



RÉSUMÉS EM CASES

Épisode 180 Intoxication à l'acétaminophène - Pièges dans l'évaluation et la prise en charge

Avec Dr. Emily Austin & Dr. Margaret Thompson

Préparé par Anton Helman, mars 2023

Traduction libre par Sirin Chami, mai 2024

3 scénarios de présentation clinique de l'intoxication à l'acétaminophène

Il est utile de considérer la présentation clinique comme l'un des trois scénarios suivants pour guider la prise en charge :

1. Surdose unique et récente d'acétaminophène avec but intentionnel
2. Surdose d'acétaminophène supra-thérapeutique sur une période prolongée ou échelonnée, intentionnelle ou non.
3. Surdose massive d'acétaminophène

La plupart des décès par intoxication à l'acétaminophène résultent soit d'une présentation tardive après un surdosage intentionnel, soit d'un dosage supra-thérapeutique en cas de fièvre ou de douleur sur plusieurs jours.

Piège #1 consiste à ne pas reconnaître la gravité d'un surdosage en acétaminophène lorsqu'il est retardé ou chez les patients qui ont pris des doses supra-thérapeutiques pendant plusieurs jours.

L'intoxication à l'acétaminophène passe parfois inaperçue parce que les patients ne savent pas que de nombreux médicaments contiennent de l'acétaminophène, tels que Percocet, NyQuil/DayQuil, Excedrin, Alka-Seltzer Plus, Mucinex, Robitussin, Goody's.

Piège #2 consiste à ne pas interroger les patients sur tous les médicaments qu'ils prennent, y compris ceux en vente libre, et sur la quantité exacte de chacun d'entre eux ; un dosage supra-thérapeutique de médicaments en vente libre peut être le premier indice d'un surdosage d'acétaminophène potentiellement mortel.

Les facteurs liés au patient qui peuvent augmenter la toxicité dans le cadre d'un surdosage d'acétaminophène sont les suivants :

- Médicaments hépatotoxiques supplémentaires/médicaments connus pour potentialiser la toxicité hépatique de l'acétaminophène (exemple : phénytoïne, TMP-SMX).
- Co-ingestions pouvant nécessiter un traitement supplémentaire
- Consommation chronique d'alcool
- Malnutrition
- Maladie hépatique chronique

Piège #3 est de ne pas reconnaître les facteurs du patient qui peuvent potentialiser ou augmenter la toxicité de l'acétaminophène, y compris les autres médicaments, les co-ingestions, la consommation chronique d'alcool et la malnutrition.

D'autres facteurs que lorsque présents, sont associés à des complications ou à la mort:

- Hypoglycémie
- Coagulopathie
- Acidose lactique

- Altération du niveau de conscience
- Bradycardie
- IRA/Rhabdomyolyse
- Hypothermie

Les stades de l'intoxication à l'acétaminophène surviennent après une seule surdose récente

Stage	Clinical manifestations
Stage I (0.5-24hrs)	In the first 24hrs after OD, patients often manifest with nausea, vomiting, diaphoresis, pallor, lethargy and malaise. Some patients may remain asymptomatic. Lab studies are typically normal. After massive acetaminophen overdose, CNS depression and elevated AG metabolic acidosis may be seen but rarely. Such symptoms in acetaminophen-poisoned patients are usually due to co-ingestants such as diphenhydramine, opioids, or ASA. Serum aminotransferase concentrations are often normal but may rise as early as 8-12hrs after ingestion in severely poisoned patients
Stage II (24-72hrs)	Lab evidence of hepatotoxicity and occasionally nephrotoxicity become evident. Initially, stage I symptoms resolve, patients appear to improve clinically while worsening subclinical elevations of hepatic enzymes (AST and ALT) develop. Of patients who develop hepatic injury, over half will demonstrate aminotransferase elevation within 24hrs and all have elevations by 36hrs. As stage II progresses, patients develop RUQ pain w/ liver enlargement and tenderness. Elevations of PT and total bilirubin, oliguria and renal function abnormalities may become evident.
Stage III (72-96hrs)	Liver function abnormalities peak during this stage. Systemic signs of stage I reappear in conjunction w/ jaundice, confusion, hepatic encephalopathy, marked elevation in hepatic enzymes, hyperammonemia, and a bleeding diathesis. Signs of severe hepatic toxicity include: <ul style="list-style-type: none"> • ALT and AST levels >10,000IU/L • Prolongation of the PT/INR • Hypoglycemia • Lactic acidosis • Total bili above 4.0mg/dL or 68umol/L (primarily indirect) Acute renal failure occurs in 10-25% of patients w/ significant hepatotoxicity and in more than 50% of those with frank hepatic failure. Death most commonly occurs in this stage, usually from multiorgan system failure
Stage IV (four days to two weeks)	Patients who survive stage III enter a recovery phase that usually begins by day four and is complete by 7 days after OD. Recovery can be slower for severely ill patients, symptoms and lab values may not normalize for several weeks. When recovery occurs, it is often complete. Chronic hepatic dysfunction is not a sequela of acetaminophen poisoning

Examens de laboratoire et stratification du risque en cas d'intoxication à l'acétaminophène

Ne pas hésiter à obtenir des taux sériques d'acétaminophène chez tout patient ayant volontairement tenté de se surdoser, avec une altération inexplicquée du niveau de conscience avec acidose métabolique ou une élévation inexplicquée des enzymes hépatiques. Le seuil typique de toxicité est de 200 mg/kg d'acétaminophène pour une dose aiguë unique.

Tous les patients dont l'évolution est défavorable après un surdosage en acétaminophène présentent une élévation des enzymes hépatiques au bout de 24 heures. Toutefois, dans les 12 heures qui suivent l'ingestion aiguë, les enzymes hépatiques devraient être normales.

Piège #4 est de supposer que le patient n'a pas pris une surdose d'acétaminophène potentiellement mortelle si ses taux d'AST et d'ALT sont normaux ou seulement légèrement élevés ; rappelez-vous que les enzymes hépatiques sont généralement normales dans les 12 heures qui suivent une surdose.

Une hyperbilirubinémie marquée (>10 mg/dl) peut entraîner un taux d'acétaminophène faussement positif, généralement dans la plage inférieure (0-30 ug/ml). Une élévation de la bilirubine dans cette fourchette n'est généralement pas due à l'acétaminophène, et d'autres causes de lésions hépatiques doivent donc être considérées.

Piège #5 consiste à supposer qu'une élévation extrême de la bilirubine est due à un empoisonnement à l'acétaminophène et à ne pas reconnaître que des élévations extrêmes de la bilirubine peuvent entraîner un taux d'acétaminophène faussement positif.

Des taux d'AST > 1 000 UI/L sont plus susceptibles de résulter d'une intoxication à l'acétaminophène que d'une hépatite chronique ou d'une maladie alcoolique du foie et augmentent plus rapidement que les taux d'ALT en cas d'intoxication à l'acétaminophène.

Le produit de multiplication APAP x AST, calculé au moment de la présentation et après plusieurs heures de traitement antidote, est prometteur pour la stratification du risque après un surdosage en acétaminophène. Il ne nécessite pas d'interprétation graphique ni d'heure d'ingestion précise - deux limitations de la stratification du risque actuelle.

L'élévation de l'INR peut être biphasique - malgré qu'une élévation de l'INR au jour 3 ou plus tard est un signe fiable de toxicité hépatique grave, de légères élévations de l'INR peuvent être observées peu après l'ingestion au jour 1 et ne reflètent pas une toxicité hépatique grave, mais sont plutôt liées à l'acétaminophène circulant et se résolvent généralement sans traitement spécifique.

Les critères du King's College pour la toxicité de l'acétaminophène

peuvent aider à stratifier le risque des patients et nous rappeler les tests de laboratoire à demander. Ils comprennent le pH, l'INR, la Cr, l'encéphalopathie, le lactate et le phosphate.

<https://www.mdcalc.com/calc/532/kings-college-criteria-acetaminophen-toxicity>

L'hyperphosphatémie s'est avérée être un facteur prédictif assez précis de la nécessité d'une transplantation hépatique après une intoxication à l'acétaminophène, qui peut être particulièrement utile dans les cas de présentation tardive.

Le nomogramme de Rumack-Matthew ne doit être interprété que dans le cas d'un surdosage unique et récent.

Le nomogramme de Rumack-Matthew a été conçu pour les patients ayant subi un seul surdosage aigu récent (dans les 24 heures) d'acétaminophène à libération régulière. Il n'inclut pas les patients dont le moment de l'ingestion est inconnu, les surdoses chroniques, les surdoses échelonnées ou les ingestions supra-thérapeutiques répétées.

Seulement chez les patients ayant eu une ingestion unique dans les 24 heures, le taux d'acétaminophène (APAP) doit être mesuré 4 heures post-ingestion, ou, si le délai est supérieur à 4 heures, dès l'arrivée à l'urgence, et il doit être reporté sur le nomogramme de Rumack-Matthew. Il peut être utile d'obtenir les taux entre 2 et 4 heures après

l'ingestion, car si le taux est indétectable (risque pratiquement nul d'évolution vers des niveaux toxiques), mais tout ce qui n'est pas indétectable nécessite un nouveau prélèvement 4 heures post-ingestion. Il a été démontré qu'un niveau supérieur à la ligne du nomogramme est associé à un taux d'AST >1000 UI/L, ce qui a été suggéré comme une indication pour l'administration de N-acétylcystéine (NAC). En Amérique du Nord, le seuil typique est de 1000 mmol/L 4 heures après l'ingestion, mais il varie d'un pays à l'autre.

Il existe des préparations d'acétaminophène à « libération prolongée » ou à « libération lente », ce qui exclut l'utilité du nomogramme. Il peut y avoir un délai avant l'absorption complète chez le patient qui prend une surdose massive et chez le patient qui prend sa surdose avec un anticholinergique ou un opioïde. Si le taux initial n'est pas supérieur à la ligne du nomogramme au bout de 4 heures, il convient d'établir un taux après 8 et 12 heures pour s'en assurer. Si le taux initial est supérieur à la ligne de traitement, il n'est pas nécessaire de répéter les taux d'acétaminophène.

Les opioïdes et les médicaments anticholinergiques peuvent retarder l'absorption de l'acétaminophène et compliquer l'interprétation du nomogramme.

***Piège #6** consiste à utiliser le nomogramme de Rumack-Matthew pour informer la prise en charge des patients présentant un retard de présentation de plus de 24 heures et des surdoses chroniques.*

***Piège #7** consiste à mal interpréter le nomogramme de Rumack-Matthew chez le patient qui a pris une préparation à libération prolongée ou à libération lente, une co-ingestion telle que des opioïdes ou des anticholinergiques qui peuvent modifier le métabolisme de l'acétaminophène ; envisagez les niveaux de 8 heures et de 12 heures chez ces patients.*

Prise en charge aux urgences de l'intoxication à l'acétaminophène - charbon activé, N-acétylcystéine (NAC), fomépazole, dialyse, consultation rapide en toxicologie.

Le charbon actif joue un rôle important dans la prise en charge d'un surdosage récent en acétaminophène.

50-100 grammes ou 1g/kg de charbon actif doivent être administrés à un patient coopératif et éveillé s'il se présente dans les 2 heures suivant l'ingestion d'une dose toxique d'acétaminophène à libération immédiate ou dans les 4 heures suivant un surdosage en acétaminophène à libération immédiate > 500mg/kg (surdosage massif), des formulations à libération prolongée ou une co-ingestion avec des opioïdes ou des anticholinergiques.

Indications de la N-acétylcystéine (NAC) en cas de surdosage en acétaminophène

- « Traversée de la ligne » sur le nomogramme de Rumack-Matthew après une ingestion aiguë unique dans les 24 heures.
- Transaminases hépatiques élevées (même en l'absence d'un taux élevé d'acétaminophène) considérées comme dues à un surdosage en acétaminophène.

La N-acétylcystéine (NAC) doit être administrée dans les 8 heures suivant un surdosage unique pour avoir une efficacité maximale.

Pour une efficacité optimale, la NAC doit être administrée dans les 8 heures suivant l'ingestion. Il y a souvent des délais importants entre la commande de NAC et le début de la perfusion. La NAC devrait être un médicament « STAT ». Attirez l'attention de votre équipe sur ce point.

Piège #8 est de négliger d'administrer la NAC en cas de présentation tardive et en temps opportun.

Le dosage de la N-acétylcystéine (NAC) doit être discuté avec le toxicologue de garde, car le dosage est complexe et dépend de nombreux facteurs.

Il existe de nombreux protocoles de traitement par NAC qui varient en termes de timing, de dose et de voie d'administration (IV/PO), et il existe peu de comparaisons directes de ces protocoles. Le moment et la quantité de l'ingestion, la libération rapide ou prolongée, les co-ingestions, les comorbidités, les examens de laboratoire, etc. jouent tous un rôle dans la détermination de la meilleure dose de NAC pour chaque patient. Il est raisonnable de consulter un toxicologue pour obtenir des conseils sur le dosage dans tous les cas, sauf les plus simples. Des erreurs de dosage de NAC entraînant des convulsions d'œdème cérébral ont été signalées. Il est donc prudent d'élaborer un protocole clair dans votre hôpital pour les cas les plus simples. Des réactions anaphylactoides surviennent chez 8 % des patients recevant de la N-acétylcystéine.

Piège #9 consiste à utiliser le même protocole de dosage de NAC pour tous les patients intoxiqués à l'acétaminophène ; nos experts recommandent de consulter un toxicologue pour obtenir des recommandations de dosage pour tous les surdosages aigus, sauf les plus simples, car les décisions de dosage sont compliquées.

Surdosage massif en acétaminophène - coma précoce et acidose lactique pouvant nécessiter une dialyse et du fomépazole

Un surdosage massif en acétaminophène (défini comme > 500 mg/kg - environ 30 g chez un adulte de taille moyenne - un taux sérique d'acétaminophène plusieurs fois supérieur au seuil de traitement) présente typiquement un toxidrome très différent de celui d'un surdosage non massif. Il se caractérise par un coma et une acidose

lactique précoces. En général, les taux d'acétaminophène sont extrêmement élevés, mais les transaminases hépatiques peuvent être normales.

Piège #10 est de ne pas reconnaître un surdosage massif d'acétaminophène chez un patient altéré dont les enzymes hépatiques sont normales ; ces patients se présentent généralement tôt avec un coma et une acidose lactique, avant que les enzymes hépatiques ne commencent à s'élever.

Le charbon est indiqué jusqu'à 4 heures après un surdosage massif en acétaminophène. Il faut envisager de **sécuriser les voies respiratoires** avant l'administration de charbon afin d'éviter l'aspiration chez le patient altéré.

La **dose de N-acétylcystéine (NAC) est plus élevée** en cas de surdosage massif qu'en cas de surdosage non massif - consulter un toxicologue pour le dosage.

Piège #11 consiste à administrer la dose habituelle de N-acétylcystéine (NAC) prévue par le protocole à un patient ayant subi un surdosage massif ; la dose chez les patients ayant subi un surdosage massif est plus élevée que la dose habituelle - consulter un toxicologue.

Indications typiques pour la dialyse : altération de l'état mental, acidose métabolique, taux élevé de lactate + acétaminophène >900mg/L (5960 umol/L).

General Recommendation
• ECTR is suggested in severe APAP poisoning (2D)
ECTR is recommended:
• If the [APAP] more than 1000 mg/L (6620 µmol/L) and NAC is NOT administered (1D).
• If the patient presents with altered mental status, metabolic acidosis, with an elevated lactate, and an [APAP] is more than 700 mg/L (4630 µmol/L) and NAC is NOT administered (1D).
• If the patient presents with an altered mental status, metabolic acidosis, an elevated lactate, and an [APAP] is more than 900 mg/L (5960 µmol/L) even if NAC is administered (1D).
ECTR is not recommended
• On the basis of the reported ingested dose if NAC is administered (1D).
ECTR is not suggested
• On the basis of reported ingested dose alone even if NAC is NOT administered (2D).
• Solely on the basis of the [APAP] if NAC is administered (2D).
Cessation of ECTR
• ECTR is recommended until sustained clinical improvement is apparent (1D).
Choice of ECTR
• Intermittent hemodialysis is the preferred ECTR in patients with APAP poisoning (1D).
• The following are acceptable alternatives if HD is not available:
■ Intermittent HP (1D)
■ CRRT (3D)
■ Exchange transfusion in neonates (2D)
Miscellaneous
1. NAC therapy should be continued during ECTR at an increased rate (1D).

Source: Gosselin, S. et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin. Toxicol. 52, 856–867 (2014).

Piège #12 consiste à remplacer la N-acétylcystéine (NAC) par l'hémodialyse ; la dialyse ne doit pas être considérée comme une alternative à la NAC. En fait, les patients dialysés ont besoin de doses plus élevées de NAC (le double de la dose chez les patients soumis à une hémodialyse intermittente).

Fomépipzole dans l'intoxication à l'acétaminophène - un complément à la NAC à envisager en cas de surdosage massif

Dose : Fomépipzole 15mg/kg IV x1

Mécanisme : Un traitement précoce par le fomépizole peut théoriquement prévenir les lésions hépatiques après un surdosage en acétaminophène en stoppant la formation de NAPQI et en inhibant la nécrose cellulaire, ce que la NAC ne fait pas.

Les **indications du fomépizole** basées sur les preuves actuelles ne sont pas claires car il n'y a pas encore eu de publication d'essais cliniques randomisés solides. Il est raisonnable d'administrer du fomépizole aux patients ayant subi un surdosage massif, à ceux qui nécessitent une hémodialyse et à ceux qui présentent des signes de lésions hépatiques importantes.

Résumé des 12 pièges dans l'évaluation et la prise en charge de l'intoxication à l'acétaminophène

Piège #1 consiste à ne pas reconnaître la gravité d'un surdosage en acétaminophène lorsqu'il est retardé, échelonné ou chez des patients qui ont pris des doses supra-thérapeutiques pendant plusieurs jours.

Piège #2 consiste à ne pas interroger les patients sur tous les médicaments qu'ils prennent, y compris ceux en vente libre, et sur la quantité exacte de chacun d'entre eux ; la prise de doses supra-thérapeutiques de médicaments en vente libre peut être le premier indice d'un surdosage en acétaminophène mettant la vie en danger.

Piège #3 est de ne pas reconnaître les facteurs du patient qui peuvent potentialiser ou augmenter la toxicité de l'acétaminophène, y compris les autres médicaments, les co-ingestions, la consommation chronique d'alcool et la malnutrition.

Piège #4 consiste à supposer que le patient n'a pas pris une surdose d'acétaminophène mettant sa vie en danger si ses taux d'AST et d'ALT sont normaux ou seulement légèrement élevés ; n'oubliez pas que les enzymes hépatiques sont généralement normales dans les 12 heures qui suivent une surdose.

Piège #5 consiste à supposer qu'une bilirubine extrêmement élevée est due à une intoxication à l'acétaminophène et à ne pas reconnaître que des élévations extrêmes de la bilirubine peuvent entraîner un taux d'acétaminophène faussement positif.

Piège #6 consiste à utiliser le nomogramme de Rumack-Matthew pour guider la prise en charge des patients avec présentations tardives et des surdoses chroniques.

Piège #7 consiste à mal interpréter le nomogramme de Rumack-Matthew chez le patient qui a pris une préparation à libération prolongée ou à libération lente, une co-ingestion telle que des opioïdes ou des anticholinergiques qui peuvent modifier le métabolisme de l'acétaminophène ; il faut envisager des taux de 8 heures et de 12 heures chez ces patients.

Piège #8 consiste à négliger d'administrer la NAC rapidement en cas de présentation tardive.

Piège #9 consiste à utiliser le même protocole de dosage de NAC pour tous les patients toxiques à l'acétaminophène ; nos experts recommandent de consulter un toxicologue pour obtenir des recommandations de dosage pour tous les surdosages aigus, à l'exception des plus simples, car les décisions de dosage sont compliquées.

Piège #10 est de ne pas reconnaître un surdosage massif en acétaminophène chez un patient altéré dont les enzymes hépatiques sont normales ; ces patients présentent généralement un coma et une acidose lactique *avant* que les enzymes hépatiques ne commencent à s'élever.

Piège #11 consiste à administrer la dose habituelle de N-acétylcystéine (NAC) prévue par le protocole au patient victime d'un surdosage massif ; la dose pour un surdosage massif est plus élevée- consultez un toxicologue.

Piège #12 consiste à remplacer la N-acétylcystéine (NAC) par l'hémodialyse ; la dialyse ne doit pas être considérée comme une alternative à la NAC. En effet, les patients dialysés ont besoin de doses plus élevées de NAC (doublement de la dose chez les patients en hémodialyse intermittente).