

Intoxication au paracétamol: Ingestion répétées

Version février 2024

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

ATTENTION (à partir du 1.2.2024):

NAC selon 2-bag schéma (voir posologie en annexe).

Paracétamol (syn. acétaminophène, APAP)

Remarques préliminaires

- Ces recommandations ne sont valables QUE pour l'ingestion répétée.
Différences par rapport à la procédure à suivre en cas de surdosage aigu unique:
 - Une décontamination est en général sans intérêt dans les cas d'ingestion répétée de longue durée
 - Le nomogramme de Rumack-Matthew n'est pas utilisable pour une décision thérapeutique.
- Les rapports d'évolution des médecins traitants sont essentiels pour le contrôle de la qualité des recommandations de Tox Info Suisse.

Inhalt

A	Métabolisme et évolution clinique
B	Aide au diagnostic
C	Traitement
1	Charbon activé
2	N-acétylcystéine (NAC)
D	Protocole pour le NAC
E	Effets et effets secondaires de l'NAC
Bibliographie	
Tableau de dosage pour le Fluimucil® 20%*	

A. Métabolisme et évolution clinique

Métabolisme: Le paracétamol est métabolisé dans le foie, principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique et le sulfate. Une faible fraction est transformée par des cytochromes P450 (surtout le CYP2E1) en un métabolite réactif (la *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine, NAPQI), principal responsable de la toxicité du paracétamol. Ce métabolite est inactivé



dans le foie par une réaction avec le capteur de radicaux glutathion (donneur de SH). Si le glutathion n'est pas disponible en quantité suffisante ou que la réserve dans le foie est épuisée, l'hépatotoxicité s'ensuit.

Evolution clinique: souvent il y a un sentiment général de maladie et des symptômes gastro-intestinaux. On craint surtout la défaillance hépatique fulminante avec augmentation des transaminases (1000 – 10000 U/l), arrêt de l'activité de synthèse (augmentation de l'INR), acidose et encéphalopathie hépatique. Une participation rénale est possible, elle peut exceptionnellement se manifester comme insuffisance rénale isolée et est réversible.

B. Aide au diagnostic:

- 1) Il n'est pas nécessaire de connaître les taux de paracétamol pour une décision thérapeutique
- 2) Transaminases, INR et créatinine comme valeurs initiales de référence, contrôles durant l'évolution.
- 3) Si les contrôles donnent des résultats qui diffèrent des valeurs normales, procéder en plus à une gazométrie sanguine, et à un contrôle de la fonction de synthèse du foie (facteur V, VII).

C. Traitement:

La mesure la plus importante pour empêcher l'hépatotoxicité de se produire est le traitement antidotal par l'N-acétylcystéine (NAC, 2-bag schéma, 20h).

1. Charbon activé

Après consultation de Tox Info Suisse

2. N-acétylcystéine (NAC)

a) Indication

Après consultation de Tox Info Suisse

b) Procédés d'initialisation du traitement

La NAC (2-bag schéma, 20h), doit être administrée entièrement, indépendamment des taux de paracétamol!

Le nomogramme de Rumack-Matthew n'est pas utilisable lors d'ingestion répétée!

c) Procédés de cessation du schéma thérapeutique

Avant l'arrêt du traitement à la NAC (2-bag schéma, 20h):

Déterminer seulement les transaminases. Si elles sont à moins de 2 fois la valeur normale supérieure, la NAC peut être stoppée. Sinon, continuer l'administration de NAC avec la dernière dose d'entretien (6.25 mg/kg/h), jusqu'à ce que les transaminases baissent nettement (contrôles ultérieurs toutes les 12h).

D. Schéma de NAC

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



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

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

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

E. Effets et effets secondaires de l'NAC

Effets:

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

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

Effets secondaires:

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

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

**Tableau de dosage du Fluimucil 20%® (Zambon Suisse SA):**

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

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

2-bag Schéma (pour enfants et adultes)**par voie intraveineuse**

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



Bibliographie

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

Enfants

1. **Olson** KR: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007. p. 68-71.
2. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 pt 2 suppl.): 898-903.
3. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2006; 44: 1-18.
4. **Rumack** BH: Acetaminophen overdose in young children. AJDC 1984; 138: 428-33.
5. **Mohler** CR, Nordt SP, Williams SR, et al.: Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med 2000; 35: 239-44.
6. **Caravati** EM: Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 291-6.
7. **Sung** L, Simons JA & Dayneka NL: Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. Pediatrics 1997; 100: 389-91.
8. **Bucuvalas** J, Yazigi N, Squires RH: Acute liver failure in children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-68.
9. **van der Marel**, CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al.: Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 243-51.
10. **Rivera-Penera** T, Gugig R, Davis J, et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr 1997; 130: 300-4.
11. **Bond** MD: Reduced toxicity of acetaminophen in children: its the liver. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 149-52.
12. **Marzullo** L: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2005; 17: 239-45.

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

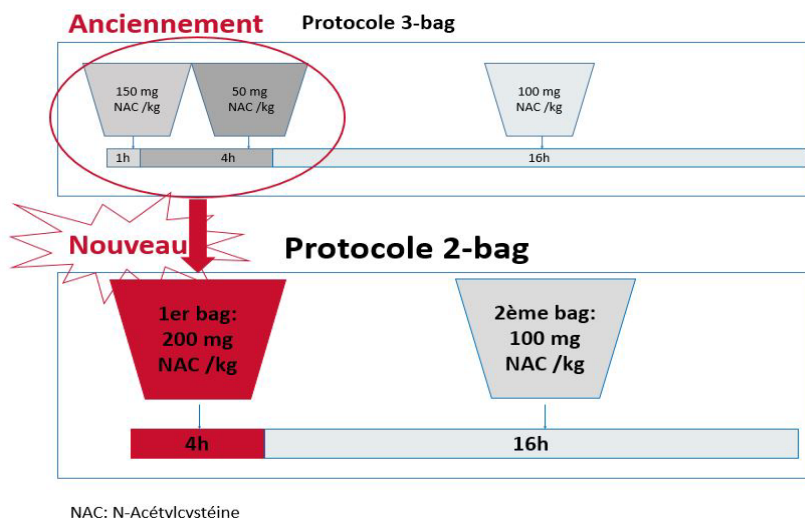
Protocole N-Acétylcystéine (NAC) à 2-bag

Traitement du surdosage de paracétamol

Nouveau (à partir du 1.2.2024): Protocole à 2-bag au lieu du protocole à 3-bag

Protocole 2-bag en bref:

- Dose totale identique
- Efficacité identique
- Effets secondaires indésirables moins fréquents



NAC: N-Acétylcystéine

1er bag avec 200 mg NAC / kg PC sur 4 heures

La première et la deuxième phase de l'ancien schéma (bag 1 et 2) sont fusionnées en une seule phase avec 1 bag.

2ième bag avec 100mg NAC /kg PC sur 16 heures

Cette phase correspond à l'ancienne troisième phase.

Références:

- Chiew AL, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175–183.
- Wong A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *EClinicalMedicine.* 2020;20 (100288).
- Cole, J. B, et al. Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. *West J Emerg Med.* 2023; 24(6): 1131-45.