

SITE WEB :
<http://www.inspq.qc.ca/ctq>

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication de la Direction de la toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec
et du Centre Anti-Poison du Québec

ÉDITORIAL

INTOXICATION CHRONIQUE PAR L'ACÉTAMINOPHÈNE

À chaque année, l'acétaminophène est la cause d'un nombre important d'intoxications tant aiguës que chroniques. Ces intoxications peuvent être aussi bien accidentelles qu'intentionnelles. Bien que la plupart des intoxications rapportées soient le fait d'ingestion massive d'une quantité importante d'acétaminophène, l'intoxication consécutive à l'ingestion de doses répétées est relativement fréquente.

L'intoxication chronique peut faire suite à l'administration erronée de doses supratherapeutiques d'acétaminophène, à la prise simultanée de plusieurs médicaments contenant de l'acétaminophène ou encore, à l'ingestion volontaire de doses trop élevées d'acétaminophène dans le but de soulager des douleurs importantes. Enfin, chez des patients prédisposés, l'ingestion de doses thérapeutiques ou s'en rapprochant peuvent, selon certains auteurs, entraîner une insuffisance hépatique aiguë (1, 2).

L'insuffisance hépatique aiguë secondaire à la consommation d'acétaminophène peut survenir tant chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant, peu de décès consécutifs à l'intoxication aiguë par l'acétaminophène ont été rapportés dans la littérature. Par contre,

de nombreux cas d'hépatotoxicité et plusieurs décès ont été rapportés suite à l'usage répété de doses thérapeutiques ou supratherapeutiques d'acétaminophène (3). L'administration répétée de doses supratherapeutiques d'acétaminophène a même été désignée sous le terme « Silent Killer » ou « Tueur silencieux » (4).

Les facteurs de risque de l'intoxication chronique par l'acétaminophène sont multiples : âge, dose totale d'acétaminophène, fréquence d'administration, durée d'administration de doses supratherapeutiques, maladie en cours (maladie fébrile), jeûne, usage simultané de médicaments inducteurs du cytochrome P-450, alcoolisme, affection hépatique sous-jacente et prédisposition génétique particulière.

Ainsi, Miles *et al* ont identifié 9 patients référés à leur centre de transplantation au cours d'une période de 13 ans, qui avaient été exposés à des doses répétées d'acétaminophène. Pour 8 de ces patients, l'ingestion d'acétaminophène était le seul facteur de risque d'insuffisance hépatique fulminante. Tous avaient souffert d'affections prodromiques avec vomissements, état de jeûne ou les deux et avaient reçu des doses

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL
L'intoxication chronique par l'acétaminophène..... 1

TOXICOLOGIE CLINIQUE
Intoxication à l'acétaminophène:
quand s'inquiéter?..... 3

d'acétaminophène variant de 20 à 200 mg/kg/jour pendant 4 à 21 jours. L'un d'eux avait même une histoire d'exposition à des doses aussi faibles que 20mg/kg/jour pendant 7 jours. Chez les trois autres patients, la chimiothérapeute pour un sarcome d'Ewing, un traitement par acide valproïque et une infection par le virus Epstein-Barr peuvent avoir contribué (5).

Bauer et al rapportent le cas d'une fillette de 5 ans, antérieurement en bonne santé, admise pour une amygdalotomie et qui a reçu comme analgésie post-opératoire, un suppositoire d'acétaminophène aux 3 heures pour un total de 17 doses, soit 222 mg/kg/jr. Après 60 heures, elle a développé une insuffisance hépatique fulminante et elle est décédée moins de 72 heures après la première dose d'acétaminophène (6).

La maladie fébrile semble donc être un facteur associé dans le développement d'hépatotoxicité consécutive à l'administration chronique d'acétaminophène. Outre l'étude de Miles, Alonso *et al* rapportent 7 cas d'insuffisance hépatique fulminante survenus chez des enfants au cours d'une période de 7 mois. Tous étaient antérieurement en bonne santé et ont souffert d'une maladie fébrile intercurrente. Tous ont aussi reçu des doses thérapeutiques d'acétaminophène pour des périodes d'au moins 48 heures avant le début de l'encéphalopathie. Un patient est décédé et les 6 autres ont récupéré sans séquelles (7).

Étant donné les millions d'enfants atteints de maladies fébriles traités avec l'acétaminophène, il semble cependant peu probable que la fièvre à elle seule constitue une condition suffisante pour le développement d'une insuffisance hépatique associée à l'acétaminophène. Alonso *et al* croient cependant que la

maladie fébrile ou l'infection virale pourrait diminuer le seuil pour l'atteinte hépatique lors d'ingestion d'acétaminophène (1).

Chez l'enfant et chez l'adulte, des études portant sur l'ingestion d'acétaminophène suggèrent que la malnutrition entraîne une augmentation du risque de développement d'insuffisance hépatique induite par l'acétaminophène. Whitcomb *et al* ont associé le jeûne et l'hépatotoxicité chez des adultes ayant ingéré de façon chronique des doses quotidiennes supérieures à 4g (8).

Des doses thérapeutiques d'acétaminophène peuvent entraîner des dommages hépatiques si elles sont associées avec des inducteurs du cytochrome P-450 conduisant à l'augmentation de la production de métabolite toxique, ou interférant avec le mécanisme de protection en diminuant le glutathion disponible. L'éthanol augmenterait les risques de dommages hépatiques via ces deux mécanismes (9). L'administration simultanée de médicaments inducteurs du cytochrome P-450 et la présence d'affections hépatiques sont aussi associées à une augmentation du risque d'hépatite toxique induite par l'acétaminophène.

Il est donc très important de considérer la possibilité d'une intoxication chronique par l'acétaminophène chez les patients se présentant avec une maladie fébrile, léthargie, des vomissements, une encéphalopathie et qui ont été traités avec de l'acétaminophène. Contrairement à l'intoxication aiguë, les dosages d'acétaminophène ne sont pas fiables et ne peuvent être corrélés à l'état clinique. Les concentrations plasmatiques d'acétaminophène chez les patients intoxiqués de façon chronique sont généralement moins élevées que chez les patients ayant ingéré une dose

massive unique. On ne peut donc se fier au nomogramme de Rumack-Matthew pour estimer le risque d'hépatotoxicité chez ces patients.

Les transaminases et le RIN peuvent ou non être élevés chez les patients ayant ingéré des doses répétées d'acétaminophène; cela dépend de la durée d'administration du médicament et du délai depuis l'ingestion de la dernière dose.

À l'heure actuelle, on recommande que l'administration d'acétylcystéine soit être débutée chez tous les patients ayant ingéré des doses supérieures à 150 mg/kg/j pendant plusieurs jours et qui ont des concentrations sériques résiduelles d'acétaminophène. Les transaminases et le RIN feront l'objet d'un contrôle 24 heures après l'ingestion de la dernière dose d'acétaminophène. Le traitement par la N-acétylcystéine pourra alors être interrompu si les ceux-ci sont demeurés normaux.

Le Centre Anti-poison du Québec révisé actuellement les critères d'administration de la N-acétylcystéine dans le contexte d'intoxications chroniques. De nouveaux critères pourraient donc être publiés dans un avenir rapproché.

Lyse Lefebvre,
pharmacienne

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Lee WM., 1993. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 329: 1862-1872
- (2) Nolan CM, Sandblom RE, Thummel KE, Slattery JT, Nelson SD, 1994.

Hepatotoxicity Associated with Acetaminophen Usage in Patients Receiving Multiple Drug Therapy for Tuberculosis. *Chest* 105:408-411

(3) Stajnkrycer MJ, Bond GR, 2001. Chronic Acetaminophen Overdosing in Children: Risk Assessment and Management. *Opin Pediatr* 13:177-182

(4) Pershad J, Nichols M, King W, 1999. 'The Silent Killer': Chronic Acetaminophen Toxicity in a Toddler. *Pediatr Emerg Care* 15:43-46

(5) Miles FK, Kamath R, Dorney SFA *et al*, 1999. Accidental Paracetamol Overdosing and Fulminant Hepatic Failure in Children. *Med J Austr*, 171:472-475

(6) Bauer M, Babel B, Giessen H *et al*, 1999. Fulminant Liver Failure in a Young Child Following Repeated Acetaminophen Overdosing. *J Forensic Sci*, 44:1299-13036)

(7) Alonso EM, Sokol RJ, Hart J *et al*, 1995. Fulminant Hepatitis Associated with Centrilobular Necrosis in Young

Children. *J Pediatr*, 127 :1907-1916

(8) Whitcom DC, Block GD, 1994. Association of Acetaminophen Hepatotoxicity with Fasting and Ethanol Use. *JAMA*, 272:1845-1850

(9) Gyamlani GG, Parikh CR, 2002. Acetaminophen Toxicity: Suicidal vs Accidental. *Crit Care*, 6:155-159

TOXICOLOGIE CLINIQUE

INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE: QUAND S'INQUIÉTER?

L'acétaminophène, en vente libre depuis 1960, est reconnu comme la première cause d'hépatite toxique (1,2). Cependant, l'acétaminophène comme tel n'est pas hépatotoxique. En dose thérapeutique, la majeure partie de l'acétaminophène (>90%) est glucuroconjuguee et sulfatée par le foie puis éliminée dans l'urine. La sulfatation prédomine chez les enfants d'âge préscolaire. Une petite proportion de l'acétaminophène est éliminée inchangée dans les urines et une autre est oxydée par le foie. Lors d'une intoxication, le mécanisme de conjugaison est rapidement saturé et une plus grande quantité d'acétaminophène est disponible pour être oxydée par les isoenzymes du cytochrome P-450 CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4 en un métabolite intermédiaire, le N-acétyl-*p*-benzoquinoneimine (NAPQI).

Initialement, le NAPQI est détoxifié principalement par le glutathion hépatique mais aussi par d'autres donneurs d'électrons. Le glutathion hépatique peut devenir déplété lors d'une intoxication sévère mais aussi pour diverses autres raisons. Quand le glutathion hépatique est déplété à plus de 30% de sa valeur normale, le NAPQI se lie aux protéines du cytosol et du réticulum endoplasmique dans les zones centro-lobulaires du foie, produisant une nécrose et la mort cellulaire.

Quels sont les facteurs prédictifs de cette hépatotoxicité lors d'une intoxication à l'acétaminophène et quand doit-on s'en inquiéter? Cet article tentera de répondre à ces deux questions afin de diminuer les inquiétudes des cliniciens et d'éviter des transferts inutiles.

QUELS PATIENTS SONT À RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ APRÈS UNE INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE?

Les facteurs les plus importants pour prédire le risque d'hépatotoxicité après une intoxication à l'acétaminophène sont non seulement la quantité ingérée mais aussi le délai entre l'ingestion et le début du traitement par l'antidote, la NAC (3). De plus, l'activité du cytochrome P-450, la concentration de glutathion hépatique et possiblement l'âge pourraient aussi être des facteurs impliqués (4).

QUANTITÉ D'ACÉTAMINOPHÈNE INGÉRÉE

La dose toxique d'acétaminophène est classiquement considérée comme étant >7.5 g chez l'adulte ou >150 mg/kg chez

l'enfant, bien qu'aucune étude n'ait validé ces valeurs; ces dernières ont cependant résisté au test du temps comme marqueurs sensibles d'hépatotoxicité (5). Cependant, dans la plupart des cas, il est difficile de se fier à la dose ingérée, l'histoire n'étant pas claire en raison de l'absence de témoin chez les enfants d'âge préscolaire ou d'un geste suicidaire chez les plus âgés. Les vomissements ajoutent à la difficulté d'évaluer la dose biodisponible. Dernièrement, la dose de 150 mg/kg chez les enfants d'âge préscolaire a été remise en question (6-8). Selon les résultats d'études récentes, il est probable que la dose toxique chez les enfants d'âge préscolaire serait supérieure à 200 mg/kg. Cette différence entre la dose toxique adulte et la dose toxique chez l'enfant serait causée par une plus grande efficacité du processus de sulfatation chez ces derniers (9). D'autres études seront probablement nécessaires pour valider ces résultats bien que certains reconnaissent déjà cette nouvelle dose toxique chez les enfants d'âge préscolaire.

Heureusement, on peut évaluer plus précisément la sévérité de l'intoxication en mesurant la concentration sérique de l'acétaminophène en relation avec le moment de l'ingestion. Le nomogramme de Rumack-Matthew en est un exemple concret (10). Les patients qui ont une concentration d'acétaminophène se situant au-dessus d'une ligne joignant 1324 $\mu\text{mol/L}$ (200 mg/L) à 4 heures et 41 $\mu\text{mol/L}$ (6,25 mg/L) à 24 heures sur un graphique semi-logarithmique, ont 60% de chance de développer une atteinte hépatique (ligne d'hépatotoxicité probable) s'ils ne sont pas traités. Cette hépatotoxicité se définit comme une élévation des transaminases au-dessus de 1000 UI/L (4). Pour tenir compte d'une marge d'erreur possible dans l'évaluation du dosage ou du délai

depuis l'ingestion, une ligne d'hépatotoxicité possible a été décrite. Cette ligne arbitraire est 25% inférieure à la ligne d'hépatotoxicité probable et passe par la ligne joignant 993 $\mu\text{mol/L}$ (150 mg/L) à 4 heures et 31 $\mu\text{mol/L}$ (4,69 mg/L) à 24 heures (4). Enfin, une troisième ligne, moins connue, décrit un risque d'hépatotoxicité de 90% sans traitement et joint 1987 $\mu\text{mol/L}$ (300 mg/L) à 4 heures et 62 $\mu\text{mol/L}$ (9,38 mg/L) à 24 heures (4). Même si cette notion a été récemment mise en doute, on considère qu'une concentration d'acétaminophène mesurée moins de 4 heures post-ingestion est sans valeur et ne peut être interprétée puisque l'absorption pourrait continuer (11,12). L'utilisation du nomogramme est limitée aux cas d'intoxications aiguës et son application aux produits à libération prolongée est controversée. Dans cette situation, il n'est pas clair si un seul dosage peut prédire efficacement le risque d'hépatotoxicité ou si un second dosage 4 heures après le premier est nécessaire (5). En attendant d'avoir plus de données, la deuxième approche est probablement préférable et le traitement de tout patient ayant une concentration au-dessus de la ligne d'hépatotoxicité possible doit être institué chez un patient qui a ingéré un produit à libération prolongée.

Délai entre l'ingestion et le traitement

Si la concentration d'acétaminophène déterminée à l'arrivée du patient à l'hôpital peut prédire jusqu'à un certain point quels patients développeront une hépatotoxicité si un traitement n'est pas amorcé, le délai entre l'ingestion et le début du traitement avec la NAC, est le facteur le plus important pour prédire le risque d'hépatotoxicité chez les patients traités (3). Il est clair que si la NAC est débutée rapidement, c'est-à-dire 10 heures ou moins après l'ingestion, le

risque de développer une hépatotoxicité (transaminases supérieures à 1000 UI/L) est inférieure à 10%, et ce, quelle que soit la concentration de l'acétaminophène à l'arrivée (13,14). Cependant, si la NAC est débutée plus de 10 heures après l'ingestion, le risque de développer une hépatotoxicité est plus important mais tout de même inférieur au risque d'hépatotoxicité si aucun traitement n'était amorcé. L'efficacité relative des différents protocoles d'administration de la NAC (21 heures IV, 48 heures IV ou 72 heures PO) pour réduire l'hépatotoxicité chez les patients se présentant tardivement (plus de 10 heures post-ingestion) est discutable mais il semble que le protocole de 21 heures soit légèrement moins efficace que celui de 48 heures ou celui de 72 heures (13). Une étude récente a cependant remis ces données en question. (14). Une très grande étude rétrospective multicentrique canadienne est actuellement en cours et tentera de répondre une fois pour toutes à cette question.

Activité du cytochrome P-450

N'importe quelle condition pouvant stimuler l'activité des isoenzymes du cytochrome P-450 impliquées dans l'oxydation de l'acétaminophène peut éventuellement augmenter le risque d'hépatotoxicité (15). Ceci inclut les patients alcooliques et ceux qui prennent de façon chronique des médicaments comme les anticonvulsivants et l'isoniazide (3-5). L'ingestion aiguë d'alcool est un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P-450 et est donc un facteur protecteur relatif dans l'intoxication à l'acétaminophène même chez les patients alcooliques (3).

Concentration de glutathion hépatique

Le glutathion hépatique étant la principale substance impliquée dans la détoxification du NAPQI, n'importe quelle circonstance qui en diminue la quantité basale peut augmenter la toxicité de l'acétaminophène. Ceci inclut une diète pauvre en protéines comme chez les patients anorexiques, les jeûnes prolongés ou l'alcoolisme (3,5).

Âge

En raison de la différence dans la conjugaison mentionnée précédemment, les enfants d'âge préscolaire sont à plus faible risque d'hépatotoxicité, tous les autres facteurs étant égaux.

À QUEL MOMENT L'HÉPATOTOXICITÉ À L'ACÉTAMINOPHÈNE APPARAÎT-ELLE ?

Au début, les patients peuvent être asymptomatiques, quoique certains puissent avoir des symptômes non spécifiques comme nausées, vomissements et anorexie (5). Durant cette période, le diagnostic ne peut être fait que si on mesure la concentration sérique de l'acétaminophène. Après 24 heures, les symptômes deviennent plus importants et peuvent être accompagnés de douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen (5). Habituellement, ce n'est que plus de 24 heures post-ingestion que les transaminases peuvent augmenter et elles seront élevées dans tous les cas avant 36 heures. Cependant, une étude récente portant sur l'évaluation des AST lors d'une intoxication à l'acétaminophène a montré que 11 des 19 patients (58%) qui se sont présentés dans un centre hospitalier 24 heures ou moins après l'ingestion et qui ont été traités avec la NAC, avaient une augmentation des AST au cours des premières

24 heures (16). Par la suite, les tests de fonction hépatique comme la bilirubine et le coagulogramme devenaient aussi anormaux dans les cas les plus sévères.

Les transaminases augmentent progressivement pour atteindre leur maximum dans les 72 à 96 heures suivant l'intoxication, même si dans l'étude mentionnée précédemment, ce pic était atteint en dedans de 72 heures chez 18 des 19 patients (95%) (16). Si le patient récupère, il le fera après le quatrième jour dans les cas les plus sévères et la récupération pourra prendre plusieurs jours. Sinon l'insuffisance hépatique causera la mort, généralement plus de 72 heures après l'ingestion, même si des décès plus précoces sont possibles. Dans une étude portant sur 150 patients ayant développé une insuffisance hépatique provoquée par l'acétaminophène, 72 sont décédés. Aucun décès n'est survenu le premier jour suivant l'ingestion, 5 patients (7%) sont décédés au jour 2, 7 (10%) au jour 3, 26 (36%) au jour 4, 13 (18%) au jour 5, 5 (7%) au jour 6, 6 (8%) au jour 7, 3 (4%) au jour 8 et 7 (10%) après le jour 8 (17).

QUELS SONT LES PATIENTS DÉVELOPPANT UNE HÉPATOTOXICITÉ DONT IL FAUT S'INQUIÉTER ET POUR LESQUELS IL FAUDRAIT CONSIDÉRER UNE GREFFE HÉPATIQUE?

À quel moment faut-il s'inquiéter pour un patient qui se présente avec une élévation des enzymes hépatiques ou dont les enzymes hépatiques s'élèvent lors du traitement? Autrement dit, quels sont les signes de mauvais pronostic lors de l'intoxication à l'acétaminophène?

Si la NAC est débutée avant que les transaminases augmentent, on peut

considérer que le patient récupérera avec un traitement de support incluant l'antidote.

Cependant, qu'arrive-t-il lorsque en raison d'une présentation tardive, les transaminases sont déjà augmentées lorsque la NAC est débutée? Même dans cette situation, la plupart des patients vont récupérer avec le traitement de support incluant la NAC sans greffe hépatique. Quels sont donc les patients qui risquent de décéder si on ne procède pas à une greffe hépatique? Pour être utile, un facteur pronostic doit avoir une valeur prédictive positive élevée pour le décès afin d'éviter de procéder à des greffes hépatiques chez des patients qui survivraient de toute façon et une sensibilité assez élevée pour identifier le plus de patients possibles qui ne survivraient pas sans greffe.

En 1989, O'Grady *et al* ont publié une étude définissant des facteurs pronostics des patients avec insuffisance hépatique fulminante lors d'une intoxication à l'acétaminophène (19). Ces critères, qui déterminent quels patients bénéficieront d'une greffe lors d'une insuffisance hépatique fulminante associée à une intoxication à l'acétaminophène, ont été dérivés de l'étude de 310 patients traités entre 1973 et 1985 dans l'unité de soins intensifs d'hépatologie du King's College Hospital à Londres. Une régression logistique a identifié le pH artériel après réanimation liquidienne au moment de l'admission comme étant le meilleur facteur pronostic: taux de survie de 57% lorsque $\text{pH} > 7,45$, 42% avec $\text{pH} : 7,38-7,45$, 21% avec $\text{pH} : 7,30-7,37$ et 15% avec $\text{pH} < 7,30$. Dans un second groupe de 121 patients traités de 1986 à 1987, la présence soit d'un pH artériel $< 7,30$ après 2 heures de réanimation liqui-

dienne ou d'un temps de prothrombine > 100 secondes et une créatinine > 300 µmol/L chez les patients avec une encéphalopathie de grade III ou IV avait une sensibilité de 77% pour les décès. La mortalité des patients qui n'avaient pas ces indicateurs était de 11%. Il a été conclu que la présence de l'un de ces 2 indicateurs identifiait un groupe de patients intoxiqués à l'acétaminophène à risque de décès et que ces patients devraient être considérés pour une greffe hépatique. Ces critères, connus sous le nom de « critères de King's College », sont ceux qui sont reconnus pour déterminer les patients qui auront besoin d'une greffe hépatique lors d'une hépatite fulminante associée à l'acétaminophène.

Depuis ce temps, différentes études ont évalué les critères de King's College et

proposé de nouveaux critères. Récemment, une revue systématique incluant une méta-analyse a revu ces études (20). Les résultats de cette étude sont résumés au tableau 1. Les critères de King's College sont les meilleurs critères connus à ce jour, et bien que le score APACHE II semble prometteur, il n'a été évalué que dans une seule étude jusqu'à présent (20). Une étude parue au début 2002, non incluse dans la revue systématique, a évalué l'utilité des lactates pour identifier les candidats à la transplantation (21). Dans cette étude, un lactate supérieur à 3,5 mmol/L tôt après l'admission avait une sensibilité de 67% et une spécificité de 95% pour prédire le décès; les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient de 13 et 0,35, respectivement (21). Après la réanimation liquidienne, un lactate supérieur à 3,0 mmol/L avait une

sensibilité de 76% et une spécificité de 97% pour prédire le décès; les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient de 30 et 0,24, respectivement (21). En combinant ces critères de lactates, on identifiait plus rapidement les candidats à la transplantation qu'avec les critères du King's College (4 vs 10 heures, p=0.01) tout en conservant la même précision (21).

Il est important de réaliser que bien que la spécificité (92%) des critères du King's College soit adéquate, leur sensibilité (69%) n'est pas excellente (20). C'est donc dire qu'un bon nombre de patients n'ayant pas les critères de King's College vont décéder. Ainsi, il est important de faire attention aux patients n'ayant pas ces critères et qui présentent une hépatotoxicité importante. Aucune étude n'a caractérisé ces

Tableau 1. Comparaison des différents critères pour déterminer le besoin de transplantation hépatique chez les patients avec hépatite fulminante secondaire à l'acétaminophène (20).

Critères	Etudes incluses (n)	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif
Critères du King's College*	6	0.69 (0.63-0.75)	0.92 (0.81-0.97)	12.33	0.29
pH < 7,30	4	0.57 (0.44-0.68)	0.89 (0.62-0.97)	7.44	0.48
PT >100 sec + créatinine >300 µmol/L + encéphalopathie grade ≥ 3	3	0.55 (0.44-0.66)	0.94 (0.90-0.98)	7.30	0.48
PT > 100 sec	3	0.72 (0.63-0.79)	0.64 (0.57-0.70)	2.05	0.40
Créatinine >300 µmol/L	2	0.68 (0.58-0.77)	0.64 (0.52-0.74)	1.91	0.50
Score APACHE II > 15	1	0.81	0.92	16.4	0.19
Augmentation PT jour 4	1	0.41	0.90	4.1	0.66
Facteur V < 10%	1	0.83	0.52	1.73	0.33
Gc-globuline < 100 mg/L	1	0.30	1.0	infini	0.70

* Les critères du King's College sont: pH artériel <7.30 au moins 2 heures après une réanimation liquidienne initiale ou une combinaison de PT >100 sec + créatinine >300 µmol/L + encéphalopathie grade ≥3

Adapté avec permission de Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. A meta-analysis of prognostic criteria determining need for liver transplantation in patients with fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning. Crit Care Med 2003; 31: 299- 305.

patients ni comment ils peuvent être identifiés. Il est logique de croire que ce sont des patients qui remplissent les critères de transfert vers un centre de transplantation hépatique, ce dont nous discuterons plus loin. L'étude récente évaluant les lactates semble ouvrir une voie prometteuse. En effet, l'addition des lactates comme facteur pronostic augmente la sensibilité à 95% (21).

En outre, il est probable que les patients n'ayant pas les critères de King's College et décédant malgré tout, soient des patients qui se présentent tardivement, soit plus de 24 heures post-ingestion avec une atteinte hépatique déjà présente au moment d'amorcer le traitement avec la NAC, et qui ont une coagulopathie précoce très importante, une hypoglycémie, une insuffisance rénale, une oligurie ou des complications de l'insuffisance hépatique. On sait maintenant qu'ils ont aussi des lactates augmentés. Bien qu'imparfaits, les critères de King's College sont les seuls qui peuvent nous aider pour le moment.

Critères de transfert vers un centre de greffe hépatique

Un guide de la British Society of Gastroenterology, basé sur des opinions d'experts, suggère des indications de transfert dans les centres spécialisés des patients intoxiqués à l'acétaminophène ayant une hépatotoxicité sévère (22) :

- Jour 2 : pH artériel < 7,30, RIN > 3, encéphalopathie, créatinine > 200 µmol/L, hypoglycémie
- Jour 3 : pH artériel < 7,30, RIN > 4,5, encéphalopathie, créatinine > 200 µmol/L

- Jour 4: toute augmentation du RIN, encéphalopathie, créatinine > 250 µmol/L

Un guide clinique publié auparavant par O'Grady mentionne aussi l'oligurie durant n'importe quelle journée ou une thrombocytopenie au jour 2 (23).

Acidose métabolique sans élévation des transaminases

L'acidose métabolique est fréquemment rencontrée chez les patients présentant une hépatotoxicité secondaire à l'acétaminophène. Cette acidose métabolique associée à l'hépatotoxicité se présente habituellement tardivement, généralement plus de 24 heures post-ingestion. Cependant, il est important de noter qu'une acidose métabolique et un coma secondaire à une hyperlactatémie ont déjà été rapportés 3 à 4 heures après l'ingestion d'acétaminophène mais en absence d'hépatotoxicité (24). Dans ces cas, une dose extrêmement importante d'acétaminophène avait été ingérée (75–100 g chez un adulte ou 10 g chez un enfant) et était associée avec des concentrations sériques très élevées d'acétaminophène (> 5000 µmol/L) (23). Un cas clinique a déjà été publié dans le Bulletin d'Information Toxicologique (25). On reconnaît que le pronostic des patients est dépendant de la toxicité hépatique de l'acétaminophène : ainsi, les patients sans hépatotoxicité récupéreront sans séquelle malgré des pH inférieurs à 7,0.

Élévation du RIN sans élévation des transaminases

Il arrive à l'occasion qu'un patient présente une augmentation isolée du RIN lors d'une intoxication à l'acétaminophène, mais sans hépatotoxicité. Ceci est explicable et n'indique pas un facteur de mauvais pronostic. Dans une

étude rétrospective de patients intoxiqués avec l'acétaminophène en absence d'hépatotoxicité, le RIN était augmenté jusqu'à 2,2 dans environ 50% des 143 cas évalués (26). La dose ingérée était statistiquement associée avec l'augmentation du RIN. Dans un groupe de 30 patients et 8 contrôles évalués de façon prospective dans cette même étude, l'activité du facteur VII ($p=0,005$) de même que le facteur VII antigénique ($p=0,003$) étaient plus faible dans le groupe de patients intoxiqués que dans le groupe contrôle (26). Il y avait aussi une petite chute du facteur IX ($p=0,02$) mais non du facteur VIIIc. Ceci suggère que l'augmentation du RIN sans hépatotoxicité dans l'intoxication à l'acétaminophène est secondaire à une interaction entre l'acétaminophène et les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Cependant, le rôle de la NAC reste à définir. En effet, des travaux effectués par d'autres auteurs suggèrent que la NAC augmente le temps de prothrombine, donc possiblement le RIN (27). Même si la raison n'en est pas claire, il est important de savoir que l'augmentation isolée du RIN sans évidence d'hépatotoxicité est donc sans conséquence et ne mérite pas d'attention particulière outre le besoin de contrôler le RIN avant le congé du patient.

COMMENT DOIT-ON TRAITER LES PATIENTS AYANT UNE INSUFFISANCE HÉPATIQUE FULMINANTE SECONDAIRE À L'ACÉTAMINOPHÈNE?

Le traitement des patients avec insuffisance hépatique fulminante secondaire à l'acétaminophène devrait être le même que le traitement de l'insuffisance hépatique fulminante d'une autre origine sauf pour la NAC qui devrait être administrée chez tous les patients (28-32).

L'efficacité de la NAC chez les patients se présentant moins de 15 heures, et plus particulièrement moins de 10 heures après l'ingestion, est bien démontrée. Elle protège presque complètement de la nécrose du foie, de l'insuffisance rénale et prévient le décès (14,33). Dans une méta-analyse comparant l'administration de NAC par voie orale par rapport à la voie intraveineuse, les patients avec un risque probable ou possible, traités avec la NAC avaient un risque d'hépatotoxicité de 1-3% s'ils étaient traités entre 0 et 8 heures post-ingestion et de 3-6% si le délai avant le début du traitement était de moins de 10 heures. L'efficacité était moindre chez les patients traités entre 10 et 15-16 heures, mais la NAC semblait toujours efficace dans cette situation (14).

Par contre, l'efficacité de la NAC chez les patients se présentant plus de 15 heures après l'ingestion d'acétaminophène est incertaine (33). Dans une grande étude rétrospective sur l'efficacité de la NAC orale, 41% des patients à haut risque ont développé une hépatotoxicité, un taux moindre que des contrôles historiques (18). L'ensemble des études disponibles montre que la NAC intraveineuse aurait la même efficacité (14). Dans une étude prospective randomisée, les patients avec insuffisance hépatique fulminante causée par l'acétaminophène et traités avec la NAC avaient un meilleur taux de survie que les patients traités avec un placebo (12/25 vs 5/25, respectivement $p=0.037$) (34). Ils avaient aussi une incidence plus faible d'œdème cérébral et d'hypotension nécessitant un support inotropique. Une autre étude rétrospective a aussi démontré une réduction de la mortalité de 58% (33/57) chez les patients qui n'ont pas reçu l'antidote comparativement à 37% (15/41) chez les patients auxquels la NAC a été

administrée plus de 10 heures après l'ingestion ($p < 0.05$) (35). De plus, moins de patients ayant reçu la NAC ont développé une encéphalopathie de grade III ou IV (51% vs 75%, $p < 0.05$) (35).

Une étude a aussi démontré que la NAC pouvait augmenter le débit cardiaque dans l'insuffisance hépatique, ce qui augmentait le transport et l'utilisation de l'oxygène (36). Ceci pourrait expliquer les résultats de l'étude prospective randomisée (34). Aucune étude récente n'a cependant démontré cette augmentation de l'utilisation de l'oxygène (37).

Donc, la NAC devrait être utilisée quel que soit le temps écoulé depuis l'ingestion. Si le patient se présente moins de 24 heures post-ingestion, le nomogramme de Rumack-Matthew peut être utilisé pour déterminer si la NAC est nécessaire. L'efficacité de la NAC diminuant avec le temps, le traitement devrait toujours être initié en attendant le résultat du dosage d'acétaminophène (et cessé si la concentration n'est pas considérée hépatotoxique) chez les patients ayant ingéré plus de 150 mg/kg ou 7.5 g qui se présentent plus de 8 à 10 heures post-ingestion. Chez les patients qui se présentent plus de 24 heures après l'ingestion, la NAC devrait être administrée si on détecte de l'acétaminophène dans le sérum quels que soient les résultats des tests de fonction hépatique. Chez les patients ayant une augmentation des transaminases sans acétaminophène dans le sérum, la NAC doit être administrée considérant son effet dans l'hépatite fulminante. Le protocole de 21 heures sera alors utilisé jusqu'à amélioration de 25% de la fonction hépatique c'est-à-dire une chute de 25% du RIN par rapport au pic atteint.

QUEL EST LE DEVENIR DES PATIENTS NÉCESSITANT UNE GREFFE HÉPATIQUE EN RAISON D'UNE HÉPATITE FULMINANTE SECONDAIRE À L'ACÉTAMINOPHÈNE?

Dans une étude de Mutimer à Birmingham, 7 des 10 patients ayant eu une greffe hépatique avaient survécu lors du suivi (13-35 mois) (38).

La survie des 21 premiers patients greffés au King's College Hospital était de 76% (16/21) à 2 mois (39). Une étude du même groupe réalisée chez 32 patients greffés montrait un taux de survie de 66% (21/32) à 1 an, et de 56% (18/32) à 3 ans (3). Des 7 greffes avec un suivi de 5 ans, 3 (43%) étaient en bonne santé.

Dans une étude révisant le devenir des patients avec insuffisance hépatique associée avec l'acétaminophène, effectuée au King's College Hospital de 1990 à 1996, 424 patients n'avaient pas de critères du King's College et présentaient un taux de survie de 93% avec un traitement médical incluant la NAC (40). Des 124 patients qui avaient les critères du King's College, 68 ont été placés sur la liste des greffes hépatiques. Un total de 44 patients ont été greffés avec un taux de survie de 75% au congé de l'hôpital. Pour les 24 patients mis sur la liste mais non transplantés, le taux de survie au congé était de 17%. Le taux de survie des patients non listés était de 9% seulement (40).

CONCLUSION

La plupart des patients intoxiqués à l'acétaminophène évolueront bien. Le facteur pronostic le plus important est sans doute le délai entre l'ingestion et la présentation au centre hospitalier. Si la NAC est débutée avant que les transaminases n'augmentent, on peut considérer que le patient récupérera

Bulletin d'Information Toxicologique

avec un traitement de support incluant l'antidote. Si la NAC est débutée après le début de l'élévation des transaminases, la plupart des patients vont récupérer aussi avec le traitement de support incluant la NAC sans greffe hépatique. Dans les cas d'hépatotoxicité sévère, des critères de transfert vers un centre de greffe hépatique ont été établis par opinions d'experts de la British Society of Gastroenterology (voir tableau 2) et peuvent servir de guide pour le clinicien afin de déterminer quels patients avec hépatotoxicité sont plus à risque et méritent un transfert précoce.

Les critères du King's College seront utilisés pour déterminer les patients à risque de décès qui méritent possiblement d'être considérés pour une transplantation hépatique (voir tableau 2). Cependant, vu la sensibilité modérée des critères du King's College, il ne faudra pas négliger les patients qui ne remplissent pas ces critères. Le score de APACHE II, bien que lourd à utiliser et beaucoup plus intéressant comme instrument de recherche que cliniquement, pourrait à long terme remplacer les critères du King's College si d'autres études viennent confirmer sa

supériorité. Par ailleurs, l'addition des lactates aux critères du King's College semble augmenter la sensibilité de ces critères sans modifier la spécificité ce qui laisse croire que ces critères améliorés pourraient remplacer les critères traditionnels du King's College.

Benoit Bailey M.D., M.Sc. F.R.C.P.(C.)
Pédiatre-Toxicologue
Hôpital Ste-Justine
Consultant CAPO

Tableau 2. Hépatite fulminante secondaire à l'acétaminophène : résumé des critères de transfert vers un centre de transplantation hépatique suggéré dans la littérature et du critère reconnu pour déterminer le besoin de transplantation hépatique.

Transfert (opinions d'experts du British Society of Gastroenterology (22))		
Jour 2	Jour 3	Jour 4
pH artériel < 7.30 RIN > 3 Encéphalopathie Créatinine > 200 µmol/L Hypoglycémie	pH artériel < 7.30 RIN > 4.5 Encéphalopathie Créatinine > 200 µmol/L	N'importe quelle augmentation du RIN Encéphalopathie Créatinine > 250 µmol/L
Transplantation (critères du King's College avec sensibilité de 69% et spécificité de 92% (20))*		
pH artériel < 7.30 au moins 2 heures après une réanimation liquidienne initiale ou Combinaison de PT >100 sec et créatinine >300 µmol/L et encéphalopathie grade ≥3		
* L'addition d'une valeur de lactate supérieure à 3,5 mmol/L au moment de l'admission ou supérieure à 3 mmol/L après la réanimation liquidienne aux critères du King's College pourrait augmenter la sensibilité à une valeur de 90-95% tout en conservant une spécificité élevée (21).		

RÉFÉRENCES

- (1) Davidson D, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdosage of paracetamol. *Br Med J* 1966; 5512:497-499.
- (2) Thompson JS, Prescott LF. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. *Br Med J* 1966; 2:506-507.
- (3) Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109(6): 1907-1916.
- (4) Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, Berger JC. Antidotes for poisoning by paracetamol. IPCS/EC Evaluation of antidotes series 1995. Cambridge, Cambridge Press, pp.7-9.
- (5) Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed.,: Appleton and Lange, 1998: 541-564.
- (6) Bond GR, Krenzelok EP, Normann SA, Tandler JD, Morris-Kukoski CL, McCoy DJ, Thompson MW, McCarthy T. Acetaminophen ingestion in childhood - cost and relative risk of alternative referral strategies. *J Tox Clin Toxicol* 1994; 32(5):513-525.
- (7) Mohler CR, Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35(3):239-244.
- (8) Caravati EM. Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. *J Tox Clin Toxicol* 2000; 38(3):291-296.
- (9) Miller RP, Roberts RJ, Fisher LF. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19(3):284-294.
- (10) Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55(6):871-876.
- (11) Douglas DR, Smilkstein MJ, Rumack BH. APAP levels within 4 hours: are they useful [abstract]. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36(4):350.
- (12) Anderson BJ, Holford N, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999; 135(3):290-295.
- (13) 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; 2(10):1058-1063.
- (14) Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Tox Clin Toxicol* 1999; 37(6):759-767.
- (15) Brackett CC, Bloch JD. Phenytoin as a possible cause of acetaminophen hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2000; 20(2):229-233.
- (16) Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1):49-53.
- (17) Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, Alexander GJ, Williams R. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1990; 301(6758): 964-966.
- (18) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *New Engl J Med* 1988; 319(24): 1557-1562.
- (19) O'Grady JG, Alexander G, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97(2):439-445.
- (20) 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(1):299-305.
- (21) Bernal W, Donalson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-563.
- (22) Devlin J, O'Grady JG. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guidelines. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 45 Suppl 6:VI1-VI22.
- (23) O'Grady J. Acute liver failure. *J Roy Coll Physicians Lond.* 1997; 31(6): 603-607.
- (24) Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol* 1986; 5(3):179-182.
- (25) Bailey B. Acidose lactique: cause, traitement et pronostic. *Bulletin d'Information Toxicologique* 1998; 14(2):3-5.

Bulletin d'Information Toxicologique

- (26) Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Therap Drug Monit* 2000; 22(6):742-748.
- (27) Jepsen S, Hansen AB. The influence of N-acetylcysteine on the measurement of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54(7):543-547.
- (28) Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349(9058): 1081-1085.
- (29) Shakil AO, Mazariegos GV, Kramer DJ. Fulminant hepatic failure. *Surg Clin North Am* 1999; 79(1): 77-108.
- (30) Lee WM. Acute liver failure. *New Eng J Med* 1993; 329(25): 1862-1872.
- (31) Bernal W, Wendon J. Acute liver failure; clinical features and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9):977-984.
- (32) O'Grady JG. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997; 26(Suppl 1):41-46.
- (33) Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Tox Clin Toxicol* 1998; 36(4):277-285.
- (34) Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander G et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *Br Med J* 1991; 303(6809):1026-1029.
- (35) Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335(8705):1572-1573.
- (36) Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *New Eng J Med* 1991; 324(26):1852-1857.
- (37) Walsh TS, Hopton P, Lee A. The beneficial haemodynamic effects of n-acetylcysteine are shortlived in patients with fulminant hepatic failure. *Intens Care Med* 1996; 22:S313.
- (38) Mutimer DJ, Ayres R, Neuberger JM, Davies MH, Holguin J, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, Elias E. Serious paracetamol poisoning and the results of liver transplantation. *Gut* 1994; 35(6):809-814.
- (39) Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan KC, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology* 1995; 21(4):1018-1024.
- (40) Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N, Williams R. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 1998; 27(4):1050-1055.

Bulletin d'Information Toxicologique

Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par la Direction de toxicologie humaine de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de la Direction de la toxicologie humaine/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à :

http: //www.inspq.qc.ca/bulletin/InformationToxicologique

RÉDACTRICE EN CHEF : Lyse Lefebvre, pharmacienne; *téléphone :* (418) 650-5115, poste 4645; *télécopieur :* (418) 654-2148; *courriel :* lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES : Michèle Crépin, tech. bur.; *courriel :* creno22@hotmail.com; noel.crepin@sympatico.ca

POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'Information Toxicologique,
Direction de la toxicologie humaine/INSPQ
945, avenue Wolfe
Sainte-Foy (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 654-2254
télécopieur : (418) 654-2148
courriel : ctq@inspq.qc.ca;
site Web : www.inspq.qc.ca/ctq