

Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy.

Ali El Abbouni

▶ **To cite this version:**

Ali El Abbouni. Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01731730

HAL Id: hal-01731730
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731730

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2012

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

ALI EL ABBOUNI

Le 7 Novembre 2012

Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy.

Examinateurs de la thèse :

Mr. Pierre-Edouard BOLLAERT	**Professeur**	**Président**
Mr. François PAILLE	**Professeur**	**Juge**
Mr. Pierre GILLET	**Professeur**	**Juge**
Mr. Philippe ATAIN-KOUADIO	**Docteur en Médecine**	**Directeur**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission* « *Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ
Médecine Générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteur Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Maitre et juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale et de Médecine d'Urgence.

Nous vous sommes reconnaissants d’avoir participé à l’élaboration et à la réalisation de ce travail.

Nous vous sommes gré d’avoir accepté de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions et nous vous assurons notre profond respect.

A notre Maitre et juge,

Monsieur le Professeur François PAILLE

Professeur de thérapeutique (option clinique).

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre Jury de thèse.

A notre Maitre et juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre Jury de thèse.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Philippe ATAIN-KOUADIO

Docteur en médecine, Service des Urgences

Nous vous remercions de nous avoir guidé durant la réalisation de ce travail, nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour votre disponibilité, vos conseils et votre patience.

Nous souhaitons vous exprimer ici toute notre gratitude, et nos sincères remerciements.

Nous remercions toutes les personnes ayant contribué à l'élaboration et la réalisation de ce Travail :

Mlle Minary Laetitia (épidémiologiste au service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique de Nancy)

Aux secrétaires du service de réanimation médicales de l'Hôpital Central de Nancy, et à celles du service de psychiatrie de l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques du CHS LAXOU, qui ont réalisé efficacement et dans la bonne humeur la collecte des dossiers médicaux à étudier.

Docteur Mahmut GUNDESLI (Ancien Praticien Hospitalier du service des Urgences)

Docteur Amine DRIAD (Assistant chef de clinique en Médecine H)

Docteur Arslan ALILET (Docteur en anesthésie), un ami présent dans toutes les situations.

Monsieur Mohamed EL ABBOUNI (Frère Ainé) et les autres membres de ma fratrie.

Mlle Aurélie BRANGET, ma fiancée qui m'a soutenu et supporté depuis près de 10ans.

Madame Radia ELABBOUNI, une maman formidable et exceptionnelle, envers qui je serai éternellement reconnaissant.

Monsieur Farid TBATOU, un ami fidèle.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Sommaire

INTRODUCTION 16
1ère PARTIE : 18
- NOTIONS FONDAMENTALES ET GENERALITES: caractéristiques pharmaco-toxicologiques du paracétamol 18
- PRESENTATION DU SERVICE d'ACCEUIL des URGENCES du CHU NANCY 18
A) LA MOLECULE DE PARACETAMOL: RAPPELS PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES 19
I. Introduction et épidémiologie 19
B) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AU PARACETAMOL 26
I. SEUIL DE TOXICITE 26
II. LE RISQUE D'ATTEINTE HEPATIQUE 26
III. MECANISME D'ACTION 26
IV. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INTOXICATION 28
V. VARIATIONS CLINIQUES 30
C) DOSAGE DU PARACETAMOL 33
I. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE 33
II. QUAND L'UTILISER 34
III. INTERET DU DOSAGE 34
D) EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE 35
I. NOMOGRAMME DE RUMACK-MATTHEW 35
II. NOMOGRAMME DE PRESCOTT 36
III. NOUVEAUX OUTILS 37
E) PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS 39
I. PRISE EN CHARGE INITIALE 39
II. LES ANTIDOTES 40
III. Situation spécifique 43
F) PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AIGUËS SEVERES ET GRAVES DUES AU PARACETAMOL 44
I. QUELQUES CHIFFRES 44
II. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE 44
III. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE 45
IV. CRITERES D'EVALUATION AVANT TRANSPLANTATION 48
V. TRANSPLANTATION 50
G) LE SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES 51
I. Mission 51
II. Le service d'accueil des urgences du CHU de Nancy 51
2ème PARTIE: 53
ETUDE et RESULTATS 53
A) PRESENTATION de L'ETUDE 54
I. POPULATION ETUDIEE 54
II. METHODES ANALYTIQUES 54
B) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INTOXIQUES AU PARACETAMOL : 56
I. EVOLUTION DE L'INCIDENCE EN FONCTION DES ANNEES 56
II. MODES D'INTOXICATION : 57
III. INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS 57
IV. ANALYSES EN FONCTION DU SEXE DES PATIENTS 58
V. QUANTITES INGEREES 59

VI. PRODUITS INGERES 60
VII. ANTECEDENTS MEDICAUX 61
VIII. SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION AUX URGENCES : 62
IX. TRAITEMENTS REÇUS 63
X. DESTINATIONS APRES PASSAGE AUX URGENCES 68
XI. TEMPS DE SEJOUR AUX URGENCES 69
XII. BILAN BIOLOGIQUE 70
C) Facteurs associés à la probabilité de développer une cytolyse hépatique : 74
I . ANALYSE BIVARIEE 74
II. ANALYSE MULTIVARIEE 77
D) DISCUSSION 78
I. ANALYSE DISCUSSION DES RESULTATS DESCRIPTIFS 78
II. FACTEURS DE RISQUES DE SURVENUE D'UNE CYTOLYSE HEPATIQUE 82
III. Fiabilité du nomogramme de Prescott 85
IV. Exemple de prise en charge 86
V. AUTOMEDICATION 88
VI LIMITES STATISTIQUES 88
CONCLUSION 90
ANNEXES 91

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 CPAM) 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 deux 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 4 à 12 % des intoxications médicamenteuses volontaires. Cette substance serait la 2ème 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. Compte tenu de la banalisation de son usage, il passe pour une molécule presque anodine, mais son surdosage demeure un problème de santé publique important.
Le problème réside dans le fait qu'en cas de surdosage ou de prise volontaire abusive, le paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques sévères voire mortelles. Ces intoxications au paracétamol présentent une importante gravité potentielle dont l'évolution peut mener de manière insidieuse mais rapide vers une hépatite fulminante car, contrairement à la plupart des autres substances utilisées dans ce cadre, il existe souvent une absence de symptômes cliniques et biologiques pendant les 10 à 12 premières heures.

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

Dans la première partie, nous aborderons les notions fondamentales et généralités ainsi que les caractéristiques pharmaco-toxicologiques du paracétamol.
Dans la deuxième partie nous présenterons le service des urgences du CHU de Nancy de manière générale. Et enfin la dernière partie du travail sera consacrée à une étude rétrospective et descriptive menée dans le service des Urgences au CHU de Nancy.

Cette étude aura pour but, sous forme d'une enquête rétrospective de faire un état des lieux de ce motif de recours encore fréquent dans ce service ainsi que d'analyser les modalités de prise en charge de ces intoxications au paracétamol, afin de les comparer aux dernières recommandations.

1ère PARTIE :

- NOTIONS FONDAMENTALES ET GENERALITES: caractéristiques pharmaco-toxicologiques du paracétamol

- PRESENTATION DU SERVICE d'ACCEUIL des URGENCES du CHU NANCY



A) LA MOLECULE DE PARACETAMOL: RAPPELS PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

I. Introduction et épidémiologie

1) Historique

C'est en 1886 que fut découvert le premier dérivé du paracétamol : l'acétanilide. Cette molécule découverte fortuitement par l'équipe Strasbourgeoise du Pr Adolf KUSSMAUL en étudiant l'effet antiparasitaire du naphtalène. Malencontreusement le pharmacien ayant délivré de l'acétanilide « père du paracétamol » et non du naphtalène [1]. Il s'est avéré que cette substance ne présentait aucune activité antiparasitaire mais il a révélé une puissante activité antipyrétique.

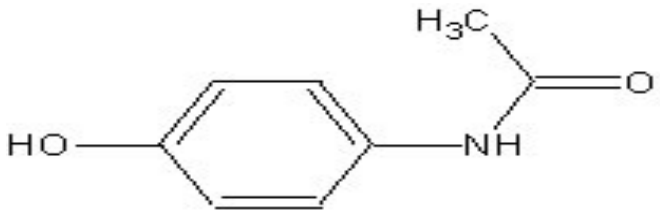
En 1893, Von Mering étudie la toxicité du paracétamol (métabolite de la phénacétine) vs la phénacétine (Dérivé de l'acétanilide). Il conclut alors à une toxicité supérieure du paracétamol par rapport à la phénacétine. [2] Le paracétamol sera ensuite délaissé pendant un demi-siècle.

Ce n'est donc qu'en 1948 que BRODIE et AXELROD démontrèrent que la phénacétine était métabolisée en 2 substances: la p-phénitidine, toxique et le paracétamol véritable principe actif.
Il fut alors utilisé dans les années 50 aux Etats Unis, appelé acétaminophen (en Europe la contraction du nom scientifique PARA ACETYL AMINO PHENOL à donné PARACETAMOL).
En France, il faudra attendre 1957 pour voir son introduction en association avec un antihistaminique l'ALGOTROPYL. Le Doliprane® (paracétamol comme seul principe actif) fait son apparition en 1961.

Cependant, ce n'est que dans les années 1970 qu'ont été publiés les premiers rapports sur ses effets hépatotoxiques ainsi que les premiers cas de surdosage grave suivis de décès.

Actuellement, le paracétamol s'impose comme chef de file des antalgiques-antipyrétiques. Sa consommation mondiale, tout d'abord concurrencée par l'aspirine, est largement supérieure de nos jours du fait de ses faibles effets indésirables à doses thérapeutiques et de son utilisation possible tout au long de la grossesse.
En France, comme dans d'autres pays il peut être acheté sans ordonnance. Son accès facilité par la vente libre fait que ce médicament est présent dans de nombreux foyers. Il est donc fréquemment retrouvé dans les intoxications médicamenteuses aigues, qu'elles soient volontaires ou accidentelles. La majorité des patients ignorant les risques liés à une ingestion d'une grande quantité de paracétamol. Il est fréquent de voir des intoxications par automédication en cas de douleurs rebelles, particulièrement pour les problèmes dentaires.
En Europe et aux Etats-Unis, il est fréquemment utilisé pour des tentatives de suicide [3]. Il s'agit d'ailleurs d'une des causes majeures d'insuffisance hépatique aiguë aux Etats-Unis [4,5, 6].
Les Etats-Unis comptent chaque année plus de 100 000 cas de surdosage avec en moyenne plus de 450 décès.

2) Propriétés physico-chimiques



-Sa formule chimique est **C8H9NO2**.
-Son nom est **N-acétyl-p-aminophénol**

Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore et de goût amer.
Sa solubilité dans l'eau à 20° est de 1,2g pour 100ml, ce qui limite la concentration des présentations pharmaceutiques hydrosolubles (sirops et comprimés effervescents)
Sa liposolubilité est relativement faible: cela explique que le paracétamol ne soit pas retenu par les graisses de l'organisme.
Le paracétamol est un acide faible, ce caractère a pour conséquence qu'il se trouve essentiellement sous forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle, condition favorable à son absorption à ce niveau. [2]

3) Pharmacocinétique

a) Absorption :

La résorption après administration orale se fait rapidement et presque en totalité au niveau du tube digestif. Cette absorption est plus importante dans l'intestin grêle que dans l'estomac. Ainsi les facteurs augmentant le temps de vidange gastrique, comme la prise alimentaire ou le sommeil, la prise d'opioïdes et de substances anticholinergiques [8] vont retarder l'absorption du paracétamol.
Sa biodisponibilité par voie orale est proche de 80 %.
Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 et 60 minutes après absorption orale. Il peut être atteint dés 20 minutes chez le sujet à jeun. [7]

b) Distribution :

Le paracétamol diffuse passivement dans tous les tissus. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta, mais il est sans effets néfastes sur le fœtus (à dose thérapeutique). Sa concentration dans le lait maternel représente 2% de celle du plasma et dans le liquide céphalo-rachidien de 48 %.
Le paracétamol peut ainsi être utilisé pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement [8]
Peu liposoluble, le paracétamol diffuse rapidement dans tous les tissus de l'organisme, excepté les graisses. Les concentrations les plus importantes sont retrouvées au niveau du foie et du rein.
Il est très faiblement lié aux protéines plasmatiques. Ainsi à doses thérapeutiques, le taux de paracétamol lié aux protéines plasmatiques est indécelable. Il augmente légèrement en cas d'intoxication massive. [2]

c) Demi-vie :

La demi-vie du paracétamol dans le sang est de l'ordre de 2 heures. Elle peut aller jusqu'à 12 heures en cas de surdosage, ce qui augmente le risque de cytolyse hépatique.
Les mesures de concentration plasmatique ont montré qu'un intervalle de 4 heures entre chaque prise de paracétamol, quelle que soit sa forme galénique, permet d'obtenir une paracétamolémie à la phase de plateau en moins de 24 heures. [9]

d) Métabolisme :

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90 %).
Les deux principales voies de métabolisations sont :

- **La glycuroconjugaison**: Elle représente 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans. Chez les personnes âgées, la capacité de glycuroconjugaison n'est pas modifiée.

- **La sulfoconjugaison**: 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 différents métabolites inactifs sont éliminés dans les urines en 24 heures. Seul 4 % est excrété par les urines sous forme inchangée.

Le reste du paracétamol absorbé par l'organisme est métabolisé par le cytochrome P450. Cette voie est obtenue par oxydation du paracétamol par une mono-oxygénase hépatique à cytochrome P450, conduisant à la formation de N-acétyl-p-benzoquinone-imine ou NAPQI. **Ce dernier étant un composé toxique pour les hépatocytes.** Il est électrophile et se fixe par liaison chimique covalente irréversible « SH » aux macromolécules hépatocytaires. La région centro-lobulaire du foie est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450. A doses thérapeutiques, les radicaux libres produits sont rapidement détoxifiés grâce à leur liaison avec le glutathion réduit qui est présent en forte concentration dans les hépatocytes. Ils sont ensuite éliminés dans les urines après conjugaison en cystéine et en acide ρ-mercaptopurique (dérivés non toxiques). Le glutathion permet donc d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines.

L'absence de cytolyse hépatique aux doses thérapeutique de paracétamol s'explique donc par le fait que le NAPQI va être inactivé par conjugaison avec le glutathion pour former des métabolites mercaptoconjugués et cystéinoconjugués, qui seront éliminés par le rein.

Ainsi, aux doses thérapeutiques, le NAPQI n'est donc pas hépatotoxique. [1]

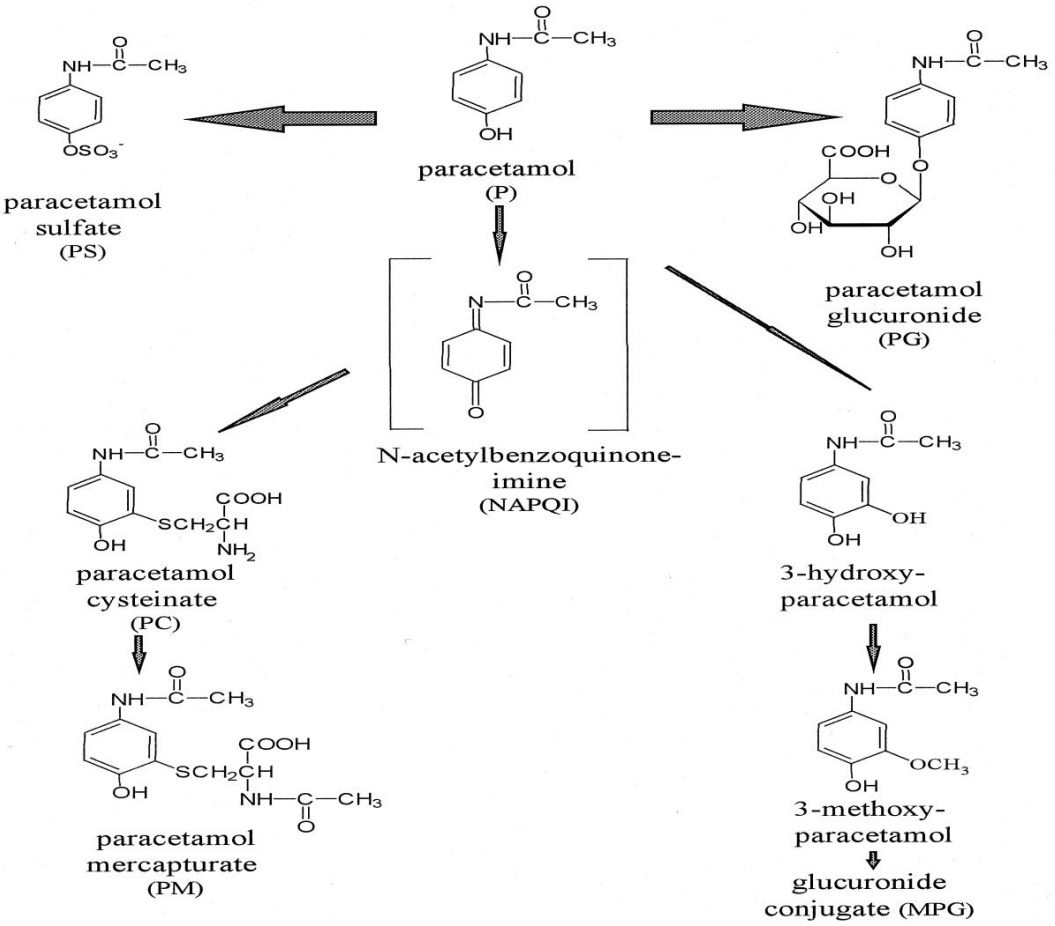


Figure 1 : Métabolisation du paracétamol

e) Variabilité cinétique :

Le paracétamol est une molécule dont les propriétés pharmacocinétiques sont relativement stables. Toutefois, on note de légères variations sans que celles-ci ne nécessitent d'adaptation de doses [10].

- **Selon la forme galénique** : des différences de solubilité ont été observées selon la galénique utilisée, sans que cela ne modifie la biodisponibilité in vivo du paracétamol. Une étude a ainsi conclu à des variations cinétiques d'absorption entre les formes orales ou intraveineuses, d'une part, et la forme suppositoire, plus lente. [11]

- **Selon les modalités d'administration** : Le moment de l'administration dans la journée, la posture au moment de la prise et la composition de l'alimentation sont des facteurs faisant varier la vitesse de résorption du paracétamol. Ainsi, cette vitesse plus grande si le sujet ingère les comprimés de paracétamol en position debout ou assise et à jeun. [10]

- **Selon l'âge** : Aux doses thérapeutiques, le nouveau-né et le jeune d'enfant forment plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte, afin de compenser l'immaturité de leur système de glucuroconjuguaison, sans que cela n'engendre de conséquences sur le plan thérapeutique. [12]

- **Selon le sexe** : Les hommes produisent davantage de dérivés glucuroconjugués que les femmes, alors que la quantité de dérivés sulfoconjugués et la même. Ainsi, après ingestion d'un gramme de paracétamol, les taux plasmatiques et la demi-vie sont plus élevés chez la femme que chez l'homme. Ceci est probablement en rapport avec une influence hormonale, car le cycle menstruel provoque des variations de concentration plasmatique et de demi-vie, celle-ci étant plus importante pendant la phase lutéale du cycle.

- **Selon le poids** : Chez les sujets obèses, la concentration plasmatique est plus faible est plus lentement atteinte que chez le sujet ayant un indice de masse corporelle normale, après administration d'une dose de paracétamol identique.

- **En cas de grossesse** : La grossesse diminue la demi-vie du paracétamol par deux mécanismes : Ralentissement de la vidange gastrique, ce qui diminue la vitesse de résorption, et activités enzymatiques importantes, ce qui élève la clairance du paracétamol.

- **Selon d'éventuelles pathologies** : L'insuffisance rénale très sévère (clairance de la créatinine <10 ml par minute) augmente la demi-vie d'élimination [9]. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique stable, le paracétamol est bien toléré. L'ulcère gastrique et surtout l'ulcère duodénal augmentent la résorption du paracétamol, tandis qu'une gastrectomie la diminue, mais sans que les propriétés pharmacocinétiques ne soient altérées. La crise migraineuse, en ralentissant la vidange gastrique, retarde la résorption du paracétamol

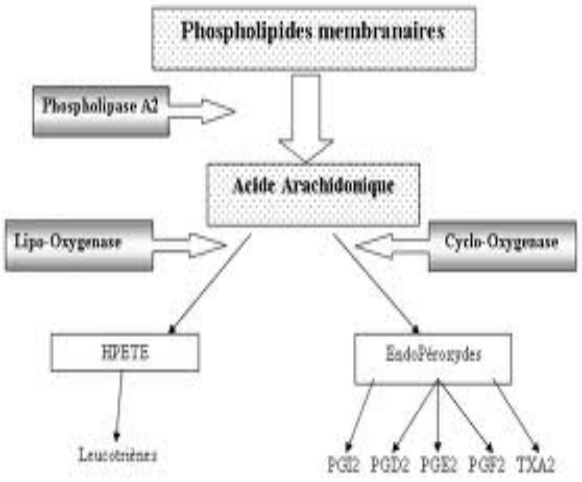
4) Pharmacodynamie

Le paracétamol est un antalgique de palier 1, selon la classification établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Il possède aussi des propriétés antipyrétiques, mais, contrairement à l'aspirine, il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire.

a) La douleur : quelques rappels physiologiques

La nociception met en jeu de nombreux facteurs, dont les actions vont moduler la transmission du signal douloureux vers le thalamus. Parmi ces facteurs, on retrouve la substance P, neurotransmetteurs nociceptif ; les prostaglandines, agents chimiques puissants qui entraînent une inflammation ; et les cyclo-oxygénases (COX), enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacycines et thromboxane A2.

Par leur action inflammatoire au niveau des tissus où elles sont libérées, ces substances provoquent une sensation de douleur. L'élévation des prostaglandines au niveau cérébral entraîne une augmentation de la température par action pyrogène sur le centre thermorégulateur.



b) Mécanismes d'action du paracétamol :

Malgré une utilisation répandue dans le monde entier, le mécanisme d'action du paracétamol n'est toujours pas clairement décrit. Plusieurs théories sont proposées mais aucune ne permet, à elle seule, d'expliquer l'action du paracétamol. En effet, l'hypothèse d'une inhibition centrale des cyclo-oxygénases est discutée mais la possibilité d'une inhibition périphérique d'une éventuelle cyclo-oxygénases 3 est avancée. De plus, des études suggèrent l'existence d'une interaction avec le système sérotoninergique et d'autres pistes, à l'état de recherche sont en cours… [13,14]

5) Indications

Le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. [9]
L'effet analgésique débute 20 minutes après l'absorption et dure environ 4 heures.
L'effet antipyrétique et maximal à la quatrième heure. [8]

6) Posologies

- ***Adultes et enfants dont le poids est supérieur ou égal à 50 kg*** (à partir de 15 ans) :

La posologie usuelle et d'un gramme par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 6 à 8 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour.
Dans tous les cas il convient de toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises [9].Les présentations disponibles sur le marché pour les adultes sont les comprimés effervescents ou non, les gélules, les sachets et les suppositoires et depuis peu les formes orodispersibles. Il existe deux dosages : 500 et 1000 mg, ce dernier étant réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg.

- **Nourrisson et enfant de moins de 50 kg :**

La posologie quotidienne recommandée est fonction du poids de l'enfant. Elle est de 60 mg/ kilo/jour, à répartir de préférence en quatre prises, soit 15 mg/kilo toutes les 6 heures [9].
Les formes pédiatriques disponibles sont la solution buvable de 3 %, muni d'une pipette graduée en fonction du poids, les suppositoires et les sachets, avec de nombreux dosages (100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg).À partir de 27 kg, on pourra administrer une dose unitaire de 500 mg, à renouveler toutes les 6 heures.

7) Effets indésirables

Le paracétamol est une substance ayant une tolérance excellente aux doses thérapeutiques, ce qui explique son utilisation croissante, aux dépens de l'aspirine ou des anti-inflammatoires, molécules pourvues d'effets secondaires parfois graves.
Cependant, il a été décrit de rares cas d'hypersensibilité au paracétamol, avec éruptions cutanées, d'urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, ou même de Lyell ; des agranulocytoses, des thrombopénies, ou des purpuras vasculaires. [8]
D'autres effets indésirables ont été rapportés mais leurs lien avec la prise de paracétamol reste à confirmer : Asthme, rhinite, choc anaphylactique, dermatite pigmentaire progressive, néphropathie interstitielle chronique, nécrose papillaire rénale, pancréatite aiguë, hépatite chronique active, hépatite cholestatique ou granulomateuse, rhabdomyolyse… [8]
Le paracétamol n'est pas tératogène : il est donc l'antalgique de choix pendant la grossesse. Il est dépourvu de toxicité périnatale et peut donc être employé, à dose adaptée au poids, chez le nourrisson.

8) Contre-indications [9]

- **Les contre-indications :**

- Hypersensibilité connue au paracétamol, ou à un des constituants de la forme prescrite.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Porphyrie

- **Les précautions d'emploi** :

- *Insuffisance rénale sévère* : En cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <10 ml par minute, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Il convient donc d'espacer les prises de 8 heures et de limiter la dose à 3 g de paracétamol par jour [8]. La consommation régulière de fortes doses de paracétamol serait responsable de la survenue d'insuffisance rénale chronique.
- *L'éthylisme chronique* : Des cas de cytolyse hépatique ont été décrits chez les patients alcooliques recevant du paracétamol à dose thérapeutique [8].
- *Déficit en Glucose 6-Phosphate Deshydrogènase* : Un cas d'hémolyse à été décrit chez une patiente atteint d'un déficit en G6PD ayant absorbé du paracétamol [8].

9) Interactions

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode utilisant le glucose oxydase-Peroxydase [9].

D'autre part, son métabolisme mettant en jeu le cytochrome P450, le paracétamol va interagir avec de nombreuses substances, comme les inducteurs enzymatiques (phénobarbital ou Gardenal, phénytoïne ou Di-Hydan, carbamazépine ou Tegretol, rifampicine ou Rifadine) ou les inhibiteurs enzymatiques (isoniazide ou Rimifon, disulfirame ou Espéral). [9]

Toutefois, ces interactions restent modestes et ne nécessitent qu'exceptionnellement une adaptation de doses.

B) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AU PARACETAMOL

I. SEUIL DE TOXICITE

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol survient pour une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg chez l'adulte, et 200 mg/kg chez l'enfant :

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

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

II. LE RISQUE D'ATTEINTE HEPATIQUE

Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont :

- 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) ⟹Forme retard (Etas-Unis)
- La réserve en gluthation
- La vitesse de régénération du stock en gluthation

III. MECANISME D'ACTION

Le paracétamol n'est pas toxique par lui-même mais son niveau de toxicité hépatique est dose-dépendant et résulte notamment de l'action du cytochrome P450. Mitchell et al. [17] ont été les premiers en 1973 à décrire la physiopathologie de ce type d'intoxication.

Le paracétamol est éliminé par 3 grandes voies: (figure 2, page 28)

- *Conjugaison avec un sulfate*
- *Conjugaison avec un glucuronide*
- *Métabolisation à 5% par le cytochrome P450 2E1.*

C'est justement ce 3ème système qui est mis en cause dans l'intoxication. En effet le cytochrome P450 2E1 produit un métabolite, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui est un toxique direct pour le foie. Il est détoxifié par le glutathion puis éliminés dans les urines.

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfoconjuguaison et glucuronoconjuguaison sont saturés. Ainsi, la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voix du cytochrome P450, ce qui aboutit inévitablement à la formation de NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone-imine). Ce composé toxique, produits dans des quantités trop importantes, va bientôt utiliser tous les stocks de glutathion de l'organisme. Le procédé de détoxification une fois dépassée, le NAQPI va s'accumuler dans l'organisme, et sa toxicité hépatique se fera sous la forme d'une cytolyse hépatique, par atteinte mitochondriale principalement.

Donc le paracétamol est hépatotoxique en fonction de la dose [17]. Il n'est pas toxique par lui-même, la lésion cellulaire est le fait de son métabolite instable (NAPQI) qui normalement n'est présent qu'en quantité minime, est rapidement conjugué par le glutathion et ainsi détoxiqué.

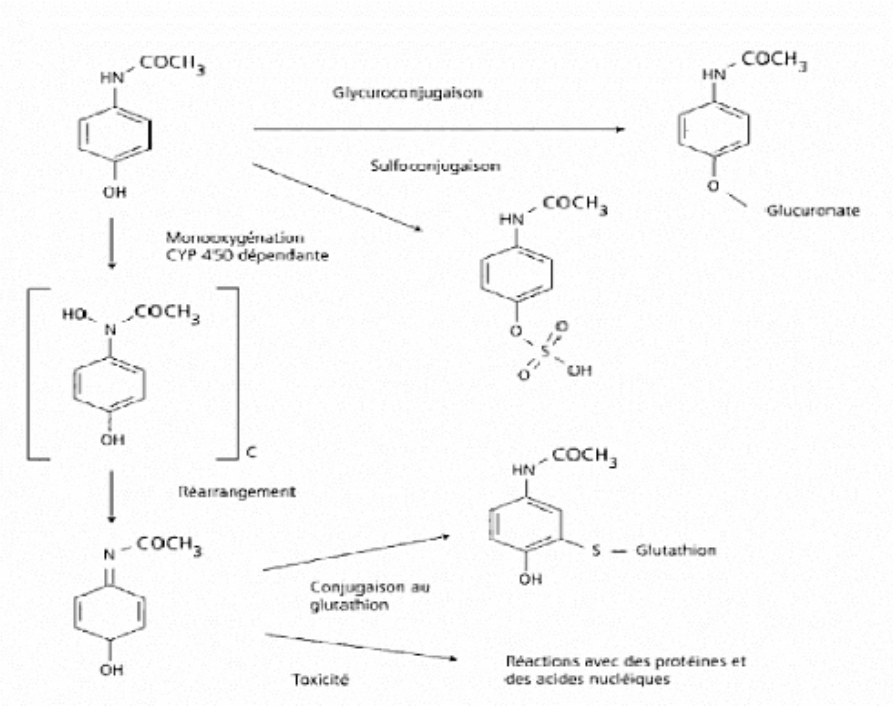


Figure 2: métabolisme du paracétamol en cas de surdosage

Cette troisième et dernière voie de métabolisation du paracétamol en dérivés toxiques (NAPQI) utilisée par plusieurs iso enzymes des cytochromes P450 (2 E1, 3A4 ou 1A2) est principalement responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol. En effet lorsque la réserve intracellulaire en glutathion diminue de plus de 70%, la quantité de NAPQI interagit avec les cellules hépatocytaires (Figure 3). Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires. Cette liaison irréversible entrainant la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif [18]. En effet, le NAPQI oxyde le groupement thiol des enzymes hépatocytaires par l'intermédiaire de la calcium translocase qui augmente la concentration cytosolique de calcium et entraîne la mort cellulaire. Cette nécrose intéresse surtout les zones centro-lobulaires riches en cytochromes P450.



Figure 3: Réserve de glutathion en fonction de la dose de paracétamol ingéré : la toxicité du paracétamol survient lorsque le système glutathion est dépassé par la quantité de NAPQI à détoxifier

IV. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INTOXICATION

L'absence de symptômes précoces et spécifiques ne doit pas faire méconnaitre sa gravité.

1. Cette intoxication évolue en 4 phases :

- *Première phase : pendant les 24 premières heures :*

Les signes cliniques débutent généralement à partir de la 12e heure après l'ingestion. Ils restent limités à des troubles digestifs non spécifiques : nausées, vomissements et parfois une asthénie ou somnolence avec pâleur, sensation de malaise. Les vomissements peuvent être nombreux et répétés. Des épigastralgies peuvent apparaître ou se majorer à partir de la 16e heure marquant le début de la cytolyse hépatique. L'examen peut également être totalement normal. Un coma ou une acidose métabolique ont été retrouvés dans de rares cas contemporains d'intoxications massives. [15] [19] [20]

- *Deuxième phase : de la 24e à la 72e heure :*

Les signes cliniques de la première phase disparaissent. Une latence clinique s'installe. Seuls des douleurs de l'hypocondre droit apparaissent. Les enzymes hépatiques s'élèvent : ASAT et ALAT, ainsi que la bilirubine. L'hépatopathie est définie par des ASAT supérieurs à 1000 UI/L, ou ALAT> 10 000UI/L. Le taux de prothrombine (TP) s'abaisse. L'intoxication peut se compliquer d'anomalies de la fonction rénale avec oligurie. Les lésions rénales peuvent exister en absence de lésions hépatiques. L'importance de l'élévation des transaminases n'est pas un facteur pronostique des lésions hépatiques. [15] [19] [20]

- *Troisième phase : de la 72e à la 96e heure :*

Les symptômes cliniques réapparaissent avec reprise des nausées et vomissements. La nécrose hépatique entraîne un ictère. L'insuffisance hépatique peut entraîner une encéphalopathie hépatique pouvant aller jusqu'au coma, l'apparition de saignements, la majoration ou l'apparition d'une insuffisance rénale ou d'un syndrome hépatorénal. Parfois se développent une pancréatite aiguë, une péricardite ou une myocardite. Les complications infectieuses qui surviennent à ce stade sont difficilement traitables. Le décès du patient survient dans un tableau de nécrose hépatique fulminante.
Les altérations biologiques constatées au cours de cette phase sont les suivantes :

- *Elévation des enzymes hépatiques, diminution du TP, chute du facteur V, hypoglycémie, acidose lactique, bilirubine libre> 4 mg par décilitre.*

Le décès peut survenir entre le deuxième et le septième jour. Il succède à une hépatite fulminante, à l'évolution de l'encéphalopathie hépatique ou à une défaillance multi- viscérale. Il est inévitable quand la nécrose dépasse 60 % du volume hépatique. [15] [19] [20]
A ce stade d'évolution, 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.

- *Quatrième phase : entre quatre jours et deux semaines :*

Cette phase est la période de guérison. Elle débute vers le quatrième jour et peut s'étendre sur trois mois selon la gravité de l'intoxication. Elle consiste en un retour à l'état pré-intoxication. Les lésions hépatiques visibles seront celles précédant l'intoxication si elles existaient. Le foie se régénère et prend un fonctionnement normal. Il n'y a pas d'évolution vers une cirrhose hépatique. [15] [19] [20]
Le rein est rarement touché, sous forme de syndrome hépatorénal, mais il peut exceptionnellement y avoir une insuffisance rénale isolée par toxicité directe. Un surdosage massif peut provoquer d'emblée un coma et une acidose métabolique, ce qui s'explique par la perturbation de la fonction mitochondriale. [21]

2. Complications

a) Cardiotoxicité

Les perturbations de la fonction cardiaque sont très rares en l'absence d'encéphalopathie hépatique [22] [23]. Il a été rapporté des modifications du segment ST, de l'onde T et des signes de péricardite sur l'ECG. Au niveau histologique, il a été remarqué des myocardites pouvant être diffuse, 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 [23].
- L'arythmie cardiaque pourrait aggraver les complications métaboliques et entraînerait une hypoxie, une hyperkaliémie et une acidose à l'origine des dégâts myocardiques [24].

b) Atteinte pulmonaire

Elle surviendrait exclusivement lors d'une défaillance multi-viscérale [25]. Des tableaux de SDRA ont été rapportés.

c) 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 [26].

d) Atteinte digestive

Des cas de varices œsophagiennes avec ascite ont été remarqués dans la littérature, sans aucune pathologie hépatique préalable associée. [27]
Des cas de pancréatite ont été rapportés de physiopathologie incertaine. Cette complication reste rare en l'absence d'atteinte hépatique grave [28].

e) 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 [29].
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 [30].

f) 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 [31].
Elle serait liée à la toxicité directe du paracétamol par NAPQI sur le rein par l'intermédiaire de la prostaglandine endoperoxyde synthétase [32].
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 lésion la plus fréquemment 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 [33].
L'élévation de la rénine plasmatique est un marqueur de vasoconstriction rénale car elle réduit l'excrétion des prostaglandines [34].
L'hypophosphatémie et l'hyponatrémie sont communes en cas d'atteinte rénale. Le retour à l'état initial s'effectue en 4 semaines.

V. VARIATIONS CLINIQUES

1) Facteurs de risques d'hépatotoxicité

Certains individus seraient plus à risque de développer une hépatotoxicité suite à une exposition au paracétamol. Deux hypothèses sont évoquées pour expliquer cette succeptibilité.

- soit par induction du cytochrome P450(CYP)2E1 responsable de la production du métabolite toxique NAPQI
- soit par déplétion des réserves endogènes en glutathion qui en permet la détoxification.

➢ <u>Il existe quatre grands facteurs d'hépatotoxicité :</u>

a) Alcoolisme

Plusieurs observations ont montré que la consommation chronique et excessive d'alcool accentue l'hépatotoxicité du paracétamol. [35] [36]

La première raison est l'induction des iso-enzymes du cytochrome P450 par l'alcool qui utilise cette voie de dégradation. Par conséquent un pourcentage plus important du paracétamol est métabolisé par ce processus oxydatif. Cela entraîne une élévation de la synthèse de NAQPI et donc des effets délétères.
La seconde raison évoquée est le manque de fiabilité de l'anamnèse chez ces patients. Il existe un risque de sous-estimer les quantités absorbées.
La consommation chronique d'éthanol peut aussi mener à des états de malnutrition occasionnant une déplétion des réserves de glutathion. Il existe un débat vigoureux dans la littérature sur la nécessité d'utiliser un seuil de traitement plus faible en raison de ces considérations [37] [38].
En revanche, deux études récentes ont montré l'impact de la consommation chronique d'éthanol dans un contexte d'intoxication au paracétamol, cette consommation étant un facteur de risque indépendant de mortalité [39] et d'hépatotoxicité [40].

Ainsi, les éléments en faveur d'une augmentation du risque associé à la consommation chronique d'éthanol sont de plus en plus nombreux et probants [41] [42].
Paradoxalement, l'ingestion aiguë d'alcool pourrait réduire l'hépatotoxicité du paracétamol par compétition chimique directe sur la voie du cytochrome P450. En revanche, les opinions divergentes et la qualité des preuves varie. Dans une étude [39], les auteurs ont noté un effet protecteur de l'intoxication aiguë à l'éthanol, mais seulement chez les consommateurs chroniques. D'autres auteurs n'ont noté aucun effet protecteur [42]. L'étude Canadian Acetaminophen Overdose Study (CAOS) a noté un effet protecteur de la prise aiguë d'éthanol et cet effet protecteur était aussi observable chez les consommateurs chroniques d'éthanol [43].
Ainsi, les effets de la consommation d'éthanol dans le cadre d'une intoxication au paracétamol semblent plus complexes qu'il n'y parait, mais l'impact concret de cet élément sur la gestion des patients intoxiqués à la fois à l'éthanol et au paracétamol reste à approfondir.

b) Dénutrition

La dénutrition semblerait jouer un rôle défavorable dans l'intoxication au paracétamol. Le mécanisme supposé et la dépression des réserves de l'organisme en glutathion. Cette situation est également retrouvée chez le patient éthylique chronique, ou atteints d'anorexie mentale, ou chez les végétariens stricts. [44]

c) Médicaments associés

En cas de surdosage de substances anticholinergiques ou d'opioïdes, qui ralentissent la résorption du paracétamol, son pic de concentration peut être retardé [45].
Certains médicaments ayant des propriétés d'inducteurs enzymatiques augmentent le risque d'hépatotoxicité du paracétamol. Ce sont principalement les médicaments anticonvulsivants comme le phénobarbital, la phénytoïne, carbamazepine, valproate.
La prise chronique de tuberculostatiques, par ex. isoniazide, peut faire augmenter la production du métabolite toxique NAPQI, mais il n'y a que très peu d'effets bien documentés, cliniquement significatifs sur cette interaction [46] [47]

En cas de surdosage de substances anticholinergiques ou d'opioïdes, qui ralentissent la résorption du paracétamol, son pic de concentration peut être retardé [45].

Toutefois, lors de la prise de doses thérapeutiques de paracétamol, même en association à des substances inductrices, aucune toxicité n'est à craindre [48].

En marge des raisons médicales ou sociales, un des facteurs de risque d'hépatotoxicité et la quantité de produits par conditionnement. En France le paracétamol ne peut être vendu dans un conditionnement contenant plus de 8 g de paracétamol. Ainsi une seule boîte consommée dans une intention suicidaire ne peut nuire gravement à la santé. Il en est de même en Grande-Bretagne depuis 1998.

d) Présentation tardive et prise de grandes quantités

Si le traitement est mis en route plus de 8 heures après la prise, le risque d'hépatotoxicité est plus élevé. Un traitement par NAC peut s'avérer indispensable plus longtemps que normalement, surtout avec une hépatotoxicité manifeste. Après la prise de doses massives, il est possible que les taux de paracétamol restent élevés même après la durée habituelle de traitement de 20 heures [49]

2) Facteurs diminuant le risque hépatotoxique

Plusieurs études montrent qu'un délai entre l'intoxication et la mise en route du traitement inférieur à 8 heures, diminue significativement le risque hépatotoxiques.

3) Cas particuliers: enfants et femmes enceintes

a)Femmes enceintes :

Bien qu'une étude épidémiologique récente évoque la possibilité d'une augmentation du risque de cryptorchidie chez les nouveau-nés de mères ayant consommé régulièrement du paracétamol au cours de la grossesse, de très nombreuses données plaident en faveur de l'innocuité du paracétamol chez la femme enceinte et en font l'antalgique et l'antipyrétique de référence à tous les trimestres de la grossesse.

En raison de son passage transplacentaire, la question du risque hépatique fœtal et de sa prévention se pose en cas d'intoxication maternelle. Alors que la NAPQI (métabolite responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol) est peu susceptible de diffuser en raison de sa très forte réactivité au niveau de son site de production hépatique, le paracétamol traverse le placenta et les concentrations plasmatiques fœtales sont similaires aux concentrations maternelles.

La biotransformation hépatique du paracétamol chez le fœtus n'est pas complètement élucidée. Les isoenzymes du cytochrome P450 à l'origine du métabolisme oxydatif du paracétamol sont présents dès la 18ème semaine *in utero*, cependant leur capacité enzymatique est alors insignifiante (moins de 10 % de celle de l'adulte) et s'élève à seulement 20 % à la 23ème semaine. Il en résulte une production limitée de NAPQI chez le fœtus, d'où un risque hépatotoxique théorique moindre.

Cependant la sulfoconjugaison est lente et la glucuroconjugaison est indétectable chez le fœtus de moins de 23 semaines. L'importance relative du volume hépatique, source d'une moindre concentration en paracétamol par unité fonctionnelle hépatique, à l'origine de la très probable meilleure tolérance des intoxications aiguës par le paracétamol chez l'enfant en âge préscolaire, pourrait jouer un rôle tout aussi favorable chez le fœtus.

L'intoxication ne nécessite pas de prise en charge obstétricale spécifique. L'extraction fœtale ne doit pas être réalisée à titre préventif en raison d'un éventuel risque hépatique fœtal non démontré.

b) Enfants :

Les petits enfants jusqu'à l'âge préscolaire semblent réagir de manière moins sensible à un surdosage aigu unique. Ceci est essentiellement dû à leur métabolisme (plus grande sulfonconjugaison, capacité de conjugaison augmentée). [50] [51]

C) DOSAGE DU PARACETAMOL

I. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE

1) Les méthodes immunoenzymatiques

Elles reposent sur des anticorps spécifiques de la substance à doser : le paracétamol. 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, …).
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 ».

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.

II. 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 4ème heure après l'ingestion. En cas d'ingestion de forme liquide, comme les formes pédiatriques, le dosage est interprétable à partir de la 2ème 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. Une demi-vie supérieure à 4 heures est souvent un signe d'hépatotoxicité [52]. La paracétamolémie à 4 heures de la prise est le dosage de référence mais ce premier dosage ne peut être un facteur pronostique. 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.

III. INTERET DU DOSAGE

- *Intérêt diagnostique* : Le patient a-t-il été en contact avec le toxique recherché ?

- *Intérêt médico-légal* : En cas d'intoxication mortelle, à des fins d'expertise judiciaire.

- *Intérêt pronostique* : Il permet d'établir la gravité de l'intoxication, pour les toxiques lésionnels, ce résultat doit être interprété en fonction de l'heure de l'intoxication :

  -Risque **d'hépatite mortelle** si la paracétamolémie est supérieur ou égal à **300 mg/l** à la 4ème heure et 45 mg/l à la 15e heure ;

  -Risque **d'hépatite grave** si la paracétamolémie est supérieure ou égale à **200 mg/l** à la 4e heure et 30 mg/l à la 15e heure ;

  -Absence de risque si la paracétamolémie à la 4e heure est inférieur à **150 mg/l** est inférieur à 25 mg/l la 15e heure.

- *Intérêt thérapeutique* : Cela permet de poser l'indication du traitement.

D) 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 comprimés lorsque l'horaire de la prise est connue 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.

I. 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 [53]. 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, les auteurs 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.

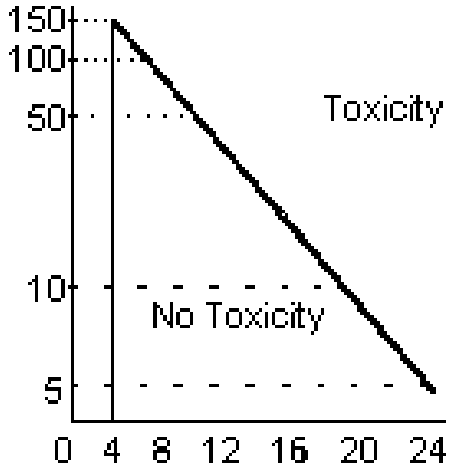


Figure 4 *: Premier nomogramme de Rumack-Matthew*

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.

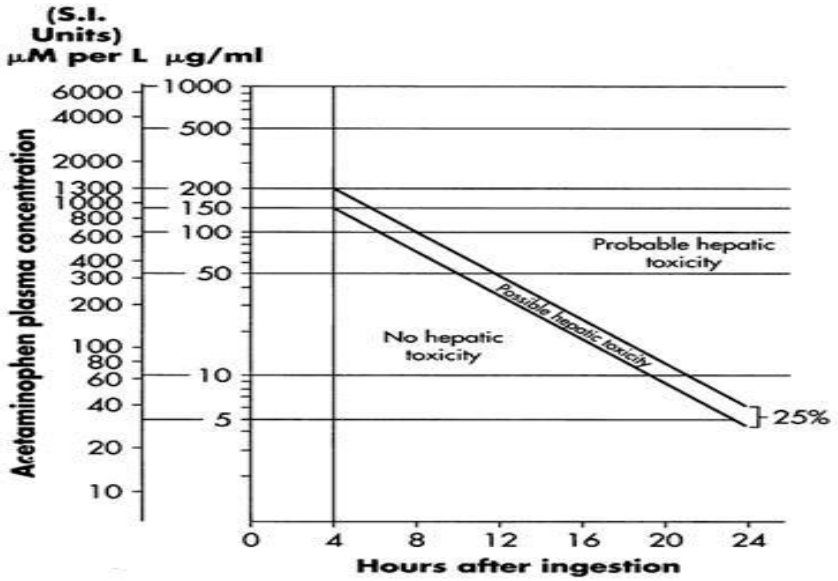


Figure 5 *: Dernier nomogramme de Rumack-Matthew*

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.

II. NOMOGRAMME DE PRESCOTT

Le premier nomogramme de Prescott est publié en 1976. Cet outil est une échelle semianalogique 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 [52].

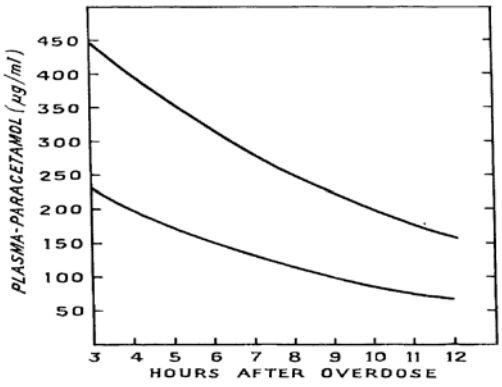


Figure 6 *: Premier nomogramme de Prescott*

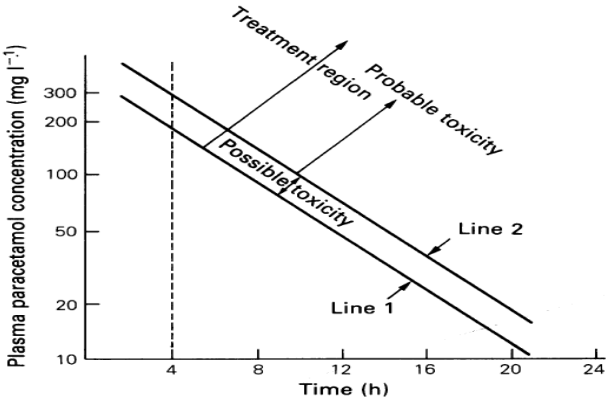


Figure 7 *: Nomogramme Prescott 1983*

III. NOUVEAUX OUTILS

1) Adduits protéiniques du paracétamol

Des recherches récentes ont révélé l'existence d'adduits protéiniques de paracétamol détectables et mesurables au niveau sérique. Lors d'un stress oxydatif avec déplétion des réserves de glutathion (comme dans une surdose de paracétamol), le NAPQI se retrouve à former des liens covalents avec diverses macromolécules, créant ces adduits protéiniques [57]
Un test de mesure quantitative existe (mesurant le 3-para cystéinyl acétaminophène) ; il est actuellement en cours de développement et validation et pourrait devenir plus facilement accessible. L'intérêt concernant ces adduits protéiniques tient à deux rôles potentiels qu'ils pourraient jouer : premièrement, ils pourraient constituer une preuve qu'une atteinte hépatique est secondaire au paracétamol et deuxièmement, leur détection et leur niveau pourraient être un marqueur de la sévérité de l'atteinte et guider les décisions thérapeutiques. Malgré l'enthousiasme actuel à propos de ces adduits protéiniques, il est encore trop tôt pour que ces molécules assument les deux rôles mentionnés ci-dessus [57]. D'une part, l'interprétation de la présence d'adduits protéiniques de paracétamol au niveau sérique demeure complexe. En effet, il est actuellement hasardeux de conclure qu'une insuffisance hépatique a priori d'étiologie indéterminée est secondaire au paracétamol sur la base de la détection de ces adduits protéiniques [57]. D'autre part, pour qu'ils puissent avoir un impact précis sur la prise en charge, il faudrait que les adduits aient une cinétique précoce par rapport aux autres marqueurs et qu'ils puissent améliorer la quantification du risque ou du besoin de greffe face à un patient en insuffisance hépatique. Or, dans l'état actuel des connaissances, rien n'indique que les adduits protéiniques pourront remplir une de ces fonctions.

2) Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al. [55] [56]

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, mais sa validation reste nécessaire.

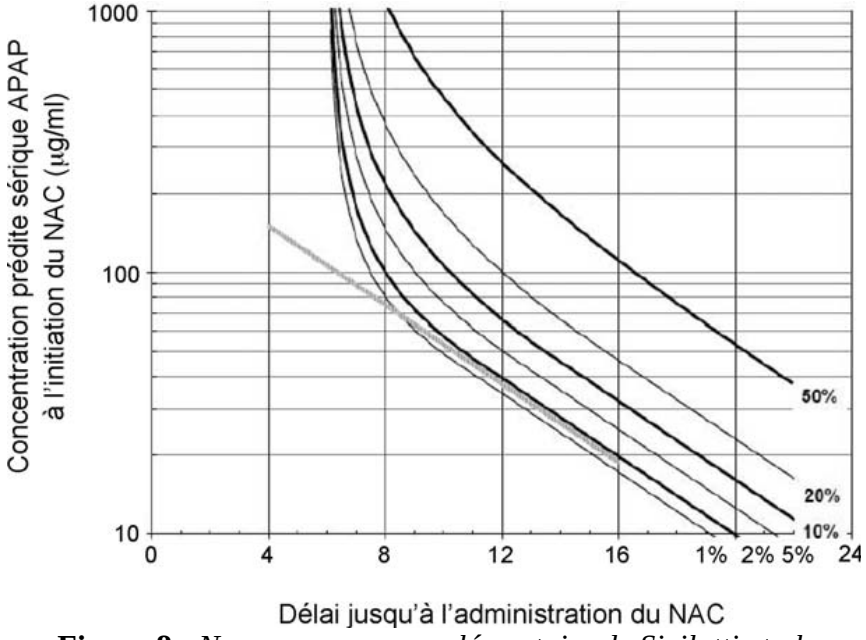


Figure.8 : *Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al.*

Ce nomogramme résulte d'une variable appelée « ψ » représentant l'aire entre [P] 4h, [P] critique, t i et t NAC.

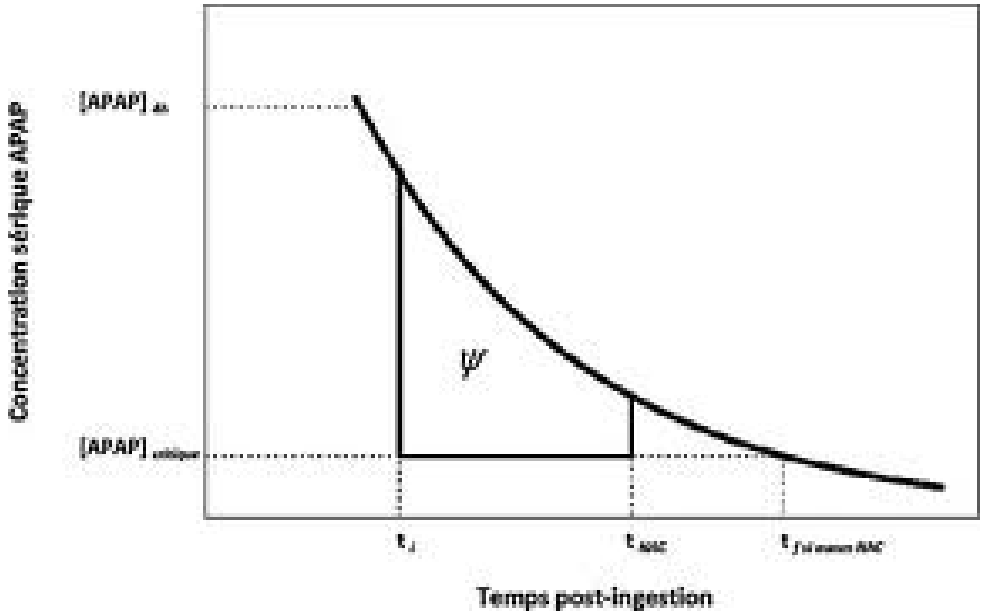


Figure 9 : Représentation du calcul de la variable Ψ [55]. La mesure Ψ est délimitée par les lignes pleines et représente l'aire de la figure quasi-trapézoïdale ainsi créée. [APAP] *4h* est la concentration prédite de paracétamol à quatre heures post ingestion unique, basée sur le nomogramme de Rumack-Matthew. [APAP] *critique* représente la concentration sérique de paracétamol à laquelle la formation du métabolite N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) égale son niveau de détoxification.
La production de NAPQI libre (c'est-à-dire non détoxifié par le glutathion) commence à t*i*, soit le temps nécessaire pour épuiser les réserves de glutathion sous un niveau critique.
Cette production prend fin à t*f*, qui représente soit le moment où le traitement par N-acétyl-cystéine (NAC) est débuté (t*NAC*), soit le moment où la concentration de paracétamol [APAP] retourne sous le seuil critique [APAP] *critique*, dépendamment de celui qui arrive en premier.

[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 gluthation.

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

Bien que très intéressant, ce modèle devra en revanche être revalidé avant d'être utilisé. Il découle en effet de plusieurs considérations théoriques et a été construit à partir de données rétrospectives. S'il s'avère juste, il pourrait permettre une recherche mieux ciblée pour tester plusieurs hypothèses encore controversées concernant d'éventuels facteurs de risque, la durée et les moyens optimaux de traitement.

E) PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS

I. PRISE EN CHARGE INITIALE

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 pose d'une voie veineuse périphérique.

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 4ème 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 3ème ou 4ème jour.

3) La décontamination digestive

a) 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. Mais il resterait moins efficace que le charbon activé [58].
De plus il a été montré que le lavage gastrique après 2 heures n'aurait aucun bénéfice clinique [18]
Il est moins recommandé en routine lorsqu'il est utilisé avec de la N-acétylcystéine orale car il diminuerait l'absorption de la NAC [59].

b) Charbon activé

Il s'utilise dans les premières heures de l'intoxication au paracétamol lorsque la dose ingérée est potentiellement toxique [18]. Il peut être administré dans les 4 premières heures suivant l'ingestion. Son efficacité serait optimale dans les 2 premières heures. Après la 6ème heure son efficacité serait illusoire [59].
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. Certaines études ont montré qu'il pouvait s'utiliser à la dose de 75 ou de 100 g [60] [61].
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 [59]. 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 débuter l'antidote [60].

II. 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 [62].
Dans le cadre du paracétamol, plusieurs antidotes ont été utilisés avec le temps mais un seul antidote est utilisé en pratique courante en France, il s'agit de la N-acétylcystéine. Les drogues les plus utilisées depuis 1973 sont la méthionine, la cystéamine et la Nacétylcystéine. Elles sont toutes les trois porteuses de groupement SH qui est un précurseur du gluthation. Dans la suite nous allons pour chaque antidote énumérer l'efficacité, le mécanisme d'action ainsi que les effets secondaires.

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 aminothiol stable résulte de la dégradation de la cystéine (acide aminé). [62] 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.
Son effet serait supérieur à la méthionine et elle serait efficace jusqu'à la 10ième heure après un surdosage en paracétamol. Elle protégerait de la nécrose hépatique ainsi que de l'alkylation des protéines cellulaires hépatiques. [63]

2) La méthionine

Encore appelée S-adénosyl-1-méthionine (acide aminé essentiel), elle augmenterait la synthèse hépatique du gluthation afin de réduire la déplétion hépatique et plasmatique causées par un surdosage en paracétamol.
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 [64]. 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 [65].
Son efficacité serait similaire à la NAC lorsqu'elle est utilisée dans la 1 première heure suivant l'ingestion. Son administration tardive (après la 10ème heure) pourrait entraîner une aggravation de l'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant des troubles hépatiques. Son association à la NAC pourrait être intéressante pour les prises en charge tardives sans signes hépatiques [66].

3) N-acétylcystéine

a) 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 gluthation intracellulaire. Elle fournit des radicaux libres SH mais c'est aussi un chélateur des radicaux libres. Le gluthation 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 gluthation est consommé. La NAC sert à reconstituer le stock en gluthation grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuroconjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en métabolite non

toxique [67]. Elle aurait probablement un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques [68]. Il semblerait qu'elle agisse comme un antioxydant prévenant les réactions inflammatoires et la formation des microthrombi au niveau de la microcirculation [66]. 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 [69].

b) 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 [64] [70] [71]. 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 [72].
La NAC procure une protection efficace contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aigüe et le décès lorsqu'elle est administrée dans les 8 premières heures (per os) suivant le surdosage [72] ou dans les 12 premières heures (intraveineux) avant le pic de transaminases [59]. Il n'existerait pas de différence d'efficacité du traitement antidotique lorsqu'il est débuté avant la 4^{ième} heure ou entre la 4ième et la 8ième heure [73]. 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 [68].
Lorsque la dose ingérée est inconnue ou imprécise, le traitement sera débuté immédiatement et poursuivi en cas de paracétamolémie prélevée à la 4ième heure dans la zone de risque hépatotoxique ou en cas de calcul de la demi-vie plasmatique supérieur à 4 heures. 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 [74]. 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 [74]. Il apparaît même efficace en cas d'hépatite aiguë grave non liée au paracétamol.

c) Protocoles d'administration

- Si la dose supposée ingérée est supérieure à 8 grammes, l'administration est immédiate, sans attendre les résultats de la paracétamolémie.
- Si la dose supposée ingérée est inférieure à 8 grammes, l'administration est guidée par la paracétamolémie et le délai écoulé depuis la prise de paracétamol (abaques de Prescott).

La N Acétylcystéine, en urgence suite à une intoxication au paracétamol, peut être administré de 2 façons :

- *par voie orale*
- *par voie intraveineuse,* l'essentielle utilisation en France. (Le désavantage principal de la voie IV, hormis son coût supérieur, et la survenue de réaction d'histaminolibération dans 15 % des cas)

Il existe deux protocoles :

- L'administration intraveineuse selon Prescott en 20 heures : [75][76]

150 mg/kg de N Acétylcystéine dans 250 ml de solution glucose à 5 % en 60 minutes qui constitue une dose de charge (initialement la dose de charge été administrée en 20 minutes, augmentant ainsi le risque de survenue d'allergies)
Puis 50 mg/kg de N Acétylcystéine dans 500 ml de solution glucose à 5 % pendant 4heures.
Enfin 100 mg/kg dilué dans 1 l de solution glucose à 5 % pendant 16heures, a renouvelé si besoin temps que la cytolyse persiste.
Il est proposé actuellement de poursuivre ce protocole par une perfusion de 200 mg/kilo sur 24 heures en cas d'hypertransamylasémie même en l'absence de paracétamolémie détectables.

- L'administration orale selon Rumack en 72h environ : [77]

Dose de charge de *140 mg/kg*
Dose d'entretien de *70 mg/kg* toutes les 4h pendant 72 heures
Actuellement des durées de traitement plus bref ont été proposées entre 20 et est 48 heures. [78]

- En plus de ces deux protocoles, il en existe un troisième en 48 heures par voie intraveineuse selon Smilkstein : [79]

Dose de charge : 140 mg/kg en 60 minutes
Dose d'entretien : 70 mg/kg toutes les 4h pendant 12 doses.

Ces trois schémas sont d'une efficacité équivalente si le traitement est instauré durant les 10 premières heures. Dans le cas où le traitement est instauré après la 15e heure, le schéma de Prescott fournit de moins bons résultats que les deux autres. [80]
Toutefois, de telles données doivent être validées et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de preuve définitive établissant une supériorité d'un schéma par rapport à un autre
Une fois le traitement instauré, il ne pourra être interrompu qu'à deux conditions :

- *Paracétamolémie négative*
- *Absence d'élévation significative des transaminases*

Les standards selon les pays sont différents : les États-Unis préfèrent la voie orale pour une question de coût, alors que le Canada l'Australie et l'Europe ont opté pour standard la voix intraveineuse. [81]

d) 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 [52].

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® [59].

- 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 [52] [83]. 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 [52] [82]. 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 [84]. Elle regroupe au niveau clinique : les nausées, l'urticaire, le prurit, les bouffées vasomotrices et le rash maculo-papuleux [52].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, 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-oedème, le bronchospasme, le collapsus pouvant aller jusqu'au décès [52]. En cas d'angio-oedème, l'arrêt de la perfusion est impératif [59].

La seule précaution à prendre avant de débuter 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 [84]. 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 [85].

III. Situation spécifique

➢ *Prise chronique de doses suprathérapeutiques*

Le nomogramme de Rumack-Matthew est inutilisable lors d'ingestions suprathérapeutiques répétées de paracétamol. Malgré la fréquence notable du phénomène [86], bien peu d'études ont abordé la question jusqu'ici. Des auteurs ont démontré que lors d'une ingestion suprathérapeutique répétée (présence de plus d'une ingestion de paracétamol sur une période supérieure à huit heures résultant en une dose cumulative supérieure à 4 g en 24 heures), aucune action n'était nécessaire si les résultats initiaux *d'ASAT et d'alanine aminotransférase (ALAT) sont inférieurs à 50 UI/L et que le dosage de paracétamol est inférieur à 40 mg/L* [87].
Si en revanche les enzymes hépatiques ou la concentration sanguine de paracétamol sont supérieurs aux limites mentionnées, un traitement à la NAC doit être débuté. Les mesures d'ASAT/ALAT de même que le dosage de paracétamol sont alors répétés à 12 heures et le traitement peut être interrompu lorsque les enzymes hépatiques se stabilisent ou régressent, que le dosage de paracétamol est inférieur à 40 mg/L et que l'état clinique est normal ou en amélioration [87].

Cependant, il est important d'observer les patients avec ce type d'ingestion, notamment pour préciser exactement le contexte de cette ingestion et s'assurer qu'il n'y avait pas d'intentions suicidaires sous-jacentes. Ainsi, dans le cas d'ingestion suprathérapeutique répétée, beaucoup de questions restent sans réponse et devront faire l'objet d'études spécifiques. [88]

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

I. QUELQUES CHIFFRES

L'incidence de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë est de 6 cas par million de personnes par an [89]. 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 [90]

En France, les hépatites fulminantes représentent 10 % des indications de transplantation soit plus de 3000 cas sur les 12 dernières années [91]. 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 % [92] [93].

II. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

L'hépatite fulminante et sub-fulminante ont une clinique et un pronostic différents [94].

C'est en 1946 que furent décrites 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, décrivirent 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 [95].

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 [94]. 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 subfulminante (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 [96] [97]:

- « 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 8ème et le 28ème jour.

- « Subacute liver failure » ou insuffisance hépatique aiguë où l'encéphalopathie apparaît entre la 5ième et la 12ième semaine.

III. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

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 [96].
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).

2) Traitement encéphalopathie, prise en charge de l'oedème cérébral

a) Classification de l'encéphalopathie hépatique

TREY et DAVIDSON ont défini plusieurs stades [92]:

- stade 1 : ralentissement idéo-moteur
- stade 2 : astérixis 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
  -

b) L'œdème cérébral

En cas d'encéphalopathie hépatique, certaines molécules (notamment l'ammoniaque) issues de l'absorption intestinale ne peuvent plus être métabolisées au niveau hépatique. Elles s'accumulent dans la circulation sanguine et vont franchir la barrière hémato-encéphalique puis y favoriser l'accumulation de glutamate au niveau des astrocytes et du cortex cérébral [92] [98].

3) Traitements

a) Mesures générales

L'objectif est de maintenir une pression intracrânienne (PIC) inférieure à 20 mmHg. Pour cela, plusieurs mesures doivent être appliquées [90] [99]:

- 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

b) L'osmothérapie

Le Mannitol® est le traitement de première intention. C'est un diurétique osmotique intraveineux qui permet de réduire l'oedème cérébral en conduisant à une mobilisation d'eau vers le secteur intra-vasculaire ainsi qu'une réduction du contenu en eau du tissu cérébral [99]. 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'oedème cérébral [92].

c) Hypothermie thérapeutique

L'hypothermie provoquée à 33°C permettrait de réduire la congestion, améliorerait la synthèse du glycogène, 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 [98].

4) Traitement des autres complications

a) L'insuffisance rénale

Le paracétamol entraine, 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 éliminent seulement 10 % de la dose ingérée. Le meilleur traitement reste la NAC avec élimination des produits néphrotoxiques. Si les besoins sont réels, l'hémofiltration continue pourra être discutée.

b) 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 entrainer 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 [100].

c) Traitement de l'hypoglycémie et correction des troubles hydroélectrolytiques

Lors de l'insuffisance hépatique aiguë, il existe une dysfonction de la glycogénolyse et de la glyconéogénèse entrainant une insulino-résistance. Il est donc très important de surveiller très régulièrement 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 [92].

d) 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 identifiée rapidement. Les transfusions de plasma frais congelé et de facteur VII recombinant sont à éviter. Trois jours de vitamine K pourront être préconisés [90].

5) Les systèmes de suppléance hépatique

Il s'agit de support hépatique, le plus souvent basé sue une assistance hépatique extracorporelle associée à un appareil d'épuration extra-rénal. Plusieurs systèmes ont été créés (Promotheus, 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 [91].
Il est constitué [101]: 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.

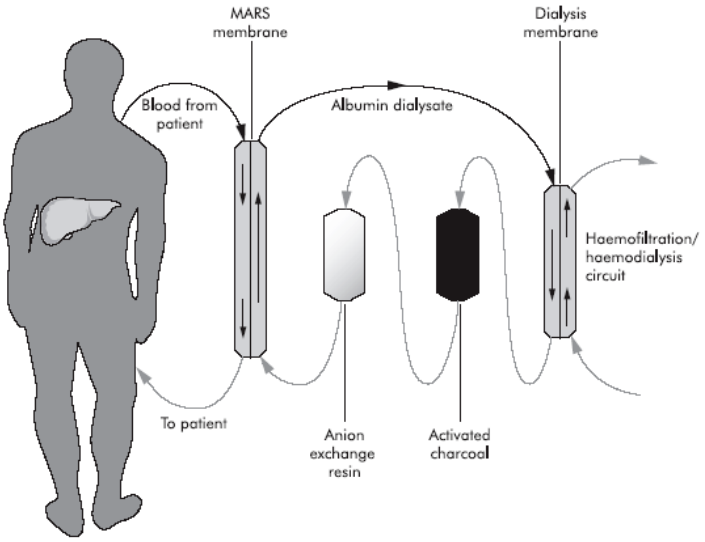


Figure 10 : schéma d'u Moniteur MARS®

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. Ce dispositif 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 [101]. Il améliorerait l'encéphalopathie, l'hyperammoniémie ainsi que la perfusion cérébrale. Son effet sur la mortalité est débattu et reste à confirmer, plusieurs études sont en cours [102] [103].

6) 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 [104] [105]. L'injection d'hépatocytes pourrait aussi contribuer au phénomène de régénération.

IV. CRITERES D'EVALUATION AVANT TRANSPLANTATION

1) Critères de transplantation

a) Critères du King's college [72] [92] [101]

Le modèle pronostique qui demeure le plus reconnu et qui est vraisemblablement le plus utilisé encore à ce jour est celui des critères du King's College de Londres (KCC) (**Tableau 1**). [106]

Ces critères ont de nombreuses fois été testés et une méta-analyse publiée en 2003 démontrait une sensibilité de 69 % et une spécificité de 92 % [107]. Ces critères ne font pas l'unanimité en raison de leur sensibilité modérée et du fait que les patients remplissant les critères sont fréquemment très avancés dans leur pathologie et développent souvent peu de temps ensuite une dysfonction multiviscérale significative rendant la greffe impossible [107, 108, 109, 110]

Tableau 1: Critères du King's College (KCC) pour l'indication de transplantation hépatique en insuffisance hépatique fulminante secondaire au paracétamol [106]
pH < 7,30 après réanimation adéquate (sans égard au degré d'encéphalopathie) ou
La combinaison des trois éléments suivants Encéphalopathie de grade III ou IV Temps de prothrombine > 100 secondes Taux de créatinine sérique > 300 µmol/L

b) Critères de Clichy- Paul-Brousse

Les critères de Clichy font également partie des modèles utilisés pour l'identification de patients nécessitant une greffe hépatique. En revanche, ils ont été développés dans un contexte d'hépatite B fulminante et non spécifiquement pour l'intoxication au paracétamol contrairement aux KCC [111]. La performance des critères de Clichy dans le contexte d'une insuffisance hépatique secondaire au paracétamol a été insuffisamment étudiée et lorsque ce fut le cas, les KCC ont semblé produire de meilleurs résultats. [112]

c) Score model for end-stage liver disease

Le score du *model for end-stage liver disease* (MELD) utilise les valeurs de bilirubine, de créatinine et d'International Normalized Ratio (INR) pour établir le pronostic des patients avec une maladie hépatique terminale [113, 114]. Cependant, dans le contexte d'une intoxication au paracétamol, il n'a pas été montré comme plus performant que les KCC pour prédire la mortalité [110]. En revanche, puisqu'il s'agit d'une échelle continue, ce score mérite d'être plus étudié, particulièrement comme éventuel critère de transfert en centre spécialisé [110].

d) Score bilirubin, lactate and etiology

Le score *bilirubin, lactate and etiology* (BiLE) utilise comme paramètres le niveau de bilirubine, de lactate et l'étiologie comme modèle pronostique en insuffisance hépatique aiguë [115]
Dans une étude, ce score s'est avéré moins performant que les KCC [116]. Il est donc trop tôt encore pour utiliser ce score en pratique courante. Sa performance doit encore être réévaluée, notamment face aux insuffisances hépatiques aiguës secondaires au paracétamol.

e) Score acute physiologic and chronic health evaluation II

Le score *acute physiologic and chronic health evaluation* (APACHE) est fréquemment utilisé dans les services de soins intensifs pour prédire la mortalité hospitalière. Dans la seule étude [117] qui l'a évalué pour prédire le risque de mortalité par insuffisance hépatique secondaire au paracétamol, ce score obtenait des résultats similaires à ceux obtenus par les KCC mais permettait d'identifier au premier jour après l'admission plus de patients nécessitant une greffe que les KCC.
Ainsi, bien que très prometteur, le score APACHE mériterait d'être réévalué avant d'être utilisé de façon routinière d'autant plus qu'il doit être calculé 24 heures après l'admission [118]
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.*

2) Critères pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostic :

- Un âge < 10 ans ou > 40 ans [96],
- 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) [96],
- L'acidose lactique précoce (15 % de survie à 24 heures) [119],
- Le TP et facteur V < 10 % (15 % de survie),
- Le sepsis,

Les facteurs de bon pronostic :

- α-foetoprotéine : son élévation améliore la survie [120],
- encéphalopathie de grade 1 (survie > 60 %) [96],
- facteur VII : sa stabilisation serait un marqueur précoce de l'amélioration de la fonction hépatique [121].

V. TRANSPLANTATION

1) Les contre-indications [93]

- 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,
- Une mort encéphalique,
- Une maladie cardio-pulmonaire sévère ou autres co-morbidités.

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 subfulminantes. Ce type de transplantation est le plus utilisé car il n'existe pas d'hypertension portale.
La survie avec ce type de transplantation est de 69, 65 et 63 % à 1, 3 et 5 ans [96] 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 [92]. 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.

G) LE SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES

I. Mission

Un service d'accueil des urgences doit accueillir, sans sélection, 24 heures sur 24, tous les jours de l'année, toute personne se présentant en situation d'urgence y compris psychiatrique, et de prendre en charge, notamment les cas de détresse est urgences vitales.

II. Le service d'accueil des urgences du CHU de Nancy

1) Les locaux

Les patients et accompagnants arrivant par leur propre moyen, à pied ou en voiture pénètrent au SAU par un hall unique, zone d'accueil où ils rencontreront l'Infirmière Organisatrice de l'Acceuil (IOA). C'est dans cette zone que ce situe également la salle d'attente destinée aux patients valides et aux accompagnants. Le même circuit est empreinté également par les patients brancardés, transférés ou transportés par des ambulanciers, des pompiers ou encore par une équipe du SMUR (service mobile d'urgence et de réanimation).
Après entretien avec l'IAO, quatre orientations différentes sont possibles vers quatre zones distinctes.

- *La salle de déchocage* permet de prendre en charge les patients en situation de détresse vitale, des urgences traumatologiques graves ou nécessitant une surveillance constante. Il s'agit d'une salle comportant quatre postes de soin.< 5 à 10% des admissions

- *La consultation médicale avancée* : Cette filière concerne les patients présentant un motif de consultation pouvant être pris en charge après une simple consultation ; ils ne présentent pas de signe gravité, ne nécessite pas de soins d'urgence.
  Cette filière au moment de notre enquête est « ouverte » uniquement de 14h à 20h et consiste en un bureau de consultation médical situé en amont de la zone de soin. Elle représente 25% des admissions.

- *La filière traumatologique* concerne « à priori » les patients souffrant d'une lésion traumatique (entorse, plaie….). Elle consiste en 4 salles d'examens classiques, 3 salles de sutures (adaptées à la petite chirurgie) et 1 salle de plâtre. Cette filière est malgré son nom à même d'accueillir des patients « non traumatologiques » pour équilibrer le flux de la filière voisine du même nom.
- *La filière médicale d'Urgences* concerne les patients nécessitant à priori d'examens complémentaires ou avis spécialisés.

Cette organisation du service a été modifiée en 2010, à savoir, les patients sont orientés en filière d'installation, puis filière d'attente, ensuite soit ils sont adressés en évacuation et/ou examens complémentaires.

2) Les moyens humains

Un praticien hospitalier est responsable de chacune de ces filières. Un interne appartenant au pool d'interne affecté au SAU est dévolu à la filière traumatologique, un second à la filière non traumatologique. Les nuits, jours de week-end et jours fériées, un interne de médecin extérieur au SAU est affecté à la filière non traumatologique tandis qu'un interne de chirurgie est affecté à la filière traumatologique.
Aussi bien le personnel médical que paramédical (infirmière, aide-soignante, ou agents hospitaliers) sont formés à la prise en charge des situations menaçant le pronostic vital.

3) Quelques chiffres

Nous nous sommes intéressés aux 5 années de notre étude, de 2007 à 2011 :

- Au cours de ces 5 dernières années, le service d'accueil des urgences a accueilli 204 008 patients (les intoxications au paracétamol représentent 539 admissions soit 0,27 % des entrées). Nous observons un accroissement des admissions de l'ordre de 1,75 % par an.

- Le nombre d'hospitalisations au décours du passage aux urgences reste stable.

- Le temps moyen passé aux urgences est en augmentation constante, en 2007 le temps moyen était de 04h30, il est actuellement de 06h00.

- La durée moyenne entre l'enregistrement du patient et la première consultation du médecin est de 2 heures.

2ème PARTIE:

ETUDE et RESULTATS

A) PRESENTATION de L'ETUDE

Notre travail a porté sur l'impact toxique de la prise de paracétamol lors de tentatives 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 de Nancy et de les comparer aux données de la littérature.

I. POPULATION ETUDIEE

1) Critères d'inclusion

Nous avons donc recensé les patients hospitalisés aux urgences adultes du centre hospitalier de Nancy ayant pour diagnostic final ou secondaire la cotation T 391 (intoxication par les dérivés du 4-aminophénol), T398 (intoxication par d'autres analgésiques non opioïdes et antipyrétiques non classée ailleurs) et T399 (intoxication par d'autres analgésiques non opioïdes et antipyrétiques et antirhumatismaux sans précision) entre le 1er Janvier 2007 et le 31 décembre 2011, soit cinq ans.

2) Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels aucun dosage biologique n'a été réalisé ont été exclus de l'étude, ainsi que les patients ayant ingéré moins de 4 g de paracétamol.

Au total, **342** dossiers sur les **539** correspondaient aux critères de recherche.

II. METHODES ANALYTIQUES

1) Généralités

Notre étude a concerné des dossiers des services suivants : accueil des urgences (recueil des données sur Resurgences), réanimation médicale , Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD), Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques (UAUP) , Hépato-Gastro-entérologie (HGE). Tous les dossiers ont été analysés par le même opérateur de manière rétrospective, et les données suivantes ont été recueillies sous la forme d'un tableau Excel.

2) Eléments analysés

a) Données démographiques

L'âge et le sexe, les antécédents recueillis, les traitements en cours, la notion d'alcoolisation associée et/ou d'éthylisme chronique ainsi qu'une éventuelle toxicomanie.

b) Informations sur l'intoxication au paracétamol

- mode d'intoxication : volontaire ou involontaire
- quantité ingérée en grammes ou Dose Supposée Ingérée (DSI)
- délai en heures entre l'absorption du toxique et l'admission aux urgences
- temps passé aux Urgences
- présence éventuelle de toxiques associés

c) Signes cliniques liées à l'intoxication au paracétamol :

Dans notre étude, les signes cliniques pris en compte ont été scindés en 4 groupes de symptômes:

- *Digestifs*: nausées, vomissements et douleurs abdominales.
- *Neurologiques*: obnubilation, somnolence et coma.
- *Respiratoires*: Assistance ventilatoire ou ventilation spontanée.
- *Cardiovasculaires*: troubles du rythme, hypotension ou choc.

d) Résultats des examens biologiques pratiqués

- Différentes niveaux de paracétamolémies dans le temps (en mg/l)
- Bilan hépatique : ASAT et ALAT exprimés en UI /litre, dans un premier temps nous avons défini comme début d'une cytolyse un taux d'ASAT et/ou ALAT supérieur à 60 UI/L, et secondairement la cytolyse est confirmée pour des patients présentant un taux d'ASAT et/ou ALAT supérieur à 100UI/L.
- Temps de prothrombine ou TP (exprimé en pourcentage)
- Créatininémie (en mg/l), par contre nous n'avons pas défini la clairance de la créatinine en raison de l'absence de mention du poids des patients dans la plupart dossiers médicaux
- Toxiques associés (DCI, quantité, voie d'absorption) + alcoolémie en g/l

e) Traitements reçus

N-Acétylcystéine, ou techniques d'épuration digestive

f) Service de destination à la sortie du service des urgences

Nous étudierons les différentes orientations proposées à la sortie des Urgences : Domicile ou hospitalisation.

3) Exploitation statistique

Effectuée avec le concours de Mlle Minary Laetitia, épidémiologiste au Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique de Nancy)

Nous avons utilisé le test de Chi2 pour les variables qualitatives, et un test dérivé du test de STUDENT pour les variables quantitatives. Les résultats étant considérés comme statistiquement significatifs pour p inférieur ou égal à 0,05.

B) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INTOXIQUES AU PARACETAMOL :

I. EVOLUTION DE L'INCIDENCE EN FONCTION DES ANNEES

On dénombre au total pour la période de 2007 à 2011, 539 admissions aux urgences pour intoxication au paracétamol.

Dans le cadre de notre étude, les critères d'inclusion ont permis de retenir et d'analyser 342 patients.

On constate, un nombre d'intoxications au paracétamol à peu près constant et stable au cours des cinq années étudiées. (En dehors de l'année 2007, où le nombre de dossiers est inférieur en raison d'un défaut de recueil des données sur Resurgences qui a été mise en place au cours de cette année)

Le nombre d'admissions aux Urgences est en constante augmentation, avec un accroissement annuel de 1,75%. Parallèlement le nombre d'intoxication au paracétamol reste stable, ainsi on constate une légère baisse de la part des intoxications au paracétamol par rapport aux entrées globales.

Le tableau 2 ci-dessous résume l'évolution de l'incidence des intoxications au paracétamol au centre hospitalier de Nancy entre 2007 et 2011 :

	2007	2008	2009	2010	2011	Total cumulé
Nombre total d'admission aux Urgences	39542	40064	40766	41476	41993	203841
Nombre de cas d'intoxication au paracétamol	**30***	77	82	70	83	342
Nombre d'intoxications au paracétamol pour 10000 admissions aux urgences	**7,6***	31	30,2	24,4	28,6	16,8

Tableau 2 : *Evolution et incidences des intoxications au paracétamol au centre hospitalier de Nancy entre 2007 et 2011*

II. MODES D'INTOXICATION :

Notre étude distingue deux modes d'intoxication :

- Involontaire (accidentelle), résultant d'une méconnaissance du produit, de sa posologie usuelle et de sa dangerosité ;

- Volontaire, qui correspond à une ingestion médicamenteuse dans un contexte de désir d'autolyse ;

1) Intoxications involontaires

Les intoxications par automédication représentent 12 % des intoxications au paracétamol, soit 38 patients :

-25 patients pour douleur dentaire.

-5 patients pour migraine, 3 pour lumbago, 2 pour dysménorrhée, et 3 patients pour douleur générale.

On constate que sur les 25 patients pour douleur dentaire, 18 avaient consulté au préalable le chirurgien-dentiste et n'avaient pas eu d'ordonnance concernant un traitement antalgique.

2) Intoxications volontaires

Les intoxications médicamenteuses volontaires au paracétamol représentent **88 %** des patients de notre étude, soit **304** patients.

III. INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS

Notre étude concernant les patients âgés de plus de 16 ans, nous avons placé ces derniers par tranche d'âge, chaque tranche d'âge est égale à 10 ans. La dernière tranche réunit les patients de 65 ans ou plus. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de : 29,5 ± 14,5ans, et des extrêmes compris entre 16 et 90 ans.

On constate, que le nombre d'intoxications volontaires au paracétamol diminue de façon constante avec l'âge. Les moins de 35 ans représentent à eux seuls 73 % des intoxications.

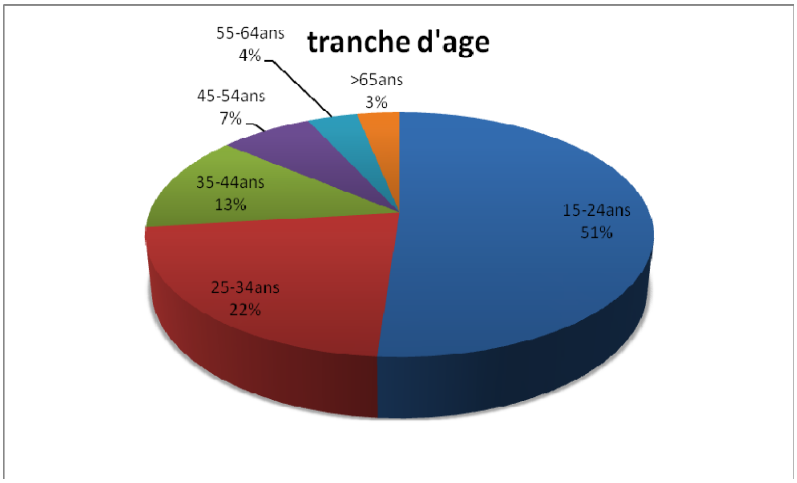


Figure 11 : Répartition par tranche d'âge du nombre de cas d'intoxication au paracétamol.

IV. ANALYSES EN FONCTION DU SEXE DES PATIENTS

Notre étude comprend 219 femmes et 123 hommes soit respectivement 64 % et 36 %, et un sex-ratio de 1,8. Les femmes sont donc largement majoritaires dans notre étude. En ce qui concerne les intoxications par automédication on retrouve 22 hommes et 16 femmes, soit respectivement 58 et 42 % et un sex-ratio de 0,73.
Par contre si l'on tient compte de l'évolution au cours des 5 années d'étude, on constate une augmentation significative de la part des hommes (même en faisant exception de l'année 2007) cette tendance à la hausse et confirmée avec un p significatif à 0,025.

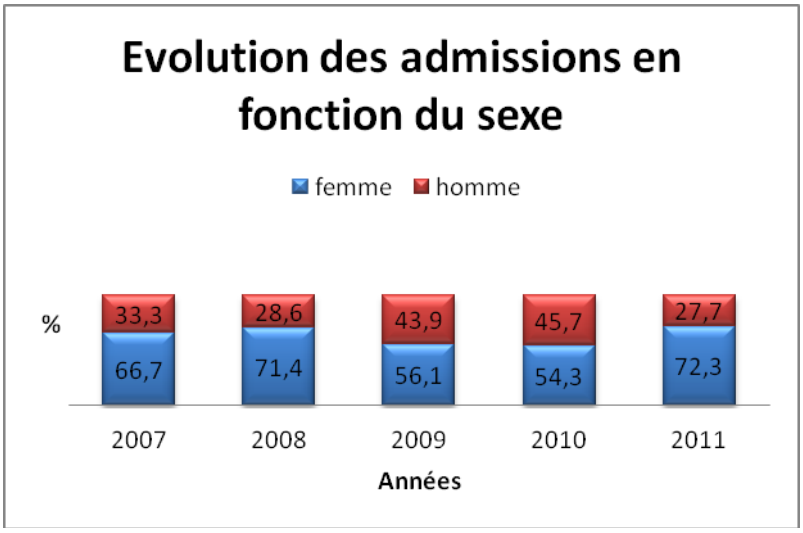


Figure 12: Répartition annuelle des intoxications au paracétamol selon le sexe.

1) Répartition en fonction du sexe par tranche d'âge

Nous nous sommes intéressés à l'influence du sexe en fonction de l'âge. Le graphique (figure 13) ci-dessous compare la distribution homme-femme selon les différentes tranches d'âge.
L'équilibre homme-femme s'établit entre 35 et 54 ans. Avant et après cet âge les femmes, restent majoritaires. Aussi bien chez les hommes que chez les femmes, les 15-24 ans restent majoritaires et les moins de 44 ans représentent plus de 85 % des admissions dans les deux sexes.

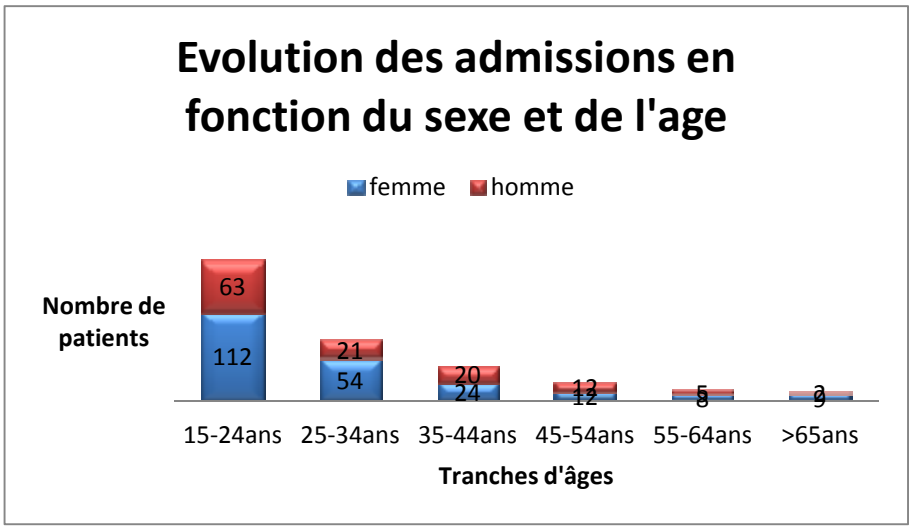


Figure 13 : Répartition du nombre d'intoxications au paracétamol en fonction du sexe et de l'âge.

V. QUANTITES INGEREES

Sur les 342 dossiers, 19 ne comportaient pas de mention concernant la dose ingérée.
Il est important de préciser que, régulièrement, la dose ingérée ne pouvait être que supposée. C'est le cas, par exemple, des patients opposants qui refusent de répondre aux questions, des patients inconscients ou agités.
Nous avons étudié la répartition des doses supposées ingérées (DSI) en fonction des tranches d'âge, et du sexe.

1) Selon l'âge

On constate que la consommation volontaire de paracétamol reste majoritairement comprise entre 5 et 14 g quel que soit l'âge. Par contre au-delà de 55 ans on constate une augmentation des intoxications au paracétamol a des doses importantes > 20 g. (figure 14 ci-dessous)

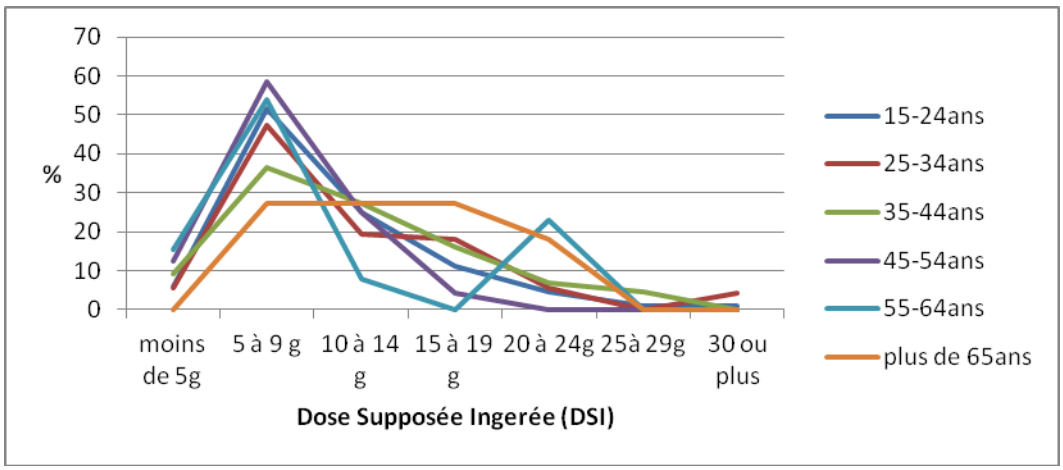


Figure 14 : Quantité ingérée selon les tranches d'âges

2) Selon le sexe

Comme signalé précédemment, la majorité des patients ont ingéré moins de 12 g de paracétamol (57% de l'échantillon étudié). Les femmes restent majoritaires jusqu'à 30 g de paracétamol, au-delà de cette dose, les hommes sont majoritaires, tout comme pour les DSI inconnues (figure 15).

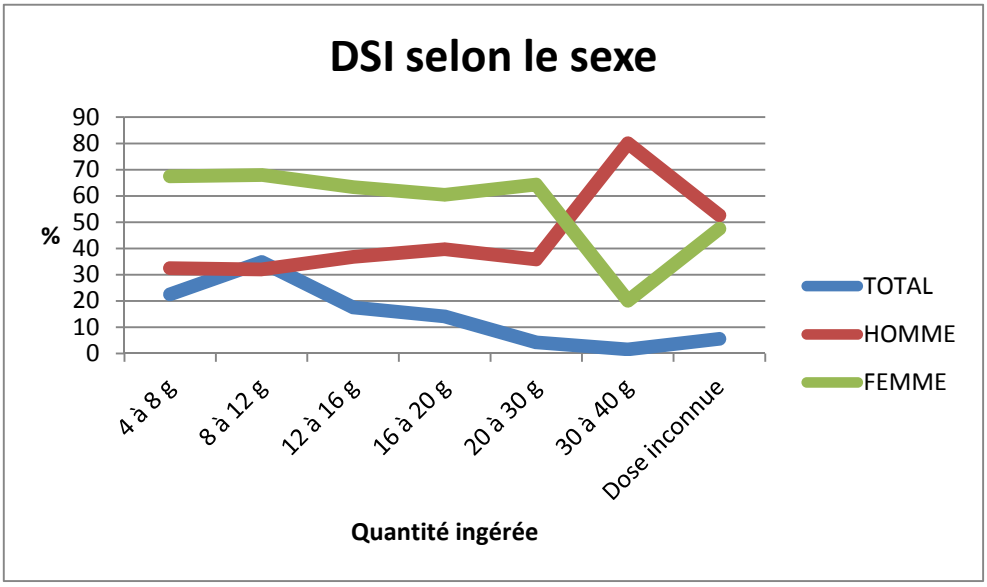


Figure 15 : Quantité ingérée selon le sexe

3) Dose Supposée Ingéré inférieure à 8g :

Ce palier a été choisi comme référence dans le risque de survenue d'une cytolyse hépatique, en tant que le seuil de décision pour la mise en oeuvre d'un du traitement sans attendre les résultats biologiques.[83] On dénombre 77 patients soit 22,5% de l'échantillon Parmi les 77 patients, cinq patients ont développé une cytolyse hépatique d'évolution favorable sous traitement, dont trois avaient une paracétamolémie au dessus de la courbe de Prescott et ont développé une cytolyse. Il faut noter qu'ils se sont tous présentés aux Urgences dans un délai supérieur à 12heures après l'intoxication.

4) DSI inconnue

Au total, on trouve 19 patients pour lesquels la DSI était inconnu, ni même le délai entre l'intoxication et l'entrée pour trois d'entre eux. On trouve parmi eux, 10 hommes, et 9 femmes.

VI. PRODUITS INGERES

1) Paracétamol seul, ou en association, avec ou sans toxiques associés.

Dans ce chapitre, nous différencions :

- Le paracétamol seul, sans toxique associé (alcool, drogues), ni autres médicaments mis en cause dans l'intoxication.
- Le paracétamol en association (Tramadol, Dextropropoxyphène, Codéine, et opium type Lamaline®) sans toxique associé, ni autres médicaments.
- Et enfin les intoxications polymédicamenteuses avec du paracétamol, avec ou sans toxiques associés.

Il en ressort, une répartition à peu près similaire pour les trois catégories définies précédemment.
La répartition par sexe, est aussi identique dans les trois catégories, soit deux tiers de femmes et un tiers d'hommes.

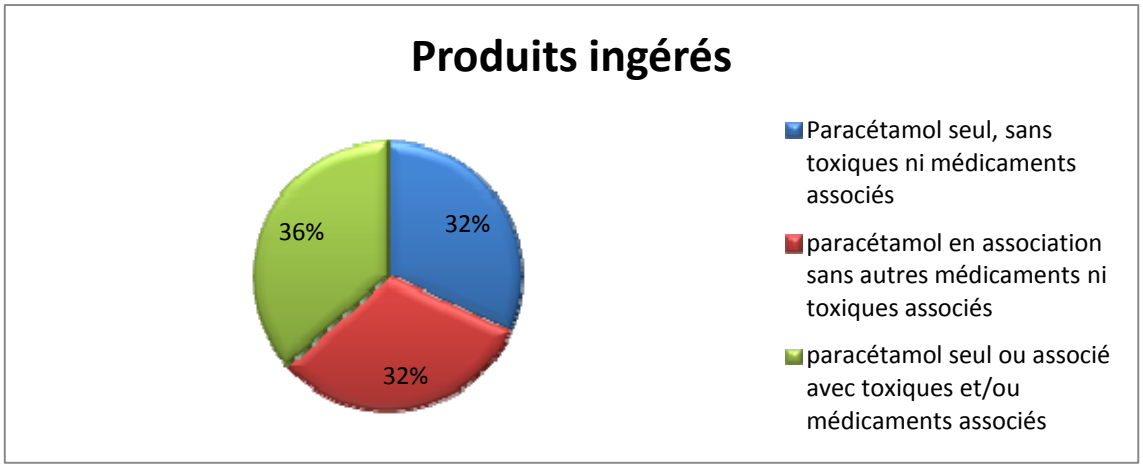


Figure 16 : Répartition des intoxications : paracétamol seul ou en association avec ou sans médicaments ou toxiques associés.

Par contre, si l'on étudie l'évolution de ces différents types d'intoxications. On constate une baisse significative des intoxications au paracétamol en association, ($p = 0,0204$). En effet, la part des intoxications au paracétamol en association représentait en 2008 31 % des intoxications paracétamol, alors qu'elle ne représente en 2011 que 18 % de ces intoxications. Il a été intéressant, aussi de différencier les co-intoxications à la codéine. En effet, certaines études expérimentales [122,123] tendraient à montrer la prise simultanée de codéine augmente le risque de survenue d'une cytolyse hépatique. Ces études chez l'animal ayant montré que l'administration aiguë de codéine

entraîne une diminution des taux de glutathion dans les hépatocytes des rats et des souris. Dans notre échantillon, nous retrouvons 29 intoxications avec du paracétamol en association à la codéine, soit 8,5 % de l'échantillon.

2) Traitement éventuellement hépatotoxique associé :

Imputabilité hépatotoxique des autres traitements tels que: ibuprofène (> 2 g), Tardyferon®, sulfamide, et depakote :
On retrouve 51 patients concernés soit 14,9% de l'échantillon.

3) Toxiques associés :

Les autres toxiques associés sont principalement représentés par l'alcool :

a)Alcool

On dénombre 85 patients ayant consommé de l'alcool lors de l'intoxication soient 24,9 % de l'échantillon :
Parmi ces 85 patients on retrouve 19 alcooliques chroniques.
Le sex ratio est de 1,07 (41 femmes et 44 hommes) soit respectivement 48,2 % et 51,8 % de cette sous population ayant consommé de l'alcool lors de l'intoxication au paracétamol.

b) Héroïne

On trouve 2 patients, soit 0,6% de l'échantillon ont consommé de l'héroïne lors de l'intoxication :
Il s'agit de deux hommes.

VII. ANTECEDENTS MEDICAUX

1) Pathologies associées

94 % des patients inclus dans notre étude n'avaient pas d'antécédents médicaux notifiés dans leur dossier, nous n'avons pas spécifié les troubles psychiatriques parce que très fréquent pour les intoxications volontaires.
Pour les 6 % restants, les pathologies associées sont diverses et variées :

Pathologies associées	**N**
Pas d'antécédent notifié dans le dossier	321
Asthme	2
DID	3
DNID	4
Grossesse	4
Mucoviscidose	1
Insuffisance rénale	2
Cirrhose	1
Hépatite A	1
VIH	1
Asthme et DID	2

Tableau 3 : Présentation des antécédents médicaux observés dans notre échantillon

2) Ethylisme chronique chez ces patients :

Au total on retrouve 23 patients alcooliques chroniques soit 6,7 % de l'échantillon.

3) Toxicomanies associées :

On trouve 5 toxicomanes principalement à l'héroïne.

VIII. SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION AUX URGENCES :

1) Les signes cliniques sont principalement digestifs

Dans notre échantillon d'étude, 44 % des patients ont présenté des symptômes digestifs à type de nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales.

2) Evolution annuelle des signes cliniques à l'admission

On retrouve une augmentation significative des symptômes digestifs au cours des quatre dernières années d'études, avec un p inférieur à 0,0001. (Test de Student)
En effet en 2008, les symptômes digestifs sont présents chez 30% des patients, alors qu'en 2011 les signes digestifs sont présents chez 71% des patients, cette augmentation est constante pendant les 4 dernières années.

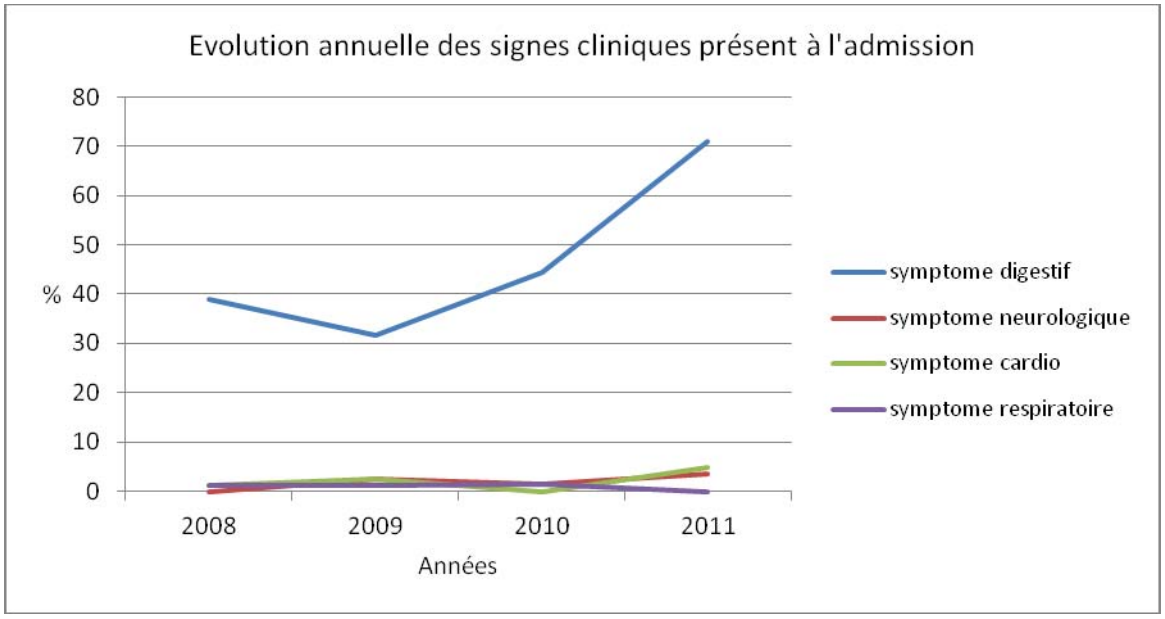


Figure 17 : Evolution annuelle des signes cliniques

IX. TRAITEMENTS REÇUS

Dans notre étude, nous ne retrouvons aucun patient ayant bénéficié d'une épuration digestive, soit par un lavage gastrique ou par le charbon activé. Le seul traitement retrouvé est le traitement spécifique par la N Acétylcystéine.

1) Traitement par NAC

On dénombre ainsi 211 patients ayant reçu un traitement par NAC soit 61,7% de l'échantillon.
Les particularités de la mise en route du traitement par N acétyl-cystéine sont résumées dans le tableau 4.

Traitement Par N-Acétylcystéine		**N**	**% moy**
	Non	131	38,3
	Oui	211	**61,7**
Modalités d'administration du traitement			
	IV NaCl	24	11,4
	IV G5	186	**88,2**
	PER OS	1	0,5
Manifestations allergiques			
	Non	199	94,3
	Oui	12	**5,7**
Dont :			
	Urticaire	7	70
	Gêne laryngée	1	10
	Prurit	1	10
	Toux et vomissements	1	10

Tableau 4 : Particularités de la mise en route du traitement NAC

a) Modalités d'administration du traitement

Le traitement a été administré par voie intraveineuse dans 99,5 % des cas. On retrouve une dilution avec du sérum physiologique principalement en 2007 et 2008 alors que la dilution dans le sérum glucosé est exclusivement utilisée à partir de 2009.
Un seul patient a reçu un traitement per os : Le traitement a duré 10heures mais il ne correspond pas au protocole NAC per os.

b) Manifestations allergiques

On dénombre 12 patients (soit 5,7% des patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique) ayant présenté une réaction anaphylactoide aux traitements intraveineux, avec nécessité de traitement par corticoïdes et antihistaminiques. Ces manifestations allergiques se sont présentées principalement sous forme d'urticaire chez 11 patients.

Chez 3 de ces patients le traitement était dilué dans du sérum physiologique, ainsi on retrouve 12,5 % d'effets indésirables chez les patients ayant bénéficié d'un traitement dilué dans le sérum physiologique, contre 4,8 % chez les patients sous sérum glucosé.
Dans 10 cas sur 12 la réaction allergique à eu lieu lors du bolus intraveineux. Après diminution de débit, 3 patients ont pu poursuivre le traitement.

c) Délai moyen entre intoxication et l'admission

Le délai moyen entre l'intoxication et l'admission est de 4 ± 7,3 heures.

On constate dans la majorité des cas que la plupart des patients se présentent dans les 6 à 8 heures qui suivent l'intoxication.

Délai entre intoxication et admission	N	% moy
0-4h	78	37,5
4-6h	42	20,2
6-8h	30	14,4
8-10h	16	7,7
10-14h	22	10,6
14-18h	9	4,3
18-24h	7	3,4
Après 24h	4	1,9

Tableau 5 : Délai entre intoxication et admission

d) Délai moyen entre l'admission aux urgences et le traitement spécifique :

Dans l'ensemble le traitement par NAC est débuté en moyenne 90 minutes après l'admission du patient aux urgences :

-25 patients sont pris en charge dans les 30 premières minutes
- 79 patients entre 30 minutes et la première heure
- 64 au cours de la deuxième heure

Ainsi, 50 % des patients ont bénéficié d'un traitement au cours de la première heure.
Par contre il faut noter que l'on retrouve 8 dossiers où le délai de prise en charge est supérieur à 6 heures après l'admission du patient, dont un pour refus de soins. Parmi eux 5 patients avaient une paracétamolémie initiale en zone à risque, ils ont tous développé une cytolyse hépatique modérée d'évolution favorable sous traitement. La dose de paracétamol ingérée variait entre 8 et 15g.
Dans le graphique qui suit (figure 18), nous nous sommes intéressés au délai de prise en charge chez les patients ayant une dose supposée ingérée (DSI)> 8 g :

- Les patients qui se présentent dans les 8 premières heures après l'intoxication, sont globalement bien pris en charge, avec un pic de prise en charge <1 heure après leur admission.
- Les patients qui se présentent 8 à 12 heures après leur intoxication, présentent un délai de prise en charge entre 1 et 2 heures après leur admission. (flèche noire)
- Les patients qui se présentent 12 à 16 heures après l'intoxication : un tiers d'entre eux a été traité plus de 2 heures après leur admission aux urgences.

Il faut noter l'importance de débuter le traitement NAC le plus rapidement possible, en particulier pour les DSI> 8g et/ou les délais de prise en charge proches de la 8ème heures.

On constate très nettement, comme décrit précédemment un retard à l'initiation du traitement en particulier pour les patients qui se présentent 8 à 12 heures après l'intoxication.

En effet, 56,5 % d'entre eux sont pris en charge plus d'une heure après leur admission, alors que pour les patients qui se présentent avant la 8ème heures après l'intoxication, le délai de mise en route du traitement spécifique reste majoritairement inférieur à une heure.

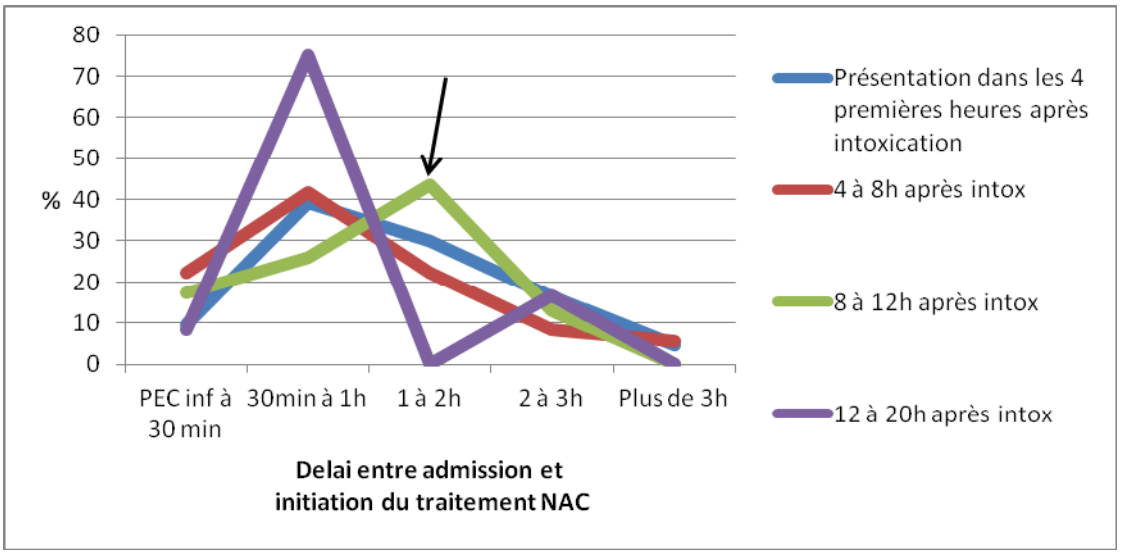


Figure 18 : Délai de prise en charge aux Urgences, en fonction du délai entre intoxication et admission pour les DSI>8g.

e) Durée du traitement pour les patients en ayant bénéficié (n = 209)

Dans le protocole complet on intègre aussi les patients qui ont eu un traitement minimum de 18 heures, soit un total de 78 patients : On constate, que les patients qui se présentent précocement après l'intoxication (dans les quatre premières heures), bénéficient souvent d'un traitement complet par excès. En effet, seulement 30 % des patients s'étant présentés dans les quatre premières heures et ayant bénéficié d'un traitement complet, avaient une paracétamolémie en zone critique, et 15 % de ces patients ont développé une cytolyse hépatique. Alors que pour les patients qui se sont présentés plus de 8 heures après l'intoxication, plus de 80 % voire 100 % des patients qui ont bénéficié du traitement complet avaient une paracétamolémie en zone critique, associée ou non à une cytolyse hépatique.

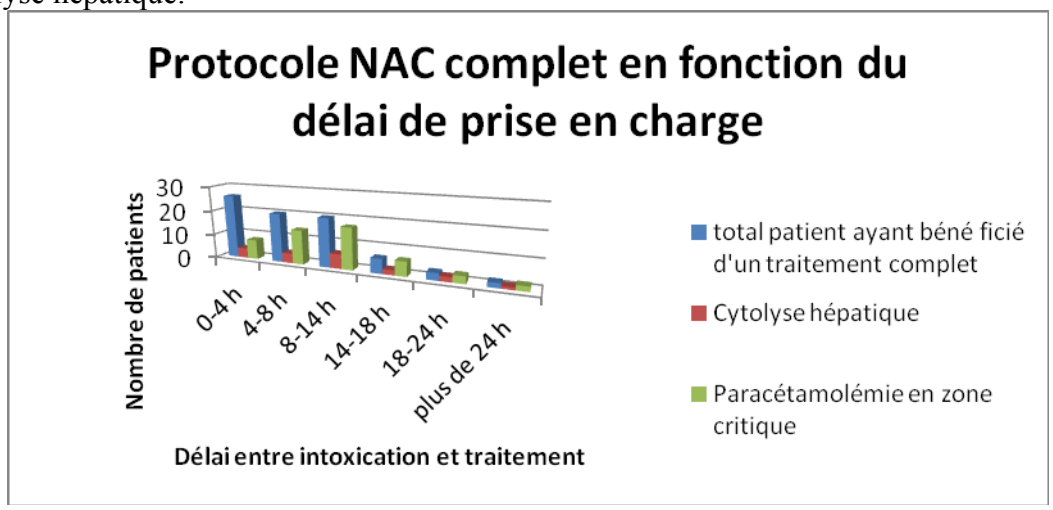


Figure 19 : Traitement complet en fonction du délai de prise ne charge.

Pour ce qui est des protocoles thérapeutiques incomplets, la durée du traitement peut varier de 1 heure jusqu'à 17 heures. Ce cas de figure concerne 131 patients. Dans la majorité des cas le traitement a été interrompu en raison d'une évolution favorable des bilans biologiques, sauf pour une patiente âgée de 20 ans, ayant ingéré 12 g de paracétamol 2 heures avant de se présenter aux urgences. Le traitement est débuté 1heure après son admission, le bilan à H4 montre une paracétamolémie à 8mg/l ; ASAT : 214 ui/l et ALAT :564ui/l ; le traitement sera poursuivi pendant 5heures, puis arrêtée sans contrôle du bilan hépatique avant son hospitalisation, la patiente est resté hospitalisé 24 heures à l'UAUP.

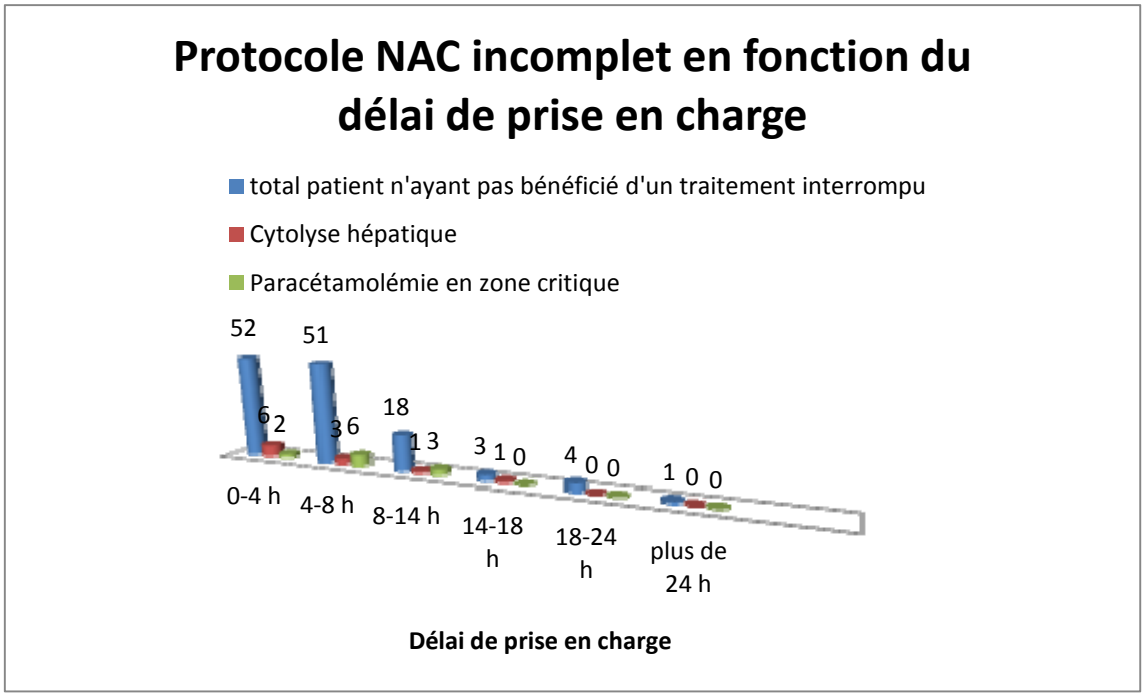


Figure 20:Traitement interrompu en fonction du délai de prise en charge.

2) Absence de traitement NAC

Au total 131 patients n'ont pas bénéficié du traitement NAC (dont 21 cas d'automédications).
On constate que huit patients (soit 6,1 % de cette catégorie) n'ont pas bénéficié du traitement, alors qu'ils entraient dans les critères de la mise en route du traitement antidotique, mais aucun d'entre eux n'a été hospitalisé ultérieurement pour d'éventuelles complications.

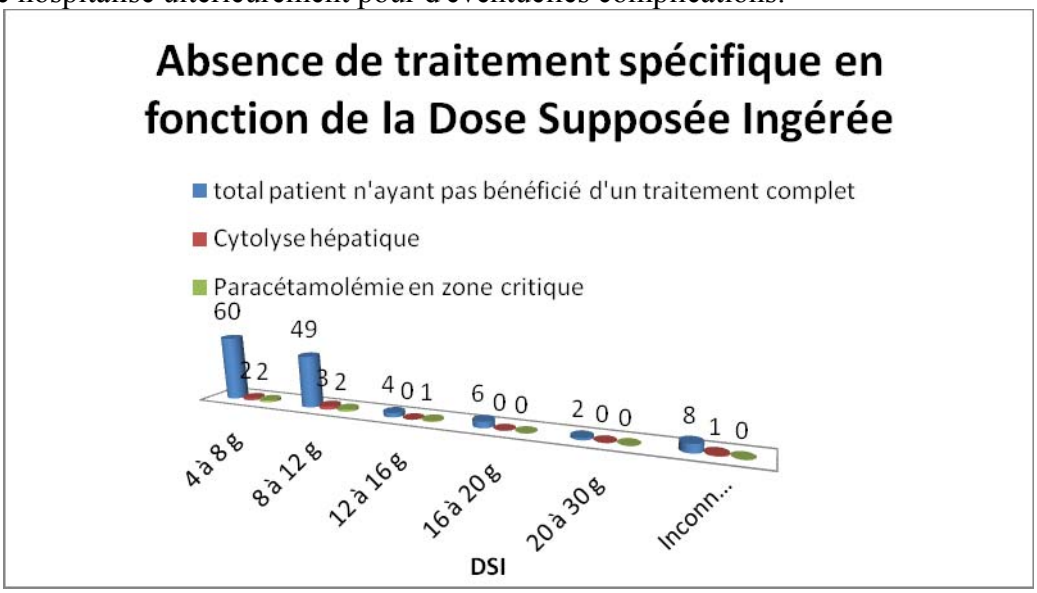


Figure 21:Absence de traitement spécifique, selon la DSI

- *Parmi les 60 patients ayant ingéré entre 4 et 8 g de paracétamol :*

Deux patients avaient une paracétamolémie en zone critique :

- Un patient admis à H11 ne présentant pas de cytolyse, a été hospitalisé en psychiatrie mais n'a pas beneficié de biologie de contrôle (cinétique évolutive).

- Un patient ayant présenté une cytolyse alors que la paracétamolémie n'était pas menaçante initialement. Il s'agit d'un homme de 48 ans ayant ingéré 6 g de paracétamol (IXPRIM®) s'étant présenté 17 heures après l'intoxication. La biologie à 20 heures de la prise retrouvait : ASAT =112, ALAT = 51, paracétamol <5).Ce dernier n'ayant pas été hospitalisé.

- *Parmi les 49 patients ayant ingéré entre 8 et 12 g de paracétamol :*

Deux patients avaient une paracétamolémie en zone critique :

- le premier (paracétamolémie à H10=54mg/l, pas de biologie hépatique de contrôle et hospitalisé à l'UAUP)

- le deuxième patient (paracétamolémie à 8mg/l après 24 heures, pas de cytolyse, TP à 66 %, à la 31ème heure TP à 62 % mais pas de bilan hépatique, sortie au domicile).

Trois patients ont présenté une cytolyse hépatique sans valeur critique de la paracétamolémie, ces trois patients sont repartis au domicile à l'issue de la prise en charge :

- le premier patient (H 11 : ASAT = 89 ; ALAT = 69

- le deuxième patient (H7 : ASAT = 73 ; ALAT = 92)

- pour le troisième cas (H 48 : ASAT = 1960 ; ALAT = 1054 ; paracétamolémie négative) il s'agit d'un patient de 59 ans resté aux urgences 3 heures. On ne retrouve pas dans le dossier de notion de fugue ou d'antécédents d'alcoolisme ou de cirrhose hépatique.

- *Parmi les 4 patients ayant ingéré entre 12 et 16 g de paracétamol :*

- un patient avait une paracétamolémie en zone critique à H 14 mais pas de cytolyse. A H 18 la paracétamolémie était négative mais on ne retrouve pas de contrôle du bilan hépatique. Ce patient a été hospitalisé en milieu psychiaytrique (UAUP).

- *2 patients ont ingéré entre 16 et 20 g de paracétamol :*

La véracité de la prise est remise en cause car la Paracétamolémie était négative et il n'a pas été retrouvé de cytolyse.

X. DESTINATIONS APRES PASSAGE AUX URGENCES

1) Domicile

Au total 99 patients soient 29 % de l'échantillon, n'ont pas été hospitalisé après leur passage aux urgences. 29 patients pour automédication. 39 patients ont bénéficié d'un traitement, un seul selon un protocole complet. Aucun patient n'a présenté de cytolyse hépatique. Quatre patients avaient une paracétamolémie initiale en zone critique, aucun n'a présenté une cytolyse hépatique. On pourrait penser que l'évolution clinique a été favorable pour tous ses patients, à condition que ceux ci n'aient pas été hospitalisés ultérieurement dans un autre établissement.

2) Hospitalisation

a) UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

Soixante douze patients soient 21 % de l'échantillon, ont été hospitalisé dans ce service après leur passage aux urgences (dont 3 pour automédication). Au total 67 patients ont bénéficié d'un traitement, dont 39 selon un protocole complet. Parmi ces 39 patients 27 avaient une paracétamolémie en zone critique. Sept patients ont présenté une cytolyse hépatique, tous ont évolué favorablement.
Après passage dans ce service on retrouve 34 retours au domicile, 32 hospitalisations dans un service psychiatrique et quatre admissions en réanimation.

b) UAUP : Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques

On dénombre 102 patients soient 29,8 % de l'échantillon, qui ont été hospitalisé directement dans ce service après leur passage aux urgences. 50 patients ont bénéficié d'un traitement, dont deux selon un protocole complet. Sept patients ont présenté une cytolyse hépatique, dont quatre patients qui n'ont pas eu de bilan de contrôle durant l'hospitalisation (Une patiente âgée de 20 ans, ayant ingéré 12 g de paracétamol 2 heures avant de se présenter aux urgences, le traitement est débuté 1heure après son admission. A H4 on retrouve une paracétamolémie égale à 8mg/l ; des ASAT à 214 ui/l et ALAT à 564 ui/l . Le traitement sera poursuivi pendant 5 heures, puis arrêté sans contrôle biologique avant son hospitalisation (la patiente est resté hospitalisée 24 heures.)

c) Autre service psychiatrique

Neuf patients soit 2,6 % de l'échantillon. Trois patients ont bénéficié d'un traitement, qui a été interrompu précocement car aucun n'a présenté de cytolyse hépatique, ni de paracétamolémie en zone critique.

d) Réanimation médicale et USCM (Unité de Soins Continus Médicaux)

Quarante huit patients soient 14 % de l'échantillon ont été hospitalisés dans un service de réanimation. 45 patients ont bénéficié d'un traitement, dont 35 selon un protocole complet. 23 patients avaient une paracétamolémie initiale en zone critique.
Dix patients ont présenté une cytolyse hépatique dont deux graves transférés dans un centre de transplantation hépatique. L'évolution a été favorable pour tous les patients. Au total, on ne dénombre aucun décès ni transplantation hépatique.

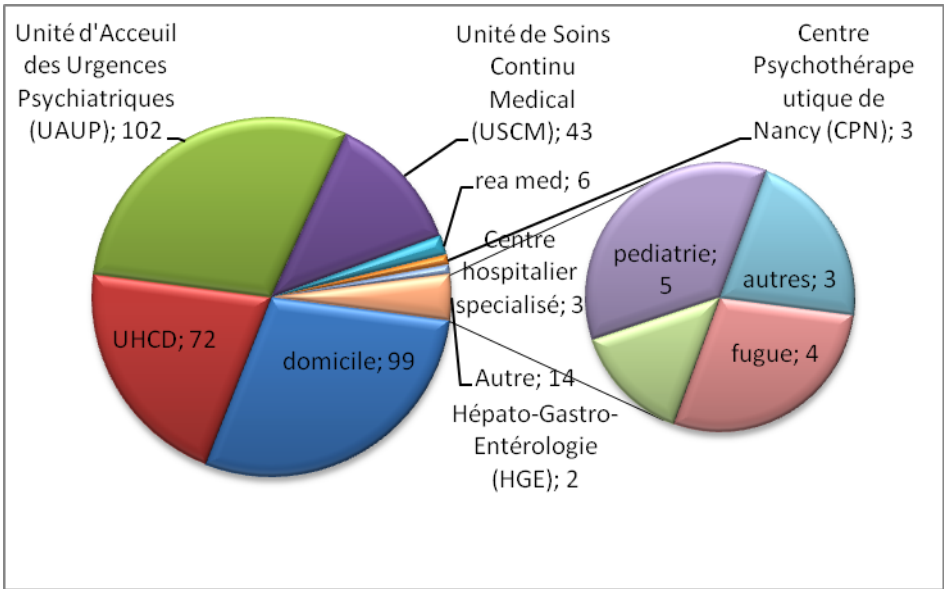


Figure 22 : Orientation après passage aux Urgences pour l'ensemble de l'échantillon

XI. TEMPS DE SEJOUR AUX URGENCES

-Le temps moyen de passage aux urgences est de 6h 24min

Tableau D.1 Descriptif des caractéristiques des patients intoxiqués au paracétamol								
	N	moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Temps passé aux urgences (h)	342	6,4	4	5,3	3,5	7,8	0,6	23,5

Tableau 6 : Temps moyen de passage aux Urgences

Le temps moyen de passage aux urgences est en augmentation significative depuis 5 ans (p = 0,0008). En effet en 2008 le temps moyen de passage aux urgences étaie de 5 heures 40 minutes, alors qu'en 2011 ce temps moyen est passé à 7heures 40 minutes, soit une augmentation de 2 heures du temps de passage aux urgences.

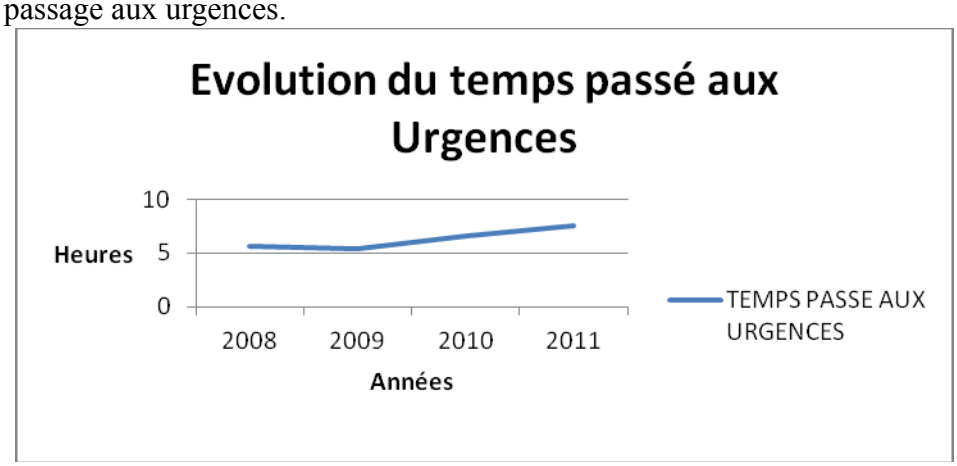


Figure 23 : Evolution du temps passé aux Urgences

XII. BILAN BIOLOGIQUE

1) Paracétamolémie

Au total 69 patients soit 20,2 % de l'échantillon, avaient une paracétamolémie initiale en zone critique, sur ces 69 patients 16 ont présenté une cytolyse hépatique, dont 3 graves (2 patient transférés dans un centre de greffe hépatique).

Il est intéressant, d'étudier la corrélation entre la paracétamolémie mesurée, et la dose supposée ingérée. En effet, la DSI tout comme le délai de prise en charge, sont les seuls éléments à disposition de l'urgentiste à l'admission du patient. Ces deux éléments conditionnant souvent la prise en charge avant même les résultats de la paracétamolémie.

a) Paracétamolémie positive et Dose Supposée Ingérée

- pour 6 patients DSI entre 5 et 7 g soit 8,7 %
- pour 15 patients DSI entre 8 et 11 g soit 21,7 %
- pour 18 patients DSI entre 12 et 15 g soit 26 %
- pour 17 patients DSI entre 16 et 20 g soit 24,6 %
- pour 9 patients DSI au-dessus de 20 g soit 13 %
- 4 patients avaient une DSI inconnue soit 5,8 %

Ainsi, 59 patients avaient une DSI supérieures à 8 g soit 85,5 % de cet échantillon et 54 patients avaient une DSI> 10 g soit 78,3 % de l'échantillon.

b) Paracétamolémie positive et mise en route du traitement

Parmi les 69 patients concernés, 63 ont bénéficié d'un traitement NAC

- 50 selon le protocole complet
- 13 protocoles interrompus, en raison de l'absence d'évolution vers une cytolyse hépatique lors des contrôles ultérieurs. Sur ces 13 patients, 7 ont été admis à l'UAUP, 4 ont été admis en UHCD puis sont sont rentrés à domicile et 2 ont été hospitalisés enUSCM.

En ce qui concerne les 6 patients qui n'ont pas bénéficié de traitement :

- 2 patients ont vu leur paracétamolémie se positiver au bout du deuxième prélèvement sanguin. Ces deux patients avaient une DSI inférieure à 8 g, ils ne présentaient pas de cytolyse hépatique lors du premier prélèvement sanguin, mais le bilan hépatique n'a pas été contrôlé lors de deuxième bilan au moment où l'on découvrait une paracétamolémie positive. Peu de temps après ce deuxième contrôle, ces deux patients ont été admis à l'UAUP où ils sont restés hospitalisés deux jours mais n'ont pas eu de nouveau bilan de contrôle.

- Les 4 autres patients avaient une paracétamolémie positive au premier contrôle, ils ne présentaient pas de cytolyse hépatique. Par contre lors du deuxième contrôle sanguin, les paracétamolémie n'étaient plus en zone critique, par contre aucun bilan hépatique n'a été effectué. Deux patients sont repartis au domicile et les deux autres admis à l'UAUP

2) Le bilan hépatique

a) Elévation des transaminases : (ASAT ou ALAT> 60UI/L)

On dénombre 40 patients qui ont présenté une cytolyse hépatique, soit 11,7 % de l'échantillon : 24 lors du premier contrôle sanguin, et 16 lors du deuxième ou troisième contrôle sanguin.

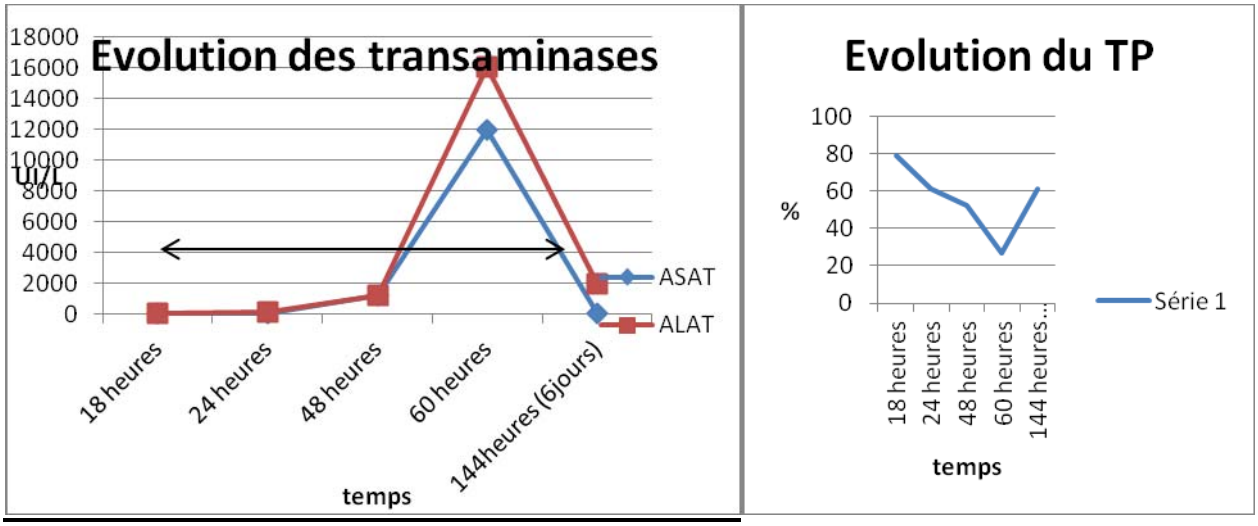
- 5 patients avaient une DSI entre 5 et 7 g de paracétamol.
- 13 patients entre 8 et 11 g
- 6 patients entre 12 et 15 g
- 7 patients entre 16 et 20 g
- 6 patients ayant une DSI au-dessus de 20 g.
- 3 avaient une DSI inconnue

On constate ainsi que 32 patients avaient une DSI initiale supérieure à 8 g, soit 80 % de l'échantillon ayant présenté une atteinte hépatique.

b) Evolution vers une cytolyse hépatique confirmée (ASAT ou ALAT> 1000UI/L)

Au total quatre patients sont concernés par cette situation :

- **Patient 1 :** Il s'agit d'un patient âgé de 19 ans sans antécédents particuliers ayant ingéré 12 g de paracétamol et s'étant présenté aux urgences 17 heures après l'intoxication, dans un tableau de douleurs abdominales et vomissements. Le traitement a été débuté 30 minutes après son admission. L'ascension des transaminases a commencé à être très marquée à partir de la 48e heure (ASAT = 1236 ui/l ; ALAT = 1191ui/l ; TP = 52%), et un effondrement du TP apparaît à la 60e heure (TP =27% ; ASAT = 12 000ui/l ; ALAT = 16 000ui/l). Le patient a alors été transféré sur Strasbourg 48 heures après l'intoxication. Après huit jours d'évolution l'insuffisance hépatique à régressé. Le traitement correspondant à la flèche noire dans la figure 24 ci dessous, a été poursuivi pendant 96 heures, jusqu'à amélioration du bilan hépatique.



-**Figure 24** : Evolution du bilan hépatique et du TP patient 1

- **<u>Patient 2</u> :** Patiente âgée de 21 ans diabétique de type I, ayant consommé de 30 g de paracétamol seul, 12 heures avant son admission. On note des douleurs abdominales et vomissements à l'entrée. Le traitement a été débuté 2 heures après l'admission, elle est restée 4 heures aux urgences. L'ascension des transaminases à débuté à la 31ème heure (ASAT = 535ui/l ; ALAT = 472ui/l ; TP = 34% ; facteur V = 56 %) ; à la 42e heure (ASAT = 1766ui/l, ALAT = 1353ui/l ; TP = 28% ; facteur V = 45 %) ; à la 55e heure (ASAT = 20 320ui/l ; ALAT = 10 020ui/l ; TP = 15 %; facteur V = 25 %). À partir de la 68ème heure on observe une régression des transaminases et une amélioration du TP. Par contre à la 80ème heure la patient présente une insuffisance rénale avec une créatinine à 21,6 mg par litre ; cette insuffisance rénale continuera à s'aggraver malgré l'amélioration hépatique pour atteindre à la 178ème heure une créatininémie à 44,3 mg par litre ; à partir de la 200ème heure après intoxication la créatininémie se normalisa progressivement. La patiente est restée hospitalisée deux semaines. Elle avait été transférée sur Strasbourg des la 31ème heure après l'intoxication. Comme indiqué dans la figure 25 (page suivante) le traitement (flèche noire) a été poursuivi pendant 168 heures.

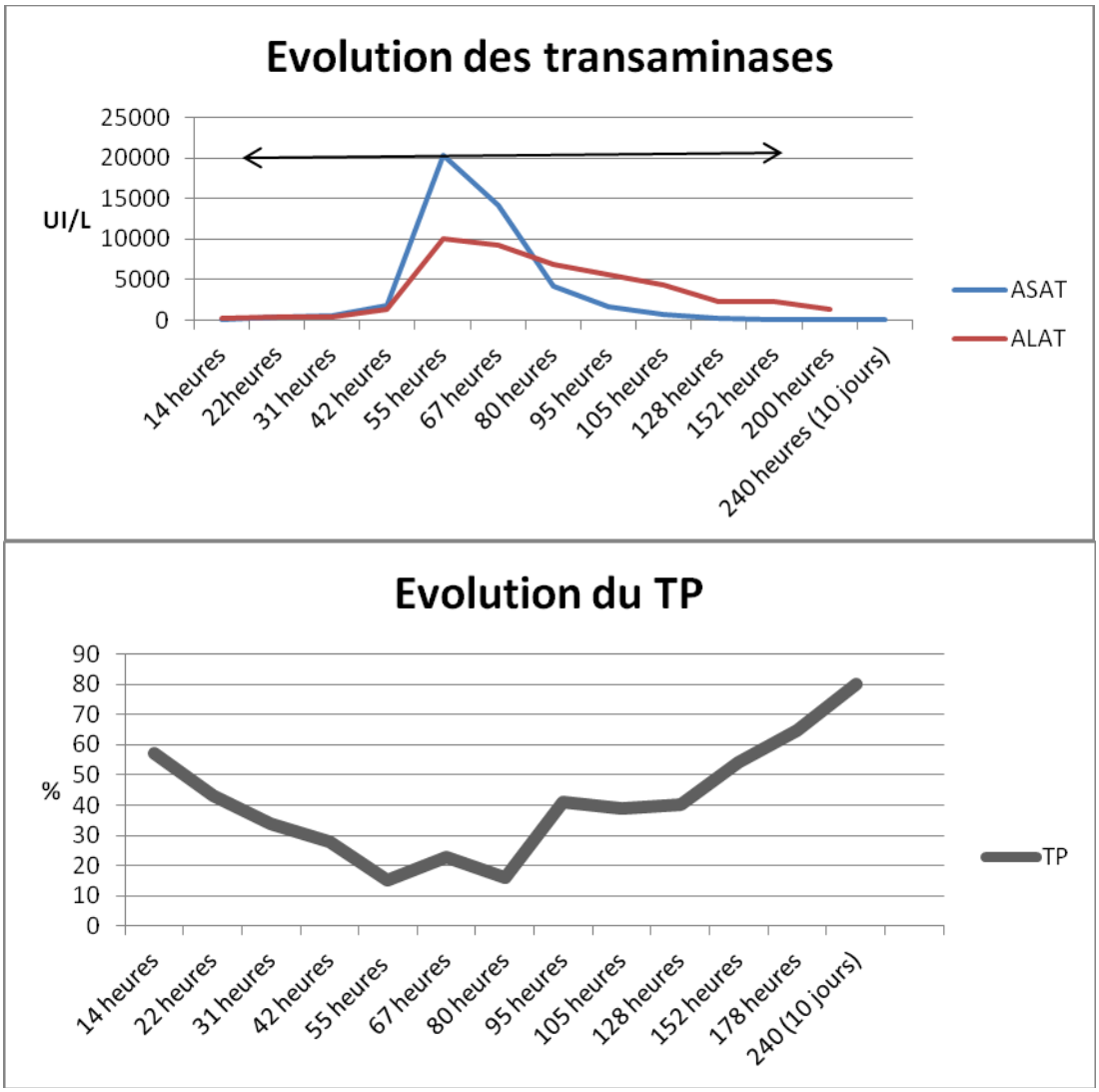


Figure 25 : Evolution du bilan hépatique chez le patient 2

- **Patient 3 :** Il s'agit d'un patient âgé de 17 ans, sans antécédents particuliers, ayant ingéré 7 g de paracétamol 16 heures avant de se présenter aux urgences. A son admission il présentait des douleurs abdominales et vomissements, le traitement était débuté 3 heures après son admission, et poursuivi pendant 96 heures.

  Lors du premier contrôle, à la 16e heure, la paracétamolémie était positive et le bilan hépatique perturbé (ASAT = 61UI/L ; ALAT = 78UI/L ; TP = 53%). Le patient est alors transféré à l'USCM. Le pic d'évolution des transaminases sera atteint à la 65ème heure (ASAT = 537 UI/L ; ALAT = 1036 UI/L ;TP = 56%). Il faudra attendre la 80ème heure pour observer une baisse des transaminases et un allongement du TP. Le patient restera hospitalisé à l'USCM pendant cinq jours, et sortira au domicile sans complications.

- **Patient 4** : une patiente âgée de 59 ans, sans antécédents particuliers notifiés dans le dossier, ayant ingéré 8 g de paracétamol (sous forme de Di-Antalvic®) 48 heures avant son admission. Elle ne présentait aucun signe clinique, elle n'a pas bénéficié de traitement spécifique. Le premier bilan réalisé à la 48e heure, retrouve une paracétamolémie négative, mais des transaminases élevées (ASAT =1960UI/L. ALAT = 1054UI/L ; TP = 70%). La patiente est restée aux urgences pendant 2 heures et demie, avant de repartir au domicile. Nous n'avons pas retrouvé dans le dossier la notion de fugue, ou de sortie contre-avis médical, ou d'antécédents d'hépatopathies chroniques.

c) Temps de prothrombine

Un TP <50 %, n'a été observé que pour les deux patients qui ont été transférées dans une unité de transplantation hépatique. L'évolution de ce marqueur biologique est corrélée à celle des transaminases. Il garde tout son intérêt en tant que critère de gravité et/ou de transplantation hépatique.

3) Créatininémie

Dans notre échantillon, une patiente diabétique de type I, âgée de 21 ans, a présenté une insuffisance rénale sévère à partir de la 80ème heure après intoxication, alors que son bilan hépatique s'améliorait.

4) Amylasémie

Dans notre échantillon, 45 patients ont eu un dosage d'amylase (dont 7 patients avec une hyper amylasémie) mais aucun n'a présenté de cytolyse hépatique.

C) Facteurs associés à la probabilité de développer une cytolyse hépatique :

I . ANALYSE BIVARIEE

1) L'âge et le sexe :

Avant 55 ans, l'âge n'influence pas sur le risque de survenue d'une cytolyse hépatique. À partir de 55 ans, et en particulier après 65 ans les risques de survenue d'une cytolyse hépatique augmenteraient nettement, avec un Odds Ratio à 5,3 (p > 0,05, IC 95% [1,4 – 20]) Toutefois on ne peut conclure de manière significative quand aux risques liés à l'âge, en raison d'un effectif insuffisant (11 patients de plus de 65 ans)

Le sexe n'influence pas le risque de survenue de cytolyse

2) Ingestion avérée de plus de à 8 g de paracétamol :

Les patients qui ont ingéré plus de 8 g supposé de paracétamol, ont 2,7 fois plus de risque (Odds Ratio) de développer une cytolyse hépatique, avec un p = 0,0064 et IC à 95% [1,6 -6,3].

3) Paracétamolémie initiale en zone critique (nomogramme de Prescott):

Les patients qui ont un Prescott positif ont 3 fois plus de risque de développer une cytolyse hépatique (odds ratio=3, p = 0,002 et IC à 95% [1,6 - 6,3]).

4) Dose supposée ingérée : DSI

Plus la DSI est élevée, plus le risque de survenue d'une cytolyse hépatique augmente. On note un accroissement progressif jusque 12 g de paracétamol ingérés, puis une augmentation très rapide du risque de survenue d'une cytolyse hépatique jusque 30 g ingérés.
Par contre on constate une augmentation du risque dès que la DSI atteint 10g (p= 0,0663), et de manière encore plus significative à partir d'une DSI de 15g (p=0,0286).

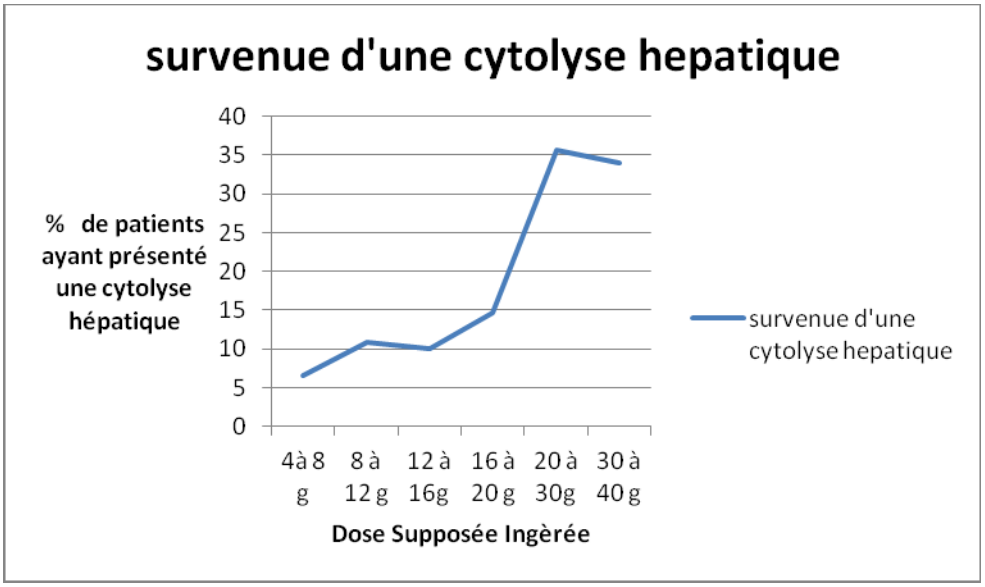


Figure 26 : Evolution du risque de cytolyse hépatique en fonction de la DSI.

5) Prise de paracétamol seul, sans autres médicaments :

Le risque de survenue d'une cytolyse hépatique n'est pas augmenté par la prise de paracétamol seul non associé. ($P > 0.05$).

6) Prise de paracétamol en association : Tramadol, dextropropoxyphène, opium (Lamaline®) :

On ne retrouve pas de corrélation significative entre la prise de Tramadol, dextropropoxyphène ou opium, et la survenue d'une cytolyse hépatique.

7) Co-intoxication à la codéine :

Dans notre échantillon, on ne retrouve pas de risque accru de survenue d'une cytolyse hépatique en cas de co-intoxication à la codéine**.**

8) Imputabilité hépatotoxique des autres traitements retrouvés dans notre étude (ibuprofène, tardyferon, sulfamide, depakote) :

On constate un risque non significatif (p=0,1729) de survenue d'une cytolyse hépatique (Odds Ratio=1,8) en cas de co-intoxication principalement à l'ibuprofène et/ou Tardyferon® avec un IC à 95% [0,8 – 4].

Par contre aucun de ses patients n'évolue vers une cytolyse hépatique grave. Notre échantillon est trop faible pour inclure une responsabilité de ces médicaments dans la survenue d'une cytolyse hépatique.

9) Alcoolisme chronique et toxicomanie :

- **Alcoolisme chronique** :

  Il augmente de manière significative le risque survenue de cytolyse hépatique (Odds Ratio=3) avec un p <0,05 et IC à 95% [1,1 - 8]. Sur 23 patients ayant des antécédents d'éthylisme chronique (non sevrés) 6 ont présenté une cytolyse hépatique (aucun n'avait une paracétamolémie en zone critique, et la DSI était inférieur à 10 g)

  -Sur ces 23 patients, 19 avait également consommé de l'alcool lors de l'intoxication

.

  -Aucun ne présentait une cirrhose alcoolique, ni hépatite C.

- **Toxicomanie** :

  Nous n'avons retrouvé aucun lien significatif sur son rôle d'accroissement du risque de survenue d'une cytolyse hépatique (échantillon trop faible).

10) Alcoolisation aigue

On ne retrouve pas de corrélation significative entre le risque de survenue d'une cytolyse hépatique et la consommation d'alcool chez les patients alcooliques ou non.
Par contre son rôle protecteur chez les patients alcooliques chroniques n'est pas clairement établi et n'est pas totalement exclu dans la littérature. La taille de l'échantillon ne permet pas de conclure.

11) Traitement NAC : mise en route du traitement, délai de mise en route, durée du protocole :

On constate une ascension (tendance manifeste non prouvée statistiquement en raison d'un échantillon trop faible) très nette du risque de survenue d'une cytolyse hépatique à partir de la 9ème heure après l'intoxication en l'absence de traitement, avec un risque maximal entre la 14e la 18e heure après intoxication. [128]
Cela montre l'intérêt de débuter un traitement même tardif (au-delà de la 10e heure) par la NAC [129]
Entre autre, on constate une augmentation non significative du risque de survenue de cytolyse en cas de retard à l'initiation du traitement. En effet les patients pour lesquels l'initiation du traitement a débuté plus de 80 minutes après leur admission, présentent un risque accru de cytolyse hépatique 1,9 fois supérieur à ceux traités dans les 80 premières minutes.

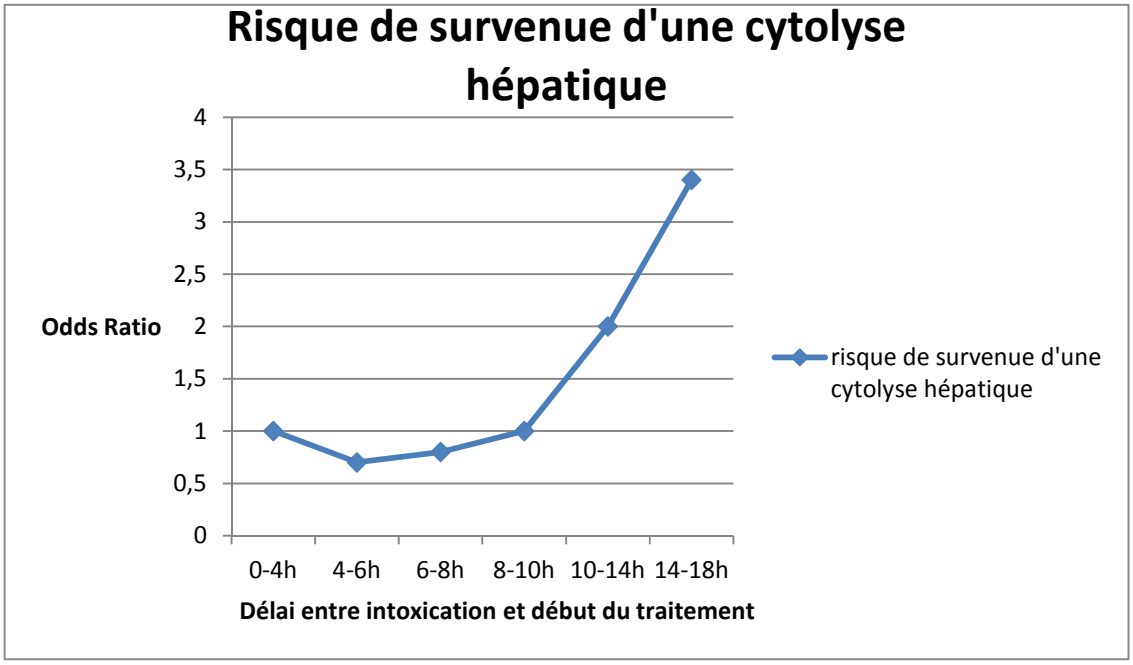


Figure 27 : Evolution du risque de survenue d'une cytolyse hépatique en fonction du délai entre intoxication et initiation du traitement spécifique

On constate une ascension très nette du risque de survenue d'une cytolyse hépatique à partir de la 9ème heure après l'intoxication en l'absence de traitement, avec un risque maximal entre la 14ème la 18ème heure après intoxication.

12) Pancréatite associée :

On ne retrouve pas de lien établi entre la survenue d'une pancréatite aiguë et le risque de survenue d'une cytolyse hépatique. Toutefois, la taille de l'échantillon ne permet pas d'apporter les arguments nécessaires à la conclusion.

II. ANALYSE MULTIVARIEE

Si l'on prend en compte plusieurs variables significatives :

- Age,
- DSI,
- Alcoolisme chronique,
- paracétamolémie initiale en zone critique,
- délai entre intoxication et admission),

il est possible de réaliser une analyse en « régression multivariée » il en ressort très nettement que la seule « variable permettant de conclure de manière statistiquement significative » d'un risque de survenue de cytolyse hépatique, est la paracétamolémie initiale supérieure si elle se situe dans la zone à risque de courbe de Prescott avec un Odds Ratio=3,7 et IC à 95% [1,8- 7,6]

				Régression bivariée				**Régression multivariée****		
				Odds ratio	IC* 95% Inf	IC* 95% sup	p	Odds ratio	IC* 95% inf	IC* 95% sup
Paracétamolémie initiale > à la courbe de Prescott	Nombre de cas	Développement d'une cytolyse hépatique	%				0,002			
Non	273	24	8,8	1				1		
Oui	69	16	23,2	3,1	1,6	6,3	0,002	3,7	1,8	7,6

Tableau 7 : Paracétamolémie en zone critique, et risque de survenue d'une cytolyse hépatique en analyse bivariéé et multivariée

D) DISCUSSION

I. ANALYSE DISCUSSION DES RESULTATS DESCRIPTIFS

1) Répartition selon l'âge et le sexe

Le nombre d'intoxications au paracétamol est resté globalement stable au cours des cinq dernières années ; cette incidence des intoxications s'est stabilisée au profit de celle des benzodiazépines. Il en va de même aux États-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni [130].
Comme pour toutes les intoxications médicamenteuses, les femmes restent majoritaires, elles représentent 64 % de l'échantillon et ce tout au long de notre étude. Par contre, au-delà de 45 ans les femmes sont très légèrement majoritaires comparativement aux hommes.

L'âge moyen des patients est de 29 ans et demi avec un écart type de ± 14,5 années, et une limite d'âge de 15 à 90 ans. Comme nous l'avons vu les moins de 35 ans représentent à eux seuls 73 % des intoxications (et les moins de 45 ans représentent 86 % des admissions). Ces chiffres correspondent bien à ce que l'on retrouve dans les intoxications médicamenteuses en général et qui sont la première cause de mortalité chez les 25-34 ans. On peut citer par exemple l'étude de Schmidt, centrée sur les hépatiques fulminantes, où la population des 20-30 ans était la plus représentée avec une moyenne d'âge de 29 ans. [131]. Les intoxication par paracétamol ne comportent donc pas de spécificité en ce qui concerne l'âge et le sexe.

2) Quantité ingérée ou DSI

La dose supposée ingérée de paracétamol reste majoritairement inférieure à 10 g, sauf chez les plus de 55 ans. Cela est dû en partie au conditionnement limité à 8 grammes du paracétamol vendu en pharmacie. Au Royaume-Uni il a fallu attendre 1998 pour limiter le conditionnement d'une boîte de paracétamol à 8g, et limiter la vente du paracétamol à une boîte par personne (en dehors des officines). En ce qui concerne les plus de 55 ans, il est probable que l'accès aux médicaments soit facilité par les ordonnances renouvelables.
Les femmes sont majoritaires pour des quantités ingérées inférieur à 30 g, par contre pour des doses supérieures à 30g, les hommes sont majoritaires tout comme pour des DSI inconnues. cela conforte l'idée que les tentatives d'autolyses chez les hommes sont fréquemment plus graves.
Entre autre, il est impossible de connaître avec précision la dose ingérée, donc le risque évolutif réel. S'en tenir à la simple DSI peut contenir un risque non négligeable, compte tenu du potentiel évolutif de ce type d'intoxication. Le dosage biologique s'avère donc souvent indispensable pour déterminer la conduite à tenir. Prenons par exemple, 6 patients inclus dans notre étude qui avaient une DSI comprise entre 5 et 7 g, le traitement spécifique a été débuté en moyenne 2 à 3 heures après leur admission. Pour quatre d'entre eux, le délai entre l'intoxication et l'admission était supérieur à 10 heures, et trois de ces patients ont développé une cytolyse hépatique dont une avec ASAT et/ou ALAT supérieur à 1000 ui/l. Il faut ainsi noter que le délai entre l'intoxication et l'admission aux urgences reste un élément majeur dans la prise en charge des intoxications au paracétamol. Selon les données de la littérature, la dose toxique de paracétamol est définit à partir de 150mg/kg. Mais, en l'absence du poids des patients, il est intéressant de définir le risque de survenue d'une cytolyse hépatique en fonction de la DSI. Ainsi dans le tableau 8 ci dessous, on peut constater que le risque de survenue d'une cytolyse hépatique semble conditionné en partie par la DSI de paracétamol. Cet élément mérite une étude complémentaire sur un plus grand échantillon.

DSI	Survenue d'une cytolyse hépatique (en %)
Inférieur à 8g	6,5%
Supérieur à 8g	13%
Supérieur à 10g	15,4%
Supérieur à 12g	16%
Supérieur à 15g	18%
Supérieur à 20g	23%
Supérieur à 30g	67%

Tableau 8 : DSI et risque de survenue d'une cytolyse hépatique

3) Les signes cliniques à l'admission [15, 19, 20]

Les signes cliniques présents à l'admission sont principalement représentés par des symptômes digestifs. Tous les articles médicaux s'accordent sur le fait que la symptomatologie des intoxications au paracétamol reste peu spécifique, parfois pauci symptomatique, les symptômes, quand ils sont présents, se manifestent principalement sous forme de douleurs abdominales plus ou moins accompagnées vomissements et peuvent servir à minima au dépistage d'un risque évolutif. Mais ces symptômes ne témoignent pas forcément d'une évolution défavorable de l'intoxication [131]. Par contre il est important de noter que l'on observe une augmentation significative des symptômes digestifs avec un p inférieur à 0,0001 au cours des cinq dernières années d'études ; (à savoir qu'en 2008, 39 % des patients présentent des symptômes digestifs, alors qu'en 2011 nous sommes passés à 71 % des patients)

Hypothèse 1 : Il est possible que le Tramadol puisse jouer un rôle aggravant dans l'augmentation des symptômes digestifs présent à l'entrée, mais la part des intoxications au paracétamol en association est en baisse depuis 2008 (32% en 2008, il ne représente plus que 11% des intoxications en 2011, et l'on retrouve le Dextropropoxyphène en 2007,2008 et Tramadol en 2010,2012)

Hypothèse 2 : L'alcoolisation aigue est constante au cours des cinq années d'études,

Cette augmentation pourrait être plurifactorielle. La saisie des données était-elle insuffisante ? Il s'agit d'une limite à la portée de nos résultats qui demeurent retrospéctifs. Il serait donc intéressant de vérifier à posteriori cette tendance à la hausse de manière prospective avec une série de co facteurs évalués systématiquement lors de ce type d'intoxication.

4) Le temps de passage aux Urgences

Le temps moyen ne de passage aux urgences et de 6 heures 24 minutes, avec un écart type de 4 heures, une médiane de 5 heures 20. Par contre le temps moyen de passage aux urgences est en constante augmentation et ceci de manière significative, en effet le temps moyen en 2008 était de 5 heures 40, alors qu'en 2011 il est passé à 7 heures 40, soit une augmentation de 2 heures en quatre ans. Cette tendance est valable pour l'ensemble des patients admis et n'est pas spécifique aux intoxications médicamenteuses. Il faut noter que ces deux dernières années cette augmentation a été plus importante et correspond en partie à une modification de l'organisation de la prise en charge dans le service des urgences (segmentation en deux temps de la prise en charge avec multiplication des transmissions) Cela reflète également la difficulté de trouver des lits d'hospitalisation après passage aux urgences, mais aussi le fait que les urgences soient victimes de leur succès, avec une augmentation constante de leur affluence pendant les cinq dernières années (accroissement annuel de 1,75 %) sans augmentation d'effectifs et avec une proportion de patient nécessitant une prise en charge plus lourde au sein même du service). Les patients séjournant dans un box des urgences plus de 6 h en attente d'une hospitalisation sont passés de 3 à 11 en valeur moyenne annuelle entre 2007 et 2011.

5) Produits ingérés

On constate une baisse significative de la part des intoxications au paracétamol en association (type : Tramadol, Dextropropoxyphène, Lamaline®), cela est dû en partie à la suppression progressive du dextropropoxyphène à partir de l'année 2007, et le remplacement progressif de cette molécule à partir de 2009 de manière générale par le Tramadol. En effet on retrouve principalement le dextropropoxyphène en 2007 et 2008, et du Tramadol en 2010 et 2011.

6) Traitement spécifique et réactions allergiques

a) Mise en route du traitement

Le délai de mise en route du traitement conditionne le risque de survenue d'une cytolyse hépatique, et le traitement est d'autant plus efficace s'il est débuté précocement. Ainsi, il est important de diminuer le délai de prise en charge, en particulier pour les patients qui se présentent plus de 8 heures après l'intoxication. Car comme nous l'avons décrit précédemment, dans cette catégorie de patients le délai de prise en charge aux urgences est supérieur à 1 heure. Il faut ensuite tenir compte de la prise en charge médicale et du délai de mise en œuvre effective du traitement (disponibilité de l'IDE) ce qui ajoute en moyenne au moins 30 à 45 mn. En effet l'anamnèse est parfois longue ou complexe chez des patients alcoolisés et/ou imprégnés de psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs..) voire opposants aux soins. Il est important de préciser que l'on peut et doit agir sans trop de difficultés sur cette variable,(délai admission – traitement NAC lorsqu'il est indiqué) contrairement au délai entre l'intoxication et l'admission qui dépend du patient et de son parcours avant admission. Cette action nous parait primordiale et mérite d'être rappelée à chacun.

b) Durée du traitement

Une fois instauré, le traitement devrait être interrompu qu'à deux conditions : Paracétamolémie négative, et absence d'élévation significative des transaminases.

Globalement cette règle a été respectée, sauf pour les patients qui se sont présentés précocement après l'intoxication (< 4heures), en effet la majorité de ces patients (ayant bénéficié d'un traitement selon un protocole complet) avaient une paracétamolémie négative et/ou absence d'élévation des transaminases.

c) Effets indésirables

Au total, 211 patients ont bénéficié d'un traitement NAC, parmi eux 12 patients ont présenté des manifestations anaphylactoïdes (soit 5,7 % des patients traités). Ces manifestations allergiques se sont présentées principalement sous forme d'urticaire.
Dans 10 cas sur 12 la réaction allergique a eu lieu lors du bolus intraveineux, ainsi en ralentissant le débit, trois patients ont pu poursuivre le traitement. Ainsi il a été proposé d'allonger de 30 minutes à 1 heure la dose de charge, pour diminuer le pic de concentration plasmatique de NAC [52] [82] [83] [87].
Pour trois de ces patients le traitement était dilué dans du sérum physiologique, ainsi on retrouve 12,5 % d'effets indésirables chez les patients ayant bénéficié d'un traitement dilué dans le sérum physiologique, contre 4,8 % chez les patients sous sérum glucosé ; Il s'agit là plus d'un mésusage qui nécessite plus un rappel des consignes, que d'une véritable augmentation du taux des effets secondaires dus à ce type de traitement.
Plusieurs études retrouvent une corrélation entre les antécédents asthmatiques et la survenue de réactions allergiques Dans notre étude cette corrélation n'est pas retrouvée. [84] (Aucun patient asthmatique n'a présenté d'effets secondaires au traitement)

Il est important, de noter que le traitement ne doit pas être poursuivi si la paracétamolémie n'est pas en zone critique. En effet, les effets indésirables sont d'autant plus fréquents que le patient n'est pas intoxiqué, il faut le réserver aux patients justifiant un antidote avec une paracétamolémie détectable adapté au nomogramme [52] et/ou présentant des signes biologique d'atteinte hépatique pour les formes vues tardivement. Paradoxalement, ceci s'est avéré être le cas pour la période étudiée, Les patients admis précocement (délai entre intoxication et prise en charge inférieur à 4 heures) ont bénéficié d'un traitement complet malgré une paracétamolémie non critique et/ou absence de cytolyse hépatique.

7) Destination après passage aux Urgences

La plupart des patients ont globalement une orientation et un suivi adapté. Par contre, certains d'entre eux n'ont pas bénéficié d'un dosage biologique de contrôle adéquat à l'issue de leur hospitalisation. Ainsi la principale difficulté rencontrée dans la prise en charge des intoxications au paracétamol se trouve dans l'orientation précoce (trop ?) des patients vers l'UAUP (Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques) sans protocole et/ou consignes formalisées de la part du service des urgences.

Dans notre étude 3 patients ayant une paracétamolémie en zone toxique n'ont pas eu de traitement NAC. Ils ont été orientés en hospitalisation vers l'UAUP et aucun n'a eu de contrôle évolutif du bilan hépatique. Il s'agit manifestement d'une insuffisance de prise en charge initiale (aucun élément dans le dossier justifiant l'admission immédiate en milieu psychiatrique comme cela pourrait être le cas pour des patients admis en hospitalisation sous contrainte avec risque de passage à l'acte élevé ou critique)

Parmi les huit patients qui ont présenté une cytolyse (avec paracétamolémie élevée) et ont été orientés en milieu psychiatrique on en retrouve six qui n'ont pas eu de bilan hépatique de contrôle avant leur sortie des urgences et même au cours de leur hospitalisation en psychiatrie. Ils ont tous bénéficiés d'un traitement, mais un seul selon le protocole complet, les autres traitements ont été arrêtés suite aux résultats des paracétamolémies en dessous de la courbe de Prescott. Par contre, on constate que globalement les patients qui avaient une paracétamolémie initiale en zone critique et qui ont été admis à l'UHCD, le traitement a été conduit à son terme dans la plupart des cas.

Il est donc important de notifier qu'au-delà de l'évolution des paracétamolémies, l'évolution des transaminases dans la prise en charge des intoxications au paracétamol doit être intégrée dans la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement. Il apparaît comme indispensable de formaliser le suivi somatique des ces patients sous forme de consignes de surveillance et/ou partenariat renforcé entre les services d'urgence et les services de psychiatrie d'aval ou de garder plus longtemps en surveillance les patient ayant un potentiel évolutif compte tenu de la DSI et/ou du délai prise – admission (8 à 10 h).

8) Patients transférés en unité de transplantation hépatique

Deux patients ont été transférés à Strasbourg mais aucun n'a subi de greffe hépatique.Ces deux patients ont été transférés précocement en unité de transplantation hépatique afin d'éviter un transfert à risque chez un patient instable.

On constate, que les deux patients avaient une DSI> 10 g, que le délai entre l'intoxication et le traitement était supérieur à 8 heures. L'évolution clinico-biologique observée correspond bien à l'évolution décrite en cas d'intoxication au paracétamol. Les deux patients ont été transférés en unité de transplantation hépatique, dés que l'INR a été supérieur à 3. Par contre nous n'avons pas de données concernant une éventuelle acidose et/ou encéphalopathie associées. Le traitement spécifique a été prolongé jusqu'à amélioration clinico-biologique. Il est important de noter toutefois qu'aucun patient n'est décédé et qu'aucune transplantation n'a été nécessaire sur cette période. Le CHU de Strasbourg nous ayant, par ailleurs, confirmé l'absence de décès ou de transplantation hépatique post intoxication au paracétamol au cours des cinq dernières années, des patients transférés depuis le CHU Nancy.

9) Insuffisance rénale

Une seule patiente a développée une insuffisance rénale, à partir de la 80ème heure après l'intoxication au paracétamol, alors que son bilan hépatique s'améliorait. La littérature confirme cette chronologie mais précise que l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë peut intervenir jusqu'à une semaine après intoxication. Ainsi il est important d'encourager la surveillance de la créatininémie pendant la première semaine après toute intoxication sévère au paracétamol et favoriser ainsi le diagnostic précoce d'une atteinte rénale. [124]

La recherche des facteurs favorisant l'insuffisance rénale a été rapportée dans trois études [125, 126, 127]. Ni la quantité de paracétamol ingéré, ni la sévérité de l'atteinte hépatique ne semble liée au risque de survenue d'une atteinte rénale. L'âge, l'ingestion concomitante de produits nephrotoxiques (les anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier), les intoxications chroniques au paracétamol, la prise d'un traitement inducteurs enzymatiques, une insuffisance rénale chronique est une maladie hépatique chronique sont des facteurs de risque de survenue de l'insuffisance rénale aiguë. [125,126, 127]Il est difficile de préciser la nature de cette insuffisance rénale, la biopsie rénale en phase aigue est difficilement réalisable en raison du risque hémorragique (TP inférieur à 50 %).

II. FACTEURS DE RISQUES DE SURVENUE D'UNE CYTOLYSE HEPATIQUE

1) L'âge et le sexe

L'âge semble influencer sur le risque de survenue d'une cytolyse hépatique, avec un risque accru au-delà de 55 ans. La majorité des décès survient pour des populations âgées de plus de 40 ans [132]. Dans notre échantillon les patients âgés de plus de 65 ans ont cinq fois plus de risques de développer une cytolyse hépatique mais il ne nous est pas possible de conclure (échantillon faible) . Il serait intéressant ultérieurement de vérifier cette tendance de manière prospective et sur effectif plus grand comparé à la population standard. Mais il convient, d'ores et déjà, d'être particulièrement vigilant pour cette tranche d'age en terme de suivi évolutif.

Le sexe n'a aucune influence sur le risque de survenue d'une cytolyse hépatique. Il n'y a donc pas de consigne spécifique de prise en charge sur ce plan en fonction du sexe des patients

2) DSI supérieur à 8g

Dans les recommandations actuelles [72], on préconise de débuter un traitement dés l'admission pour les patients qui ont une dose supposée ingérée> 8 grammes indépendamment du délai écoulé depuis la prise de paracétamol. Ce concept ne saurait être remis en question. Les patients ayant ingéré plus de 8 g de paracétamol ont deux à trois fois plus de risques de développer une cytolyse hépatique.
Mais il faut prendre garde à ne pas sous évaluer le risque réel en tenant compte exclusivement de la DSI, et par conséquent retarder l'initiation du traitement. En effet, dans notre étude, parmi les 77 patients qui avaient une DSI inférieure à 8 g, nous en retrouvons 6 qui avaient une paracétamolémie en zone critique. Le délai entre l'admission et le début du traitement était supérieur à 2 heures et demi, alors que pour 4 de ces patients l'intoxication a eu lieu plus de 10 heures avant l'admission. Trois d'entre eux ont développé une cytolyse hépatique dont un patient avec ASAT et ALAT supérieures à 1000 ui/l. Tout comme les cinq patients qui ont présenté une cytolyse hépatique avec une DSI < 8 grammes, mais qui s'étaient présentés aux urgences dans un délai supérieur à 12 heures après l'intoxication. Cela confirme qu'au-delà de la DSI, il est primordial de tenir compte du délai de prise en charge en ce qui concerne la décision de traiter. [49]

3) Paracétamolémie initiale supérieure à la courbe de Prescott [64, 70, 71]

Le risque de survenue d'une cytolyse hépatique est multiplié par trois (Odds Ratio =3,1) dans le cas d'une paracétamolémie initial en zone critique, ce risque est significatif avec p égal à 0,002 (IC à 95% [1,6 ; 6,3]). Dans notre étude, en analyse bivariée le risque de survenue d'une cytolyse hépatique est multiplié par trois, et si l'on réalise une analyse multivariée (DSI, âge, délai d'admission, Prescott positif, alcoolisme chronique), la seule « variable sortante » avec un risque multiplié par 4 de survenue d'une cytolyse hépatique, est une paracétamolémie initiale supérieure à la courbe de Prescott. Ces éléments ne font que confirmer des données validées mais il convient d'insister sur la notion de cinétique « biologique » afin de ne pas augmenter le risque de méconnaître une intoxication a fort potentiel hépatotoxique.

4) Alcoolisme chronique

Il augmente de manière significative (Odds Ratio=3) avec p<0,05 et IC à 95% (1,1 ; 8), le risque de survenue d'une cytolyse hépatique. Par contre, aucun patient dans l'étude ne présentait une cirrhose hépatique. Il est nécessaire d'être plus prudent dans la prise en charge de ce type de patient [35,36]. Ainsi, ces résultats montrent l'intérêt et la nécessité d'utiliser un seuil de traitement plus faible en raison de ces considérations. [37, 38] Ceci n'est pas toujours le cas à l'heure actuelle et mériterait d'être rappelé à tous voire protocolisé de manière plus formelle. En effet 50 % des prises en charge sont effectuées par des internes extérieurs au service et même si il existe une supervision par un Médecin senior, celle-ci ne survient pas systématiquement à la phase initiale pour ce type d'intoxications désormais considérées comme « simples ou classiques » indépendamment du terrain.

Paradoxalement, selon certaines données de la littérature, l'ingestion aiguë d'alcool pourrait réduire l'hépatotoxicité du paracétamol par compétition chimique directe sur la voie du cytochrome P450. Dans une étude [39], les auteurs ont noté un effet protecteur de l'intoxication aiguë à l'éthanol, mais seulement chez les consommateurs chronique d'alcool. En ce qui concerne notre étude on ne retrouve pas de corrélation significative entre le risque de survenue d'une cytolyse hépatique et la consommation d'alcool chez les patients alcooliques ou non. Par contre son rôle protecteur chez les patients alcooliques chronique n'est pas clairement établi et n'est pas totalement exclu, la taille de l'échantillon ne permet pas de conclure. Il n'y a donc pas lieu de modifier la prise en charge à l'heure actuelle sur ce plan.

5) Délai entre intoxication et traitement NAC

Le risque augmente manifestement à partir de la 9ème heure après l'intoxication en l'absence de traitement, et le risque est maximal entre la 14 ^{ème} à la 18 ^{ème} heure après l'intoxication. Cela montre l'intérêt de débuter un traitement le plus tôt possible en cas d'intoxication documentée a fort potentiel évolutif [72], mais également tardivement si le patient se présente au-delà de la 12e heure. [128] [129]

N'oublions pas que l'antidote est d'autant plus efficace qu'il est administré dans les huit premières heures. Si la dose supposée ingérée est supérieure à 8 gramme l'administration doit être immédiate sans attendre les résultats de la paracétamolémie. [68]

Nous ne pouvons pas agir dans le délai entre l'intoxication et l'admission, par contre le délai entre l'admission et l'initiation du traitement peut être améliorée.

Comme nous le montre la figure 27, il est important de prendre en charge le plus rapidement possible les patients qui se présentent plus de 8 heures après l'intoxication. Cette notion est clairement méconnue de la plupart des praticiens que nous avons interrogés et mérite une information dans le cadre d'un staf de service et/ou d'une revue de bibliographie thématique réalisée à court terme (le rythme actuel des réunions de bibliographie étant par quinzaine) Nous proposerons également une présentation de notre étude ainsi qu'une soumission pour communication lors du congrès annuel de la SFMU en mai 2013. Une étude prospective, à plus

large échelle, s'avérant de notre point de vue indispensable.

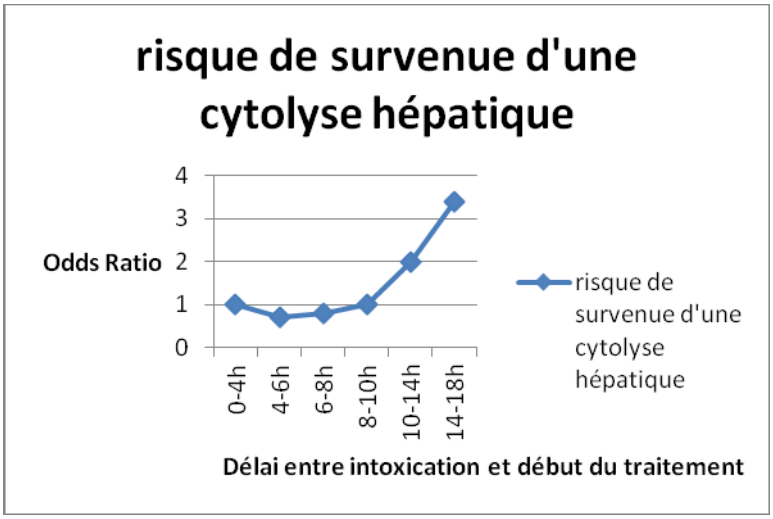


Figure 27 : Evolution du risque de survenue d'une cytolyse hépatique en fonction du délai entre intoxication et initiation du traitement spécifique

6) Délai de prise en charge

Il convient de noter, que le délai de prise en charge peut être amélioré. En effet, on constate que les patients qui se présentent entre 8 et 12 heures après l'intoxication sont pris en charge plus tardivement que les autres, cela en rapport avec l'attente des résultats biologiques. Ainsi il est nécessaire de débuter le traitement des l'admissions du patient, en particulier si la dose ingérée et supérieure à 150 mg/kg, voire > 8 g, ou si la dose est inconnue ou heure de l'intoxication inconnue ou supérieur à 8 heures. Le traitement pourra si besoin être secondairement arrêté si la paracétamolémie initiale est inférieure au seuil toxique. L'idéal, serait que pour toutes les DSI supérieures à 8 g et/ou délai de prise en charge supérieur à 8 heures, le traitement NAC soit débuté dés l'admission du patient, et poursuivi ou non en fonction des résultats biologiques. En effet le délai de prise en charge conditionne le risque de survenue d'une cytolyse hépatique.
Dans le graphique suivant, on peut constater que l'on peut améliorer très largement la prise en charge des patients qui se présentent 8 à 12 heures après leur intoxication et qui constitue véritablement une population fragile ou à risque particulier.

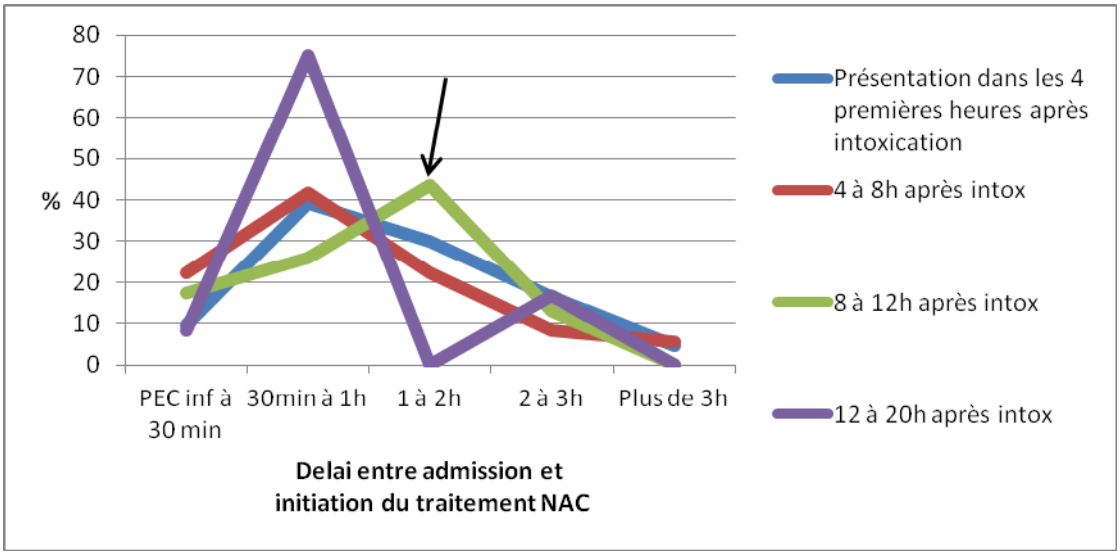


Figure 18 : Délai de prise en charge aux Urgences, en fonction du délai entre intoxication et admission pour les DSI>8g.

7) Pancréatite aigue

Récemment, des chercheurs [28] ont montré l'intérêt de doser l'amylase en tant qu'indicateur pronostic de survenue d'une toxicité hépatique due au paracétamol. Une étude rétrospective réalisée au Danemark a révélé qu'un taux d'amylase supérieure à 1,5 fois la normale est corrélé à un mauvais pronostic. [133]
Dans notre échantillon, sept patients ont présenté une pancréatite aiguë, mais aucun n'a évolué vers une cytolyse hépatique. Ainsi on ne retrouve pas de lien établi entre la survenue d'une pancréatite et le risque de survenue d'une cytolyse hépatique ; toutefois la taille de l'échantillon ne permet pas d'apporter les arguments nécessaires à la conclusion il convient donc de rester vigilant concernant cette hypopthèse.

8) Co-intoxication à la codéine

Certaines études expérimentales tendraient à montrer que la codéine augmenterait le risque de survenue d'une cytolyse hépatique ; Ces études chez l'animal ont montré que l'administration aiguë de codéine entraînait une diminution des taux de glutathion dans les hépatocytes des rats et des souris. [122,123]
Dans notre échantillon, on ne retrouve pas de risque accru de survenue d'une cytolyse hépatique en cas de co-intoxication à la codéine. Il faut préciser qu'à l'heure actuelle le nombre des patients toxicomanes consommant de la codeine est plus faible dans la population admises dans notre service et qu'il existe souvent une consommation de substances en association.

III. Fiabilité du nomogramme de Prescott

On dénombre 12 patients qui ont présente une cytolyse hépatique avec des transaminases> 100UI/L ; parmi ces 12 patients ils avaient tous une paracétamolémie initiale supérieure la courbe de Prescott.

La DSI : . 2 patients avaient ingéré entre 4 et 8 g soit 16,6 %
. 1 patient entre 8 et 12 g soit 8,3 %
. 3 patients entre 12 et 16 g soit 25 %
. 2 patients entre 16 et 20 g soit 16,6 %
. 3 patients entre 20 et 30 g soit 25 %
. 1 patient pour une DSI inconnue soit 8,3 %

Il n'existe pas de cas décrit de mise en échec du nomogramme de Prescott et ce, même chez les patients présentant une déplétion des stocks de glutathion (alcooliques). Cet outil thérapeutique, reste la référence dans la prise en charge des intoxications au paracétamol en raison de sa fiabilité confirmée dans le temps. Nos résultats ne font que confirmer ces éléments

IV. Exemple de prise en charge

Rappelons que l'idéal est de commencer le traitement dans les 8 heures qui suivent l'intoxication au paracétamol. Alors que de nombreux protocoles ont défini la durée du traitement, il est généralement recommandé que le traitement ne soit interrompu qu'à deux conditions :

- *paracétamolémie négative*
- *Absence d'élévation significative des transaminases.*

Le concept du traitement « adapté au patient » a pris de plus en plus d'importance ces dernières années. Il est orienté sur des paramètres cliniques au lieu d'une seule et même durée de traitement pour tous les patients. La base décisionnelle de la fin du traitement doit être la fin du métabolisme du paracétamol et l'arrêt de l'ascension des transaminases. [135] [136]

Il est important de rappeler qu'aucun patient n'a bénéficié du charbon activé, en particulier pour les patients qui se présentent dans les deux premières heures post-intoxication. Au total 110 patients auraient pu en bénéficier (auxquels on peut soustraire 40 patients qui présentaient des vomissements). En effet son efficacité est optimale dans les deux premières heures [18] [59], son utilisation nécessite une moindre quantité de NAC intraveineux [59]. Après consultation du personnel médical des Urgences, concernant cette attitude de non utilisation du charbon activé selon les recommandations, il en ressort principalement qu'en présence d'un antidote spécifique à l'intoxication, on préfère utiliser cet antidote en priorité.Il faut également rappeller qu'il existe parfois des troubles de la vigilance et que la prise de charbon activé per os souvent suivie de vomissements. Un dernier facteur limitant l'utilisation du charbon et l'incertitude qui persiste parfois entre l'heure de prise et l'admission sans compter les situations ou la prise médicamenteuse est échelonnée sur plusieurs heures avant l'admission.

Dans le tableau suivant (page suivante), nous avons établi une marche à suivre en fonction du délai écoulé entre l'intoxication et l'admission :

Tableau 9. ***Indication de la N-acétylcystéine en fonction de la situation.***

Temps écoulé après la prise de paracétamol	Marche à suivre
<8 heures	**Si la DSI est inférieur à 8g, et que les résultats sont accessibles moins de 8h après la prise, on peut attendre les résultats de la paracétamolémie (confirmant le faible risque) Par contre s'il n'est pas possible d'avoir un taux rapidement (<8 heures après la prise), commencer avec la NAC (mise en route la plus efficace dans les 8 heures suivant la prise). Ensuite, si le taux est en dessous de la «ligne de traitement» la NAC n'est plus nécessaire et peut être arrêtée.**
8–24 heures	**Début avec NAC peu importe la DSI. Doser le taux de paracétamol et les transaminases. Si le taux est en dessous de la «ligne de traitement» et les transaminases <2 fois leurs normes supérieures , le traitement peut être interrompu.**
24–36 heures	**Début avec NAC. Si le taux de paracétamol <10 mg/l (= 66 µmol/l) et les transaminases <2 fois leurs normes supérieures il est possible d'arrêter la NAC en l'absence de signes d'hépatotoxicité.**
>36 heures	**Si transaminases <2 fois leurs normes supérieures la NAC n'est pas indiquée.**
Heure de la prise inconnue	**Prendre l'heure de la prise la plus éloignée possible pour estimer le risque.**

Le tableau 9 montre un exemple de marche à suivre en fonction du temps écoulé depuis le surdosage. Un schéma temporel fixe ne serait pas suffisant pour mettre à l'abri d'une atteinte hépatique.

V. AUTOMEDICATION

Le nomogramme de Rumack-Matthew est inutilisable lors d'ingestions suprathérapeutiques répétées de paracétamol.
Des auteurs ont démontré que lors d'une ingestion suprathérapeutique répétée (présence de plus d'une ingestion de paracétamol sur une période supérieure à huit heures résultant en une dose cumulative supérieure à 4 g en 24 heures), aucune action n'était nécessaire si les résultats initiaux d'ASAT et d'alanine aminotransférase (ALAT) sont inférieurs à 50 UI/L et que le dosage de paracétamol est inférieur à 40 mg/L [87]. (Voir figure 28)

Si en revanche les enzymes hépatiques ou la concentration sanguine de paracétamol sont supérieurs aux limites mentionnées, un traitement à la NAC doit être débuté. Les mesures d'ASAT/ALAT de même que le dosage de paracétamol sont alors répétés à 12 heures et le traitement peut être interrompu lorsque les enzymes hépatiques se stabilisent ou régressent, que le dosage de paracétamol est inférieur à 40 mg/L et que l'état clinique est normal ou en amélioration [87]. Cependant, il est important d'observer les patients avec ce type d'ingestion, notamment pour préciser exactement le contexte de cette ingestion et s'assurer qu'il n'y avait pas d'intentions suicidaires sous-jacentes. Ainsi, dans le cas d'ingestion suprathérapeutique répétée, beaucoup de questions restent sans réponse et devront faire l'objet d'études spécifiques. [88]

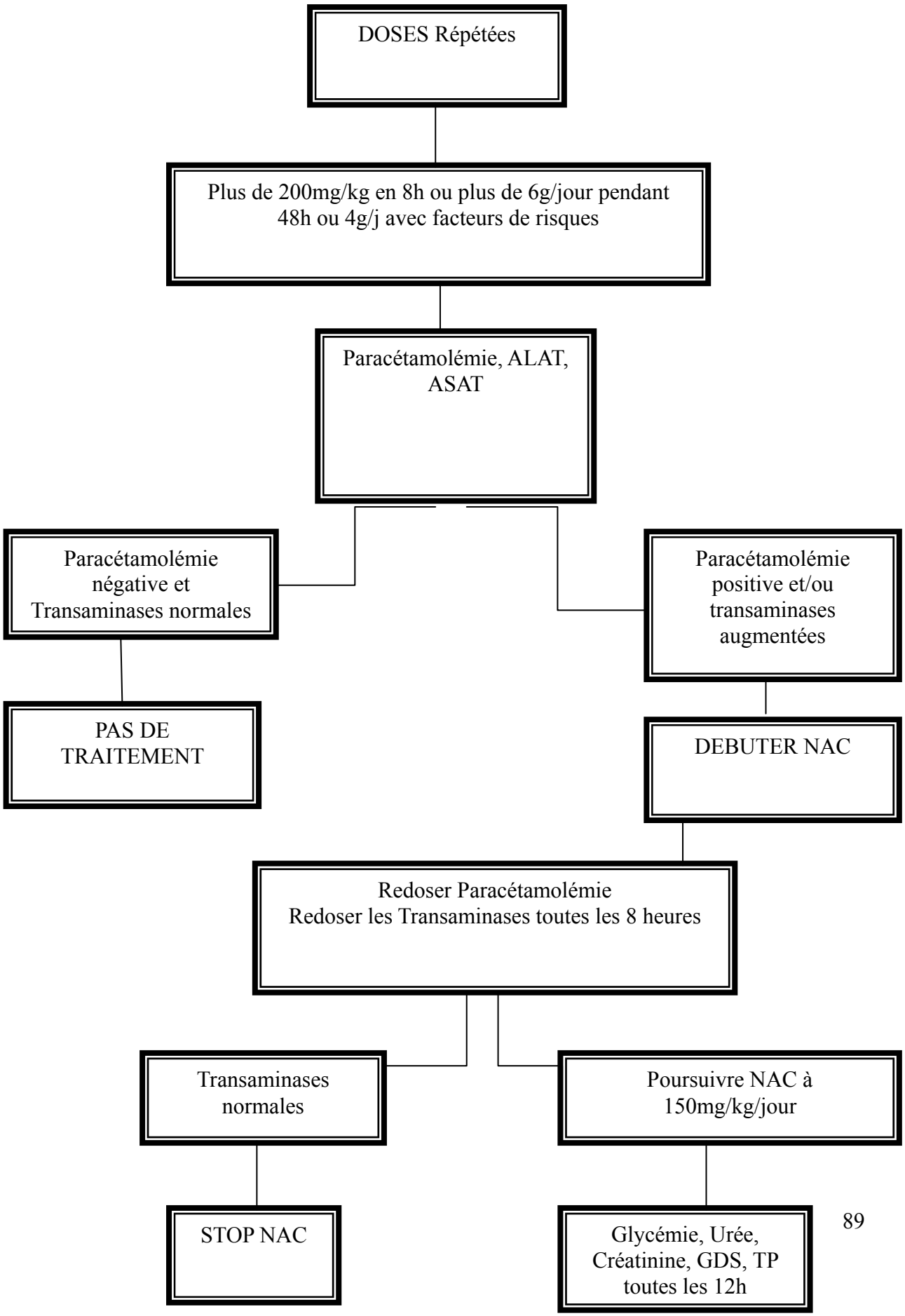
Dans notre étude, on retrouve 40 ingestions supra thérapeutiques dans le cadre d'automédication, soit 12 % des intoxications au paracétamol. Au total cinq patients ont été hospitalisés (deux à l'USCM, un à l'UHCD et deux à l'UAUP). Trois patients ont présenté une cytolyse hépatique d'évolution favorable sous traitement. Le traitement spécifique a été débuté chez 17 patients, dont 2 selon un protocole complet. Mais selon les recommandations actuelles [87], seul cinq patients entraient dans les critères de mise en route d'un traitement spécifique.
Il est important de noter que le dosage de paracétamol reste essentiel dans la prise en charge de ce type d'intoxication : Un patient âgé de 18 ans, sans antécédent particulier, ayant ingéré 7 g de paracétamol pour céphalées (en moins de 2 heures) 12 heures avant son admission avait une paracétamolémie initiale en zone toxique sans cytolyse. Le traitement est alors débuté 3 heures après son entrée hospitalisation à l'UHCD ; la deuxième paracétamolémie était encore en zone toxique sans cytolyse. Par contre à la 33ème heure apparition d'une cytolyse avec des ASAT et ALAT> 100UI/l, le traitement a alors été poursuivi pendant 48 heures. Il a ensuite été admis à l'UAUP, l'évolution clinique a été favorable, à sa sortie il lui a été déconseillé de reprendre du paracétamol.

Il conviendrait de sensibiliser les chirurgiens-dentistes sur la prise en charge de la douleur en raison du risque de surdosage au paracétamol. Au mieux, informer le patient des risques de surdosage au paracétamol en cas de douleur persistante, par la permanence de soins (Medigarde, centre 15)

VI LIMITES STATISTIQUES

Un certain nombre de nos résultas ne sont pas statistiquement significatifs mais méritent d'être évalués dans le cadre d'une étude prospective multicentrique (régionale par exemple) appuyée par une fiche de recueil standardisée des données. Ceci étant désormais facilité par la relative homogénéité des logiciels métiers utilisés aux urgences en 2012 grâce aux quels des formulaires de recueil peuvent être intégrés aisément.

-Figure 28 : CAT en cas d'ingestions suprathérapeutiques répétées de paracétamol.



CONCLUSION

Le paracétamol est actuellement l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus vendus. Malheureusement, sa toxicité est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire iatrogène. En France, ces intoxications volontaires représentent un coût pour la société et sont un problème de santé publique.

Au total sur les 342 intoxications étudiées, on ne dénombre aucun décès, ni aucune transplantation hépatique.

Les facteurs de risque de survenue d'une cytolyse hépatique et/ou indicateur de potentiel évolutif ont été définis comme étant :

- Dose supposée ingérée> 8 g,
- délai entre l'intoxication est l'admission> 8 heures,
- délai de prise en charge entre l'admission et le début du traitement > 90 minutes,
- paracétamolémie initiale supérieur à la courbe du nomogramme de Prescott,
- âge supérieur à 65 ans,
- alcoolisme chronique

Globalement, la prise en charge des intoxications au paracétamol aux urgences du CHU de Nancy, est conforme aux recommandations actuelles. Par contre, on peut encore améliorer cette prise en charge, sur quelques points particuliers :

- Le délai entre l'admission et la mise en du traitement : il doit être court et < à 1 h en particulier pour les patients qui se présentent tardivement (supérieur à 8 heures)

- La durée du traitement : on constate que le traitement NAC est poursuivi de manière injustifiée en particulier chez les patients qui se présentent précocement aux urgences après l'intoxication (inférieur à 4 heures). Alors que pour cette catégorie, l'utilisation du charbon activé a fait ses preuves, il diminue l'incidence de l'hépatotoxicité, et requiert une moindre quantité de NAC intraveineux [59] (Aucun patient n'a bénéficié d'une épuration digestive par le charbon activé)

- L'orientation à la sortie des urgences : avant tout orientation en milieu psychiatrique, il serait préférable que les patients ayant bénéficié d'un traitement soient hospitalisée à l'UHCD, tout en s'assurant de l'absence d'évolution vers une cytolyse hépatique. La seconde option est un renforcement du partenariat avec ces services sur le plan du suivi somatique (prise en charge directe ou consignes formalisées).

Le concept du traitement « adapté au patient » a pris de plus en plus d'importance ces dernières années. Il est orienté sur des paramètres cliniques au lieu d'une seule et même durée de traitement pour tous les patients. La base décisionnelle de la fin du traitement doit être la fin du métabolisme du paracétamol et l'arrêt de l'ascension des transaminases. [134] [135]

ANNEXES

INDEX DES FIGURES :

Figure 1 : Métabolisation du paracétamol…… p23

Figure 2: Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage……... p28

Figure 3: Réserve de glutathion en fonction de la dose de paracétamol ingéré :…… p28

Figure.4 : Premier nomogramme de Rumack et Matthew …….. p36

Figure 5 : Dernier nomogramme de Rumack et Matthew …… p36

Figure.6 : Premier nomogramme de Prescott…….. p37

Figure.7 : Nomogramme de Prescott …… p37

Figure 8 : Nomogramme complémentaire de Silvotti et al…… p39

Figure 9 : Représentation du calcul de la variable Ψ ……...…. p39

Figure 10 : Présentation du système MARS…… p48

Figure 11 : Répartition par tranche d'âge du nombre de cas d'intoxication au paracétamol…….. p59

Figure 12: Répartition annuelle des intoxications au paracétamol selon le sexe… p60

Figure 13 : répartition du nombre d'intoxications au paracétamol en fonction du sexe et de l'âge……. p60

Figure 14 : Quantité ingérée selon les tranches d'âges…….. p61

Figure 15 : Quantité ingérée selon le sexe……. P61

Figure 16 : Répartition des intoxications : Paracétamol seul ou en association avec ou sans médicaments et toxiques associés……. P62

Figure 17 : Evolution annuelle des signes cliniques…….. p64

Figure 18 : Délai de prise en charge aux Urgences, en fonction du délai entre intoxication et admission…… p67

Figure 19 : Traitement complet en fonction du délai de prise en charge……. P67

Figure 20 : Traitement interrompu en fonction du délai de prise en charge…… p68

Figure 21 : Absence de traitement spécifique en fonction de la DSI…… p69

Figure 22 : Orientation après passage aux Urgences pour l'ensemble de l'échantillon. P71

Figure 23 : Evolution du temps passé aux Urgences…… p71

Figure 24 : Evolution du bilan hépatique chez le patient 1…….. p73

Figure 25 : Evolution du bilan hépatique chez le patient 2…… p74

Figure 26 : Evolution du risque de cytolyse hépatique en fonction de la DSI.. p76

Figure 27 : Evolution du risque de survenue d'une cytloyse hépatique en fonction du délai entre intoxication et initiation du traitement spécifique…… p78

Figure 28 : CAT en cas d'ingestions suprathérapeutiques répétées de paracétamol p91

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères du King's College (KCC)……. P49

Tableau 2 : Evolution et incidences des intoxication au paracétamol aux Urgences du CHU de Nancy de 2007 à 2011…….. p58

Tableau 3 : Présentation des antécédents médicaux observés dans notre échantillon.. p63

Tableau 4 : Particularités de la mise en route du traitement NAC…….. p65

Tableau 5 : Délai entre intoxication et admission……..……..…….. p66

Tableau 6 : Temps moyen de passage aux Urgences…….. p71

Tableau 7 : Paracétamolémie en zone critique, et risque de survenue d'une cytolyse hépatique en analyse bivariéé et multivariée…… p79

Tableau 8 : DSI et risque de survenue d'une cytolyse hépatique……. P81

Tableau 9 : Indication de la N-acétylcystéine en fonction de la situation…… p89

BIBLIOGRAPHIE:

[1] LE Garrec S., Burnat P., Ghentes P.
Le Paracétamol Lyon Pharmaceutique, 1994;45,4:227-242

[2] Lechat P., Lagier G., Boiteau J. Le Paracétamol Thérapie 1978;33:551-85

[3] Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007;11(3):525–48

[4]Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminopheninduced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42(6):1364–72.

[5] Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. Med Clin North Am. 2005;89(6):1145–59.

[6] Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. J Hepatol. 2009;50(2):306–13.

[7] Mac Gilveray (I.J), Mattock (G.L.)Some factors affecting the absorption of paracetamol
J Pharm Pharmacol 1972;24:615-9

[8] banque de données informatisées et automatisées sur les médicaments
http : //www.biam.fr/substance/paracétamol.asp

[9] dictionnaire VIDAL Pro 2011 en ligne
www.vidalpro.net

[10] Lechat P.,Kisch R. Le paracétamol-actualisation des connaissances en 1989
Thérapie 1989 ; 44:337-54

[11] Kahela P., Laine E., Anttila M.A comparison of the bioavailability of paracetamol from a fatty and a hydrous suppository base and the effect of storage on the absorption in man
Drug Dev Indust Pharm 1987 ; 13:213-24

[12] Clements J.A., Critchley J.A.J.H., Prescott L.F.
The role of sulfate conjugation in the metabolism and disposition of oral and intraveinous paracetamol in man. **Br J Clin Pharmac 1984 ; 18:481-5**

[13] Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. Goldfrank's *Toxicologic Emergencies. 7th edition.* New York: Mc Graw Hill; 2002. p.480–501.

[14] Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie award lecture. Cyp2e1.
Drug Metab Dispos.2007;35(1): 1–8.

[15]AL.Jones,P.Lheureux *Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol*
Rean Urg 1998 ; 7:643-658.

[16] R.Grenot. *Le dosage de la paracétamolémie dans les intoxications médicamenteuses*

volontaires .thèse pour le doctorat en médecine Lille 2002

[17] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349(5):474– 85

[18] 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.

[19]L.E.Schmidt,T.T.Knudsen,K.Dalhoff,F.Bendtsen Effect of paracetamol Poisoning on international normalized ratio The Lancet 2003 ; 361:429-430

[20] Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. Handb Exp Pharmacol. 2010;(196):369–405.

[21] L.H, L.B Seef, HJ.Zimmermann Apparent potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol.Ann Inter Med (letter) 1980 ; 92:511

[22] Armour A., Slater S.D. Paracetamol cardiotoxicity.
Postgrad Med J. 1993 ; 69 (807) : 52 -54.

[23] Dancocks A. Paracetamol cardiotoxicity. Postgrad Med J. 1993 ; 69 (814) : 661.

[24] 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.

[25] Baudouin S.V., Howdle P. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. Thorax. 1995 ; 50 : 399-402.

[26] Rousell R. Methaemoglobinaemia and Paracetamol. BMJ. 1968 ; 4 : 390.

[27] Thornton J.R., Losowsky M.S. Fatal variceal haemorrhage after paracetamol overdose.
Gut. 1989; 30 : 1424-5.

[28] 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.

[29] Davidson D.G., Eastham W.N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol.
BMJ.1966 ; 2 (5512) : 497-499.

[30] Record C.R., Iles R.A. et al. Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure.
Gut. 1975 ; 16 : 144-9.

[31] Burton D. R., Theodore W.P. Acetaminophen induced acute kidney injury. [En ligne].
Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 20 Septembre 2012)

[32] Patel F. The fatal paracetamol dosage-how low can you go ? Med Sci Law. 1992 ; 32 (4) : 303-310.

[33] 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.

[34] Guarner F., Hughes R.D. Renal function in fulminant hepatic failure: haemodynamics and renal prostaglandins. Gut. 1987 ; 28 : 1643-7.

[35] LS.Eriksson, U.Broome, M.Kalin, M Lindholm Heepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. J intern Med 1992 ; 231:576-70

[36] G.P.Bray, C.Mowat, D.F.Muir, J.M.Tredger, R.Williams The effect of chronic Alcohol Intake on Prognosis And Outcome in Paracetamol Overdose
Human and Experimental Toxicology 1991 ; 10:435-438

[37] Buckley NA, Srinivasan J. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism? A case for.
Drug Saf 2002;25:619—24.

[38] Dargan PI, Jones AL. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism? A case against. Drug Saf 2002;25:625—32.

[39] Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 2002;35:876—82.

[40] Ali FM, Boyer EW, Bird SB. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. Alcohol 2008;42:213—8.

[41] Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2002. p.480–501.

[42] Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose.
Aliment Pharmacol Ther 2002;16:707—15.

[43] Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen over dose patients treated with N-acetylcysteine.
Ann Emerg Med 2005;46:263—71.

[44] P.I.Dargan, A.L.Jones .Acetaminophen poisoning :an update for the intensivist
Critical care 2002 ; 6:108-110

[45] Smith SW, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. Ann Pharmacother. 2008;42(9):1333–9. 2

[46] Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007;11(3):525–48.

[47] Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol.
Am J Ther. 2005;12(1):56–66.

[48] Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol in the alcoholic patient: a systematic review. Am J Ther. 2000;7(2):123–34.

[49] Schwartz EA, Hayes BD, Sarmiento KF. Development of hepatic failure despite use of intravenous acetylcysteine after a massive ingestion of acetaminophen and diphenhydramine.
Ann Emerg Med. 2009;54(3):421–3.

[50] Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2002. p.480–501.

[51] Smith SW, Howland MA, Hoffman RS, Nelson, Bond MD. Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(2):149–52. 20

[52] Testud F., Descotes J. Pour un usage rationnel du N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol. JEUR. 2003 ; 16 : 74-79.

[53] Larocque A., Bailey B. Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol: où en sommes-nous en 2010? Réanimation. 2010 ; 19 : 545-51.

[54] 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.

[55] Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen over dose patients treated with N-acetylcysteine.
Ann Emerg Med 2005;46:263—71.

[56] Sivilotti ML, Good AM, Yarema MC, Juurlink DN, Johnson DW. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure.
Clin Toxicol (Phila) 2005;43:229—34.

[57] Bond GR. Acetaminophen protein adducts: a review. Clin Toxicol (Phila) 2009;47:2—7.

[58] Vale J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Lancet. 1995 ; 346 : 547-552.

[59] Heard K., Dart R. Acetaminophen poisoning in adults treatment. [En ligne]. Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 12 Septembre 2012).

[60] 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.

[61] 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.

[62] Tournoud C., Nisse P. et al. Antidotes aux urgences. JEUR. 2006 ; 19 : 43-50.

[63] Prescott L.F., Park J., Proudfoot A.T. Letter: Cysteamine for paracetamol poisoning.
Lancet. 1976 ; 1 (7955) : 357.

[64] Vales J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning.
Lancet 1995 ; 346 : 547- 552.

[65] Greene S.L., Dargan P.I. et al. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell.
Postgrad Med J. 2005 ; 81 : 204-16.

[66] Lieber S.C., Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects-an introduction. Am J Clin Nutr. 2002 ; 76 : 1148S-1150S.

[67] 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.

[68] Danel V., Tournoud C. et al. Antidotes. Medecine Urgence. 2007 ; 25 : 030-A-30.

[69] Harrisson P.M. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. BMJ. 1991 ; 303 : 1026-1029.

[70] Penna A., Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. Br J Clin pharmacol. 1991 ; 32 : 143-149

[71] Wallace C., Dargan P., Jones A. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. Emerg Med J . 2002 ; 19 (3) : 202-205.

[72] Dargan P.I., Jones A.L. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist.
Crit Care Med. 2002 ; 6 : 108-110.

[73] 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.

[74] Bray G.P. Liver failure induced by paracetamol. BMJ. 1993 ; 306 : 157-158.

[75] Tucker Jr. protocoles validés de traitement par NAC
Ped Emerg Care 1998 ; 14:424-426

[76] Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot FT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning.
BMJ. 1979; 2: 1097–1100.

[77] Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence,
diagnosis and management in 416 patients. Pediatrics. 1978; 62: 898–903.

[78] Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clarck RF. A prospective evaluation of shortened course oral Nacetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning.
Ann Emerg Med. 2007; 50: 280–281.

[79]. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol.
Ann Emerg Med. 1991; 20: 1058–1063.

[80] . Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams
R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. N Engl JMed. T991; 324: 1852–1857.

[81] P.Dargan, A.Jones Managment of paracetamol poisoning
TRENDS in Pharmalogical Sciences Vol 24 N°4 April 2003 ; 154-157

[82] Prescott L.F. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning.
Ann Emerg Med. 2005 ; 45 : 409-413.

[83] Kennon J., Heard M.D. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning.
N Engl J Med. 2008 ; 359 : 285-292.

[84] Zagagnoni, Testud F. Intoxication aiguë par le paracétamol: données actuelles sur la prise en charge. Vigitox. 2006 ; 30.

[85] Megarbane B., Khennoufi N., Buisine A. et al. Quel effet propre sur le taux de prothrombine de la N-acétylcystéïne administrée pour intoxication au paracétamol ?
JEUR. 2008 ; 21 (suppl 1) : A82- A82.

[86] Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. N Engl J Med 1997;337:1112—7.

[87] Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. Ann Emerg Med 2004;44: 393—8.

[88] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349(5):474– 85.

[89] Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., et al. Acute liver failure.
Lancet. 2010 ; 376 (9736) : 190- 201.

[90] Fontana R.J. Acute Liver Failure including Acetaminophen Overdose.
Med Clin North Am. 2008 ; 92 : 761-794.

[91] Laterre P.F. Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation.
Réanimation. 2001 ; 10 : 418-425.

[92] Ichai P., Samuel D. Transplantation hépatique pour hépatite fulminante.
Gastroenterol Clin Biol. 2009 ; 33 : 51-60.

[93] O'leary J.G., Lepe R., Davis G.L. Indications for liver transplantation.
Gastroenterology. 2008 ; 134 (6) : 1764-1776.

[94] Goldberg E., Chopra S. Acute liver failure: definition, etiology and prognostic. [En ligne] Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 26 Aout 2012).

[95] O'grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes.
Lancet.1993 ; 342 : 273-275.

[96] 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.

[97] Bernuau X., Benhamou J.P. Classifying acute liver failure. Lancet. 1993 ; 342 : 252-253.

[98] Jalan R., WM O Damink S. et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. Lancet. 1999 ; 354 : 1164-1168.

[99] Payen J.F., Fauvage B., Lavagne P., Falcon D. Traitement de l'oedème cérébral. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS et Sfar 2001 : 651-676.

[100] Tirot P., Harry P., Bouachour G., Alquier P. Epuration extrarénale en toxicologie. Réanimation Urgences. 1993 ; 2 (1) : 27-37.

[101] 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 2012)

[102] 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.

[103] Saliba F., Nouvelles techniques d'épuration extra-hépatique. [En ligne]. Disponible sur www.jarp.fr/Doc/JRP08/7-Saliba.pdf (consulté le 14 septembre 2012)

[104] 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.

[105] Grypioti A.D., Platelet-activating factor inactivator enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. Dig Dis Sci. 2007 ; 52 : 2580-2590.

[106] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM,Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439—45.

[107] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. Crit Care Med 2003;31:299—305.

[108] Schmidt LE, Larsen FS. Blood lactate as a prognostic marker in acetaminophen-induced acute liver failure. Hepatology 2003;37:1199—201.

[109] Schmidt LE, Ott P, Tygstrup N. Galactose elimination capacity as a prognostic marker in patients with severe acetaminophen-induced hepatotoxicity: 10 years' experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:418—24.

[110] Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. Hepatology 2007;45:789—96.

[111] Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology 1986;6:648—51.

[112] Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. Hepatology 1996;23:1507—11.

[113] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464—70.

[114] Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation.

Liver Transpl 2001;7:567—80.

[115] Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure.
Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:339—45.

[116] Bernal W, Auzinger G, Wendon J. Prognostic utility of the bilirubin lactate and etiology score. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:249.

[117] Mitchell I, Bihari D, Chang R, Wendon J, Williams R. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. Crit Care Med 1998;26:279—84.

[118] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. Crit Care Med 2003;31:299—305.

[119] 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.

[120] Mégarbane B., Alazia M., Baud F. Intoxication grave de l'adulte : Epidemiologie, définition, critères d'admission en réanimation. Réanimation. 2006 ; 15 (5) : 354-363.

[121] Rey C., Ajzenberg N. et al. Insuffisance hépatocellulaire aigue au paracétamol: faut-il prolonger la durée du traitement par la N-acétylcystéine. Arch pediatric. 1995 ; 2 : 662-665.

[122]. Skoulis NP, James RC, Harbison RD, Roberts SM. Depression of hepatic glutathione by opioid analgesic drugs in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1989; 99: 139–147.

[123]. Ellington SP, Rosen GM. Codeine-mediated hepatotoxicity in isolated rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 1987; 90:156–165.

[124]. Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. Nephron 1988; 50: 55–6.

[125]. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. Ren Fail 2005; 27:381–3.

[126] von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases.
Clin Toxicol (Phila) 2005; 43: 31–7.

[127]. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function.
Am J Kidney Dis 1996; 28: S3–6.

[128] Schwartz EA, Hayes BD, Sarmiento KF. Development of hepatic failure despite use of intravenous acetylcysteine after a massive ingestion of acetaminophen and diphenhydramine.
Ann Emerg Med. 2009; 54(3):421–3.

[129] Wolf SJ, Heard K, Sloan EP, Jagoda AS. American college of emergency physicians. Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. Ann Emerg Med. 2007;50: 292–313.

[130]Adnet F., Atout S., Galinski M., Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. Réanimation. 2005 ; 14 (8) : 721-726.

[131] Dubé P.A., Pharm. B., Sc. M. Protocole de traitement des intoxications l'acétaminophène Institut national de santé publique du Québec. [En ligne]. Disponible sur http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/protocole-de-traitement-de lintoxication-alacetaminophene.aspx (consulté le 17 Juillet 2012).

[132] Megarbane B., Deye N. et al. Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. Réanimation. 2007 ; 16 : 632-642

[133] Schmidt LE.Age and paracetamol self-poisoning.GUT.2005 ; 54 :686-690.

[134] Schmidt LE, Dalhoff K. hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol empoisonment. Aliment Pharmacol Ther 2004 ; 20 (2) : 173-9

[135] Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? Pharmacotherapy. 2003; 23(8):1052–9.

[136] Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration.
Ann Emerg Med. 2007; 50(3):280–1.

VU

NANCY, le **9 octobre 2012**
Le Président de Thèse

Professeur P.E. BOLLAERT

NANCY, le **11 octobre 2012**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/*5068*

NANCY, le **22 octobre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT