

L'INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE*

Adel ANTAKI, F.R.C.P.(C), Pierre ROLLIN, C.R.C.P.,
Michel WEBER, F.R.C.P.(C) et Luc CHICOINE, F.R.C.P.(C),
Centre Anti-Poison, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

L'acétaminophène (N - acétyl-para - aminophénol) a été employé comme analgésique et antipyrétique depuis plus de 80 ans. En fait, l'acétanilide qui est un membre apparenté à ce groupe a été utilisé en 1886 sous le nom de antifébrine; il s'est avéré excessivement toxique et n'a plus actuellement qu'un intérêt historique.

La phénacétine (acétophénétidine) introduit en 1887 est moins toxique et est encore employée surtout dans les composés analgésiques.

L'acétaminophène (appelé paracétamol en Grande-Bretagne) a été mis de l'avant comme agent thérapeutique en 1893 par Von Mering. Cependant, il n'a gagné une popularité que depuis 1949. Actuellement, il est sur le marché nord américain sous environ 50 noms déposés: Tylenol, Tempra, Datril, Liquiprin, Valadol etc . . . , et presque 200 combinaisons avec d'autres médicaments: Bromo-Seltzer, Darvocet-N, Sinutab, Excedrin etc...

Il est dispensé sans ordonnance et il est proposé aussi bien au corps médical qu'au public comme une alternative supérieure à l'acide acétyl salicylique (A.A.S.). En Grande-Bretagne, le chiffre de vente dépasse celui de l'A.A.S.

¹ Adel J. Antaki, m.d., Professeur adjoint de clinique, Département de Pédiatrie de L'Université de Montréal, Hôpital Sainte-Justine.

Toute demande de tirés à part doit être adressée à Adel J. Antaki, M.D., Hôpital Sainte-Justine, 3175 Chemin Ste-Catherine, Montréal, Qué. H3T 1C5.

(Article soumis pour publication le 14 décembre 1977)

MÉCANISME D'ACTION

L'acétaminophène a une action analgésique et antipyrétique similaire à celle de l'A.A.S.

Le site et le mécanisme de son effet analgésique n'ont pas été bien définis. On ignore s'il s'agit d'un effet purement périphérique, purement central ou une combinaison des deux. L'effet antipyrétique est le résultat d'une action directe sur les centres thermo-régulateurs de l'hypothalamus qui augmenteraient la dissipation de la température corporelle.

Cependant, l'acétaminophène n'a qu'une faible action anti-inflammatoire et par ce fait même, il est beaucoup moins efficace pour le traitement des conditions inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde par exemple. La dose thérapeutique recommandée est de 5-10 mg/kg aux 4 heures.

PHARMACOLOGIE ET MÉTABOLISME

L'acétaminophène est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Après une dose, le pic de la concentration sérique est atteint généralement en 1-2 heures.¹

Il est métabolisé à 80% dans le foie principalement par glucoronon-conjugaison et à un degré moindre par sulfatation avec production de métabolites inertes qui sont excrétés dans l'urine.³

Une deuxième voie de métabolisme qui a une importance moindre que la première est celle de la biotransformation par le cytochrome P 450 qui produit un métabolite hautement toxique, (qui est le) principal responsable de l'atteinte hépatique. Dans les circonstances normales, ce métabolite est inactivé

par conjugaison avec le glutathion hépatique et subséquemment excrété dans les urines. Si une dose excessive d'acétaminophène est ingérée, le glutathion est rapidement épuisé permettant à une grande quantité du métabolite actif libre de se combiner d'une façon covalente aux macro-molécules de la cellule hépatique, causant ainsi sa nécrose.²

Environ 3% de la dose d'acétaminophène ingérée est excrétée inchangée dans l'urine. Le phénobarbital augmente l'activité des enzymes microsomiales qui produisent le métabolite toxique et par conséquent, l'hépatotoxicité de l'acétaminophène². Ainsi l'ingestion concomitante de phénobarbital peut accélérer la nécrose hépatique dans les cas de surdosage à l'acétaminophène.

La demi-vie de l'acétaminophène chez des volontaires sains est d'environ 2 heures. Chez les patients avec hépatotoxicité, elle s'allonge. Du point de vue pronostic, si elle dépasse 4 heures, on devrait s'attendre au développement d'un dommage hépatique et si elle dépasse 12 heures, d'un coma hépatique. Cette augmentation de la demi-vie est probablement le résultat de l'atteinte du reticulum endoplasmique par le métabolite toxique. Les études ont aussi montré que des taux plasmatiques supérieurs à 300 μ /ml, 4 heures après l'ingestion, sont uniformément associés à un dommage hépatique. Par contre, des taux inférieurs à 120 μ /ml n'entraînent pas d'effets toxiques. (Figure 1)^{1,2}.

Si le taux sérique est supérieur à 120 μ /ml et inférieur à 300 μ /ml 4 heures après l'ingestion, il est

recommandé de mesurer la demi-vie plasmatique, afin d'évaluer les risques d'atteinte hépatique.

PATHOLOGIE

L'hépatotoxicité est essentiellement une nécrose centro-lobulaire. Dans une étude, des biopsies hépatiques faites trois mois après l'épisode aigu, ont démontré une augmentation du tissu fibreux mais pas de cirrhose³. Cette hépatotoxicité devient apparente 24-48 heures après l'ingestion et se manifeste par une élévation des transaminases et de la L.D.H. Nous rapportons ici à titre d'exemple, les valeurs sériées des transaminases d'un patient que nous avons observé à l'Hôpital Sainte-Justine en février 75. Il s'agit d'un jeune homme de 16 ans, qui dans une tentative de suicide a ingéré 18.2 grammes d'acétaminophène. Les transaminases ont atteint un sommet au 4e jour:

Pic au 4e jour:

SGOT: SGPT:
3,916 u.i./L 9,248 u.i./L

Au 14e jour:

SGOT: SGPT:
68 u.i./L 405 u.i./L

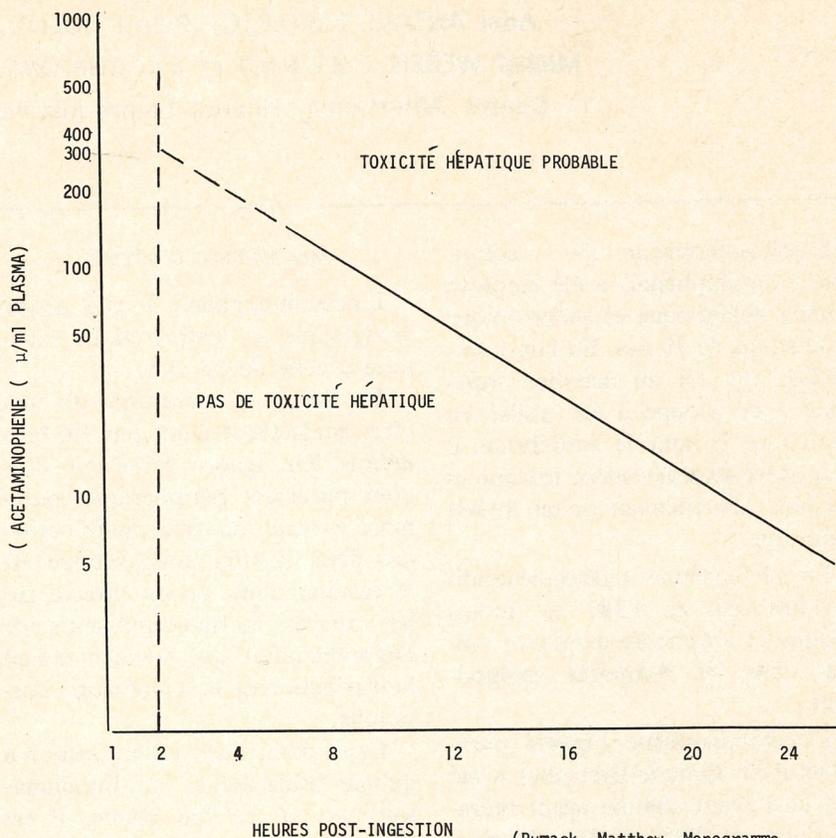
Revu 2 mois plus tard:

SGOT: SGPT:
67 u.i./L 107 u.i./L

Parmi les autres manifestations, mentionnons:

- L'augmentation du temps de prothrombine et de la bilirubine sérique; le maximum des anomalies peut ne survenir qu'après 4-6 jours de l'ingestion,
- L'hypoglycémie (plus rarement l'hyperglycémie),
- L'acidose métabolique (alcalose moins notée),
- L'azotémie et l'insuffisance rénale aiguë (par nécrose tubulaire) chez environ 10-40% des patients qui ont développé une nécrose hépatique sévère. L'atteinte rénale n'a pas été rapportée comme trouvaille isolée.
- L'œdème cérébral,
- Un dommage myocardiaque (anomalies du segment S.T., aplatissement de l'onde T), ou une péricardite peuvent occasionnellement compliquer le tableau. Cependant, l'atteinte hé-

GRAPHIQUE SEMI-LOGARITHMIQUE
DES NIVEAUX PLASMATIQUES DE L'ACETAMINOPHENE VS TEMPS



(Rumack, Matthew, Monogramme pour l'intoxication à l'acétaminophène)

patique est quasi invariablement le problème central.

EFFETS SECONDAIRES

Contrairement à l'A.A.S., des doses thérapeutiques d'acétaminophène ne produisent pas d'irritation gastrique, d'érosion de la muqueuse ni de perte de sang occulte ou massive. Elles n'interfèrent pas avec la fonction plaquettaire, ne potentialisent pas de façon appréciable l'action des anticoagulants et n'interfèrent pas avec le métabolisme de l'acide urique.

L'hypersensibilité est rare et se manifeste par des lésions cutanées érythémateuses ou urticariennes, plus rarement encore, par des lésions des muqueuses, un œdème laryngé ou de la fièvre. Il n'y a pas de sensibilité croisée avec l'A.A.S. Exceptionnellement, une neutropénie, une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopénie ont été décrites mais dans la plupart

des cas, il n'a pas été établi que l'acétaminophène avait un rôle causal. Aucun cas de méthémoglobinémie n'a été mis en évidence. Il reste donc que l'acétaminophène est un médicament produisant peu d'effets secondaires.

Il est clairement préférable à l'A.A.S. pour les patients souffrant de:

- allergie à l'A.A.S.
- intolérance gastro-intestinale à l'A.A.S.
- hémophilie, maladie de Von Willebrand ou autres troubles de la coagulation (et les patients traités avec des anticoagulants oraux),
- hyperuricémie — arthrite goutteuse,
- ulcères peptiques,
- asthme.

Il faut cependant noter, qu'en général les effets secondaires cliniquement importants de l'A.A.S. à la dose usuelle sont peu fréquents

et les contre-indications à son usage sont peu nombreuses.

INTOXICATION AIGUË

Elle peut être plus dangereuse que celle de l'A.A.S. parce que le traitement en est beaucoup plus difficile.

Les chiffres ci-dessous recueillis au Centre Anti-Poison de l'Hôpital Sainte-Justine du 01-06-76 au 31-03-77 donnent une idée de l'importance du problème de l'intoxication à l'acétaminophène.

Dose toxique (Adulte): → plus que 7.5 gm - 10 gm (200-250 mg/kg), Dose fatale (Adulte): → 20-25 gm. *Stade I:* durant les premières heures post-ingestion, les symptômes sont les suivants: anorexie, nausées, vomissements, diaphorèse, et parfois

statistiques de différents centres: — 20% dans une unité hépatique, — 6% dans les centres anti-poison, — 2-3% de tous les patients admis pour cette intoxication en Angleterre et dans le Pays de Galles (1971-1972).

L'augmentation de la mortalité est associée avec: — Un niveau plasmatique à 4 heures post-ingestion supérieur à 300 μ /ml (le taux sérique associé à des doses thérapeutiques normales est inférieur à 9 μ /ml), — un niveau plasmatique à 12 heures post-ingestion supérieur à 50 μ /ml, — une demi-vie dépassant 4 heures (normale = 2 heures ou moins). Ceci laisse entrevoir une atteinte hépatique importante¹. *mi-vie dépassant 10-12 heures* presque toujours associé à un coma et au décès¹. — alcoolisme et l'ex-

TABLEAU II

	HOSPITALISÉS	EXTERNES	APPELS TÉLÉPHONIQUES
SALICYLATES:	13	63	329
ACÉTAMINOPHÈNE:	4	12	81

somnolence.

Stade II: 24-28 heures post-ingestion: on assiste à une diminution ou une disparition de la symptomatologie. Cette *période de latence* habituelle de 24-36 heures et le tableau clinique des deux premiers jours suivant l'intoxication aiguë ne reflètent pas le danger potentiel de l'intoxication.

Stade III: Douleur épigastrique et à l'hypocondre droit, vomissements et autres manifestations d'atteinte hépatique. Le dommage hépatique maximum se manifeste entre 2-4 jours et son degré est proportionnel à la dose ingérée. C'est donc un effet toxique et non un phénomène d'hypersensibilité. Ceci se reflète de façon initiale par l'augmentation du taux des transaminases et des L.D.H.

L'ictère peut apparaître après 2-6 jours. Le décès peut survenir entre 2-7 jours après l'ingestion.

~~mi-vie dépassant 10-12 heures:~~

MORTALITÉ

Elle varie de 2 à 20% selon des ~~position à d'autres agents hépatoto-~~

position à d'autres agents hépatoto- xiques: Champignons, tétrachlorure de carbone, médicaments antituberculeux, phénobarbital, diphenyl hydantoin, halothane etc. . . — Délai du traitement de plus de 10 heures. Quelques pédiatres pensent que dans de rares cas l'acétaminophène même en doses usuelles, pourrait occasionner une hépatotoxicité sévère ressemblant au syndrome de Reye, chez des enfants qui souffrent d'infections causées par des virus qui affectent le foie.

TRAITEMENT

- 1) *Rétablir la respiration:* si nécessaire créer une voie aérienne artificielle.
- 2) *Faire vomir. Si contre indiqué* (coma, convulsions, perte du «gag reflex»): Lavage gastrique précédé par intubation endotrachéale.
- 3) Le charbon activé s'avère efficace s'il est administré rapidement (jusqu'à 6 heures après la prise de comprimés ou leur suspension, mais en dedans d'une demi-heure à 1 heure après l'acétaminophène en solu-

tion), et en dose suffisante (50-100 gm), dispersé dans de l'eau chez l'adulte, et proportionnellement moins pour les enfants (se basant sur le poids)¹¹. Le charbon activé est indiqué sauf si l'emploi du N-acétyl cystéine (N.A.C.) est envisagé (cf plus bas)¹⁵.

- 4) Cathartiques osmotiques.
- 5) Prélèvement pour dosage du niveau plasmatique: Méthode rapide et simple par spectrophotométrie ou plus précise mais plus longue par chromatographie gazeuse.
- 6) Hospitaliser si plus que 150 mg/kg a été ingéré.
- 7) Ne pas donner des antihistaminiques, phénobarbital, diphenyl hydantoin, stilboesterol, acide ethacrynique, ou tout autre médicament qui stimule le métabolisme hépatique.
- 8) Les mesures de support pour la décompensation hépatique continuent à être un élément crucial et doivent être appliquées vigoureusement et rapidement.

RÔLE DE LA DIURÈSE FORCÉE ET L'HÉMODIALYSE: ⁶

Ces mesures se sont avérées inefficaces en raison de la rapidité de production du métabolite toxique. En plus la diurèse forcée peut être dangereuse vue l'atteinte rénale possible et l'effet antidiurétique connu de l'acétaminophène.

L'hémo-perfusion à travers une colonne de charbon de bois⁷ a donné certains résultats expérimentalement chez les animaux mais n'a pas eu de succès thérapeutique chez l'homme pour la même raison que pour l'hémodialyse. Cependant, vu la bonne clearance de l'acétaminophène, rapportée récemment, nous pensons que cette approche pourrait être tentée conjointement avec l'administration du N.A.C., dans les cas très sévères en attendant que l'intérêt de cette technique soit confirmée ou infirmée chez l'humain. Le même insuccès a été noté pour la dialyse péritonéale avec de l'albumine dans le dialysat. La pénicillamine et le B.A.L. ont été généralement inefficaces.

Le seul espoir de prévenir le dommage hépatique apparaît actuellement être l'administration d'un agent qui inactiverait le métabolite toxique de l'acétaminophène. Mitchell en 1973, a mis en évidence l'efficacité expérimentale du glutathion.² Prescott en 1974, a eu des succès encourageants avec la cystéamine I.V.⁵ (cependant non confirmés par un autre groupe anglais). Ce traitement est accompagné d'effets secondaires importants: nausées sévères, vomissements profus et étourdissements. La méthionine (l'acide aminé précurseur du glutathion) a aussi été utilisée avec quelques succès. Ce sont des agents expérimentaux n'ayant même pas le statut d'I.N.D. (Investigational New Drug) aux États-Unis. Même si la cystéamine pouvait être disponible, elle devrait être administrée moins de 10 heures après l'ingestion.

Il n'est pas clair par quel mécanisme la cystéamine limite la nécrose hépatique. Serait-ce par:

- inhibition de l'oxydation de l'acétaminophène vers le métabolite toxique,
- ou augmentation du glutathion hépatique,
- ou combinaison avec le métabolite²⁻³.

9) *N* - acétyl - cystéine: N.A.C. (Mucomyst, ®, Airbron ®)¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ —

Cet agent est devenu l'antidote préféré¹⁵. Il a l'avantage de pouvoir être administré par la bouche et d'être peu toxique. Son emploi peut être recommandé jusqu'à 24 heures après l'intoxication mais son efficacité serait douteuse après 16 heures. C'est aussi comme la cystéamine un agent analogue au glutathion.

A) Au stade actuel, son usage est encore considéré comme expérimental.

B) Il devrait être administré pour une ingestion datant de moins de 24 heures de plus de 7.5 gm chez l'adulte, ou de plus de 150 mg/kg chez l'enfant. Si disponible, le taux sérique est un meilleur indicateur (cf: monogramme figure 1).

C) Prélever pour dosage plasmatique de l'acétaminophène et pour batterie des tests hépatiques.

D) Administrer P.O. 140 mg/kg dans une boisson (Coke, Pepsi, jus de pamplemousse) ou eau (3 parties du diluant pour une partie de N.A.C.) comme dose d'attaque, suivi de doses de 70 mg/kg toutes les 4 heures durant un total de 68 heures (17 doses de maintien). Si le patient vomit dans l'heure qui suit l'administration d'une dose, répéter la dose complète.

N.B.: Ne pas utiliser du charbon de bois ou des cathartiques car ils interfèrent avec l'action du N.A.C.

Il existe peu de travaux sur l'intoxication à l'acétaminophène chez les jeunes enfants. Chez eux, la valeur pronostique des niveaux plasmatiques de l'acétaminophène n'a pas encore été établie. Est-ce que les enfants sont affectés à un niveau plus bas ou plus haut que chez les adultes? Heureusement, à juger par l'expérience des Centres Anti-Poison, la plupart des jeunes enfants ingèrent accidentellement l'acétaminophène en quantité relativement petite. La littérature médicale ne cite pas de cas de toxicité rapportés à la suite de ces ingestions, est-ce qu'on les aurait manqués? Cependant, jusqu'à ce qu'il soit prouvé d'une façon définitive, que chez l'enfant il n'y a pas de risque relié à un abus ou à une surdose de cette préparation, on doit considérer le risque possible et faire preuve de grande prudence. L'acétaminophène devrait être distribué dans des contenants avec un bouchon de sécurité et étiquette affichant le nom, la teneur et la quantité du produit. Il devrait surtout être gardé hors de la portée des enfants.

En conclusion, nous voulons souligner le fait qu'en cas d'intoxication aiguë, l'acétaminophène peut être plus dangereux que l'A.A.S. parce que les complications sont plus sévères (allant jusqu'au décès par nécrose hépatique) et le traitement en est beaucoup plus difficile.

Comme ce médicament peut être

très utile et dans certaines circonstances préférable à l'A.A.S., tout médecin devrait en connaître les doses thérapeutiques et toxiques de façon à en faire un usage éclairé.

Résumé

Une brève revue de la pharmacologie et de la toxicologie de l'acétaminophène est présentée. L'hépatotoxicité du produit doit nous rendre prudent dans son usage. Un cas d'intoxication accidentelle chez un jeune homme est présenté: ce cas montre l'importance du dosage des transaminases dans la surveillance de ces intoxications, souvent peu symptomatiques. Le traitement avec la N-acétyl-cystéine doit être précoce. Il est souhaité qu'une législation vienne bientôt contrôler les contenants d'acétaminophène pour prévenir des intoxications qui risquent de devenir de plus en plus fréquentes.

Summary

The pharmacology and toxicology of acetaminophen is briefly presented. The hepatotoxicity of the product commands to be careful in its use. We have presented a case of accidental poisoning: this case shows that transaminase dosage is important in the diagnosis of the hepatic lesion. Treatment with N-acetylcysteine should be instituted soon after ingestion. We wish a law that could control the size and the cap of the acetaminophen bottles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prescott, L.F., Wright, N., Roscoe, P. et al: Plasma paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet* 1: 519, 1971.
2. Mitchell, J.R., Thergiersson, S.S., Potter, W.Z. et al: Acetaminophen — induced hepatic injury: Protective role of glutathion in man and rationale for therapy. *Clin. Pharm. Ther.* 16: 678, 1974.
3. Paracetamol Hepatotoxicity: *Lancet* 2: 1189, 1975.
4. Proudfoot, A.T., Wright, N.: Acute paracetamol poisoning *Bri. Med. J.* 3: 557, 1970.
5. Prescott, L.F., Newton, R.W., Swainson, C.P. et al: Successful treatment of severe paracetamol overdosage with cysteamine. *Lancet* 1: 588, 1974.
6. Farid, N.R., Glynn, J.P., Keer, D.N.S.: Hemodialysis in paracetamol self-poisoning. *Lancet* 2: 396, 1972.
7. Gazzard, B.G., Wilson, R.A., Weston, M.J. et al: Charcoal haemoperfusion for paracetamol overdose. *Br. J. Clin. Pharm.* 1: 271, 1974.
8. Prescott, L.F., Park, J., Proudfoot, A.T.: Cysteamine for paracetamol poisoning. *Lancet* 1: 357, 1976.
9. Hughes, R.D., Trewly, P., Williams, R.: Cysteamine for paracetamol poisoning. *Lancet* 1: 357, 1976.
10. Matthew, H.: Acetaminophen poisoning: A critical comment. *Pediatrics* 54: 247, 1974.
11. Levy, G., Houston, J.B.: Effect of activated charcoal on acetaminophen absorption. *Pediatrics* 58: 432, 1976.
12. Rumack, B.H., Matthew, H.: Acetaminophen poisoning and Toxicity. *Pediatrics* 55: 871, 1975.
13. Kock-Weiser, J.: Acetaminophen N.E.J.M.: 295: 1297, 1976.
14. Piperno and Berssenbruegge: Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N — acetyl — cysteine (Mucomyst — (r)) *Lancet* 738-739, 2 October 1976.
15. Rumack, B.H.: *Poisindex* Jan. 1977.
16. Lyons, L., Studdiford, J.S., Sommaripa, A.M.: Treatment of Acetaminophen overdosage with N — acetyl cysteine N.E.J.M. 174: 20 January 1977.