10 % en cas d'intoxication sévère et de 53 % en cas d'hépatite fulminante associée [74]. Elle serait liée à la toxicité directe du paracétamol par NAPQI sur le rein par l'intermédiaire de la prostaglandine endoperoxyde synthétase [75]. Au niveau histologique, on retrouve une nécrose tubulaire ou corticale avec des lésions de l'endothélium vasculaire et quelques cas de néphrite interstitielle.

La nécrose tubulaire aiguë proximale est la plus rencontrée avec dilatation tubulaire, collection de débris cellulaires, rupture de la membrane tubulaire, œdème interstitiel et infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire.

La clinique retrouve une oligurie, une hématurie macroscopique ainsi qu'une douleur lombaire. L'évolution vers l'anurie se fait en quelques heures nécessitant parfois le recours à l'hémodialyse.

Panos et al. ont montré que l'augmentation de la rénine plasmatique, du facteur natriurétique et de l'aldostérone sont des facteurs d'insuffisance rénale sévère [76]. L'élévation de la rénine plasmatique est un marqueur de vasoconstriction rénale car elle réduit l'excrétion des prostaglandines [77].

L'hypophosphatémie et l'hyponatrémie sont communes en cas d'atteinte rénale. Le retour à l'état initial s'effectue en 4 semaines.

4.2.7 Atteinte musculaire

L'augmentation des CPK serait associée soit à l'atteinte hépatique, soit à l'association avec d'autres toxiques (association contenant de la caféine) [78].

5. VARIATIONS CLINIQUES

5.1 Alcoolisme

5.1.1 Mécanisme d'action

L'éthanol peut être métabolisé par deux voies différentes [79]:

- la voie de l'acétaldéhyde
- la voie des cytochromes P450

5.1.1.1 La voie de l'acétaldéhyde

L'alcool est oxydé par l'alcool déshydrogénase et forme par catalyse l'acétaldéhyde [79]. Elle va stimuler le cytochrome P450 2E1 en formant des protéines adduites et entraînant l'induction des cytochromes P450 2E1.

L'alcoolisme chronique induit une réduction du pool mitochondrial de glutathion par dysfonctionnement du transport du glutathion du cytosol vers la matrice mitochondriale. Ce défaut du transport est lié à l'acétaldéhyde qui modifie la structure de la mitochondrie en augmentant l'hyperviscosité membranaire par augmentation de la synthèse de cholestérol [80] [81]. L'acétaldéhyde va provoquer un stress oxydatif au niveau de la cellule et stimuler la peroxydation lipidique (via la voie du cytochrome P450) responsable d'une altération de la mitochondrie. Cette réaction utilise les cytokines et TNF [82], [83], [84] et évolue vers la mort cellulaire par apoptose.

La peroxydation lipidique va produire des radicaux libres de dérivés alcooliques, des anions superoxydes, des peroxydes d'hydrogène, des radicaux hydroxyles. Elle va aussi activer NF- κ B et AP-1 [85].

Cette production de radicaux libres a lieu au niveau de la mitochondrie et du cytosol :

- Au niveau mitochondrial : elle a lieu au niveau des chaînes respiratoires et de la NADH-cytochrome-C-réductase sensible à la roténone (enzyme de la membrane mitochondriale).
- Au niveau cytosolique : l'acétaldéhyde est oxydé par la xanthine-oxydase qui génère l'anion superoxyde. La NAD⁺ va être transformée en NADH avec augmentation du rapport NADH/NAD⁺ responsable d'un relargage de fer sérique. Ce fer sérique va être réduit en fer ferreux responsable de la formation de peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyle.

5.1.1.2 La voie du cytochrome P450

L'alcool peut, par l'intermédiaire du stress oxydatif, augmenter l'induction du cytochrome P450 2E1 de 4 à 10 fois la normale [85]. Cette induction est corrélée à la dose d'éthanol ingérée [80]. Elle se déroule dans le réticulum endoplasmique et serait l'une des principales voies utilisées pour augmenter la concentration de NAPQI lors des intoxications au paracétamol [79].

L'alcool peut aussi être métabolisé au niveau des cytochromes P450. Il est essentiellement oxydé au niveau du P450 2E1. Sinclair montre en 2000 que les souris n'exprimant pas la protéine 2E1 auraient une sensibilité hépatique plus importante dans un contexte d'alcoolisation chronique au cours des intoxications au paracétamol [86].

D'autres isoenzymes du cytochrome P450 auraient un rôle important dans le métabolisme de l'alcool et du paracétamol [31] :

- Le cytochrome 3A4 [87], [88], [89]

Une augmentation des transaminases a été notée chez des rats éthyliques après administration de forte dose de paracétamol. Cette élévation des transaminases s'accompagne d'une nécrose centrolobulaire associée à la présence d'une stéatose et de lésions ischémiques. Au niveau histologique, on retrouve une induction du cytochrome 3A4. Cette hypothèse fût vérifiée en 1997 grâce à la découverte des TAO (triacétyloléandomycine) : inhibiteurs spécifiques des cytochromes 3A. Les TAO protégeraient des lésions induites par l'association de l'alcool et du paracétamol.

Sato, en 1985, a montré que la caféine pouvait aggraver les lésions causées par un surdosage en paracétamol en cas d'alcoolisation chronique et qu'elle induirait les cytochromes 3A.

- Le cytochrome 1A2, 2A12 et 2B [90]

L'alcool induirait d'autres isoenzymes du cytochrome P450 mais ces hypothèses restent à confirmer.

5.1.1.3 Mécanisme d'action mineur

On pense que l'alcool jouerait un rôle dans l'exacerbation de l'hépatotoxicité :

- Il diminuerait la sécrétion biliaire du paracétamol [91].
- Il fragiliserait la membrane hépatocytaire au cours des alcoolisations chroniques, diminuant ainsi la susceptibilité à l'agression toxique [92].
- Il augmenterait la liaison protéine-métabolites actifs du paracétamol au niveau hépatique [93].

5.1.2 Alcool : facteur de risque ?

L'interaction alcool-paracétamol reste très complexe et les avis sont divergents. Plusieurs études montrent que l'alcoolisme aigu protégerait des lésions hépatiques induites par un surdosage en paracétamol [31], [94], [95], [96]. Cette hypothèse serait également vérifiée chez l'alcoolique chronique.

Il existerait un phénomène de compétition des substrats entre l'alcool et le paracétamol sur le site enzymatique du cytochrome P450 2E1 lors de leur administration concomitante. Cette compétition entraînerait une moindre formation de dérivés toxiques ce qui épargnerait les réserves en glutathion et diminuerait les lésions covalentes.

L'autre hypothèse envisagée se baserait sur la relation NADH/NAD. L'alcool bloquerait les équivalents réduits NADH/NAD⁺ de la mitochondrie vers le cytosol. Ce blocage aurait pour conséquence une moindre formation de NAPQI par défaut de catalyse [94].

D'autres auteurs comme Schiodt ne sont pas persuadés de cette hypothèse. Il a montré que l'alcoolisme aigu ne serait pas un facteur protecteur [97].

Le rôle de l'alcoolisation chronique dans l'aggravation des lésions hépatiques reste à ce jour non tranché. Chez l'animal, on sait que l'alcoolisme chronique entraîne une majoration de la toxicité par induction du cytochrome P450 2E1. L'extrapolation de ces données à l'homme doit être prudente et ces hypothèses restent à confirmer. Plusieurs études menées chez l'homme n'ont pas montré d'aggravation de la toxicité hépatique chez l'alcoolique chronique [4] [31].

En revanche, il apparaît que l'alcoolisme chronique serait un facteur indépendant de toxicité et de mortalité en cas de mésusage du paracétamol [95], [98]. Lors d'une intoxication répétée au paracétamol, il existerait une augmentation du risque hépatotoxique en cas d'absorption d'alcool isolée [99].

D'autres molécules sont à priori possiblement inductrices des cytochromes pouvant entraîner des lésions hépatiques importantes lors de surdosage en paracétamol. Elles seront détaillées ci-après.

5.2 Autres inducteurs des cytochromes P450

Il existe beaucoup de controverses sur le rôle des autres molécules pouvant induire le cytochrome P450 2E1. Les preuves tangibles chez l'homme sont manquantes. Les suspicions énumérées en-dessous proviennent des études animales [100]. Il semblerait que le seuil de toxicité doit être abaissé lorsque la concentration en glutathion est diminuée ou lorsque la quantité produite de radicaux libres est augmentée [15].

5.2.1 Dénutrition

La glucuronisation hépatique est dépendante des réserves hépatiques en carbohydrates. Lors de la dénutrition, il existe une réduction du stock en glutathion pouvant aller jusqu'à l'épuisement de ces réserves en glutathion. Cette réduction du stock associée à la malnutrition prédispose à l'insuffisance hépatique aigüe. Il semblerait que ce type de patients soit à plus haut risque lorsqu'il existe des prises répétées de paracétamol. Mais l'hépatotoxicité au paracétamol chez le patient dénutri reste moins commune qu'avec l'alcool pour des doses de 4 à 10g de paracétamol [101].

L'anorexie, la boulimie et le régime végétarien peuvent entraîner une hépatotoxicité lorsqu'ils sont associés à une prise de paracétamol [15].

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) serait à l'origine de troubles métaboliques entraînant une dénutrition et favorisant l'hépatotoxicité en cas de surdosage en paracétamol [102]. La mucoviscidose serait, elle aussi, pourvoyeuse de dénutrition à l'origine d'une hépatotoxicité en cas de prise prolongée même à dose thérapeutique.

5.2.2 Maladies hépatiques chroniques

Il semblerait qu'en cas de maladie hépatique chronique, il n'existerait pas d'accumulation du paracétamol à dose thérapeutique. L'hépatotoxicité au paracétamol serait donc évitée. En cas de maladie hépatique chronique stable, il n'existe pas de contre-indication à la prise de paracétamol à dose thérapeutique. Le mécanisme le plus validé serait un ralentissement du fonctionnement des cytochromes P450 par ces maladies ayant pour conséquence une hépato-protection [103].

5.2.3 Médicaments

Certaines classes de médicaments seraient probablement inductrices des cytochromes P450 2E1. Les études sur les animaux ont permis de mettre en évidence quelques médicaments pouvant potentialiser l'effet des cytochromes P450. Quelques cas ont été décrits chez l'homme mais sans étude réelle. Cette activation enzymatique est influencée par l'hétérogénéité hépatique du système de métabolisation microsomale des drogues selon les individus [104].

Les différentes classes thérapeutiques pouvant être incriminées sont :

- Les antituberculeux : l'isoniazide, la rifampicine [105]
- Les anticonvulsivants : la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine [106]
- Les autres molécules : la zidoverdine ou triméthoprim-sulfaméthoxazole [107]

5.2.4 Polymorphisme génique

Le polymorphisme génique tendrait vers la diminution ou l'augmentation du métabolisme oxydatif du paracétamol. Le métabolisme individuel de l'alcool aurait un grand polymorphisme génique. L'expression de certains gènes induirait de façon plus massive le cytochrome P450 2E1 [108].

Il semblerait exister des variations ethniques reflétant la génétique et le climat environnemental [109]. En effet, Critchley en 1986, montre que chez les populations africaines, il existerait une réduction de l'activation métabolique du paracétamol avec une moindre excrétion urinaire de cystéine et de l'acide mercapturique. Il n'existerait pas de différence ethnique concernant la sulfuroconjugaison mais essentiellement pour la glucuroconjugaison (elle serait plus faible chez le caucasien que chez l'africain). Il démontre aussi qu'il existerait une différence significative dans la race caucasienne entre les femmes et les hommes. La sulfuroconjugaison serait augmentée tandis que la glucuroconjugaison serait diminuée chez la femme.

Tarloff montre en 1996 que l'hépatotoxicité est dépendante du sexe chez les rats et les souris. Le rat serait plus sensible à l'hépatotoxicité tandis que la souris serait plus sensible à la néphrotoxicité [110].

5.2.5 L'âge

Certains auteurs tendent à dire que l'enfant de moins de 5 ans serait plus sensible aux intoxications au paracétamol. Chez le jeune enfant, il semblerait exister une protection contre l'hépatotoxicité. Elle est due à l'augmentation plus rapide de la régénération des stocks en glutathion ainsi qu'à une très haute activité de conjugaison. Il n'existerait pas de susceptibilité à l'hépatotoxicité en cas de doses répétées [111].

6. GROSSESSE

Comme nous l'avons déjà vu dans la partie sur le paracétamol, il est autorisé à dose thérapeutique pendant la grossesse. En cas de surdosage, il n'existerait pas de risque fœtotoxique ou tératogène pour le bébé. Les antidotes doivent être débutés le plus rapidement possible lorsque le traitement est indiqué.

7. TOXICITE A DOSE THERAPEUTIQUE?

Certains auteurs soutiennent que même à posologie thérapeutique maximale de 4 grammes par jour au long cours, la dose cumulée se rapprocherait de la dose toxique surtout chez les patients au métabolisme altéré [112].

DOSAGE DU PARACETAMOL

1. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE

1.1 Les méthodes immunoenzymatiques

Elles reposent sur des anticorps spécifiques de la substance à doser : le paracétamol. En 2011, il s'agit très largement de méthodes immunoenzymatiques dans lesquelles les anticorps sont associés à une réaction enzymatique qui va produire un signal qui sera mesuré. Elles portent des noms variés (ELISA, EMIT, DRI, ...).

Ainsi, on peut dénombrer deux méthodes :

- L'EMIT (enzyme multiplied immuno assay test) : cette méthode repose sur une compétition entre le paracétamol présent dans le sérum et des molécules de paracétamol marquées (le traceur). Ce traceur est marqué par une enzyme. Le site enzymatique est masqué lors de la liaison avec l'anticorps anti-paracétamol. L'enzyme est active sur le substrat quand le traceur est libre. Elle est mesurée par ultra-violet [15].
- La FPIA (fluorescence polarisation immuno assay) : le traceur est marqué par un fluorophore. La molécule du traceur libre dépolarise de la lumière polarisée alors que les complexes anticorps-traceur ne dépolarisent pas une telle lumière. Cette méthode repose sur ce principe et c'est l'intensité de dépolarisation qui est mesurée.

Ces méthodes présentent les avantages suivants :

- Elles sont automatisables (les principaux automates commercialisés sont : Hitachi[®], Cobas-Mira[®], Architect[®], ...)
- Elles permettent d'obtenir un résultat (valeur de la concentration sérique ou plasmatique) rapidement et généralement en moins de 30 minutes.

Ce sont des méthodes d'urgence.

Par contre, ce ne sont pas des méthodes de « référence » au sens qu'elles ne sont pas « spécifiques ». Même si elles sont relativement fiables, ces méthodes reposent sur l'utilisation d'anticorps et peuvent être à l'origine de « réactions croisées ».





Figure 4 : Différents automates pouvant être utilisés.

1.2 Les méthodes chromatographiques

Ce sont des méthodes séparatives qui peuvent permettre un screening toxicologique. Ici, elles vont être appliquées au dosage spécifique du paracétamol. Généralement, elles requièrent une étape d'extraction préalable.

La technique de choix pour doser le paracétamol est la chromatographie liquide haute performance. Cette chromatographie peut utiliser, comme détection, la spectrométrie ultra-violet, ou la spectrométrie de masse.

Les intérêts des méthodes d'analyse utilisant cette technique sont :

- La spécificité (ce sont des méthodes de référence),
- La sensibilité (les concentrations pouvant être mesurées sont très faibles),
- La possibilité de dosage (après une étape d'extraction) dans des milieux autres que du plasma ou du sérum (immunoélectrophorèse du sang total *post-mortem*).

Les inconvénients sont une mise en œuvre plus coûteuse, non automatisable, et surtout plus longue.

Ce ne sont pas des méthodes d'urgence.

2. QUAND L'UTILISER

L'objectif est de confirmer l'intoxication au paracétamol et d'en définir le pronostic.

L'ingestion de paracétamol sous forme de comprimé n'est interprétable qu'à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion. En cas d'ingestion de forme liquide, comme les formes pédiatriques, le dosage est interprétable à partir de la 2^{ème} heure.

En cas de doute sur l'horaire de la prise, il est important de répéter les dosages afin de déterminer la demi-vie d'élimination du médicament en se référant aux nomogrammes validés pour les intoxications au paracétamol. Le dosage sera répété 2 heures plus tard après le premier prélèvement.

Normalement, la concentration diminue de moitié toutes les 2 heures. Si la concentration baisse peu ou pas, il existe un risque d'hépatotoxicité [113].

Une demi-vie supérieure à 4 heures est souvent un signe d'hépatotoxicité [15] [114]. La paracétamolémie à 4 heures de la prise est le dosage de référence mais ce premier dosage ne peut être un facteur pronostique. En cas de prise en charge tardive au stade d'hépatite aigüe, lorsque le dosage du paracétamol est faible ou nul, l'intoxication peut-être mise en évidence dans le sang en dosant les produits associés au paracétamol ayant une demi-vie d'élimination longue comme le dextropropoxyphène, la codéine ou la morphine [113].

Ce dosage du paracétamol va permettre d'évaluer le risque hépatotoxique à partir d'un nomogramme sur lequel seront reportées les paracétamolémies. Ci-dessous, nous allons détailler les différents nomogrammes ainsi que les outils permettant d'évaluer le risque hépatotoxique.

EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE

Le nomogramme permet de déterminer un risque toxique dans une situation analogue à celle dans laquelle il a été validé. Cet outil est valable uniquement pour une prise unique sous forme de comprimé lorsque l'horaire de la prise est connu chez un sujet en bonne santé. Il ne peut être utilisé en cas de surdosage chronique, d'ingestions répétées, de préparation à libération prolongée. Son utilisation doit être prudente en cas d'utilisation de formes liquides ou lors d'intoxication polymédicamenteuse car la cinétique peut être modifiée.

Lors de la co-ingestion, la motilité gastrique peut être réduite. Les paracétamolémies devront donc être répétées afin d'éliminer tout risque d'hépatotoxicité [53].

1. NOMOGRAMME DE PRESCOTT

Le premier nomogramme de Prescott est publié en 1976. Cet outil est une échelle semi-analogique qui permet de définir le risque d'hépatotoxicité en fonction de la paracétamolémie rapportée au délai entre l'ingestion et la réalisation du prélèvement.

Ce premier nomogramme contenait deux courbes. La première courbe passait par 200 µg/ml à H4 et 50 µg/ml à H12. La seconde courbe passait par 400 µg/ml à H4 et 150 µg/ml à H12. Les patients situés au-dessus de la courbe, passant par 400 µg/ml à H4, étaient considérés à très haut risque. En dessous de la courbe passant par 200 µg/ml à H4, les patients présenteraient un risque quasi-nul. Le risque d'hépatotoxicité serait considéré comme incertain entre les deux courbes [114].

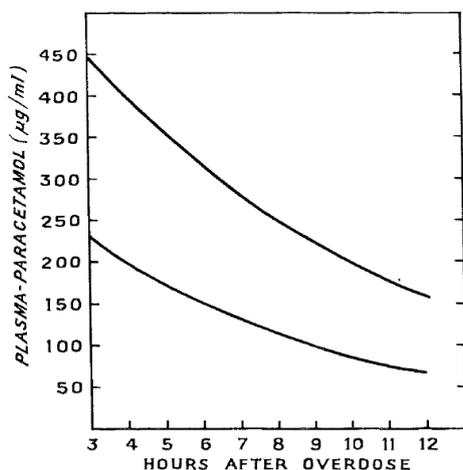


Figure 5 : Premier nomogramme de Prescott

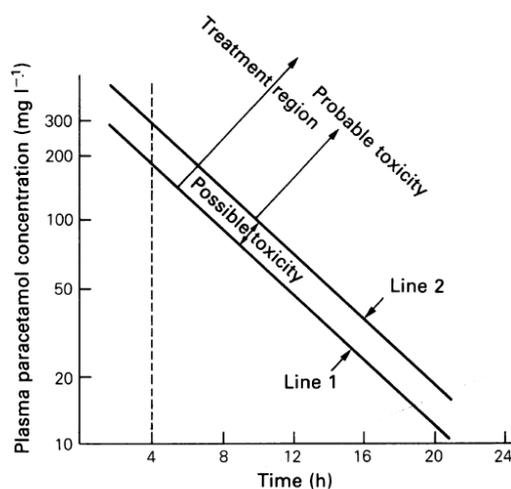


Figure 6 : Nomogramme Prescott 1983

2. NOMOGRAMME DE RUMACK-MATTHEW

Le premier nomogramme de Rumack-Matthew et al. fut élaboré en 1975. Rumack a été désigné pour réaliser un nomogramme afin de déterminer facilement le risque d'hépatotoxicité lors d'intoxications au paracétamol. Ce premier nomogramme fut publié en 1975 dans la revue Pediatrics [115].

Pour construire ce nomogramme, Rumack et al. ont réalisé des paracétamolémies initiales qu'ils ont reportés sur un graphique en inscrivant les résultats en fonction du temps d'ingestion. Pour réaliser cet outil, ils ont réunis les 30 cas d'intoxication au paracétamol publiés auxquels ils ont ajouté 34 nouveaux cas. Une ligne a été tracée afin de dépister les sujets ayant présenté une hépatotoxicité. L'hépatotoxicité était validée pour des transaminases supérieures à 1000 UI/L au cours de leur hospitalisation. Cette ligne passait par 200 µg/ml à H4 soit 1323 µmol/l et par 50 µg/ml à H12 soit 331 µmol/l. Une demi-vie de 4 heures est suggérée par la pente de la ligne. Aucune donnée cinétique n'a été utilisée pour la construction du nomogramme.

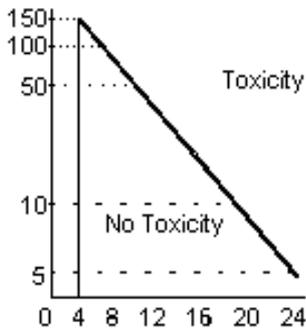


Figure 7 : Premier nomogramme de Rumack-Matthew

Food and Drug Administration exigea une réduction de 25 % de la ligne de traitement. Cette ligne passe par 150 µg/ml à H4 et par 4.7 µg/ml à H24.

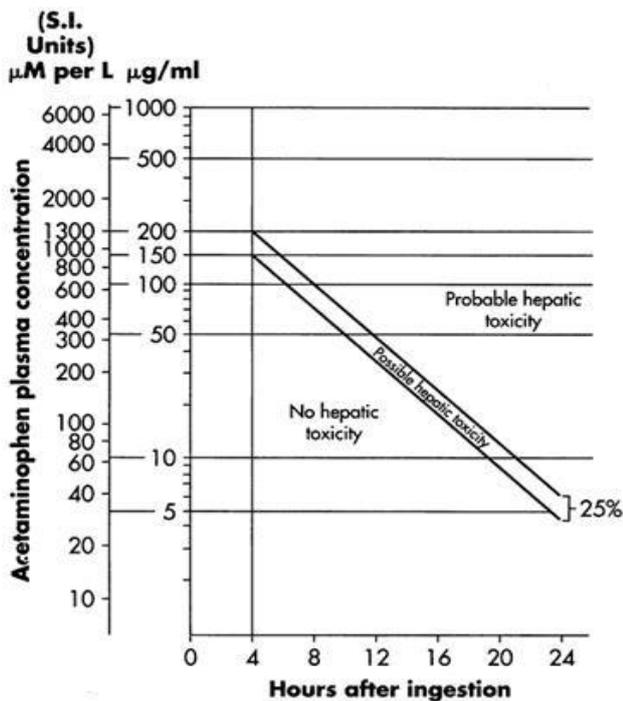


Figure 8 : Dernier nomogramme de Rumack-Matthew

Ce nomogramme n'a jamais été évalué mais son utilisation au cours du temps a montré son efficacité. Sa limite, est qu'il est une représentation très grossière du risque hépatotoxique. Il n'existe aucun consensus sur le niveau constituant la ligne de traitement. Une troisième ligne est ajoutée dans certains pays passant par 100 µg/ml à H4 (soit 660 µmol/l) parallèle aux deux lignes précédentes.

3. NOUVEAUX OUTILS

3.1 Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al.

En 2005, Sivilotti a amélioré le nomogramme pour avoir une estimation plus précise du risque hépatotoxique. Le nomogramme réalisé (superposable à celui de Rumack-Matthew) utilise la concentration initiale de paracétamol et le temps de début du traitement [115] mais sa validation reste nécessaire.

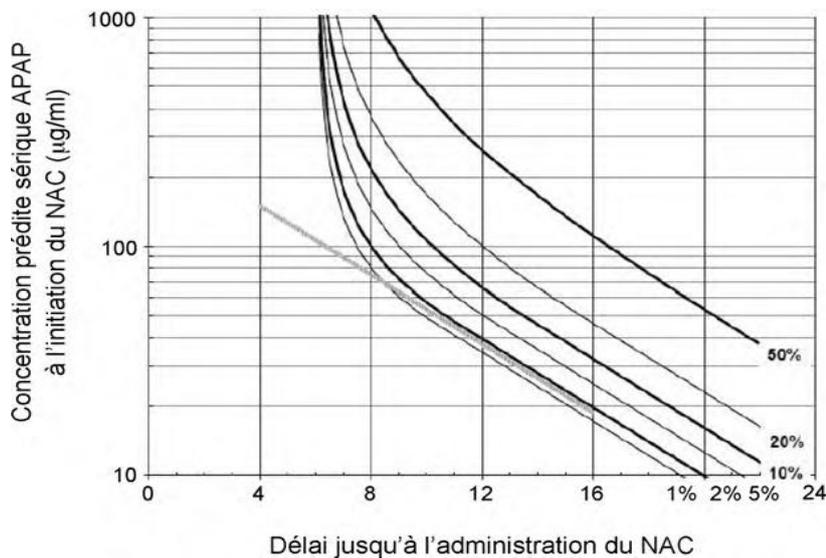
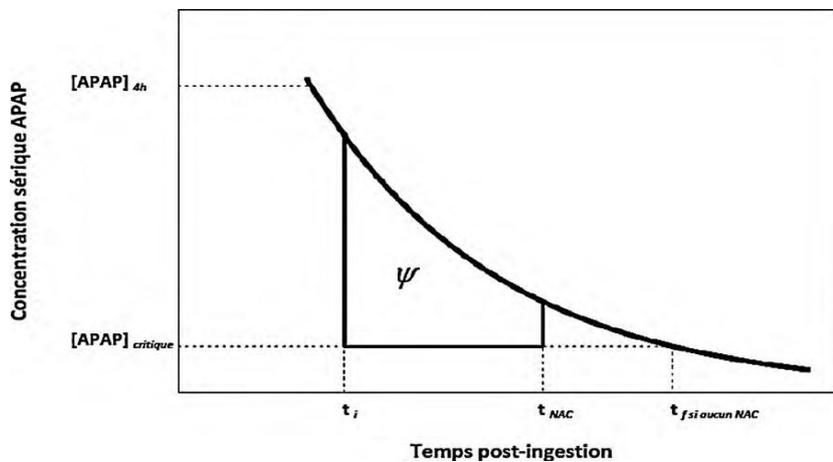


Figure 9 : Nomogramme Sivilotti et al.

Ce nomogramme résulte d'une variable appelée « ψ » représentant l'aire entre $[P]_{4h}$, $[P]_{critique}$, t_i et t_{NAC} .



$[APAP]_{4h}$ = concentration prédite de paracétamol à H4 post-ingestion unique.

$[APAP]_{critique}$ = concentration sérique de paracétamol à laquelle NAPQI est égal à son niveau de détoxification.

t_i = temps nécessaire pour épuiser les réserves en glutathion.

t_f = moment où le traitement par NAC débute ou moment où la concentration de paracétamol retourne sous le seuil critique.

Figure 10 : Variable ψ [116]

3.2 Adduits protéiniques du paracétamol

Ils correspondent à l'ensemble « NAPQI-liaison covalente-macromolécule diverse ». Ces adduits sont mesurables et quantifiables dans le sang [117]. Ils pourraient être une preuve de l'atteinte hépatique secondaire au paracétamol ainsi qu'un marqueur de sévérité de l'atteinte permettant de guider les décisions thérapeutiques. Son interprétation reste très complexe et son utilisation en pratique courante est encore loin [115].

3.3 Classification de Buckley

Ce nouveau nomogramme a été élaboré en 2005 par Martin et al. Il tiendrait compte des facteurs de risques et permettrait une prise de décision plus simple. Il débiterait à 150 mg/l de paracétamol (1000 $\mu\text{mol/l}$) à 4 heures avec une ligne diminuée de 25 % par rapport au nomogramme de Rumack-Matthew. Il est par ailleurs utilisé depuis quelques années en Nouvelle Zélande et en Australie [118].

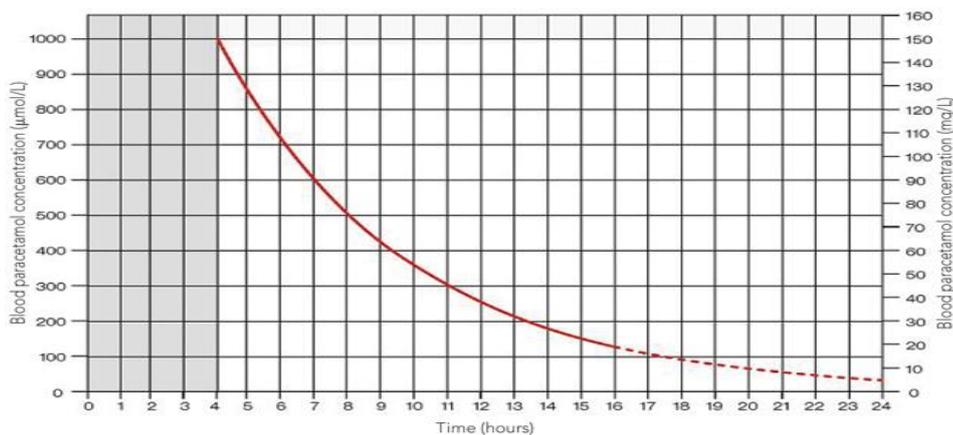


Figure 11 : Nomogramme de Beckley

PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS

1. PRISE EN CHARGE INITIALE

1.1 Examen clinique

Un patient suspect d'intoxication au paracétamol devra être pris en charge rapidement à son arrivée à l'accueil du service des Urgences.

Un examen clinique minutieux devra être entrepris. On recherchera (directement ou en cas d'impossibilité auprès d'un proche) l'horaire précis de l'ingestion, son délai par rapport à son arrivée aux Urgences, la quantité ingérée ainsi que la prise d'autres toxiques associés. La présence de trouble de la conscience impose une prise en charge en SAUV (Service d'Accueil des Urgences Vitales).

Le patient sera conditionné avec une prise de constantes et la pose d'une voie veineuse périphérique.

1.2 Examens complémentaires

Le bilan biologique réalisé comportera : NFS, TP, TCA, pH veineux, ionogramme sanguine, urémie, créatinine, glycémie, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, LDH, bilirubine totale et conjuguée. Une paracétamolémie sera réalisée à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion de paracétamol.

En fonction de l'examen clinique, il pourra être réalisé : un électrocardiogramme ainsi qu'un complément biologique comportant les lactates, une phosphorémie, une ammoniémie ainsi qu'un dosage du facteur V. Selon l'évolution, la biologie pourra être répétée jusqu'au 3^{ème} ou 4^{ème} jour [15].

1.3 La décontamination digestive

1.3.1 Sirop d'Ipéca

Il n'est plus utilisé depuis quelques années car il a été montré qu'il n'améliorait pas la morbi-mortalité lors d'ingestion massive de paracétamol [53]. De plus, son action serait plus faible que celle du charbon activé et du lavage gastrique [119] et ses effets secondaires seraient assez néfastes (vomissements, léthargie, somnolence).

1.3.2 Lavage gastrique

Le lavage gastrique est une méthode assez invasive. Il s'effectue au cours des 2 premières heures suivant l'ingestion de paracétamol. Il diminuerait de 39 % l'absorption digestive du paracétamol [15]. Mais il resterait moins efficace que le charbon activé [119].

Il a été montré que le lavage gastrique après 2 heures n'aurait aucun bénéfice clinique [55]. Il est moins recommandé en routine lorsqu'il est utilisé avec de la N-acétylcystéine orale car il diminuerait l'absorption de la NAC [120].

1.3.3 Charbon activé

Il s'utilise dans les premières heures de l'intoxication au paracétamol lorsque la dose ingérée est potentiellement toxique [55]. Il peut être administré dans les 4 premières heures suivant l'ingestion. Son efficacité serait optimale dans les 2 premières heures. Après la 6^{ème} heure son efficacité serait illusoire [120].

Le charbon activé diminuerait l'absorption du paracétamol de 52 %. Il s'utilise par voie orale en une dose unique de 1 g/kg. Il est commercialisé sous forme de solution buvable en flacon de 50 g sous le nom de Carbomix[®] ou Toxicarb[®]. La posologie habituelle est de 50 g [15]. Certaines études ont montré qu'il pouvait s'utiliser à la dose de 75 ou de 100 g [121] [122].

L'utilisation du charbon activé diminuerait l'incidence de l'hépatotoxicité. Son utilisation à 2 heures de l'ingestion requerrait une moindre quantité de NAC intraveineuse [120]. L'alcool et l'estomac plein réduiraient l'action du charbon activé. Son association au lavage gastrique n'aurait pas montré d'efficacité car la procédure s'allonge et entraîne un retard pour débiter l'antidote [121].

2. LES ANTIDOTES

L'antidote est un médicament dont l'action spécifique est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou au niveau des cibles spécifiques et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication ou en facilite la prise en charge [123].

Dans le cadre du paracétamol, plusieurs antidotes ont été utilisés avec le temps mais un seul antidote est particulièrement utilisé en pratique courante en France, c'est la N-acétylcystéine.

Les drogues les plus utilisées depuis 1973 sont la méthionine, la cystéamine et la N-acétylcystéine. Elles sont toutes les trois porteuses de groupement SH qui est un précurseur du glutathion.

Dans la suite nous allons pour chaque antidote énumérer l'efficacité, le mécanisme d'action ainsi que les effets secondaires.

2.1 La cystéamine

Encore appelée β -mercaptoéthylamine, elle reste peu utilisée du fait de ses effets secondaires gastro-intestinaux et neurologiques (système nerveux central). Cet aminothiols stable résulte de la dégradation de la cystéine (acide aminé). [15] [123]

Elle permet une réduction de l'oxydation du paracétamol par inhibition de la cytochrome P450-réductase. C'est une molécule radioprotectrice qui protège des effets ionisants des radiations et des agents alkylants mimétiques. [124]

Son effet serait supérieur à la méthionine et elle serait efficace jusqu'à la 10^{ème} heure après un surdosage en paracétamol. Elle protégerait de la nécrose hépatique ainsi que de l'alkylation des protéines cellulaires hépatiques. [15] [125]

2.2 La méthionine

Encore appelée S-adenosyl-1-méthionine (acide aminé essentiel), elle augmenterait la synthèse hépatique du glutathion afin de réduire la déplétion hépatique et plasmatique causées par un surdosage en paracétamol. Ce précurseur du glutathion est transformé en méthionine-adenosyltransférase et participe à 3 types de réactions :

La transméthylation : par son groupe donneur de méthyl, elle intervient dans la transformation de la S-adenosylhomocystéine utile à la fabrication de l'homocystéine et de la méthionine. [11]

La trans-sulfuration : La cystathionine (produit de la transformation de l'homocystéine par la vitamine B6 et la cystathionine-β-synthase) est transformée en cystéine par la γ-cystathionase. La cystéine va subir plusieurs réactions ATPase-dépendantes pour former le glutathion.

L'aminopropylation : La S-adenosylméthionine est décarboxylée en polyamine intervenant dans la régénération du stock de méthionine.

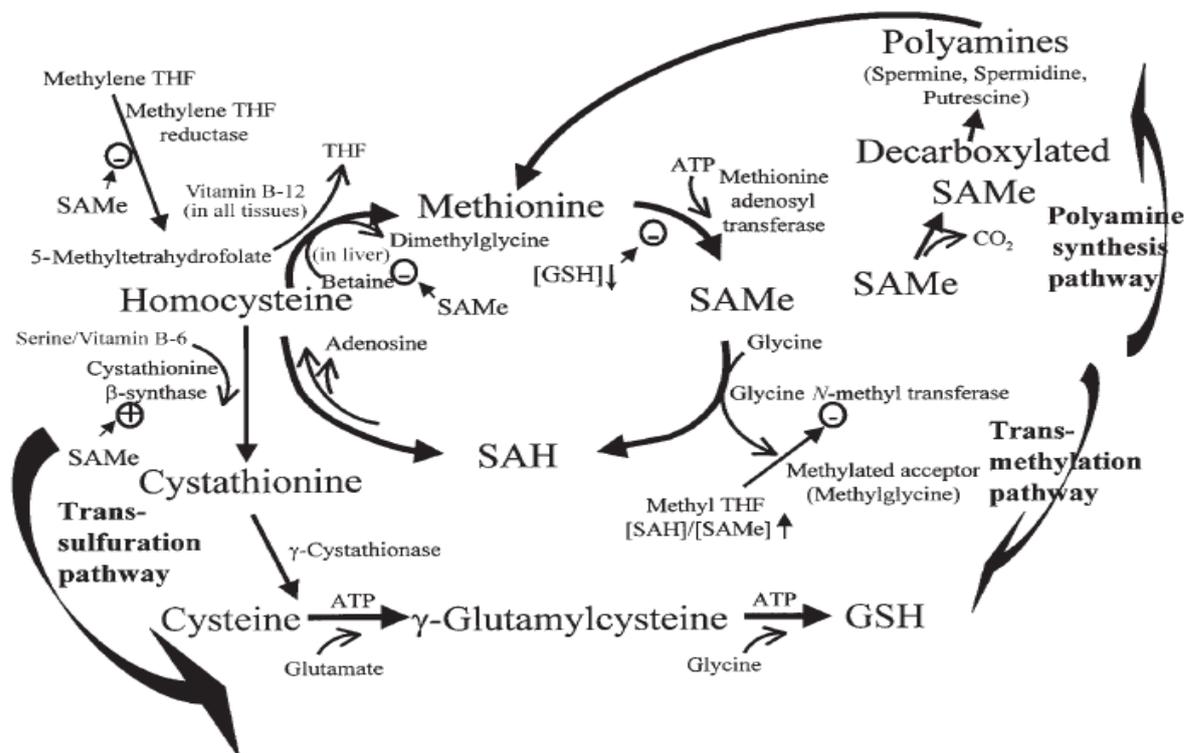


Figure 12 : Biosynthesis and metabolic pathways of S-adenosylmethionine (SAMe) [128].

Son utilisation per os sera réalisée chez un patient conscient ne présentant pas de vomissements, à la dose de 36 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures soit une dose totale de 648 mg/kg [126]. Son principal avantage est son faible coût et sa facilité d'administration. Elle est surtout utilisée lorsque la voie intraveineuse est impossible ou en cas d'intolérance à la NAC [127].

Son efficacité serait similaire à la NAC lorsqu'elle est utilisée dans la 1^{ère} première heure suivant l'ingestion [11]. Son administration tardive (après la 10^{ème} heure) pourrait entraîner une aggravation de l'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant des troubles hépatiques [15]. Son association à la NAC pourrait être intéressante pour les prises en charge tardives sans signes hépatiques [128].

2.3 N-acétylcystéine

2.3.1 Mode d'action

La N-acétylcystéine a été utilisée pour la première fois en 1974 par Prescott LF. Cet antidote apporte, dans le plasma, de la cystéine qui est un précurseur du glutathion intracellulaire. Elle fournit des radicaux libres SH mais c'est aussi un chélateur des radicaux libres [15].

Le glutathion est utile pour neutraliser la N-acétyl- ρ -benzoquinone imine issue de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P450 2E1. Lors d'une intoxication au paracétamol, le glutathion est consommé. La NAC sert à reconstituer le stock en glutathion grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuroconjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en métabolite non toxique [15] [129]. Elle aurait probablement un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques [130]. Il semblerait qu'elle agisse comme un antioxydant prévenant les réactions inflammatoires et la formation des micro-thrombi au niveau de la microcirculation [128]. La NAC augmenterait l'apport d'oxygène et son extraction périphérique. Ces deux dernières données auraient un rôle important dans l'efficacité du traitement tardif. Elle pourrait aussi prévenir la production de radicaux libres d'oxygène activés. En effet, ces radicaux sont produits par conversion de la xanthine déshydrogénase et de la xanthine oxydase lors de la prise de paracétamol. Ils oxydent les groupements thiols et réduisent la contractilité myocardique [131].

2.3.2 Indication

L'indication de l'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie. Ce dosage du paracétamol doit être effectué en urgence et reporté sur le nomogramme prédictif de Prescott [126] [132] [133]. Son administration sera réalisée le plus précocement possible dès que la dose ingérée est supérieure à 4-5 g ou 150 mg/kg chez l'adulte [15] [134].

La NAC procure une protection complète contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le décès lorsqu'elle est administrée dans les 8 premières heures (per os) suivant le surdosage [135] ou dans les 12 premières heures (intraveineux) avant le pic de transaminases [4] [62] [120]. Il n'existerait pas de différence d'efficacité du traitement antidotique lorsqu'il est débuté avant la 4^{ème} heure ou entre la 4^{ème} et la 8^{ème} heure [136]. En cas de prise en charge tardive (supérieure à 8 h), la NAC doit être administrée sans attendre les résultats de la paracétamolémie car ces formes sont plus susceptibles d'évoluer vers une hépatotoxicité [130].

Lorsque la dose ingérée est inconnue ou imprécise, le traitement sera débuté immédiatement et poursuivi en cas de paracétamolémie prélevée à la 4^{ème} heure dans la zone de risque hépatotoxique ou en cas de calcul de la demi-vie plasmatique supérieur à 4 heures [15].

Chez les malades utilisant un traitement inducteur enzymatique du cytochrome P450, le traitement par NAC doit être poursuivi si la paracétamolémie atteint 70 % voire même 50 % des limites indiquées par le nomogramme plasmatique. Il en est de même pour les patients alcooliques, les déficitaires en glutathion, les dénutris et les femmes enceintes [15] [137].

L'administration de la NAC doit être envisagée après une intoxication (même si la paracétamolémie est basse ou indétectable) si le malade présente des signes d'insuffisance hépatique avec acidose, allongement du temps de prothrombine (TP) ou encéphalopathie [15] [137]. Il apparaît même efficace en cas d'hépatite aiguë grave non liée au paracétamol.

2.3.3 Posologie

2.3.3.1 Forme orale

La voie orale est privilégiée aux USA depuis 1970. La NAC per os est commercialisée en France sous forme de granulés pour solution buvable (Mucomyst[®], Fluimicil[®]) ou aérosol (Mucomyst[®]).

La forme la plus utilisée est les granulés en sachets à 200 mg de NAC [138].

Le protocole le plus utilisé consiste en l'administration de :

Une dose de charge de 140 mg/kg

Puis 70 mg/kg toutes les 4 heures (soit 17 doses à 70 mg/kg)

Soit une dose totale de 1330 mg/kg en 72 heures.

Les granulés se dilueront dans des sodas ou des jus de fruit avec une dilution de 1 pour 3. En cas d'administration par sonde gastrique, la dilution à 5 % se réalise avec un soluté isotonique au sérum [15]. Les effets secondaires les plus rencontrés avec la forme orale sont les troubles digestifs surtout marqués par les vomissements [126].

2.3.3.2 Forme intraveineuse

Elle se présente en flacon de 5 g/25 ml. Elle s'utilise en solution diluée dans du glucosé à 5 %. Elle se conserve 24 heures, sous forme diluée, à température ambiante. Les flacons non ouverts se conservent à l'abri de la lumière [138]. En France, elle est commercialisée principalement sous le nom de Fluimicil[®].

La forme intraveineuse est surtout utilisée en Europe notamment au Royaume Uni (depuis 1970), au Canada et en Australie. Cette voie est à privilégier en cas d'insuffisance hépatique, de vomissements, de pancréatite et d'occlusion intestinale.

Le protocole utilisé généralement consiste en l'administration de [15] [62] [120] [123] [139]:

150 mg/kg de NAC en 15 minutes dans 250 ml de G5 %

Puis 50 mg/kg en 4 heures dans 500 ml de G5 %

Puis 100 mg/kg en 16 heures dans 1000 ml de G5 %

Soit un total de 300 mg/kg en 20h15.

La première dose de charge peut être étendue à 1 heure et permet d'éviter une réaction anaphylactoïde en ralentissant la vitesse de perfusion.

Un autre protocole proposé par Bronstein et al. consiste en l'administration de NAC sur 48 heures [15]:

Une dose de charge de 150 mg/kg

Puis 70 mg/kg toutes les 4 heures (soit 17 doses à 70 mg/kg)

Soit un total de 1330 mg/kg en 48 heures.

En cas de signes d'hépatite cytolytique, la NAC sera poursuivie à 150 mg/kg/j jusqu'à normalisation des symptômes et de la biologie [62].

2.3.4 Effets délétères

Même si la NAC est mieux tolérée que la cystéamine et la méthionine, elle n'est pas dénuée d'effets secondaires. L'administration de la NAC sans confirmation par une paracétamolémie conduit à de nombreux traitements inutiles qui exposent le malade à la survenue d'effets secondaires pouvant être parfois sévères. Les effets indésirables sont d'autant plus fréquents que le patient n'est pas intoxiqué. Ce traitement est à réserver aux patients justifiant d'un antidote avec une paracétamolémie détectable adaptée au nomogramme [114].

Les principaux effets secondaires rencontrés sont :

- Les vomissements :

Ils seraient présents chez 33 % des patients bénéficiant d'un traitement oral. En cas de vomissements dans la première heure de traitement, il est nécessaire de redémarrer le protocole. Les vomissements pourront être contrecarrés en utilisant des antiémétiques sérotoninergiques 5-HT₃ comme le granisétron ou l'ondansétron dont le plus connu est le Zophren[®] [15] [120].

- La réaction anaphylactoïde :

Elle serait présente chez 10 à 15 % des patients ayant un traitement par NAC intraveineux. La NAC à un effet dose-dépendant lié à la dose de charge car la concentration plasmatique maximale est atteinte rapidement [114] [140]. Elle surviendrait dans un délai de 15 à 75 minutes après le début de la perfusion. Sa résolution spontanée surviendrait en 30 minutes. Pour diminuer le risque de réaction anaphylactoïde, il suffirait de diminuer la vitesse de perfusion lors de la première dose de charge en allongeant le temps de la perfusion de 15 à 60 minutes [15] [114] [139]. Lorsque les symptômes disparaissent, la perfusion pourra être reprise à une dose inférieure. Cette réaction anaphylactoïde ne serait pas due à un mécanisme immuno-allergique mais plutôt à une histamino-libération non spécifique [141]. Elle regroupe au niveau clinique : les nausées, l'urticaire, le prurit, les bouffées vasomotrices et le rash maculo-papuleux [114].

- Le traitement des effets indésirables :

Lors d'un flush, il est impératif de réduire le débit de la perfusion. En cas de prurit, d'urticaire, les Américains préconisent un traitement par diphenhydramine. En France le traitement le plus utilisé est la dexchlorphéniramine (Polaramine[®]) qui est un anti-H1.

Des effets secondaires plus sévères peuvent survenir à hauteur de 2 à 3 %. Ce sont pour exemples : l'angio-œdème, le bronchospasme, le collapsus pouvant aller jusqu'au décès [114]. En cas d'angio-œdème, l'arrêt de la perfusion est impératif. Un traitement par diphenhydramine intraveineux à dose de 1mg/kg ou de dexchlorphéniramine est préconisé. Lors d'hypotension et de symptômes respiratoires, la voie orale est à privilégier. En cas d'utilisation de la voie intraveineuse, on pourra débiter la diphenhydramine à 1 mg/kg puis la cimétidine à 5 mg/kg associées à l'éphédrine à la dose de 0,5 mg/kg ainsi qu'un monitoring continu avec une hospitalisation en soins intensifs [120].

La seule précaution à prendre avant de débiter un traitement par NAC, est de s'assurer que les patients ne présentent pas un terrain asthmatique car ces patients présentent des effets indésirables plus fréquents que dans la population générale mais ils ne sont pas pour autant plus graves [141].

Il a été montré que la NAC pouvait diminuer de façon significative le temps de prothrombine en l'absence d'anomalies hépatiques ou d'hémostase préalables. Cette baisse ne s'accompagne pas de modifications significatives des transaminases et n'a donc aucune conséquence clinique [142].

2.4 Schémas thérapeutiques types

2.4.1 Equipe des Dr Zagagnoni et Testud de Lyon

Lors de la prise en charge d'une intoxication au paracétamol avant la 10^{ème} heure il est préconisé:

D'administrer 50 g de charbon activé végétal si le délai depuis l'ingestion inférieur à 1 heure.

De prélever en urgence une paracétamolémie ; d'attendre H4 si le patient se présente avant et dès H2 si une forme liquide est ingérée.

De débiter la NAC IV si la paracétamolémie est supérieure ou égale à la ligne de risque probable du nomogramme et utiliser la ligne de risque possible en cas d'imprécision sur l'horaire exact et répéter le dosage.

Qu'en l'absence de dosage disponible avant H10, la NAC ne sera débiter que si la dose supposée ingérée est supérieure ou égale à 175 mg/kg ; la perfusion sera arrêtée si la paracétamolémie revient inférieure au seuil d'hépatotoxicité [114] [141].

2.4.2 Schéma Australien

Lors de l'admission avant la 1^{ère} heure, il est préconisé: d'administrer le charbon activé, de mesurer la paracétamolémie à H4 et de se référer au nomogramme de Buckley. Si la paracétamolémie est au-dessus de la ligne la NAC sera débiter.

Lors de l'admission entre la 1^{ère} et la 8^{ème} heure, il est préconisé: de mesurer la paracétamolémie à H4 et de se référer au nomogramme de Buckley. Si la paracétamolémie est au-dessus de la ligne la NAC sera débiter.

Lors d'une admission après la 8^{ème} heure, il est préconisé: d'administrer immédiatement la NAC et de mesurer la paracétamolémie et les transaminases:

- Si la paracétamolémie est en-dessous de la ligne et que les transaminases sont normales: la NAC sera arrêtée.
- Si la paracétamolémie est en-dessous de la ligne et que les transaminases sont élevées ou que la paracétamolémie est supérieure à la ligne: le protocole NAC sera poursuivi et les transaminases seront mesurées à la fin du protocole. Si le contrôle des transaminases est normal: le traitement sera arrêté. S'il est élevé: la NAC sera poursuivie et le patient sera monitoré [118].

En cas d'ingestions répétées: la paracétamolémie et les transaminases seront mesurées.

- Si les transaminases sont normales et/ou que la paracétamolémie est inférieure à 120 µmol/l: aucun traitement ne sera requis.
- Si les transaminases sont élevées et que la paracétamolémie est haute: la perfusion de NAC sera débiter et la biologie sera renouvelée à la 8^{ème} heure.
- Si les transaminases sont stables ou normales: le traitement sera arrêté.
- Si les transaminases sont élevées: la NAC sera continuée, les transaminases seront surveillées toutes les 12 heures et les investigations pourront être élargies [118].

PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AIGUËS SEVERES ET GRAVES DUES AU PARACETAMOL

1. QUELQUES CHIFFRES

L'incidence de l'insuffisance hépato-cellulaire aiguë est de 6 cas par million de personnes par an [143]. Aux Etats-Unis, elle représente 2800 cas par an dont 46 % sont dues au paracétamol. Les Etats Unis ont dénombré 60000 cas par an d'intoxication au paracétamol nécessitant 26000 hospitalisations par an dont 1 % ont développé une encéphalopathie ou un trouble de la coagulation. Ces intoxications à l'acétaminophène représentent 500 décès par an dont 20 % sont liés à une intoxication accidentelle [144].

En France, les hépatites fulminantes représentent 10 % des indications de transplantation soit plus de 3000 cas sur les 12 dernières années [145]. Il faut savoir que la survie moyenne après une transplantation hépatique, lors d'une intoxication au paracétamol, oscille entre 60 et 80 % à 1 mois. Selon le registre européen des transplantations hépatiques, la survie à 1 et 5 ans est respectivement de 69 et 63 % [146] [147].

2. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

L'hépatite fulminante et sub-fulminante ont une clinique et un pronostic différent [148]. C'est en 1946 que fût décrite pour la première fois deux formes d'hépatites par Lucke et Mallery sous le nom de forme fulminante (évolution rapide) et sub-fulminante (évolution plus lente).

Trey et Davidson du King's College Hospital de Londres, quant à eux, décrivent en 1970 l'hépatite aiguë grave sous le terme de « fulminant hepatic failure ». Elle se définissait comme une insuffisance hépatique sévère pour laquelle, l'encéphalopathie hépatique apparaissait dans les 8 premières semaines suivant l'apparition des premiers symptômes chez un patient indemne de toute maladie hépatique antérieure [149].

Deux nouveaux termes sont proposés afin d'affiner la définition de Trey et Davidson. La « fulminant hepatic failure » regroupant l'ancienne définition et la « late-onset hepatic failure » se définissant comme une insuffisance hépatique dont l'encéphalopathie associée apparaît dans les 8 à 26 semaines après l'apparition des premiers symptômes.

Devant cette nouvelle définition manquant de spécificité, une nouvelle nomenclature est proposée par l'hôpital Beaujon de Paris. Elle tient compte de l'intervalle de temps entre l'apparition de l'ictère et l'apparition de l'encéphalopathie. La « fulminant hepatic failure » se définit comme une insuffisance hépatique aiguë dont l'encéphalopathie se développe dans les deux premières semaines par rapport à la date de survenue de l'ictère. La « sub-fulminant hepatic failure » se définit par une latence de 2 à 12 semaines entre l'apparition de l'ictère et de l'encéphalopathie.

Une nouvelle nomenclature est proposée en 1986 : l'hépatite aiguë sévère définit une hépatite aiguë avec un TP inférieur à 50 % survenant sur un foie sain. L'hépatite aiguë devient grave quand une encéphalopathie s'y associe. Cette hépatite aiguë grave, en fonction du temps d'installation, se divisera

en hépatite aiguë fulminante (où le délai ictère-encéphalopathie sera de 2 semaines) et en hépatite sub-fulminante (où le délai sera compris entre 2 et 12 semaines).

En 1993, O'Grady et le King's College Hospital séparent l'insuffisance hépatique aiguë en 3 catégories auxquelles correspondraient des survies différentes [150] [151]:

- « Hyperacute liver failure » ou insuffisance hépatique hyperaiguë où l'encéphalopathie apparaît dans les 7 premiers jours.
- « Acute liver failure » ou insuffisance hépatique aiguë où l'encéphalopathie apparaît entre le 8^{ème} et le 28^{ème} jour.
- « Subacute liver failure » ou insuffisance hépatique aiguë où l'encéphalopathie apparaît entre la 5^{ème} et la 12^{ème} semaine.

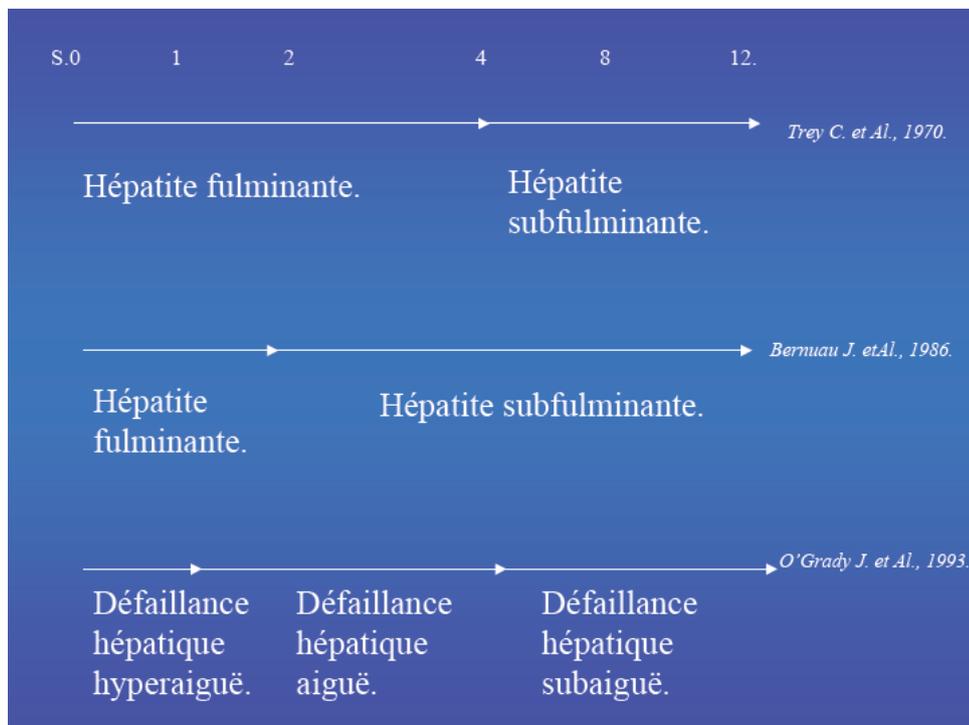


Figure 13 : Nomenclature des insuffisances hépatiques aiguës

3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

3.1 En centre spécialisé

Les patients présentant une hépatite fulminante doivent être pris en charge le plus rapidement possible dans un centre spécialisé. Le patient doit être géré en Réanimation médicale à proximité d'un service de transplantation hépatique [150].

Si le centre accueillant le patient ne bénéficie pas d'un service de transplantation, le transfert devra être le plus précoce possible en utilisant si besoin le mode aérien (vol en basse altitude). Il faut savoir que la mortalité avant transplantation augmente significativement avec la profondeur du coma au moment de l'admission.

3.2 Traitement encéphalopathie, prise en charge de l'œdème cérébral

3.2.1 Classification de l'encéphalopathie hépatique

Trey et Davidson ont défini plusieurs stades [146]:

- stade 1 : ralentissement idéo-moteur
- stade 2 : astérisis ou flapping tremor
- stade 3 : confusion
- stade 4 : coma
 - stade 4.1 : réaction à la stimulation vocale
 - stade 4.2 : absence de réaction à la stimulation vocale mais réaction adaptée aux stimuli nociceptifs
 - stade 4.3 : absence de réaction à la stimulation vocale mais réaction non adaptée aux stimuli nociceptifs
 - stade 4.4 : mort encéphalique

3.2.2 L'œdème cérébral

En cas d'encéphalopathie hépatique, certaines molécules (notamment l'ammoniaque) issues de l'absorption intestinale ne peuvent pas être métabolisées au niveau hépatique. Elles s'accumulent dans la circulation sanguine et vont franchir la barrière hémato-encéphalique et y favoriser l'accumulation de glutamate au niveau des astrocytes et du cortex cérébral. En cas d'insuffisance hépatique aiguë, il existe un haut débit sanguin cérébral dû à une mauvaise autorégulation du débit cérébral par difficulté de réponse aux modifications de la pression artérielle sanguine. Il en résulte une augmentation de l'osmolalité intracérébrale entraînant des mouvements d'eau responsable de cet œdème [146] [152].

3.2.3 Traitements

3.2.3.1 Mesures générales

L'objectif est de maintenir une pression intracrânienne (PIC) inférieure à 20 mmHg. Pour cela, plusieurs mesures doivent être appliquées [144] [153]:

- La lutte contre l'hyperthermie,
- Eviter la gêne au retour veineux jugulaire,
- L'oxygénation adéquate (pour une PaO₂ > 60 mmHg),
- La normocapnie (pour une PaCO₂ maximale à 35 mmHg),
- La prophylaxie des convulsions,
- Le maintien d'une volémie optimale pour une PPC ≥ 70 mmHg,
- La sédation, l'analgésie voire la curarisation,
- L'élévation de la tête du lit à 30°,
- La lutte contre les variations tensionnelles.
- Le repos dans une chambre au calme

3.2.3.1.1 L'osmothérapie

Le Mannitol[®] est le traitement de première intention. C'est un diurétique osmotique intraveineux qui permet de réduire l'œdème cérébral en conduisant à une mobilisation d'eau vers le secteur intra-vasculaire ainsi qu'une réduction du contenu en eau du tissu cérébral [153]. En France, il est considéré comme le traitement de référence même si son efficacité commence à être remise en cause. La posologie recommandée est de 0,25 à 2 g/kg par voie intraveineuse sur 30 à 60 minutes.

Le sérum salé hypertonique, l'indométacine et la phénytoïne (Di-Hydan[®], Dilantin[®]) ont montré leur efficacité dans la lutte contre l'œdème cérébral [146].

3.2.3.2 Hypothermie thérapeutique

L'hypothermie provoquée à 33°C permettrait de réduire la congestion, améliorerait la synthèse du glucogène, la régénération hépatique et réduirait l'œdème cérébral. Elle permettrait de diminuer la PIC ce qui aurait pour conséquence une diminution du débit cérébral, de l'index cardiaque ainsi que le recours à un support par Noradrénaline[®]. L'hypothermie agirait sur la pression de perfusion cérébrale en inhibant la glutamine synthétase au cours de l'hyperammoniémie [152].

3.3 Traitement des autres complications

3.3.1 L'insuffisance rénale

Le paracétamol entraîne, le plus souvent, une toxicité rénale avec nécrose tubulaire aiguë. L'épuration extracorporelle ne montrerait pas d'intérêt car la clairance corporelle totale du paracétamol est très élevée (à 350 ml/min). Au-delà de 24 h, six à huit heures d'hémodialyse élimine seulement 10 % de la dose ingérée [15] [174]. Le meilleur traitement reste la NAC avec élimination des produits néphrotoxiques. Si les besoins sont réels, l'hémofiltration continue pourra être discutée.

3.3.2 Prise en charge des infections

Les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë au paracétamol sont des patients fragiles prédisposés aux infections. Les infections les plus répertoriées seraient d'origine bactérienne (cocci gram + et bacilles gram -). La moindre infection peut entraîner une aggravation de l'encéphalopathie. C'est pour cela qu'il est impératif de respecter les règles d'hygiène ainsi que de lutter contre l'infection [154].

3.3.3 Traitement de l'hypoglycémie et correction des troubles hydro-électrolytiques

Lors de l'insuffisance hépatique aiguë, il existe une dysfonction de la glycolyse et de la glyconéogénèse entraînant une insulino-résistance. Il est donc très important de surveiller les glycémies capillaires et d'apporter systématiquement dans les perfusions du glucose (G10 %) afin de lutter contre l'hypoglycémie.

L'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie devront être dépistées et corrigées [146].

3.3.4 Prise en charge associée

Il faudra, bien évidemment, traiter tout œdème pulmonaire et tableau de SDRA. Les troubles du rythme ne seront pas à minimiser et devront être dépistés et corrigés.

La coagulation intravasculaire disséminée, qui peut apparaître en cas d'insuffisance hépatocellulaire terminale, devra être guettée et traitée. Les transfusions de plasma frais congelé et de facteur VII recombinant sont à éviter. Trois jours de vitamine K pourront être préconisés [144].

3.4 Les systèmes de suppléance hépatique

Il s'agit de support hépatique, le plus souvent basé sur une assistance hépatique extracorporelle associée à un appareil d'épuration extra-rénal. Plusieurs systèmes ont été créés (Prometheus, SPAD[®], ...). Le plus utilisé et étudié est le système MARS[®] (« molecular adsorbents recirculating system »). Son but est d'éliminer, de manière sélective, les toxines fixées sur l'albumine chez les patients en insuffisance hépatique aiguë [145].

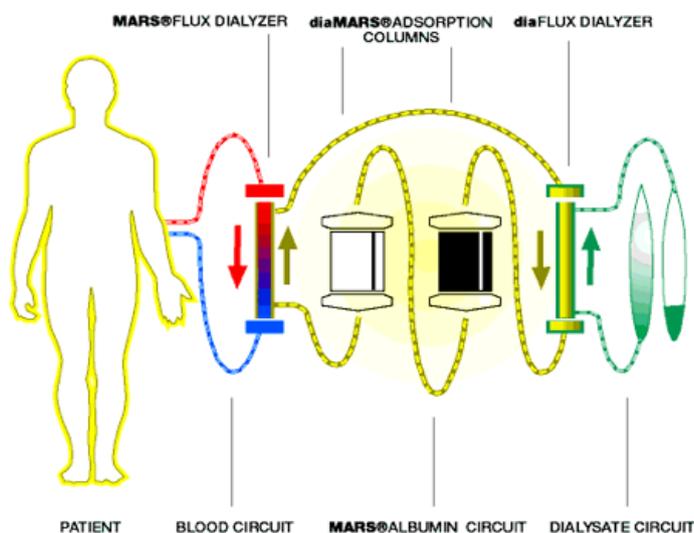


Figure 14 : Principe du fonctionnement du système Mars[®] avec les trois circuits (le circuit sang extracorporel, le circuit albumine et le dialysat)

Il est constitué [155]: d'un moniteur gérant le circuit albumine, d'un appareil d'hémodialyse et d'un kit MARS[®]. Ce kit comprend une membrane d'échange entre les deux circuits, une résine d'absorption des toxines, une colonne d'absorption au charbon activé et un dialyseur conventionnel.



Figure 15 : Moniteur MARS[®]

La durée des séances est en moyenne de 8 heures. Il est réalisé en pratique courante 3 séances à 12-24 h d'intervalle.

Il existerait une bonne tolérance à ce système. Il n'aurait pas été rapporté de troubles hémorragiques ou septiques graves. Une thrombopénie modérée est souvent observée. Il améliorerait la survie des hépatites fulminantes et sub-fulminantes liées au paracétamol et autres toxiques. Son principal objectif serait le prolongement de l'espérance de vie et la stabilisation du patient en attente de transplantation. Ces indications dépendent des critères de Clichy ainsi que des critères du King's College Hospital [155]. Il améliorerait l'encéphalopathie, l'hyperammoniémie ainsi que la perfusion cérébrale. Son effet sur la mortalité est débattu et reste à confirmer, des études sont en cours [156] [157].

3.5 Autres

Certains traitements sont en cours d'essais mais s'avèrent prometteurs. On peut citer le PAF inactivator (ou « recombinant PAF acétylhydrolase » = rPAF-AH) ou la cimétidine qui atténuerait le stress oxydatif ou la protéine HIP (Hepatic Intestinal Pancreatic protein) qui favoriserait la régénération hépatique [15] [158] [159]. L'injection d'hépatocytes pourrait aussi aider au phénomène de régénération.

4. BILAN ET CRITERES D'EVALUATION AVANT TRANSPLANTATION

4.1 Bilan pré-transplantation

Ce bilan est assez standardisé et il est retrouvé dans de nombreuses publications internationales. Il conseille :

- Un bilan biologique : ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, phosphore, clairance de la créatinine, ammoniémie, α -FP, lactates, TP, Facteur V, INR, groupe, rhésus, sérologies Hépatite A, Hépatite B, Hépatite C, Hépatite E (avec PCR), Herpès virus humain 6, Epstein-Barr virus, Cytomégalovirus, Herpès, screening urinaire des toxiques.
- Une évaluation psychiatrique précoce [53]
- Une évaluation de l'état nutritionnel
- Les autres examens sont à orienter selon la clinique et le degré d'urgence: ECG couplé à une éventuelle ETT, une échographie hépatique avec doppler ou une IRM hépatique, une radiographie pulmonaire, des potentiels évoqués et un EEG en cas d'encéphalopathie avancée

Le TP, l'INR, le Facteur V, les lactates, le ionogramme, la créatinine et les enzymes hépatiques doivent être dosés toutes les 8 heures [144].

4.2 Critères de transplantation

4.2.1 Critères du King's college [62] [134] [146] [155] [160]

Ils comprennent pour une hépatite fulminante au paracétamol : un pH artériel < 7.3 ou,
Des lactates artériels > 3 mmol/l après remplissage ou,
L'association :

- d'une créatinine > 300 µmol/l
- d'un INR > 6.5 ou d'un allongement du temps de prothrombine de 100 secondes
- et d'une encéphalopathie hépatique de grade 3 ou 4.

4.2.2 Critères de Clichy- Paul-Brousse [155] [161] [162]

Ils comprennent :

Une confusion ou un coma (encéphalopathie grade 3 ou 4) et/ou un facteur V < 30 % et âge > 30 ans ou un TP ou un facteur V < 20 % et âge < 30 ans.

4.2.3 Autres critères

- Le "score model for end-stage liver disease" [155] [163] [164]

MELD = (3,8 x ln [bilirubine mg/dl]) + (11,2 x ln [INR]) + (9,6 x ln [créatinine mg/dl]) + (6,4 x constante)

Même si son caractère pronostique est démontré, il n'est que peu utilisé dans cette indication.

- Score bile [165]

Il prend en compte la bilirubine en µmol/l et les lactates en mmol/l.

Bilirubine (µmol/l)/100 + Lactates artériels (mmol/l) -2

Si le résultat avoisine 6,9, c'est un facteur prédictif de décès ou de transplantation hépatique.

- Score acute physiologic and chronic health evaluation II (APACHE II) [163]

Il prend en compte de nombreux facteurs clinico-biologiques mais il présente une mauvaise valeur prédictive à l'admission du patient. Il ne tient pas compte des paramètres hépatiques. Il ne prend pas en compte les complications différées du toxique. Il n'est pas validé en toxicologie.

- Poisoning severity score [164]

Le PSS a été construit à partir de données rétrospectives. Le PSS est un outil clinique simple construit pour évaluer la toxicité de 9 toxiques. Il est fondé sur une cotation rétrospective des signes les plus graves. Son utilisation sur une étude prospective a quand même permis de prédire la gravité et les risques potentiels de l'intoxication.

- Le toxscore (nouvelle version du PSS) [160]

Il est actuellement en cours de validation. Il utilise des critères cliniques, biologiques et thérapeutiques.

4.3 Critères pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic :

- Un âge < 10 ans ou > 40 ans [15] [150],
- Une bilirubinémie > 300 µmol/l,
- Une créatinine > 300 µmol/l (25 % de survie),
- Une hyperphosphorémie dans les 48 à 96 premières heures (facteur prédictif de décès) [165],
 - L'encéphalopathie de grade 3 ou 4 (l'œdème cérébral est la première cause de décès) [150],
- L'acidose lactique précoce (15 % de survie à 24 heures) [166],
- Le TP et facteur V < 10 % (15 % de survie),
- Le sepsis,

Les facteurs de bon pronostic :

- Une α -foetoprotéine : son élévation améliore la survie [167],
- Une encéphalopathie de grade 1 (survie > 60 %) [150],
- Un facteur VII : sa stabilisation serait un marqueur précoce de l'amélioration de la fonction hépatique [168].

5. TRANSPLANTATION

5.1 Les contre-indications [53] [147]

Les contre-indications principales sont :

- Une maladie hépatique maligne avec invasion macro-vasculaire ou tumeur diffuse,
- Une maladie extra-hépatique maligne,
- Une infection active ou non contrôlée par système hépatobiliaire,
- Une toxicomanie ou alcoolisme actif,
- Des facteurs psycho-sociaux, maladie psychiatrique chronique grave avec haut risque de tentative de suicide,
 - Une mort encéphalique,
 - Une maladie cardio-pulmonaire sévère ou autres co-morbidités.

Les contre-indications à discuter sont :

- L'âge,
- Un cholangiocarcinome,
- Une thrombose veineuse portale,
- Une infection chronique ou réfractaire
- Un VIH (non contrôlé)
- Des problèmes sociaux,
- Une coopération faible au traitement immunosuppresseur.

5.2 Les techniques de transplantation

La technique la plus employée est la transplantation orthotopique. La totalité du foie nécrosé subit une exérèse. Le greffon est ensuite transplanté. Ce type de transplantation hépatique représente 12,5 % des indications de transplantation hépatique en France pour les hépatites fulminantes et sub-fulminantes. Ce type de transplantation est le plus utilisé car il n'existe pas d'hypertension portale ni de dilatation veineuse susceptible de saigner. La survie avec ce type de transplantation est de 69, 65 et 63 % à 1, 3 et 5 ans [150] pour les hépatites fulminantes.

Dans le cas des hépatites induites par le paracétamol, les capacités de régénération du foie sont importantes. Ainsi, peut-on proposer une transplantation auxiliaire. Elle commence par une hépatectomie droite ou gauche. Un greffon temporaire est alors mis en place jusqu'à régénération du foie natif [146]. Le but est de placer le greffon le plus haut possible sur la veine cave afin de favoriser le drainage sus-hépatique. La survie à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 52, 49 et 49 %. Elle est plus faible qu'avec la transplantation orthotopique sur foie total.

PARTIE II

ETUDE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE

ETUDE RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AU PARACETAMOL ADMISES AUX URGENCES DU CHU DE LIMOGES

1. OBJECTIF DE L'ETUDE

Notre travail a porté sur l'impact toxique de la prise de paracétamol lors de tentative de suicide ou d'accident d'ingestion. L'objectif principal de notre étude a été de recenser les patients se présentant aux Urgences pour intoxication au paracétamol afin d'évaluer les prises en charge aux Urgences du CHU et de les comparer aux données de la littérature.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Sources des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients admis au service des Urgences adultes du CHU Dupuytren de Limoges. La population a été étudiée sur 3 ans du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010. Les dossiers ont été analysés de manière rétrospective. Les patients ont été recensés à partir du logiciel informatique URQUAL des Urgences adultes.

2.2 Critères d'inclusion

Tous les patients ayant pour diagnostic final ou associé la cotation T391 ont été inclus dans l'étude (= intoxication par les dérivés du 4-aminophénol).

Ont été inclus les patients sortant des Urgences avec les diagnostics :

- K719 : Maladie toxique du foie avec hépatite non classée ailleurs,
- K729 : Insuffisance hépatiques sans précision,
- K701 : Hépatite alcoolique,
- T398 : Intoxication par d'autres analgésiques non opioïdes et antipyrétiques non classé ailleurs,
- T399 : Intoxication par d'autres analgésiques non opioïdes et antipyrétiques et antirhumatismaux sans précision,

Tous les patients passant par les Urgences et ayant rapporté une histoire d'ingestion de paracétamol abusive ou ayant une paracétamolémie positive ont été inclus.

2.3 Critères d'exclusion

Les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans étaient exclus. Les patients non passés par les Urgences adultes pour une intoxication au paracétamol, les patients ayant une cytolysé hépatique majeure à leur arrivée aux Urgences sans notion d'ingestion de paracétamol ou ayant une paracétamolémie indétectable ont été exclus.

Au final, seulement 203 dossiers correspondaient aux critères de recherche.

2.4 Variables sélectionnées

2.4.1 Le patient

L'âge et le sexe étaient pris en compte. Les antécédents recueillis étaient séparés en : pas d'antécédents, alcoolisme chronique, antécédents psychiatriques et autres antécédents. Nous avons aussi pris en compte les associations alcool/ problèmes psychiatriques.

2.4.2 Motif d'admission et type d'intoxication

Le motif d'hospitalisation a été ciblé par l'équipe paramédicale du poste d'accueil orientation. Les différents motifs d'hospitalisations relevés sont : tentative d'autolyse, autres motifs, intoxication médicamenteuse volontaire et accidentelle. Nous avons essayé d'évaluer le nombre d'intoxication médicamenteuse volontaire et involontaire.

2.4.3 Moyens de recours aux Urgences et types de transport

Nous avons essayé de recueillir, lorsque cela était possible, les moyens de recours aux Urgences ainsi que le type de transport amenant le patient aux Urgences. Nous avons recensé pour les recours aux soins : le centre 15, SOS médecins, médecins libéraux ainsi que les autres motifs de recours aux Urgences. Comme moyen de transport nous avons retenu : le SMUR, les pompiers, les ambulances privées et la police et les moyens personnels.

2.4.4 Mode d'intoxication

Nous avons pu relever le mode d'intoxication afin de savoir si l'intoxication était uniquement liée aux molécules contenant du paracétamol ou si elle était liée à une prise de médicaments de classes différentes.

2.4.5 Délais de prise en charge et doses ingérées

Pour chaque patient, nous avons essayé de répertorier la dose ingérée, le délai de prise en charge par rapport à l'ingestion ainsi que la répétition des doses ingérées.

2.4.6 Données clinico-biologiques

Les données les plus importantes de l'examen clinique comme les nausées et vomissements, les troubles neurologiques ou digestifs ont été pris en compte.

En ce qui concerne le bilan hépatique ; nous avons analysé les ASAT, ALAT, CPK, LDH, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée et lipase.

Nous avons essayé de retrouver des troubles ioniques (natrémie, kaliémie, urée, créatinine) ou acido-basiques (lactates).

Nous avons relevé le taux de β -hCG ainsi que le taux d'alcool lorsqu'ils étaient présents.

Au niveau hématologie et coagulation, les globules blancs, l'hémoglobine, les plaquettes, le taux de prothrombine et le facteur V ont été notés.

La paracétamolémie : le dosage à la 4^{ième} heure et le nombre de dosages durant l'hospitalisation ont été répertoriés (quand cela était possible). Lorsque l'heure de l'ingestion était inconnue, nous avons relevé le dosage initial.

2.4.7 Thérapeutiques

Le type de traitement effectué a été recensé. Nous avons pris en compte les patients qui avaient reçu un lavage gastrique et (ou) un traitement par N-acétylcystéine et (ou) du charbon activé. Les patients n'ayant pas reçu de traitement ont été répertoriés ainsi que ceux pour lesquels le traitement effectué n'a pas été retrouvé.

En ce qui concerne le traitement par N-acétylcystéine, l'heure du début du traitement, la durée du traitement ainsi que les effets secondaires constatés ont été pris en compte.

2.4.8 Mode de sortie et durée de prise en charge

Nous avons analysé le mode de sortie et la durée de prise en charge. Le retour à domicile, le transfert vers un hôpital spécialisé, vers un autre service ou vers un hôpital psychiatrique ont été analysés. Les décès ont été répertoriés.

2.4.9 Incidence

Grâce au recueil de données, nous avons pu évaluer l'incidence des intoxications au service des Urgences sur ces 3 dernières années.

2.5 Interprétations des résultats

Les résultats seront interprétés soit en nombre soit en pourcentage. Lorsque cela était possible, la moyenne a été utilisée ainsi que l'écart type.

3. RESULTATS

3.1 Le patient

3.1.1 Age et sexe

L'âge moyen était de 33,55 ans avec un écart-type de 15,79 ans. Sur 203 patients, 64 % étaient des femmes (130), 36 % étaient des hommes (73). Le sexe-ratio était de 0,56.

	Hommes	Femmes	Total
Inférieur à 20 ans	4,4%	9,9%	14,3%
20-29 ans	12,3%	27,6%	39,9%
30-39 ans	8,4%	7,4%	15,8%
40-49 ans	3,4%	9,9%	13,3%
50-59 ans	2,5%	6,4%	8,9%
60-69 ans	2,5%	1,5%	3,9%
Supérieur à 69 ans	2,5%	1,5%	3,9%
Total	36,0%	64,0%	100,0%

Tableau 3 : Répartition de l'âge en fonction du sexe

Chez les hommes et les femmes, la majorité était représentée par la tranche des 20-29 ans (F : 27,6 % ; H : 12,3 %). Elle résulte du fait que le plus grand nombre d'intoxication tous médicaments confondus, est représenté par les jeunes de 20 à 29 ans. Les populations les plus faiblement représentées étaient les patients âgés de plus de 50 ans.

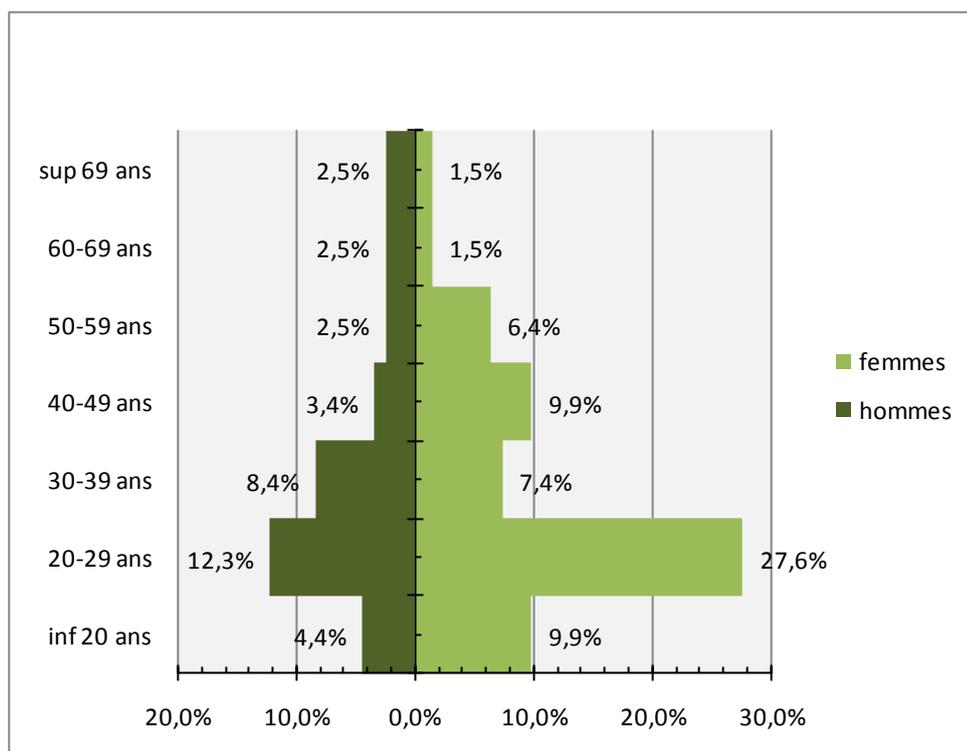


Figure 16 : Pyramide des âges

3.1.2 Antécédents

Presque la moitié des patients (45,8%) n'avaient aucun antécédent.

Dans les 24,1 % d'antécédents psychiatriques exclusifs, on retrouvait : des tentatives d'autolyse antérieures, des syndromes dépressifs, des troubles bipolaires ainsi que des troubles de la personnalité.

13 % des patients avaient déjà fait une tentative d'autolyse. Ces antécédents psychiatriques se traduisaient notamment par un suivi psychiatrique régulier ou des séjours en hôpitaux psychiatriques.

Chez les 16,3 % de patients aux antécédents somatiques exclusif, on retrouvait une HTA, un diabète, des hypercholestérolémies, un cancer digestif et une chorée de Huntington.

Antécédents	Pourcentage de patients
Pas d'antécédent	45,8%
Antécédents psychiatriques exclusif	24%
Alcoolisme chronique exclusif	2%
Antécédents somatiques exclusif	16,3%
Antécédents somatiques avec alcoolisme chronique	3%
Antécédents psychiatriques et somatiques associés	7,4%
Antécédents psychiatriques avec alcoolisme chronique	1,5%
Total	100%

Tableau 4 : Répartition selon les antécédents

Au total sur les 203 patients, 13 (6,5 %) avaient un alcoolisme chronique : 2 % d'alcoolisme exclusif, 3 % d'alcoolisme avec pathologie somatique associée et 1,5 % d'alcoolisme avec antécédent psychiatrique associé. Sur ces 13 patients alcooliques, on notait 9 hommes et 4 femmes. L'âge n'avait pas d'influence.

59 % des moins de 30 ans ne présentaient aucuns antécédents (65 sur 110). Les antécédents somatiques étaient surtout retrouvés à partir de l'âge de 40 ans.

3.2 Motif d'admission, intoxications réelles

Sur les 203 patients, 49 étaient hospitalisés pour tentative de suicide (24,1 %), 119 pour intoxication médicamenteuse volontaire (58,6 %), 19 pour intoxication médicamenteuse accidentelle (9,4 %). 16 patients ont été hospitalisés pour un autre motif (7,9 %). Les différents motifs sont regroupés dans le tableau suivant.

Motifs d'admission	
Tentative d'autolyse	24,1%
Intoxication médicamenteuse volontaire	58,6%
Intoxication médicamenteuse accidentelle	9,4%
Convulsion	1%
Coma	0,5%
Trouble de la vigilance	0,5%
Choc	0,5%
Sepsis	0,5%
Consultation psychiatrique	1,5%
Douleur abdominale	1%
Douleur dentaire	1%
Demande de consultation	1,5%
Total	100%

Tableau 5 : Répartition des motifs d'hospitalisation

Dans 85,7 % des cas (n=174), l'intoxication relevait d'une démarche volontaire de mettre fin à ses jours ou d'appeler à l'aide ce qui laissait peu de place aux origines accidentelles (14,3 %).

3.3 Moyens d'appel et transport

Il existait différents moyens d'admission. 117 patients ont été régulés par le Centre 15 (57,6 %) avant d'être adressés aux Urgences. 16 patients ont été adressés par un médecin libéral (7,9 %) et 6 par SOS médecins (3 %). Nous n'avons pu connaître le moyen de recours aux soins pour les 64 autres patients (31,5 %). Plus de la moitié des patients ont été adressés aux Urgences adultes par le centre 15.

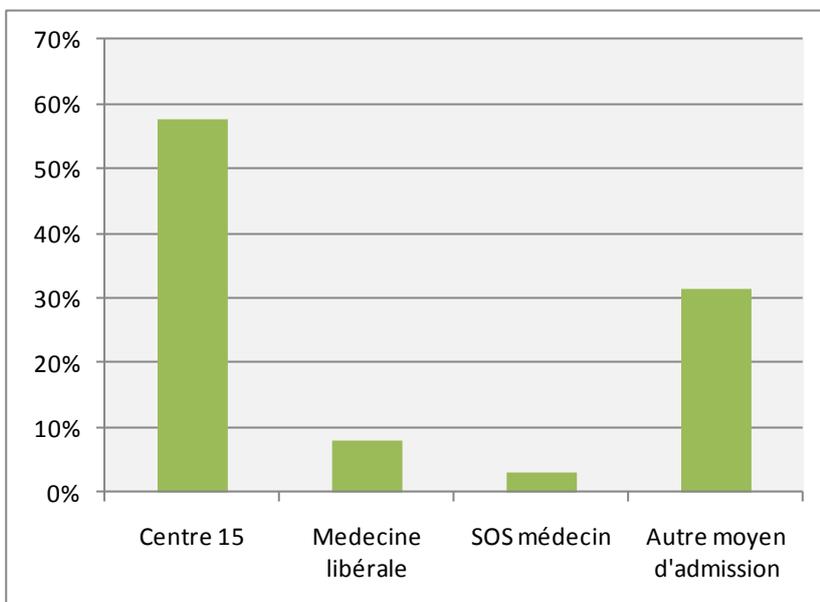


Figure 17 : Répartition des moyens d'admission

Il existait différents moyens de transport pour arriver aux Urgences. Sur les 201 patients pour lesquels nous avons des données, 17 ont été pris en charge par une équipe médicale en pré-hospitalier (8 %), 84 en ambulances privées (41 %), 56 en véhicule de secours et d'assistance aux blessés (28 %) et 1 par les forces de l'ordre.

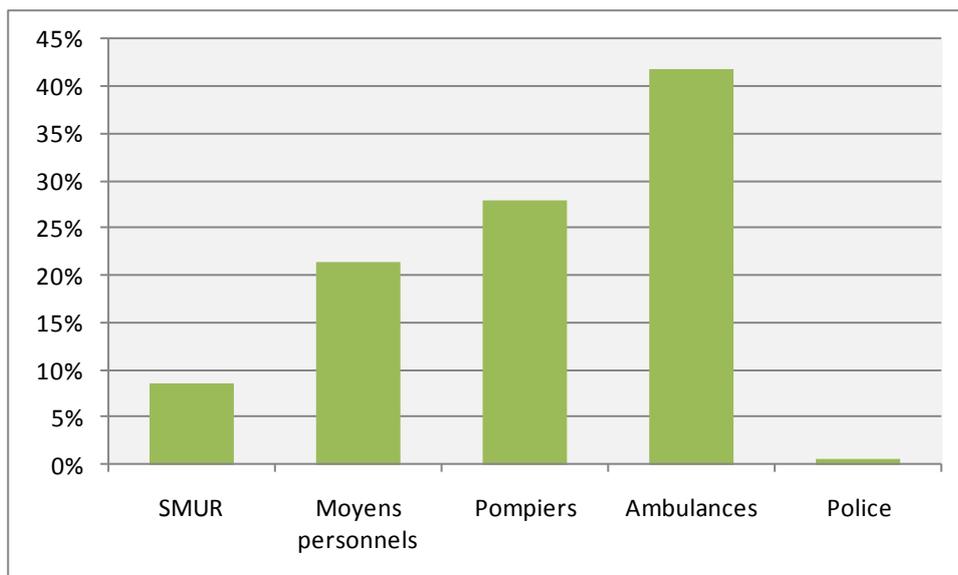


Figure 18 : Répartition des moyens de transport permettant d'amener le patient aux Urgences

On peut voir grâce à ce graphique que plus de la moitié des patients (78,2 %) ont été conduits aux Urgences par une équipe sanitaire (SMUR, pompiers, ambulances privées). Le SMUR n'a pris en charge que 17 patients pour intoxication au paracétamol notamment 14 pour des signes cliniques graves (Glasgow inférieur à 8, bloc auriculo-ventriculaire, acidocétose, douleur abdominale, choc septique, somnolence et vomissements).

3.4 Mode d'intoxication

73 patients disent avoir pris uniquement des molécules contenant du paracétamol (36 %) contre 130 (64 %) pour une prise poly-médicamenteuse. Nous avons retrouvé fréquemment en parallèle au paracétamol la consommation de benzodiazépines, d'antidépresseurs et d'anti-inflammatoires.

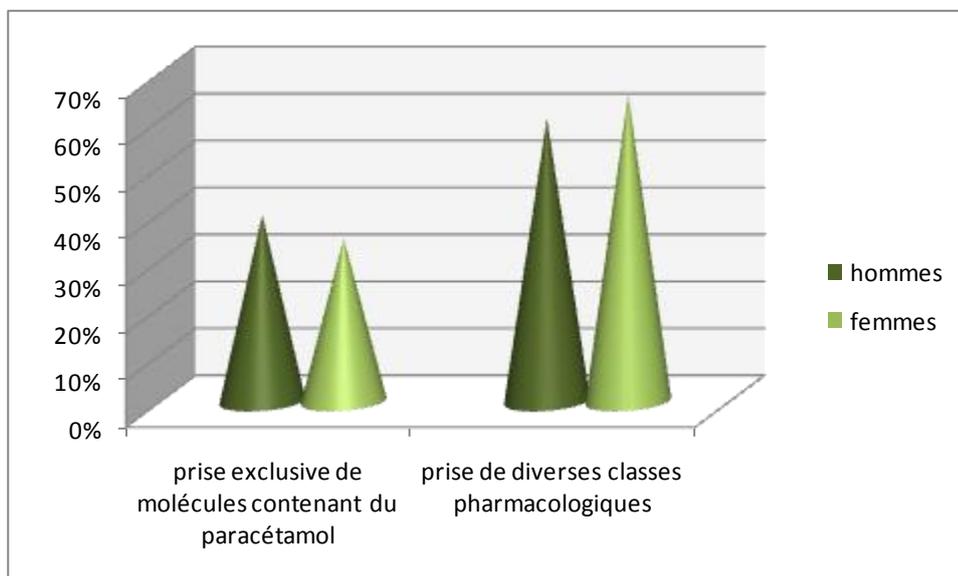


Figure 19 : Répartition des modes d'intoxications selon le sexe

On a pu noter qu'il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes concernant le mode d'intoxication. Le sexe n'aurait donc aucune influence.

3.5 Dose ingérée et délai de prise en charge

3.5.1 Dose supposée ingérée

Sur les 177 patients, la dose moyenne supposée ingérée était de 9,94 g [0,8 g-42 g].

On a pu observer chez les 177 patients pour lesquels nous avons des données que 61,02 % avaient absorbé une dose supposée ingérée d'une boîte ou moins (≤ 8 g). 27,12 % avaient ingéré entre une et deux boîtes ($8 < x \leq 16$ g). 8,47 % avaient ingéré entre deux et trois boîtes. Seuls 3,39 % des patients ont pris une dose supérieure à 24 g (> 3 boîtes). Au total, 27,12 % des patients ont présenté une intoxication avec des quantités de paracétamol allant de 10 à 19 g, ce qui correspond à 3 à 5 fois la posologie journalière maximale.

Dose supposée ingérée	Nombre de patients	Pourcentage
1 boîte ou moins	108	61,02%
2 boîtes ou moins	48	27,12%
3 boîtes ou moins	15	8,47%
Plus de 3 boîtes	6	3,39%
Total	177	100%

Tableau 6 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du conditionnement du paracétamol

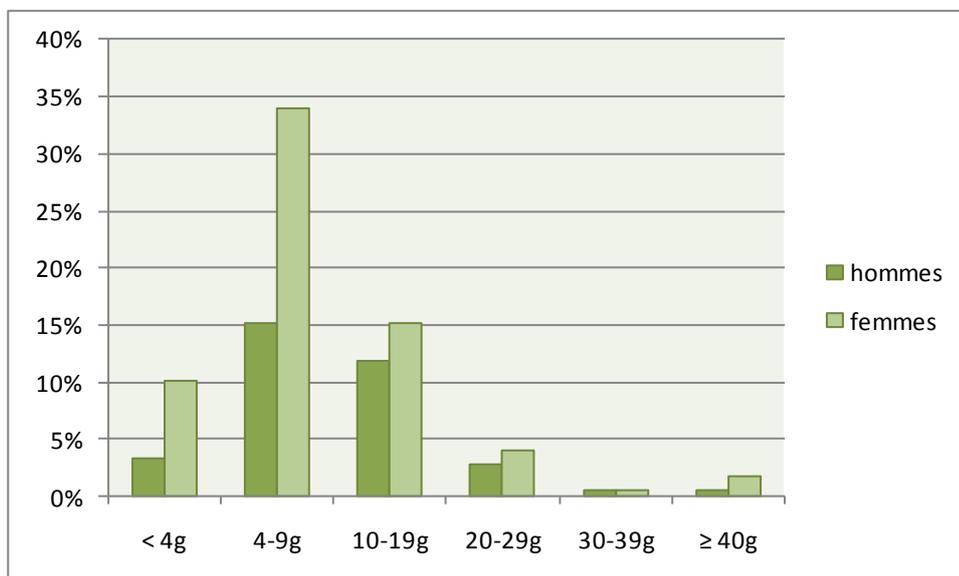


Figure 20 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du sexe

Concernant les doses supposées ingérées de moins de 10 g : 62,71 % (n=111) avaient pris une dose inférieure à 10 g. Les femmes avaient tendance à consommer des doses plus petites que les hommes. Pour ces doses, on retrouvait une prédominance des intoxications poly-médicamenteuses (inférieur 4 g : 10,17 % ; 4-9 g : 31,64 %).

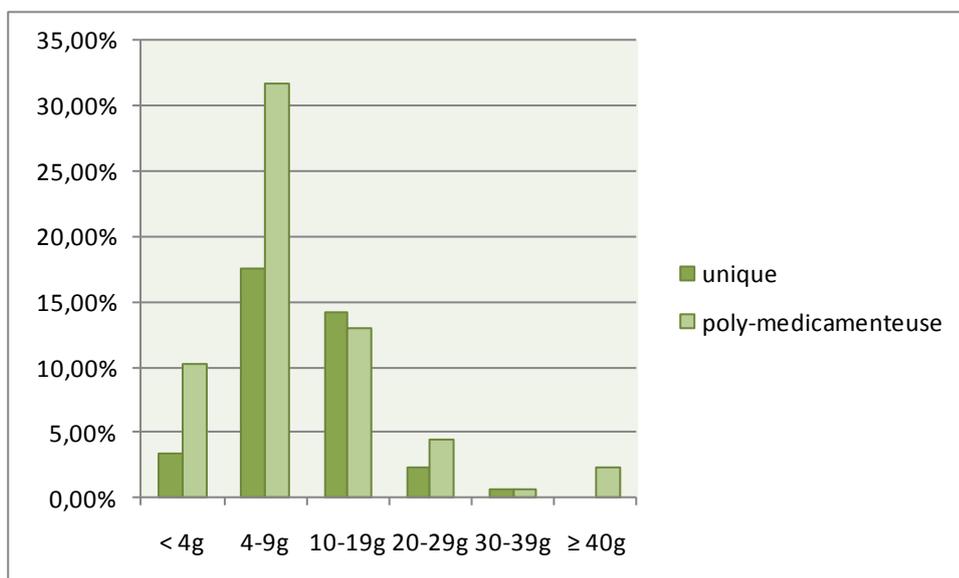


Figure 21 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du mode d'intoxication

3.5.2 Mode de prise de la dose

4 patients disent avoir pris une dose répétée de paracétamol pour des douleurs rebelles. Nous n'avons pu évaluer la dose prise pour ces patients.

3.5.3 Concernant le délai de prise en charge

Le délai moyen de consultation par rapport à l'ingestion (n=165) était de 13 heures 43 minutes. Il s'échelonnait de 30 minutes à 21 jours. Les données étaient manquantes pour 38 patients (18,72 %).

Plus de la moitié des patients ont consulté dans les 10 premières heures : 54,3 % inférieur à 4 h (82) ; 21,19 % de 4-10 h (32).

La majorité des patients ayant ingéré une dose inférieure à 8 g ont consulté dans les 10 premières heures (25,45 %) : 16,97 % inférieur à 4 h ; 8,48 % 4-10 h. Pour des doses supposées ingérées élevées, le délai de prise en charge est difficilement exploitable.

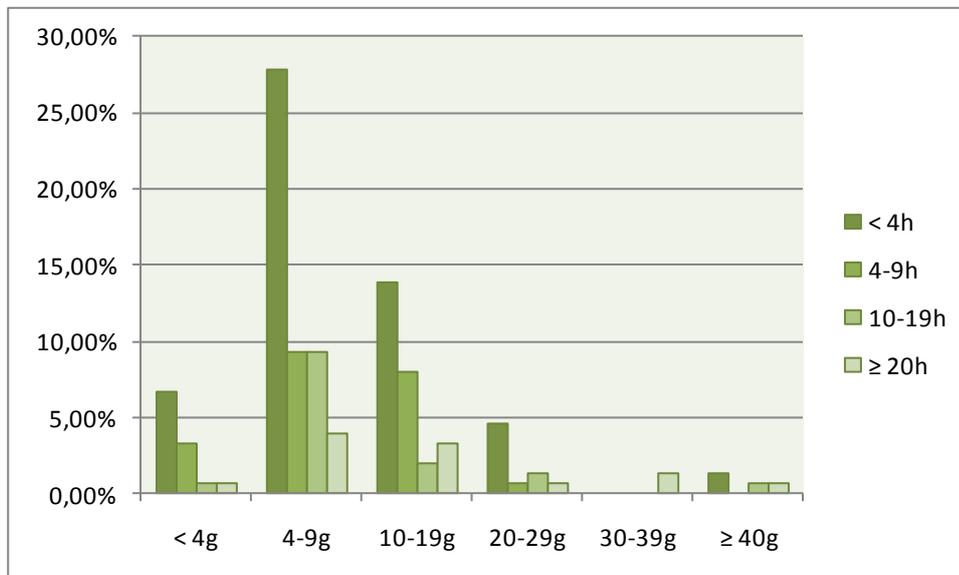


Figure 22 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du délai de prise en charge post-ingestion

La plupart des patients ayant ingéré une dose inférieure à 9 g ont consulté dans les 10 premières heures soit 34,43 % (6,62 % inférieur à 4 h ; 27,81 % 4-9 h). Pour des doses plus importantes, il n’existait pas de lien entre la dose ingérée et le délai de prise en charge.

3.6 Clinique et biologie

3.6.1 Clinique

Les signes cliniques caractérisant une intoxication au paracétamol sont peu nombreux et surtout, ils ne sont généralement pas visibles immédiatement. Les signes rapportés lors de l’anamnèse ne sont donc pas obligatoirement le reflet de l’intoxication au paracétamol. Cependant, nous constatons une récurrence de certains signes comme la somnolence ou les vomissements mais nous ne pouvons dire si ceux-ci sont dus au paracétamol ou à des produits associés lors des intoxications polymédicamenteuses.

Sur 200 patients, 49,5 % des patients avaient un examen clinique normal à l’admission (n=99). Les principaux symptômes regroupaient : les nausées et vomissements (11,8 %), l’examen neurologique anormal (25,5 %) et les douleurs abdominales (6,1 %).

Il faut noter que le score de Glasgow n’est pas seulement la conséquence d’une intoxication de paracétamol mais de nombreux autres paramètres comme la prise concomitante d’autres produits. Il en est de même pour les signes cliniques.

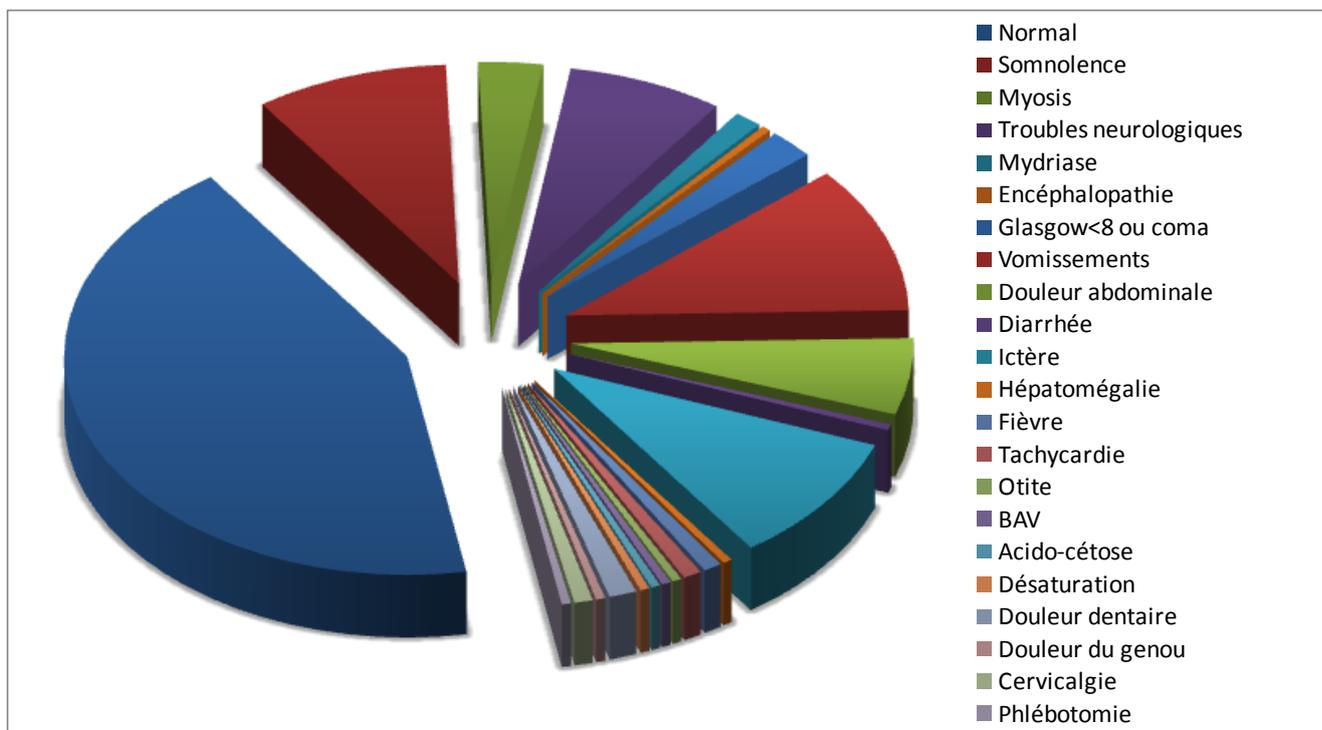


Figure 23 : Répartition des signes cliniques à l'admission des patients

Pour une dose supposée ingérée supérieure à 10 g, 30 patients sur 65 n'avaient aucuns signes cliniques à l'admission. Les autres patients présentaient : nausées, vomissements (9), somnolence (7), myosis (3), le score de Glasgow inférieur à 8 (2), douleur dentaire (4), douleur abdominale (10), bloc auriculo-ventriculaire (1), tachycardie (1), diarrhée (1), trouble neurologique (1), grossesse (1).

3.6.2 Biologie

Une hypokaliémie était présente chez 42 patients (22,10 %). Une élévation de la créatinine était relevée chez 11 patients (5,75 %) âgés de 20 à 80 ans. Sur ces 11 patients, 5 présentaient une élévation de la créatinine antérieure. Ce paramètre s'est majoré chez 3 patients âgés de 43, 60 et 80 ans pour la simple raison qu'ils avaient présenté une intoxication sévère au paracétamol. Une seule patiente, âgée de 19 ans, a présenté une insuffisance rénale aiguë sur une intoxication sévère.

25 patients (13,02 %) avaient des ASAT élevées dont 14 patients à plus de 100 UI/l. 34 patients (17,70 %) avaient des ALAT élevées dont 12 patients à plus de 100 UI/l. 3 patients au bilan hépatique perturbé avaient déjà des anomalies hépatiques antérieures dues à un alcoolisme chronique.

26 patients (15,85 %) avaient une élévation de la γ -glutamyl transpeptidase, 7 patients (5,14 %) des phosphatases alcalines, 13 patients (9,7 %) de la bilirubine totale, 8,8 % de la bilirubine directe, 23 patients (19,49 %) de la créatine phosphokinase, 14 (18,42 %) de lactate déshydrogénases et 5 patients (11,36 %) avaient une lipasémie élevée. L'élévation de la bilirubine était notée seulement lors des intoxications graves au paracétamol.

Un syndrome inflammatoire biologique était constaté chez 28 patients (21,53 %). 5 patientes avaient des β -hCG positives (7,57 %). Cette élévation des β -hCG était découverte fortuitement au cours du bilan d'intoxication. 24 patients (54,54 %) avaient des lactates élevés. 39 patients étaient alcoolisés (26,35 %). Sur ces 39 patients, 5 patients avaient un antécédent d'alcoolisme chronique.

Une hyperleucocytose était constatée chez 75 patients (38,86 %), une leucopénie chez 3 patients (1,55 %). La leucopénie la plus importante était constatée au cours d'un choc septique chez un

patient de 80 ans qui avait ingéré des doses supra-thérapeutiques de paracétamol. 42 patients avaient une anémie (21,76 %) et 18 une polyglobulie (9,32 %). Une thrombopénie était constatée chez 7 patients (3,68 %) et 18 avaient une thrombocytose (9,47 %).

Un TP inférieur à 70 % était constaté chez 15 patients soit 8 %. Sur ces 15 patients, 2 étaient sous anti-vitamine K pour des problèmes cardiaques. Sur les 14 prélèvements de facteur V, 11 étaient inférieurs à 70 % (78,57 %) dont 8 pour une intoxication grave au paracétamol.

3.6.3 Paracétamolémie

En ce qui concerne les valeurs de la paracétamolémie, les comparaisons ne sont pas évidentes à faire car il est difficile de comparer des paracétamolémies faites à des intervalles de temps différents.

Au total, 321 dosages de paracétamol avaient été réalisés pendant l'étude. Ces dosages regroupaient les dosages initiaux ainsi que les contrôles réalisés. Certains patients avaient bénéficié de plusieurs contrôles allant de 1 à 4 dosages. Les paracétamolémies variaient de 0 à 303,7 mg/l.

3.6.3.1 Dosages initiaux

192 prélèvements initiaux ont été réalisés. Le dosage du paracétamol était non connu pour 12 patients (5,42 %). 98 dosages initiaux ont été effectués à l'arrivée aux Urgences pour lesquels la dose supposée ingérée et l'horaire de prise étaient inconnus (51,04 %).

Les dosages initiaux à horaire connu sont représentés dans la figure suivante. On voit très bien que le nombre le plus important de dosages initiaux est effectué à H3 (9,38 %) contre 7,81 % à H4 et 8,33 % à H2.

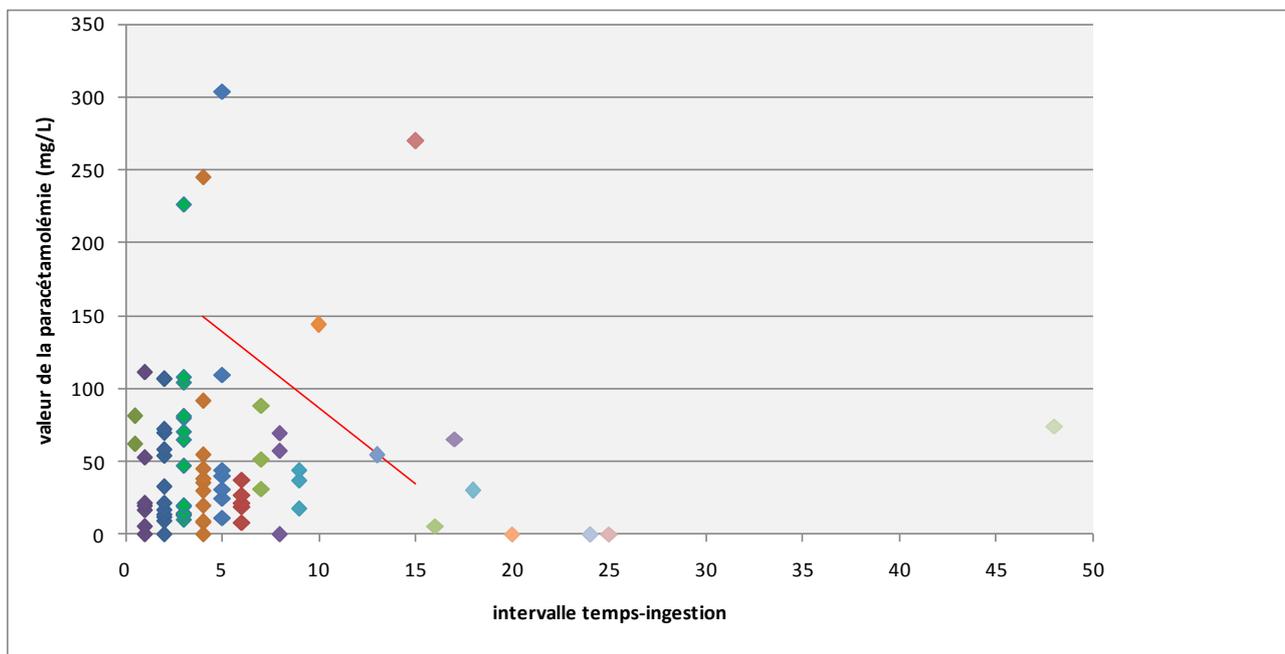


Figure 24 : Répartition des paracétamolémies initiales en fonction du délai post-ingestion

Seuls 12 patients sur 82 se trouvent dans la zone du nomogramme où des lésions hépatiques sont probables.

3.6.3.2 Second dosage

Les seconds dosages ont été réalisés afin de surveiller la paracétamolémie lorsque l'horaire de l'ingestion était inconnu ou lorsque la paracétamolémie a été réalisée avant la 4^{ème} heure. 85 patients (n=192) n'ont pas bénéficié d'un second dosage. 51 patients pour lesquels l'heure d'ingestion était inconnue n'ont pas eu de second dosage de contrôle pour des paracétamolémies initiales allant de 0 à 93,9 mg/L. 2 patients (n=34) auraient mérité un second dosage car en reportant les données sur le nomogramme, ils étaient en zone à risque. Un dosage initial réalisé à H+10 à 143,9 mg/l n'a pas été contrôlé et un dosage initial réalisé à H+18 à 30,2 mg/l n'a pas été contrôlé.

107 seconds contrôles ont été effectués : 47 patients à horaire de prise inconnu et 60 patients à horaire de prise connu. Les 47 patients à horaire inconnu justifiaient d'un second dosage pour évaluer la cinétique de la décroissance de la paracétamolémie et calculer la demi-vie du paracétamol. Sur les 47 patients ayant bénéficié d'un dosage de contrôle pour un horaire de prise inconnu, 16 patients ont eu un contrôle 4 heures plus tard, un patient a été contrôlé 12 heures plus tard et un patient a eu un contrôle à 24 heures plus tard.

Sur les 60 dosages de contrôle à horaire de prise connu, 19 contrôles ont été effectués à H+4, 8 contrôles ont été effectués à H+12 et aucun contrôle n'a été réalisé à H+24.

Tous les contrôles de paracétamolémies sont anarchiques et difficiles à analyser.

3.6.3.3 Troisième dosage

18 patients ont bénéficié d'un troisième dosage pour raison inconnue. 6 patients, dont l'horaire de prise était inconnu, ont eu un troisième contrôle : 1 patient a eu un contrôle 12 heures après le premier dosage et 1 patient a été contrôlé à 24 heures après le premier dosage.

patient 14	30,1 à Hi	0 à Hi + 14	0 à Hi + 24
patient 168	34,1 à Hi	10,8 à Hi + 2	0 à Hi + 12

Sur les 12 patients dont l'horaire de prise était connu, 2 ont été contrôlés à H+12 et 1 a été contrôlé à H+24.

patient 70	110,8 à H1	43,3 à H4	3,9 à H12
patient 144	139 à H2	41,4 à H4	3,6 à H12
patient 165	226,5 à H3	186,3 à H4	10,9 à H24

3.6.3.4 Quatrième dosage

2 patients dont l'horaire de prise était connu, ont bénéficié d'un quatrième dosage dont nous ne connaissons pas les indications : un patient a eu un dosage à H+20 et un autre patient à H+24.

patient 70	110,8 à H1	43,3 à H4	3,9 à H12	0 à H20
patient 121	270 à H15	179,7 à H16	79,8 à H19	32 à H24

3.7 Thérapeutiques

3.7.1 Les patients surveillés

31 % des patients (63) ont été surveillés sans recevoir de traitement pour des doses supposées ingérées allant de 0,8 à 42 g. La dose supposée ingérée était inconnue pour 4 patients. 48 patients

avaient une dose supposée ingérée inférieure ou égale à 8 g. Sur les 11 patients restant, les doses s'échelonnaient de 8,8 à 42 g.

- Pour les doses de 8,8 à 16 g, les patients ont été surveillés 1 à 2 jours.
- Pour les doses de 24 à 42 g les patients ont été surveillés en moyenne plus de 3 jours :
 - Pour le patient ayant ingéré 32 g, la surveillance a été de courte durée car après refus du traitement par NAC, il est sorti contre avis médical.
 - Pour la dose supposée ingérée de 42 g, la NAC n'a pas été prescrite car la paracétamolémie, réalisée sans connaissance du délai par rapport à l'ingestion, était à 8,2 mg/l chutant à 3 mg/l au contrôle 4 heures plus tard.
 - Pour la dose supposée ingérée de 24 g, la paracétamolémie à H15 était à 270 mg/l contrôlée à H+16 à 179,7 mg/l puis à H+19 à 79,8 mg/l. Ce patient aurait dû bénéficier d'un traitement par NAC. Nous ne connaissons pas les circonstances de non mise en place du traitement antidotique.

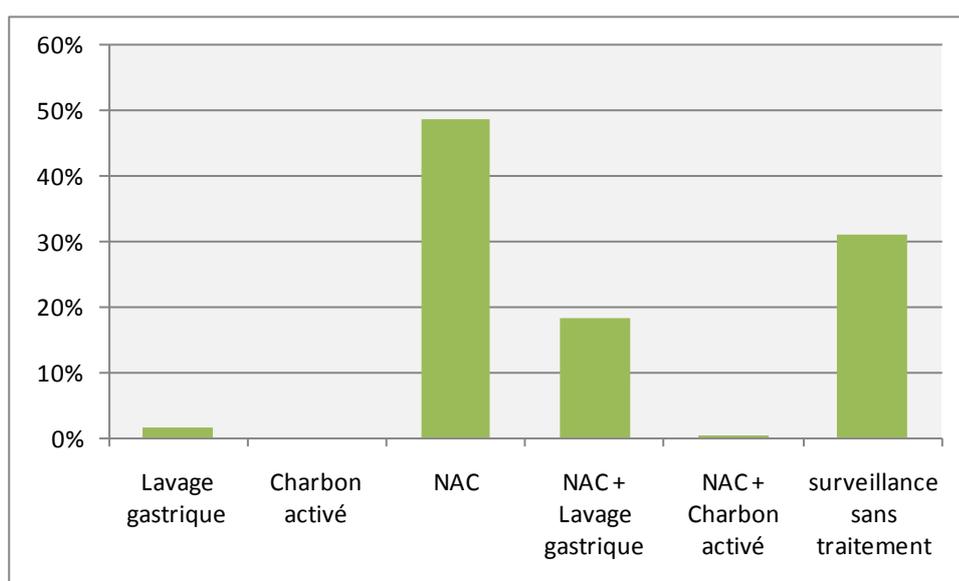


Figure 25 : Répartition selon le type de traitement

3.7.2 Le lavage gastrique

40 patients (19,7 %) ont reçu un traitement par lavage gastrique. 37 patients ayant reçu un traitement par lavage gastrique + NAC. 18 justifiaient du traitement car ils avaient ingéré une dose supposée supérieure ou égale à 10 g. 25 patients ayant reçu un traitement par lavage gastrique et NAC avaient absorbé plusieurs molécules dont des benzodiazépines.

Le délai de prise en charge était inconnu pour 2 patients. 33 patients avaient un délai de prise en charge, par rapport à la dose d'ingestion, inférieur ou égal à 3 heures (dont 24 patients \leq 2 heures). Pour les 5 patients restant, le délai était respectivement de 5, 7, 8, 12 et 18 heures. Le patient ayant bénéficié d'un lavage à 18 h de l'ingestion avait absorbé 40 g de paracétamol associé à d'autres molécules notamment du Sotalex[®] et présentait un bloc auriculo-ventriculaire.

3.7.3 Le charbon activé

Aucun patient n'a reçu de traitement par charbon activé seul. Seul 1 patiente a été traitée par charbon activé et NAC mais elle venait d'un hôpital périphérique. Elle avait été transférée pour surveillance car elle était enceinte de 5 mois. Elle avait absorbé 40 g de paracétamol pour des douleurs

dentaires et son délai de prise en charge était de 2 heures. Le charbon activé n'est pas utilisé aux Urgences adultes du CHU de Limoges et aucun patient n'a pu en bénéficier.

3.7.4 La N-acétylcystéine (NAC)

67,5 % des patients (n=137) ont reçu un traitement par NAC pour des doses supposées ingérées allant de 0,8g (prise d'Actifed®) à 40 g.

48,27 % (98) ont bénéficié d'un traitement par NAC intraveineux seul, 18,2 % (37) ont reçu un traitement par lavage gastrique + NAC et 0,5 % ont reçu l'association charbon activé + NAC (1). 1 seul patient a été traité par NAC per os.

La dose ingérée était inconnue pour 21 patients. Sur les 116 patients restants, 67 patients ont reçu un traitement par NAC pour une dose supposée ingérée inférieure ou égale à 10 g et 7 ont présenté des effets délétères au traitement. 51 ont reçu un traitement par NAC seule et 16 ont reçu un traitement par lavage gastrique + NAC dont 40 pour une intoxication poly-médicamenteuse.

Sur les 58 patients ayant absorbé de 8,8 g à 40 g (9 de 8,8-10 g ; 31 de 12-16 g, 14 de 18-24 g et 4 de 32-40 g), 39 patients ont reçu de la NAC seule, 18 ont reçu l'association NAC + lavage gastrique, 1 patiente a reçu NAC + charbon activé et 8 n'ont reçu aucun traitement. Sur ces 58 patients, on dénombrait 26 intoxications poly-médicamenteuses.

La durée moyenne de début de mise en place du traitement par NAC était de 1h03.

Sur les 137 patients (les données étaient inconnues pour deux patients), 12,6 % (17) ont vu leur traitement s'arrêter à la première dose du fait d'une paracétamolémie non toxique et 16,3 % (22) à la seconde dose. 60 % (81) ont reçu le traitement total de 21 heures. Le traitement a été poursuivi au-delà de la 21^{ème} heure pour 10,4 % des patients (14). 1 traitement par NAC a été effectué per os.

3.7.5 Les effets secondaires de la NAC

Des effets secondaires ont été retrouvés chez 16 patients (11,68 %). Ils concernaient 10 femmes et 6 hommes. L'âge n'a aucune influence sur les effets délétères du traitement par NAC. Les principaux effets secondaires constatés étaient : nausées, vomissements, rash cutané, bronchospasme. Les effets délétères sont essentiellement survenus lors de la première dose de charge lorsqu'elle était administrée en moins d'une heure.

Sur les 16 patients, la dose ingérée était manquante pour 3 patients, 2 patients avaient une intoxication grave 7 avaient une dose ingérée inférieure ou égale à 10 g 1 était asthmatique, 11 avaient ingéré uniquement des molécules contenant du paracétamol.

3 patients ont vu leur traitement s'arrêter à la fin de la première dose car la paracétamolémie initiale était en-dessous de la zone de risque selon le nomogramme. 3 patients ont vu leur traitement s'arrêter à la fin de la seconde dose car les paracétamolémies étaient en-dessous de la zone de risque. 7 patients ont vu leur traitement se poursuivre jusqu'à la fin du protocole.

Les patients ayant présenté des nausées et vomissements (8) ont été traités par Primpéran® ou Zophren® sans arrêter la perfusion.

Les patients ayant présentés un rash cutané (7) ont reçu de la Polaramine® avec arrêt de la perfusion de NAC. Sur les 7 patients ayant eu un rash cutané, 1 patiente était asthmatique. 5 patients ont vu leur traitement être interrompu une heure en attendant la régression du rash cutané. Le traitement a été repris à débit plus faible. 2 perfusions ont été arrêtées sans reprise de traitement.

1 patient a présenté un rash cutané associé à un bronchospasme pour un dose supposée ingérée de 8 g. La perfusion a été arrêtée sans reprise et les symptômes ont été traités par Polaramine[®], aérosol de Bricanyl[®].

3.8 Mode de sortie et durée de prise en charge

Le temps de séjour peut varier énormément selon les cas. La plupart des patients ont transité par l'Hospitalisation des Urgences. On peut voir sur le tableau suivant que 64,5 % des patients sont rentrés au domicile après avoir bénéficié d'une prise en charge psychiatrique avec au moins une consultation spécialisée.

3 patients ont été transférés à l'Hôpital Paul-Brousse pour une prise en charge spécialisée devant une intoxication grave. 1 patient est décédé de son intoxication. 21 % ont été transférés en hôpital psychiatrique pour la poursuite de leur prise en charge. 13 patients ont été hospitalisés dans un autre service avant de rejoindre leur domicile. Les données manquent pour 3 patients soit 1,5 %.

Retour à domicile	129	64,5 %
Centre Hospitalier psychiatrique	42	21,0 %
Contre-avis médical	12	6,0 %
Autre hôpital	3	1,5 %
Autre service	13	6,5 %
Décès	1	0,5 %
Total	200	100 %

Tableau 7 : Répartition selon le mode de sortie

La moitié des patients sont restés hospitaliser deux jours. Les 13 patients hospitalisés plus de 3 jours sont ceux qui ont été transférés dans un autre service de l'hôpital. 53 patients sont sortis des Urgences dans la première journée.

1J	53	26,5 %
2J	110	55,0 %
3J	24	12,0 %
Supérieur à 3J	13	6,5 %
Total	200	100 %

Tableau 8 : Répartition selon la durée de séjour

3.9 Incidence des intoxications

Nous avons pu voir que les intoxications au paracétamol étudiées sur ces 3 dernières années ont une incidence stable, qu'elle soit en nombre de patients ou en fonction du sexe. En effet, la moyenne est de 67,66 patients par an dont 43,3 femmes et 24,33 hommes.

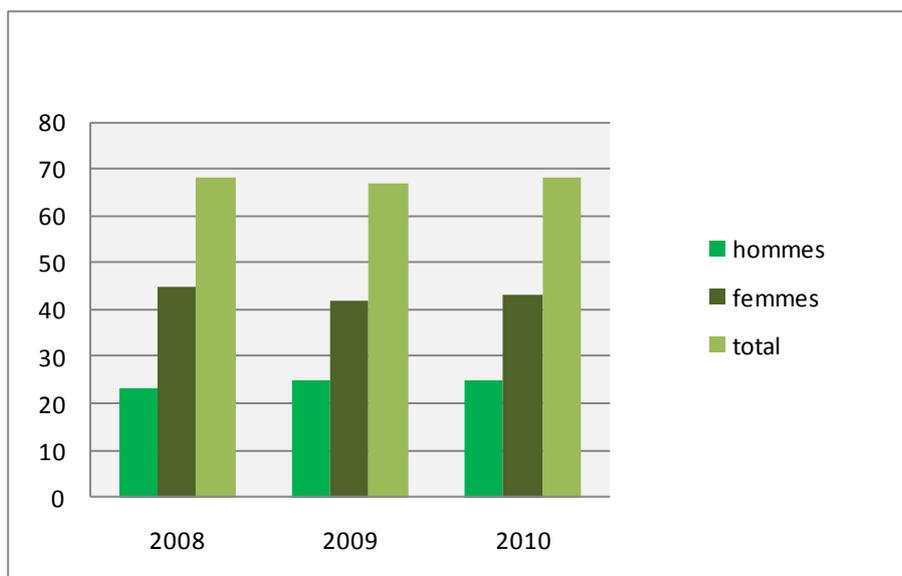


Figure 26 : Répartition de l'incidence en fonction des années

3.10 Les intoxications graves

3.10.1 Le patient

15 intoxications graves ont été relevées. Elles concernaient surtout la tranche des 20-29 ans avec 5 hommes pour 4 femmes. Sur les 12 patients pour lesquels les antécédents étaient connus, 3 patients avaient des antécédents d'éthylisme chronique, 3 des antécédents psychiatriques et 6 n'avaient aucun antécédent.

3.10.2 Motif d'admission et intoxications réelles

Sur les 15 intoxications graves, 7 ont consulté pour une intoxication médicamenteuse volontaire, 2 pour une tentative d'autolyse et 5 pour un autre motif. En réalité, 6 d'entre eux consultaient pour une intoxication médicamenteuse volontaire.

3.10.3 Moyens d'appel et transport

7 appels ont été régulés par le centre 15, 3 patients ont été adressés par les médecins libéraux. 4 patients ont bénéficié d'une prise en charge pré-hospitalière médicalisée, 3 sont venus par leur propre moyen, 2 avec les pompiers et 5 en ambulance privée.

3.10.4 Mode d'intoxication

Seulement 7 patients disaient avoir ingéré des molécules contenant du paracétamol.

3.10.5 Dose ingérée et délai de prise en charge

La dose supposée ingérée était inconnue pour 5 patients. 9 patients disaient avoir pris une dose supérieure à 8 g dont 4 entre 12 et 14 g et 3 à plus de 22 g. Le délai de prise en charge était inconnu chez 3 patients. 6 patients ont consulté plus de 24 heures après l'ingestion.

3.10.6 Thérapeutiques

Seulement deux patients ont bénéficié de l'association lavage gastrique et NAC et 12 patients d'un traitement par NAC seule. 1 patient n'a reçu aucun traitement. L'heure de mise en route de la NAC était inconnue chez 5 patients et le traitement a été débuté plus de 1h30 après le début de la prise en charge pour 3 patients. 2 patients ont présenté des effets secondaires au traitement. 8 patients ont reçu le traitement pendant plus de 3 jours.

3.10.7 Clinique et biologie

3.10.7.1 Clinique

L'examen initial retrouvait : des troubles de la vigilance (3), des douleurs abdominales (4), des vomissements (4), un ictère (2), des signes de choc (2) et une douleur dentaire (1). L'examen était normal pour 2 patients.

3.10.7.2 Biologie

Concernant la biologie, 3 avaient une hyponatrémie (n=13), 2 une hypokaliémie (n=13), 2 une hyperkaliémie (n=13). La fonction rénale était altérée chez 4 patients (n=13). 4 patients avaient une hyperurémie (n=13). 9 patients avaient une cytolyse hépatique dont 7 à plus de 10 fois la normale. 5 avaient une cholestase. Une hyper-bilirubinémie était présente chez 7 patients (n=10) et 7 avaient une ascension des LDH (n=10). 5 présentaient un syndrome inflammatoire biologique et 1 patient avait une lipasémie élevée.

4 avaient une thrombopénie (n=15), 7 un TP inférieur à 60 % (n=15), 5 un facteur V inférieur à 60 %. Les lactates étaient élevés chez 2 patients (n=8). Une femme avait des β -hCG positifs et 2 avaient une alcoolémie positive (n=11).

3.10.7.3 Paracétamolémies

Concernant la paracétamolémie, 11 des 15 dosages initiaux ont été réalisés sans connaissance de l'horaire d'ingestion. 4 n'ont eu aucun dosage de contrôle pour des paracétamolémies allant de 0 à 21,9 mg/L. Un dosage à H4 a été effectué pour 4 patients.

3.10.8 Mode de sortie et durée de prise en charge

Un patient est décédé de son intoxication, 3 ont été transférés à l'Hôpital Paul-Brousse après 1 ou 2 jours pour prise en charge spécialisée, 1 patient est sorti contre-avis médical, 7 ont été transférés dans d'autres services (Réanimation, soins intensifs d'Hépatogastroentérologie ou de Médecine Interne A) et 2 sont retournés à domicile. 8 patients ont été hospitalisés au moins 3 jours.

Sur les 3 patients transférés à Hôpital Paul-Brousse, seule une patiente a bénéficié du système MARS[®] avant transplantation hépatique, les deux autres patients ont simplement été surveillés sans utilisation de système de suppléance.

3.10.9 Incidence

L'incidence des intoxications graves était de 5 patients en 2008, 6 en 2009 et 4 en 2010.

4. DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 203 patients hospitalisés pour une intoxication au paracétamol entre 2008 et 2010.

4.1 Répartition selon l'âge et le sexe

La majorité des intoxications par le paracétamol se retrouvent chez la femme plutôt que chez l'homme avec une répartition proche de 65 %-35 %. Cette distribution est parfaitement corrélée avec les chiffres obtenus pour les intoxications médicamenteuses. Les femmes sont majoritaires dans ce mode d'autolyse. Les autres moyens de suicide tels que la pendaison ou les armes à feu sont plutôt masculins.

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 33,55 ans avec un sexe-ratio de 0,56. D'autres études ont retrouvé des résultats comparables comme celle de Von Mach MA réalisée sur un plus grand nombre de patients (n=38065) et sur une durée plus longue où il retrouvait une moyenne d'âge de 36.8 ans dont deux tiers étaient des femmes [170].

Concernant la répartition des âges, nous constatons que les intoxications au paracétamol ont principalement lieu chez les 20-29 ans (39,9 %) et les 30-39 ans (15,8 %) alors que les personnes de plus de 60 ans ne représentent qu'une faible partie de ces intoxications. Ces chiffres correspondent bien à ceux que l'on retrouve dans les intoxications médicamenteuses en général et qui sont la première cause de mortalité chez les 25-34 ans. C'est pour exemple l'étude de Schimdt, centrée sur les hépatites fulminantes, où la population des 20-30 ans était la plus représentée avec une moyenne d'âge de 29 ans. L'étude espagnole retrouvait une moyenne d'âge de 33 ans [171] [172].

4.2 Les antécédents

Dans notre étude, 45,8 % n'avaient aucun antécédent, 16,3 % avaient des antécédents somatiques exclusifs et 37,9 % avaient des antécédents psychiatriques (alcoolisme, tentative d'autolyse, trouble de la personnalité). Autant de personnes sans antécédents essayaient de mettre fin à leurs jours que ceux aux antécédents psychiatriques. Le chiffre des patients s'intoxiquant au paracétamol avec des antécédents psychiatriques est légèrement plus bas. Ceci peut s'expliquer par le fait que le patient psychiatrique s'intoxique plus avec des psychotropes comme les benzodiazépines, présents dans son traitement habituel, plutôt que d'aller acheter du paracétamol en officine.

Un antécédent d'alcoolisme était retrouvé chez 6,5 % des patients (13) correspondant à 9 hommes et 4 femmes. L'âge n'avait aucune influence sur les antécédents alcooliques. Sur ces 13 patients, 3 ont présenté une intoxication grave au paracétamol soit environ 1/5. C'est ce que Schiodt retrouve en 2002 [100] lorsqu'il étudie les effets de l'alcool lors des intoxications au paracétamol.

4.3 Les motifs d'admission

La grande majorité des intoxications au paracétamol sont volontaires. Dans notre étude, nous avons retrouvé que 85,7 % des intoxications étaient volontaires contre 9,4 % accidentelles. Chez l'adulte, les intoxications volontaires, tout médicament confondu, sont plus répandues [13]. Le patient va, dans le but de se suicider, prendre les médicaments de la pharmacie familiale et notamment le paracétamol que l'on retrouve dans tous les foyers. Les intoxications accidentelles sont bien moins fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. L'adulte va plutôt avoir tendance à prendre des doses supra-

thérapeutiques afin de soulager certaines douleurs comme les douleurs dentaires. L'enfant, quand à lui, va plutôt avoir tendance à boire le flacon de paracétamol dans un but de plaisir (goût sucré ressemblant à celui des bonbons).

4.4 Les moyens d'appel et de transport

La population française a tendance à appeler à l'aide par l'intermédiaire du centre 15, c'est pour cela que 57,6 % des admissions ont été régulées par le centre 15. Ceci est dû à l'information et à la médiatisation de ce moyen d'appel à l'aide. Nous avons pu remarquer que très peu de patients contactaient un médecin généraliste pour gérer un problème d'intoxication.

Dans notre étude, 78,2 % des patients ont été transportés vers les Urgences par un transport sanitaire (SMUR, pompiers, ambulances privées) alors que 22 % sont venus par leurs propres moyens ou accompagnés par une personne de leur entourage. Ces transports représentent un coût et un problème de santé publique majeur dans notre société.

Aucune donnée comparable n'a été retrouvée dans la littérature.

4.5 Le mode d'intoxication

36 % des patients ont consommé une spécialité contenant du paracétamol. Cela s'explique par le fait que le paracétamol est en libre-service en officine et qu'il n'est pas soumis à la prescription médicale. Il peut donc être obtenu facilement. Par contre, les autres molécules contenant un principe actif associé au paracétamol ne peuvent être délivrées sans ordonnance. Ce type de médicament est donc délivré facilement par les médecins et donc accessible facilement.

Dans notre étude, 64 % des patients avouaient avoir pris d'autres classes pharmaceutiques en association au paracétamol. Les benzodiazépines, les antidépresseurs et les anti-inflammatoires étaient les plus retrouvés. Ce chiffre est cohérent avec les données générales étant donné que de nombreuses personnes ayant des idées suicidaires ont un traitement chronique par benzodiazépines [13]. Il leur est donc facile d'associer les deux.

4.6 Dose ingérée et délai de prise en charge

La majorité des patients ont consommé (en dose unique) entre 4 et 9 g de paracétamol dans un but d'autolyse. En effet, en cas d'intention suicidaire, l'adulte utilise principalement les médicaments disponibles dans la pharmacie familiale. Le paracétamol s'y trouve très fréquemment en quantité rarement supérieure à une boîte soit 8 g. C'est pour cette raison que la quantité ingérée, bien qu'elle soit supra-thérapeutique, n'entraîne le plus souvent pas de dommages hépatiques importants. Dans ce but, le Royaume-Uni en 1998 décida de réduire la quantité de paracétamol dans chaque boîte et limita le nombre de boîte à une par personne dans les magasins distribuant du paracétamol (autres que les officines). En France, le paracétamol est conditionné en boîte de 8 g depuis les années 80 [15].

Nous avons pu constater que le paracétamol était essentiellement pris par les femmes pour des doses inférieures à 10 g. Les femmes ont tendance à mieux connaître les pharmacies familiales et les médicaments en général, quant aux hommes, ils préfèrent généralement des moyens plus violents pour mettre fin à leur jour. Nous avons constaté que 37,29 % des patients avaient consommé une dose supérieure à 10 g. C'est environ ce que retrouve Bres dans son étude (43 %) [173].

Aucun lien entre la dose ingérée et le délai de prise en charge n'ont été mis en évidence. Nous pouvons noter quand même que la plupart des patients ayant ingéré une dose inférieure à 9 g ont consulté dans les 4 premières heures.

4.7 Clinique et biologie

4.7.1 La clinique

Les signes cliniques les plus retrouvés sont la somnolence et les vomissements. Ils sont néanmoins souvent présents dans de nombreuses intoxications médicamenteuses et ne permettent pas d'affirmer une intoxication sévère au paracétamol [62]. Il en est de même pour le score de Glasgow qui ne signe pas, lorsqu'il est faible, une intoxication sévère au paracétamol puisque le toxique au stade précoce n'entraîne pas d'altération majeure de la conscience. Les scores bas peuvent être expliqués par la prise associée de benzodiazépines et/ou d'autres sédatifs.

4.7.2 La biologie

Beaucoup de troubles biologiques sont aspécifiques. Un bilan complet n'est pas nécessaire au cours du bilan de l'intoxication. Ce bilan devra être adapté aux antécédents du patient. Seuls les dosages des transaminases et la paracétamolémie devront être systématiquement demandés, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. En cas d'intoxication sévère, les transaminases s'élèveront rapidement comme nous l'avons vu pour nos intoxications graves. Elles sont les marqueurs principaux d'une intoxication sévère au paracétamol. Lors de l'intoxication sévère, des troubles ioniques importants comme hyponatrémie, hypoglycémie vont apparaître et ils devront être corrigés rapidement afin de ne pas nuire au patient. Lorsque le premier bilan est perturbé il est recommandé de compléter ce bilan avec des gaz du sang artériel, un ionogramme sanguin, une glycémie, une créatinine et un temps de prothrombine [118]. Lorsque le TP est abaissé en dessous de 70 %, il est recommandé d'effectuer le dosage du facteur V, ce qui a été réalisé dans notre étude, car c'est un marqueur de sévérité d'une intoxication sévère [118].

4.7.3 La paracétamolémie

Dans notre étude, la paracétamolémie a été réalisée à la 4^{ième} heure seulement dans 7,81 % des cas ; ce qui est très faible. 17,71 % des paracétamolémies ont été réalisées avant la 4^{ième} heure, ce qui est inutile car le pic plasmatique du paracétamol n'est atteint qu'à la 4^{ième} heure. 52 % des patients, dont l'horaire de prise et la dose étaient inconnus, ont bénéficié d'un dosage unique du paracétamol sans contrôle. Le calcul de la demi-vie plasmatique n'a donc pu être réalisé. Un seul dosage, dans ce cas là, ne suffit pas pour éliminer une hépatotoxicité. 18 patients ont bénéficié d'un troisième dosage et 2 d'un quatrième dosage. Aucune explication n'a été trouvée pour expliquer ces dosages abusifs.

4.8 La thérapeutique

31 % des patients ont été surveillés sans recevoir de traitement antidotique alors que certains de ces patients auraient dû recevoir un traitement. La non réalisation du traitement par NAC peut s'expliquer par l'ignorance du médecin ayant pris en charge le patient ou par oubli.

En ce qui concerne le lavage gastrique, 19,7 % des patients ont bénéficié de cette technique. Ce chiffre ne peut être comparé car dans la plupart des centres, le lavage gastrique n'est plus réalisé car son efficacité reste faible par rapport au risque encouru (fausse route, inhalation, pneumopathie).

En ce qui concerne le charbon activé, aucun patient du CHU n'a bénéficié de ce traitement car il est très rarement prescrit aux Urgences du CHU. Le seul patient ayant reçu un traitement par charbon activé venait d'un hôpital périphérique et il avait été transféré pour surveillance. L'efficacité du charbon activé serait meilleure que celle du lavage gastrique mais nous n'avons pu le prouver dans cette étude [15] [120].

La NAC reste bien évidemment le traitement antidotique de choix des intoxications au paracétamol et ses règles de prescription sont claires. Il faut avant tout évaluer la balance bénéfice-risque avant de débiter un tel traitement [114] [120]. Le traitement par NAC était souvent débuté sans évaluer la dose supposée ingérée et sans attendre les résultats de la paracétamolémie. Dans notre étude, 67 patients ont reçu un traitement abusif dont 7 ont présenté des effets secondaires modérés au traitement antidotique. Cet emploi abusif de la NAC se retrouve dans l'arrêt du traitement avant la fin du protocole. 12,6 % des patients ont vu leur traitement s'arrêter à la fin de la première dose et 16,3 % à la seconde dose.

4.9 Mode de sortie et durée de prise en charge

85,5 % des patients ont transité par l'hospitalisation des Urgences. C'est un peu plus que dans l'étude de Bres [173]. 1,5 % ont été transférés vers un hôpital spécialisé faute de spécialité de transplantation hépatique dans notre C.H.U. de Limoges.

La moyenne d'hospitalisation au CHU de Limoges était de 2,5 jours. La même durée de séjour a été retrouvée dans l'étude de Von Mach MA [170]. La durée d'hospitalisation s'allonge avec la sévérité de l'intoxication et peut-être très variable d'un patient à l'autre. En cas d'intoxication sévère avec hépatite fulminante, la durée de séjour se raccourcit à quelques heures et peut s'expliquer par le fait que les intoxiqués sévères au paracétamol doivent être transférés le plus rapidement possible vers un centre de transplantation hépatique afin d'augmenter la survie de ces patients.

4.10 Incidence des intoxications

Dans notre étude nous avons retrouvé une stabilité des intoxications au paracétamol sur la période de 2008 à 2010. Cette stabilité de l'incidence peut-être due au fait que le paracétamol est commercialisé depuis les années 80 uniquement sous forme de boîtes contenant au maximum 8 g [15]. Elle peut aussi s'expliquer par le fait que la population considère ce médicament comme inoffensif car il est présent dans toutes les pharmacies familiales. En France, l'incidence des intoxications s'est stabilisée au profit de celles des benzodiazépines. Il en va de même aux Etats-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni.

4.11 Proposition d'un protocole

Le protocole aura pour but de limiter les examens complémentaires et le traitement antidotique qui se révèle être un vrai coût pour la société. Il permettra ainsi de limiter l'utilisation abusive de la NAC et d'épargner les patients des effets secondaires du traitement.

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES INTOXICATION AU PARACETAMOL

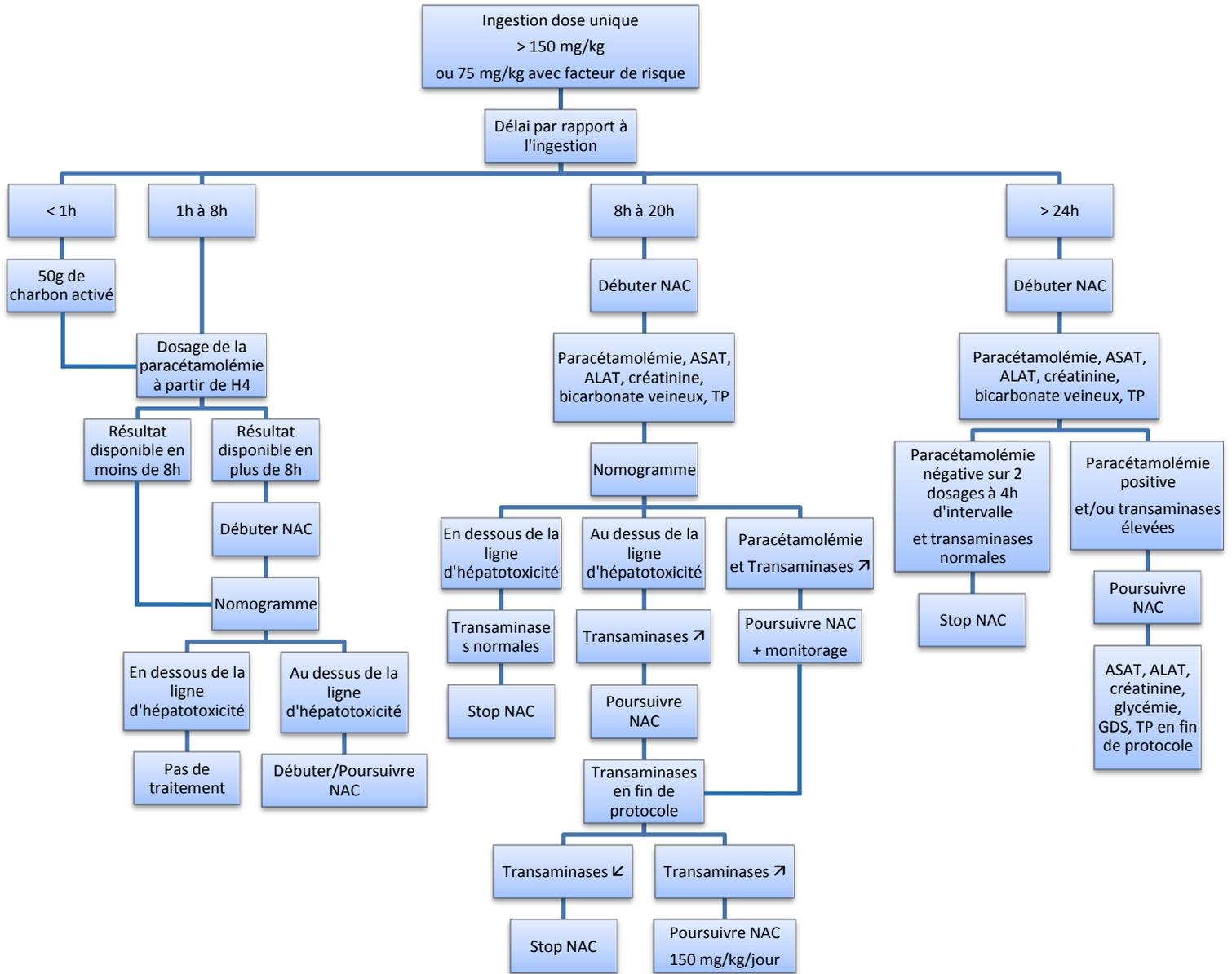
INGESTION SIMPLE A DOSE UNIQUE

- LA DOSE SUPPOSEE INGEREE EST CONNUE (> 150 mg/kg ou > 75 mg/kg avec facteurs de risques)
 - Le délai par rapport à l'ingestion est inférieur à une heure
 - Administrer 50g de charbon active en l'absence de contre-indications
 - Dosage de la paracétamolémie à partir de la 4^{ème} heure
 - Reporter la paracétamolémie sur le nomogramme
 - Si la paracétamolémie est en dessous de la ligne d'hépatotoxicité probable : pas de traitement
 - Si la paracétamolémie est au-dessus de la ligne d'hépatotoxicité probable : débiter la NAC en intraveineux
 - Le délai par rapport à l'ingestion est entre 1 et 8 heures
 - Dosage de la paracétamolémie à partir de la 4^{ème} heure
 - Si le résultat est disponible en moins de 8 heures
 - Reporter la paracétamolémie sur le nomogramme
 - Si la paracétamolémie est en dessous de la ligne d'hépatotoxicité probable : pas de traitement
 - Si la paracétamolémie est au-dessus de la ligne d'hépatotoxicité probable : débiter la NAC en intraveineux
 - Si le résultat est disponible en plus de 8 heures
 - Débiter la NAC en intraveineux
 - Reporter la paracétamolémie sur le nomogramme
 - Si la paracétamolémie est en dessous de la ligne d'hépatotoxicité probable : arrêt de la NAC
 - Si la paracétamolémie est au-dessus de la ligne d'hépatotoxicité probable : poursuivre le protocole NAC intraveineux
 - Le délai par rapport à l'ingestion est entre 8 et 24 heures
 - Débiter la NAC en intraveineux
 - Doser la paracétamolémie, ASAT, ALAT, créatinine et bicarbonates veineux, TP
 - Reporter la paracétamolémie sur le nomogramme
 - Si la paracétamolémie est en dessous de la ligne d'hépatotoxicité probable et les transaminases sont normales : arrêt de la NAC

- Si la paracétamolémie est en dessous de la ligne d'hépatotoxicité probable et les transaminases sont élevées : poursuivre le protocole NAC avec dosage des transaminases en fin de protocole
 - Si les transaminases sont diminuées : arrêt de la NAC
 - Si les transaminases sont élevées : monitorer le patient et poursuivre la NAC à 150 mg/kg/24 h
 - Si la paracétamolémie et les transaminases sont élevées : poursuivre le protocole NAC avec dosage des transaminases en fin de protocole
 - Si les transaminases sont diminuées : arrêt de la NAC
 - Si les transaminases sont élevées : monitorer le patient et poursuivre la NAC à 150 mg/kg/24 h

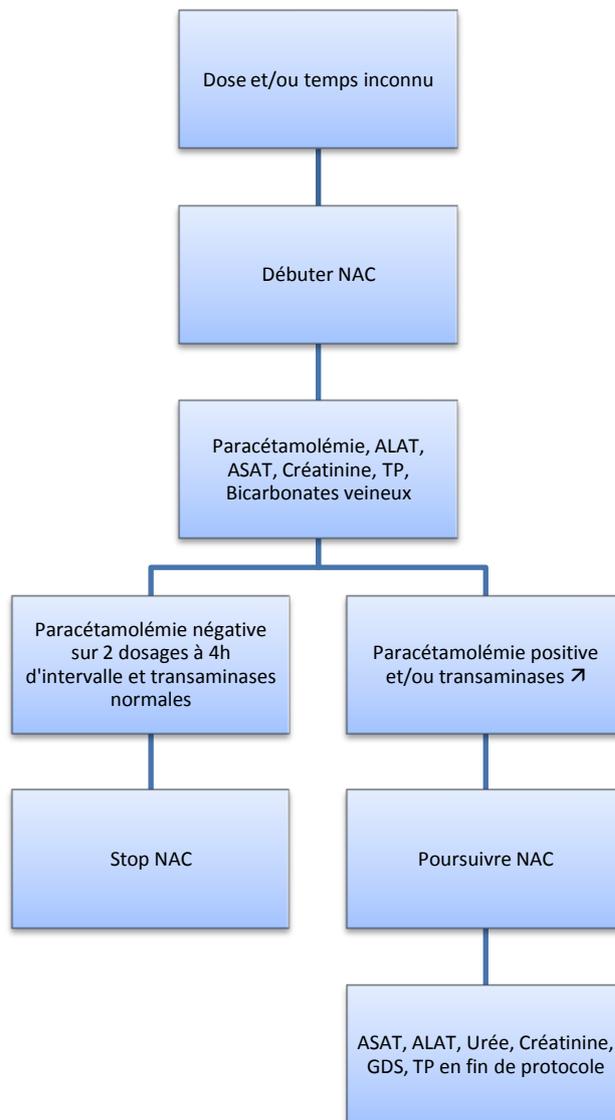
○ Le délai par rapport à la dose d'ingestion est supérieur à 24 heures

- Débuter la NAC en intraveineux
- Doser la paracétamolémie, ASAT, ALAT, créatinine et bicarbonates veineux, TP
 - Si la paracétamolémie est indétectable sur 2 dosages à 4 h d'intervalle et les transaminases sont normales : arrêter la NAC
 - Si la paracétamolémie est détectée et/ou que les transaminases sont élevées : poursuivre le protocole NAC avec dosage ASAT, ALAT, urée, créatinine, glycémie, GDS artériels, TP en fin de protocole



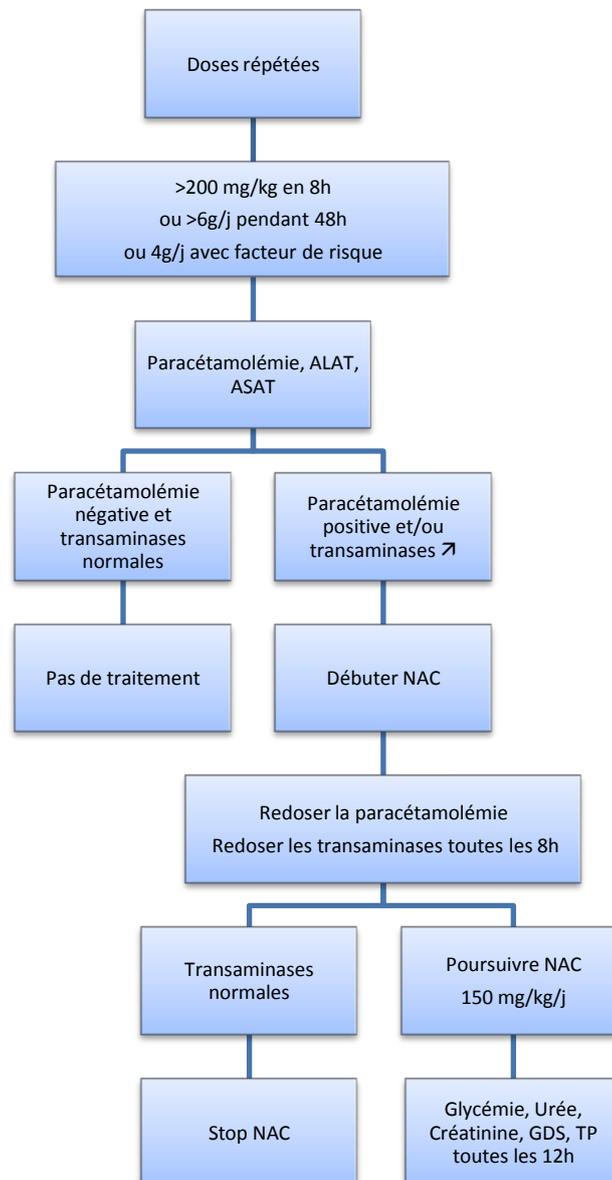
• LA DOSE ET/OU LE TEMPS D'INGESTION EST INCONNU

- Débuter la NAC en intraveineux
- Doser la paracétamolémie, ASAT, ALAT, créatinine et bicarbonates veineux, TP
 - Si la paracétamolémie est indétectable sur 2 dosages à 4h d'intervalle et que les transaminases sont normales : arrêter la NAC
 - Si la paracétamolémie est détectée et/ou que les transaminases sont élevées : poursuivre le protocole NAC avec dosage ASAT, ALAT, urée, créatinine, glycémie, GDS artériels, TP en fin de protocole

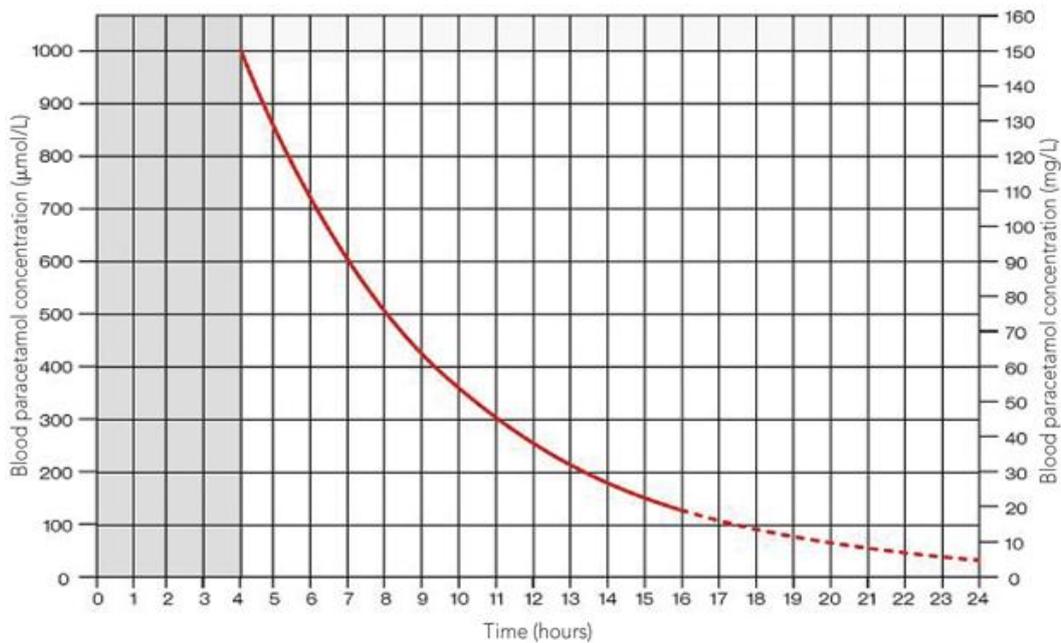
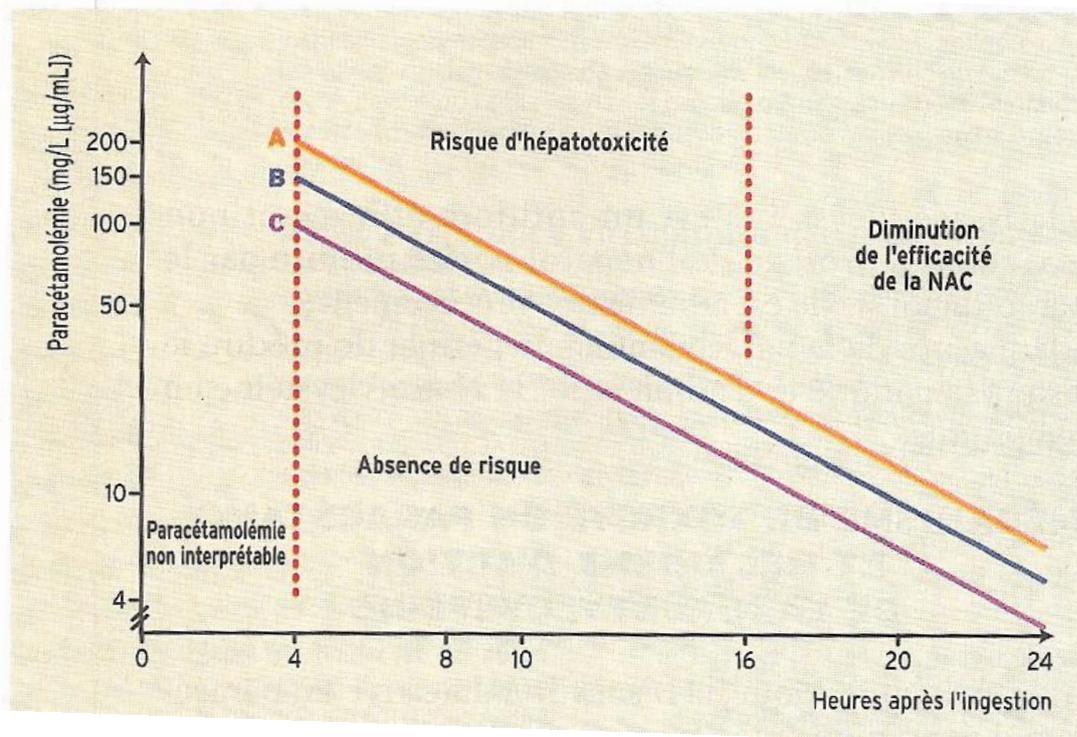


INGESTION DE DOSES REPETEES

- En cas de dose :
 - Supérieure à 200 mg/kg en 8h ou
 - Supérieure à 6g par 24h pendant 48h ou
 - Supérieure à 4g par 24h avec facteurs de risque
- Doser la paracétamolémie, ASAT, ALAT
 - Si la paracétamolémie est indétectable et que les transaminases sont normales : pas de traitement
 - Si la paracétamolémie et/ou les transaminases sont élevées : débiter le traitement par NAC et doser la paracétamolémie et les transaminases toutes les 8 heures
 - Si les dosages sont normaux : la NAC est arrêtée
 - Si les dosages sont anormaux : poursuivre NAC à 150 mg/kg/24 h, surveillance ASAT, ALAT, glycémie, urée, créatinine, GDS artériels, TP toutes les 12 heures



Annexe 1 : Nomogramme de Rumack-Matthew



Annexe 2 : Protocole NAC

150 mg/kg dans 250 ml de G5 % sur 1 heure puis
 50 mg/kg dans 500 ml de G5 % sur 4 heures puis
 100 mg/kg dans 1000 ml de G5 % sur 16 heures

Annexe 3 : Volume de NAC par perfusion selon le poids

Volume of N-acetylcysteine to be charted for each infusion, based on lean bodyweight*

	Volume (ml) of N-acetylcysteine to be added to:			Total volume (ml) of N-acetylcysteine given over 20 hours
	Initial	Second	Third	
Patient's bodyweight	250 ml of 5% glucose	500 ml of 5% glucose	1000 ml of 5% glucose	
50 kg	37.5	12.5	25	75
60 kg	45.0	15.0	30	90
70 kg	52.5	17.5	35	105
80 kg	60.0	20.0	40	120
90 kg	67.5	22.5	45	135
X kg	0.75X	0.25X	0.5X	1.5X

*Adapted from product information (Mayne Pharma Ltd, Melbourne, Vic).

Annexe 4 : Facteurs de risque d'insuffisance hépatique grave

Alcoolisme chronique

Médicaments inducteur enzymatique des cytochromes P450 : barbiturique, phénytoïne, isoniazide

Malnutrition

VIH

CONCLUSION

CONCLUSION

Les intoxications au paracétamol sont fréquentes en France comme dans les pays industrialisés. La consommation importante de paracétamol dans ces pays peut entraîner une méconnaissance de ce produit et de ses effets secondaires et peut favoriser les intoxications accidentelles. Cette consommation abusive peut aussi être rencontrée lors d'une prise volontaire dans un but suicidaire.

Ces intoxications volontaires représentent un coût pour la société et sont un problème de santé publique.

Nous avons, à travers notre travail, essayé d'établir un protocole afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant une intoxication au paracétamol. Le but de cette étude a été d'étudier les fautes et les points positifs de notre prise en charge afin de les améliorer grâce au protocole créé. Nous espérons qu'à l'avenir, moins de traitement inutile par NAC seront prescrit et que les paracétamolémies seront plus concentrées sur la 4^{ème} heure.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Queneau P. La saga du paracétamol. *Thérapeutiques*. 2006 ; 2 : 158-159.
- [2] Mallet C., Barrière D. A., Ermund A. et al. TRPV1 in Brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 ; 5 (9) : 29-38.
- [3] Louvet A., Boitard J., Dharancy S. et al. Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 ; 30 : 769-774.
- [4] Makin A. J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*. 1995 ; 109 (6) : 1907-1916.
- [5] Camidge D.R., Wood R.J. et al. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 ; 56 : 613-619.
- [6] Dargan P.I., Ladhani S. et al. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: Does it change outcome? *Emerg Med J*. 2001; 18 : 178-182.
- [7] Victor N., Alan B., Jotkowitz et al. Deliberate self-poisoning with acetaminophen: A comparison with other medications. *Eur J Int Med*. 2005 ; 16 : 585-589.
- [8] Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clinical Evidence*. 2007 ; 12 : 2101.
- [9] Hawton K., Townsend E. et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ*. 2001 ; 322 : 1203-1207.
- [10] Morgan O., Griffiths C. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. *J of Public Health*. 2005 ; 27: 19-24.
- [11] Terneus M.V., Brown J.M. et al. Comparison of S-Adenosyl-L-methionine (SAME) and NAcetylcysteine (NAC) Protective Effects on Hepatic Damage when Administered After Acetaminophen Overdose. *Toxicology*. 2008 ; 244 : 25-34.
- [12] Mohd Zain Z., Fathelrahman AI et al. Characteristics and outcomes of paracetamol poisoning cases at a general hospital in Northern Malaysia. *Shingapore Med J*. 2006 ; 47 : 134.
- [13] Adnet F., Atout S., Galinski M., Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation*. 2005 ; 14 (8) : 721-726.
- [14] Boëlle P.Y., Flahault A. Suicide trends in France and UK. *Lancet*. 1999 ; 353 : 1364.
- [15] Berger P. Intoxication par le paracétamol. *JEUR*. 1997 ; 1 : 5-14.
- [16] Auteur inconnu. Le paracétamol. [En ligne]. Disponible sur www.biam.fr/substance/paracetamol.asp. (page consultée le 11 mars 2011)
- [17] Auteur inconnu. Le paracétamol ». [En ligne]. Disponible sur paracetamol.fr.wikipedia.org/wiki/paracetamol. (page consultée le 11 mars 2011)
- [18] Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*. 2000 ; 7 (2) : 143-147.
- [19] Auteur inconnu. Doliprane adulte. [En ligne]. Disponible sur E-Vidal 2010. (page consultée le 11 mars 2011)
- [20] Van Diem L., Grilliat J.P. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38 (4) : 389-390.
- [21] Tsujino Y., Okamoto N., Morita E. Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. *J Dermatol*. 2007; 34 (3) : 224-226.
- [22] Bougie D., Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood*. 2001 ; 97: 3846-3850.
- [23] Nuttall S. L., Williams J., Kendall M.J. Does paracetamol cause asthma? *J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 4: 251-257.
- [24] Raghuram A., Archer G.J. Paracetamol and asthma. *Thorax*. 2000 ; 55 (10) : 883.

- [25] Roujeau J.C., M.D. et al. Medication use and the risk of stevens-johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 : 1600-1607.
- [26] Dart R.C., Kuffner E.K., Rumack B.H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther.* 2000 ; 7(2) : 123-134.
- [27] Locher C., Lambare B., Fischer D., Labayle D. Pancréatite aiguë après la prise d'une association paracétamol-codéine . *Gastroenterol Clin Biol.* 2003 ; 27 : 124-125
- [28] Bidault I., Lagier G., Garnier R., Pallot J.L., Larrey D. Does hepatitis due to subacute paracetamol toxicity exist? *Thérapie.* 1987 ; 42 (4) : 387-388.
- [29] Lindgren A., Aldenborg F., Norkrans G. et al. Paracetamol-induced cholestatic and granulomatous liver injuries. *J Intern Med.* 1997 ; 2415 : 435-439.
- [30] Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Humbert J.C et al. Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. *Allergy.* 1999; 54 (10) : 1115-1116.
- [31] Prescott L. F. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 ; 49 (4) : 291-301.
- [32] Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of paracetamol. *Drugs.* 2003 ; 63 (Spec No 2) : 43-46.
- [33] Brandt K. Paracetamol in the treatment of osteoarthritis pain. *Drugs.* 2003 ; 63 (Spec No 2) : 23-41.
- [34] Pickering G., Lorient M.A., Libert F et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 79 (4) : 371-378.
- [35] Flinn F.B., Brodie B.B. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1948 ; 94 (1) : 76
- [36] Le Bars D., Willer J.C. Physiologie de la douleur. [En ligne]. Disponible sur : www.em-consulte.com/article/27771 (consulté le 25 mai 2011)
- [37] Aronoff D.M., Oates J.A., Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 79 (1) : 9-19.
- [38] Roberts, L.J., Marrow, J.D. Analgesic-antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. *The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Edition.* Published by McGraw Hill. 2001 : 687-731.
- [39] Tjølsen A., Lund A., Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* 1991 ; 193 (2) : 193-201.
- [40] Graham G.G., Scott K.F. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005 ; 12 (1) : 46-55.
- [41] Ottani A., Leone S., Sandrini M. et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006 ; 531(1-3) : 280-281.
- [42] Wiley E. Manufacture and uses of the anilines: A vast array of processes and products. *The chemistry of Anilines.* 2007 ; 1 : 764
- [43] Prescott L.F. Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs.* 2003 ; 63 : 51-56.
- [44] Merrill G.F. Acetaminophen and low-flow myocardial ischemia : efficacy and antioxidant mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2002 ; 282(4) : H1341-H1349.
- [45] Heading R.C., Nimmo J., Prescott L.F. et al. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol.* 1973 ; 47 (2) : 415-421.
- [46] Hammond P. M., Scawen M.D., Price C.P. Enzyme based paracetamol estimation. *Lancet.* 1981; 1 (8216) : 391-392.
- [47] Glynn J.P., Kendal S.E. Letter: paracetamol measurement. *Lancet.* 1975 ; 1 (7916) : 1147-1148.
- [48] Chiou W.L. Estimation of hepatic first-pass effect of acetaminophen in humans after oral administration. *J Pharm Sci.* 1975 ; 64 (10) : 1734-1735.
- [49] Nimmo W.S., Heading R.C., Wilson J. et al. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 1975 ; 2 (6) : 509-513.
- [50] Bannwarth B., Péhourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs.* 2003 ; 63 (Spec No 2) : 5-13.
- [51] Gazzard B.G., Ford-Hutchinson A.W., Smith M.J. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973 ; 25 (12) : 964-967.

- [52] Greene S.L., Dargan P.I., Jones A.L. Acute poisoning: understanding 90 % of cases in a nutshell. *Postgrad Med J.* 2005 ; 81 : 204-216.
- [53] Jones A.L., Lheureux P. Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *Réan Urg.* 1998 ; 7 : 643-658.
- [54] Mitchell J.R., Jollow D.J., Potter W.Z et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973 ; 187 (1) : 185-194.
- [55] Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology.* 1995 ; 22 (3) : 767-773.
- [56] Burns M.J., Friedman S.L. et al. Acetaminophen poisoning in adults: pathophysiology, presentation and diagnosis. [En ligne]. Disponible sur www.uptodate.com. (consulté le 23 février 2011).
- [57] Zhang-Xu L., Govindarajan S. Innate Immune System Plays a Critical Role in Determining the Progression and Severity of Acetaminophen Hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004 ; 127 : 1760-1774.
- [58] Kuo P.C., Schroeder R.A., Loscalzo J. Nitric Oxide and Acetaminophen-Mediated Oxidative Injury: Modulation of Interleukin-1-induced Nitric Oxide Synthesis in Cultured Rat Hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 ; 282 (2) : 1072 -1083.
- [59] Gunawan B, Liu Z, Kaplowitz N. JNK plays a major role in acetaminophen hepatotoxicity in vivo. *Hepatology.* 2004 ; 40 : 256A.
- [60] Maddrey W.C. Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. *J Clin Gastroenterol.* 1987 ; 9 (2) : 180-185.
- [61] Nelson SD, Bruschi SA. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. *Drug-induced Liver Disease.* 2002 : 287-325.
- [62] Megarbane B., Deye N. et al. Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation.* 2007 ; 16 : 632-642.
- [63] Knell A.J. Letter: Risk of hepatic coma in paracetamol poisoning. *Lancet.* 1975 ; 2 (7943) : 1039.
- [64] Armour A., Slater S.D. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J.* 1993 ; 69 (807) : 52-54.
- [65] Dancocks A. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J.* 1993 ; 69 (814) : 661.
- [66] Weston M.J., Talbot I.C., Horoworth P.J., et al. Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure. *British Heart Journal.* 1976 ; 38 (11) : 1179 -1188.
- [67] Baudouin S.V., Howdle P. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax.* 1995 ; 50 : 399-402.
- [68] Rousell R. Methaemoglobinaemia and Paracetamol. *BMJ.* 1968 ; 4 : 390.
- [69] Thornton J.R., Losowsky M.S. Fatal variceal haemorrhage after paracetamol overdose. *Gut.* 1989 ; 30 : 1424-5.
- [70] Hamlyn A.N., Douglas A.P. et al. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose: clinical and epidemiological studies. *Postgrad Med J.* 1978 ; 54 : 400-4.
- [71] Davidson D.G., Eastham W.N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *BMJ.* 1966 ; 2 (5512) : 497-499.
- [72] Record C.R., Iles R.A. et al. Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut.* 1975 ; 16 : 144-9.
- [73] Jones A.L., Prescott L.F. Unusual complications of paracetamol poisoning. *QJM.* 1997 ; 90 : 161-8.
- [74] Burton D. R., Theodore W.P. Acetaminophen induced acute kidney injury. [En ligne]. Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 25 avril 2011)
- [75] Patel F. The fatal paracetamol dosage-how low can you go ? *Med Sci Law.* 1992 ; 32 (4) : 303-310.
- [76] Panos M.Z., Anderson J.V. et al. Human atrial natriuretic factor and reninaldosterone in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Gut.* 1991 ; 32 : 85-9.
- [77] Guarner F., Hughes R.D. Renal function in fulminant hepatic failure: haemodynamics and renal prostaglandins. *Gut.* 1987 ; 28 : 1643-7.

- [78] Michaelis H.C., Sharifi S., Schoel G. Rhabdomyolysis after suicidal ingestion of an overdose of caffeine, acetaminophen and phenazone as a fixed-dose combination. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991; 29(4) : 521-526.
- [79] Lieber C.S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*. 1997 ; 257 (1) : 59-84.
- [80] Fernández-Checa J.C., Kaplowitz N., García-Ruiz C., et al. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol*. 1997 ; 273 (1) : G7-17.
- [81] Lluís J.M., Colell A. et al. Acetaldehyde Impairs Mitochondrial Glutathione Transport in HepG2 Cells Through Endoplasmic Reticulum Stress. *Gastroenterology*. 2003 ; 124 : 708-724.
- [82] Fernández-Checa J.C., Kaplowitz N., García-Ruiz C. Mitochondrial glutathione: importance and transport. *Semin Liver Dis*. 1998 ; 18 (4) : 389-401.
- [83] García-Ruiz E., Morales G. Effect of chronic ethanol feeding on glutathione on functional integrity of mitochondria in periportal on perivenous rat hepatocytes. *J Clin Invest*. 1998 ; 1994 : 193-201.
- [84] Neuman M.G., Shear N.H. et al. Role of Cytokines in Ethanol-Induced Cytotoxicity in vitro in Hep G2 Cells. *Gastroenterology*. 1998 ; 115 : 157-66.
- [85] Román J., Colell A., Blasco C., et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in HEP G2 cells: effect on transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Hepatology*. 1999 ; 30 (6) : 1473-1480.
- [86] Sinclair J.F., Szakacs J.G., Wood S.G., et al. Short-term treatment with alcohols causes hepatic steatosis and enhances acetaminophen hepatotoxicity in Cyp2e1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 ; 168 (2) : 114-122.
- [87] Kostrubsky V. E., Szakacs J.G., Jeffery E.H et al. Role of CYP3A in ethanol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997 ; 143 (2) : 315-323.
- [88] Kostrubsky V.E., Wood S.G., Bush M.D., et al. Acute hepatotoxicity of acetaminophen in rats treated with ethanol plus isopentanol. *Biochem Pharmacol*. 1995 ; 50 (11) : 1743-1748.
- [89] Kostrubsky V. E., Szakacs J.G., Jeffery E.H., et al. Protection of ethanol-mediated acetaminophen hepatotoxicity by triacetyloleandomycin, a specific inhibitor of CYP3A. *Ann Clin Lab Sci*. 1997 ; 27 (1) : 57-62.
- [90] Slattery J.T., Nelson S.D., Thummel K.E. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; 60 (3) : 241-246.
- [91] Vendemiale G., Altomare E., Lieber C.S. Altered biliary excretion of acetaminophen in rats fed ethanol chronically. *Drug Metab Dispos*. 1984 ; 12 (1) : 20-24.
- [92] Walker R.M., Massey T.E., Mcelligott T.F., Racz W.J. Acetaminophen toxicity in fed and fasted mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1982 ; 60 (3) : 399-404.
- [93] Anundi I, Lahteenamaki T, Rundgren M, Moldeus P, Lindros KO. Zonation of acetaminophen metabolism and cytochrome P450E1- mediated toxicity. Studies in periportal and perivenous hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 1993 ; 451 : 251-1259.
- [94] Thummel K.E., Slattery J.T., Nelson S.D. Mechanism by which ethanol diminishes the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 ; 245 (1) : 129-136.
- [95] Schmidt L.E., Dalhoff K., Poulsen H.E. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. 2002 ; 35 (4) : 876-882.
- [96] Sivilotti M.L.A., Yarema M.C., Juurlink D.N., et al. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 2005 ; 46 (3) : 263-271.
- [97] Schjødt F.V., Lee W.M., Bondesen S., et al. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 ; 16 (4) : 707-715.
- [98] Fahad M.A., Edward W. Boyer. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Alcohol*. 2008 ; 42 : 213-8.
- [99] Rex D.K., Kumar S. Recognizing acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. *Postgrad Med J*. 1992 ; 91 (4) : 241-245.

- [100] Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002 ; 40 (1) : 3-20.
- [101] Whitcomb D.C., Block G.D. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*. 1994 ; 272 (23) : 1845-1850.
- [102] Lauterburg B.H. Analgesics and glutathione. *Am J Ther*. 2002 ; 9 (3) : 225-233
- [103] Benson G.D., Koff R.S., Tolman K.G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther*. 2005 ; 12 (2) : 133-141.
- [104] Farrell G.C., Cooksley W.G., Powell L.W. Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 ; 26 (4) : 483-492.
- [105] Nolan C.M., Sandblom R.E., Thummel K.E., et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest*. 1994 ; 105 (2) : 408-411.
- [106] Bray G.P., Harrison P.M., O'grady J.G., et al. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol*. 1992 ; 11 (4) : 265-270.
- [107] Shriner K., Goetz M.B. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am J Med*. 1992 ; 93 (1) : 94-96.
- [108] Ueshima Y., Tsutsumi M., Takase S et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 ; 20 (1 Suppl) : 25A-28A.
- [109] Critchley J.A., Nimmo G R., Gregson C.A., et al. Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 ; 22 (6) : 649-657.
- [110] Tarloff J.B., Khairallah E.A., Cohen S.D., Goldstein R.S. Sex and age-dependent acetaminophen hepato- and nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: role of tissue accumulation, nonprotein sulfhydryl depletion, and covalent binding. *Fundam Appl Toxicol*. 1996 ; 30 (1) : 13-22.
- [111] Lauterburg B.H., Vaishnav Y., Stillwell W.G., et al. The effects of age and glutathion depletion on hepatic glutathion turnover in vivo determined by acetaminophen probe analysis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980 ; 213 (1) : 54-58.
- [112] Moling O., Cairon E., Rimenti G., et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther*. 2006 ; 28 (5) : 755-760.
- [113] Auteur inconnu. «Intérêt du dosage sanguin du Paracétamol : Performances des méthodes analytiques». [En ligne]. Disponible sur www.probioqual.fr/Syntheses/longitudinalCMED2006.pdf (consulté le 22 mai 2011)
- [114] Testud F., Descotes J. Pour un usage rationnel du N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol. *JEUR*. 2003 ; 16 : 74-79.
- [115] Larocque A., Bailey B. Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol: où en sommes-nous en 2010? *Réanimation*. 2010 ; 19 : 545-51.
- [116] Sivilotti M.L.A., Good A.M., Yarema M.C. et al. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005 ; 43 (4) : 229-234.
- [117] Bond G.R. Acetaminophen protein adducts: a review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 ; 47 (1): 2-7.
- [118] Daly F.F., Fountain J.S., Murray L. et al. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration. *MJA* 2008 ; 188 (5) : 296-302.
- [119] Vale J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet*. 1995 ; 346 : 547-552.
- [120] Heard K., Dart R. Acetaminophen poisoning in adults treatment. [En ligne]. Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 12 février 2011).
- [121] Levin D. et al. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 ; 53 (312-317) : 2002.
- [122] Renee L. Sato, Jeffrey J. et al. Efficacy of superactivated charcoal administered late (3 Hours) After Acetaminophen Overdose. *Am J Emerg Med*. 2003 ; 21 : 189-191.
- [123] Tournoud C., Nisse P. et al. Antidotes aux urgences. *JEUR*. 2006 ; 19 : 43-50.
- [124] Auteur inconnu. Paracetamol hepatotoxicity. *Lancet*. 1975 ; 2 (7946) : 1189-1191.

- [125] Prescott L.F., Park J., Proudfoot A.T. Letter: Cysteamine for paracetamol poisoning. *Lancet*. 1976 ; 1 (7955) : 357.
- [126] Vales J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 ; 346 : 547-552.
- [127] Greene S.L., Dargan P.I. et al. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J*. 2005 ; 81 : 204-16.
- [128] Lieber S.C., Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects-an introduction. *Am J Clin Nutr*. 2002 ; 76 : 1148S-1150S.
- [129] Wolf S.J., Heard K., Sloan E.P., Jagoda A.S. Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med*. 2007 ; 50 (3) : 292-313.
- [130] Danel V., Tournoud C. et al. Antidotes. *Medecine Urgence*. 2007 ; 25 : 030-A-30.
- [131] Harrisson P.M. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*. 1991 ; 303 : 1026-1029.
- [132] Penna A., Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin pharmacol*. 1991 ; 32 : 143-149
- [133] Wallace C., Dargan P., Jones A. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* . 2002 ; 19 (3) : 202-205.
- [134] Dargan P.I., Jones A.L. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care Med*. 2002 ; 6 : 108-110.
- [135] Prescott L.F., Illingworth R.N. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ*. 1979 ; 2 : 1097-1100.
- [136] Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988 ; 319 (24) : 1557-1562.
- [137] Bray G.P. Liver failure induced by paracetamol. *BMJ*. 1993 ; 306 : 157-158.
- [138] Auteur inconnu. Fluimucil®. [En ligne]. Disponible sur E-Vidal 2010 (consulté en ligne le 13 juillet 2011)
- [139] Prescott L.F. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med*. 2005 ; 45 : 409-413.
- [140] Kennon J., Heard M.D. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 285-292.
- [141] Zagagnoni, Testud F. Intoxication aiguë par le paracétamol: données actuelles sur la prise en charge. *Vigitox*. 2006 ; 30.
- [142] Megarbane B., Khennoufi N., Buisine A. et al. Quel effet propre sur le taux de prothrombine de la N-acétylcystéine administrée pour intoxication au paracétamol ? *JEUR*. 2008 ; 21 (suppl 1) : A82-A82.
- [143] Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., et al. Acute liver failure. *Lancet*. 2010 ; 376 (9736) : 190-201.
- [144] Fontana R.J. Acute Liver Failure including Acetaminophen Overdose. *Med Clin North Am*. 2008 ; 92 : 761-794.
- [145] Laterre P.F. Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation. *Réanimation*. 2001 ; 10 : 418-425.
- [146] Ichai P., Samuel D. Transplantation hépatique pour hépatite fulminante. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 ; 33 : 51-60.
- [147] O'leary J.G., Lepe R., Davis G.L. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 ; 134 (6) : 1764-1776.
- [148] Goldberg E., Chopra S. Acute liver failure: definition, etiology and prognostic. [En ligne] Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 26 janvier 2011).
- [149] O'grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993 ; 342 : 273-275.

- [150] Boudjema K., Iderne A., Lutun P., et al. Fulminating and subfulminating hepatitis. Surgical aspects in management and therapeutic prospects. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997 ; 21 (5) : 412-422.
- [151] Bernuau X., Benhamou J.P. Classifying acute liver failure. *Lancet.* 1993 ; 342 : 252-253.
- [152] Jalan R., WM O Damink S. et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet.* 1999 ; 354 : 1164-1168.
- [153] Payen J.F., Fauvage B., Lavagne P., Falcon D. Traitement de l'œdème cérébral. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS et Sfar 2001 : 651-676.
- [154] Tirot P., Harry P., Bouachour G., Alquier P. Epuration extrarénale en toxicologie. *Réanimation Urgences.* 1993 ; 2 (1) : 27-37.
- [155] Camus C. Actualités sur les supports hépatiques artificiels : Dialyse à l'albumine par le système MARS[®], Le MARS[®] au cours des hépatites fulminantes[En ligne] Disponible sur. Hepatoweb.com (consulté le 08 aout 2011)
- [156] Mitchell I., Bihari D., Chang R., et al. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med.* 1998 ; 26 (2) : 279-284.
- [157] Saliba F., Nouvelles techniques d'épuration extra-hépatique. [En ligne]. Disponible sur www.jarp.fr/Doc/JRP08/7-Saliba.pdf (consulté le 14 septembre 2011)
- [158] Alwis N.M., Mowbray C., Pyle A. et al. Mitochondrial DNA haplogroups associated with histological severity in non-alcoholic fatty liver disease. *J of Hepatology* 2007 ; 46 : S265-266.
- [159] Grypioti A.D., Platelet-activating factor inactivator enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci.* 2007 ; 52 : 2580-2590.
- [160] Lheureux P., Intoxications aiguës: évaluation de la gravité. *Rean Urg.* 1993 ; 2 : 185-190
- [161] Bernuau J., Goudeau A., Poynard T., et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986 ; 6 (4) : 648-651.
- [162] Izumi S., Langley P.G., Wendon J., et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1996 ; 23 (6) : 1507-1511.
- [163] Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 ; 33 (2) : 464-470.
- [164] Wiesner R.H., McDiarmid S.V., Kamath P.S., et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 ; 7 (7) : 567-580.
- [165] Hadem J., Stiefel P., Bahr M.J., et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients with Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008 ; 6 (3) : 339-345.
- [166] Bernal W., Donaldson N. et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet.* 2002 ; 359 : 558-563.
- [167] Mégarbane B., Alazia M., Baud F. Intoxication grave de l'adulte : Epidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation.* 2006 ; 15 (5) : 354-363.
- [168] Rey C., Ajzenberg N. et al. Insuffisance hépatocellulaire aiguë au paracétamol: faut-il prolonger la durée du traitement par la N-acétylcystéine. *Arch pediatric.* 1995 ; 2 : 662-665.
- [169] Temple A.R., Baggish J.S. et al. Guidelines for the management of acetaminophen overdose. [En ligne]. Disponible sur www.tylenolprofessional.com/assets/Overdose_Monograph.pdf (consulté le 17 septembre 2011).
- [170] Dubé P.A., Pharm. B., Sc. M. Protocole de traitement des intoxications à l'acétaminophène Institut national de santé publique du Québec. [En ligne]. Disponible sur <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/protocole-de-traitement-de-lintoxication-a-lacetaminophene.aspx> (consulté le 17 septembre 2011).

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	13
LE PARACETAMOL.....	15
1. HISTORIQUE.....	15
2. INCIDENCE.....	16
2.1 En Angleterre.....	16
2.2 Aux Etats-Unis.....	16
2.3 En France.....	16
3. SUBSTANCE.....	17
3.1 Structure chimique.....	17
3.1.1 Formule.....	17
3.1.2 Nom chimique.....	17
3.1.3 Formule développée.....	17
3.2 Dénomination.....	17
3.3 Classe thérapeutique.....	18
4. FORMES GALENIQUES.....	18
5. INDICATIONS.....	18
6. POSOLOGIE.....	19
7. CONTRE-INDICATIONS.....	19
8. EFFETS INDESIRABLES.....	19
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	20
10. MECANISME D’ACTION.....	20
10.1 Douleur et fièvre.....	21
10.1.1 Action antipyrétique centrale.....	21
10.1.2 Action analgésique périphérique.....	21
10.2 Hypothèses de l’action du paracétamol.....	21
10.2.1 Action inhibitrice sur les COX.....	21
10.2.2 Action sérotoninergique.....	22
10.2.3 Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1.....	22
10.2.4 Action sur les β -endorphines.....	22

10.2.5	Action anti-oxydante	22
11.	PHARMACOCINETIQUE	22
11.1	Absorption	22
11.1.1	Voie per os.....	22
11.1.2	Voie rectale.....	23
11.1.3	Voie intraveineuse	23
11.2	Distribution.....	23
11.3	Métabolisation	23
11.4	Elimination	24
12.	GROSSESSE	25
	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AU PARACETAMOL	26
1.	SEUIL DE TOXICITE	26
2.	LE RISQUE D'ATTEINTE HEPATIQUE	26
3.	MECANISME D'ACTION	26
4.	LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	27
4.1	Les différents stades	27
4.2	Complications.....	28
4.2.1	Cardiotoxicité	28
4.2.2	Atteinte pulmonaire	29
4.2.3	Hématotoxicité.....	29
4.2.4	Atteinte digestive	29
4.2.5	Anomalies métaboliques.....	29
4.2.6	Atteinte rénale.....	29
4.2.7	Atteinte musculaire.....	30
5.	VARIATIONS CLINIQUES	30
5.1	Alcoolisme.....	30
5.1.1	Mécanisme d'action.....	30
5.1.1.1	La voie de l'acétaldéhyde	30
5.1.1.2	La voie du cytochrome P450	31
5.1.1.3	Mécanisme d'action mineur.....	31
5.1.2	Alcool : facteur de risque ?.....	31
5.2	Autres inducteurs des cytochromes P450.....	32
5.2.1	Dénutrition.....	32
5.2.2	Maladies hépatiques chroniques	33
5.2.3	Médicaments.....	33
5.2.4	Polymorphisme génique	33

5.2.5	L'âge	33
6.	GROSSESSE	34
7.	TOXICITE A DOSE THERAPEUTIQUE?.....	34
DOSAGE DU PARACETAMOL.....		35
1.	LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE	35
1.1	Les méthodes immunoenzymatiques.....	35
1.2	Les méthodes chromatographiques	36
2.	QUAND L'UTILISER	36
EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE.....		38
1.	NOMOGRAMME DE PRESCOTT	38
2.	NOMOGRAMME DE RUMACK-MATTHEW	38
3.	NOUVEAUX OUTILS	40
3.1	Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al.....	40
3.2	Adduits protéiniques du paracétamol	41
3.3	Classification de Buckley	41
PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS		42
1.	PRISE EN CHARGE INITIALE	42
1.1	Examen clinique	42
1.2	Examens complémentaires	42
1.3	La décontamination digestive.....	42
1.3.1	Sirop d'Ipéca.....	42
1.3.2	Lavage gastrique.....	42
1.3.3	Charbon activé.....	43
2.	LES ANTIDOTES	43
2.1	La cystéamine.....	43
2.2	La méthionine.....	44
2.3	N-acétylcystéine	45
2.3.1	Mode d'action.....	45
2.3.2	Indication	45
2.3.3	Posologie.....	46
2.3.3.1	Forme orale	46
2.3.3.2	Forme intraveineuse.....	46
2.3.4	Effets délétères.....	47
2.4	Schémas thérapeutiques types	48
2.4.1	Equipe des Dr Zagagnoni et Testud de Lyon	48
2.4.2	Schéma Australien	48

PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AIGUËS SEVERES ET GRAVES DUES AU PARACETAMOL.....	49
1. QUELQUES CHIFFRES.....	49
2. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE.....	49
3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	50
3.1 En centre spécialisé	50
3.2 Traitement encéphalopathie, prise en charge de l'œdème cérébral.....	51
3.2.1 Classification de l'encéphalopathie hépatique.....	51
3.2.2 L'œdème cérébral	51
3.2.3 Traitements	51
3.2.3.1 Mesures générales	51
3.2.3.1.1 L'osmothérapie.....	51
3.2.3.2 Hypothermie thérapeutique.....	52
3.3 Traitement des autres complications	52
3.3.1 L'insuffisance rénale	52
3.3.2 Prise en charge des infections.....	52
3.3.3 Traitement de l'hypoglycémie et correction des troubles hydro-électrolytiques ..	52
3.3.4 Prise en charge associée.....	52
3.4 Les systèmes de suppléance hépatique.....	53
3.5 Autres	54
4. BILAN ET CRITERES D'EVALUATION AVANT TRANSPLANTATION	54
4.1 Bilan pré-transplantation	54
4.2 Critères de transplantation.....	55
4.2.1 Critères du King's college [62] [134] [146] [155] [160].....	55
4.2.2 Critères de Clichy- Paul-Brousse [155] [161] [162].....	55
4.2.3 Autres critères	55
4.3 Critères pronostiques	56
5. TRANSPLANTATION	56
5.1 Les contre-indications [53] [147]	56
5.2 Les techniques de transplantation.....	57
ETUDE RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AU PARACETAMOL ADMISES AUX URGENCES DU CHU DE LIMOGES	59
1. OBJECTIF DE L'ETUDE	59
2. MATERIEL ET METHODE	59
2.1 Sources des données	59
2.2 Critères d'inclusion	59
2.3 Critères d'exclusion.....	60

2.4	Variables sélectionnées	60
2.4.1	Le patient	60
2.4.2	Motif d'admission et type d'intoxication	60
2.4.3	Moyens de recours aux Urgences et types de transport.....	60
2.4.4	Mode d'intoxication.....	60
2.4.5	Délais de prise en charge et doses ingérées	60
2.4.6	Données clinico-biologiques	60
2.4.7	Thérapeutiques.....	61
2.4.8	Mode de sortie et durée de prise en charge.....	61
2.4.9	Incidence.....	61
2.5	Interprétations des résultats	61
3.	RESULTATS	61
3.1	Le patient.....	61
3.1.1	Age et sexe.....	61
3.1.2	Antécédents.....	62
3.2	Motif d'admission, intoxications réelles	63
3.3	Moyens d'appel et transport	64
3.4	Mode d'intoxication	65
3.5	Dose ingérée et délai de prise en charge	66
3.5.1	Dose supposée ingérée.....	66
3.5.2	Mode de prise de la dose	67
3.5.3	Concernant le délai de prise en charge	67
3.6	Clinique et biologie	68
3.6.1	Clinique.....	68
3.6.2	Biologie.....	69
3.6.3	Paracétamolémie.....	70
3.6.3.1	Dosages initiaux.....	70
3.6.3.2	Second dosage.....	71
3.6.3.3	Troisième dosage	71
3.6.3.4	Quatrième dosage.....	71
3.7	Thérapeutiques	71
3.7.1	Les patients surveillés.....	71
3.7.2	Le lavage gastrique	72
3.7.3	Le charbon activé.....	72
3.7.4	La N-acétylcystéine (NAC)	73
3.7.5	Les effets secondaires de la NAC	73
3.8	Mode de sortie et durée de prise en charge	74

3.9	Incidence des intoxications.....	75
3.10	Les intoxications graves	75
3.10.1	Le patient.....	75
3.10.2	Motif d'admission et intoxications réelles	75
3.10.3	Moyens d'appel et transport.....	75
3.10.4	Mode d'intoxication	75
3.10.5	Dose ingérée et délai de prise en charge	76
3.10.6	Thérapeutiques	76
3.10.7	Clinique et biologie	76
3.10.7.1	Clinique.....	76
3.10.7.2	Biologie.....	76
3.10.7.3	Paracétamolémies.....	76
3.10.8	Mode de sortie et durée de prise en charge	76
3.10.9	Incidence	76
4.	DISCUSSION	77
4.1	Répartition selon l'âge et le sexe.....	77
4.2	Les antécédents.....	77
4.3	Les motifs d'admission.....	77
4.4	Les moyens d'appel et de transport.....	78
4.5	Le mode d'intoxication.....	78
4.6	Dose ingérée et délai de prise en charge	78
4.7	Clinique et biologie	79
4.7.1	La clinique	79
4.7.2	La biologie	79
4.7.3	La paracétamolémie.....	79
4.8	La thérapeutique	79
4.9	Mode de sortie et durée de prise en charge	80
4.10	Incidence des intoxications.....	80
4.11	Proposition d'un protocole	80
	CONCLUSION.....	89
	BIBLIOGRAPHIE.....	90
	TABLE DES MATIERES	97
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	103
	TABLE DES TABLEAUX.....	104

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Conditionnement du Tylenol®	15
Figure 2 : Formule chimique du paracétamol	17
Figure 3 : Métabolisation du Paracétamol	24
Figure 4 : Différents automates pouvant être utilisés.	36
Figure 5 : Premier nomogramme de Prescott.....	38
Figure 6 : Nomogramme Prescott 1983	38
Figure 7 : Premier nomogramme de Rumack-Matthew.....	39
Figure 8 : Dernier nomogramme de Rumack-Matthew	39
Figure 9 : Nomogramme Sivilotti et al.	40
Figure 10 : Variable ψ [116]	40
Figure 11 : Nomogramme de Beckley	41
Figure 12 : Biosynthesis and metabolic pathways of S-adenosylmethionine (SAMe) [128].	44
Figure 13 : Nomenclature des insuffisances hépatiques aiguës	50
Figure 14 : Principe du fonctionnement du système Mars® avec les trois circuits (le circuit sang extracorporel, le circuit albumine et le dialysat)	53
Figure 15 : Moniteur MARS®	53
Figure 16 : Pyramide des âges	62
Figure 17 : Répartition des moyens d'admission.....	64
Figure 18 : Répartition des moyens de transport permettant d'amener le patient aux Urgences	65
Figure 19 : Répartition des modes d'intoxications selon le sexe.....	66
Figure 20 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du sexe	67
Figure 21 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du mode d'intoxication	67
Figure 22 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du délai de prise en charge post-ingestion.....	68
Figure 23 : Répartition des signes cliniques à l'admission des patients	69
Figure 24 : Répartition des paracétamolémies initiales en fonction du délai post-ingestion.....	70
Figure 25 : Répartition selon le type de traitement.....	72
Figure 26 : Répartition de l'incidence en fonction des années	75

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Conditionnement du paracétamol	18
Tableau 2 : Exemples d'associations contenant du paracétamol	18
Tableau 3 : Répartition de l'âge en fonction du sexe.....	62
Tableau 4 : Répartition selon les antécédents	63
Tableau 5 : Répartition des motifs d'hospitalisation	64
Tableau 6 : Répartition de la dose supposée ingérée en fonction du conditionnement du paracétamol	66
Tableau 7 : Répartition selon le mode de sortie.....	74
Tableau 8 : Répartition selon la durée de séjour	74

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TITRE

Prise en charge des intoxications au paracétamol: Etude rétrospective sur 3 ans dans le service des Urgences adultes du C.H.U. de Limoges.

RESUME

Le paracétamol est responsable de 7 à 9 % des intoxications médicamenteuses en France. Dans notre pays, elles ont une incidence plus faible qu'aux Etats-Unis ou en Angleterre où le libre-accès est possible. Il est utilisé dans un but suicidaire seul, en association avec d'autres classes médicamenteuses ou avec de l'alcool. Ces intoxications trouvent souvent une issue favorable car les doses supposées ingérées dépassent rarement 10 g. En cas d'intoxication avec des doses plus importantes, la mise en place précoce de l'antidote par la N-acétylcystéine permet de prévenir des lésions hépatiques dans les cas les plus graves et amélioreraient leur survie.

L'étude réalisée aux Urgences adultes du C.H.U. de Limoges de 2008 à 2010 montre que les intoxications au paracétamol présentent une prédominance de forme volontaire (85,4 %). Les formes accidentelles sont beaucoup moins nombreuses mais les dommages hépatiques n'en sont pas moindres. Nous avons montré que la prise en charge des patients était hétérogène. 57,75 % ont reçu un traitement abusif par N-acétylcystéine dont 6 % ont développé des effets secondaires. Devant la réalisation anarchique des paracétamolémies et des traitements, nous avons proposé la mise en place d'un protocole afin d'harmoniser les pratiques. Il contient des outils d'aide à l'évaluation de l'hépatotoxicité ainsi qu'à la mise en route du traitement.

MOTS-CLES: PARACETAMOL / INTOXICATION / N-ACETYLCYSTEINE

TITLE

Management of cases of acetaminophen poisoning: Retrospective study over 3 years in Adult Emergency Department at Limoges Hospital.

SUMMARY

Acetaminophen is responsible for 7 to 9 % of medical intoxications in France. These intoxications have lower incident rates in France than in the United States and Great Britain where free-access is available. It can be used as a method of suicide, either alone or in addition to other drugs or with alcohol. These intoxications can have a favorable outcome because the maximum ingested dose levels are rarely higher than 10 g. In case of intoxication with a higher level, the early implementation of the antidote using N-acetylcysteine can prevent hepatic damage for the most acute intoxications and will increase the chance of survival.

The study in the Adult Emergency Department at Limoges Hospital from 2008 to 2010 shows that acetaminophen overdoses are primarily voluntary (85,4 %). Accidental overdoses are much less frequent but the occurrence of liver damage is still significant. We have shown that patient management was heterogeneous. 57,75 % have received abusive quantities of N-acetylcysteine which 6 % of have developed side effects. Facing this anarchic realization of acetaminophen assay and the treatment, we have proposed to establish a protocol in order to harmonize the treatment. This protocol includes the tools that assist the hepatotoxicity valuation and the start of the treatment.

KEYWORDS: ACETAMINOPHEN / POISONING / N-ACETYLCYSTEINE