

Intoxication aiguë au paracétamol

Version février 2024

K. Faber, C. Reichert, Ch. Rauber-Lüthy, C. Degrandi

ATTENTION (à partir du 1.2.2024):

NAC selon le protocole à deux perfusions (2 -bag) (voir posologie en annexe)

Paracétamol (syn. acétaminophène, APAP)

Remarques préliminaires

- Ces recommandations ne valent pas pour l'ingestion en plusieurs temps.
- Les rapports d'évolution des médecins traitants sont essentiels pour le contrôle de la qualité des recommandations du Tox Info Suisse.

Contenu

- A Métabolisme et évolution clinique
 - B Aide au diagnostic
 - C Traitement
 - C.1 Charbon activé
 - C.2 N-acétylcystéine (NAC)
 - a) Ingestion de paracétamol <8h auparavant
 - b) Ingestion de paracétamol 8-24h auparavant
 - c) Ingestion de paracétamol 24-36h auparavant
 - d) Ingestion de paracétamol >36h auparavant
 - C.3 Procédés de cessation du schéma thérapeutique
 - D Protocole pour le NAC
 - E Effets et effets secondaires de l'NAC
 - F Facteurs de risque et pronostic
- Bibliographie
- Tableau de dosage pour le Flumucil® 20%®
- Nomogramme de Rumack-Matthew



A. Métabolisme et évolution clinique

Métabolisme:

Le paracétamol est métabolisé dans le foie, principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique et le sulfate. Une faible fraction est transformée par des cytochromes P450 (surtout le CYP2E1) en un métabolite réactif (la *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine, NAPQI), principal responsable de la toxicité du paracétamol. Ce métabolite est inactivé dans le foie par une réaction avec le capteur de radicaux glutathion (donneur de SH). Si le glutathion n'est pas disponible en quantité suffisante ou que la réserve dans le foie est épuisée, l'hépatotoxicité s'ensuit.

Evolution clinique (3 phases):

Après une phase initiale typiquement pauvre en symptômes, avec sensation de mal-être et symptômes gastro-intestinaux, 20 heures environ suivant l'ingestion, les transaminases et la bilirubine commencent à augmenter (alors que subjectivement, l'état s'améliore). Après 3 à 4 jours, la défaillance hépatique et évtl. une insuffisance rénale se manifestent. Elle peut exceptionnellement se manifester comme insuffisance rénale isolée et elle est réversible. On craint surtout la défaillance hépatique fulminante avec augmentation des transaminases (1000 - 10000 U/l), arrêt de l'activité de synthèse (augmentation de l'INR), acidose et encéphalopathie hépatique. En cas de surdosage massif, les effets primaires peuvent être un coma et une acidose.

B. Aide au diagnostic

1) Détermination de la paracétamolémie au plus tôt 4 h après l'ingestion, avant, les résultats ne sont pas significatifs, la phase de résorption n'étant pas terminée.

ATTENTION: il faut connaître le moment exact de l'ingestion afin d'interpréter correctement le nomogramme. Dans le cas d'un taux se situant au niveau de la *treatment line*, un doute sur le moment exact de l'ingestion variant de ± 1 heure peut influencer la décision quant à la thérapie à adopter.

2) Transaminases, INR et créatinine comme valeurs initiales de référence, contrôles durant l'évolution.

3) Si les contrôles donnent des résultats qui diffèrent des valeurs normales, procéder en plus à une gazométrie sanguine, et à un contrôle de la fonction de synthèse du foie (facteur V, VII).

C. Traitement

Les mesures les plus importantes pour éviter une hépatotoxicité de se produire sont une décontamination gastro-intestinale à l'aide de charbon activé et un traitement antidotal par l'*N*-acétylcystéine (NAC). Il faudrait procéder à une détermination du taux plasmatique et prendre les mesures nécessaires suivant la situation en question.

Exceptions:

Dans les cas suivants, consulter Tox Info Suisse Suisse en tout cas pour une évaluation individuelle, une adaptation des mesures peut s'avérer nécessaire:

- Le taux plasmatique mesuré ne correspond pas à la dose relevée lors de l'anamnèse, celui-ci se trouve donc contre toute attente en dessous de la *treatment line*.
- Dose élevée de paracétamol
- Surdosage de paracétamol retardé
- Surdosage simultané de substances qui ralentissent la motilité gastro-intestinale (opiacés, substances anticholinergiques)
- Poly-intoxication par médicaments pouvant former un bézoard (quétiapine p.ex.)
- Poly-intoxication avec ingestion d'une grande quantité de comprimés



C.1 Charbon activé

Si le patient se présente dans l'espace de 1-2 heures suivant l'ingestion—une dose unique de charbon activé (1-2 g/kg PC) est à administrer per os.

C.2 N-acétylcystéine (NAC)

Nomogramme de Rumack-Matthew, voir annexe.

a) Ingestion de paracétamol <8h auparavant :

Détermination du taux plasmatique du paracétamol au plus tôt 4 heures après l'ingestion. Si le taux se trouve en dessous de la *treatment line* et que le moment exact de l'ingestion est connu, le traitement n'est pas nécessaire. Si un taux sanguin n'est pas rapidement disponible (c'est-à-dire <8h suivant l'ingestion), il faut commencer avec la NAC (2-bag schéma, 20h). La thérapie peut être interrompue s'il s'avère que le taux n'est pas dans la zone toxique.

ATTENTION: il faut connaître le moment exact de l'ingestion afin d'interpréter correctement le nomogramme.

Autres mesures de décontamination possibles:

- Essayer l'élimination endoscopique des restes de comprimés dans les 4h suivant l'ingestion de doses massives.
- Administrer du charbon actif de façon répétitive (s'il n'y a pas de risque d'aspiration) lors d'ingestion de préparations retard ou une dose unique de charbon activé jusque 4h lors d'ingestion de doses élevées.

b) Ingestion de paracétamol 8-24h auparavant :

Commencer avec la NAC (2-bag schéma, 20h) dans tous les cas, puis déterminer le taux de paracétamol et les transaminases. Si le taux se situe en dessous de la *treatment line* et les transaminases à moins de 2 fois la valeur normale supérieure, le traitement peut être interrompu.

ATTENTION : il faut connaître le moment exact de l'ingestion afin d'interpréter correctement le nomogramme.

c) Ingestion de paracétamol 24-36 h auparavant :

Commencer avec la NAC (2-bag schéma, 20h) dans tous les cas. Si le taux de paracétamol est inférieur à 10 mg/l (= 66 µmol/l) et les transaminases à moins de 2 fois la valeur normale supérieure, on peut interrompre la NAC en l'absence de signes cliniques d'hépatotoxicité.

d) Ingestion de paracétamol >36 h auparavant :

Si les transaminases sont à moins de 2 fois la valeur normale supérieure, la NAC n'est pas indiquée.

C.3 Procédés de cessation du schéma thérapeutique

Avant cessation du NAC (2-bag schéma, 20h):

- Déterminer les transaminases. Si elles sont à moins de 2 fois la valeur normale supérieure, la NAC peut être interrompue. Sinon, continuer l'administration de NAC avec la dernière dose d'entretien (6.25 mg/kg/h), jusqu'à ce que les transaminases baissent nettement (contrôles ultérieurs toutes les 12h).
- En cas d'ingestion d'une quantité plus grande:
Déterminer la paracétamolémie et les transaminases. Si les transaminases sont à moins de 2 fois la valeur normale supérieure et la paracétamolémie à moins de 10 mg/l (= 66 µmol/l), la NAC peut être interrompue. Si l'une des deux valeurs est plus élevée, continuer avec la dernière dose d'entretien (6.25 mg/kg/h), jusqu'à une paracétamolémie de moins de 10 mg/l (= 66 µmol/l) et une nette baisse des transaminases (contrôles ultérieurs toutes les 12h).



D. Protocole pour le NAC

Le protocole à deux perfusions (2-bag), d'une durée de 20h, présente moins d'effets secondaires que le schéma de Prescott (3-bag), tout en ayant une efficacité comparable. Pour des indications spéciales, on dispose aussi d'un schéma de dosage pour l'administration de NAC par voie orale (traitement selon Rumack).

NAC (2-bag schéma, 20h), administration par voie intraveineuse: dose totale 300 mg/kg.

- 200 mg/kg pc NAC dans du glucose 5% ou NaCl 0.9% sur 4h (= 50mg/kg/h).
suivi par
- 100mg/kg pc NAC dans du glucose 5% ou NaCl 0.9% sur 16h (= 6.25 mg/kg/h).

Tableau de dosage du Fluimucil 20%® pour adultes et enfants: voir sous annexe.

E. Effets et effets secondaires de l'N-acétylcystéine

Effets:

La NAC augmente la synthèse et la disponibilité du glutathion et se substitue aussi au glutathion comme donneur de SH en se liant directement à la NAPQI qu'elle détoxifie. La NAC favorise également la formation des métabolites sulfates non toxiques.

Par anti-inflammation, anti-oxydation et vasodilatation, la N-acétylcystéine possède un effet supplémentaire d'hépatoprotection. C'est la raison pour laquelle la NAC est encore efficace (bien que de manière réduite), si on peut commencer à l'utiliser au-delà de 15 heures après l'ingestion de paracétamol. Les patients avec défaillance hépatique, suivant une intoxication au paracétamol, devraient obtenir un traitement prolongé à l'N-acétylcystéine.

Effets secondaires:

Veillez noter : les effets secondaires ne sont pas une raison valable pour interrompre un traitement!

- En cas d'administration par voie intraveineuse: Réaction anaphylactoïde (non une allergie!). Mesures : en cas de flush, aucune; en cas d'urticaire, un antihistaminique ; et continuer la NAC; en cas d'angiooedème ou de bronchospasme, ralentir la perfusion, l'interrompre temporairement ou passer au traitement par voie orale. Options thérapeutiques possibles : antihistaminique, bronchodilatateur.
- L'administration du NAC par le 2-bag schéma réduit le risque de réactions anaphylactoïdes par rapport à le schéma du Prescott (3-bag). En cas d'administration par voie orale : nausées, vomissements (odeur d'oeufs pourris).
- La NAC peut entraîner elle-même une légère augmentation de l'INR, ce qui ne doit pas être interprété comme le signe d'une insuffisance hépatique.

F. Facteurs de risque et pronostic

Le paramètre principal pour un bon pronostic est un début du traitement par la NAC dans les 8-10 heures suivant un surdosage aigu. Un arrêt prématuré du traitement après l'ingestion de grandes quantités de paracétamol est associé au risque de la persistance de métabolites toxiques après la fin du traitement.

Il y a un risque éventuellement accru d'hépatotoxicité dans les états de manque de glutathion (malnutrition grave, anorexie, évtl. lésions hépatiques) et/ou de formation accrue du métabolite toxique (éthylisme chronique, médication inductrice, p.ex. traitement chronique à l'isoniazide, rifampicine). L'importance de ces facteurs de risque fait cependant l'objet de controverses dans la littérature. Ces dernières années, de nombreux auteurs penchent de plus en plus pour un faible rôle de ces facteurs de risque dans les surdosages aigus. La décision thérapeutique peut être prise selon le nomogramme.



ANNEXE

Tableau de dosage du Flui mucil 20%® (Zambon Suisse SA):

5 g d'acétylcystéine par 25 ml (200 mg/ml).

Pour la perfusion on peut utiliser une solution de glucose 5% ou de NaCl 0.9%.

2-bag schéma (pour enfants et adultes)

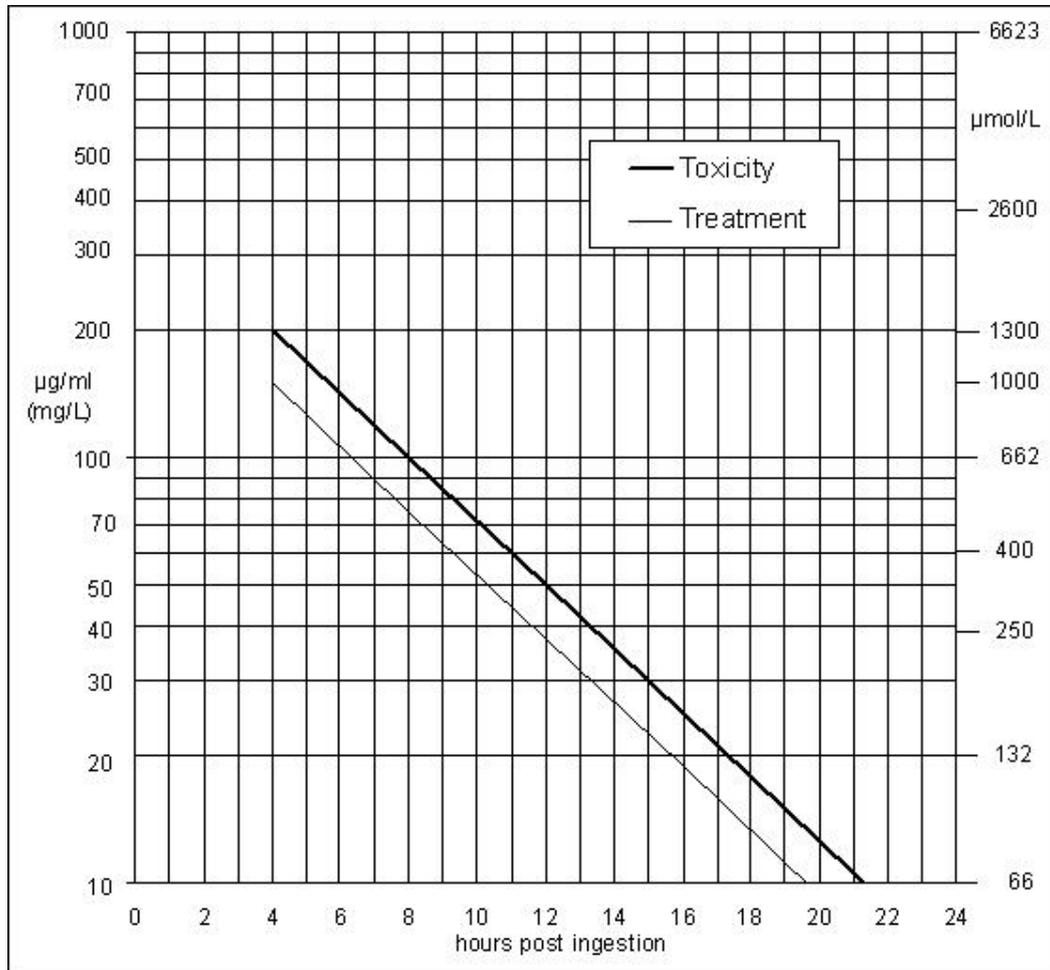
par voie intraveineuse

Poids	1ère bag 200mg/kg sur 4h		2ème bag 100 mg/kg sur 16h	
	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%
<i>Par 1 kg</i>	1 ml	7 ml	0.5 ml	14 ml
10 kg	10 ml	70 ml	5 ml	140 ml
15 kg	15 ml	105 ml	7.5 ml	210 ml
20 kg	20 ml	140 ml	10 ml	280 ml
25 kg	25 ml	250 ml	12.5 ml	500 ml
30 kg	30 ml	250 ml	15 ml	500 ml
40 kg	40 ml	250 ml	20 ml	500 ml
50 kg	50 ml	500 ml	25 ml	1000 ml
60 kg	60 ml	500 ml	30 ml	1000 ml
70 kg	70 ml	500 ml	35 ml	1000 ml
80 kg	80 ml	500 ml	40 ml	1000 ml
90 kg	90ml	500 ml	45 ml	1000 ml
100 kg	100ml	500 ml	50 ml	1000 ml
≥ 110 kg	110 ml	500 ml	55 ml	1000 ml



Nomogramme de Rumack/Matthew

Pour les intoxications **aiguës** au paracétamol (acétaminophène)



Ce nomogramme sert à l'évaluation du risque dans les surdosages aigus de paracétamol. Il n'est applicable que dans les cas d'ingestion **aiguë**, avec heure de l'ingestion connue, et chez les patients sans facteurs de risque (affections hépatiques, alcoolisme chronique, induction du métabolisme hépatique, malnutrition). Selon Rumack BH, Matthew H: *Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 62 (suppl): 898-903, 1978.*



Bibliographie

1. **Hoffman** RS, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education, New York; 11th Ed., 2019.
2. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2006; 44: 1-18.
3. **Rumack** BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20
4. **Rumack** BH: Acetaminophen misconceptions. *Hepatology* 2004; 40: 10-15.
5. **Prescott** LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al.: Intravenous N-acetylcysteine - the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; ii: 1097-100.
6. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
7. **Smilkstein** MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al.: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *New Engl J Med* 1988; 319: 1557-62.
8. **Chiew** AL, Reith D, Pomerleau A, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175-183.
9. **Wong** A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *EclinicalMedicine* 2020;20:100288.
10. **Cole**, J. B, et al. Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. *West J Emerg Med.* 2023; 24(6): 1131-45.
11. **Bateman** DN., Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicol Res (Camb)*. 2019; 29;8(4):489-98.
12. **Mullins** M, Froelke BR, Rivera MR: Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. *Clin Toxicol* 2009; 47: 112-5.
13. **Keays** R, Harrison PM, Wendon JA, et al.: Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *Br Med J* 1991; 303: 1026-9.
14. **Harrison** PM, Keays R, Bray GP, et al.: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572-3.
15. **Walsh** TS, Hopton P, Philips BJ, et al.: The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1998; 27: 1332-40.
16. **Harrison** PM, Wendon JA, Gimson AE, et al.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *New Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
17. **Makin** AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-16.
18. **Bailey** B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-Acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 710-5.
19. **Schmidt** LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al.: Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002; 360: 1151-2

Enfants

1. **Olson** KR: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007.p. 68-71.
2. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 pt 2 suppl.): 898-903.
3. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2006; 44: 1-18.
4. **Rumack** BH: Acetaminophen overdose in young children. *AJDC* 1984; 138: 428-33.
5. **Mohler** CR, Nordt SP, Williams SR, et al.: Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 239-44.
6. **Caravati** EM: Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 291-6.
7. **Sung** L, Simons JA & Dayneka NL: Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. *Pediatrics* 1997; 100: 389-91.
8. **Bucuvalas** J, Yazigi N, Squires RH: Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-68.
9. **van der Marel**, CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al.: Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 243-51.
10. **Rivera-Penera** T, Gugig R, Davis J, et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130: 300-4.
11. **Bond** MD: Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 149-52.
12. **Marzullo** L: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 239-45.

Ne pas conserver la version imprimée de la notice d'information, car elle est régulièrement tenue à jour. Vous trouverez la version actualisée sous www.toxinfo.ch