



HAL
open science

Intoxication médicamenteuse au paracétamol : une étude rétrospective sur la prise en charge aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand (étude IMPASSE)

Angelo Kwakye Agyemang

► To cite this version:

Angelo Kwakye Agyemang. Intoxication médicamenteuse au paracétamol : une étude rétrospective sur la prise en charge aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand (étude IMPASSE). Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03879473

HAL Id: dumas-03879473

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03879473v1>

Submitted on 30 Nov 2022

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

KWAKYE AGYEMANG Angelo

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2022

**Intoxication médicamenteuse au paracétamol:
une étude rétrospective sur la prise en charge aux urgences
adultes du CHU de Clermont-Ferrand
(étude IMPASSE)**

Président du jury : **Monsieur SCHMIDT Jeannot**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, Pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur MOUSTAFA Farès, Maître de Conférence des Universités, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse :

Madame AUROUX Camille, Praticien Hospitalier, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

KWAKYE AGYEMANG Angelo

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2022

**Intoxication médicamenteuse au paracétamol:
une étude rétrospective sur la prise en charge aux urgences
adultes du CHU de Clermont-Ferrand
(étude IMPASSE)**

Président du jury : **Monsieur SCHMIDT Jeannot**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, Pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur MOUSTAFA Farès, Maître de Conférence des Universités, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse :

Madame AUROUX Camille, Praticien Hospitalier, Médecine d'urgence, CHU de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias

: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

M. BERNARD Pierre

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mme VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mme MIRAND Audrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mme COSTE Karen

Pédiatrie

Mme AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme NOURRISSON Céline

Parasitologie - Mycologie

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

« Savoir, penser, rêver. Tout est là. »

Victor Hugo (1802-1885)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT,

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse.

Au cours de ces années d'internat, vous m'avez permis de découvrir et apprécier vos compétences, votre dévouement à l'enseignement de la médecine d'urgence, votre humanité et votre rigueur.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et profond respect.

À Monsieur le Professeur Nicolas AUTHIER,

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail, votre expertise s'imposait compte tenu du sujet. Soyez assuré de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Farès MOUSTAFA,

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos remarques et votre accompagnement à ce travail depuis le début.

Merci pour le dynamisme que vous avez apporté dans l'enseignement et dans la recherche clinique envers notre équipe de jeunes médecins urgentistes.

À Madame le Docteur Camille AUROUX, ma directrice de thèse,

Je vous remercie de m'avoir encadré à ce travail avec intérêt, attention, compétence et disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de l'expression de mes remerciements les plus sincères pour votre bienveillance.

À Monsieur le Docteur Julien RACONNAT,

Je souhaite vous remercier pour votre bienveillance au cours de ces années au sein de votre service.

Ce fut l'occasion de découvrir et d'apprécier vos compétences professionnelles et humaines.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Stefania, Stefy,

Mon cœur, merci d'avoir apporté ta tendresse, ton équilibre et ton amour lors de ces longues années d'étude, malgré les nombreux kilomètres qui nous séparent.

Merci de m'avoir soutenu dans le choix d'accomplir la spécialité de médecine d'urgence loin de notre *'Bel Paese'*.

J'espère que tu sais à quel point tu me combles chaque jour de bonheur.

Tu es d'un soutien sans faille et j'ai beaucoup de chance de t'avoir.

Tout ça parce que, en mentionnant l'écrivain Antoine de Saint-Exupéry, « ... *aimer, ce n'est pas se regarder l'un l'autre, c'est regarder ensemble dans la même direction* ».

Amore mio, ti amo.

À mes parents, Edward et Yaa, à mon frère Rex et à ma sœur Angela,

Je suis reconnaissant pour votre amour, vos sacrifices, votre confiance indéfectible dans mes choix et votre soutien inconditionnel durant toutes mes années d'études.

Merci d'avoir transmis la valeur du travail, de la persévérance, de la résilience et du respect.

Vous êtes présents à chaque épreuve et j'espère aujourd'hui que vous êtes fiers de mon parcours.

Je vous aime infiniment.

À mes grands-parents paternels, Nana Apenteng et Nana Mercy, à mes grands-parents maternels, Nana Grace et Nana Edward,

mes racines ghanéennes, vous resterez toujours à côté de moi.

À tout le reste de ma famille,

c'est avec beaucoup de gratitude et plaisir que je vous remercie pour votre accompagnement au fil des ans.

À Angelo, Angela, Ettore et Marta,

Je suis reconnaissant pour votre bienveillance, votre soutien constant, vos valeurs et la façon dont vous avez pris soin de moi et ma famille depuis trente ans.

Je vous aime infiniment.

À ma belle-mère Eleonora,

un simple et si grand merci pour m'avoir accompagné pendant tous ces années et d'avoir soutenu Stefy dans les moments plus difficiles pendant mon absence.

Je ne pourrais assez te remercier pour m'avoir accueilli lors de ma période « azurée ».

Merci d'être présente en ce jour si important.

À Luca, Yuri et Alice,

depuis l'enfance, mes chers amis, on a grandi ensemble long de nos rizières de la Lomellina, accompagnés par nos fidèles « moustiques ».

Nos rencontres à Robbio sont toujours des moments de plaisir, convivialité et bonheur.

Malgré la distance physique qu'il y a entre nous depuis mon départ vers l'Auvergne, je peux vous assurer que vous représentiez au mieux l'expression « *loin des yeux, près du cœur* ».

Une douce pensée pour Cristiana et Gabriele : merci pour votre soutien et votre encouragement.

À Clément, Claire et Charlène,

a.k.a. la team de "3 C". Je me souviens encore de notre première rencontre au pied de la Cathédrale en 2018, juste quelques jours avant de commencer l'internat.

Depuis ce moment, vous étiez à côté de moi chaque instant comme seuls les vrais amis savent faire. Merci pour vos encouragements et vos conseils.

À Stefano, Edoardo, Giacomo et Federica,

fidèles confrères et amis depuis nos années d'externat à Novara, merci de m'avoir soutenu pendant ces années d'internat à l'étranger.

Aux chefs, aux co-internes (DESMU et non-DESMU), à l'ensemble du personnel paramédical et administratif des services des SAU-SAMU-SMUR du CH d'Aurillac et du CH de Le-Puy en Velay, de Réanimation Polyvalente du CH de Vichy, du Pôle Urgences-SAMU-SMUR, du SMCAU, du MIR et des Urgences Pédiatriques-Gynécologiques du CHU de Clermont-Ferrand,

je suis reconnaissant pour le soutien et la qualité de la formation que vous m'aviez dispensé.

À Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT, à Madame le Docteur Julie CONTENTI et au personnel soignant et administratif du Pôle Urgences-SAMU-SMUR du CHU de Nice,

J'ai eu l'immense honneur de pouvoir faire votre rencontre en tant qu'externe et puis interne en échange : une véritable expérience formatrice et encadrante qui m'a permis d'acquérir des nouvelles compétences professionnelles et renfoncer mon engagement dans la médecine d'urgence.

Je vous en remercie sincèrement.

À Monsieur Sébastien CAMBIER et à Madame Camille LUCCHINI,

Je souhaite vous remercier pour avoir contribué avec vos compétences à la faisabilité de cette étude rétrospective, à la gestion et révision des données statistiques recueillies.

Tables des matières

I. INTRODUCTION.....	24
1. EPIDEMIOLOGIE.....	27
2. PHARMACOLOGIE.....	27
2.1. Caractéristiques chimio-physiques	27
3. PHARMACOCINETIQUE	28
3.1. Absorption.....	28
3.1.1. Voie orale	28
3.1.2. Voie rectale.....	29
3.1.3. Voie intraveineuse	29
3.2. Distribution.....	29
3.3. Métabolisation	30
3.4. Elimination.....	31
4. PHARMACODYNAMIQUE	32
4.1. Action antipyrétique.....	32
4.2. Action analgésique	32
4.3. Action sur la synthèse de prostaglandines.....	33
4.4. Action sur récepteurs sérotoninergiques	33
4.5. Action sur le système des endocannabinoïdes	34
4.6. Activation des récepteurs vanilloïdes TRPV1.....	34
4.7. Activation des récepteurs vanilloïdes TRPA-1	35
5. POSOLOGIE	37
6. GENERALITES SUR LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES OU « Drug-induced-liver-injury »	38
7. TOXICOLOGIE	40
7.1. Seuil de toxicité.....	40
7.2. Considérations générales sur la toxicocinétique et toxicodynamique du paracétamol	40
8. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE QUANTITAVE DU PARACETAMOL.....	41
9. EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE.....	42
9.1. Nomogramme de Prescott	42
9.2. Nomogramme de Rumack-Matthew	43
9.3. Le paramètre « ψ ».....	45
10. MANIFESTATIONS CLINIQUES APRES EXPOSITION TOXIQUE AU PARACETAMOL	46
10.1. Les différents stades cliniques de l'intoxication aiguë au paracétamol.....	46
10.1.1. Stade I.....	46
10.1.2. Stade II.....	46
10.1.3. Stade III.....	47
10.1.4. Stade IV.....	47
10.2. Intoxication subaiguë	48
11. PRISE EN CHARGE MEDICALE ET THERAPEUTIQUE	48
11.1. Anamnèse et examen clinique	48
11.2. Examens complémentaires.....	49
11.2.1. Bilan biologique hépato-biliaire	49
11.3. Thérapeutique	50
11.3.1. Lavage gastrique	50
11.3.2. Charbon activé.....	50

11.3.3.	N-acétyl-L-cystéine (NAC)	51
11.3.3.1.	Indication.....	51
11.3.3.2.	Aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la NAC	52
11.3.3.3.	Posologie – Formulation orale	52
11.3.3.4.	Posologie – Formulation intraveineuse	53
11.3.3.5.	Critères pour l'arrêt du traitement antidotique par NAC	53
11.3.3.6.	Effets secondaires de la NAC	53
12.	MESURES DE REANIMATION DANS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE.....	54
13.	TRANSPLANTATION HEPATIQUE	54
13.1.	Critères de transplantation hépatique : Clichy et King's College.....	54
13.2.	Les type de transplantation hépatique.....	56
II.	MATERIEL ET METHODES.....	57
1.	CRITERES DE SELECTION DES PATIENTS	57
1.1.	Critères d'inclusion	57
1.2.	Critères de non-inclusion	58
2.	RECUEIL DES DONNEES	58
3.	NATURE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	58
4.	ETHIQUE ET REGLEMENTATION.....	59
5.	OBJECTIFS	59
5.1.	Objectif principal.....	59
5.2.	Objectifs secondaires	59
6.	ANALYSES STATISTIQUES	60
III.	RESULTATS.....	62
1.	ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES	62
1.1.	Âge et sexe	62
1.2.	Antécédents	62
1.3.	Moyens d'admission	63
1.4.	Périodicité des évènements	64
1.5.	Motifs de consultation	64
1.6.	Triage	65
1.7.	Formes d'association entre paracétamol et autres médicaments	66
1.8.	Dose supposée ingérée	67
1.9.	Délai entre la prise toxique du paracétamol et l'admission aux urgences	67
2.	ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES	68
2.1.	Manifestations cliniques	68
2.2.	Examens biologiques.....	68
2.3.	Suivi biologique des patients hospitalisés 24 heures après le passage aux urgences	71
2.4.	Examens toxicologiques	72
2.4.1.	Paracétamolémie T0.....	72
2.4.2.	Paracétamolémie T1.....	72
2.4.3.	Paracétamolémie T2.....	73
2.5.	Modélisation des profils toxico-cinétiques.....	74
3.	ACETOMINOPHEN-INDUCED-LIVER-INJURY (AILI)	76
3.1.	Analyse descriptive des données démographiques et biologiques des patients AILI.....	76
3.2.	Recherche des facteurs clinico-biologiques prédictifs des patients AILI.....	79
3.2.1.	Analyse univariée par régression logistique	79
3.2.2.	Analyse multivariée par régression logistique	80

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET ORIENTATION	80
4.1. Avis spécialisés	80
4.2. Décontamination digestive	80
4.3. N-acétyl-L-cystéine (NAC).....	81
4.4. Effets indésirables liés à la NAC.....	83
4.5. Orientation et modalités de sortie post-urgences.....	84
4.6. Orientation et modalités de sortie post-UHCD	85
4.7. Durée moyenne de séjour aux urgences et à l'UHCD	86
IV. DISCUSSION	87
1. OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	87
1.1. Aspects démographiques	87
1.2. Données anamnestiques.....	88
1.3. Motifs d'admission.....	88
1.4. Saisonnalité	89
1.5. Moyens d'admission	90
1.6. Dose supposée ingérée et le risque d'atteinte hépatique.....	90
1.7. Tableaux cliniques	91
1.8. Aspects biologiques et toxicologiques.....	91
1.9. Orientation	92
2. OBJECTIFS SECONDAIRES	93
2.1. Acetaminophen-induced-liver-injury (AILI) et ses facteurs prédictifs	93
2.2. Prise en charge thérapeutique : charbon activé et NAC.....	94
2.3. Effets indésirables liés à la NAC.....	96
2.4. Facteurs pouvant optimiser la prise en charge	97
3. FORCES DE L'ETUDE	97
4. LIMITES DE L'ETUDE.....	98
V. CONCLUSION.....	99
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	100
VII. ANNEXES.....	107

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Critères de Clichy et du King's College pour le recours à la transplantation hépatique dans l'IHA	55
Tableau II : Les contre-indications à la transplantation hépatique devant une IHA	55
Tableau III : Analyse descriptive de l'âge, du poids, de la taille, de l'IMC et de la polymédication concernant la population étudiée.....	63
Tableau IV : Répartition des évènements mensuels des cas d'intoxication au paracétamol admis aux urgences	64
Tableau V : Analyse descriptive des paramètres vitaux objectivés par l'infirmier/ère organisateur/trice d'accueil (IOA).....	66
Tableau VI : Répartition entre les motifs d'admission aux urgences pour intoxication au paracétamol et les formes d'association entre paracétamol et autres médicaments.....	67
Tableau VII : Analyse descriptive des paramètres biologiques des patients admis aux urgences.....	70
Tableau VIII : Analyse descriptive des paramètres biologiques des patients 24 heures après le passage aux urgences.....	72
Tableau IX : Critères biologiques utilisés pour l'identification des patients avec AILI	76
Tableau X : Répartition selon le sexe des « patients sans AILI » et « patients avec AILI ».....	76
Tableau XI : Répartition des tranches d'âge entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	76
Tableau XII : Répartition des motifs d'admission aux urgences entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	77
Tableau XIII : Répartition des formes d'association de paracétamol entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	77
Tableau XIV : Répartition de la connaissance d'une DSI entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	78
Tableau XV : Répartition des moyens d'admission aux urgences entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	78

Tableau XVI : Analyse descriptive du bilan hépatique à T0 des « patients sans AILI » et « patients avec AILI »	78
Tableau XVII : Facteurs prédictifs d'une AILI en analyse univariée par régression logistique	79
Tableau XVIII : Facteurs prédictifs d'une AILI en analyse multivariée par régression logistique	80
Tableau XIX : Durée moyenne de séjour aux urgences et UHCD dans les années 2018 - 2020.....	86

Figures

Figure 1 : Les voies métaboliques du paracétamol.....	36
Figure 2 : Le nomogramme de Prescott.....	43
Figure 3 : Le nomogramme de Rumack-Matthew	44
Figure 4 : Le nomogramme « Psi ».....	45
Figure 5 : Distribution des types de moyen de transport pour l'admission aux urgences.....	63
Figure 6 : Distribution des motifs de consultation aux urgences pour intoxication au paracétamol.....	65
Figure 7 : Distribution des patients selon le secteur affecté.....	65
Figure 8 : Distribution des moyennes de paracétamolémie à T0-T1-T2 lors de période 2018-2020	73
Figure 9 : Relation des paracétamolémies réalisées aux urgences en fonction des respectifs délai d'ingestion toxique.....	74
Figure 10 : Relation des paracétamolémies réalisées aux urgences en fonction du délai d'ingestion toxique chez les patients traités par la NAC versus ceux qui n'ont pas été traités par la NAC.....	75
Figure 11 : Répartitions des thérapeutiques réalisées en milieu pré-hospitalier et intra-hospitalier en faveur des patients admis aux urgences pour intoxication au paracétamol	81
Figure 12 : Distribution des durées d'administration de la NAC par voie intraveineuse aux urgences-UHCD	82
Figure 13 : Distribution des modalités de sortie après la prise en charge aux urgences	84
Figure 14 : Distribution des modalités de sortie après la prise en charge à l'UHCD.	85

Liste des abréviations

AILI	Acetaminophen-induced-liver-injury
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine amino-transférase
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AM404	N-arachidonoyl-phénolamine
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APAP	Acétyl-para-aminophénol
ASAT	Aspartate amino-transférase
BZD	Benzodiazépines
CAPTIV	Centre antipoison et de toxicovigilance
CB	Récepteurs cannabinoïdes
CKEDPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM-10	Classification internationale des maladies - 10 ^{ème} révision
CL	Chromatographie en phase liquide
CLHP	Chromatographie liquide haute performance
CNIL	Commission national de l'information et des libertés
COX	Cyclo-oxygénases
CPP	Comité de protection des personnes
CRP	Protéine C-réactive
CSVD	Canaux sodiques voltage-dépendants
CYP450	Cytochrome P450
DCI	Dénomination commune internationale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DILI	Drug-induced-liver-injury
DIM	Département d'information médicale
DL	Dose létale

DMS Durée moyenne de séjour

DSI Dose supposée ingérée

DT Dose toxique

EMIT Enzyme multiplied immunoassay technique

FAAH Fatty acid-amide hydrolase

FC Fréquence cardiaque

FPIA Fluorescence polarization immunoassay

FR Fréquence respiratoire

GCS Glasgow coma scale

GGT Gamma-glutamyltranspeptidase

GSH Glutathion

HGE Hépto-gastro-entérologie

IC Intervalle de confiance

IHA Insuffisance hépatique aiguë

IL Interleukine

IMC Indice de masse corporelle

IMV Intoxications médicamenteuses volontaires

INR International normalised ratio

IOA Infirmier/ère organisateur/trice de l'accueil

IT Index thérapeutique

KDIGO Kidney disease: improving global outcomes

LDH Lactico-déshydrogénase

LSN Limite supérieure normale

NAC N-acétyl-L-cystéine

NAPQI N-acétyl-p-benzoquinone-imine

OMS Organisation mondiale de la Santé

PAD Pression artérielle diastolique

PAL Phosphatases alcalines

PAM Pression artérielle moyenne

PAS Pression artérielle systolique

PGHS Prostaglandines H synthétases

pH potentiel hydrogène

RAD Retour à domicile

SAU Service d'accueil des urgences

SAUV Salle d'accueil des urgences vitales

SMUR Service mobile d'urgence et réanimation

SpO2 Saturation pulsée en oxygène

TCA Temps de céphaline activée

TNF α Tumor Necrosis Factor- α

TP Taux de prothrombine

TRPA Transient receptor potential ankyrin

TRPV Transient receptor potential vanilloid

TS Tentative de suicide

TH Transplantation hépatique

UF Unité fonctionnelle

UHCD Unité d'hospitalisation de courte durée

UI Unité internationale

USI Unité de soins intensifs

UV Ultraviolet

5-HT2A Récepteurs 5-hydroxytryptamine 2A

I. INTRODUCTION

Le paracétamol (ou acétaminophène) constitue le médicament le plus prescrit et vendu en France et dans le reste du monde.

Il est commercialisé sous forme de nombreuses formulations galéniques comportant du paracétamol seul ou en association (par exemple : acide acétylsalicylique, codéine, tramadol, acide ascorbique, etc.) selon la situation clinique.

Le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles : il appartient aux antalgiques de palier I selon la classification de l'OMS.

En association avec d'autres antalgiques (codéine, dextropropoxyphène, tramadol), il rentre dans la classification des antalgiques de palier II et il est indiqué dans les affections douloureuses d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

Il est essentiellement métabolisé au niveau hépatique grâce à deux voies métaboliques : la glycurono-conjugaison (environ 60%) et la sulfo-conjugaison (environ 35%).

La voie mineure (environ 3%), catalysée par le cytochrome P450, induit la formation d'un intermédiaire actif le N-acétyl-benzoquinone-imine (NAPQI), qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion intracellulaire.

Le NAPQI est éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide p-mercaptopurique.

Seul moins de 3% de la dose administrée de paracétamol est éliminé sous forme non métabolisée.

Au-delà des doses thérapeutiques, les deux voies majeures de métabolisation du paracétamol sont rapidement saturables : cela implique une importante production du NAPQI par la voie métabolique catalysée par le cytochrome P450.

La formation de liaisons covalentes irréversibles entre le NAPQI et les protéines hépatocytaires, médiées par le cytochrome P450, entraînent la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif.

Le principal risque d'un surdosage en paracétamol est son hépatotoxicité, dose-dépendante, pouvant aller de l'hépatite fulminante jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë (IHA).

Les intoxications au paracétamol représentent la première cause d'IHA en France et dans les pays occidentaux.

La transplantation hépatique en urgence est à ce jour le seul traitement de l'IHA, permettant de modifier de manière significative son pronostic vital.

En France, les intoxications médicamenteuses représentent une des premières causes d'hospitalisation des sujets de moins de 30 ans.

Les intoxications au paracétamol sont les plus fréquentes, représentant environ 10% des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV).

La prise en charge de l'IHA est complexe et repose sur des mesures de réanimation visant à traiter les relatives défaillances d'organes : elle s'accompagne d'une mortalité et morbidité élevées.

D'où, l'intérêt de la mise en œuvre précoce de moyens thérapeutiques adaptés, afin d'éviter la progression vers un stade d'hépatotoxicité et surtout d'orienter rapidement les patients au stade d'IHA vers des centres spécialisés.

La prise en charge initiale aux urgences des intoxications au paracétamol repose sur l'évaluation du risque d'évolution vers une hépatotoxicité dose-dépendant.

Ce risque est estimé à partir de la dose supposée ingérée (DSI) de paracétamol, du délai de prise en charge par rapport à l'intoxication, des comorbidités du patient et des résultats des examens complémentaires biologiques (notamment la paracétamolémie et le bilan hépatique).

En fonction de l'évaluation de ce risque, le traitement du surdosage se base sur l'administration la plus précoce possible de N-acétyl-L-cystéine (NAC), antidote spécifique des intoxications au paracétamol.

La NAC permet de restaurer la régénération du glutathion intracellulaire neutralisant le NAPQI qui est le métabolite hépatotoxique du paracétamol.

L'efficacité du NAC est uniforme si elle est débutée dans les huit premières heures suivant l'ingestion toxique.

Le but de ce travail de thèse est d'observer et d'évaluer si la prise en charge de l'intoxication au paracétamol aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand est conforme aux recommandations décrites dans la littérature scientifique et de rechercher les facteurs clinico-biologique prédisposant à l'hépatotoxicité.

1. EPIDEMIOLOGIE

L'intoxication au paracétamol est la plus fréquente induisant une IHA aux Etats-Unis [1].

Cette intoxication est prédominante dans la population de sexe féminin [2].

Les hépatites médicamenteuses au paracétamol représentent environ 39% des hépatites aiguës.

Selon des études épidémiologiques, les intoxications au paracétamol représentent chaque année entre 56000 à 78000 consultations aux urgences adultes, de 26000 à 34000 hospitalisations et environ 500 décès dans les Etats-Unis : ceci est dû au fait que c'est un médicament mis en vente libre sans prescription médicale qui expose les patients à un potentiel mésusage de ce dernier [3,4].

Le paracétamol est la deuxième molécule la plus prescrite après les benzodiazépines.

Les intoxications au paracétamol représentent environ entre 4 à 13% des intoxications médicamenteuses admises à l'hôpital : c'est le huitième motif d'admission dans les services de réanimation [5].

2. PHARMACOLOGIE

2.1. Caractéristiques chimio-physiques

Le nom chimique du paracétamol est N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP ou APAP) [6].

La formule brute est $C_8H_9NO_2$.

Le paracétamol est un acide organique très hydrosoluble, qui se présente sous forme de poudre cristalline, blanche, inodore et de saveur amère.

La molécule est composée d'un cycle benzénique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement amide.

Concernant la Dénomination Commune Internationale (DCI) de l’OMS, le paracétamol est répertorié dans la classe des antalgiques et antipyrétiques.

Cette molécule est commercialisée en association avec d’autres principes actifs à visée antalgique ou antipyrétique, afin d’optimiser l’action analgésique/antipyrétique, de diminuer la posologie et d’augmenter la durée d’action.

3. PHARMACOCINETIQUE

Antalgique de palier I de l’OMS, le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique de la douleur d’intensité faible à modérée à la posologie de 1 g (> 16 ans) avec un intervalle minimal de quatre heures entre deux administrations [7].

3.1. Absorption

3.1.1. Voie orale

Le paracétamol est totalement absorbé par passage passif au niveau de l’intestin grêle proximal grâce à son administration sous forme ionisée.

Le pic plasmatique est obtenu entre 30 et 60 minutes.

L’effet de premier passage hépatique est faible (25%).

La biodisponibilité absolue par voie orale est environ de 80%.

Un retard de la vidange gastrique peut retarder sa résorption sans affecter sa biodisponibilité.

L’absorption peut varier considérablement selon la forme utilisée et le type de libération (immédiate ou prolongée) : les formes solubles sont absorbées plus rapidement que les formes en comprimé.

3.1.2. Voie rectale

En cas d'administration par voie rectale, le paracétamol est réabsorbé progressivement.

La biodisponibilité est de 10 à 20% inférieure à la voie orale.

La courbe des concentrations en fonction du temps est similaire à celle observée à la voie orale en format de comprimé à libération prolongée.

3.1.3. Voie intraveineuse

Il s'administre sur environ 15 minutes soit sous forme de pro-drogue (le « pro-paracétamol ») soit sous forme de paracétamol. Compte tenu de l'extrême veinotoxicité du pro-paracétamol, une formulation galénique du paracétamol injectable est disponible dans le commerce (cf. Perfalgan ©) offrant une bien meilleure tolérance veineuse.

Après la première heure, les formes orales et intraveineuses donnent des concentrations plasmatiques identiques et leurs demi-vies d'élimination sont similaires.

3.2. Distribution

La distribution du paracétamol est rapide et uniforme : il diffuse dans tous les milieux liquidiens (sang, liquide céphalorachidien, salive, lait, liquide interstitiel) et tissus de l'organisme.

Le paracétamol ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques (inférieur à 25%).

Le paracétamol montre une demi-vie plasmatique de 1.25 à 3 heures, une durée d'action de 4-6 heures.

Cette molécule traverse librement les barrières fœto-placentaire et hémato-encéphalique.

Le taux plasmatique nécessaire pour une activité analgésique est estimé selon les études entre 10 et 20 mg/L.

Le seuil d'hépatotoxicité habituellement admis est de 150 mg/L, soit un index thérapeutique (IT) de 10.

Le pic de concentration plasmatique est atteint environ entre 30-60 minutes après une prise orale de 1 g de paracétamol, entre 3.5 et 4.5 heures après l'administration intra-rectale de 20 à 40 mg/kg, et 25 minutes après la fin d'une administration intraveineuse de 1 g.

La concentration plasmatique maximale (Cmax) observée 15 minutes après la perfusion de 1 g de paracétamol intraveineux est de l'ordre de 30 mg/L.

La puissance analgésique de la voie intraveineuse n'est pas modifiée en comparaison de la voie orale mais le délai d'action est fortement réduit.

L'activité antalgique et antipyrétique maximale intervient 1 à 2 heures après le pic plasmatique et dépend donc de la voie d'administration.

3.3. Métabolisation

Le paracétamol à dose thérapeutique est métabolisé de manière majoritaire par des enzymes microsomales au niveau hépatique (> 90%).

Les deux principales voies de métabolisations sont :

- la glycurono-conjugaison : elle représente environ 50 à 55% du métabolisme du paracétamol. Cette voie est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans [8].
- la sulfo-conjugaison : elle représente environ 20 à 40% du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0.5 à 3 g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants à la suite de l'immaturation des hépatocytes à réaliser la glycurono-conjugaison [9].

Ces métabolites inactifs sont éliminés dans les urines en 24 heures.

Environ 4% est excrété par les urines sous forme inchangée.

Le reste est métabolisé par le cytochrome P450 (isoformes 2E1, 1A2 et 3A4) [10].

Il en résulte un métabolite hautement réactif le N-acétyl-paraquinone-imine (NAPQI).

Ce métabolite électrophile se fixe par liaison chimique covalente irréversible de groupe thiol aux macromolécules hépatocytaires.

Au niveau du parenchyme hépatique, la région centro-lobulaire est la plus touchée par cette voie métabolique car elle est particulièrement riche en cytochrome P450.

Les radicaux libres sont rapidement détoxifiés grâce à leur liaison avec le glutathion réduit présent en forte concentration dans les hépatocytes et éliminés dans les urines après conjugaison en cystéine et en acide p-mercaptopurique.

Le glutathion intracellulaire permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines.

3.4. Elimination

L'élimination des métabolites est majoritairement urinaire par sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie de deux heures environ : elle est modifiée en cas d'insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 10 ml/min [11].

4. PHARMACODYNAMIQUE

4.1. Action antipyrétique

La fièvre est la conséquence de la modification de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus.

Le système immunitaire va s'activer et entraîner la production et la libération de facteurs pyrogènes comme l'IL-1 et le TNF- α au niveau sanguin [12].

Il en résultera une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique.

La température augmentera par augmentation de l'AMPc intracellulaire libérée par les prostaglandines.

En 1972, l'équipe de Flower et Vane émet l'hypothèse que l'action antipyrétique du paracétamol est consécutive à l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX) au niveau cérébral et permet de limiter l'augmentation de la température [13].

4.2. Action analgésique

La douleur est la conséquence de l'activation des nocicepteurs situés dans les tissus par augmentation des stimuli nociceptifs.

Les nocicepteurs sont activés par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α et les prostaglandines.

4.3. Action sur la synthèse de prostaglandines

Le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines afin de diminuer la sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

Les recherches sur le paracétamol visent à explorer l'hypothèse d'une inhibition de l'activité des prostaglandines H synthétases (PGHS) [14].

Ces PGHS présentent un site cyclo-oxygénase (COX) et un site peroxydase (POX).

Les isoenzymes COX-1 (constitutive), COX-2 et COX-3 (inductible) catalysent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines, principaux médiateurs impliqués dans la fièvre, la douleur et l'inflammation [15].

4.4. Action sur récepteurs sérotoninergiques

Il a en effet été montré qu'après l'administration de paracétamol il y a une régulation négative significative des sites de liaison de la 5-HT_{2A} au niveau du cortex frontal en réponse à la libération de sérotonine, démontrant le rôle du système sérotoninergique dans l'effet analgésique du paracétamol [16].

En 1991, Tjolsen et ses collègues ont démontré que le paracétamol aurait une action sérotoninergique centrale en agissant au niveau des neurones sérotoninergiques bulbo-spinaux [17].

Il entraînerait une augmentation du contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur.

4.5. Action sur le système des endocannabinoïdes

D'un point de vue métabolique, le paracétamol, après déacétylation au niveau hépatique en aminophénol, est conjugué avec l'acide arachidonique au niveau cérébral et spinal pour synthétiser l'N-arachidonoyl-phénolamine (AM404) sous l'action de l'enzyme Fatty acid-amide hydrolase (FAAH).

L'AM404 est un analogue structurel de l'anandamide [18], en inhibant la recapture de l'endocannabinoïde anandamide des structures présynaptiques, augmente les niveaux de cannabinoïdes endogènes et, par conséquent, l'activation des récepteurs cannabinoïdes sur la membrane post-synaptique, provoquant une analgésie [19].

Le paracétamol induit donc l'anti-nociception impliquée dans le système cannabinoïde.

4.6. Activation des récepteurs vanilloïdes TRPV1

En plus d'inhiber la recapture des endocannabinoïdes, l'AM404 est capable d'activer les récepteurs vanilloïdes « *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* » (TRPV1) [20].

L'AM404 est un puissant activateur de TRPV1 qui, au niveau de la matière grise périaqueducule, stimule les voies inhibitrices bulbo-spinales descendantes, produisant une analgésie [21].

L'AM404 a la propriété d'activer les récepteurs vanilloïdes 1 (TRPV1), ligand des récepteurs CB-1, et d'inhiber la recapture cellulaire d'anandamide, d'où l'augmentation du taux de cannabinoïdes endogènes.

L'AM404 possède une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB-1 qui font partie intégrante des voies de la douleur et de la thermorégulation.

Les études de Eschalié et Mallet ont mis en évidence une interaction positive de cette voie endocannabinoïde sur la voie sérotoninergique bulbo-spinale impliquant une analgésie médiée par les récepteurs sérotoninergiques spinaux [22].

4.7. Activation des récepteurs vanilloïdes TRPA-1

Le NAPQI est un métabolite connu du paracétamol dont on pense qu'il provoque des effets hépatotoxiques lorsqu'il est administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

Aux doses thérapeutiques de paracétamol, le NAPQI se forme également dans la moelle épinière dans des zones où l'expression d'un autre canal ionique, le « *Transient Receptor Potential Ankyrin 1* » (TRPA-1), est très abondante [23].

Des études récentes ont montré que les effets analgésiques du paracétamol sont également dus à l'action de NAPQI sur les canaux TRPA-1 des neurones sensoriels [24].

TRPA-1 est un canal cationique non sélectif exprimé dans les récepteurs nociceptifs périphériques des mammifères et joue un rôle fondamental dans la chémoréception.

Il est de plus en plus considéré comme une cible thérapeutique importante pour le traitement de diverses pathologies, notamment la douleur, l'asthme et les démangeaisons chroniques [25].

Son activation provoquée par le NAPQI augmente l'afflux de cations ce qui provoque une inhibition prolongée des canaux sodiques voltage-dépendants (CSVD), réduisant ainsi l'excitabilité neuronale et la libération du neurotransmetteur dépendant du potentiel d'action [26].

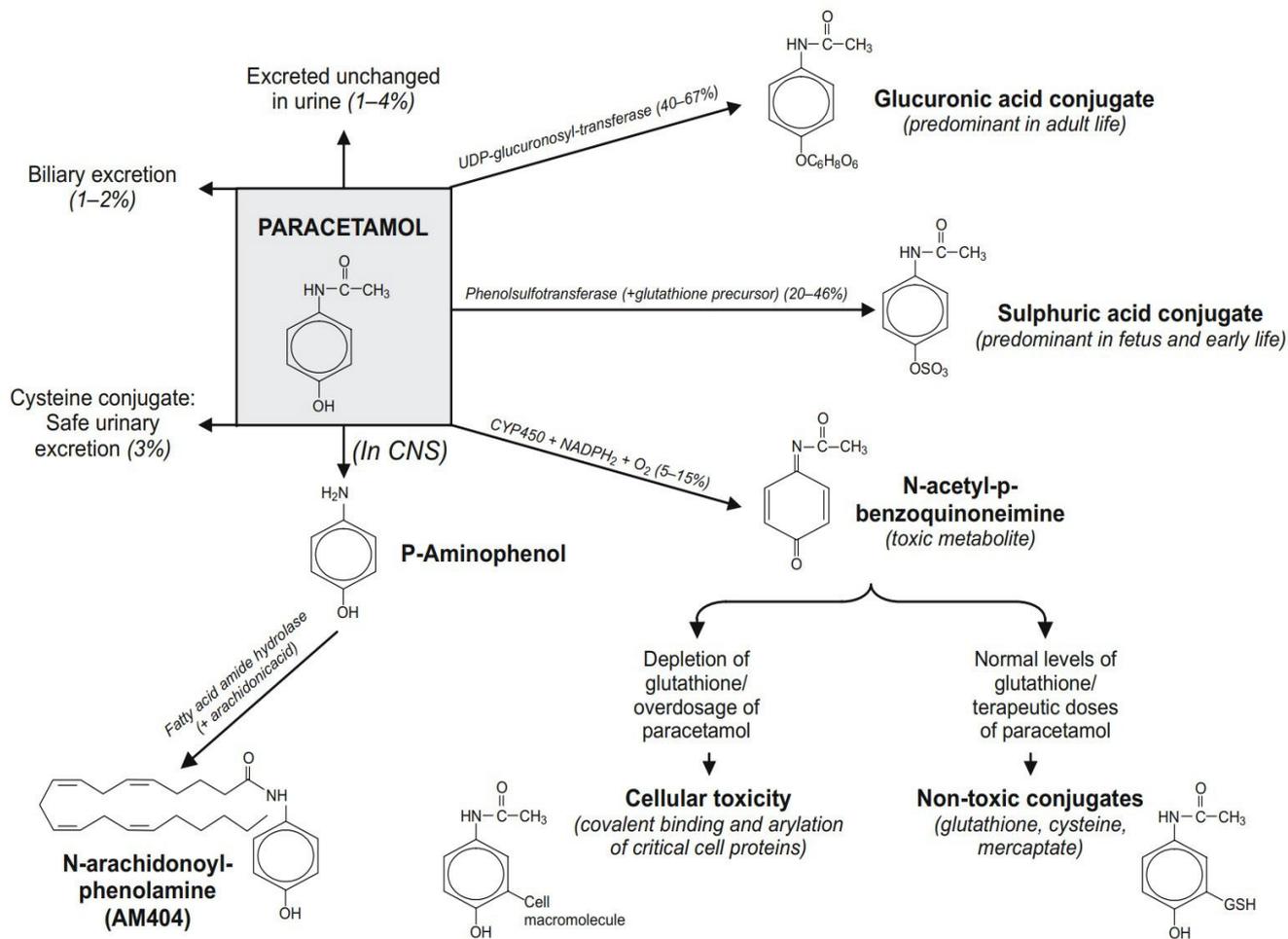


Figure 1. Les voies métaboliques du paracétamol

5. POSOLOGIE

La dose recommandée dans la population adulte est de 500 mg à 1 g par prise pour une totalité de trois prises par jour sans nécessité d'un avis médical : en cas de douleur intense, après avoir pris un avis médical, la dose quotidienne peut être prolongée jusqu'à 4 g [27,28].

Compte tenu du risque d'hépatotoxicité, les recommandations actuelles visent à réduire la dose maximale journalière de paracétamol à 3 g en cas de poids inférieur à 50 kg, d'insuffisance hépatocellulaire légère à modère, d'éthylisme chronique, d'insuffisance rénale sévère, déshydratation, pathologie impliquant une réduction du pool intracellulaire de glutathion (par exemple : *malnutrition chronique, jeûne, sujet âgé de plus 75 ans, sujet âgé de 65 ans ayant des comorbidités, hépatite virale chronique, VIH, mucoviscidose, maladie de Gilbert*) en observant un minimum de 8 heures entre deux prises et de ne pas dépasser 3 g par jour.

En cas d'hépatopathie chronique sans insuffisance hépato-cellulaire sévère, il faudra envisager les prises à 2 ou 3 g par jour.

Si le poids est inférieur à 38 kg, la dose maximale quotidienne de paracétamol à ne pas dépasser est de 80 mg/kg.

Il faut rappeler que l'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédent de troubles hépatiques.

6. GENERALITES SUR LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES ou « Drug-induced-liver-injury »

Les atteintes biologiques hépatiques sont décrites dans la littérature scientifique comme « Drug-induced-liver-injury » (DILI) [29].

Les manifestations biologiques liées à l'intoxication au paracétamol, nommés « Acetaminophen-induced-liver-injury » (ALI) font partie des DILI, pouvant aller de la cytolysse a minima à l'IHA.

Elles impliquent de nombreux facteurs génétiques, environnementaux et les comorbidités (par exemple : l'âge, la polymédication, l'immunodépression, la dénutrition, hépatopathie sous-jacente) [30].

Les mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse entraînent les types d'hépatites suivants :

- hépatite toxique (intrinsèque dose-dépendant): liée à une agression directe par la molécule ou ses métabolites (par exemple : paracétamol);
- hépatite idiosyncrasique:
 - métabolique : surtout cytolytique, non liée à l'immunité (par exemple : isoniazide)
 - immunoallergique : liée à des néoantigènes, manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée). Récidivent vite en cas de réintroduction du médicament (par exemple : sulfaméthoxazole) ;
 - auto-immune: hépatite immuno-allergique avec formation d'auto-anticorps (par exemple : nitrofurantoïne).

D'un point de vue biochimique, il existe trois types d'atteintes hépatiques généralement connues [30] :

- **hépatocellulaire** : lors d'une atteinte hépatocellulaire, la toxicité hépatique se manifeste généralement par un malaise et/ou une douleur abdominale, associé à une augmentation des transaminases (alanine amino-transférase [ALAT], aspartate amino-transférase [ASAT], ou les deux), qui peuvent être suivie d'une hyperbilirubinémie dans les cas graves. L'hyperbilirubinémie dans ce cas est de type d'ictère et, selon la « loi de Hy » [31], est associée à des taux de mortalité allant jusqu'à 50%. Si une lésion hépatocellulaire s'accompagne d'un ictère, d'une synthèse hépatique insuffisante et d'une encéphalopathie, la probabilité de guérison spontanée est faible et une transplantation hépatique doit être envisagée. Ce type d'atteinte hépatique est dû au surdosage de médicaments tels que le paracétamol et l'isoniazide.
- **cholestatique** : l'hépatotoxicité de type cholestatique se caractérise par des démangeaisons, un ictère et une élévation marquée des taux sériques de phosphatase alcaline (PAL). Généralement, ce type de lésion est moins sévère que lors d'une atteinte hépatocellulaire, mais les temps de récupération peuvent être prolongés. Les substances connues pour causer ce type de lésion sont l'amoxicilline/acide clavulanique et la chlorpromazine. Rarement, une hépatotoxicité de type cholestatique peut évoluer vers une maladie hépatique chronique et un syndrome de disparition des voies biliaires.
- **mixte** : dans certains tableaux cliniques, aucune augmentation significative de la PAL ou des aminotransférases ne se produit. Les symptômes peuvent également être mixtes. Des médicaments tels que la phénytoïne peuvent causer ce type d'atteinte.

Les interactions médicamenteuses sont souvent impliquées et difficiles à identifier lors de la prise en charge du patient.

Le profil pharmacologique du paracétamol est celui d'un médicament doté d'une bonne tolérance clinico-biologique.

Il est important de déterminer, avant la mise en place des mesures thérapeutiques, les facteurs qui affectent la susceptibilité métabolique individuelle au paracétamol.

7. TOXICOLOGIE

L'intoxication (volontaire ou accidentelle) au paracétamol peut se produire de deux manières:

- par une prise aiguë unique;
- par une prise suprathérapeutique répétée au-delà des 48 heures: est considéré comme une dose toxique en prise répétée des valeurs suprathérapeutiques 60 mg/kg/24 h ou 4 g/24 h de paracétamol.

7.1. Seuil de toxicité

La dose toxique 50 (DT 50) du paracétamol survient pour une dose absorbée supérieure à 10 g ou 150 mg/kg/24h chez l'adulte.

La dose létale 50 (DL 50) est de l'ordre de 2.4 g/kg ce qui fait de lui un médicament à grande marge thérapeutique.

7.2. Considérations générales sur la toxicocinétique et toxicodynamique du paracétamol

Les données pharmacologiques basées sur des doses thérapeutiques ne sont pas reproductibles en toxicologie.

La relation toxicocinétique-toxicodynamique pour un même individu est basée sur l'effet et l'évolution temporelle de la concentration tissulaire et plasmatique de la substance ou de son métabolite actif.

Les facteurs influençant la relation toxicocinétique et toxicodynamique sont [32] :

- quantité de substance ingérée;
- caractéristiques de la substance : absorption, biodisponibilité, liaison aux protéines plasmatiques, métabolisme;
- délai ingestion-dosage toxicologique;
- type d'intoxication : aiguë, chronique, aiguë sur prise chronique;
- caractéristiques et pathologies sous-jacentes du patient : âge, sexe, polymorphisme génétique, état hémodynamique ;
- tolérance : éthanol, psychotropes, opiacés ;
- autres substances ingérées simultanément : effet synergique (éthanol et psychotropes) et effet protecteur (benzodiazépines et antidépresseurs tricycliques) ;
- formation de métabolites actifs.

8. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE QUANTITATIVE DU PARACETAMOL

La quantification et interprétation des taux plasmatiques de paracétamol par la chromatographie gazeuse (CG) couplée à la spectrométrie de masse, la chromatographie en phase liquide en haute performance (CLHP), le dosage immunoenzymatique (par exemple : EMIT, FPIA), la spectrophotométrie UV et le dosage par immunofluorescence, jouent un rôle primordial pour l'évaluation pronostique et thérapeutique dans la prise en charge de l'intoxication au paracétamol.

La zone thérapeutique une heure après l'administration orale du paracétamol est entre 10 et 20 mg/L.

L'hépatotoxicité liée au paracétamol est observée pour des taux plasmatiques entre 150 et 250 mg/L, 4 heures après l'ingestion, ou entre 30 et 50 mg/L, 15 heures après l'ingestion.

Le taux plasmatique potentiellement létal est compris entre 160 et 400 mg/L.

Le délai pour l'obtention de taux plasmatique du paracétamol est d'environ entre 1 heure et 1 heure et 30 minutes.

9. EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE

Le nomogramme permet d'évaluer la présence d'un risque toxique.

Cet outil est valable uniquement pour une ingestion de paracétamol unique, sous forme de comprimé, lorsque l'horaire de la prise est connu, chez un sujet sans comorbidités de base.

Donc il ne peut être utilisé en cas d'ingestion suprathérapeutique chronique, d'ingestions répétées et de formule à libération prolongée.

Son utilisation doit être prudente en cas d'utilisation de formes liquides ou lors d'intoxication polymédicamenteuse car la cinétique peut être modifiée.

Les paracétamolémies devront donc être répétées afin d'éliminer tout risque d'hépatotoxicité.

9.1. Nomogramme de Prescott

Le premier nomogramme de Prescott a été publié en 1976 [33].

Il permet de définir le risque d'hépatotoxicité en fonction de la paracétamolémie rapportée au délai entre l'ingestion et la réalisation du prélèvement.

Les patients situés au-dessus de la courbe, passant par 400 µg/mL à H4, étaient considérés à très haut risque.

En dessous de la courbe passant par 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à H4, les patients présenteraient un risque quasi-nul.

Le risque d'hépatotoxicité serait considéré comme incertain entre les deux courbes.

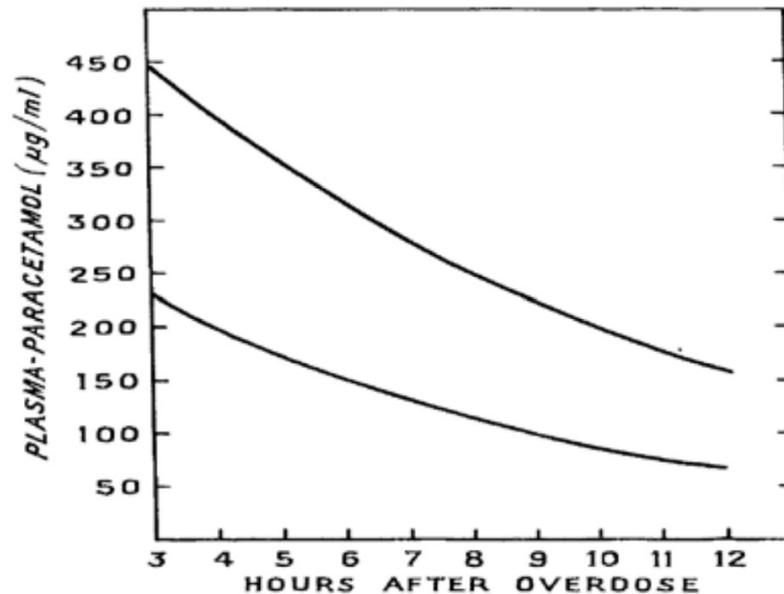


Figure 2. Le nomogramme de Prescott [33]

9.2. Nomogramme de Rumack-Matthew

Le premier nomogramme de Rumack-Matthew et al. fut décrit en 1975 [34].

C'est l'outil largement utilisé dans la pratique clinique pour prédire le risque d'hépatotoxicité dans l'intoxication aiguë au paracétamol [35].

Ce nomogramme représente un graphique donnant en abscisses le temps écoulé après ingestion d'une dose inconnue de paracétamol et en ordonnée la concentration plasmatique en paracétamol, et partagé diagonalement par deux lignes parallèles en deux zones de risque de toxicité : la zone supérieure où l'intoxication est possible et la zone inférieure où le risque de toxicité est nul.

Par le point du graphique correspondant à la valeur de la paracétamolémie mesurée, coïncidée avec la valeur présumée du temps écoulé après l'ingestion du paracétamol, une droite parallèle aux droites partageant le graphique en deux zones de risque de toxicité, est tracée et son point d'intersection avec l'axe des ordonnées donne la dose de paracétamol présumée ingérée.

Néanmoins il faut savoir que ce nomogramme est ininterprétable et inutile avant la 4^{ème} heure et au-delà de la 24^{ème} heure après ingestion unique, ainsi que lorsque la dose est ingérée de façon fractionnée.

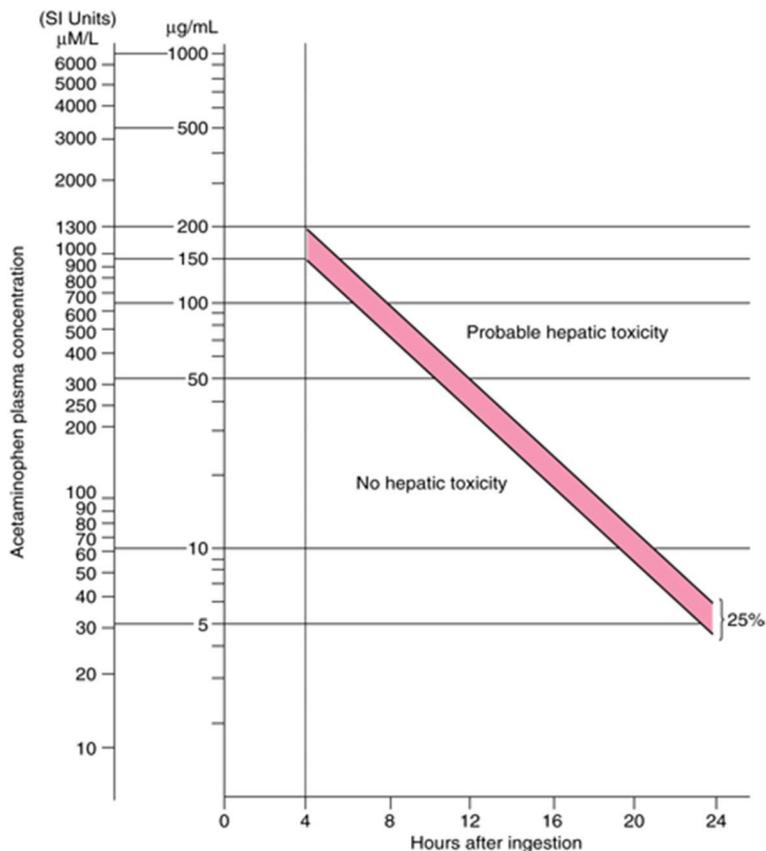


Figure 3. Le nomogramme de Rumack-Matthew

9.3. Le paramètre « ψ »

Psi est un paramètre toxicocinétique, plus complexe à utiliser dans la pratique clinique courante en médecine d'urgence, décrit par l'équipe de Silviotti en 2005 qui tient compte de la paracétamolémie, du délai écoulé depuis l'ingestion et du délai à l'initiation de la NAC [36]: il s'est révélé capable de prédire le risque d'hépatotoxicité chez les patients canadiens présentant une intoxication au paracétamol.

Le paramètre Psi, validé uniquement pour les ingestions aiguës, se définit comme suit et s'analyse aussi sur un nomogramme.

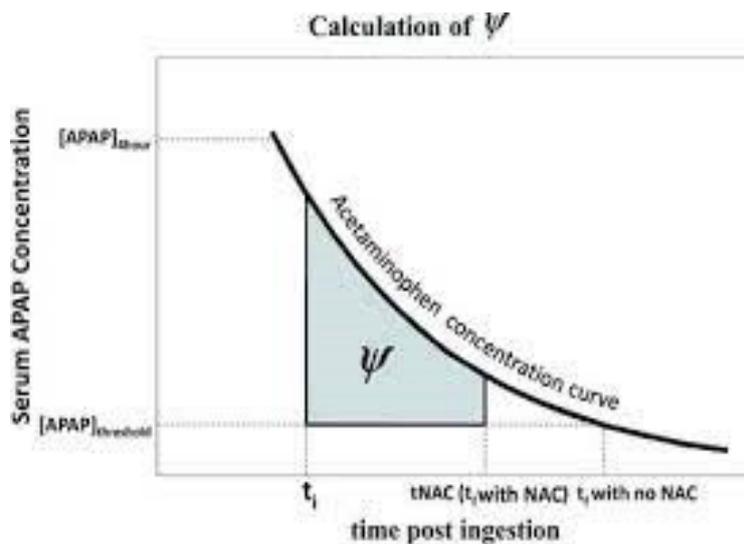


Figure 4. Le nomogramme « Psi »

10. MANIFESTATIONS CLINIQUES APRES EXPOSITION TOXIQUE AU PARACETAMOL

10.1. Les différents stades cliniques de l'intoxication aiguë au paracétamol

Elles évoluent en quatre stades distincts mais les manifestations initiales des surdosages sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de l'hépatotoxicité [37].

La plupart des patients restent asymptomatique pendant les phases initiales.

Une augmentation des transaminases dans les 12 à 16 premières heures est le signe d'une intoxication hépatique sévère.

10.1.1. Stade I (0-24 heures après l'ingestion)

Les patients sont généralement asymptomatiques (nausées, vomissements, malaise général, douleurs abdominales sont possibles).

En cas d'intoxication très grave (prise orale > 20 g ou concentrations plasmatiques > 240 µg/mL), les manifestations cliniques peuvent aller jusqu'à l'instabilité hémodynamique et au coma.

10.1.2. Stade II (24 à 48 heures après l'ingestion)

Les patients peuvent rester asymptomatiques ou présenter des symptômes liés à l'hépatotoxicité tels qu'une hépatomégalie douloureuse et un ictère cutanéomuqueux. L'élévation des transaminases débute le plus souvent entre 24 et 36 heures.

Généralement, les symptômes du stade I se résolvent pour laisser place à une hépatite cytolytique dose-dépendante. Dans cette phase, des signes d'atteinte rénale, comme une oligurie, peuvent déjà apparaître (en raison d'une nécrose tubulaire) bien que l'urémie puisse être normale. Le patient peut évoluer favorablement vers la normalisation en 3-4 jours ou entrer dans l'étape suivante.

10.1.3. Stade III (72 à 96 heures après l'ingestion)

C'est le stade où les lésions hépatiques sont les plus importantes.

Le patient peut être asymptomatique ou souffrir d'insuffisance hépatique fulminante avec encéphalopathie. Il est possible d'avoir la réapparition des symptômes du stade I auxquels s'associent : un ictère, une hépatomégalie, une confusion, une hyperammoniémie ainsi qu'une élévation des transaminases.

Les taux de transaminases hépatiques peuvent dépasser jusqu'à 100 fois la limite supérieure normale (LSN).

L'IHA liée au paracétamol est une toxicité directe du paracétamol sur les cellules hépatiques engageant le pronostic vital à court terme.

Les signes d'IHA grave sont [38]

- un temps de prothrombine (TP) inférieur à 50% ;
- des troubles de la conscience évocateurs d'une encéphalopathie hépatique ;
- éléments prédictifs de la gravité : hyperlactatémie, dysphosphorémie, hypoglycémie.

Le décès chez ces patients est dû à une encéphalopathie hépatique, choc vasoplégique réfractaire, hémorragie due à une coagulopathie et à une défaillance multiviscérale [39].

10.1.4. Stade IV (4 jours - 2 semaines après l'ingestion)

L'aspect histologie peut mettre jusqu'à trois mois pour se normaliser.

En cas de régénération complète, il n'existe pas de dysfonction hépatique séquellaire.

Les symptômes et la biologie se normalisent en quelques semaines.

Cette insuffisance hépatocellulaire est potentiellement mortelle entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour.

Le décès est inévitable entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour si la nécrose centro-lobulaire atteint plus de 60%.

10.2. Intoxication subaiguë

Elle survient dans les cas où l'ingestion de doses fractionnées de paracétamol se produit sur une courte période.

Ces patients peuvent également développer un tableau clinique sévère avec nausées, vomissements, douleurs abdominales et atteinte hépatocellulaire.

Les patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple : éthylisme chronique) sont particulièrement sensibles à ce type d'intoxication.

11. PRISE EN CHARGE MEDICALE ET THERAPEUTIQUE

Le diagnostic de l'intoxication au paracétamol repose avant tout sur les données anamnestiques, l'examen clinique et le dosage de la paracétamolémie.

Par ailleurs, les examens biologiques ne feront que confirmer l'intoxication.

11.1. Anamnèse et examen clinique

Un sujet suspect d'intoxication au paracétamol devra être pris en charge rapidement à son arrivée aux urgences.

Une anamnèse et un examen clinique rigoureux devront être entrepris.

Dans l'interrogatoire, on recherchera :

- l'horaire précis de l'ingestion ;
- la dose supposée ingérée (DSI) ;
- le type de formulation galénique (libération immédiate ou prolongée) ;
- le délai par rapport à l'admission aux urgences et l'ingestion toxique ;
- la prise d'autres toxiques associés.

La présence initiale d'un trouble de la conscience et/ou défaillance hémodynamique et/ou des troubles digestifs impose une prise en charge en salle d'accueil des urgences vitales (SAUV) pour surveillance multiparamétrique rapprochée et conditionnement.

11.2. Examens complémentaires

Le bilan biologique réalisé comportera :

- hématologie : NFS ;
- hémostase : TP, TCA, INR, facteur V ;
- biochimie sanguin : pH sanguin (sur GDS artérielle), lactatémie, ionogramme sanguin, urémie, créatinine, glycémie, ASAT, ALAT, PAL, LDH, bilirubine totale conjuguée et alcoolémie ;
- toxicologie : paracétamolémie (*à compléter par un screening toxicologique sanguin et urinaire en fonction du contexte*). La paracétamolémie sera réalisée à partir de la 4^{ème} heure supposée après l'ingestion de paracétamol; si l'heure de prise est indéterminée, il faut prévoir dosage du taux plasmatique du paracétamol à H0 et H4 de l'admission aux urgences.

11.2.1. Bilan biologique hépato-biliaire

L'activité de l'ALAT est la plus fréquemment dosée comme marqueur d'hépatotoxicité.

Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 30-40 UI/L, servant d'étalon pour qualifier la cytolyse en mineure (< 5 fois la LSN), modérée (5 à 10 fois la LSN) ou majeure (> 10 fois la LSN) [40,41].

L'élévation de la bilirubinémie totale, conjuguée et PAL traduit une atteinte cholestatique [41].

11.3. Thérapeutique

Dans le cas de l'intoxication au paracétamol, les mesures thérapeutiques font recours seulement aux traitements évacuateur et/ou antidotique.

Lorsque le traitement antidotique s'avère inutile du fait de la gravité de l'intoxication (dose et/ou temps d'exposition extrêmement importants), la transplantation hépatique peut également être envisagée.

11.3.1. Lavage gastrique

À l'heure actuelle, le lavage gastrique, comme les vomissements induits, n'ont aucune indication thérapeutique [42].

11.3.2. Charbon activé

En absence de contre-indications, le charbon activé s'utilise dans la première heure (maximum 90 minutes) de l'intoxication au paracétamol lorsque la dose ingérée est potentiellement toxique ($> 10 \text{ g}$ ou $> 150 \text{ mg/kg}$) [42].

Le charbon activé diminue l'absorption intestinale du paracétamol d'environ 50%.

La prise aiguë d'alcool et l'estomac plein réduiraient l'action du charbon activé.

Il s'utilise par voie orale en une dose unique de 1 g/kg en prise unique chez le patient ayant un poids $< 50 \text{ kg}$; au-delà de 50 kg, la posologie orale sera de 50 g.

Il est commercialisé sous forme de solution buvable en flacon de 50 g (par exemple : Carbomix® ou Toxicarb®).

L'utilisation du charbon activé diminuerait l'incidence de l'hépatotoxicité [43].

11.3.3. N-acétyl-L-cystéine

L'antidote est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou au niveau des cibles spécifiques et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel.

Au cours des années, lors de la réalisation des différents essais cliniques concernant la prise en charge thérapeutique de l'intoxication au paracétamol, plusieurs antidotes comme la méthionine, la cystéamine et la N-acétyl-L-cystéine (NAC ; N.B. : utilisée pour la première fois en 1974 par l'équipe de Prescott) ont été utilisés [42-46].

L'antidote utilisé en pratique courante en France, et dans la plupart du monde, est la NAC.

11.3.3.1. Indication

L'indication de l'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie et reportée sur le nomogramme de Rumack-Matthew afin d'évaluer le risque d'hépatotoxicité.

Les indications pour la mise en place d'un traitement par la NAC en cas d'une intoxication au paracétamol sont [42,47] :

- ingestion unique d'une surdose de paracétamol avec consultation précoce (dans les 24 heures), heure d'ingestion connue et après interprétation de la paracétamolémie sur le nomogramme et en cas de localisation du point en zone de toxicité possible ou probable (au-delà de la ligne qui commence à 150 mg/L à H4) ;
- ingestion unique d'une surdose de paracétamol avec consultation tardive (au-delà des 24 heures), heure d'ingestion connue et en présence d'une élévation des transaminases (et ce quelle que soit la paracétamolémie) ;

- ingestion suspectée d'une surdose de paracétamol sans heure d'ingestion connue (par exemple: patient présentant un trouble de la conscience), en présence d'une paracétamolémie non nulle ;
- hépatite cytolytique avec ou sans IHA dans un contexte d'exposition possible au paracétamol, même si la paracétamolémie est nulle ;
- ingestion répétée ou chronique de paracétamol en dose élevée : traiter largement (*indépendamment du nomogramme*).

La NAC apporte un effet protecteur contre la nécrose hépatique et le développement une IHA lorsqu'elle est administrée dans les huit premières heures avant l'augmentation des transaminases hépatiques.

11.3.3.2. Aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la NAC

Après la prise orale de la NAC de 200 à 400 mg, le pic de concentration plasmatique de 0.35 à 4 mg/L est atteint en 1 à 2 heures.

Lors d'une administration intraveineuse de NAC, la demi-vie s'établit à 6 heures.

Sa biodisponibilité est de 5%. La NAC est éliminée par voie rénale [48].

La NAC sert à reconstituer le pool intracellulaire en glutathion.

11.3.3.3. Posologie – Formulation orale

La NAC per os est commercialisée en France pour solution buvable (par exemple : Mucomyst®, Fluimucil®).

Le protocole le plus utilisé consiste en l'administration d'une dose de charge de 140 mg/kg, puis 70 mg/kg toutes les 4 heures (soit 17 doses à 70 mg/kg) : soit une dose totale de 1330 mg/kg en 72 heures [49].

11.3.3.4. Posologie - Formulation intraveineuse

La forme intraveineuse est surtout utilisée en Europe, au Canada et en Australie.

Elle est commercialisée en France sous le nom de Hindonac®.

Le protocole utilisé généralement consiste en l'administration de 150 mg/kg de NAC en 1 heure dans 250 ml de G5%, puis 50 mg/kg en 4 heures dans 500 ml de G5%, puis 100 mg/kg en 16 heures dans 1000 ml de G5% [50]. Ce protocole est nommé aux « *trois flacons* ».

Les nouvelles recommandations pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande apparus en 2020 proposent un schéma de perfusion de la NAC définit à « *deux flacons* » (200 mg/kg sur 4 h, puis 100 mg/kg sur 16 h) : cela montrait une efficacité similaire par rapport à celle de « *trois flacons* » et réduirait considérablement l'apparition des effets indésirables liés à l'administration intraveineuse de NAC [51].

11.3.3.5. Critères pour l'arrêt du traitement antidotique par NAC

L'arrêt du traitement par NAC nécessite la validation de tous les critères suivants [52] :

- paracétamolémie indétectable;
- baisse significative des transaminases;
- amélioration significative de tous les indices de fonction d'organe (temps de prothrombine, INR, créatininémie, phosphorémie, pH artériel et lactatémie).

11.3.3.6. Effets secondaires de la NAC

Les trois principaux effets secondaires rencontrés à l'administration de la NAC sont [53] : les vomissements, la réaction anaphylactoïde et la diminution du temps de prothrombine (TP).

12. MESURES DE REANIMATION DANS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE

La prise en charge de l'IHA repose sur des mesures de réanimation, visant à prévenir ou traiter les défaillances d'organes (encéphalopathie hépatique, complications infectieuses, coagulopathie, insuffisance rénale aiguë, défaillance hémodynamique, troubles métaboliques) et à suppléer, de manière provisoire ou permanente, la fonction hépatique (détoxification, synthèse, métabolisme) [54].

Le manque de greffons par rapport au nombre de personnes inscrites sur liste d'attente, ainsi que l'urgence de certaines situations comme la survenue des IHA sur des hépatites fulminantes, ont conduit au développement de systèmes transitoires extracorporels de suppléance hépatique.

Ces solutions alternatives permettent d'attendre la greffe, ou la régénération et le rétablissement des fonctions hépatiques du patient.

La multiplicité et la complexité des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion hépatique font qu'il reste impossible à l'heure actuelle de remplacer l'ensemble de ces fonctions par des moyens artificiels.

13. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

13.1. Critères de transplantation hépatique : Clichy et King's College

Pour les formes les plus graves, la transplantation hépatique (TH) en urgence reste l'option de référence permettant une récupération rapide des fonctions hépatiques avec de bons résultats [55-57].

Les critères de transplantation hépatique en urgence sont les critères de Clichy et King's College (cf. Tableau I).

Critères de Clichy	Critères du King's College dans l'IHA liée au paracétamol
<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une confusion ou grade d'encéphalopathie hépatique III ou IV - Facteur V < 30% si âge > 30 ans <p style="text-align: center;"><i>ou</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Facteur V < 20% si âge < 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - pH artériel < 7.3 - Lactates artériels > 3 mmol/L malgré remplissage vasculaire - TP > 100 sec. (INR > 6.5) - Taux de créatinine plasmatique > 300 µmol/L (3,4 mg/dL) - Grade d'encéphalopathie hépatique III ou IV

Tableau I. Critères de Clichy et du King's College pour le recours à la transplantation hépatique dans l'IHA [58,59]

Contre-indications absolues à la TH	Contre-indications relatives à la TH
<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis ou choc septique non contrôlé - Acidose métabolique non corrigible - Défaillance multiviscérale - Choc vasoplégique réfractaire et pression de perfusion cérébrale < 40 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose de veine porte et/ou mésentérique

Tableau II. Les contre-indications à la transplantation hépatique devant une IHA

13.2. Les type de transplantation hépatique

La transplantation orthotopique, la plus réalisée en France, est la transplantation d'un foie entier (donneur en mort encéphalique) [60].

Le greffon est implanté, après l'ablation du foie natif, en lieu et place du foie malade.

Chez des patients sélectionnés, une transplantation hépatique auxiliaire fournit un pont vers la survie sans immunosuppression à vie.

Il s'agit de la mise en place d'un greffon (entier ou partiel) en conservant tout le foie ou une partie du foie natif : l'objectif à terme est de retirer le foie greffé si le foie natif est guéri, afin d'arrêter tous les traitements immunosuppresseurs associée.

Cela laisse le lobe laissé sur place avec pour objectifs de régénération et sevrage du foie natif de médicaments immunosuppresseurs après 1 à 3 ans.

Le succès de la transplantation hépatique auxiliaire dépend de la capacité du foie natif à se régénérer.

Cette procédure est la plus adaptée aux patients ayant une hépatite fulminante liée à la toxicité de paracétamol sans aucune hépatopathie sous-jacente au préalable.

II. MATERIEL ET METHODE

Nous avons mené un étude monocentrique observationnelle de type cohorte rétrospective sur la prise en charge de l'intoxication médicamenteuse au paracétamol aux urgences adultes au CHU de Clermont-Ferrand (étude IMPASSE).

Nous avons inclus les patients admis aux urgences adultes et en unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) du CHU de Clermont-Ferrand (site Gabriel Montpied) pour suspicion et/ou intoxication (isolée ou poly-médicamenteuse) au paracétamol du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2020.

1. CRITERES DE SELECTION DES PATIENTS

1.1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans admis aux urgences pour suspicion et/ou intoxication (isolée ou poly-médicamenteuse) au paracétamol, selon les cotations CIM-10 élaborées par le Département d'Informatique Médicale (DIM) du CHU de Clermont-Ferrand pour les UF 3110 (Accueil des urgences adultes) et 3111 (Urgences adultes UHCD) :
 - o **T391** - *intoxication par dérivés du 4-aminophénol ;*
 - o **K711** - *maladie toxique du foie avec nécrose hépatique ;*
 - o **X60** - *auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits ;*
 - o **X40** - *intoxication accidentelle par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux, non opiacés et exposition à ces produits ;*
 - o **Y10** - *intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, intention non déterminée.*

- Patients ayant au moins eu un dosage plasmatique du paracétamol lors de la prise en charge initiale aux urgences ;
- Patients affiliés à la Sécurité Sociale.

1.2. Critères de non-inclusion

- Patients d'âge inférieur à 18 ans ;
- Femmes enceintes.

2. RECUEIL DES DONNEES

Le recensement des dossiers médicaux des patients admis aux urgences adultes-UHCD du CHU de Clermont-Ferrand a été réalisé à partir du logiciel informatique « CROSSWAY » avec intégration des dossiers en format papier.

L'acquisition électronique et la gestion des données des patients inclus dans l'étude ont été réalisés via le logiciel sécurisé « REDCap ».

L'élaboration des analyses descriptives, paramétriques et non paramétriques ainsi que la modélisation ont été conçues via le logiciel « STATA v.15 » en collaboration avec la Direction de Recherche Clinique et Innovation (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand.

Les données seront conservées pour une durée de 2 ans après la publication des résultats de l'étude selon la procédure institutionnelle en vigueur dans l'établissement.

3. NATURE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle de type cohorte, rétrospective et monocentrique dans le cadre d'un travail de thèse en Médecine du DES de médecine d'urgence.

Les données ont été recueillies à posteriori via le dossier du patient, aucun suivi prospectif des patients n'a été réalisé.

4. ETHIQUE ET REGLEMENTATION

Les données (radiologiques, biologiques et cliniques) ont été saisies de manière anonyme et sécurisée.

La prise en charge du patient n'est en rien modifiée par la recherche.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective sur données considérées hors loi Jardé, ne nécessitant pas d'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) ; cependant nous avons fait évaluer notre protocole de recherche sur le plan éthique par le CPP Sud-Est VI de Clermont-Ferrand : un avis favorable a été émis pour le déroulement de cette étude.

L'enregistrement des données a fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) avec pour numéro d'enregistrement 'EI211103'.

5. OBJECTIFS

5.1. Objectif principal

L'objectif principal était de réaliser une analyse descriptive des données démographiques et clinico-biologiques des patients admis aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand pour intoxication (accidentelle ou volontaire) au paracétamol sur une période déterminée.

5.2. Objectifs secondaires

Secondairement, cette étude a été menée pour :

- décrire l'incidence d'une hépatite cytolytique aiguë ou insuffisance hépatocellulaire aiguë secondaire à une prise à dose toxique du paracétamol aux urgences sur une période déterminée ;

- rechercher des facteurs clinico-biologique prédictifs de l'Acetaminophen-induced-liver-injury (AILI) chez cette population en comparaison avec les patients sans AILI et les données de la littérature;
- décrire la prise en charge thérapeutique aux urgences adultes et UHCD, notamment l'administration intraveineuse de la NAC: éligibilité, suivi des recommandations formalisées d'experts et données de la littérature, la fréquence des effets indésirables ;
- rechercher des facteurs et aspects pouvant optimiser la prise en charge médicale aux urgences-UHCD du CHU de Clermont-Ferrand.

6. ANALYSES STATISTIQUES

L'élaboration des analyses descriptives et paramétriques avec modélisation ont été réalisées via le logiciel « STATA v.15 ».

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes, de médianes, d'écart-types lorsque la distribution de la variable suivait une loi normale, dans le cas contraire des médianes et espaces interquartile.

L'intervalle de confiance à 95% a été calculé pour les paramètres pertinents.

Etant donné le caractère exploratoire de l'analyse, aucun ajustement du risque d'erreur de première espèce n'a été apporté.

Un risque d'erreur de première espèce bilatérale de 5% a été considéré dans toutes les analyses.

Concernant les comparaisons entre des groupes de patients, les tests suivants ont été utilisés:

- test du Chi2 de Pearson ou test exact de Fischer pour les variables qualitatives;
- test t de Student ou test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives;

- modèles logistiques univariés et multivariés pour la recherche de facteurs associés à la variable binaire ALLI.

Des graphes longitudinaux type « *spaghetti plots* » ont été réalisés pour décrire la dose en fonction du temps pour chaque patient et en faisant apparaître des groupes si besoin.

Des modèles mixtes linéaires ont été réalisés (avec effet aléatoire portant sur le patient) pour rendre compte de ces évolutions.

III. RESULTATS

1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES

1.1. Âge et sexe

Au total, 220 dossiers médicaux ont pu être analysés durant la période du 1 janvier 2018 au 31 décembre 2020. Parmi ces dossiers, 137 répondaient aux critères d'inclusion.

La population étudiée était majoritairement composée de sujet de sexe féminin [78 femmes (56.9%) versus 59 hommes (43.1%)] avec un sexe ratio à 0.756.

L'âge moyen était de 35.6 ans \pm 17.4.

La majorité des patients était des sujets jeunes âgés de 18 à 29 ans (50.36%) (versus 38.89% entre 30 et 59 ans versus 10.95% pour les plus de 60 ans).

1.2. Antécédents

Quarante-neuf patients (35.8%) n'avaient aucun antécédent psychiatrique avant leur passage aux urgences.

Quatre-vingt-huit patients (64.2%) présentaient au moins une pathologie psychiatrique : à noter 45 (32.8%) avec un syndrome anxiodépressif, 42 (30.65%) avec une tentative de suicide en lien avec une IMV, 18 (13.1%) avec une addiction aux toxiques, 11 (8.0%) avec tentative de suicide hors IMV, 6 (4.4%) avec des troubles bipolaires, 4 (2.9%) avec des troubles des conduites alimentaires et 2 (1.45%) avec psychose.

En ce qui concerne les antécédents pouvant entraîner une hépatotoxicité : 25 patients (18.25%) avaient un éthyisme chronique, 4 (2.92%) une hépatopathie chronique, 4 (2.92%) une insuffisance rénale chronique et 1 (0.73%) était en état de dénutrition.

Neuf patients (6.57%) ont déclaré une prise chronique de paracétamol dans leur traitement habituel.

	Obs./Manquants	Moyenne ± écart-type
Âge (ans)	137/0	35.62 ± 17.45
Poids (kg)	137/0	69.38 ± 15.52
Taille (m)	44/93	1.63 ± 0.26
Index de masse corporelle (kg/m ²)	44/93	26.21 ± 6.36
Nombre médicaments habituels avec prise quotidienne (n)	137/0	1.98 ± 2.90

Tableau III. Analyse descriptive de l'âge, du poids, de la taille, de l'IMC et de la polymédication concernant la population étudiée

1.3. Moyens d'admission

Les patients ont été transportés vers les urgences selon la répartition suivante : 82 (59.9%) par les Sapeurs-Pompiers, 36 (26.3%) par leur propre moyen, 11 (8%) par une équipe SMUR, 7 (5.1%) par ambulance privée et 1 (0.7%) par les Forces de l'Ordre.

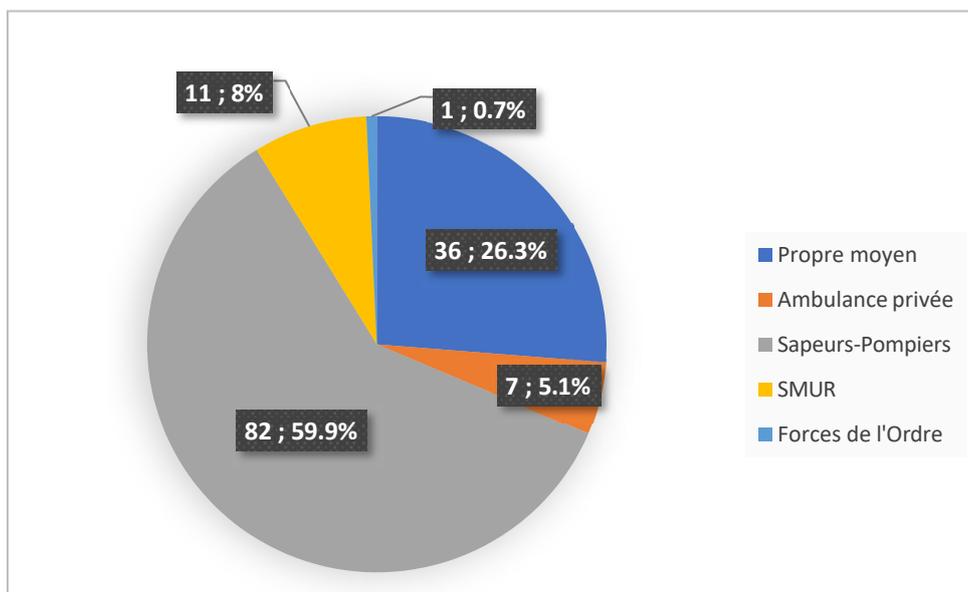


Figure 5. Distribution des types de moyens de transport pour l'admission aux urgences

1.4. Périodicité des évènements

Durant la période étudiée (2018-2020), on notait une tendance saisonnière des cas d'intoxication au paracétamol admis aux urgences avec des pics dans les mois de janvier, mai et novembre.

Mois d'admission aux urgences	Année 2018 (n)	Année 2019 (n)	Année 2020 (n)	Fréquence totale (n)	Pourcentage (%)	Pourcentage cumulatif (%)
Janvier	7	3	6	16	10.95	10.95
Février	1	5	2	8	5.84	16.79
Mars	5	5	1	11	8.03	24.82
Avril	3	4	3	10	7.30	32.12
Mai	7	4	4	15	10.95	43.07
Juin	3	6	2	11	8.03	54.10
Juillet	4	4	5	13	9.49	60.59
Aout	1	3	2	6	4.38	64.97
Septembre	2	7	3	12	8.76	73.73
Octobre	1	6	1	8	5.84	79.57
Novembre	1	9	5	15	10.95	90.52
Décembre	1	6	5	12	9.48	100
	36	62	38	137	100	

Tableau IV. Répartition des évènements mensuels des cas d'intoxication au paracétamol admis aux urgences

1.5. Motifs de consultation

Concernant les motifs de consultation aux urgences, 75 patients (54.7%) ont été admis pour intoxication poly-médicamenteuse volontaire, 51 (37.2%) pour IMV, 10 (7.3%) pour surdosage accidentel et 1 patient (0.8%) a été admis initialement pour un autre motif (intoxication au tramadol) sans suspicion initiale d'une intoxication au paracétamol déclarée à l'anamnèse.

Chez les patients admis pour une intoxication poly-médicamenteuse volontaire, on a répertorié 112 combinaisons impliquant le paracétamol et autres classes de médicaments : 33 (29.46%) en association avec des benzodiazépines, 29 (25.89%) avec autres médicaments (antibiotiques, anti-épileptiques, anti-paludéens, insuline, etc.), 18 (16.07%) incluant des AINS, 14 (12.5%) des anti-dépresseurs, 12 (10.72%) des dérivés opiacés et 6 (5.36%) des toxiques.

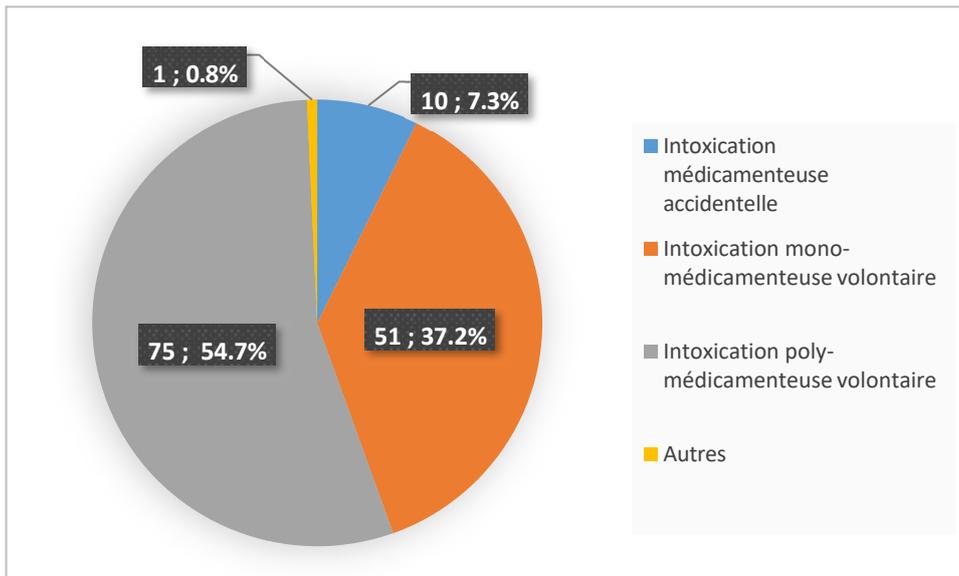


Figure 6. Distribution des motifs de consultation aux urgences pour intoxication au paracétamol

1.6. Triage

Après évaluation et triage par l’infirmier/e d’orientation et d’accueil (IOA), en accord avec le médecin référent, 83 patients (60.6%) ont été pris en charge en circuit long et le restant soit 54 patients (39.4%) en salle d’accueil des urgences vitales (SAUV).

Les paramètres vitaux des patients réalisés lors du triage par l’IOA sont affichés dans le tableau V.

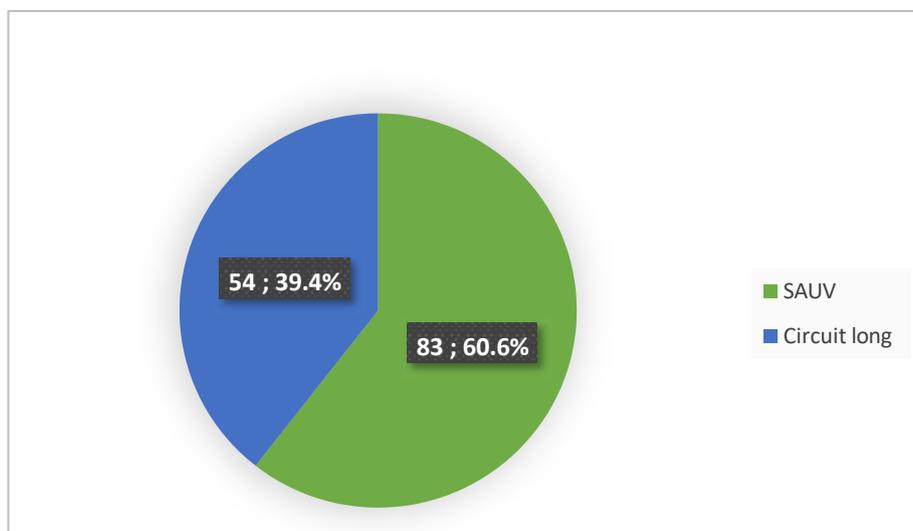


Figure 7. Distribution des patients selon le secteur affecté

	Obs./Manquants	Moyenne ± écart-type
GCS (n)	137/0	14.72 ± 0.77
FR (bpm)	113/24	86.30 ± 15.68
PAS (mmHg)	106/31	130.89 ± 23.45
PAD (mmHg)	106/31	77.11 ± 13.41
PAM (mmHg)	106/31	95.04 ± 14.18
FR (c/min)	10/127	16.90 ± 2.51
SpO2 (%)	107/30	97.69 ± 2.42
Temp. corp. (°C)	86/51	36.42 ± 0.59
Glucose capillaire (g/L)	66/71	1.06 ± 0.34

Tableau V. Analyse descriptive des paramètres vitaux objectivés par l'Infirmier/ère organisateur/trice d'accueil (IOA)

1.7. Formes d'association entre paracétamol et autres médicaments

Les formes d'association de paracétamol (disponibles dans le commerce) impliquées dans l'intoxication et déclarées lors de l'anamnèse aux urgences par le patient lui-même, ou par les tiers intervenants (Sapeurs-Pompiers, équipe SMUR, Forces de l'Ordre), sont : paracétamol codéiné (21 cas, 15.3%), paracétamol-tramadol (11 cas, 8.0%), paracétamol-caféine (1 cas, 0.7%), paracétamol en association avec un médicament vasoconstricteur (1 cas, 0.7%), indéterminée (8 cas, 5.8%) et autre (12 cas, 7.3%).

Aucun patient n'a rapporté la présence des formes d'association suivantes avec le paracétamol disponible dans le commerce : paracétamol-dextropropoxyphène, paracétamol-vitamine C, paracétamol en association avec vitamine C et antihistaminique H1.

Formes d'association contenant du paracétamol	Motifs d'admission aux urgences pour intoxication au paracétamol				Total (n)	Fréquence (%)
	Autres motifs (n)	Accidentelle (n)	IMV (n)	poly-IMV (n)		
Indéterminée	1	0	1	6	8	5.8
Paracétamol seul	0	6	39	38	83	56.5
Paracétamol et vasoconstricteur	0	0	0	1	1	0.7
Paracétamol et tramadol	0	0	0	11	11	8.0
Paracétamol et codéine	0	3	7	11	21	15.3
Paracétamol et caféine	0	0	1	0	1	0.7
Paracétamol et autres médicaments	0	1	2	9	12	7.3
Total	1	10	51	75	137	100

Tableau VI. Répartition entre les motifs d'admission aux urgences pour intoxication au paracétamol et les formes d'association entre paracétamol et autres médicaments

1.8. Dose supposée ingérée

La dose supposée ingérée (DSI) du paracétamol était inconnue pour 20 patients (14.6%).

Pour les restants 117 patients (85.4%), la DSI moyenne était de 10.81 g \pm 7.80.

1.9. Délai entre la prise toxique du paracétamol et l'admission aux urgences

Le délai de la prise toxique de paracétamol était connu pour 116 patients (84.67%) avec une moyenne de 9.85 h \pm 1.86.

2. ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES

2.1. Manifestations cliniques

Parmi les présentations cliniques à leur admission aux urgences, 58 patients (42.3%) étaient asymptomatiques, 44 patients (32.1%) avec des troubles digestifs (*nausée, vomissement, douleur abdominale*), 23 (16.8%) avec des symptômes neurologiques (*céphalée, trouble de la vigilance, ralentissement psycho-moteur*), 17 (12.4%) avec des plaintes algiques (*algies dentaires, ostéoarticulaires, rachidiennes et céphalées*), 15 (10.9%) avec des troubles du comportement (*agitation psycho-motrice*) et 1 (0.7%) avec troubles respiratoires (*bronchospasme*).

2.2. Examens biologiques

Sur le plan hématologique, 30 patients (22.06%) ont présenté une hyperleucocytose (> 10.00 G/L), 6 (4.48%) une thrombocytose, 2 (1.46%) une thrombopénie, 1 (0.75%) une éosinophilie (> 0.5 G/L). À noter aucun patient n'a présenté de leucopénie.

Sur le plan métabolique, 23 patients (16.91%) ont manifesté une hypokaliémie (valeurs extrêmes : 3.4-2.8 mmol/L) et 5 (3.68%) une hyponatrémie (v. e. : 132-135 mmol/L).

Sur les 26 patients bilantés avec une gazométrie artérielle ou veineuse, 3 patients (11.54%) avaient un pH inférieur à 7.34 et 10 patients (38.46%) une hyperlactactémie (v. e. : 2.00-6.50 mmol/L).

Six des 134 patients (4.48%) bilantés avec une glycémie, avaient une vraie hypoglycémie (glycémie < 0.7 g/L; v. e. : 0.70-0.57 g/L) en l'absence d'une prise récente d'insuline.

Sur le plan rénal, sur 136 patients examinés, 2 (1.47%) avaient une insuffisance rénale aiguë stade I et 2 (1.47%) en stade II selon la classification KDIGO.

Concernant le profil hépato-biliaire, 7 sur 100 patients (7%) bilantés ont présenté une hyperbilirubinémie en l'absence d'une hépatopathie chronique concomitante.

Des cas de cytolysse hépatique (N.B. : *de façon arbitraire, on a retenu les patients présentant une valeur d'ASAT et ALAT deux fois supérieure à la limite supérieure normale indiquée par le laboratoire d'analyse biomédicale du CHU de Clermont-Ferrand*) ont été détectés: 8 patients (6.15%) avaient une augmentation des ASAT (v.e. : 87-12938 UI/L) dont 2 patients une hépatopathie chronique; 7 patients (5.22%) avaient une augmentation des ALAT (v. e. : 129-11496 UI/L) dont 1 patient (0.75%) avait une hépatopathie chronique.

Aucun des patients soumis au dosage des transaminases hépatiques n'a présenté de ratio ASAT/ALAT > 2.

Sur 134 patients bilantés avec le dosage PAL et GGT, 8 (5.97%) avaient une augmentation de la PAL, 15 (11.19 %) une élévation des GGT avec parmi eux, 1 patient (0.75%) aux antécédents d'éthylisme chronique.

Parmi les 86 patients bilantés avec le dosage de la lipasémie, 1 seul (1.16%) a présenté une augmentation supérieure à trois fois la limite normale en l'absence d'une intoxication éthylique aiguë et d'une maladie du pancréas connue.

Une CRP supérieure à 25 mg/dL a été retrouvée chez 8 patients (5.92%).

Trente-sept patients (31.90%) avaient une alcoolémie positive avec un taux moyen de 1.27 g/L \pm 0.90 : parmi eux, 1 patient (2.70%) a déclaré la coexistence d'une hépatopathie éthylique et un éthylisme non sevré.

Sur le plan de l'hémostase, en tenant compte de l'absence de traitement anticoagulant en cours, 6 sur 131 patients (4.58%) ont présenté un TP inférieur à 70% (v. e.: 35–70%) et 4 patients sur 30 (13.33%) un facteur V inférieur à 70% (v. e.: 26-70%).

	Obs./Manquants	Moyenne	Écart-type	Percentile			Min.	Max.
				p25	p50	p75		
Hématologie								
Globules blanches (G/L)	136/1	8.89	2.67	7.31	8.64	9.87	4.35	21.91
Eosinophiles (G/L)	134/1	0.11	0.11	0.03	0.09	0.15	0	0.62
Globules rouges (G/L)	136/1	4.75	0.50	4.39	4.75	5.12	3.61	6.25
Hémoglobine (g/L)	136/1	13.89	1.56	12.8	14	15.10	10.10	18.30
Hématocrite (%)	136/1	40.61	4.21	37.70	40.45	43.20	30.80	51.90
Plaquettes (G/L)	134/1	273.05	66.60	234	264	308	93	516
Biochimie								
Na+ (mmol/L)	136/1	139.57	2.41	138	140	141	132	145
K+ (mmol/L)	136/1	3.75	0.37	3.50	3.75	4	2.80	4.70
Cl- (mmol/L)	136/1	106.73	3.41	105	107	109	94	114
Osm. plasmatique (osm/L)	135/2	291.54	4.91	288	291	295	280	307
Protéines (g/L)	136/1	76.37	5.93	73.50	76	80	53	91
Glucose (g/L)	134/3	1.02	0.30	0.85	0.96	1.12	0.57	2.88
Creatinine plasmatique (µmol/L)	136/1	68.43	18.11	57.50	65.1	76.60	36.80	167
DFG_CKE-DPI (ml/min/1.73 m3)	133/4	109.26	21.48	102	113	124.10	31.60	149
Alcoolémie (g/L)	37/100	1.28	0.90	0.44	1.31	1.88	0.04	3.22
Bilirubine totale (mg/dL)	100/37	9.10	6.38	5.50	7	10	3	39
Bilirubine conjuguée (mg/dL)	5/132	8.80	5.21	5	5	14	5	15
ASAT (UI/L)	130/7	133.32	1133.71	16	20	27	6	12938
ALAT (UI/L)	134/3	122.44	991.00	19	25	33	8	11496
Ratio ASAT/ALAT (UI/L)	130/7	0.85	0.29	0.64	0.81	1	0.28	1.80
PAL (UI/L)	134/3	76.78	26.35	59	71.5	86	34	221
GGT (UI/L)	134/3	52.40	100.36	19	27	44	7	930
LDH (UI/L)	3/134	215.00	22.87	198	206	241	198	241
Lipase (UI/L)	86/51	152.51	310.71	65	91	140	36	2851
CRP (mg/dL)	135/2	6.23	18.03	0	0	6.30	0	184
pH	26/111	7.40	0.06	7.37	7.40	7.45	7.28	7.56
Lactates (mmol/L)	26/111	2.30	1.45	1.4	1.80	2.90	0.80	6.50
HCO3- (mmol/L)	26/111	26.28	5.46	22.5	25	29.70	16.70	38.30
Hémostase								
TP (%)	131/6	89.82	11.88	84	93	100	35	100
Facteur V (%)	30/107	90.60	25.72	76	88	107	26	179
Ratio TCA	131/6	1.03	0.10	1.00	1.00	1.10	0.80	1.40
INR	130/7	1.09	0.15	1.00	1.00	1.10	1.00	2.20

Tableau VII. Analyse descriptive des paramètres biologiques des patients admis aux urgences

2.3. Suivi biologique des patients hospitalisés 24 heures après le passage aux urgences

Concernant le suivi biologique des 116 patients, on constatait que la bilirubine totale a été réévaluée à J1 chez 24 patients (20.69%) : 9 patients (37.5%) ont présenté une hyperbilirubinémie dont 3 patients (12.5%) avec des valeurs déjà élevées lors du premier passage aux urgences.

Seulement 52 patients (44.83%) ont bénéficié d'un contrôle des ASAT à J1 : parmi eux, 1 patient (1.92%) a présenté une augmentation des ASAT et 5 (9.61%) avaient une augmentation persistante des ASAT déjà constatée aux urgences et 1 seule patiente (1.92%) ayant une cytolysse à la baisse.

Sur les 53 patients (45.69%) ayant un suivi des ALAT à J1, 1 patient (1.89%) a présenté une augmentation de novo des ALAT et 4 (7.55%) avaient une augmentation des ALAT déjà constatée aux urgences et 1 seule patiente (1.89%) ayant une cytolysse à la baisse.

Deux des 52 patients (3.85%), ayant eu un dosage de contrôle de PAL à J1, ont présenté une élévation persistante des PAL avec une cinétique à la baisse.

Sur les 53 patients bilantés (45.69%) avec un dosage de GGT à J1, 10 patients (18.87%) avaient une élévation des GGT dont 9 (16.98%) déjà constatés aux urgences avec des valeurs en baisse.

Quarante-et-un des 113 patients (36.28%) hospitalisés ont été bilantés avec le dosage du TP à J1 du passage aux urgences : 13 (31.71%) ont présenté un TP inférieur à 70%, dont 3 patients (7.32%) avaient déjà une baisse du TP aux urgences en l'absence de traitement anti-coagulant en cours.

Sur les 14 patients ayant eu un dosage du facteur V à J1, tous conservaient un taux supérieur à 70%.

	Obs./Manquants	Moyenne	Écart-type	Percentile			Min.	Max.
				p25	p50	p75		
Biochimie J1								
Bilirubine totale (mg/dL)	27/116	12.74	8.45	6	11	19	3	37
Bilirubine conjuguée (mg/dL)	4/116	5.25	1.89	4	4.50	6.50	4	8
ASAT (UI/L)	52/116	130.55	629.02	13	18.50	30.50	9	4549
ALAT (UI/L)	53/116	211.13	1115.11	19	23	46	11	8150
ratio ASAT/ALAT	52/116	0.73	0.23	0.58	0.68	0.86	0.23	1.45
PAL (UI/L)	52/116	65.31	25.91	44.50	62.50	80.50	13	128
GGT (UI/L)	53/116	61.13	87.48	20	34	60	6	587
Hémostase J1								
TP (%)	41/116	75.44	13.21	68	74	85	39	100
Facteur V (%)	14/116	99.57	13.66	89	101	108.50	74	119
Ratio TCA	37/116	1.01	0.09	1	1	1.10	0.80	1.20
INR	41/116	1.23	0.18	1.10	1.20	1.30	1.00	1.90

Tableau VIII. Analyse descriptive des paramètres biologiques des patients 24 heures après le passage aux urgences

2.4. Examens toxicologiques

2.4.1. Paracétamolémie T0

Sur les 137 dosages initiaux, le taux moyen de la première paracétamolémie réalisée aux urgences était de $54.49 \mu\text{g/mL} \pm 74.83$.

57 patients (41.60%) admis aux urgences n'ont eu qu'un seul dosage de la paracétamolémie. Seulement 114 patients (83.21%) avaient un délai connu de l'ingestion toxique avec une moyenne de $5.61 \text{ h} \pm 4.97$.

2.4.2. Paracétamolémie T1

Afin de surveiller la cinétique de la paracétamolémie chez les patients ayant une heure de prise de paracétamol inconnue ou une prise supposée à H+4, pour 80 patients (58.39%) un deuxième dosage aux urgences montrait une moyenne de $42.91 \mu\text{g/mL} \pm 59.23$.

Parmi les 80 patients ayant bénéficié d'une deuxième paracétamolémie, seulement 5 patients (6.25%) n'avaient pas d'heure de prise connue.

Le délai moyen entre l'heure d'ingestion supposée et la réalisation de la deuxième paracétamolémie était de $9.85 \text{ h} \pm 7.48$.

2.4.3. Paracétamolémie T2

Vingt-sept des 137 patients (19.71%) ont bénéficié d'un troisième dosage de la paracétamolémie aux urgences : pour eux, le taux moyen était $21.06 \mu\text{g/mL} \pm 36.64$.

Le délai moyen entre l'heure d'ingestion supposée et la réalisation de la troisième paracétamolémie était de $16.26 \text{ h} \pm 7.46$.

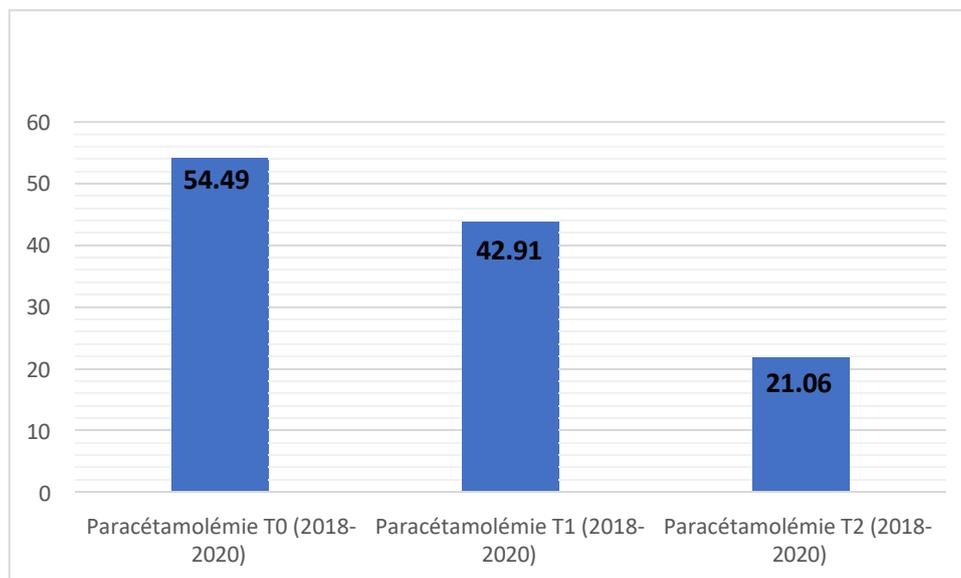


Figure 8. Distribution des moyennes de paracétamolémies (en $\mu\text{g/mL}$) à T0, T1, T2 lors de période 2018-2020

2.5. Modélisation des profils toxico-cinétiques

À l'égard de la population étudiée, une vision longitudinale des paracétamolémies a été réalisée en comparaison au risque d'hépatotoxicité montré par le nomogramme de Rumack-Matthew.

En évitant au maximum les possibles interférences externes d'un point de vue de la toxico-cinétique, un diagramme des tendances (de type «*spaghetti plots*») a été développé selon les critères suivants :

- patients admis aux urgences pour intoxication aiguë mono-médicamenteuse (volontaire ou accidentelle) au paracétamol;
- connaissance de l'heure d'ingestion du paracétamol par rapport aux différents dosages de paracétamolémie réalisés aux urgences.

39 (28.47%) patients ont pu remplir les critères ici décrits : parmi eux, 17 (43.59%) avaient des paracétamolémies initiales au-delà de la ligne du risque d'hépatotoxicité.

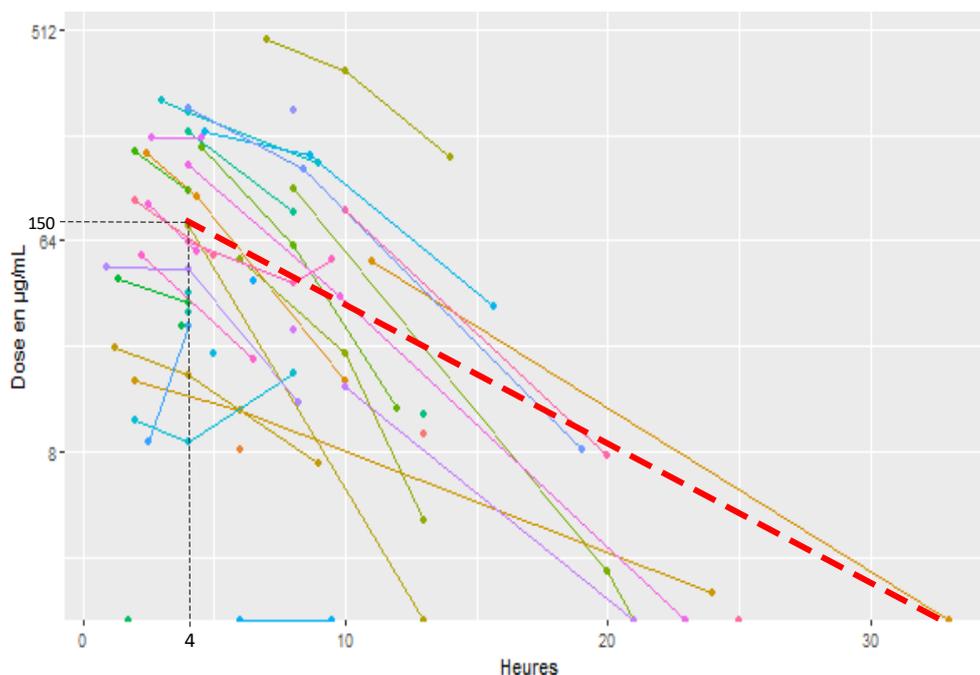


Figure 9. Relation des paracétamolémies (t0-t1-t2) réalisées aux urgences en fonction des respectifs délai d'ingestion toxique : en ordonnés les valeurs de la paracétamolémie ($\mu\text{g/mL}$) et en abscisses le délai d'ingestion toxique (h);
N.B. : la ligne rouge représente la ligne d'hépatotoxicité possible selon le nomogramme de Rumack-Matthew

Douze (30.77%) des 39 patients analysés n'ont pas reçu l'antidote devant des valeurs de paracétamolémie en-dessous du seuil du risque d'hépatotoxicité (cf. figure 10).

Parmi les 39 patients, 10 (25.64%) ont reçu la NAC malgré des valeurs de paracétamolémie en-dessous de la ligne d'hépatotoxicité.

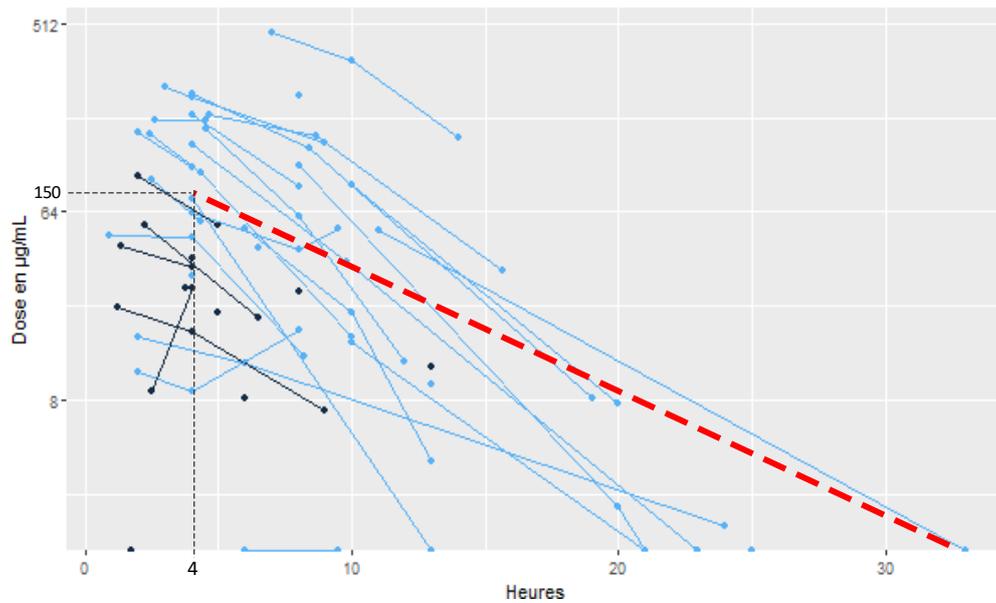


Figure 10. Relation des paracétamolémies (t0-t1-t2) réalisées aux urgences en fonction du délai d'ingestion toxique chez les patients traités par la NAC (*marqués en bleu*) et ceux qui n'ont pas été traités par la NAC (*marqué en noir*) : en ordonnés les valeurs de la paracétamolémie ($\mu\text{g}/\text{mL}$) et en abscisses le délai d'ingestion toxique (h).

N.B. : la ligne rouge représente la ligne d'hépatotoxicité possible selon le nomogramme de Rumack-Matthew

3. ACETOMINOPHEN-INDUCED-LIVER-INJURY (AILI)

3.1. Analyse descriptive des données démographiques et biologiques des patients avec AILI

Parmi les 137 dossiers médicaux analysés et selon les critères biologiques adoptés et choisis (cf. tableau IX), cette étude a mis en évidence que 11 patients (8.03%) avaient un profil biologique compatible avec une AILI.

- ALAT > 5 fois LSN *et/ou*
- PAL > 2 fois LSN *et/ou*
- ALAT > 3 fois LSN + Bilirubine totale > 2 fois LSN *et/ou*
- TP < 70 % en absence d'un traitement anticoagulant en cours

Tableau IX. Critères biologiques utilisés pour l'identification des patients avec AILI

La majorité des patients avec AILI était de sexe féminin.

Sexe	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
Féminin	68 (87.18%)	10 (12.82%)	78 (100%)
Masculin	58 (98.30%)	1 (1.70%)	59 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 5.6305$ Pr = 0.018 *

Fisher's exact = 0.024

Tableau X. Répartition selon le sexe des « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

La tranche d'âge majoritairement représentée était de 30-59 ans.

Tranche d'âge	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
18-29 ans	67 (97.10%)	2 (2.90%)	69 (100%)
30-59 ans	47 (88.68%)	6 (11.32%)	53 (100%)
60 ans et plus	12 (80.00%)	3 (20.00%)	15 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 6.1481$ Pr = 0.046 *

Fisher's exact = 0.031

Tableau XI. Répartition des tranches d'âge entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

Neuf des 11 patients (81.81%) avec une AILI ne présentent aucune prise chronique de paracétamol dans leur traitement habituel.

Concernant le motif d'admission aux urgences chez les patients avec AILI, 4 patients ont été pris en charge pour une IMV et 7 pour une intoxication poly-médicamenteuse volontaire.

Motif d'admission aux urgences pour intoxication au paracétamol	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
Non liée à intoxication au paracétamol	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Surdosage accidentelle	10 (100%)	0 (0%)	10 (100%)
IMV	47 (92.16%)	4 (7.84%)	51 (100%)
poly-IMV	68 (49.63%)	7 (50.37%)	75 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 1.1354$ Pr = 0.769

Fisher's exact = 0.905

Tableau XII. Répartition des motifs d'admission aux urgences entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

Parmi les associations de paracétamol (les plus fréquemment observées lors d'une intoxication chez les patients avec AILI) 6 patients (7.23%) n'avaient que le paracétamol.

Formes d'association contenant du paracétamol impliqué dans l'intoxication aiguë	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
Indéterminée	8 (100%)	0 (0%)	8 (100%)
Paracétamol seul	77 (92.77%)	6 (7.23%)	83 (100%)
Paracétamol en association avec un vasoconstricteur	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Paracétamol et tramadol	9 (81.81%)	2 (18.19%)	11 (100%)
Paracétamol et codéine	20 (95.24%)	1 (4.76%)	21 (100%)
Paracétamol et caféine	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Paracétamol et autre médicaments	11 (91.66%)	1 (8.34%)	12 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 1.4121$ Pr = 0.301

Fisher's exact = 0.148

Tableau XIII. Répartition des formes d'association de paracétamol entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

Trois des 11 patients (16.67%) ayant une AILI présentaient une DSI connue.

DSI connue	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
Non	111 (93.28%)	8 (6.72%)	119 (100%)
Oui	15 (83.33%)	3 (16.67%)	18 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 2.0936$ Pr = 0.148

Fisher's exact = 0.160

Tableau XIV. Répartition de la connaissance d'une DSI entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

Aucun patient, avec AILI, n'a relevé d'une prise en charge pré-hospitalière par une équipe SMUR.

Type de moyen d'admission aux urgences	Patients sans AILI	Patients avec AILI	Total
Propre moyen	32 (88.89%)	4 (11.11%)	36 (100%)
Ambulance privée	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)
Sapeurs-pompiers	76 (92.68%)	6 (7.32%)	82 (100%)
Equipe SMUR	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)
Forces de l'Ordre	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Total	126 (91.97%)	11 (8.03%)	137 (100%)

Test de Pearson- $\chi^2 = 1.3545$ Pr = 0.109

Fisher's exact = 0.141

Tableau XV. Répartition des moyens d'admission aux urgences entre « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

D'un point de vue biologique, les patients avec AILI présentaient une atteinte hépatique de type cytolytique.

Bilan hépatique T0	Patients sans AILI (moyenne \pm écart-type)	Patients avec AILI (moyenne \pm écart-type)
ALAT (UI/L)	31.91 \pm 29.87	1548.25 \pm 4021.54
ASAT (UI/L)	27.75 \pm 45.95	1743.25 \pm 4526.98
PAL (UI/L)	74.98 \pm 25.19	105 \pm 29.79
TP (%)	91.21 \pm 10.40	74.73 \pm 16.57

Tableau XVI. Analyse descriptive du bilan hépatique à T0 des « patients sans AILI » et « patients avec AILI »

Après la prise en charge initiale aux urgences, 9 patients (81.82%) ont été hospitalisés à l'UHCD, 1 (9.09%) en service de psychiatrie et 1 (9.09%) a pu regagner son domicile.

La réalisation des analyses comparatives bivariées a mis en évidence l'existence d'une association significative ($p < 0.05$) entre les patients avec ALLI, le sexe et l'âge.

3.2. Recherche des facteurs clinico-biologiques prédictifs de patients ALLI

3.2.1. Analyse univariée par régression logistique

En analyse univariée, l'âge, le sexe féminin, la présence d'insuffisance rénale chronique, la présence d'au moins un antécédent psychiatrique, en particulier un syndrome anxio-dépressif ou une tentative de suicide par IMV, étaient significativement ($p < 0.05$) associés à la survenue d'une ALLI chez les patients ayant une intoxication au paracétamol.

	Odds-Ratio (OR)	I.C. 95%	P > z
Âge * 10	1.53	[1.14 - 2.04]	0.004*
Sexe masculin	0.11	[0.01 - 0.94]	0.044*
Hépatopathie chronique	4.10	[0.39 - 43.12]	0.240
Insuffisance rénale chronique	13.78	[1.73 -109.56]	0.013*
Ethylisme chronique	0.42	[0.05 -3.48]	0.425
Polymédication	1.13	[0.95 – 1.35]	0.137
Absence d'un antécédent psychiatrique	0.16	[0.02 -1.31]	0.088
Présence d'au moins un antécédent psychiatrique	3.88	[1.59 - 9.47]	0.003*
Syndrome anxio-dépressif	6.41	[1.61 - 25.52]	0.008*
Trouble bipolaire	2.42	[0.26 - 22.77]	0.440
TS non liée au IMV	1.16	[0.13 -10.00]	0.893
TS liée au IMV	4.55	[0.13 - 10.00]	0.021*
Addiction	1.53	[0.30 - 7.71]	0.608
Transport au SAU par les Sapeurs-Pompiers	0.63	[0.17 -2.39]	0.499
Admission au SAU pour IMV au paracétamol	0.83	[0.22 - 2.98]	0.499
Dose inconnue de paracétamol	2.77	[0.66 - 11.62]	0.163
Prise chronique de paracétamol	1.10	[0.22 -5.58]	0.908

Tableau XVII. Facteurs prédictifs d'une ALLI en analyse univariée par régression logistique

3.2.2. Analyse multivariée par régression logistique

En analyse multivariée, on a retrouvé que la présence d'au moins un antécédent psychiatrique était le seul facteur de risque indépendant pour la survenue d'une ALLI chez les patients ayant une exposition toxique au paracétamol.

	Odds-Ratio (OR)	I.C. 95%	P > z
Âge * 10	0.80	[0.38 - 1.70]	0.570
Sexe masculin	0.35	[0.02 - 7.42]	0.502
Insuffisance rénale chronique	6.50	[1.73 -109.56]	0.550
Présence d'au moins un antécédent psychiatrique	8.99	[0.99 - 81.23]	0.050*

Tableau XVIII. Facteurs prédictifs d'une ALLI en analyse multivariée par régression logistique

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET ORIENTATION POST- URGENCES / UHCD

4.1. Avis spécialisés

Deux patients (1.45%) ont bénéficié d'un avis spécialisé donné par un médecin toxicologue du Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Lyon, 8 (5.84%) par un anesthésiste-réanimateur et 8 (5.84%) par un hépato-gastro-entérologue du CHU de Clermont-Ferrand.

4.2. Décontamination digestive

Concernant la décontamination digestive, comme traitement complémentaire de l'antidote, 2 patients (1.46%) ont été traités par charbon actif en milieu pré-hospitalier et 7 (5.10%) en milieu hospitalier.

Compte tenu des recommandations formalisées des experts et les évidences disponibles dans la littérature scientifique à l'heure actuelle, aucun patient n'a fait objet d'un lavage gastrique car ce traitement n'est pas administré aux urgences-UHCD du CHU de Clermont-Ferrand.

4.3. N-acétyl-L-cystéine (NAC)

Quatre-vingt-un patients (59.12%) ont bénéficié d'un traitement antidotique de NAC par voie intraveineuse aux urgences : dans ce sous-groupe de patients, 5 (6.17%) disposaient déjà de l'antidote après avoir été pris en charge en pré-hospitalier par une équipe SMUR.

Parmi eux, 72 patients (88.8%) avaient une DSI avec une moyenne de $13.9 \text{ g} \pm 7.86$.

Sur la période étudiée, aucun patient n'a reçu l'administration par voie orale de NAC.

Chez 70 patients (86.42%) la durée moyenne du traitement intraveineux par NAC a été de $10.61 \text{ h} \pm 7.93$: pour les 11 patients (13.58%) restant, l'heure d'arrêt du traitement n'apparaissait pas dans les dossiers médicaux.

Pour 44 sur 81 patients (54.3%), le traitement par NAC a été arrêté devant des dosages initiaux de paracétamolémie non toxiques : chez ces patients, l'intervalle moyen entre le début et l'arrêt du traitement était de $5.33 \text{ h} \pm 0.33$ [N.B. : pour 3 patients sur 44 (6.82%), il n'était pas renseigné l'heure d'arrêt dans le dossier médical].

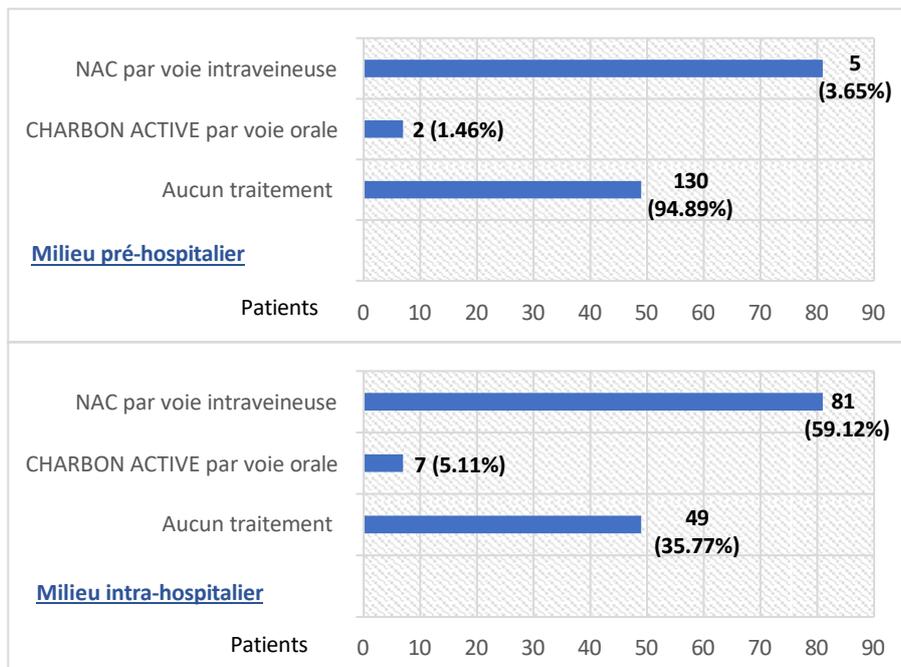


Figure 11. Répartition des thérapeutiques réalisées en milieu pré-hospitalier et intra-hospitalier en faveur des patients admis aux urgences pour intoxication au paracétamol

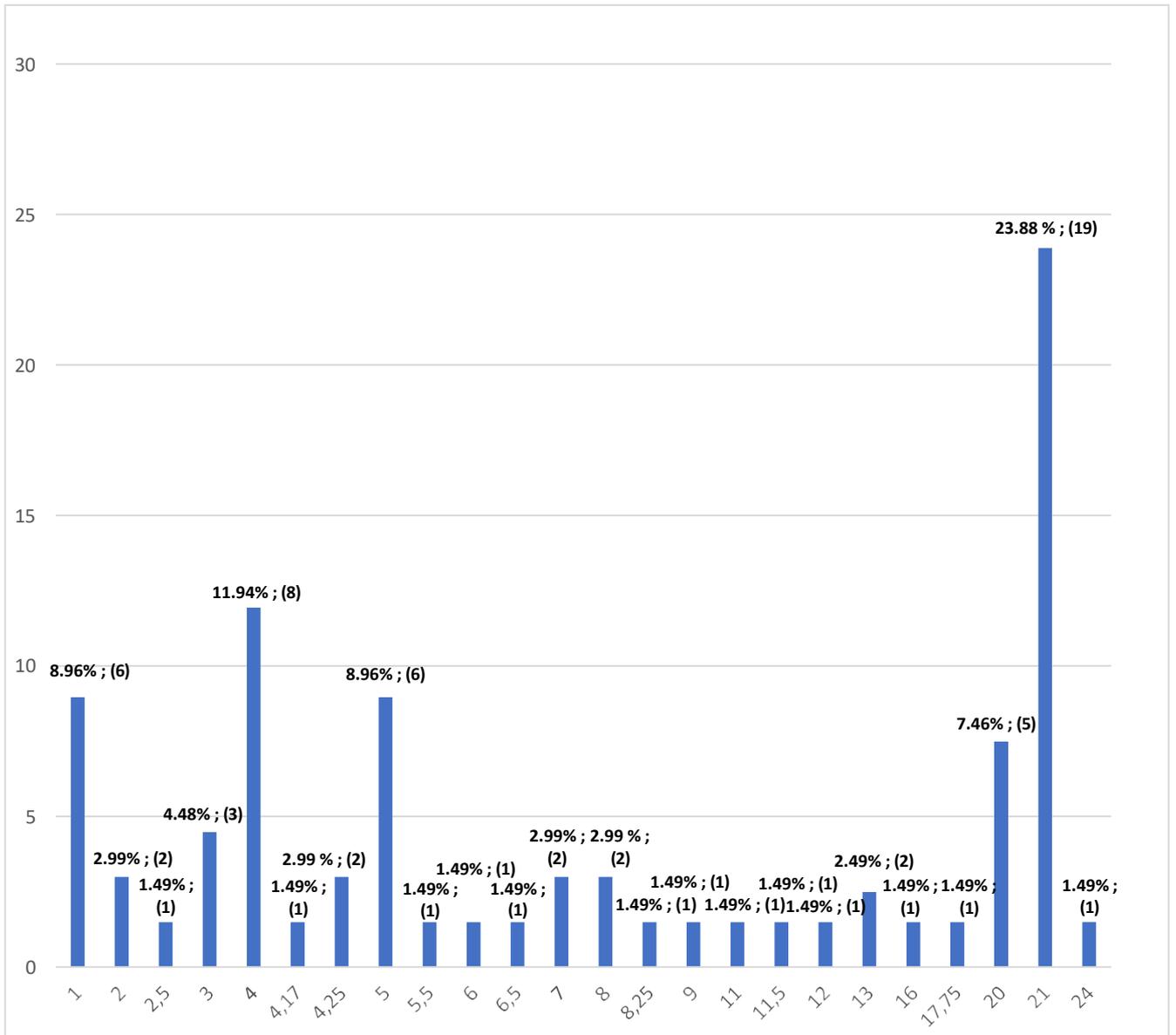


Figure 12. Distribution des durées d'administration de la NAC (heure en abscisse) par voie intraveineuse aux urgences-UHCD avec les pourcentages (en ordonnée) et fréquences.

(N.B. : Sur 81 patients analysés, 11 patients ont des données manquantes)

4.4. Effets indésirables liés à la NAC

Quatre patients (4.93%) ont présenté des effets indésirables liés au traitement antidotique par NAC en milieu hospitalier (*N.B. : aucun cas d'effet indésirable n'a été signalé lors de la prise en charge en milieu pré-hospitalier*) : 2 une réaction anaphylactoïde avec rash cutané, 1 avec réaction allergique à type d'urticaire et 1 avec anaphylaxie (atteinte cutanée à type de rash cutané et respiratoire à type de bronchospasme et désaturation).

Les 4 patients étaient de sexe féminin.

Parmi les patientes présentant une atteinte cutanée, 2 patientes avaient entre 18-29 ans et 1 patiente entre 30-59 ans.

La patiente qui a présenté l'anaphylaxie appartenait à la tranche d'âge de 60 ans ou plus ; concernant ses antécédents médicaux, on notait un œdème de Quincke après exposition médicamenteuse à acide acétylsalicylique et perindopril.

Les autres patientes n'avaient pas de terrain atopique dans leurs antécédents.

La DSI moyenne du paracétamol chez ces 4 patientes était de $10.87 \text{ g} \pm 8.01$.

Parmi les patientes ayant une atteinte cutanée, 2 ont reçu un traitement anti-histaminique H1 par voie intraveineuse associé à un ralentissement du débit de perfusion intraveineuse de la NAC : elles ont pu poursuivre le protocole jusqu'à la fin.

Une patiente a dû suspendre le traitement autour de la première heure avec reprise du protocole après une pause de 3 h en attendant la paracétamolémie à H+4.

La seule patiente présentant une anaphylaxie, après stabilisation de son état clinique par injection intramusculaire d'adrénaline, traitement anti-histaminique H1 par voie intraveineuse, corticothérapie intraveineuse et oxygénothérapie de support par masque à haute concentration, a dû arrêter immédiatement le traitement antidotique par NAC sans aucune reprise par la suite devant une paracétamolémie à H+4 non toxique.

Après la prise en charge initiale aux urgences, 3 patientes (1 ayant une réaction anaphylactoïde de type rash cutané, 1 urticaire et 1 une anaphylaxie) ont été hospitalisées à l'UHCD ; une patiente avec la réaction anaphylactoïde de type rash cutané a été hospitalisée dans le service d'hépatogastro-entérologie (HGE).

4.5. Orientation et modalités de sortie post-urgences

Après la prise en charge aux urgences, 20 patients (14.6%) ont regagné leur domicile.

A noter qu'1 patient (0.73%) a été noté en fugue lors de sa prise en charge médicale aux urgences.

116 patients (84.67%) ont nécessité une hospitalisation: 106 (77.38%) dans l'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD), 4 (2.92%) en unité de soins intensifs (USI)/réanimation, 3 (2.19%) dans un service de psychiatrie, 2 (1.45%) dans le service d'HGE et 1 (0.73%) dans un service de médecine polyvalente.

Aucun décès intra-hospitalier n'a été relevé.

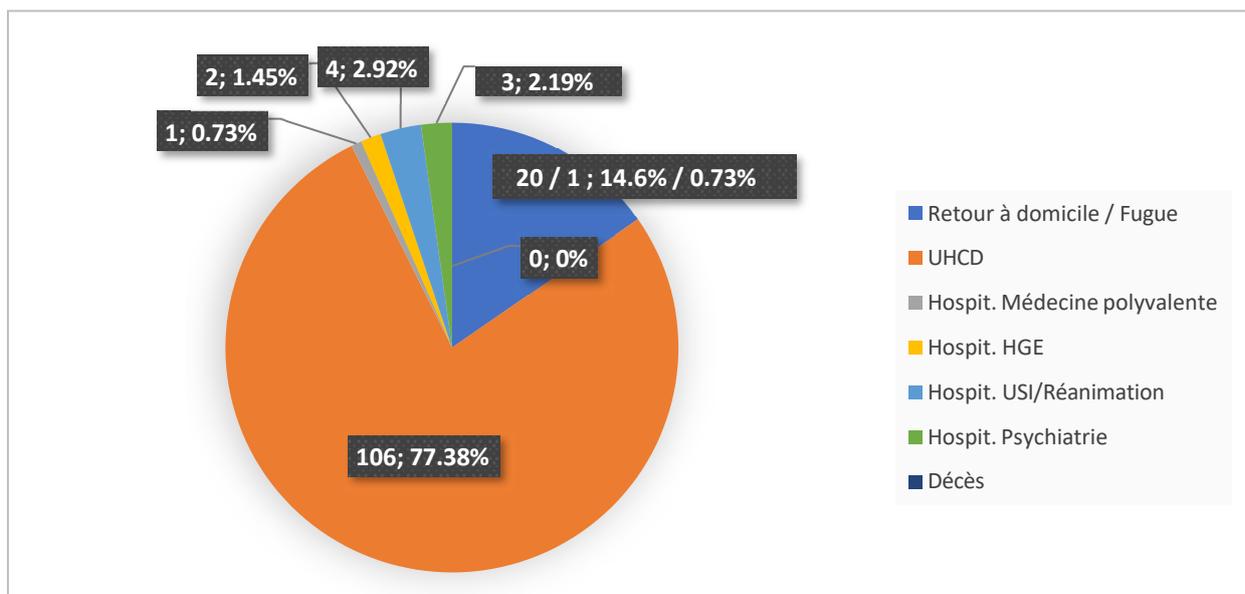


Figure 13. Distribution des modalités de sortie après la prise en charge aux urgences

4.6. Orientation et modalités de sortie post-UHCD

Parmi les 106 patients qui ont bénéficié d'un séjour d'hospitalisation en UHCD, 63 (59.43%) patients ont pu obtenir un retour à domicile : parmi eux, 48 (76.19%) ont bénéficié d'un avis psychiatrique permettant la mise en place d'un suivi ambulatoire.

Les 43 patients (40.57%) restants ont été admis dans les services suivants : 40 (37.73%) dans un service de psychiatrie, 2 (1.89%) dans un service de médecine polyvalente et 1 (0.95%) en HGE.

Aucun patient n'a été transféré vers l'USI ou un service de réanimation.

Aucun décès intra-hospitalier à l'UHCD n'a été relevé.

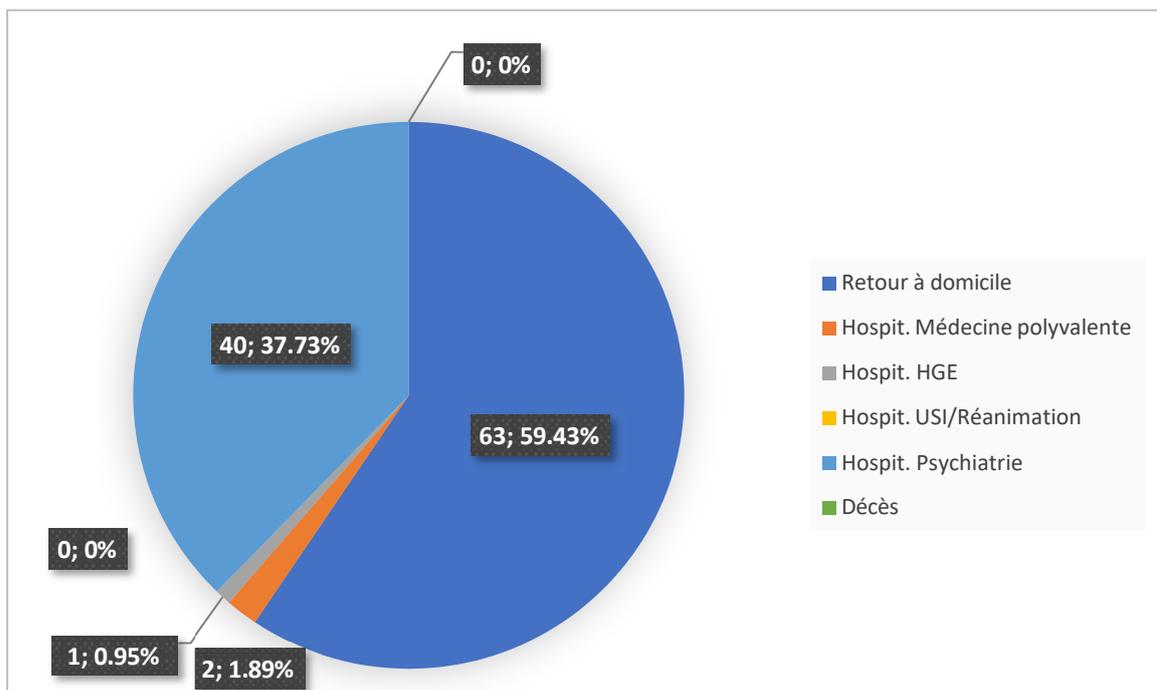


Figure 14. Distribution des modalités de sortie après la prise en charge à l'UHCD

4.7. Durée moyenne de séjour aux urgences et à l'UHCD

Pendant la période étudiée, les 137 patients pris en charge aux urgences pour intoxication au paracétamol ont présentés une durée de séjour moyenne de 8.3 h \pm 5.49.

La durée moyenne de séjour pour les 106 patients hospitalisés à l'UHCD était de 23.99 h \pm 26.08.

	Année 2018	Année 2019	Année 2020	Période 2018-2020
Durée moyenne de séjour aux urgences (h)	6.88 (Tot. patients : 36)	9.37 (Tot. patients : 62)	7.97 (Tot. patients : 39)	8.32 (Tot. patients : 137)
Durée moyenne de séjour UHCD (h)	17.44 (Tot. patients : 33)	28.03 (Tot. patients : 44)	25.44 (Tot. patients : 29)	23.98 (Tot. patients : 106)

Tableau XIX. Durée moyenne de séjour aux urgences et UHCD dans les années 2018, 2019 et 2020

IV. DISCUSSION

1. OBJECTIFS PRINCIPAUX

1.1. Aspects démographiques

L'objectif de l'étude IMPASSE visait à décrire la prise en charge des cas d'intoxication médicamenteuse au paracétamol aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand au cours de la période 2018-2020.

Lors de cette étude, il s'est avéré que l'intoxication médicamenteuse au paracétamol était plus fréquente chez les femmes plutôt que chez les hommes (56.9% vs 43.1%).

Les femmes étaient les plus souvent exposées aux intoxications médicamenteuses volontaires.

Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 35.6 ans avec une limite d'âge de 18 à 88 ans.

Concernant la répartition des âges, nous avons constaté que les intoxications au paracétamol se présentaient plus fréquemment chez les individus entre 18 et 29 ans (50.36 %) ainsi que 30 et 59 ans (38.89 %), alors que les personnes âgées au-delà de 60 ans ne représentaient qu'une faible partie de ces intoxications (10.95%).

Cette distribution correspond aux chiffres retrouvés dans une étude réalisée par Budnitz et al. selon laquelle les intoxications médicamenteuses au paracétamol seraient l'un des motifs de recours aux urgences chez les 15-24 ans [61].

Contrairement aux années 2018 et 2020, en 2019 il y a eu une augmentation isolée des cas d'intoxication médicamenteuse au paracétamol qui a été enregistrée, sans toutefois en connaître les causes.

1.2. Données anamnestiques

En ce qui concerne les antécédents, 35.8% des sujets n'avaient aucun antécédent psychiatrique. Par ailleurs, 64.2% des patients avaient au moins un antécédent psychiatrique (syndrome anxio-dépressif, tentative de suicide, addiction, trouble bipolaire, psychose, trouble du comportement alimentaire).

Quarante-neuf (35.77%) patients, apparemment sans antécédents psychiatriques avérés, se sont exposés à des doses toxiques de paracétamol comme premier épisode de tentative de suicide.

La proportion des patients ayant des antécédents psychiatriques et admis aux urgences pour une IMV au paracétamol seul [30 patients (21.90%)] est inférieure à celle d'une poly-IMV [55 patients (40.14%)] : ceci peut probablement s'expliquer par le fait que le patient a tendance à réaliser des intoxications avec des médicaments psychotropes présents dans son traitement habituel comme les anxiolytiques (par exemple : benzodiazépines), les antidépresseurs et les antipsychotiques, plutôt que de se procurer du paracétamol seul.

1.3. Motifs d'admission

La plupart des intoxications au paracétamol constatées dans notre étude sont d'origine volontaire : 92.7% (mono- et poly-médicamenteuse confondues) contre 7.3% accidentelles.

Chez l'adulte, les cas d'intoxication médicamenteuse volontaire représentent un motif d'admission récurrent au sein des services d'urgences [62,63].

54.7% des patients analysés affirmaient avoir pris d'autres substances dans le cadre d'une intoxication poly-IMV au paracétamol : les médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines, des antidépresseurs et des AINS étaient les substances les plus retrouvées. Ce pourcentage est en accord avec les données générales des publications de Staikowsky et Adnet [64,65].

Les intoxications accidentelles sont presque inexistantes chez l'adulte et le plus souvent réalisées par l'enfant : le sujet adulte va plutôt avoir tendance à prendre des doses supra-thérapeutiques à visé antalgique.

En réponse à de nombreux cas de surdosage décrits dans le monde et, notamment en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a approuvé des normes d'étiquetage pour que des messages d'alerte puissent figurer afin de sensibiliser le public sur les risques liés au surdosage du paracétamol [66].

1.4. Saisonnalité

Plusieurs études ont analysé la tendance vers une temporalité de la survenue des tentatives d'autolyse avec une variation de ces événements en fonction des saisons [67].

Il s'avère qu'il y a eu un premier pic à la fin printemps et un second pic au cours de l'automne [68].

Une tendance similaire se retrouve dans notre population avec des pics de fréquence sur le mois de mars, novembre et décembre.

Une étude rétrospective de Myers et al. a décrit une tendance saisonnière sur la même période de l'année chez les patients admis aux urgences pour IMV au paracétamol sur une période de 5 ans au Canada [69].

D'autre part, une étude de Weinstein et al. a écarté la présence d'un lien de temporalité entre l'incidence d'intoxication accidentelle et l'augmentation du recours au paracétamol en tant qu'automédication lors de la période grippale (automne-hiver) [70].

1.5. Moyens d'admission

La plupart des patients admis aux urgences a bénéficié d'une prise en charge pré-hospitalière réalisée par les Sapeurs-Pompiers : en qualité de sujets « primo-intervenants » de la chaîne de secours, et dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse, il est important pour eux de repérer tous les éléments possibles de l'anamnèse (*heure de prise, quantité estimée en évoquant, par exemple, le recueil des preuves comme le blister, type de format libération immédiate / prolongée, co-ingestion d'autres toxiques, facteur déclenchant la prise en dose toxique*) d'après le patient et/ou des tiers présents sur le lieu d'intervention, le type d'environnement et le tableau clinique afin que le médecin régulateur puisse choisir le moyen de secours et l'orientation les plus adaptés.

1.6. Dose supposée ingérée et le risque d'atteinte hépatique

D'après notre étude, la dose moyenne de paracétamol supposée ingérée était de 10.81 g.

Les patients de sexe féminin ont montré des valeurs moyennes de DSI plus basses que celles des sujets de sexe masculin (10.59 g versus 11.14 g).

Il existe un risque accru de développer une hépatotoxicité après surdosage au paracétamol pour une posologie supérieure à 150 mg/kg pour une prise toxique sur 24 h, 125 mg/kg pour une prise toxique consécutive pendant maximum 48 h et 100 mg/kg pour une prise toxique sur une durée de 72 h [42].

Par ailleurs, il est impossible de connaître avec précision absolue la DSI des patients.

Comme décrit par l'étude rétrospective de Leng et al., il est erroné de se limiter seulement à la DSI car cela pourrait présenter une sous-estimation non négligeable d'une hépatotoxicité [71]. Les dosages des transaminases hépatiques et de la paracétamolémie sont des éléments primordiaux pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

1.7. Tableaux cliniques

Dans notre étude, les manifestations cliniques à l'admission étaient principalement une absence de symptôme lors de la phase en charge initiale.

Tous les ouvrages scientifiques s'accordent sur le fait que la symptomatologie des intoxications au paracétamol reste peu spécifique dans la phase initiale parfois paucisymptomatique sans avoir de véritable «*toxidrome*».

Les symptômes, quand ils sont présents, se manifestent principalement sous forme de symptômes digestifs comme nausées, vomissements ou douleurs abdominales.

Il faut mettre en évidence que l'absence de symptôme lors de la prise en charge initiale ne témoigne pas forcément d'une évolution favorable de l'intoxication : c'est pour cela que le paracétamol a eu souvent l'appellation de «*tueur silencieux*» [72].

1.8. Aspects biologiques et toxicologiques

Dans notre étude, 8 et 7 patients ont présenté respectivement une élévation des ASAT et ALAT, compatible donc avec une hépatite cytolytique aiguë liée à une ingestion toxique de paracétamol.

Ce dernier résultat s'explique par l'effet hépatotoxique dose-dépendant de cette molécule.

Aucun cas d'IHA nécessitant une transplantation hépatique en urgence n'a été retrouvé.

Lors d'une défaillance hépatique sévère, des troubles ioniques et métaboliques comme hyponatrémie, hypokaliémie, hypoglycémie, ou encore une acidose métabolique sont susceptibles d'apparaître : l'identification et la correction précoce de ces troubles aux urgences ont un impact significatif sur le pronostic du patient [73,74].

Concernant le critère de gravité de défaillance hépatique, lorsque le TP est abaissé en dessous de 70% en absence d'un traitement anticoagulant, il est fortement conseillé de réaliser le dosage du facteur V [75,76], ce qui a été réalisé de manière assez faible dans notre population.

Aucun décès n'a été déploré lors de la prise en charge.

On remarque par ailleurs un manque du suivi biologique du bilan hépatique au lendemain de l'hospitalisation, en particulier à l'UHCD: il apparaît important de signaler au personnel médical la prescription d'un contrôle du bilan hépatique de ces patients ayant un potentiel évolutif compte tenu de la DSI, de la présence de facteurs de risque d'hépatotoxicité (par exemple : *malnutrition, jeûne, sujet âgé de plus 75 ans, hépatopathie chronique, éthyliste chronique*) et/ou du délai entre l'ingestion toxique et l'admission aux urgences.

Comme décrit dans une étude de Schulz et al., les concentrations sériques de paracétamol étaient à des doses thérapeutiques, toxiques et létales respectivement 10-25 mg/L (0.07-0.17 mM), 100-150 mg/L (0.66-1.0 mM) et 200-300 mg/L (1.32-2.0 mM) [77].

D'après notre analyse, la tendance globale des paracétamolémies réalisées aux urgences (cf. paragraphe 2.4), par rapport à l'heure de prise présumée, est de se placer en dessous de la ligne de risque d'hépatotoxicité selon le nomogramme du Rumack-Matthew.

La cinétique des transaminases et des paracétamolémies dans la prise en charge des intoxications au paracétamol doit être toujours intégrée dans la décision de suspendre ou de prolonger le traitement antidotique par NAC.

1.9. Orientation

Pour ce qui concerne l'orientation post-urgences, on constate que l'UHCD est le service d'aval le plus fréquemment choisi pour les hospitalisations des patients ayant une intoxication au paracétamol.

Une étude rétrospective de Tang et al. a permis de démontrer, que l'organisation de travail de ces services (par exemple : *les suivis médicaux et biologiques dédiés, la coopération multidisciplinaire stricte avec les psychiatres et les assistants sociaux, la durée maximale de séjour entre 24-48 h*) par rapport aux autres services, compatible avec l'approche protocolisée

nécessaire à la prise en charge de cette pathologie, montre une diminution de la durée moyenne de séjour par rapport à un service de médecine [78].

Sachant que la majorité des cas d'intoxications médicamenteuses admis aux urgences sont volontaires, la présence d'un psychiatre de liaison à l'UHCD permet la mise en place rapide d'un suivi, le plus souvent ambulatoire, avant un retour à domicile dans la mesure où l'admission en structure des soins psychiatriques n'est pas retenue.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES

2.1. Acetaminophen-induced-liver-injury (AILI) et ses facteurs prédictifs

En considérant les critères biologiques choisis dans l'étude IMPASSE sur la base des recommandations de pratique clinique de l'Association européenne pour l'étude du foie («*European Association for the Study of the Liver*» ou EASL) [29], 11 (8.03%) patients sur 137 étaient compatibles avec une AILI.

Dans notre analyse univariée, l'âge, le sexe féminin, la présence d'au moins un antécédent psychiatrique (en particulier un syndrome anxio-dépressif ou une tentative de suicide par IMV) et l'insuffisance rénale chronique sont significativement ($p < 0.05$) associés à la survenue d'une AILI chez les patients ayant une intoxication au paracétamol.

La réalisation d'une analyse multivariée a mis en évidence le fait que la présence d'au moins un antécédent psychiatrique constitue un facteur de risque indépendant ($p < 0.05$) pour la survenue d'une AILI dans la population étudiée.

Une étude de cohorte de Rubin et al. mettait en évidence effectivement que l'âge et la présence d'antécédents psychiatrique chez les sujets de sexe féminin étaient corrélés à un risque majeur de survenue d'une AILI [79].

Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué d'association statistiquement significative entre le risque de survenue d'une ALLI et la consommation d'alcool.

La découverte d'une corrélation entre la présence d'une insuffisance rénale chronique et la survenue d'une ALLI a été un résultat inattendu : aucune explication n'a été retrouvée pour ce constat en l'absence de preuves disponibles dans la littérature médicale.

Le travail de recherche de ces dernières années sur les mécanismes de toxicité du paracétamol a permis d'identifier de potentiels nouveaux biomarqueurs [80,81] : l'enjeu principal est de pouvoir intégrer un jour ces biomarqueurs dans la pratique clinique pour la détection précoce des patients à risque de développer une ALLI.

2.2. Prise en charge thérapeutique : charbon activé et NAC

Le délai de mise en route du traitement antidotique conditionne le risque de survenue d'une hépatite cytolitique aiguë post-ingestion toxique du paracétamol : ce traitement est plus efficace s'il est débuté de manière précoce.

Concernant le traitement évacuateur, 2 patients (1.45%) ont été traités par charbon active en milieu pré-hospitalier et 7 (5.10%) en milieu hospitalier.

Par rapport au délai (inférieur à 90 minutes) entre la prise toxique et l'admission aux urgences, 37 patients (27%) auraient pu en bénéficier : comme décrit par les publications de Christophersen et Hoedberg, son efficacité est optimale dans la première heure, et, plus particulièrement, chez les patients ayant une intoxication mono-médicamenteuse au paracétamol [82,83].

En cas d'ingestion d'une formulation à libération prolongée, le charbon peut être administré jusqu'à deux heures après la prise.

L'administration de charbon activé ne doit pas être trop rapide afin de limiter le risque d'apparition de vomissements.

Les facteurs limitants l'utilisation du charbon activé peuvent être l'incertitude qui persiste dans certains cas entre l'heure de prise toxique et l'admission aux urgences et la présence concomitante de troubles digestifs (notamment les vomissements) et de la vigilance (par exemple : intoxication poly-médicamenteuse aux psychotropes et opioïdes) exposant les patients à un risque d'inhalation bronchique.

L'antidote est d'autant plus efficace qu'il est administré dans les huit premières heures [42,47] : cela indique qu'il est important de diminuer le délai de prise en charge et précisément pour les patients qui se présentent aux urgences plus de 8 heures après l'intoxication.

Si la DSI est supérieure à 10 g, alors l'administration doit être immédiate sans attendre les résultats de la paracétamolémie [42].

Une fois débuté, le traitement antidotique par NAC ne devrait être arrêté qu'à deux conditions: l'obtention d'une paracétamolémie négative et l'absence d'élévation significative des transaminases [52].

En tenant compte des aspects toxicocinétiques de l'intoxication mono-médicamenteuse au paracétamol, dans ce sous-groupe (cf. figure 10), on a pu constater que 10 patients (25.64%) ont reçu l'antidote malgré des valeurs de paracétamolémie situées en-dessous du seuil de traitement décrit par le nomogramme de Rumack-Matthew : le recours inapproprié à l'antidote expose les patients au risque de développer des effets indésirables liés à la NAC.

En évaluant la balance bénéfice-risque, il nous paraît important de rappeler aux praticiens de minimiser autant que possible le risque d'effets adverses liés à la NAC.

2.3. Effets indésirables liés à la NAC

La N-acétyl-L-cystéine (NAC) est l'antidote de choix depuis plus de 40 ans mais son utilisation est aussi associée à des effets indésirables [53].

Au total, 81 patients (59.12%) ont bénéficié d'un traitement par NAC, parmi eux 4 (4.93%) patients ont présenté des manifestations anaphylactoïdes : 2 patients avec seul rash cutané, 1 patient avec urticaire et 1 patient présentant un rash cutané et une désaturation avec bronchospasme.

Les 4 patients étaient de sexe féminin.

Ces manifestations ne sont pas proprement dites «*allergiques*» mais «*anaphylactoïdes*» car le mécanisme physiopathologique d'activation des basophiles et des mastocytes, avec libération d'histamine, n'est pas lié à une réaction IgE-dépendante.

Les 4 évènements ont eu lieu entre la dose de charge et la dose d'entretien (N.B. : *50 mg/kg pendant 4 heures dans le protocole à « trois flacons »*) : plusieurs publications dans la littérature ont décrit que ces réactions anaphylactoïdes peuvent survenir lors de l'administration trop rapide de la dose de charge de la NAC [84].

Ainsi le sexe féminin, la présence d'un terrain atopique et la faible concentration plasmatique de paracétamol ont été décrits comme des facteurs de risque indépendant pour la survenue d'une réaction anaphylactoïde liée à l'administration de la NAC [85,86].

Une étude rétrospective de cohorte danoise réalisée par Daoud et al. a démontré que l'âge avançant, la prémédication par un anti-histaminique H1 et la mise en place d'un protocole de perfusion du NAC à « deux flacons » (c'est-à-dire 200 mg/kg sur 4 h et 100 mg/kg sur 16 h) sont corrélés à une diminution de l'incidence de réactions anaphylactoïdes liées à la NAC [87].

Devant ces constats, les dernières recommandations des sociétés savantes australiennes et néo-zélandaises de toxicologie clinique sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique

de l'intoxication au paracétamol publiées en mars 2020, suggèrent la mise en place d'un protocole de perfusion à « deux flacons » au lieu de « trois flacons » classique et la réalisation d'une prémédication par anti-histaminique type H1 pour les sujets ayant des facteurs de risque pour la survenue des effets indésirables liés à la NAC [51].

2.4. Facteurs pouvant optimiser la prise en charge

La DMS aux urgences des patients admis pour une intoxication au paracétamol est de 8.32 h. On observe un pic d'augmentation isolé de la DMS aux urgences lors de l'année 2019 (6.88 h en 2018 versus 9.37 h en 2019 et 7.97 h en 2020).

Au cours des vingt dernières années, l'augmentation du flux de passage aux urgences ne se limite pas seulement à l'échelle locale ni nationale mais s'observe au niveau mondial [88,89]. Ce constat est dû à une hausse progressive et constante du volume d'activités aux urgences, à un manque de personnel médical et paramédical et à un déficit de lits d'aval pour les hospitalisations : ce phénomène affecte aussi de manière parallèle toutes les autres pathologies prises en charge aux urgences non-disposant d'une filière dédiée.

Parmi les différentes solutions proposées en littérature pour contraster la problématique de la saturation des patients aux urgences figure le renforcement du rôle de l'UHCD pour diminuer la DMS [90].

3. FORCES DE L'ETUDE

L'étude IMPASSE représente la première étude rétrospective sur la prise en charge des intoxications au paracétamol aux urgences-UHCD de CHU de Clermont-Ferrand permettant une évaluation des profils de patients admis et des démarches diagnostiques et thérapeutiques.

Cette étude a ouvert une réflexion sur les pratiques professionnelles adoptées par les médecins urgentistes au sein du service et les données recueillies pourront être utilisées en perspective pour la réalisation de travaux supplémentaires en ce qui concerne un suivi prospectif, une approche protocolaire et pluridisciplinaire (médecins urgentistes, toxicologues, réanimateurs et psychiatres) de la prise en charge, l'évaluation des pratiques en médecine pré-hospitalière et une analyse des aspect socio-économiques qui jouent un rôle important dans le domaine de la toxicologie d'urgence.

4. LIMITES DE L'ETUDE

Cette étude comporte certains biais dont le premier peut être le caractère rétrospectif.

En effet ce dernier peut entraîner des inexactitudes concernant la qualité des informations recueillies et les cotations propres à chaque intervenant.

Le deuxième biais, cette étude monocentrique rend son extrapolation limitée.

Le troisième biais, de sélection, concernant la limite inférieure d'âge choisie pour l'inclusion des patients dans l'étude, en sachant que l'âge minimal pour l'admission aux urgences du CHU de Clermont-Ferrand est de 16 ans, ainsi que le choix arbitraire du cut-off (trois fois la LSN des transaminases) pour la détection d'une atteinte hépatique liée à une exposition au paracétamol.

V. CONCLUSION

L'intoxication médicamenteuse au paracétamol représente un des motifs d'admission les plus fréquents aux urgences avec des répercussions socio-économiques non négligeables en termes de santé publique.

Cette étude rétrospective a permis d'analyser les profils de patients consultant aux urgences et admis en UHCD au CHU de Clermont-Ferrand pour intoxication au paracétamol : la majorité des cas avaient moins de 40 ans avec une prédominance des sujets de sexe féminin.

L'exposition toxique au paracétamol était liée dans la majorité des cas à une tentative d'autolyse.

Dans notre population étudiée, l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale chronique, la présence d'au moins un antécédent psychiatrique (en particulier un syndrome anxio-dépressif ou une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire), étaient associés à une augmentation du risque de survenue d'une *Acetaminophen-induced-liver-injury* (AILI).

Cette étude a ouvert une réflexion sur une évaluation des pratiques professionnelles avec la perspective de travaux complémentaires en ce qui concerne le suivi prospectif, une approche protocolaire et multidisciplinaire (médecin urgentiste, toxicologue, réanimateur et psychiatre) sur la prise en charge, l'évaluation des pratiques en médecine pré-hospitalière et une analyse des aspects socio-économiques qui jouent un rôle important en toxicologie.

La connaissance des dernières recommandations en toxicologie d'urgence revêt un rôle fondamental dans l'amélioration de la pratique clinique des médecins urgentistes dans ce domaine.

Le Doyen de l'UFR de Médecine
Clermont-Ferrand, le 01/09/2022
Monsieur Pierre CLAVELOU



Le Président du Jury
Clermont-Ferrand, le 29/08/2022
Monsieur Jeannot SCHMIDT

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM. U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17;137(12):947-54.
- [2] Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, Ness J, Patel A, Waters K, Hawton K. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *J Affect Disord.* 2020 Nov; 276 :699-706.
- [3] Manthripragada AD, Zhou EH, Budnitz DS, Lovegrove MC, Willy ME. Characterization of acetaminophen overdose-related emergency department visits and hospitalizations in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Aug;20(8):819-26.
- [4] Li C, Martin BC. Trends in emergency department visits attributable to acetaminophen overdoses in the United States: 1993–2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20:810–18.
- [5] Gyamlani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Crit Care.* 2002 Apr;6(2):155-9.
- [6] National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 1983, Acetaminophen" PubChem, site internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acetaminophen> (consultation en mars 2022).
- [7] Kumar N. WHO normative guidelines on pain management. 2007. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf (consultation en mars 2022).
- [8] Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, Williams JA, Kulkarni S, Kostrubsky S. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2006 May;19(5):701-9.
- [9] van der Marel CD, Anderson BJ, van Lingen RA, Holford NH, Pluim MA, Jansman FG, van den Anker JN, Tibboel D. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;59(3):243-51.
- [10] Dahlin DC, Miwa GT, Lu AY, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984 Mar;81(5):1327-31.
- [11] Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Mar;19(3):284-94.

- [12] Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever' - A review. *J Infect Public Health* 2011;4:108-124.
- [13] Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972 Dec 15;240(5381):410-1.
- [14] Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J*. 2008 Feb;22(2):383-90.
- [15] Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):20-25.
- [16] Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT(2A) receptors. *Neurochem Int*. 1999 Jun;34(6):491-8.
- [17] Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of Paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol*. 1991 Feb 7;193(2):193-201.
- [18] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016 Jul; 109:119-31.
- [19] Sharma CV, Long JH, Shah S, Rahman J, Perrett D, Ayoub SS, Mehta V. First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. *J Pain Res*. 2017 Nov 28;10:2703-2709.
- [20] Sharma CV, Vivek M. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014;14(4):153-158.
- [21] Barrière DA, Boumezbeur F, Dalmann R, Cadeddu R, Richard D, Pinguet J, Daulhac L, Sarret P, Whittingstall K, Keller M, Mériaux S, Eschalier A, Mallet C. Paracetamol is a centrally acting analgesic using mechanisms located in the periaqueductal grey. *Br J Pharmacol*. 2020 Apr;177(8):1773-1792.
- [22] Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert F, Eschalier A. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*. 2008 Sep 30;139(1):190-200.
- [23] Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol*. 2016;594(15):4151- 4169.
- [24] Gentry C, Andersson DA, Bevan S. TRPA1 mediates the hypothermic action of acetaminophen. *Sci Rep*. 2015 Jul 31; 5:12771.
- [25] Chen J, Hackos DH. TRPA1 as a drug target--promise and challenges. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015 Apr;388(4):451-63.

- [26] Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, Bucher B, Galzi JL, Sterner O, Bevan S, Högestätt ED, Zygmunt PM. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun*. 2011 Nov 22;2:551.
- [27] VIDAL. Paracétamol. Site internet : <https://www.vidal.fr/substances/2649/paracetamol> (consultation en mars 2021).
- [28] McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2218-2230.
- [29] Andrade RJ, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D et Karlsen TH for European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222–61.
- [30] Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug induced liver injury: types and phenotypes. *New Eng J Med*. 2019;381:264–73.
- [31] Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:241–3.
- [32] Wittebole X., Hantson P. Influence of toxicokinetic-toxicodynamic relationships on the disposition of poisoned patients. *Réanimation* 2002;11: 533-9.
- [33] Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet*. 1971 Mar 13;1(7698):519-22.
- [34] Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975 Jun;55(6):871-6.
- [35] Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med*. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):380-5.
- [36] Sivilotti ML, Good AM, Yarema MC, Juurlink DN, Johnson DW. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(4):229-34.
- [37] Heard K, Dart R. Clinical manifestations and diagnosis of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents. UpToDate. Wolters Kluwer. Site internet <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-children-and-adolescents> (consultation en mars 2022).
- [38] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):325-346.
- [39] Maher SZ, Schreiber IR. The Clinical Spectrum and Manifestations of Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):361-374.

- [40] Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*. 2008 Mar 20;245(3):194-205.
- [41] Wulkan RW, Leijnse B. Alkaline phosphatase and cholestasis. *Ann Clin Biochem*. 1986 Jul;23 (Pt 4):405-12.
- [42] Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust*. 2008 Mar 3;188(5):296-301.
- [43] Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 23;2(2).
- [44] Meredith TJ, Goulding R. Paracetamol. *Postgrad Med J*. 1980 Jul;56(657):459-73.
- [45] Prescott LF, Park J, Proudfoot AT. Letter: Cysteamine for paracetamol poisoning. *Lancet*. 1976;1 (7955):357.
- [46] Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977 Aug 27;2(8035):432-4.
- [47] Megarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, Chauvin A, Claudet I, Danel V, Debaty G, Delahaye A, Deye N, Gaulier JM, Grossenbacher F, Hantson P, Jacobs F, Jaffal K, Labadie M, Labat L, Langrand J, Lapostolle F, Le Conte P, Maignan M, Nisse P, Sauder P, Tournoud C, Vodovar D, Voicu S, Claret PG, Cerf C. RFE - Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives / Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) Société Française de Médecine d'Urgence – (SFMU) avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique (STC), la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) et du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). Site internet : <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/06/RFE-Toxico-SRLF-2020.pdf> (consultation en décembre 2021).
- [48] Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet*. 1991 Feb;20(2):123-34.
- [49] 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). *N Engl J Med*. 1988 Dec 15;319(24):1557-62.
- [50] Wong A, Graudins A. Simplification of the standard threebag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol (Phila)* 2016.54:115–9.
- [51] Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2020 Mar;212(4):175-183.

- [52] Mégarbane B. Acetaminophen Poisoning: What Is New? *Méd. Intensive Réa.* 2017; 26:383- 395.
- [53] Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol.* 2009 Feb;47(2):81–88.
- [54] Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Feb 1;31(3):345-58.
- [56] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376 (9736):190-201.
- [57] Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, Lee A, Pollok A, Masterton G, Hayes PC. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl.* 2009 Jun;15(6):600-9.
- [58] Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986 May;6(2):97-106.
- [59] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989 Aug;97(2):439-45.
- [60] Ichai P, Faria L, Saliba F, Azoulay D, Antonini T, Karam V. Improvement of survival in fulminant hepatitis in the recent years. *Hepatology.* 2006;44(4):371 A.
- [61] Budnitz DS, Lovegrove MC, Crosby AE. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. *Am J Prev Med.* 2011 Jun;40(6):585-92.
- [62] Prescott K, Stratton R, Freyer A, Hall I, Le Jeune I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009;68:260–8.
- [63] Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, Gillet J-B. Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emergency Medicine Journal.* 2013;30:e9–e9.
- [64] Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10–year period. *Human & Experimental Toxicology.* November 2004:507-511.
- [65] Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation.* 2005;14(8):721–6.
- [66] ANSM - Paracétamol et risque pour le foie : un message d’alerte ajouté sur les boîtes de médicament - publié le 09/07/2019, mis à jour le 15/01/2021. Site internet: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique> (consultation en mars 2022).

- [67] Christodoulou C, Douzenis A, Papadopoulos FC, Papadopoulou A, Bouras G, Gournellis R, Lykouras L. Suicide and seasonality. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Feb;125(2):127-46.
- [68] Yu J, Yang D, Kim Y, Hashizume M, Gasparri A, Armstrong B, Honda Y, Tobias A, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Kim H, Íñiguez C, Lavigne E, Ragetti MS, Scovronick N, Acquotta F, Chen B, Guo YL, de Sousa Zanotti Stagliori Coelho M, Saldiva P, Zanobetti A, Schwartz J, Bell ML, Diaz M, De la Cruz Valencia C, Holobâcă I, Fratianni S, Chung Y. Seasonality of suicide: a multi-country multi-community observational study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Aug 24;29.
- [69] Myers RP, Li B, Shaheen AA. Emergency department visits for acetaminophen overdose: a Canadian population-based epidemiologic study (1997-2002). *CJEM*. 2007 Jul;9(4):267-74.
- [70] Weinstein RB, Schuemie MJ, Ryan PB, Stang PE. Seasonality in acute liver injury? Findings in two health care claims databases. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016 Mar 31;8:39-48.
- [71] Leng Y, Taylor DM, Dargan PI, Wood DM, Greene SL. Reported ingested dose of paracetamol as a predictor of risk following paracetamol overdose. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;70(12):1513-8.
- [72] Pershad J, Nichols M, King W. "The silent killer": chronic acetaminophen toxicity in a toddler. *Pediatr Emerg Care*. 1999 Feb;15(1):43-6.
- [73] Montrieff T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2019 Feb;37(2):329-337.
- [74] Carrion AF, Martin P. Non-Intensive Care Unit Management of Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):389-401.
- [75] Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, Williams R. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1507-11.
- [76] Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Sep;55(8):879-892.
- [77] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2012 Jul 26;16(4):R136.
- [78] Tang D, Chan WL, Phua DH. Performance of an emergency department observation unit protocol in reducing length of stay for acetaminophen overdose: a retrospective study. *Int J Emerg Med*. 2018 Nov 16;11(1):48.
- [79] Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):936-946.

[80] Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Thanacoody RH, Gray AJ, Webb DJ, Moggs JG, Bateman DN, Goldring CE, Park BK. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):777-87.

[81] Clarke JI, Dear JW, Antoine DJ. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf*. 2016 May;15(5):625-34.

[82] Christophersen AB, Levin D, Hoegberg LC, Angelo HR, Kampmann JP. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Mar;53(3):312-7.

[83] Hoedberg LCG, Shepherd G, Wood DM, Johnson J, Hoffman RS, Caravati EM, Chan WL, Smith SW, Olson KR, Gosselin S. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Dec;59(12):1196-1227.

[84] Yarema M, Chopra P, Sivilotti MLA, Johnson D, Nettel-Aguirre A, Bailey B, Victorino C, Gosselin S, Purssell R, Thompson M, Spyker D, Rumack B. Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. *J Med Toxicol*. 2018 Jun;14(2):120-127.

[85] Pakravan N, Waring WS, Sharma S, Ludlam C, Megson I, Bateman DN. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Sep;46(8):697-702.

[86] Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Jul;51(6):467-72.

[87] Daoud A, Dalhoff KP, Christensen MB, Bøgevig S, Petersen TS. Two-bag intravenous N-acetylcysteine, antihistamine pretreatment and high plasma paracetamol levels are associated with a lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Jul;58(7):698-704.

[88] Pines JM, Hilton JA, Weber EJ, Alkemade AJ, Al Shabanah H, Anderson PD, Bernhard M, Bertini A, Gries A, Ferrandiz S, Kumar VA, Harjola VP, Hogan B, Madsen B, Mason S, Ohlén G, Rainer T, Rathlev N, Revue E, Richardson D, Sattarian M, Schull MJ. International perspectives on emergency department crowding. *Acad Emerg Med*. 2011 Dec;18(12):1358-70.

[89] Savioli G, Ceresa IF, Gri N, Bavestrello Piccini G, Longhitano Y, Zanza C, Piccioni A, Esposito C, Ricevuti G, Bressan MA. Emergency Department Overcrowding: Understanding the Factors to Find Corresponding Solutions. *J Pers Med*. 2022 Feb 14;12(2):279.

[90] Baugh CW, Wilkerson RG. Observation Medicine: Providing Safe and Cost-Effective Care Beyond the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Aug;35(3).

VII. ANNEXES

<i>étude IMPASSE</i>	
CRF	
Record ID IPx	_____
Note	_____ _____
Genre	<input type="radio"/> Feminin <input type="radio"/> Masculin
Age patient (ans)	_____
Poids patient (kg)	_____
Taille patient (m)	_____
BMI patient (kg/m ²)	_____
Date et heure admission SAU (jj/mm/aaaa hh:mm)	_____
PEC secteur SAU	<input type="radio"/> Ambulatoire <input type="radio"/> Couche BOX <input type="radio"/> SAUV
Moyen admission SAU	<input type="radio"/> Propre moyen <input type="radio"/> Ambulance privée <input type="radio"/> Sapeurs-pompiers <input type="radio"/> SMUR <input type="radio"/> Forces de l'ordre
Motif d'admission	<input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Accidentelle <input type="radio"/> IMV <input type="radio"/> Poly-IMV
Classes médicamenteuses polyIMV	<input type="checkbox"/> BDZ <input type="checkbox"/> Anti-dépresseurs <input type="checkbox"/> Antipsychotique <input type="checkbox"/> AINS <input type="checkbox"/> Opiacés <input type="checkbox"/> Cardiotropes antiryth / antiHTA <input type="checkbox"/> Autres (ATB, antiépileptiques, antipaludéens, insuline, etc.) <input type="checkbox"/> Toxiques

Annexe I : Cahier d'observation électronique de l'étude IMPASSE

Mois_adm	annee_adm	Passage_urgence	Passage_UHCD s'il y a lieu	record_id	sex_p	age_p	weight_p	height_p	bmi_p	pec_secteur_sau	transportsa_u_p	motif_admini_ssaion_ikp	classes_m_dicamenteu_ses_po_0	classes_m_dicamenteu_ses_po_1	classes_m_dicamenteu_ses_po_2	classes_m_dicamenteu_ses_po_3	
7	2.019		46560	172500	95	1	18	50	164	18,5901249	2	3	4	0	0	0	1
9	2.019		30120	31500	79	2	20	65	185	18,9919649	2	3	3	0	0	0	0
9	2.020		30600	22860	27	2	26	53,2	167	19,0756212	1	3	4	1	0	0	0
2	2.018		24900	85140	114	1	50	43	150	19,1111111	1	3	4	0	0	0	0
6	2.019		25140	407100	18	1	38	53	163	19,9480598	2	3	4	1	0	0	0
11	2.020		25020		63	1	30	45	150	20	1	1	3	0	0	0	0
12	2.019		31860	50460	74	1	81	55	165	20,2020202	2	3	2	0	0	0	0
6	2.018		11700	21060	17	1	27	55	163	20,7008167	1	1	4	1	0	0	0
11	2.020		28500		2	2	73	60	170	20,7612457	1	3	3	0	0	0	0
5	2.020		38760		80	1	20	54,5	160	21,2890625	2	3	4	1	0	0	0
3	2.020		10320	33720	37	1	23	61	169	21,3577956	1	2	4	0	0	0	1
11	2.020		28560		76	1	20	57	162	21,7192501	2	4	4	0	0	0	0
7	2.018		22200	59700	92	1	54	65	171	22,2290619	1	3	3	0	0	0	0
3	2.019		13680	70260	116	1	19	65	170	22,4913495	2	4	4	0	0	0	0
8	2.019		8880	41760	26	2	19	79,4	185	23,1994156	1	3	3	0	0	0	0
5	2.020		27180	175620	3	1	86	60	160	23,4375	1	3	4	0	1	0	0
6	2.020		16260	94620	36	2	36	70	172	23,6614386	2	1	3	0	0	0	0
11	2.019		72960	232680	117	1	66	65	165	23,8751148	2	4	4	1	0	0	0
6	2.018		43560		128	1	29	60	158	24,0346098	1	3	2	0	0	0	0
12	2.019		30180	63900	71	1	31	75	175	24,4897959	1	3	4	1	0	0	0
4	2.019		15000		135	2	27	75	175	24,4897959	1	3	3	0	0	0	0
9	2.019		66840		59	2	21	71	170	24,567474	2	3	4	0	0	0	0
3	2.018		41040	19440	29	1	26	73	172	24,6750003	1	2	3	0	0	0	0
4	2.018		15660	48180	110	2	31	75	174	24,7720967	1	2	3	0	0	0	0
6	2.019		18060		90	1	30	68	163	25,5937371	2	3	3	0	0	0	0
7	2.018		35460	62280	93	1	35	70	165	25,7116621	1	3	3	0	0	0	0
1	2.020		32040	179400	20	2	27	75	170	25,9515571	1	1	3	0	0	0	0
8	2.020		49920		72	1	31	75	170	25,9515571	2	3	4	1	0	0	0
3	2.019		32400		4	2	41	83	178	26,1961874	1	3	4	1	0	0	0
2	2.019		14880		97	1	19	68	161	26,2335558	2	3	3	0	0	0	0
5	2.018		13500		30	1	83	74,9	168	26,5376984	1	1	2	0	0	0	0

notes_hist_med_pt_t0	grossesse	liverdis_p	irenalec_p	ohc_p	chrttox_p	atcd_psy_1	atcd_psy_2	atcd_psy_3	atcd_psy_4	atcd_psy_5	atcd_psy_6	atcd_psy_7	atcd_psy_8	atcd_psy_9	atcd_psy_10
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ATCD PSY: TS par phlebotomie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ATCD PSY: TS par phlebotomie	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ATCD PSY: TS sur IMV	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ATCD PSY: TS par IMV	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ATCD PSY: TS sur IMV	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Annexe II : Tableau de recueil des données

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Intoxication médicamenteuse au paracétamol : une étude rétrospective sur la prise en charge aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand (étude IMPASSE)

Résumé :

CONTEXTE

Le paracétamol est le médicament antipyrétique et analgésique le plus prescrit et vendu dans le monde. L'exposition toxique au paracétamol est responsable d'une hépatite cytolytique dose-dépendante liée à la production en excès de son métabolite réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). L'intoxication au paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë en France et dans les pays occidentaux. L'apport intraveineux de N-acétyl-cystéine (NAC) constitue l'antidote spécifique.

OBJECTIF

L'étude IMPASSE vise à décrire les aspects épidémiologiques, l'incidence des complications hépatiques et l'évaluation des pratiques professionnelles des cas d'intoxications médicamenteuses au paracétamol prises en charge aux urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand au cours de la période 2018-2020.

METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique concernant les patients adultes admis au sein des urgences et de l'UHCD du CHU de Clermont-Ferrand pour suspicion et/ou intoxication au paracétamol entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2020.

RESULTATS

Cent trente-sept patients ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen était de 35.6 ans avec une prédominance féminine de 56.9%. Les intoxications médicamenteuses étaient d'origine volontaire dans 92.6% des cas. Onze patients ont présenté un profil biologique compatible avec une *Acetaminophen-induced-liver-injury* (AILI). L'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale chronique, la présence d'au moins un antécédent psychiatrique, en particulier un syndrome anxio-dépressif ou une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire, sont significativement ($p < 0.05$) associées à la survenue d'une AILI. L'incidence d'une insuffisance hépatique aiguë est nulle. 59% des patients ont bénéficié d'un traitement antidotique par N-acétyl-cystéine dont 5% ont développé des effets indésirables.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'analyser les profils de patients consultant les urgences et admis en UHCD au CHU de Clermont-Ferrand pour intoxication au paracétamol, d'identifier les facteurs prédictifs de survenue d'une AILI et d'analyser les démarches diagnostiques et thérapeutiques adoptées par les praticiens lors de la prise en charge. La connaissance des dernières recommandations en toxicologie d'urgence revêt un rôle fondamental dans l'amélioration de la pratique clinique des médecins urgentistes face aux intoxications médicamenteuses.

Mots-clés : Intoxication · Paracétamol · Acetaminophen-induced-liver-injury · AILI · N-acetyl-cystéine · Médecine d'urgence