

INTERET DE L'UTILISATION TARDIVE DE LA N-ACÉTYL-CYSTEINE DANS L'INTOXICATION AU PARACETAMOL : A PROPOS D'UN CAS

BENEFIT OF THE LATE USE OF N-ACETYLCYSTEINE IN ACETAMINOPHEN POISONING: A CASE REPORT

A. Choukri¹, S. Ettaieb Errahmani², W. Iddir¹,
K. Bouterfa³, N. Kechouane⁴, R. Abtroun¹⁻², B. Alamir¹⁻²

1 : Centre Anti-Poisons, Service de Toxicologie, CHU Bab el Oued, Alger.

2 : Laboratoire de Toxicologie, Service de Toxicologie, CHU Bab el Oued, Alger.

3 : Centre de Tri, CHU Bab el Oued, Alger.

4 : Service de Réanimation – PU, CHU Bab el Oued, Alger.

Auteur Correspondant : choukri60@yahoo.fr

Résumé : L'utilisation de la N-acétylcystéine (NAC) comme antidote à l'intoxication au paracétamol est admise par tous et son protocole thérapeutique est bien codifié. Son indication dans la prévention de l'hépatotoxicité est d'autant plus efficace que son utilisation est précoce (dans les 10 heures qui suivent l'ingestion). Cependant, d'autres études ont prouvé que l'utilisation, même tardive, de cet antidote est aussi efficace. En effet, nous rapportons ici un cas clinique d'intoxication grave au paracétamol qui a été traité avec succès malgré une utilisation tardive de la NAC (54 heures après l'ingestion d'une dose supposée de 45g de paracétamol) et la guérison s'est produite sans séquelles au bout de trois semaines.



Mots clés : paracétamol, intoxication, N-acétylcystéine, utilisation tardive.

Summary: The use of NAC as an effective antidote for acetaminophen poisoning is by far the most famous and the most recognized treatment by the scientific community. Its therapeutic protocol was well settled; its properties to prevent hepatotoxicity are efficient especially since its use is earlier (within 10 hours following the exposure). However, other studies have shown that the use, even late, of this antidote is also effective. Thereby we describe here a serious acetaminophen poisoning successfully treated despite a delayed use of NAC (about 54 hours following the oral intake of about 45g of acetaminophen). The recovery took place without sequelae after three weeks.

Keys words: acetaminophen, poisoning, N- acetyl cysteine, late use.

RAPPELS

Le paracétamol est l'antalgique et l'anti-pyrétique le plus prescrit par les cliniciens et le plus utilisé en automédication par la population.

Il est à l'origine d'un nombre important d'intoxications aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (6% des intoxications médicamenteuses en 2011, selon les données du Centre Anti-poisons d'Alger).

Le mécanisme de toxicité du paracétamol est parfaitement connu. Il est lié à son métabolite actif, la *N-acétyl p. benzoquinone imine* (NAPQI), produite principalement dans le foie par le système du cytochrome P450.

La NAC est indiquée lorsque la paracétamolémie effectuée 4 heures après l'ingestion est supérieure à 200 mg/L (ou supérieure à 100 mg/L en présence de facteurs de risque)

Aux doses thérapeutiques, la NAPQI est rapidement détoxifiée par conjugaison au glutathion réduit (GSH) et est éliminée sous forme de dérivés mercapturiques.

Lors de l'ingestion d'une dose toxique de paracétamol (150 mg/kg chez l'adulte, 200 mg/kg chez l'enfant), le stock de GSH est consommé et la NAPQI forme des liaisons covalentes avec les macromolécules du foie, conduisant à une cytolysé hépatique s'accompagnant parfois d'une atteinte rénale.

La NAC est un précurseur de la synthèse du GSH, permettant la reconstitution du stock de ce dernier.

Des études ont avancé d'autres actions de la NAC, notamment sa liaison directe avec la NAPQI permettant la diminution de ses effets toxiques [1,2].

Figure 1 : Métabolisme du paracétamol

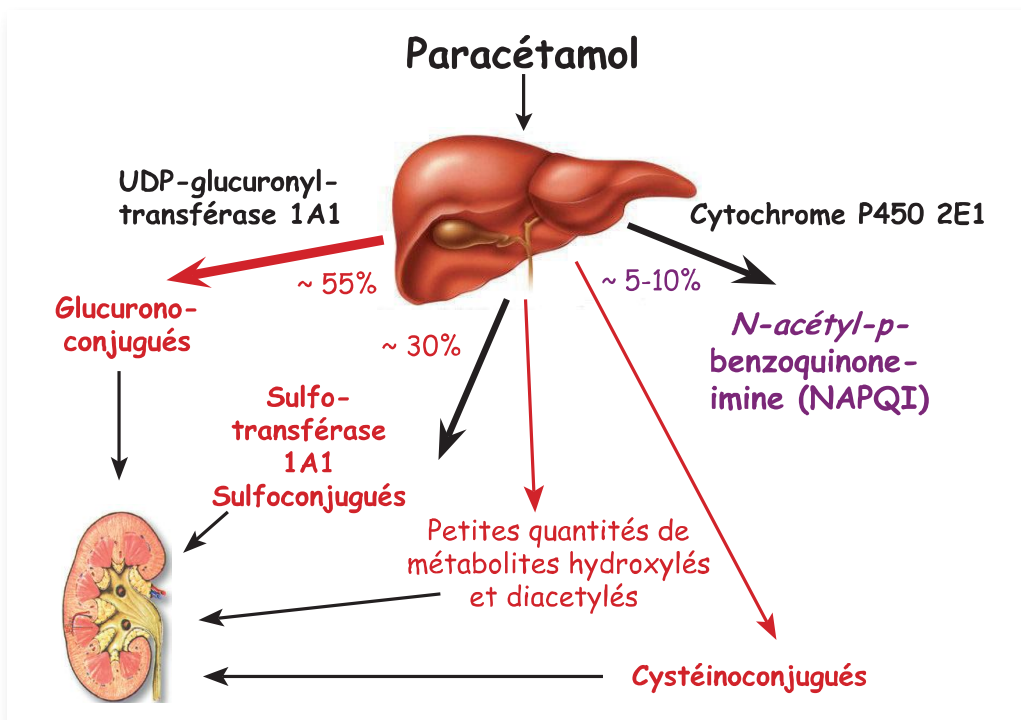
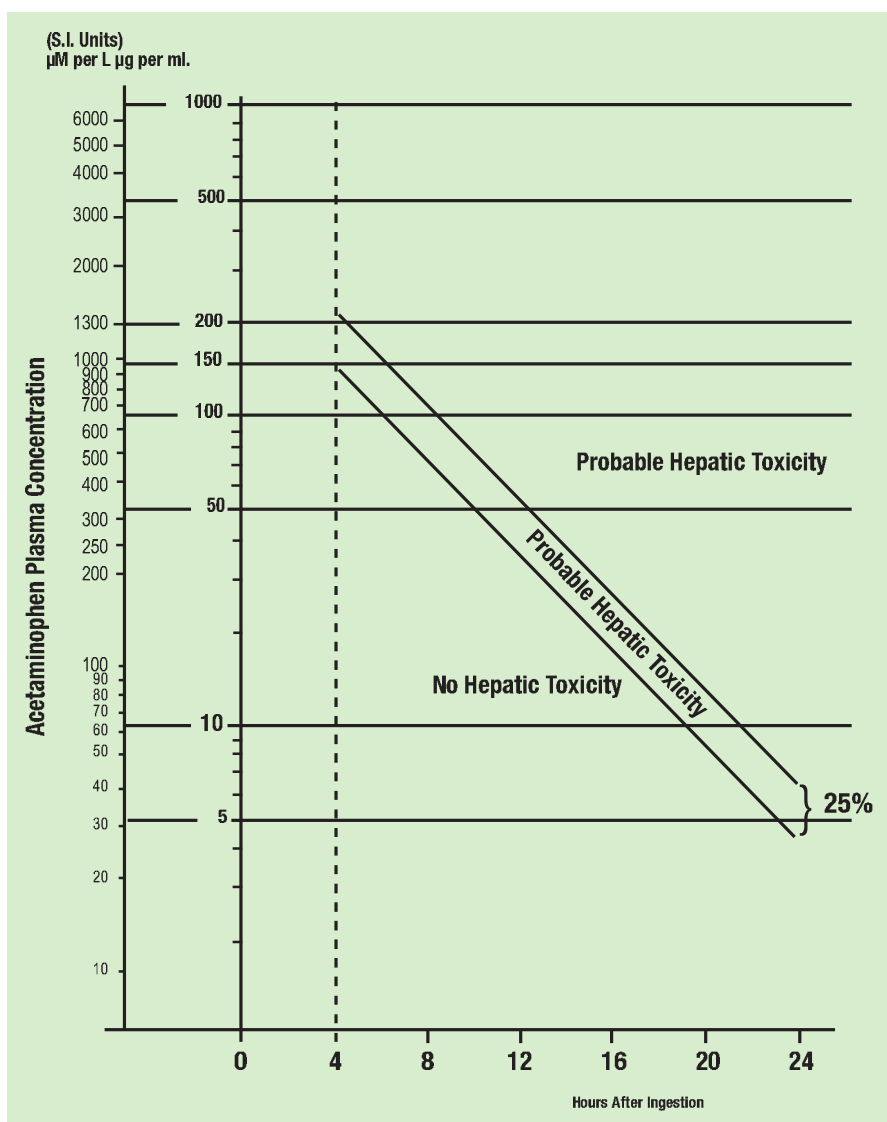


Figure 2 : Normogramme de Rumack et Matthew [3]

MODALITES D'UTILISATION DE LA N-ACÉTYLCYSTEINE

La NAC est indiquée lorsque la paracétamolémie effectuée 4 heures après l'ingestion est supérieure à 200 mg/L, ou supérieure à 100 mg/L en présence de facteurs de risque (dénutrition, alcoolisme chronique, traitement par un inducteur enzymatique,..), selon le

normogramme de Rumack et Matthew.

Le Tableau I décrit les protocoles d'administration de la NAC.

L'efficacité thérapeutique de la NAC est liée à son utilisation précoce :

- Le risque d'hépatotoxicité est faible lorsque l'antidote est administré dans les 10 heures qui suivent l'ingestion,

mais il peut augmenter pour les patients traités entre la 10^{ème} et la 24^{ème} heure.

- Au-delà de la 24^{ème} heure, la prévention du risque d'hépatotoxicité n'est pas assurée.

Cependant, des études suggèrent que l'utilisation tardive de la NAC (jusqu'à la 36^{ème} heure) pouvait limiter la gravité de l'atteinte hépatique [1].

Le cas clinique que nous décrivons ci-après illustre parfaitement cette hypothèse.

Tableau I : Protocoles d'administration de la N-acétylcystéine [1,4,5,6].

Protocole	Voie	Posologie	Dose totale	Durée
PRESCOTT	IV	150 mg/kg sur 1 heure + 50 mg/kg sur 4 heures + 100 mg/kg sur 16 heures	300 mg/kg	21 heures
SMILKSTEIN	IV	140 mg/kg + 70 mg/kg toutes les 4h (x12)	980 mg/kg	48 heures
RUMACK	Orale	140 mg/kg + 70 mg/kg toutes les 4h (x17)	1330 mg/kg	72 heures

DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE

Il s'agit de B.L., un homme de 37 ans, sans profession, originaire et demeurant à Alger, aux antécédents de dépression non traitée, qui se présente au pavillon des urgences du CHU de Bab El Oued pour douleurs abdominales suite à une ingestion médicamenteuse.

A l'interrogatoire, le patient avoue avoir ingéré volontairement 45g de paracétamol (90 comprimés dosés à 500 mg) ainsi qu'un lave-sol parfumé, 48 heures auparavant ; il aurait vomi 4 à 5h après l'ingestion.

A l'admission, il a été noté :

- **Sur le plan clinique** : le patient est conscient, coopérant, stable sur le plan

hémodynamique (FC : 98 battements par minutes, TA : 130/70 mm Hg), présentant un ictère cutanéomuqueux, des épigastralgies et des céphalées. La diurèse est conservée.

- **Sur le plan biologique** : le bilan hépatique est perturbé avec des TGO et des TGP respectivement à environ 6 et 4 fois la normale, une bilirubine totale à 4.5 fois la normale et une bilirubine conjuguée à 19 fois la normale. (Tableau II).
- **Sur le plan toxicologique** : une paracétamolémie a été effectuée au laboratoire de Toxicologie (CHU de Bab El Oued) à la 52^{ème} heure après l'ingestion, donnant une valeur de 7.9 mg/L (VN : 10 – 30 mg/L).

Après concertation avec le médecin de garde du Centre Anti-Poisons, il a été décidé l'instauration du traitement antidotal, même tardivement (54h après l'ingestion), selon le protocole de Rumack (Tableau I).

EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

■ **Sur le plan clinique** : le traitement antidotal a été poursuivi pendant plus de trois jours (82h), ensuite le patient a été mis sous surveillance clinique

pendant 72h à cause de la persistance d'un ictère conjonctival. A la fin de cette période et suite à la disparition de l'ictère, le patient était sorti et orienté vers la consultation psychiatrique.

■ **Sur le plan biologique** : le Tableau II regroupe les résultats des bilans biologiques effectués à l'admission, 10h et 82h après administration de la NAC, ainsi que le bilan de contrôle effectué 13 jours après la sortie du patient (20 jours post-cure).

Tableau II : Résultats des bilans biologiques

Paramètre	A l'admission*	10H Post-cure**	82H Post-cure	20 J Post-cure	Valeurs normales
Urée	-	0.2	-	-	0.10 - 0.55 g/l
Créatinine	-	7.9	-	-	4 - 12 mg/l
Glycémie	-	1.36	-	-	0.7 - 1 g/l
TGO	230	6266	216	41	≤ 41 UI/l
TGP	150	4892	666	26	≤ 41 UI/l
Bilirubine totale	45	150	81	13	< 10 mg/l
Bilirubine conjuguée	38	-	46	-	< 02 mg/l
Bilirubine libre	07	-	35	-	< 08 mg/l
γGT	-	-	235	-	8 - 61 UI/l
Globules rouges	-	4.16	3.59	-	4.5 - 5.5 10 ⁶ /mm ³
Globules blancs	-	8000	7500	-	4 - 10 10 ³ /mm ³
Hémoglobine	-	15.6	12.1	-	13 - 17 g/dl
Hématocrite	-	40.8	37.2	-	40 - 54 %
Plaquettes	-	44000	95000	-	150 - 400 10 ³ /mm ³
TP	-	26.5	69	-	100 %
TCK	-	29"/30"	30"/35"	-	40"/70"

* : 48 heures après l'ingestion.

** : la cure a été entamée 6 heures après l'admission.

DISCUSSION

Dans notre cas clinique, l'administration de la NAC a été justifiée par les données de l'interrogatoire (ingestion d'une dose toxique de paracétamol avouée par le patient), la perturbation du bilan hépatique à l'admission, ainsi que par le long délai de prise en charge considéré comme un facteur aggravant nécessitant la mise en œuvre précoce du traitement antidotal.

Hay [7] préconise que tout patient présentant une insuffisance hépatocellulaire aiguë doit recevoir précocement de la NAC si une intoxication au paracétamol est suspectée, sans tenir compte du délai entre l'hospitalisation et l'ingestion, ce qui a été réalisé dans notre cas.

En effet, l'utilisation de la NAC, théoriquement fonction du délai écoulé depuis l'ingestion et de la cinétique de la paracétamolémie (normogramme de Rumack et Matthew) [8,9], est actuellement de plus en plus systématique devant toute hépatite aiguë inexplicée [10].

Dans l'expérience du Centre Anti-Poisons d'Alger, la NAC a déjà été utilisée avec succès lors d'intoxications par des plantes et des champignons hépatotoxiques.

Son efficacité serait optimale dans les 8 premières heures en particulier en l'absence de cytolyse. Au-delà de 24h, comme dans notre observation, la NAC ne permet plus de prévenir l'atteinte hépatique mais des études ont montré qu'elle permet de limiter la gravité de l'intoxication [9,11,12].

Un cas similaire d'utilisation tardive de la NAC a été décrit dans la littérature : il s'agit d'un homme de 42 ans aux antécédents d'éthylisme chronique et de toxicomanie, hospitalisé pour un tableau d'hépatite

aiguë 24h après l'ingestion volontaire de 19.2g de paracétamol.

À l'admission, le bilan biologique révélait une thrombopénie, avec des ALAT et des ASAT respectivement à 60 et 450 fois la normale.

Le TP était effondré (23 %) et la fonction rénale normale. La paracétamolémie, mesurée plus de 24h après l'ingestion, était de 29 mg/L.

Un traitement par la NAC a été entamé 48h après le début de l'intoxication, selon le protocole de Prescott (Tableau I).

L'évolution était favorable avec une normalisation du TP en 96h et diminution significative des transaminases qui se normalisaient totalement en un mois [13].

Dans notre cas, la perturbation des paramètres biologiques avait atteint son maximum plus de 2 jours après l'ingestion (58h), avec des TGO et des TGP respectivement à 152 et 119 fois la normale, une bilirubine totale à 15 fois la normale, une thrombopénie importante et un TP effondré.

L'utilisation de la NAC, même tardivement, a permis la régression significative des lésions hépatiques, environ 3 jours après le traitement, suivie par la normalisation des transaminases en trois semaines.

Toutefois, l'administration de la NAC s'est effectuée par voie orale, seule forme galénique disponible en Algérie.

A ce propos il faut noter qu'aucune spécialité orale de NAC ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication, à notre connaissance.

Ce protocole présente de nombreux inconvénients :

- Survenue de vomissements, dus à l'intoxication au paracétamol ainsi qu'à la dose de charge de la NAC elle-même.
- Odeur soufrée nauséabonde de la forme orale de la NAC pouvant empêcher la poursuite de la cure. On a d'ailleurs souvent recours au jus de fruits ou au soda pour atténuer cette odeur.
- Quantité impressionnante de NAC nécessaire pour une seule cure. Dans notre cas, l'intoxiqué pesant 60kg, la quantité de NAC utilisée pour sa cure était d'environ 90g soit 450 sachets à 200mg (ce qui équivaut à 15 boîtes), alors que l'application du protocole intraveineux aurait nécessité seulement 18 ampoules de NAC (5g/ampoule).

L'on s'imagine aisément l'impact économique et psychologique de tels facteurs sur le protocole oral de la NAC en termes d'efficacité et de rendement.

CONCLUSION

L'administration de la N-acétylcystéine dans les intoxications au paracétamol prises en charge tardivement s'avère efficace, sous réserve d'une hospitalisation en réanimation et d'une surveillance clinique et biologique strictes. Encore faut-il améliorer le protocole thérapeutique antidotal et privilégier la forme intraveineuse de la NAC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saviuc P, Danel V. Intoxication aiguë par le paracétamol. La revue du praticien, vol. 58, 30 Avril 2008.
2. Bismuth C. Toxicologie clinique. Médecine-Sciences, Flammarion, 5^{ème} édition, 2000, Paris.
3. Megarbane B, Fortin JL, Hachelaf M. Les intoxications. Prise en charge initiale. Urgence Pratique Publications, 3^{ème} édition, 2011.
4. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot FT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ*. 1979; 2: 1097-1100.
5. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose : a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med*. 1991; 20 : 1058-1063.
6. Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis and management in 416 patients. *Pediatrics*. 1978; 62: 898-903.
7. Hay JE. Acute Liver Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004; 7: 459-468.
8. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975; 55: 871-876.
9. Kozler E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf*. 2001; 24: 503-512.
10. Louvet A et al. L'alcool induit des mésaventures thérapeutiques au paracétamol et aggrave l'évolution en cas de surdosage : une étude prospective. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32: A25.
11. Moritz F, Droy J. Le paracétamol. In: Danel V, Barriot P. Intoxications aiguës en réanimation. 2^e édition. Rueil Malmaison : Arnette 1999 : 355-363.
12. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol induce fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*. 1990; 336: 948.
13. Coilliot C, Coton T, Ragot C, Carre D, Moalic JL, Oliver M. Efficacité de l'emploi tardif de la N acétylcystéine dans l'intoxication au paracétamol. *Ann Toxicol Anal*, 2008 ; 20(4): 207-209 ■