

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude épidémiologique des intoxications au paracétamol
prises en charge dans le service de Toxicologie et Unité
d'Accueil de déchoquage médical au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2024
à 18 h 00 au pôle Recherche

Par Mélanie PACE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ

Madame le Docteur Clémentine LEVY

Monsieur le Docteur Wesley WYMIENS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Patrick GIRARDIE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ALAT	Alanine Amino Transferase
ASAT	Aspartate Amino Transferase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Information des Libertés
G5	Glucose 5%
GST	Gluthation-S-Transferase
EER	Épuration extra rénale
EI	Effets indésirables
ICCA	<i>IntelliSpace Critical Care and Anesthesia</i>
IV	Intra Veineux
NAC	N-ACétylcystéine
NAPQI	N-Acétyle-P-benoquinone
PEC	Prise En Charge
SFMU	Société Française Médecine d'Urgence
SpO₂	Saturation Pulsée en Oxygène
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
TP	Taux de Prothrombine
UADM	Unité d'Accueil de Déchocage Médicale
USIG	Unité Soins Intensif de Gastro-Entérogologie

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements.....	3
Sigles	7
Sommaire.....	8
Introduction	11
1 Le paracétamol (ou acétaminophène).....	11
1.1 Posologie	11
1.2 Pharmacologie.....	11
2 L'intoxication au paracétamol	12
2.1 Épidémiologie	12
2.2 Pharmacologie.....	13
2.3 Clinique.....	14
2.3.1 Phase I.....	14
2.3.2 Phase II.....	14
2.3.3 Phase III.....	14
2.3.4 Phase IV.....	15
2.4 Prise en charge.....	15
2.4.1 Les mesures symptomatiques	16
2.4.2 La décontamination.....	17
2.4.3 Charbon activé	18
2.4.4 L'antidote.....	19
2.4.5 Épuration.....	24
2.4.6 Prise en charge au CHU de Lille.....	24
Matériel et méthode	26
1 Type d'étude	26
2 Objectif principal	26
3 Objectifs secondaires	26
4 Critère de jugement principal.....	27
5 Critères de jugements secondaires	27
6 Population.....	27
6.1 Critères d'inclusions.....	27
6.2 Critères d'exclusion	28

7	Recueil de données	28
8	Aspect réglementaire et éthique	29
9	Analyse statistique	29
	Résultats	31
1	Variables quantitatives.....	31
1.1	L'âge	31
1.2	La dose supposée ingérée et la dose poids	31
1.3	Le délai entre l'ingestion unique et la prise en charge dans le service.....	31
2	Variables qualitatives.....	32
2.1	Le sexe	32
2.2	Applicabilité du nomogramme	32
2.2.1	Les antécédents hépatiques	32
2.2.2	L'intoxication éthylique chronique	32
2.2.3	Prise unique	32
2.3	Mode d'intoxication : volontaire ou involontaire	33
2.4	Co-ingestion de médicaments et consommation éthylique aiguë.....	34
2.5	Prise en charge.....	34
2.6	Effets indésirables	34
2.7	Protocole.....	35
2.8	Évolution	36
2.9	Hépatite sévère.....	37
2.10	Orientation	37
	Discussion.....	41
1	Limites de l'étude.....	41
2	Points forts.....	41
3	Comparaison aux études.....	42
4	Applicabilité du nomogramme	43
5	Effets indésirables du protocole NAC	44
6	Recommandations récentes et protocoles à venir.....	45
7	Optimisation des outils de prise en charge.....	45
8	Complications et avenir de la prise en charge.....	46
	Conclusion	47
	Liste des tables	48
	Liste des figures.....	49
	Références.....	50

Annexe 153

Introduction

1 Le paracétamol (ou acétaminophène)

Aujourd'hui le paracétamol est l'un des médicaments les plus utilisés dans le monde.(1)

Le paracétamol se classe en tête des substances les plus vendues, avec plus de 500 millions de boîtes écoulées chaque année. Cette substance, dont le prix de vente est généralement de quelques euros, est relativement peu coûteuse. On la retrouve seule dans plus de 150 médicaments (comme DOLIPRANE, DAFALGAN et EFFERALGAN) et en combinaison dans plus de 90 médicaments, notamment pour le soulagement de la douleur ainsi que dans les traitements contre le rhume et les états grippaux. (2)

1.1 Posologie

Il est très largement prescrit, en effet, c'est un traitement qui présente des qualités antalgiques et antipyrétiques utilisables à tous les âges de la vie. La posologie usuelle est de 4 grammes par 24 heures (soit 1 g tous les 6 heures) pour les adultes et les enfants de plus de 50 kg. Pour les enfants, la posologie est de 60 mg/kg sur 24 heures, soit 15 mg/kg tous les 6 heures. (3,4)

1.2 Pharmacologie

Le paracétamol est rapidement et totalement absorbé dès le duodénum. Son pic de concentration sanguine est d'environ 30 à 60 minutes après l'ingestion d'une dose normale.

A dose thérapeutique, il est éliminé à 90 % par voie urinaire après glucuroconjugaison et sulfuroconjugaison au niveau des hépatocytes. Les 10 %

restants sont métabolisés par la voie alternative du cytochrome P450 en N-acétyl-p-benzoquinone (NAPQI). Ces composés hautement hépatotoxiques sont ensuite rapidement détoxifiés par liaison au glutathion réduit via la Glutathion-S-Transférase = GST puis éliminés dans les urines après conjugaison à la cystéine ou à l'acide mercaptopurique. (5,6)

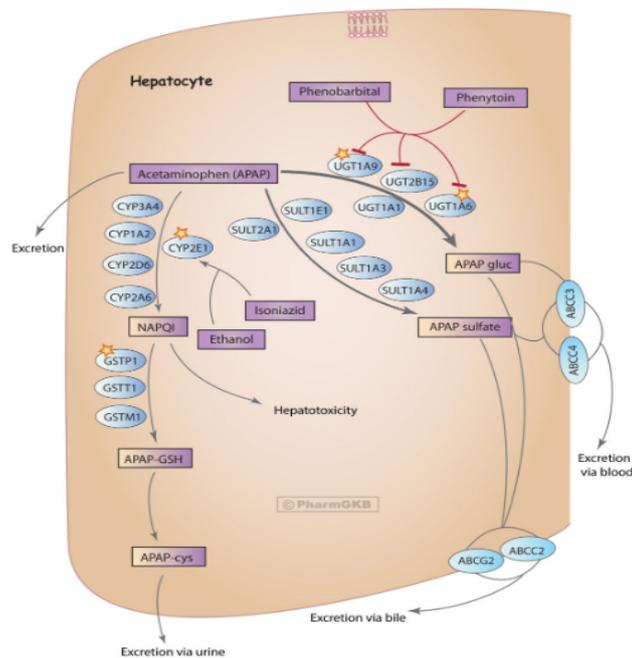


Figure 1. Métabolisme et transport de l'acétaminophène dans le foie à dose thérapeutique, d'après *Pharmacogenet Genomics*. 2015 August ; 25 (5)

2 L'intoxication au paracétamol

2.1 Épidémiologie

Aux États-Unis et en Angleterre, l'intoxication au paracétamol représente la première cause d'insuffisance hépatique aiguë.(7)

Le paracétamol est à l'origine de l'une des intoxications les plus fréquentes dans le monde, source persistante de décès. La prise en charge des intoxications au paracétamol est donc une question de santé publique importante.

En France, le paracétamol est le premier principe actif impliqué dans les intoxications aiguës aboutissant à une admission en réanimation ou en service de toxicologie, devant le bromazépam et le citalopram. (8)

2.2 Pharmacologie

Lors d'un surdosage, les mécanismes de détoxication par conjugaison sont dépassés. Le paracétamol est métabolisé majoritairement par la voie alternative du cytochrome P450 en NAPQI. Cette production massive dépasse les capacités d'élimination par fixation du glutathion via la GST. Il y a donc une accumulation de NAPQI intra-hépatocytaire qui se fixe aux protéines cytosoliques et entraîne une toxicité mitochondriale. Sur le plan histologique, de façon exceptionnelle, on peut voir apparaître une nécrose cellulaire de type centro-hépatocytaire et sur le plan clinique des signes d'hépatite aiguë. (6,8)

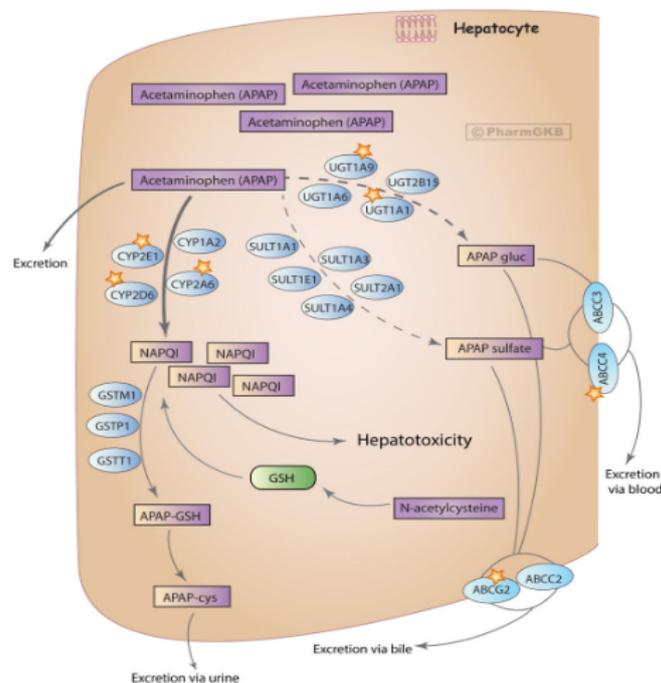


Figure 2. Métabolisme et transport de l'acétaminophène dans le foie à dose toxique d'après *Pharmacogenet Genomics*. 2015 August ; 25(5)

2.3 Clinique

La clinique de l'intoxication aiguë au paracétamol se décline en quatre stades différents. (9)

2.3.1 Phase I

Le stade I apparaît dans les 24 premières heures, il est également nommé le stade pré-lésionnel. Le patient peut être asymptomatique ou présenter de faibles symptômes tels que des nausées, des vomissements, une anorexie. Après les 12 heures suivant l'ingestion, au niveau biologique, les concentrations plasmatiques d'ASAT et d'ALAT commencent à s'élever. (10) La survenue précoce de troubles de la conscience et d'une acidose lactique peuvent exceptionnellement être remarquées après l'ingestion massive avec des concentrations plasmatiques très fortes (> 800 mg/l) mais qui dans ce cas sont secondaires à la toxicité mitochondriale et non liées à l'hépatotoxicité. (8)

2.3.2 Phase II

Au stade II, dans les 8 à 72 heures, les symptômes initiaux s'amendent et laissent place à l'hépatite aiguë toxique qui se traduit par des nausées, des vomissements importants, une tachycardie et l'apparition d'une douleur à l'hypochondre droit. Sur le plan biologique, les ALAT et ASAT continuent d'augmenter et dans les cas sévères on peut voir apparaître une élévation de la bilirubine et d'une diminution de la prothrombine. (10)

2.3.3 Phase III

Le paroxysme de l'atteinte hépatique est généralement décrit entre le troisième et le cinquième jour durant la phase III. (11) Sur le plan clinique, le patient présente une insuffisance hépatocellulaire aiguë et/ou rénale accompagnée parfois d'une pancréatite et d'une encéphalopathie. Les symptômes de la phase III, sont une douleur de l'hypochondre droit, des vomissements, une jaunisse, une coagulopathie, une

hypoglycémie et une acidose métabolique. (10) Le taux maximal des transaminases est généralement atteint au quatrième jour.

2.3.4 Phase IV

Durant la phase IV, les symptômes et insuffisances se résolvent soit de façon complète, soit une hépatite fulminante apparaît qui, sans transplantation, peut conduire au décès du patient.

2.4 Prise en charge

Pour prendre en charge un patient intoxiqué ou suspect d'intoxication, il est essentiel d'identifier le toxique sur le plan qualitatif et quantitatif et d'apprécier la gravité de l'intoxication.

L'interrogatoire du patient est très important pour la suite de la prise en charge. Le problème est sa fiabilité, surtout chez les patients suicidant. Leur discours est souvent variable, imprécis, parfois fuyant ou mensonger et régulièrement, ils minimisent la réalité temporelle et quantitative de l'intoxication. (12)

L'évaluation du risque hépatotoxique est un enjeu majeur dans la prise en charge. Il convient alors de questionner le patient sur la dose ingérée, l'heure d'ingestion, la formulation précise du produit ingéré, le motif et la chronicité de la prise. De plus, la co-intoxication par d'autres substances est fréquente et doit être systématiquement recherchée. (11,13)

Le seuil de toxicité retenu dernièrement par les groupes experts est de 150 mg/kg en une prise chez l'adulte ou 250 mg/kg avant 6 ans et 150 mg/kg après 6 ans.(14)

La recherche des facteurs de vulnérabilité, en cas d'intoxication par le paracétamol, est indispensable. En effet, plusieurs études ont retrouvé majoritairement que l'hépatopathie chronique sous-jacente, la malnutrition et le jeûne prolongé réduisaient

les stocks intracellulaires de glutathion. L'alcoolisme chronique est un facteur de risque majeur et joue un rôle dans l'induction des cytochromes P450, de même que les traitements antituberculeux et les traitements antiépileptiques. De façon plus complexe, les anti-inflammatoires, les fibrates, les statines (notamment chez la femme) et la stéatose hépatique non alcoolique interviennent comme facteurs de vulnérabilité en cas d'intoxication au paracétamol. Enfin, toute maladie hépatique associée (hépatite virale ou maladie alcoolique) intervient dans la réduction de la masse des hépatocytes. (11,15–18)

Les quatre volets usuels de traitement qu'il convient d'envisager devant tout patient intoxiqué ou suspect d'intoxication sont : les mesures symptomatiques, la décontamination, l'administration de l'antidote et le traitement d'épuration.

2.4.1 Les mesures symptomatiques

Le patient doit bénéficier, dès son admission, d'une prise de constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle, SpO₂)

Un bilan sanguin sera prélevé afin d'analyser le ionogramme sanguin avec les valeurs d'urée et de créatinine, le bilan hépatique complet et un bilan de coagulation comprenant le dosage du facteur V. Une voie veineuse périphérique sera posée à l'issue.

Si le patient présente des signes de gravité, une gazométrie doit être prélevée afin de détecter une éventuelle acidose métabolique et/ou hyperlactatémie. La mesure de la glycémie capillaire doit être mesurée initialement et surveillée régulièrement.

Si le patient est en acidose métabolique ou atteint d'une insuffisance rénale aiguë d'emblée, une prise en charge réanimatoire précoce sera nécessaire. Il faudra alors administrer un remplissage vasculaire précoce sous contrôle de la volémie afin de

préserver la fonction rénale d'un défaut de perfusion et ne pas négliger l'introduction précoce, si nécessaire, d'amines vasopressives.

Un antiémétique peut être proposé pour les nausées et vomissements. Nous utilisons des antiémétiques sérotoninergiques 5-HT3 comme l'ondansétron dont le plus connu est le Zophren®. Rappelons qu'il est à utiliser avec précaution lors d'insuffisance hépatique. (19,20)

2.4.2 La décontamination

2.4.2.1 Lavage gastrique

Bien que son efficacité soit controversée, il est encore pratiqué sous des conditions strictes de sécurité.

Une revue de la littérature de 2003 à 2011 a révélé peu d'études sur l'efficacité du lavage gastrique chez les patients intoxiqués. Les preuves soutenant le lavage gastrique comme traitement bénéfique dans des situations particulières sont faibles, tout comme les preuves excluant tout bénéfice. Les données actuelles n'apportent pas de preuves solides pour recommander l'utilisation systématique du lavage gastrique dans les cas d'intoxication. (21)

Il est donc suggéré de réaliser un lavage gastrique, par des équipes expérimentées, en l'absence de contre-indications et dans un délai inférieur à 1 heure en cas d'ingestion d'une substance non carbo-adsorbable, à dose supposée toxique et à fort potentiel lésionnel. (14)

Les complications de ce geste sont très importantes de par leur fréquence de survenue et la gravité des complications du lavage. Elles sont largement décrites dans la littérature, comme par exemple : la perforation œsophagienne ou gastrique, l'hémorragie digestive, le pneumopéritoine, le pneumothorax, l'intoxication à l'eau

accompagnée de l'hypernatrémie, l'hypothermie, l'œdème pulmonaire, la pneumopathie d'inhalation, le laryngospasme, la tachycardie et des troubles du rythme.

Les contre-indications de ce geste sont : l'existence d'un trouble de conscience (sans protection des voies aériennes par intubation), l'ingestion d'une substance corrosive ou avec un fort risque d'inhalation, la défaillance hémodynamique ou respiratoire non stabilisée. (14)

Dans notre expérience, au CHU de Lille, le lavage gastrique est très souvent pratiqué.

Il est réalisé par une équipe entraînée, en milieu sécurisé, à l'aide d'un tube de Faucher.

Notre structure ne relève aucun événement indésirable grave, suite à un lavage gastrique.

2.4.3 Charbon activé

On peut également administrer du charbon activé à une dose de 25 à 100 g chez l'adulte et de 1 g/kg chez l'enfant. Les experts suggèrent d'administrer une dose unique en l'absence de contre-indication et dans un délai inférieur à 1 heure après l'ingestion.

Cependant, ce délai d'une heure semble très restrictif, car il est rare que les patients soient admis aussi rapidement. Certaines études ont montré que l'administration de charbon actif peut être bénéfique jusqu'à 4 heures après l'ingestion de grandes quantités de toxiques, en réduisant les concentrations sériques et en limitant les effets toxiques. Ainsi, l'administration de charbon peut être envisagée au-delà d'une heure, au cas par cas. (22,23)

Le charbon activé est contre-indiqué si les voies aériennes ne sont pas protégées, en cas de chirurgie récente, d'absence d'intégrité du tube digestif et de d'iléus. (24,25)

2.4.4 L'antidote

Depuis 1979, la N-acétylcystéine est l'antidote reconnu pour l'intoxication au paracétamol. (14,26)

La N-acétylcystéine va se lier avec la NAPQI ; par réduction et conjugaison, elle diminuera les effets toxiques de la NAPQI. (27)

La prise en charge des intoxications au paracétamol, dans la littérature scientifique, utilise principalement et de façon empirique une évaluation du risque d'hépatite aiguë par le nomogramme de Rumack et Matthew. (26) Le seuil de traitement varie selon les pays (8,28)(14). Le seuil défini en France et dans la quasi-totalité des autres pays occidentaux (à l'exception du Royaume-Uni et du Danemark) est de 150 mg/l à la quatrième heure post-ingestion d'une dose unique.

Il faut donc administrer la N-acétylcystéine, si la paracétamolémie réalisée après la 4^{ème} heure post-ingestion est au-delà de la ligne de toxicité hépatique selon le nomogramme de Rumack & Matthew. (14)

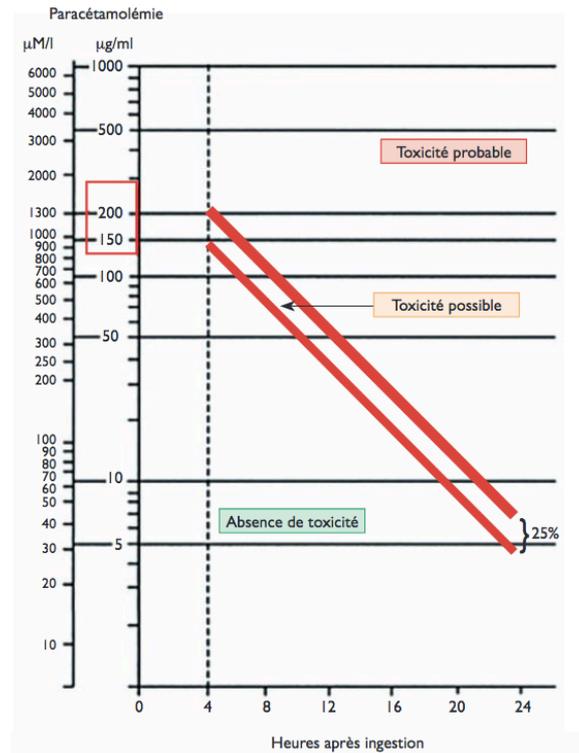


Figure 3. Nomogramme modifié de Rumack et Matthew (11)

2.4.4.1 Application du nomogramme de Rumack et Matthew

D'après les dernières recommandations des groupes experts de 2020, il est recommandé d'administrer la NAC qu'en cas de forte suspicion d'ingestion de paracétamol à doses toxiques, sans interpréter la paracétamolémie selon le nomogramme, dans les situations suivantes :

1. Lorsque l'heure d'ingestion est inconnue ou en présence de troubles de la conscience. La NAC sera alors poursuivie si la paracétamolémie est détectable lors du premier bilan sanguin ou si les taux d'ALAT sont élevés.
2. En présence de facteurs de risque confirmés tels qu'une hépatopathie chronique, une carence nutritionnelle ou l'utilisation d'inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, la NAC doit être poursuivie si la paracétamolémie est détectable lors du premier bilan sanguin ou si les taux d'ALAT sont élevés.

3. Lors d'une admission tardive, au-delà de 24 heures post-ingestion, la NAC doit être poursuivie si une élévation des taux d'ALAT est présente.
4. En cas d'ingestions répétées de paracétamol à des doses supratherapeutiques, le traitement complet doit alors être administré et poursuivi si les taux d'ALAT sont élevés. (14)

2.4.4.2 Protocole NAC

Le schéma de Prescott pour l'administration de la NAC est un protocole utilisé pour traiter les intoxications aiguës au paracétamol. Ce schéma thérapeutique a été proposé par le Dr. L. Frank Prescott et consiste en une administration de la NAC en intraveineuse sur une période de 21 heures. (26)

Le dose de charge initiale est 150 mg/kg de NAC dilués dans 250 ml de solution de glucose à 5 % ou de solution saline. Elle est administrée sur une durée d'une heure selon les recommandations Françaises, au lieu de 15 minutes dans le schéma historique. (29). Elle permet d'obtenir rapidement des niveaux thérapeutiques de NAC dans le sang, ce qui est crucial pour limiter les dommages hépatiques en cas d'intoxication sévère par le paracétamol.

La première dose d'entretien est de 50 mg/kg de NAC dilués dans 500 ml de solution de glucose à 5 % ou de solution saline, administrés sur une durée de 4 heures. Cette phase maintient des niveaux thérapeutiques de NAC, permettant la continuité de la neutralisation des métabolites toxiques du paracétamol.

Et enfin la deuxième dose d'entretien est de 100 mg/kg de NAC dilués dans 1 000 ml de solution de glucose à 5 % ou de solution saline, administrés sur une durée de 16 heures. Cette dose finale assure la protection continue du foie tout en réduisant progressivement la concentration de NAC pour éviter des effets secondaires potentiels.

Ainsi, la NAC est administrée en trois phases distinctes, totalisant une dose cumulative de 300 mg/kg sur une période de 21 heures.

2.4.4.3 Effets indésirables

La N-acétylcystéine (NAC) est généralement bien tolérée, mais comme tous médicaments, elle peut avoir des effets indésirables. Les plus connus documentés dans la littérature médicale, sont :

- le plus fréquemment les symptômes gastro-intestinaux, comme les nausées et vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales.
- les réactions anaphylactoïdes qui impliquent une réponse d'origine non immunologique sont probablement liées à la libération d'histamine non médiée par les IgE. Elles comprennent des symptômes cutanés, tels que des bouffées vasomotrices, des démangeaisons et un œdème de Quincke, et également des symptômes systémiques tels que le bronchospasme et l'hypotension.

Une proportion plus importante d'effets indésirables est aperçue, en particulier, après la perfusion de la charge initiale, qui libère une concentration plasmatique élevée de NAC. (30)

C'est pour cela qu'en France, la durée de la première injection est d'une heure au lieu de 15 minutes. (31) (32)

Ces effets indésirables, plus ou moins graves, entraînent des conséquences pour la suite de la prise en charge, notamment une diminution de la vitesse de l'administration du médicament ou un arrêt transitoire. En cas de besoin, l'utilisation d'antihistaminique et de bronchodilatateurs peut être nécessaire.

Les réactions anaphylactoïdes surviennent le plus souvent à des concentrations plus faibles de paracétamol et sont donc plus susceptibles d'être observées chez les

patients traités pour des faibles doses, comme au Royaume-Unis où la ligne nomographique est plus basse qu'en France, à 100 mg/l.(33)

Il est important de surveiller les signes vitaux et les réactions allergiques pendant l'administration, particulièrement lors des premières doses.

Pour atténuer les effets indésirables, il a été suggéré de ralentir ou même d'éliminer la dose de charge, voire de raccourcir le schéma thérapeutique (100 mg/kg de NAC sur 2 heures suivi de 200 mg/kg sur 10 heures, soit une perfusion sur 12 heures), ce qui a démontré un bénéfice dans un essai randomisé. (34)

Plusieurs autres études avec des protocoles modifiés en "2 poches" au lieu du protocole traditionnel en "3 poches" ont été publiées, suggérant que ces schémas simplifiés pourraient être adoptés en toute sécurité et efficacité.(35)

Des recommandations internationales sur ce sujet ont été publiées récemment, notamment en Nouvelle-Zélande et Australie. (36) Le protocole raccourci réduit nettement les effets indésirables et semble diminuer les interruptions de traitement, sans augmenter les risques d'hépatotoxicité qui sont le recours à la transplantation hépatique ou le décès.

Tableau 1. Protocole "3 poches" VS protocole "2 poches"

Protocole Prescott en « 3 poches » préconisé en France	Protocole en « 2 poches » préconisé en Nouvelle Zélande et Australie
---	---

<ul style="list-style-type: none"> - 150 mg/kg dans 250 ml de G5% ou NaCl sur 1 heure - 50 mg/kg dans 500 ml de G5% ou NaCl sur 4 heures - 100 mg/kg dans 1 000 ml de G5% ou NaCl sur 16 heures <p>Au total, 300 mg/kg sur 21 heures</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 200 mg/kg dans 500 ml de G5% ou NaCl sur 4 heures - 100 mg/kg dans 1000 ml de G5% ou NaCl sur 16 heures <p>Au total, 300 mg/kg sur 20 heures</p>
---	---

2.4.5 Épuration

L'EER est proposée en cas d'intoxication sévère au paracétamol. La NAC devrait être poursuivie au cours de l'EER avec une posologie plus élevée.(8)

Cependant, nous n'avons aucune expérience de l'épuration extra-rénale dans notre centre sur les intoxications graves au paracétamol.

2.4.6 Prise en charge au CHU de Lille

Notre prise en charge au CHU de Lille consiste à introduire à tout patient suspect d'intoxication au paracétamol le protocole NAC en 3 poches et de réaliser un bilan biologique à l'admission afin surveiller le ionogramme, la fonction rénale, les transaminases ainsi que le bilan de coagulation avec le facteur V. La paracétamolémie n'est pas dosée, sauf en cas de doute sur la certitude de prise du médicament.

L'impression première est que, selon les recommandations de 2020, la proportion de patients dont la prise en charge devrait être guidée par le nomogramme de Rumack & Matthiew est faible.

Nous voulons étudier la proportionnalité des patients admis dans le service de toxicologie pour une intoxication au paracétamol dont la prise en charge aurait pu être guidée par le nomogramme. Les effets indésirables du protocole en 3 « poches », les

effets sur les suites de la prise en charge et le risque d'aggravation en hépatite aiguë et fulminante seront également analysés.

Matériel et méthode

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique et impliquant la personne humaine.

Elle concerne les patients pris en charge dans le service de toxicologie du CHU de Lille pour une intoxication au paracétamol entre le 1^{er} janvier 2020 et le 5 novembre 2023.

2 Objectif principal

L'objectif principal sera d'analyser la proportion de patients ayant des critères applicabilité du nomogramme de Rumack et Matthew, selon les nouvelles recommandations nationales de 2020.

3 Objectifs secondaires

- Décrire les stratégies de soins mises en place pour les intoxications en fonction du temps entre l'ingestion et l'admission,
- Évaluer la fréquence des effets indésirables du traitement par N-acétylcystéine et les conséquences sur la modification du protocole de traitement par la NAC,
- Décrire l'évolution des analyses biologiques durant la prise en charge,
- Rapporter le nombre de patients qui évoluent vers une forme grave, notamment hépatite aiguë sévère et hépatite fulminante,
- Évaluer le nombre de patients transférés aux Soins Intensifs Gastro-Entérologie du CHU de Lille (centre référence de greffe hépatique).

4 Critère de jugement principal

L'applicabilité du nomogramme de Rumack & Matthew pour un patient intoxiqué au paracétamol est un critère composite. Il est appliqué si l'horaire de prise est connu, si la prise est unique et si le patient ne présente pas d'antécédent d'hépatopathie ou d'alcoolisme chronique.

5 Critères de jugements secondaires

- Age, sexe, poids, dose supposée ingérée et l'association avec d'autres substances,
- Les stratégies de soins mises en place à l'arrivée du patient en fonction de l'horaire de prise,
- Le lavage gastrique,
- La prise de charbon activé,
- La mise en place ou non du protocole NAC,
- Les effets indésirables de l'antidote et les conséquences sur le traitement par N-acétylcystéine,
- L'évolution biologique du patient durant la prise en charge,
- Le taux de transfert dans les services de soins.

6 Population

6.1 Critères d'inclusions

- Tous les patients âgés de 12 à 100 ans,
- Accueillis dans le service de Toxicologie et Unité d'Accueil de Déchocage Médical au sein du CHU de Lille,

- Suspects ou intoxiqués au paracétamol,
- Entre le 1^{er} janvier 2020 au 5 novembre 2023.

6.2 Critères d'exclusion

Les patients n'ayant pas d'intoxication au paracétamol décrite.

7 Recueil de données

Pour chaque patient, nous avons collecté les données suivantes :

- Sexe,
- Age,
- Poids,
- Taille,
- Antécédents hépatiques :
 - o Cirrhose
 - o Hépatites virales
- Consommation d'alcool de façon chronique,
- Ingestion :
 - o Volontaire
 - o Involontaire
- Co ingestions de médicaments,
- Ingestion d'alcool associée,
- Dose supposée ingérée,
- Prise :
 - o Unique
 - o Chronique

- Délai en heure entre l'ingestion et l'admission,
- Réalisation d'un lavage gastrique,
- Administration de charbon activé,
- Introduction du protocole NAC,
- Effets indésirables :
 - o Nausées
 - o Vomissements
 - o Bronchospasme
 - o Atteintes cutanées
 - o Autres
- Réalisation du protocole,
- Évolution biologique (ASAT, ALAT),
- Hépatite sévère,
- Hépatite fulminante,
- Orientation dans les services.

8 Aspect réglementaire et éthique

Nous avons déclaré notre étude à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (étude N°176 déclarée)

9 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne. Les paramètres de dispersion ont également été analysés (médiane, intervalle interquartile, écart-type). Pour les variables qualitatives : les proportions de chaque modalité ont été calculées.

Toutes les mesures doivent être prises par l'investigateur pour fournir des données

complètes. Des analyses complémentaires pourront être réalisées si besoin.

Le logiciel utilisé pour réaliser ces analyses est pvalue.io.

L'analyse statistique est réalisée par l'investigateur.

Résultats

Il s'agit d'une analyse descriptive des patients hospitalisés pour suspicion d'intoxication au paracétamol au CHU de Lille.

Au total, 1 013 patients ont été inclus sur une période d'environ 4 ans. 10 patients ont été exclus devant l'absence de prise du toxique, après l'analyse du dossier.

L'analyse porte donc sur un échantillon de 1 003 patients.

1 Variables quantitatives

1.1 L'âge

L'âge des patients s'étendait de 12 à 100 ans. La moyenne d'âge de la population suspecte d'intoxication au paracétamol était de 32,5 ans. La médiane de cette population est de 26 ans (Q25 = 19 et Q75 = 45).

1.2 La dose supposée ingérée et la dose poids

La dose supposée ingérée variait de 0,5 à 88 grammes. La moyenne était de 12,7 grammes. Pour 90 patients, la dose supposée ingérée était inconnue ou non renseignée.

La dose-poids était en moyenne à 189 mg/kg. La médiane était de 130 mg/kg avec Q25 = 80 et Q75 = 227).

1.3 Le délai entre l'ingestion unique et la prise en charge dans le service

Le délai entre la prise unique et la prise en charge dans le service s'étend de 0 à 96 heures.

Le délai moyen était de 5,69 heures. La médiane était de 3 avec Q25 = 2 et Q75 = 6.

L'heure de prise était inconnue pour 247 patients. Seulement 17 patients ont été pris en charge après un délai de 24 heures.

2 Variables qualitatives

2.1 Le sexe

La proportion de femmes était plus importante avec 63 % de femmes, ce qui correspond à 634 patientes. La proportion d'hommes représentait 37 % des patients, soit 369 patients.

2.2 Applicabilité du nomogramme

La proportion des patients ayant une applicabilité du nomogramme représentait 41 % des patients pris en charge pour une intoxication au paracétamol, soit 416 patients.

2.2.1 Les antécédents hépatiques

Les antécédents hépatiques renseignés (hépatites ou cirrhoses) représentaient seulement 2,1 % de la population intoxiquée, soit 21 patients. Pour 13 patients, les antécédents n'étaient pas visibles dans le dossier.

2.2.2 L'intoxication éthylique chronique

La proportion de patients dont la notion d'alcoolisme chronique était renseignée dans le dossier était de 19 %, soit 180 patients. Cette notion d'intoxication éthylique chronique était inconnue pour 39 patients. Cette information était souvent relevée après la prise en charge, car très souvent recherchée lors de l'entretien psychiatrie qui a lieu à la fin du protocole NAC.

2.2.3 Prise unique

La notion de prise de paracétamol de façon unique, représentait 845 patients soit 88 %. 116 patients ont été pris en charge intoxication de façon chronique. Pour 42

patients, la notion de prise unique ou chronique est non connue devant des troubles de la conscience le plus souvent ou manquante dans le dossier.

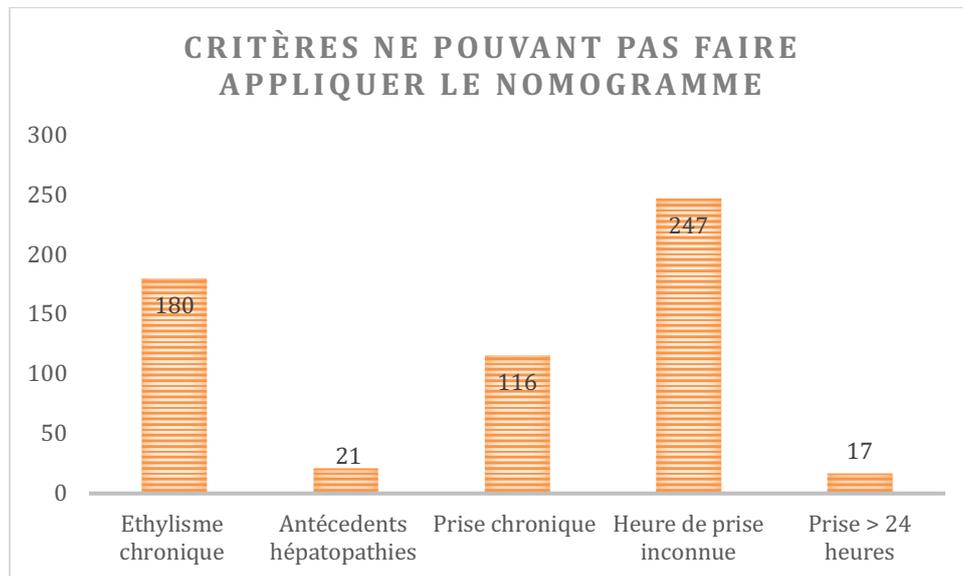


Figure 4. Histogramme des critères ne pouvant pas faire appliquer le nomogramme

2.3 Mode d'intoxication : volontaire ou involontaire

Notre étude distinguait deux modes d'intoxication. L'intoxication involontaire (accidentelle) résultant d'une méconnaissance du produit, de sa posologie usuelle et de sa dangerosité. Elle est retrouvée pour 9,5 % des patients, soit 95 patients. Le plus souvent ce mode d'intoxication est retrouvée dans les douleurs aiguës, notamment les douleurs dentaires.

La grande majeure partie des patients pris en charge pour des intoxications au paracétamol, en a ingéré de manière volontaire, dans un contexte de désir d'autolyse. Cela représente 905 patients, soit 90 % de notre population de patients.

2.4 Co-ingestion de médicaments et consommation éthylique aiguë

La poly-médication était de 62 %, ce qui représentait 622 patients. Les patients ayant consommé de l'alcool de façon aiguë lors de l'ingestion de médicaments représentaient 27 % des patients, soit 259 patients.

2.5 Prise en charge

La prise en charge des intoxications consiste, comme vu précédemment, au lavage gastrique, à l'ingestion de charbon activé et à l'introduction du protocole NAC selon les indications. Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un lavage gastrique était de 27 %, ce qui concernait 267 patients.

La proportion de patients traités par du charbon activé était de 56 %, soit 562 patients.

Le protocole NAC fut initié chez 832 patients, soit 83 % des patients ayant ingéré du paracétamol.

Tableau 2. Prise en charge

	n (%)
Lavage gastrique	267 (27 %)
Charbon activé	562 (56 %)
Protocole NAC	784 (81 %)

2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits lors du traitement par N-acétylcystéine représentaient 127 patients sur les 832 patients traités, soit 15 %.

L'effet indésirable le plus retrouvé est l'apparition de nausées pour 66 % des patients présentant des effets secondaires, soit 99 patients. Les vomissements sont déclarés

chez 65 patients. Il y avait 7 patients atteints de bronchospasme soit 5 %. L'atteinte cutanée a été aperçue chez 23 patients soit 16 % des patients ayant eu des effets indésirables.

Tableau 3. Répartition des effets indésirables

	n (%)
Nausées	99 (66 %)
Vomissements	65 (45 %)
Atteinte cutanée	23 (16 %)
Bronchospasme	7 (5 %)
Autres	3 (2,2 %)

2.7 Protocole

En fonction des effets indésirables, il est possible de modifier la vitesse de traitement par NAC ou parfois de l'arrêter puis de le reprendre. Il est possible également, en fonction des résultats du bilan hépatique et de l'intoxication peu probable ou faible en paracétamol, que le protocole soit stoppé. Lorsque l'intoxication est sévère et/ou qu'il y a des anomalies du bilan hépatique, le protocole est rallongé.

Sur les 832 patients ayant reçu le protocole NAC, 75 % des patients traités, soit 623 patients ont reçu le protocole entièrement sans changement de vitesse de traitement ou d'arrêt.

La diminution de vitesse de traitement est retrouvée pour 65 patients. Le résultat est semblable à la proportion de patients ayant présenté des vomissements.

Pour 16 patients, soit 1,9 % des patients ayant reçu le protocole, le traitement a été suspendu puis repris. Le plus souvent ce sont des patients ayant été agités, déperfusés ou ayant présenté beaucoup de vomissements.

Le traitement a été arrêté chez 32 patients, soit au total 3,9 % des patients traités.

La décision de prolongement du protocole en lien avec une anomalie du bilan hépatique a été prise pour 94 patients, soit 11 % des patients traités.

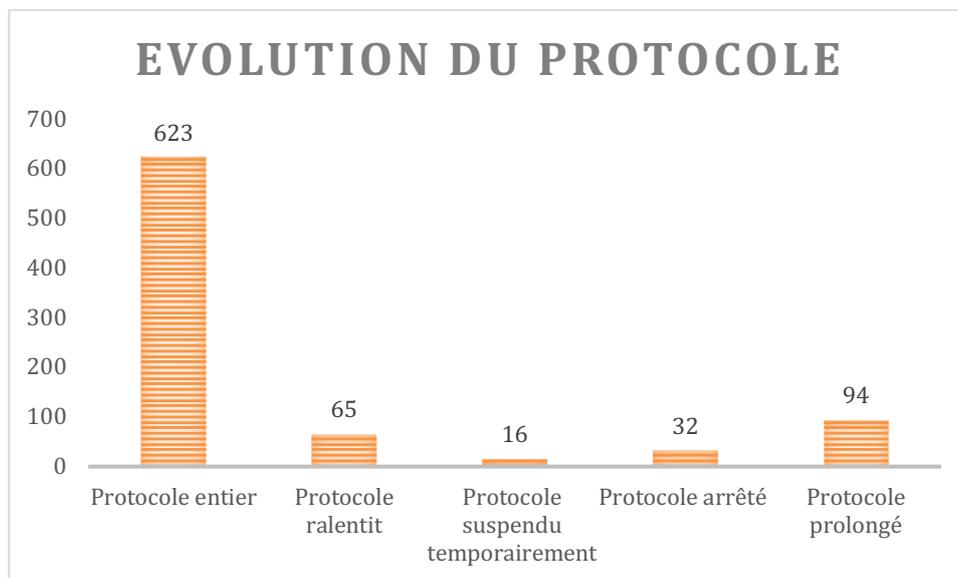


Figure 5. Évolution du protocole NAC

2.8 Évolution

Pour 80% des patients ayant eu un bilan biologique, soit 736 patients, le bilan hépatique, plus spécifiquement les ASAT et les ALAT, était normal.

Chez 22 patients, on ne retrouve pas d'anomalie à la prise de sang initiale puis au bilan réalisé après le protocole, une cytolysse va s'améliorer par la suite.

On remarque chez 106 patients une cytolysse initiale qui s'améliore après le traitement.

Chez seulement 3 patients (soit 0,3 %), la première prise de sang avant le protocole ne retrouve pas d'anomalie, mais le bilan réalisé après le protocole et les suivants retrouvent une cytolysse qui se dégrade progressivement.

Une dégradation avec une cytolysse à la prise en charge initiale est retrouvée chez 19 patients, soit 2 %.

La proportion de patients ayant eu une cytolysse initiale avec une dégradation aperçue en fin de protocole, mais une amélioration suite à la poursuite du traitement, est de 3,9 % soit 32 patients.

2.9 Hépatite sévère

L'hépatite sévère correspond à une cytolysse hépatique avec une valeur de TP inférieure à 50 %. Dans notre étude, on la retrouve chez 53 patients, soit 5,7 % des patients ayant eu un bilan biologique.

La complication grave de l'intoxication au paracétamol est l'hépatite fulminante. Celle-ci correspond à une hépatite sévère avec des troubles neurologiques tels qu'une encéphalopathie hépatique. Elle est retrouvée chez 17 patients, soit 1,8 % de la population ayant eu un bilan biologique.

2.10 Orientation

Pour les intoxications volontaires, la majorité des patients retournent à leur domicile après la prise en charge dans le service et l'entretien avec l'équipe de liaison de psychiatrie.

L'hospitalisation en unité de psychiatrie représente 30 % des patients.

Le transfert dans les lits de réanimation représente 3 %, car la plupart des patients restent dans le service d'UADM le temps de la prise en charge et ce malgré leur gravité.

Les patients transférés aux USIG représentent seulement 1% de notre échantillon.

Nous retrouvons 10 décès, soit 1%.

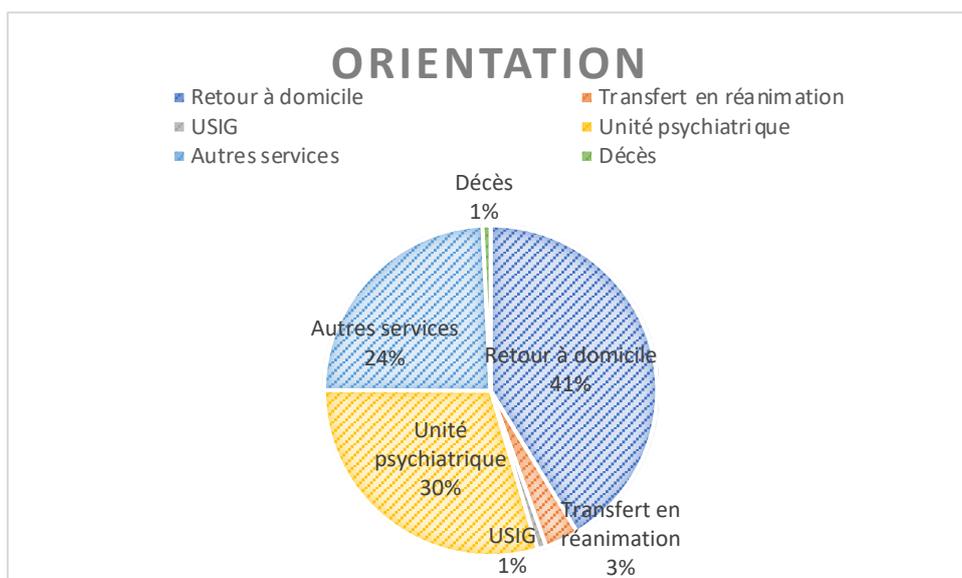


Figure 6. Diagramme orientation des patients

Tableau 4. Analyse descriptive de la population

	moyenne (écart-type)	médiane [q25-75]	min	max	n
Age	32.5 (16.7)	26.0 [19.0; 45.0]	12.0	100	1003
Poids	70.2 (18.0)	67.0 [57.0; 80.0]	35.0	140	1003
Dose supposée ingérée	12.7 (12.1)	8.00 [6.00; 16.0]	0.500	88.0	913
Dose poids	189 (190)	130 [80.0; 227]	0	1725	917
Délais entre l'ingestion et la prise en charge	5.69 (7.80)	3.00 [2.00; 6.00]	0	96.0	640

	N	n(%)
Sexe	1003	
<i>Femme</i>		634 (63)
<i>Homme</i>		369 (37)
Intentionnalité	1000	
<i>Volontaire</i>		905 (90)
<i>Involontaire</i>		95 (9.5)
Prise	961	
<i>Unique</i>		845 (88)
<i>Chronique</i>		116 (12)
Éthylisme aigu	961	702 (73)
Co-ingestion de médicaments	999	622 (62)
Antécédents		
<i>Hépatopathies</i>	990	21 (2.1)
<i>Éthylisme chronique</i>	964	180 (19)
Applicabilité du nomogramme	1003	587(59)
Prise en charge		
<i>Lavage gastrique</i>	997	730 (73)
<i>Charbon activé</i>	997	562 (62)
<i>Protocole NAC</i>	1001	832 (83)
Effets indésirables	828	127 (15)
<i>Nausées</i>		99
<i>Vomissements</i>		65
<i>Atteinte cutanée</i>		23
<i>Bronchospasme</i>		7
<i>Autres</i>		3
Protocole	830	
<i>Total</i>		623 (75)

<i>Ralenti</i>		65 (7.8)
<i>Arrêt temporaire</i>		16 (1.9)
<i>Arrêté</i>		32 (3.9)
<i>Prolongé</i>		94 (11)
Évolution		
<i>Pas d'anomalie</i>	939	736 (79)
<i>Cytolyse transitoire</i>	939	175 (18,6)
<i>Hépatite sévère</i>	931	53 (5,7)
<i>Hépatite fulminante</i>	929	17 (1,8)
Orientation	996	
<i>Retour à domicile</i>		525 (53)
<i>Réanimation médicale</i>		42 (4.2)
<i>USIG</i>		11 (1.1)
<i>Service de psychiatrie</i>		377 (38)
<i>Autres</i>		31 (3.1)
<i>Décès</i>		10 (1)

Discussion

1 Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit en effet d'une étude rétrospective et monocentrique. Dans le contexte d'intoxications, majoritairement liées à des tentatives d'autolyse, il aurait été difficile de mener une étude prospective avec un accord explicite des patients concernés. Cependant, l'autorisation administrative nous a permis de réaliser cette étude rétrospective.

La période de collecte des données, limitée à environ quatre ans, s'est concentrée sur les admissions pour intoxication au paracétamol dans notre service. Malgré cela, le nombre de patients inclus reste significatif, d'autant plus que les protocoles de prise en charge n'ont pas été modifiés au cours de cette période.

2 Points forts

Grâce à un dossier médical informatisé, nous avons recueilli des données de façon assez exhaustive. Peu de données sont manquantes sur l'ensemble des informations essentielles au guidage de la prise en charge.

Les dossiers pluridisciplinaires avec un entretien psychiatrique qui détecte la notion d'éthylisme chronique est une force, car les données recueillies a posteriori n'auraient pas pu exister sans cette proximité synthétisée dans le dossier informatisé. Cependant, la détection de la prise d'alcool de manière chronique devra se faire par le premier intervenant de la prise en charge médicale.

Par ailleurs, il semble que notre protocole de prise en charge puisse différer des autres centres puisqu'il n'applique pas strictement toutes les recommandations récentes.

Nous restons néanmoins un centre expert de toxicologie dont la masse de recrutement donne une certaine expérience de ces prises en charge pour lesquelles notre CHU est régulièrement sollicité, surtout par nos confrères de toute la région et du centre antipoison.

3 Comparaison aux études

La population étudiée est majoritairement jeune et féminine ce qui est cohérent avec la littérature française. Au CHU de Nancy, entre 2007 et 2011, l'âge moyen des patients intoxiqués au paracétamol était de 29,5 ans, avec 64 % de femmes. Au CHU de La Réunion, le sexe ratio était de 0,6 pour les femmes, avec un âge moyen de 31 ans. (20,37)

Dans 90 % des cas, l'intoxication est volontaire, ce chiffre est comparable aux données nationales.(20,37)

Nous observons une proportion significative de personnes souffrant d'éthylisme chronique dans notre échantillon, avec un taux de 18 %, en comparaison à 6,7 % retrouvé au CHU de Nancy. (20) Cet écart est probablement lié au fait que les addictions sont très recherchées par les équipes de liaison de psychiatrie. Pour rappel, cette information est recherchée et décrite dans le dossier seulement après la prise en charge.

4 Applicabilité du nomogramme

Dans notre étude, nous avons constaté que le nomogramme était applicable à seulement 41 % des patients inclus, ce qui est nettement inférieur à la majorité des patients.

En revanche, l'utilisation du nomogramme pourrait permettre d'éviter l'administration inutile du traitement par protocole NAC chez certains patients, réduisant ainsi le risque d'effets indésirables et écourtant la durée d'hospitalisation, à condition que la concentration de paracétamol mesurée dans les 4 heures reste en dessous du seuil de toxicité pour le foie.

La proportion de patients pris en charge n'ayant pas les critères d'applicabilité du nomogramme est de 59 %, soit 587 patients.

Si nous appliquons les recommandations publiées en 2020 la prise en charge des intoxications au paracétamol peut vraiment changer notamment sur la mise en place du protocole NAC d'emblée pour ces patients. La poursuite du traitement serait guidée par la détection de paracétamol dans le sang ou l'augmentation des ALAT est présente. Dans le cas contraire, un arrêt du protocole pourrait être possible.

Diffuser cette proposition entraînerait probablement une augmentation du nombre de patients traités dans les autres services d'urgences.

Si le nombre de patients traités par le protocole NAC tend à augmenter, il faudrait avoir une attention particulière aux effets indésirables dont la proportion risque d'accroître.

5 Effets indésirables du protocole NAC

Nous avons constaté un taux d'effets indésirables signalés pour 15 % des patients ayant reçu le traitement. Ces effets indésirables sont minimes et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. A noter que, rétrospectivement, nous ne pouvons pas certifier que les nausées et vomissements soient totalement causés par le traitement, car ils peuvent être les signes cliniques de l'intoxication au paracétamol. Toutefois, les effets indésirables relevés ont été recherchés lors de la première injection de NAC pour la plupart des patients.

Dans la littérature, une étude multicentrique dans 11 centres aux Etats-Unis a étudié les effets indésirables de la NAC *per os* et intraveineux. Parmi les 306 patients traités par IV, aucun événement indésirable grave n'est signalé. Seuls 8,8 % de patients ont présenté des nausées et vomissements et 5,9 % des réactions anaphylactoïdes (29). Comparativement, notre étude retrouve 11,8 % de patients traités qui présentent des nausées et 7,8 % ont eu des vomissements (38) et 3,6 % des patients traités ont présenté une réaction anaphylactoïdes à type de réaction cutanée ou d'un bronchospasme.

Les effets indésirables entraînent un ralentissement du protocole pour 7,8 % des patients traités. Pour 1,9 % des patients, ces effets conduisent à un arrêt temporaire du protocole suivi d'une reprise.

Nous remarquons un biais d'information avec une probable sous-estimation des EI, car parfois non recueillis dans le dossier. Il n'existe pas d'endroit spécifique pour les noter alors que le suivi des vitesses d'administration montre qu'il y a eu une modification.

Nous sous estimons aussi probablement les variations de vitesse d'administration lors du protocole, car très souvent les « 3 poches » sont cochées sur la feuille de soins infirmiers en même temps sans réelle possibilité d'estimer si un ralentissement des perfusions a eu lieu ou non selon les horaires.

6 Recommandations récentes et protocoles à venir

D'après la littérature, les effets indésirables peuvent être diminués. Comme énoncé précédemment, des études récentes ont été publiées mettant en avant un nouveau protocole en « 2 poches » diminuant le taux d'effets indésirables notamment au début de la mise en place du protocole. L'instauration de ce nouveau protocole a été récemment recommandé en Nouvelle Zélande et Australie. (36)

Selon les dernières recommandations françaises et d'après les résultats de notre étude, nous proposons un nouveau protocole de prise en charge des intoxications au paracétamol au CHU de Lille. (cf Annexe 1)

Compte tenu d'un taux d'entrée par jour assez conséquent entre le service de toxicologie et le service UADM et sachant que nous observons entre 250 et 300 entrées pour intoxications au paracétamol par an, ce protocole pourra être appliqué plus facilement si nous mettons en place une aide à la décision dans notre dossier médical du logiciel ICCA.

7 Optimisation des outils de prise en charge

Les résultats de notre étude montrant un pourcentage significatif de patients pour lesquels le nomogramme n'est pas indiqué, soulignent la nécessité de réviser le schéma de prise en charge optimale pour cette population. Les pratiques actuelles du service de toxicologie au CHU, notamment la mise en place d'un protocole NAC sans

appliquer le nomogramme, semblent être en accord avec nos résultats. Pour les autres établissements qui suivent les recommandations françaises et appliquent le nomogramme, il faudrait prêter attention aux nouveaux critères qui semblent exclure un nombre non négligeable de patients en termes d'applicabilité.

La création d'une page pop-up sur ICCA pour la gestion des patients intoxiqués au paracétamol pourrait faciliter la décision d'application du nomogramme. L'inscription obligatoire de données clés (poids, dose ingérée, heure d'ingestion, prise unique ou chronique, antécédents d'éthylisme ou maladies hépatiques) aiderait les prescripteurs et paramédicaux à déterminer l'application du nomogramme, le moment du prélèvement sanguin, et la dose thérapeutique à administrer. Cela améliorerait probablement la gestion des patients.

8 Complications et avenir de la prise en charge

Si nous nous intéressons au taux de patients ayant présenté des complications de l'intoxication, nous observons un faible taux d'hépatite sévère ou d'hépatite fulminante. Il est donc discutable de réduire le nombre de patients traités, car cela pourrait entraîner une augmentation des complications liées à l'intoxication si moins de patients sont traités.

Conclusion

L'applicabilité du nomogramme n'est possible que pour 41 % des patients, mettant en lumière la nécessité d'identifier les critères de non-applicabilité et de revoir la prise en charge actuelle. Un nouveau protocole, accompagné d'une aide à la décision, pourrait être mis en place au CHU de Lille pour optimiser cette prise en charge.

Cette étude présente donc un intérêt majeur, car elle permet de formaliser une modification du protocole de gestion des intoxications au paracétamol dans notre CHU, tout en proposant des pistes d'amélioration pour les autres établissements, notamment dans l'application du protocole NAC. L'intégration d'aide à la décision dans le logiciel ICCA représentera un atout essentiel pour évaluer l'efficacité de ces changements.

Enfin, la proposition d'un schéma thérapeutique en deux poches, au lieu de trois, offre une perspective intéressante pour améliorer la qualité des soins, en réduisant les effets secondaires. Il sera pertinent de suivre ces évolutions de manière prospective pour en évaluer l'impact.

Liste des tables

Tableau 1. Protocole « 3 poches » VS protocole « 2 poches ».....	24
Tableau 2. Prise en charge.....	34
Tableau 3. Répartition des effets indésirables.....	35
Tableau 4. Analyse descriptive de la population.....	38

Liste des figures

Figure 1. Métabolisme et transport de l'acétaminophène dans le foie à dose thérapeutique, d'après Pharmacogenet Genomics. 2015 August ; 25 (5)	12
Figure 2. Métabolisme et transport de l'acétaminophène dans le foie à dose toxique d'après Pharmacogenet Genomics. 2015 August ; 25(5)	13
Figure 3. Nomogramme modifié de Rumack et Matthew (11)	20
Figure 4. Histogramme des critères ne pouvant pas faire appliquer le nomogramme	33
Figure 5. Évolution du protocole NAC	36
Figure 6. Diagramme orientation des patients	38

Références

1. Cipolat L, Loeb O, Latarche C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. *Thérapies*. sept 2017;72(4):453-63.
2. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-médicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communiqué>
3. VIDAL [Internet]. [cité 29 août 2024]. PARACETAMOL EG. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/médicaments/gammes/paracetamol-eg-15078.html>
4. VIDAL [Internet]. [cité 29 août 2024]. Bien utiliser les antalgiques usuels. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/médicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains.html>
5. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*. août 2015;25(8):416-26.
6. Decoster C. PARACÉTAMOL : QUELLE EST RELLEMENT LA DOSE TOXIQUE ?
7. [revu suisse.pdf](#).
8. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Médecine Intensive Réanimation*. sept 2017;26(5):383-95.
9. Ramlawi et al. - 2013 - Intoxication aiguë au paracétamol.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/483349/4021154/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2013-27s_sa06_art06.pdf
10. Mécanismes d'action et de toxicité de l'acétaminophène | Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/mecanismes-d-action-et-de-toxicite-de-l-acetaminophene>
11. Ramlawi M, Marti C, Sarasin F. Intoxication aiguë au paracétamol. *Rev Médicale Suisse*. 2013;
12. Tournier M, Molimard M, Abouelfath A, Cougnard A, Fourrier A, Haramburu F, et al. Accuracy of self-report and toxicological assays to detect substance misuse disorders in parasuicide patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(6):410-8.
13. Lozac'H C. Influence de la réglementation du paracétamol sur son implication dans les intoxications: comparaison entre les modèles français et britannique.
14. [RFE-Toxico-SRLF-2020.pdf](#).
15. Lee WM, Kaplowitz N. Alcohol, Fasting, and Therapeutic Dosing of Acetaminophen: A Perfect Storm. *Hepatology*. 2021;73(5):1634-6.

16. Louvet A, Ntandja Wandji LC, Lemaître E, Khaldi M, Lafforgue C, Artru F, et al. Acute Liver Injury With Therapeutic Doses of Acetaminophen: A Prospective Study. *Hepatology*. 2021;73(5):1945-55.
17. Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM. Co-medications That Modulate Liver Injury and Repair Influence Clinical Outcome of Acetaminophen-Associated Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2009;7(8):882-8.
18. Michaut A, Moreau C, Robin MA, Fromenty B. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014;34(7):e171-9.
19. VIDAL [Internet]. [cité 29 août 2024]. ZOPHREN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/zophren-11594.html>
20. Abbouni AE. Prise en charge des intoxications au paracétamol: Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy.
21. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol*. 1 mars 2013;51(3):140-6.
22. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol Phila Pa*. déc 2017;55(10):1055-65.
23. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2005;43(2):61-87.
24. Vue d'ensemble de l'utilisation du charbon actif pour les intoxications aiguës [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://ijms.info/IJMS/article/view/169/138>
25. Bonilla-Velez J, Marin-Cuero DJ. The Use of Activated Charcoal for Acute Poisonings. *Int J Med Stud*. 24 mars 2017;5(1):45-52.
26. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 3 nov 1979;2(6198):1097-100.
27. Saviuc P, Danel V. L'intoxication par le paracétamol est fréquente et expose à un risque important d'hépatite cytolytique aiguë. L'hospitalisation du patient est urgente et impérative pour une dose supposée ingérée de 200 mg/kg chez l'enfant, 150 mg/kg chez l'adulte (125 mg/kg en cas de facteurs de risque) ou si celle-ci est inconnue. *Rev Prat*. 2008;58.
28. Bateman DN, (2015) Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. *Br J Clin Pharmacol* 80: 45–50.
29. VIDAL [Internet]. [cité 29 août 2024]. HIDONAC 5 g/25 ml sol inj p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/hidonac-5-g-25-ml-sol-inj-p-perf-140845.html>
30. Tenório MC dos S, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM de, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants*. juin 2021;10(6):967.
31. Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin MEMO, Peart L, et al. Effect of the UK 's revised paracetamol poisoning management guidelines on

admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2014;78(3):610-8.

32. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: Past, present and future. *Clin Toxicol.* 1 févr 2012;50(2):91-8.

33. Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol.* 1 janv 2008;46(6):496-500.

34. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, Thomas SHL, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *The Lancet.* févr 2014;383(9918):697-704.

35. efficacy of a two bag acetylcysteine regimen 2020.pdf.

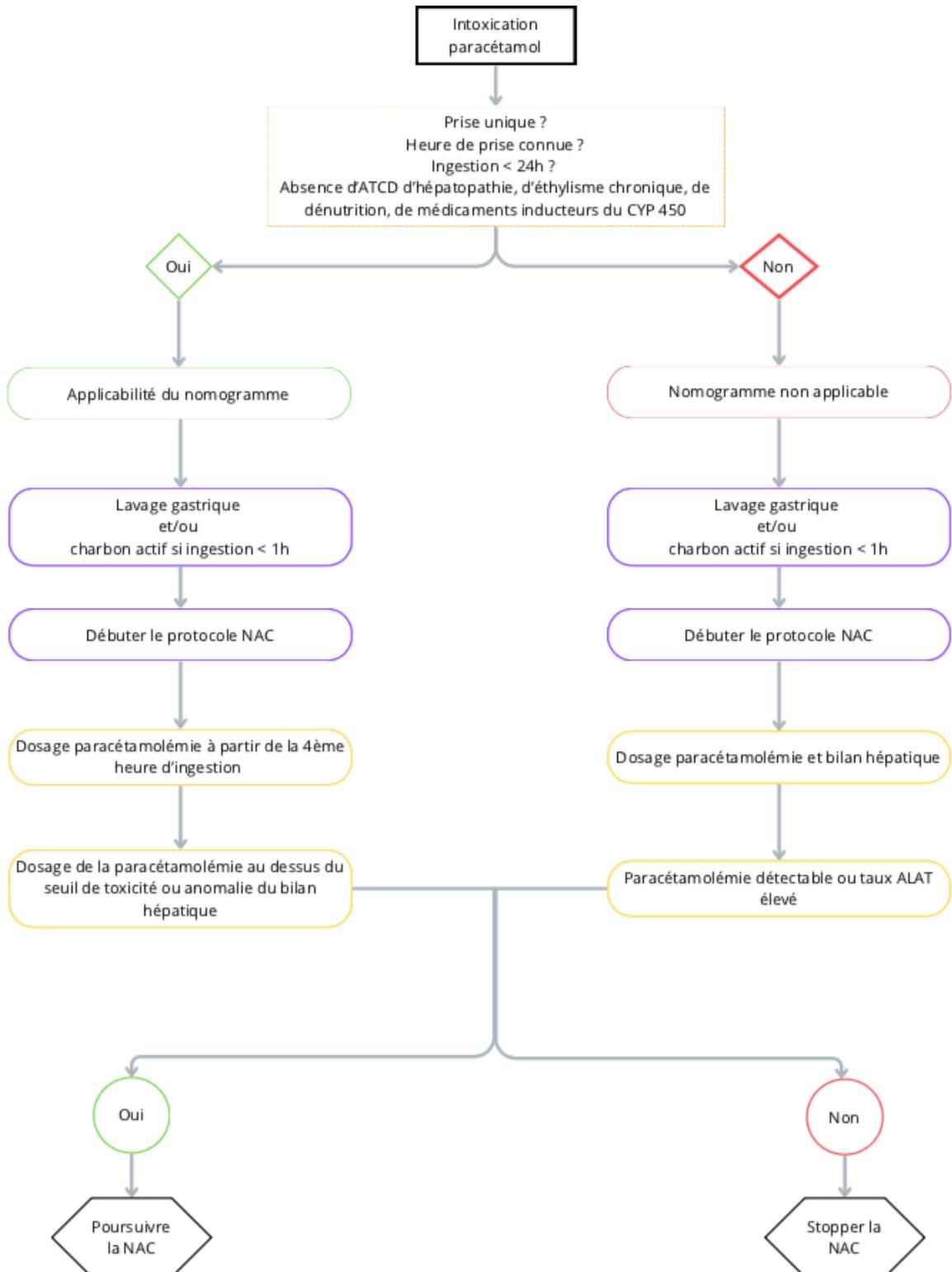
36. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* mars 2020;212(4):175-83.

37. Rouyer F. Prise en charge des intoxications au paracétamol dans la structure des urgences du centre hospitalier universitaire nord de la réunion: étude descriptive.

38. Group TTINA. A Multi-center Comparison of the Safety of Oral versus Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Overdose. *Clin Toxicol Phila Pa.* juin 2010;48(5):424.

Annexe 1

Proposition de protocole pour la prise en charge des intoxications au paracétamol au CHU de Lille



AUTEUR : Nom : PACE **Prénom :** Mélanie

Date de Soutenance : 11/10/2024

Titre de la Thèse : Étude épidémiologique des patients intoxiqués au paracétamol dans les service de toxicologie et Unité d'Accueil et de Déchocage Médical du CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine d'Urgence

DES + FST ou option : Médecine d'Urgence

Mots-clés : paracetamol ; acétaminophène ; nomogramme ; N-acétylcystéine

Contexte : les intoxications au paracétamol constituent un enjeu majeur de santé publique, car elles représentent l'intoxication médicamenteuse la plus courante en France. La gestion médicamenteuse et la prévention des effets indésirables suscitent des recherches constantes et des ajustements de protocoles. Cette étude vise à décrire la population de patients intoxiqués au paracétamol et à évaluer les critères d'inapplicabilité du nomogramme de Rumack & Matthew.

Matériel et Méthodes : il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique incluant 1 003 patients intoxiqués ou suspectés d'intoxication au paracétamol entre le 1er janvier 2020 et le 5 novembre 2023.

Résultats : nous avons constaté que 41 % de notre échantillon répondait aux critères d'application du nomogramme. La proportion de patients pour laquelle l'application du nomogramme n'est pas possible est donc significative, ce qui pourrait remettre en question les protocoles de nombreux hôpitaux, y compris le nôtre. Par ailleurs, nous avons observé une proportion de 15 % d'effets indésirables liés au NAC.

Conclusion : la gestion des patients intoxiqués au paracétamol pourrait évoluer suite aux nouvelles recommandations. Selon la littérature internationale, un nouveau protocole en 2 poches au lieu de 3 poches est conseillé pour réduire les effets indésirables.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric WIEL

Asseseurs : Monsieur le Docteur Ramy AZZOUZ
Madame le Docteur Clémentine LEVY
Monsieur le Docteur Wesley WIEYMENS

Directeur : Monsieur le Docteur Patrick GIRARDIE