

Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ?

Acetaminophen Poisoning: What Is New?

B. Mégarbane

Reçu le 18 juillet 2017 ; accepté le 11 août 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Le paracétamol est à l'origine de l'une des intoxications les plus fréquentes dans le monde, source persistante de décès. Les objectifs de cette revue sont de faire le point, d'une part, sur les mécanismes et facteurs prédictifs de toxicité du paracétamol et, d'autre part, sur les travaux récents visant à optimiser la prise en charge des intoxications. Le paracétamol en surdose est responsable d'une hépatite cytolytique menant à une nécrose hépatocytaire dose-dépendante. Selon les recommandations françaises, le traitement antidotique par N-acétylcystéine (NAC) est décidé selon la paracétamolémie interprétée à l'aide d'un nomogramme en fonction du délai écoulé depuis l'exposition avec, pour seuil de traitement, une ligne partant de 150 mg/l à h4. Afin d'en simplifier l'administration et d'en réduire les effets secondaires, des variantes du schéma d'administration classique de la NAC ont été étudiées. Les indications et modalités d'administration de la NAC restent en effet toujours un sujet de débat passionnant, à la recherche du juste équilibre entre nécessité de traiter les patients à risque d'hépatotoxicité et souhait de minimiser les coûts et les effets secondaires. De nouveaux biomarqueurs issus de la recherche sur les mécanismes de toxicité du paracétamol ont été proposés pour identifier plus précocement les patients à risque de dommage hépatique : ils devraient bientôt être disponibles en routine.

Mots clés Intoxication · Paracétamol · Hépatite toxique · Transaminases · Nomogramme · N-acétylcystéine · Biomarqueur · Insuffisance hépatique

Abstract Acetaminophen is one of the most common causes of poisoning worldwide often leading to fatalities. The objectives of this paper were to: 1) review the mechanisms and predictive factors of acetaminophen poisoning; and 2) present the most recent clinical studies aiming at improving its mana-

gement. Acetaminophen overdose is responsible for a dose-dependent toxic hepatitis resulting in liver necrosis. According to the French guidelines, treatment with N-acetylcysteine (NAC) should be decided based on the interpretation of plasma acetaminophen concentration in relation to the time of ingestion using a nomogram with a line starting at 150 mg/l at h4 as threshold for treatment. New protocols of NAC infusion have been studied to simplify its administration and limit its potential side effects. Indications and modalities of NAC administration remain a matter of intense debate. Investigations aim at reaching the best equilibrium between the necessity to treat all patients at risk of liver toxicity and the wish to minimize the treatment costs and side effects. New biomarkers assessed in studies focused at understanding the mechanisms of acetaminophen-related toxicity have been suggested to identify poisoned patients who are at risk of liver toxicity and allow their treatment on time. These new prognosticators should be soon available at the bedside.

Keywords Poisoning · Acetaminophen · Toxic hepatitis · Transaminases · Nomogram · N-acetylcysteine · Biomarker · Liver failure

Le paracétamol est l'analgésique le plus prescrit et vendu dans le monde. Il est également présent sous de multiples formulations, parfois vendues librement sans ordonnance, y compris sur Internet. De ce fait, il reste responsable de l'exposition médicamenteuse toxique la plus fréquente, comme en atteste le rapport annuel des centres antipoison américains [1]. En France, un observatoire multisources des intoxications aiguës en Île-de-France a montré que le paracétamol est le deuxième médicament à l'origine des appels au Centre antipoison de Paris, derrière le bromazépam et devant l'ibuprofène et l'hydroxyzine en cas d'ingestion volontaire, mais le premier médicament pour les expositions accidentelles devant le bromazépam, l'ibuprofène et le tramadol [2]. Ce travail rapportait aussi clairement que le paracétamol, suivi du bromazépam et du citalopram, occupe le premier rang des principes actifs les plus fréquemment impliqués dans les

B. Mégarbane (✉)
Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière,
Inserm UMRS1144, université Paris-Diderot,
2, rue Ambroise-Paré, F-75475 Paris, France
e-mail : bruno.megarbane@lrp.ap-hop-paris.fr

intoxications aiguës admises en réanimation ou examinées par les experts judiciaires toxicologues.

Les principes de diagnostic et de traitement des intoxications par le paracétamol sont connus de tous [3] ; et pourtant, les sujets de débat sont encore multiples dans la littérature médicale, y compris avec des désaccords majeurs entre pays sur la prise en charge. Ainsi, malgré l'accumulation de données scientifiques et l'existence d'un antidote parfaitement efficace pour prévenir ou réverser la toxicité hépatique, le paracétamol demeure encore aujourd'hui la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays occidentaux (environ 300 000 hospitalisations par an aux États-Unis, soit 40 % des cas admis à l'hôpital) et l'une des premières causes de décès toxique (quatrième rang pour le paracétamol seul et sixième rang pour les combinaisons avec du paracétamol selon les données des centres antipoison américains) [1,4].

Les objectifs de cet article sont donc :

- de présenter une revue actualisée des mécanismes de toxicité du paracétamol, en présentant les nouveaux biomarqueurs pronostiques issus de la recherche fondamentale ;
- de discuter des problématiques liées au traitement par N-acétylcystéine (NAC) et montrer les efforts de recherche conduits pour en optimiser l'administration.

Pharmacocinétique et mécanismes de toxicité

Le paracétamol est rapidement absorbé dans l'intestin grêle, avec un pic de concentration plasmatique observé une à deux heures après l'ingestion de comprimés ou de gélules à libération immédiate et 30 minutes après l'ingestion d'une solution [5]. Le pic n'excède généralement pas 20 mg/l (132 µmol/l) à dose pharmacologique. Un effet de premier passage hépatique est observé pour 20 % de la dose ingérée, avec une sulfatation dans la paroi intestinale. La distribution est rapide, dans les deux à quatre heures avec un volume de distribution de 0,9 l/kg. La demi-vie d'élimination est brève, de l'ordre de 1,5 à 3 heures. L'élimination se fait sous forme de métabolites inactifs après biotransformation hépatique en conjugués glucuronidés ou sulfatés pour 90 % de la quantité absorbée (Fig. 1). En situation pharmacologique, seul 10 % du paracétamol est activé par les cytochromes P450 (CYP) 2E1 et 3A4 en un métabolite réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui est immédiatement neutralisé en se liant au glutathion et est éliminé sous la forme de dérivés mercapturiques dans les urines.

En cas de surdose, le paracétamol est responsable d'une cytolyse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation en excès de NAPQI, en raison de la saturation des voies de conjugaison et de la déplétion rapide de glutathion intracellulaire [6]. En dessous du seuil de 30 % de la réserve cellulaire normale, les capacités de neutralisa-

tion du NAPQI par le glutathion sont dépassées, et le NAPQI formé en excès se lie aux protéines cytosoliques, activant alors une cascade de kinases, à l'origine d'un stress oxydant et d'une fragmentation de l'ADN. Une dysfonction mitochondriale accélère aussi le processus de mort hépatocytaire. Le découplage de la respiration mitochondriale et l'arrêt de synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP) font suite aux dommages membranaires avec l'ouverture des *mitochondrial permeability transition pore* (MPT). Un mécanisme lésionnel supplémentaire est lié à la translocation précoce de la protéine membranaire BAX qui se combine à BAK dans la paroi externe de la mitochondrie, entraînant la fuite des protéines présentes dans l'espace intermembranaire comme le cytochrome C. Ces altérations cellulaires, associant d'ailleurs aussi de multiples signaux d'apoptose, sont à l'origine de l'induction de la *nitric oxide synthase*, de la production en excès de *heatshock proteins* et de *heme oxygenase-1* et du relargage de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) comme la cytokératine-18, le *high mobility group box-1* (HMGB1), des fragments d'ADN nucléaire ou mitochondrial et des micro-ARN, tel le miR-122. La protéine HMGB1 active les cellules de Kupffer hépatiques, qui produisent des cytokines et des chémokines, entraînant un afflux de cellules inflammatoires (polynucléaires et monocytes), qui à leur tour renforcent les lésions hépatocytaires, en amplifiant la production de cytokines et d'enzymes à activité cytolytique. Récemment, toutes ces molécules ont été étudiées chez les patients intoxiqués pour savoir si leurs concentrations plasmatiques pouvaient être ou non considérées comme des marqueurs précoces, sensibles et spécifiques de toxicité hépatique par le paracétamol (voir paragraphe correspondant) [7].

Facteurs de vulnérabilité

Comme pour tout toxique, il existe une variabilité d'expression clinique de la toxicité au paracétamol, avec des sujets plus vulnérables que d'autres (Tableau 1). L'insuffisance des stocks cellulaires de glutathion se rencontre en cas d'hépatopathie sous-jacente, de dénutrition ou de jeûne prolongé. Les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP (antituberculeux et antiépileptiques essentiellement) augmentent la toxicité du paracétamol. La consommation au long cours d'éthanol et les traitements prolongés par fibrates et anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent aussi le risque, alors qu'un traitement par statines augmente la mortalité chez les femmes et la réduit chez les hommes [8]. La stéatose hépatique d'origine non alcoolique, notamment dans le cadre de l'obésité, s'associant à une induction enzymatique du CYP2E1 multiplie par un facteur 4 à 7 le risque d'hépatotoxicité au paracétamol, ce qui n'est pas observé chez le patient obèse n'ayant pas de stéatose hépatique [9]. Cette

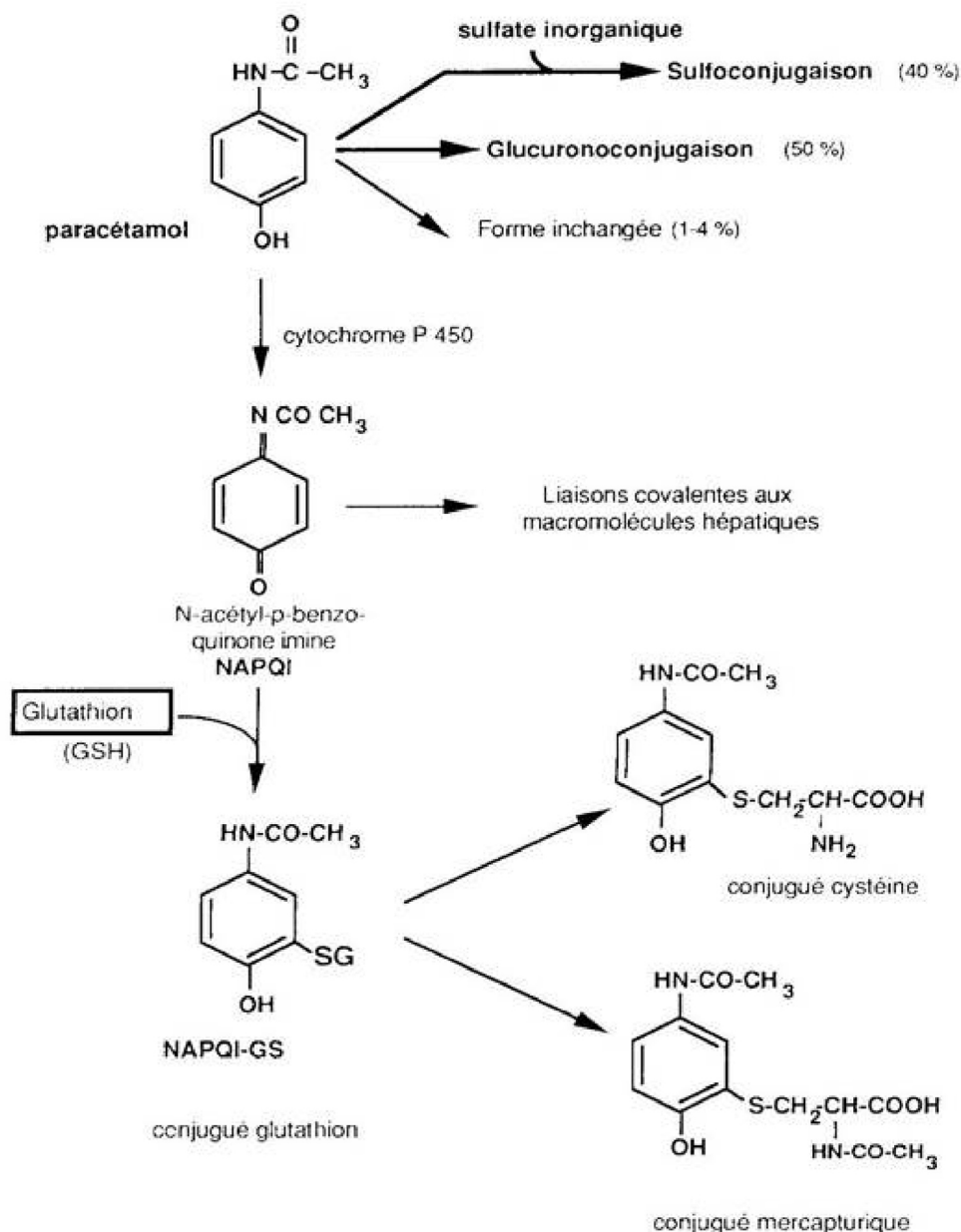


Fig. 1 Métabolisme hépatique du paracétamol

vulnérabilité, récemment identifiée, est encore mal connue des praticiens et devrait inquiéter eu égard à l'augmentation de prévalence de l'obésité dans la population générale. D'autres facteurs de vulnérabilité génétique ou non génétique sont encore en évaluation. Ainsi, le microbiote intestinal pourrait s'avérer jouer un rôle intéressant [10].

Prise en charge générale

À la suite de l'ingestion volontaire d'une surdose de paracétamol, le patient se présente généralement sans symptômes.

Le paracétamol est un « tueur silencieux ». Exceptionnellement, l'ingestion de doses massives de paracétamol avec des concentrations plasmatiques très élevées (au-delà de 800 mg/l ou 5 000 $\mu\text{mol/l}$) peut s'associer à la survenue précoce de troubles de conscience et d'une acidose lactique [11]. Ce tableau est surtout secondaire à une toxicité mitochondriale directe du paracétamol et ne correspond pas à l'hépatotoxicité habituelle. Le traitement est alors symptomatique, associé à l'administration de NAC. L'hémodialyse peut être discutée, mais elle n'est pas systématique. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, le paracétamol est en effet dialysable, et le groupe EXTRIP a récemment

Tableau 1 Facteurs de vulnérabilité en cas d'intoxication par le paracétamol**Réduction des stocks intracellulaires de glutathion**

Hépatopathie chronique sous-jacente
 Malnutrition
 Jeûne prolongé

Induction des cytochromes P450

Alcoolisme chronique
 Traitements antituberculeux (isoniazide, rifampicine)
 Traitements antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine)

Mécanismes plus complexes

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 Fibrates
 Statines (chez la femme)
 Stéatose hépatique non alcoolique

Réduction de la masse des hépatocytes

Toute maladie hépatique associée (hépatite virale ou maladie alcoolique)

résumé les indications d'une épuration extracorporelle (Tableau 2) [12]. Si une telle épuration était mise en route, il est alors conseillé de doubler la dose de NAC ou de donner un supplément par voie orale, mais uniquement en cas d'hémodialyse, en raison de l'augmentation significative de la clairance de NAC par cette technique, et non en cas d'hémo-filtration continue [13].

La décontamination digestive par charbon activé (50 g en une prise) est théoriquement indiquée dans l'heure, voire les deux heures suivant l'ingestion d'une dose toxique de paracétamol (> 10 g ou > 200 mg/kg), en l'absence de contre-indications. Dans ces conditions, le charbon réduit la biodisponibilité du paracétamol et le risque de devoir prescrire la NAC [14]. Le lavage gastrique et les vomissements provoqués n'ont aucune indication. Si l'administration de charbon ne pouvait se faire chez un patient vu aussi précocement après l'ingestion, l'efficacité de la NAC qui sera administrée ultérieurement est telle qu'elle garantit une prévention optimale de l'hépatotoxicité et la survie systématique du patient.

Place du nomogramme

L'évaluation du risque toxique à la suite d'une exposition à une surdose de paracétamol doit être conduite le plus précocement possible. Elle tient compte, pour les patients vus précocement, de la dose ingérée et de la paracétamolémie et intègre en plus, pour les patients vus plus tardivement, la mesure des transaminases et de tout autre paramètre biologique pouvant suggérer une toxicité hépatique. Ainsi, pris en charge au-delà de h8 de l'ingestion, il conviendra de mesurer systématiquement les alanines-transférases (ALAT), ce qui

Tableau 2 Indications de l'épuration extrarénale en cas d'intoxication au paracétamol (adapté de Gosselin et al. [12])

• **L'EER est proposée** en cas d'intoxication sévère au paracétamol (niveau de preuve : 2D)

La NAC devrait être poursuivie au cours de l'EER avec une posologie plus élevée (1D)

• **L'EER est recommandée si :**

– paracétamolémie > 1 000 mg/l (6 620 μ mol/l) et NAC non administrée (1D)

– présence d'un trouble de conscience, d'une acidose métabolique lactique et d'une paracétamolémie > 700 mg/l (4 630 μ mol/l) et NAC non administrée (1D)

– présence d'un trouble de conscience, d'une acidose métabolique lactique et d'une paracétamolémie > 900 mg/l (5 960 μ mol/l) même avec administration de NAC (1D)

• **L'EER n'est pas recommandée si :**

– administration de NAC sur la base de la dose supposée ingérée (1D)

• **L'EER n'est pas proposée :**

– sur la seule base de la dose supposée ingérée même si la NAC n'a pas été administrée (2D)

– seulement sur la base de la paracétamolémie si la NAC est administrée (2D)

• **Arrêt de l'EER :**

– la poursuite de l'EER est recommandée jusqu'à amélioration clinique significative (1D)

• **Choix de la technique d'EER :**

– il faut préférer l'hémodialyse intermittente (1D)

– peuvent être considérées comme des alternatives en cas de non-disponibilité de l'hémodialyse intermittente :
 hémoperfusion intermittente (1D), techniques de dialyse ou de filtration continue (3D)

EER : épuration extrarénale ; NAC : N-acétylcystéine

n'est pas indispensable pour un patient vu dans les huit heures après exposition.

Selon les recommandations formalisées d'experts français publiées en 2006 [15], le traitement par NAC est indiqué à la suite de l'ingestion d'une surdose de paracétamol (≥ 125 mg/kg) confirmée par le dosage de la paracétamolémie et son interprétation sur un nomogramme, en prenant comme seuil de traitement la ligne qui part de 150 mg/l (990 μ mol/l) à h4 (Fig. 2). Ainsi, la NAC ne doit pas être prescrite ou doit être interrompue si déjà mise en route lorsque la paracétamolémie est en dessous du seuil sur le nomogramme et pour les patients traités au-delà de huit heures après l'ingestion, à la condition supplémentaire que les ALAT soient normales. A contrario, la NAC doit donc être prescrite si la paracétamolémie est au-dessus du seuil ou si les ALAT sont supérieures à 50 UI/l chez un patient traité au-delà de h8.

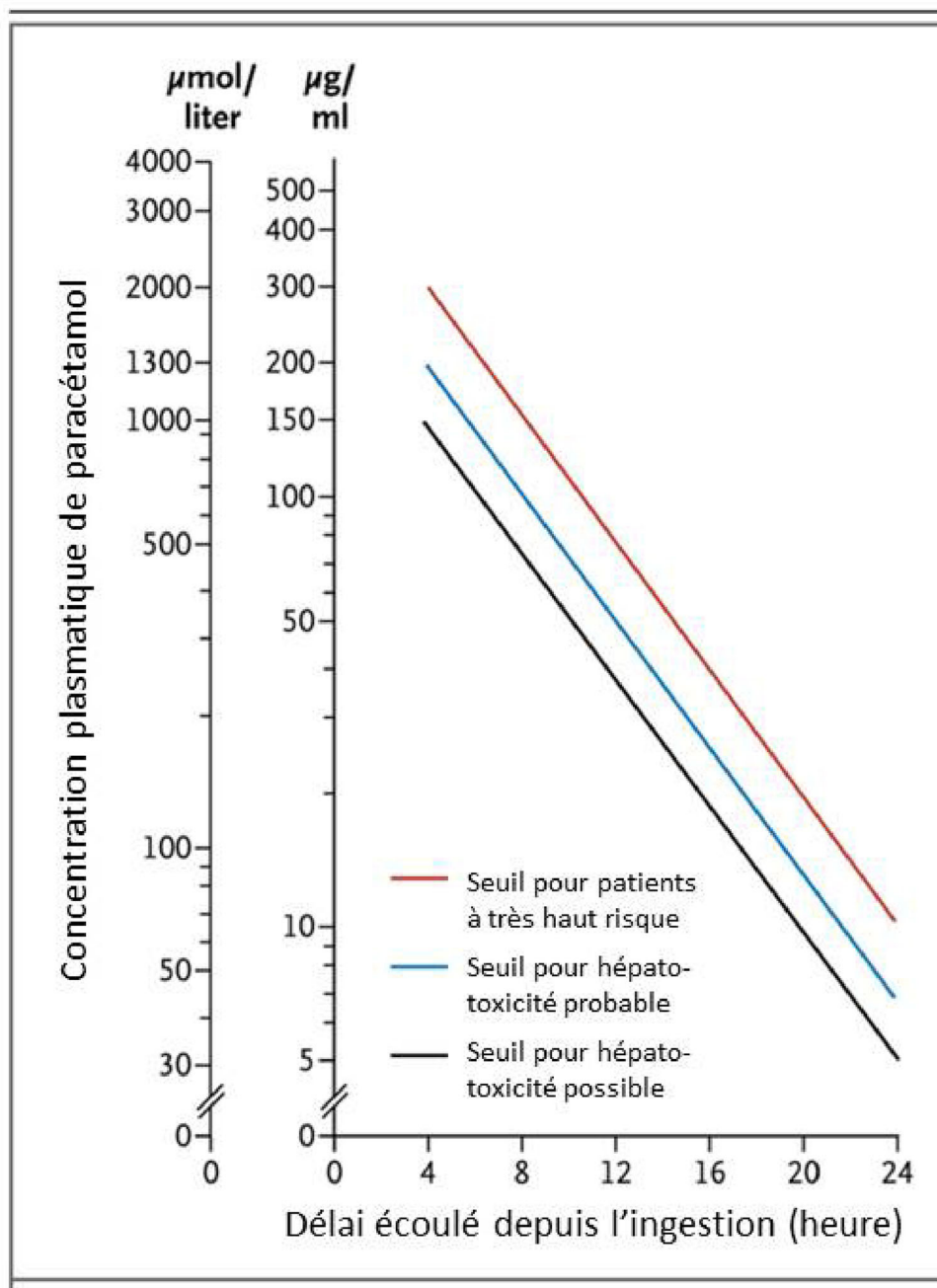


Fig. 2 Nomogramme utilisé en France pour les indications du traitement par N-acétylcystéine à la suite d'une ingestion de paracétamol à dose toxique, vu dans les 24 heures après ingestion

Le nomogramme est issu des travaux de pharmacocinétique faits par Prescott et al. sur une cohorte de 30 patients intoxiqués à Édimbourg en Écosse [16] puis repris par Rumack et Matthew et Rumack et al. qui ont défini la fameuse ligne seuil de traitement [17,18]. Trois conditions sont requises pour utiliser le nomogramme et apprécier le risque d'hépatotoxicité :

- prendre en charge un patient surdosé après ingestion unique ;
- connaître exactement l'heure d'ingestion ;
- disposer d'une paracétamolémie mesurée au-delà de h4.

Si l'une de ces conditions n'était pas vérifiée, l'administration de la NAC doit alors se faire sans tenir compte du nomogramme, en ayant en mémoire que le risque d'hépatotoxicité au paracétamol si la NAC n'était pas administrée, alors qu'elle est requise, est bien plus important que le risque d'effets secondaires dû à un traitement excessif par la NAC.

Il faut de même avoir à l'esprit qu'une intoxication accidentelle par ingestion répétée de paracétamol, fréquemment rencontrée en cas de douleurs dentaires ou de migraine réfractaire, expose, pour une dose totale ingérée identique, à un risque bien plus important d'insuffisance hépatique et de décès que lors d'une ingestion unique [19,20], justifiant donc un traitement plus systématique par NAC indépendamment de la paracétamolémie. C'est pourquoi il paraît justifié, dans des circonstances évocatrices de surdosage par ingestion répétée de paracétamol, de mesurer une paracétamolémie et les ALAT, et d'administrer systématiquement un traitement par NAC si :

- ingestion supérieure à 10 g (ou 200 mg/kg) dans les 24 heures précédentes ;
- ingestion supérieure à 6 g (ou 150 mg/kg) par 24 heures dans les 48 heures précédentes ;
- ingestion supérieure à 4 g (ou 100 mg/kg) par 24 heures pendant plus de 24 heures en présence de nausées, de vomissements ou de douleurs abdominales.

De façon intéressante, le nomogramme utilisé en France n'est pas unanimement accepté dans le monde. La ligne du nomogramme qui impose d'initier le traitement par NAC se situe ainsi, comme en France, à 150 mg/l (990 $\mu\text{mol/l}$) à h4

aux États-Unis, au Canada et en Australie, mais à 100 mg/l (660 $\mu\text{mol/l}$) à h4 au Royaume-Uni. Dans ce pays, la ligne était historiquement à 200 mg/l (1 320 $\mu\text{mol/l}$), et elle a été abaissée en 2012 suite aux directives de la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, faisant suite au décès d'un patient et après qu'une analyse rétrospective ait montré que dix patients intoxiqués au paracétamol et non traités par NAC conformément aux indications du nomogramme étaient décédés sur une période de 20 ans (1992–2012) [21]. Ces nouvelles directives, qui pourraient d'ailleurs s'imposer prochainement à toute l'Europe, ont rapidement été suivies d'une augmentation significative du nombre de patients traités (+13,2 %), d'une augmentation de l'incidence des effets secondaires attribués à la NAC et d'une majoration des coûts de prise en charge hospitalière [22]. Il a néanmoins été estimé qu'une vie était sauvée tous les deux ans et que cela passait par une augmentation des dépenses de santé de 17,3 millions d'euros par vie sauvée.

En effet, plus la ligne seuil de traitement est élevée et plus le risque de ne pas traiter les sujets les plus vulnérables à risque d'hépatotoxicité augmente ; et, à l'inverse, plus la ligne seuil de traitement est basse et plus le nombre de patients traités augmente avec une majoration de l'incidence des effets secondaires (Fig. 3). De façon intéressante, le

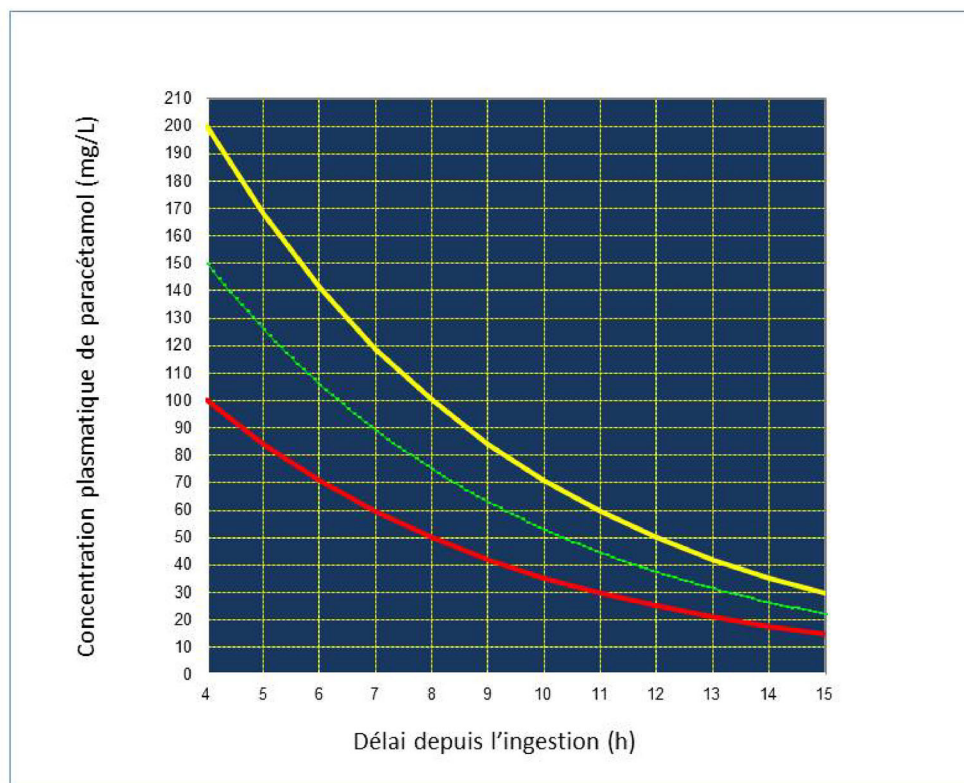


Fig. 3 Estimation du risque de cytolyse hépatique au décours d'une exposition à une surdose de paracétamol en l'absence de traitement par NAC selon la position de la ligne seuil de traitement indiqué par le nomogramme. Ligne rouge (100 mg/l à h4) avec un risque de 1/4 400 ; ligne verte (150 mg/l à h4) avec un risque de 1/1 850 ; ligne jaune (200 mg/l à h4) avec un risque de 1/1 250

Danemark, contrairement à tous les autres pays européens, a choisi la politique du risque zéro : le nomogramme n'est plus utilisé, et tous les patients exposés à une surdose de paracétamol sont traités par NAC, la mesure de la paracétamolémie ne servant alors qu'à confirmer l'exposition. Cette stratégie, évidemment contestable, s'est d'ailleurs traduite, comme au Royaume-Uni, par un surcoût et une augmentation d'incidence des effets secondaires.

Qu'en est-il des pays ne disposant pas de la possibilité de dosage en urgence du paracétamol ? Là-bas, l'administration de NAC ne peut donc s'appuyer que sur l'estimation du risque fait à partir de la dose ingérée. La dose seuil de paracétamol justifiant un traitement est là aussi discutée et varie selon les pays. Une étude récente fondée sur des modélisations cinétiques a estimé que la paracétamolémie, attendue à h4 pour la dose seuil la plus élevée associée à une recommandation de traitement par NAC, à savoir 200 mg/kg, était de $50,9 \pm 8,8$ mg/l chez l'enfant et de $112,6 \pm 16,1$ mg/l chez l'adulte, soit bien en deçà de la valeur seuil de 150 mg/l retenue sur le nomogramme dans la majorité des pays [23].

De nouveaux marqueurs pour évaluer le risque

Beaucoup des travaux récents consacrés à l'intoxication au paracétamol se sont concentrés sur l'identification de scores ou de biomarqueurs permettant d'améliorer l'évaluation du risque de toxicité hépatique en comparaison au nomogramme, même chez les patients traités précocement par NAC. Ainsi, la multiplication de la paracétamolémie par les ALAT a été montrée comme marqueur d'intérêt, une valeur supérieure à $10\,000 \text{ mg/l} \times \text{UI/l}$ étant associée à une très forte probabilité de développer une toxicité hépatique sous NAC, alors qu'une valeur inférieure à $1\,500 \text{ mg/l} \times \text{UI/l}$ étant prédictive de l'absence de toxicité [24]. C'est le cas également d'un autre score, le paramètre Psi, plus complexe à déterminer en routine et qui tient compte de la paracétamolémie, du délai écoulé depuis l'ingestion et du délai à l'initiation de la NAC. Ce paramètre Psi, validé uniquement pour les ingestions aiguës, se définit comme suit et s'analyse aussi sur un nomogramme [25] :

$$\Psi = 11,542[\text{APAP}]_{4\text{h}} \left(e^{-0,173t_i} - e^{-0,173t_f} \right) - [\text{APAP}]_{\text{threshold}} (t_f - t_i)$$

où $[\text{APAP}]_{4\text{h}}$ estime la concentration de paracétamol (mg/l) quatre heures après ingestion pour une demi-vie d'élimination du paracétamol de quatre heures ; $[\text{APAP}]_{\text{threshold}}$ représente la concentration de paracétamol (mg/l) à laquelle le taux de formation de NAPQI n'excède pas les capacités de détoxification du foie (déterminé comme étant 45 mg/l) ; t_f représente le délai (h) d'initiation de la NAC ou le délai pour que la concentration de paracétamol atteigne $[\text{APAP}]_{\text{threshold}}$

et t_i le temps (h) nécessaire pour épuiser les réserves de glutathion (déterminé comme étant six heures).

À l'inverse, le calcul de la demi-vie d'élimination du paracétamol, longtemps proposé comme marqueur d'atteinte de la fonction hépatique en cas d'allongement, ne doit pas être utilisé, car il n'existe pas de seuil fiable avec une valeur prédictive négative (VPN) suffisante [7].

De nombreux nouveaux biomarqueurs issus des recherches fondamentales sur les mécanismes de toxicité du paracétamol sont apparus pour stratifier le risque de développer une insuffisance hépatique aiguë malgré le traitement par NAC chez les patients intoxiqués vus précocement ou pour prédire la nécessité de recourir à la greffe hépatique chez les patients intoxiqués présentant une cytolyse hépatique et vus plus tardivement (Tableau 3, Fig. 4) [26–30]. Les études sont encore préliminaires, mais le nombre de patients testés croît, et les résultats semblent confirmer l'intérêt pronostique de tous ces marqueurs. Ainsi, en combinant une mesure de deux micro-ARN, le miR-122-5p et le miR-483-3p, il est possible de prédire l'hépatotoxicité à l'admission des patients, indépendamment des ALAT, et ce, avec une sensibilité de 0,85 et une aire sous la courbe ROC de 0,97, soit bien mieux que les ALAT (0,69 et 0,81 respectivement) [28]. De même, les adduits protéiques formés par la liaison du NAPQI aux résidus de cystéine de certaines protéines (APA-Cys) ont une cinétique parallèle aux ALAT mais sont bien plus sensibles et spécifiques pour prédire l'hépatotoxicité sous NAC (sensibilité de 0,97 et spécificité de 0,95 pour un seuil de 1,1 nmol/l) [31]. Enfin, le marqueur d'apoptose M30 ou *caspase-cleaved CK-18*, retrouvé associé à la survenue d'une insuffisance hématique aiguë après exposition au paracétamol prédit, avec une sensibilité de 0,89 et une spécificité de 0,69, la nécessité de recourir à la greffe hépatique [32]. Tous ces marqueurs pourraient être rapidement disponibles en routine, avec notamment l'utilisation d'analyseurs dédiés délocalisés au lit du patient.

Modalités de traitement par N-acétylcystéine

Schéma actuel

La clé d'une prise en charge réussie d'un patient intoxiqué au paracétamol est la mise en route rapide du traitement par NAC, une fois le diagnostic établi. L'effet hépatoprotecteur de la NAC est maximal si l'antidote est administré dans les huit à dix heures après l'ingestion. La NAC non seulement régénère le stock de glutathion intracellulaire (action spécifique lors d'une administration précoce) mais exerce aussi une action antioxydante et réduit la réaction inflammatoire intrahépatique, améliore la fonction hépatique, stabilise l'hémodynamique et réduit l'œdème cérébral (action non spécifique pour une présentation plus tardive) [33]. Le

Tableau 3 Les biomarqueurs d'intérêt pour identifier la toxicité hépatique liée au paracétamol en cas d'intoxication (adapté d'Antoine et al. [27], de Vliegthart et al. [28] et de Vliegthart et al. [29])

Biomarqueur	Nature et provenance	Heure d'ingestion	Se	VPP	VPN	ASC-ROC
ALAT (alanine-aminotransférase)	Lyse hépatocytaire	Ingestion < 8 heures	9 [2–21] ^a	36	85	0,52 [0,31–0,74]
		Ingestion > 8 heures	76 [61–88]	80	90	0,96 [0,93–1,0]
HMGB1 (<i>high mobility group box-1</i>)	Nécrose de toute cellule	Ingestion < 8 heures	63 [48–77]	91	87	0,83 [0,69–1,0]
		Ingestion > 8 heures	91 [97–99]	100	90	0,99 [0,96–1,0]
K18 apoptose (kératine 18)	Apoptose de toute cellule épithéliale	Ingestion < 8 heures	63 [48–76]	73	96	0,73 [0,51–0,96]
		Ingestion > 8 heures	65 [48–78]	80	90	0,91 [0,84–0,99]
K18 nécrose (kératine 18)	Nécrose de toute cellule épithéliale	Ingestion < 8 heures	45 [20–76]	64	87	0,80 [0,68–0,97]
		Ingestion > 8 heures	92 [81–98]	95	90	0,95 [0,90–1,0]
miR-122 (micro-ARN 122)	3'-UGUUUGU	Ingestion < 8 heures	45 [29–60]	73	87	0,80 [0,61–1,0]
	GGU AACAGUGUGAGGU-5' de synthèse hépatique	Ingestion > 8 heures	95 [83–99]	100	95	0,98 [0,95–1,0]
GLDH (glutamate-déshydrogénase)	Enzyme mitochondriale (désamination du glutamate en alpha-cétoglutarate)	Ingestion < 8 heures	31 [17–45]	45	88	0,71 [0,54–0,89]
		Ingestion > 8 heures	69 [52–82]	85	90	0,84 [0,71–0,97]
APAP-Sul	Conjugué sulfate du paracétamol	–	50 [23–77]	41	93	0,65 [0,48–0,82]
APAP-Glu	Conjugué glucuronide du paracétamol	–	36 [13–65]	33	91	0,63 [0,44–0,82]
APAP-GSH	Conjugué glutathion du paracétamol	–	21 [5–51]	22	89	0,61 [0,46–0,76]
APAP-Cys	Conjugué cystéine du paracétamol	–	36 [13–65]	40	93	0,75 [0,61–0,88]
APAP-Mer	Conjugué mercapturique du paracétamol	–	21 [5–51]	22	89	0,59 [0,40–0,77]

Se : sensibilité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ASC-ROC : aire sous la courbe-ROC
^a Valeur et intervalle de confiance à 95 % calculé pour prédire une cytolysé hépatique avec ALAT > 150 UI/l

protocole d'administration actuellement recommandé en France de NAC est le suivant [15] : 150 mg/kg en une heure (dose de charge) suivis de 50 mg/kg en quatre heures puis de 100 mg/kg sur 16 heures par voie veineuse. Les indications thérapeutiques doivent être larges, généralement guidées par l'interprétation de la paracétamolémie sur le nomogramme, lorsque possible (Tableau 4).

Effets secondaires

Des troubles digestifs et des réactions anaphylactoïdes (non IgE-dépendantes) peuvent survenir, avec une incidence variable, étonnamment très élevée dans les séries du Royaume-Uni : nausées et vomissements (jusqu'à 60 %), flush (jusqu'à 25 %), prurit et urticaire (jusqu'à 20 %), bronchospasme et douleur thoracique (jusqu'à 7 %), fièvre (jusqu'à 5 %) et hypotension ou choc (généralement < 1 %). L'une des explications plausibles à cette différence d'incidence d'effets indésirables par rapport à ceux dont on a l'habitude est la perfusion plus lente en France de la dose de charge intraveineuse (IV) en une heure au lieu des 15 minutes, initialement utilisées dans le protocole de Prescott et al. [34] et d'ailleurs toujours recommandées dans le dictionnaire Vidal. Un essai clinique randomisé contrôlé (vitesse de perfusion de la dose de charge de NAC en 15 versus

60 minutes) avait d'ailleurs essayé de le démontrer mais manquait très probablement de puissance [35]. L'autre circonstance clairement associée à une augmentation des effets anaphylactoïdes est le traitement de sujets non intoxiqués par le paracétamol. Il a ainsi été démontré une augmentation du risque de ces réactions secondaires en présence chez les patients de plus faibles concentrations plasmatiques de paracétamol [36] ainsi qu'une inhibition *in vitro* médiée par le paracétamol, de l'histaminolibération induite par la NAC par des cellules circulantes et mastocytes humains [37]. Le traitement de ces effets indésirables est symptomatique avec arrêt transitoire ou ralentissement de la perfusion de NAC et recours aux antihistaminiques et bronchodilatateurs si besoin.

Signalons aussi la baisse significative mais limitée et isolée du taux de prothrombine sous NAC qu'il ne faut pas confondre avec l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire toujours accompagnée d'une cytolysé hépatique et qui est attribuable à l'inhibition transitoire par la NAC de la γ -carboxylation de certains facteurs de coagulation vitamino-K-dépendants [38]. Enfin, l'évaluation des pratiques a montré que la prescription de NAC est souvent erronée (environ un tiers des cas), avec des erreurs de dose (erreurs de calcul ou de retranscription), de vitesse de perfusion, d'interruption précoce ou de prolongation non nécessaire [39].

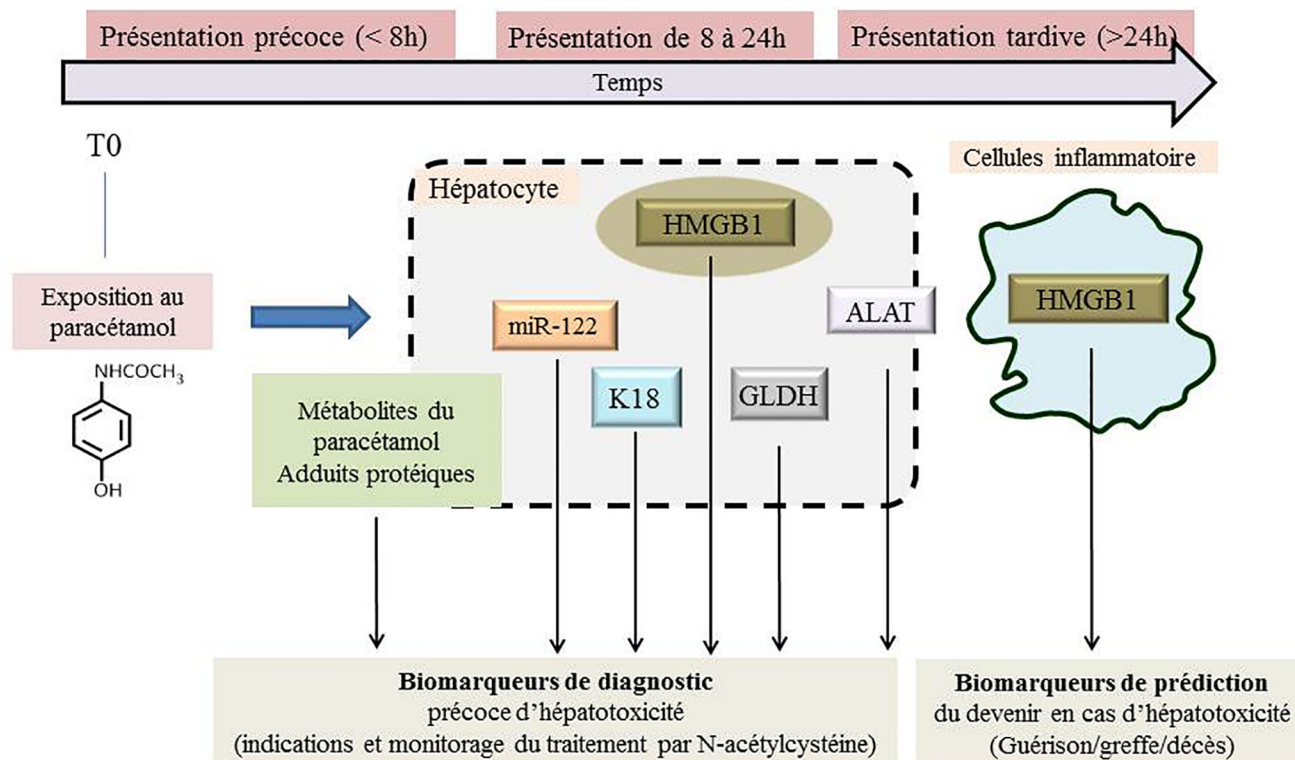


Fig. 4 Nouveaux biomarqueurs de toxicité hépatique en cas d'exposition à une surdose de paracétamol. ALAT : alanine-aminotransférase ; HMGB1 : *high mobility group box-1* ; K18 : kératine 18 ; miR-122 : micro-ARN 122 ; GLDH : glutamate-déshydrogénase

Nouveaux schémas d'administration

Récemment, de nombreuses voix se sont élevées dans la presse médicale pour demander une modification du protocole actuel d'administration de la NAC (protocole dénommé « aux trois flacons de perfusion IV et à dose de charge élevée » par les Anglo-Saxons), accusé d'être responsable d'effets secondaires fréquents et surtout de possible cas d'échec lors d'intoxications massives, car associé à des concentrations sanguines insuffisantes de NAC. Une modélisation pharmacocinétique de population des différents régimes existants de NAC a montré que les protocoles à l'origine d'un pic plasmatique plus réduit de NAC étaient effectivement associés à moins d'effets secondaires et que les protocoles associés à l'origine d'une aire sous la courbe plus réduite de NAC étaient à risque de ne pas avoir une efficacité constante [40]. En tenant compte de ces considérations théoriques, plusieurs travaux récents ont testé des protocoles simplifiés et optimisés de NAC, essentiellement pour réduire l'incidence des effets secondaires, mais en espérant ne pas en entraver l'efficacité.

Ainsi, au Royaume-Uni, il a été proposé de supprimer la dose de charge de NAC et même d'en raccourcir le schéma (100 mg/kg en deux heures, suivis de 200 mg/kg en dix heu-

res, soit 12 heures de perfusion). Dans un essai randomisé contrôlé comportant quatre bras de traitement (schéma classique versus schéma raccourci, avec ou sans prétraitement par ondansétron 4 mg), les auteurs ont pu démontrer une réduction significative de l'incidence des vomissements, des réactions anaphylactoïdes et des interruptions thérapeutiques avec le nouveau schéma [41].

Pendant ce temps-là, en Australie, deux autres types de protocoles ont été testés. Dans une étude comparative, un premier protocole simplifié en deux flacons (200 mg/kg dans 500 ml de NaCl 0,9 %, perfusés en quatre heures et suivis de 100 mg/kg dans 1 000 ml de NaCl 0,9 %, perfusés en 16 heures), prescrit de février 2014 à juin 2015, a été comparé au protocole classique avec dose de charge perfusé en une heure comme en France et prescrit de février 2014 à juin 2015 [42]. Le nouveau protocole a permis de réduire significativement l'incidence des nausées et des réactions anaphylactoïdes, y compris les plus graves. L'intérêt d'un second protocole simplifié en deux flacons pour réduire les effets secondaires a aussi été validé dans une autre étude observationnelle [43] : pour commencer, une perfusion de 200 mg/kg de NAC est effectuée en quatre à neuf heures (soit 11 heures — le temps écoulé depuis l'ingestion) ou en quatre heures pour les ingestions répétées ou chroniques de moins de 24 heures et, par la

Tableau 4 Indications du traitement par N-acétylcystéine pour suspicion d'intoxication au paracétamol

1. 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)
2. 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)
3. Ingestion suspectée d'une surdose de paracétamol sans heure d'ingestion connue (ex. : patient dans le coma), en présence d'une paracétamolémie non nulle
4. Hépatite cytolytique avec ou sans insuffisance hépatique aiguë dans un contexte d'exposition possible au paracétamol, même si la paracétamolémie est nulle
5. Exposition au paracétamol d'un sujet fortement vulnérable : traiter largement (indépendamment du nomogramme)
6. Ingestion répétée ou chronique de paracétamol en dose élevée : traiter largement (indépendamment du nomogramme)

suite, une perfusion de 100 mg/kg est effectuée en 16 heures. Ce protocole devait être débuté à l'admission si la dose ingérée de paracétamol était supérieure à 4 g et interrompu si la concentration de paracétamol se retrouvait dans la zone de prédiction du nomogramme d'absence de toxicité hépatique (en dessous de la ligne démarrant à 150 mg/l à h4) ou si les transaminases étaient normales au-delà de h24 en cas d'ingestion répétée ou chronique. Cette étude a aussi eu l'immense avantage de montrer que :

- plus d'un quart des patients ayant ingéré moins de 10 g de paracétamol a développé des effets secondaires à la NAC, soulignant le fait que, comme déjà évoqué, les sujets ayant ingéré une petite dose de paracétamol ne doivent pas être traités par NAC sur la simple suspicion mais uniquement après validation de leur concentration de paracétamol sur le nomogramme ;
- la pratique usuelle rencontrée sur le terrain de débiter la NAC, avant l'obtention de la paracétamolémie chez les patients fortement suspects d'intoxication au paracétamol et se présentant au-delà de huit heures après l'ingestion, quitte à l'arrêter si celle-ci n'est pas en zone toxique sur le nomogramme est valide et sans risque ;
- l'administration de NAC après validation de la paracétamolémie sur le nomogramme est appropriée avec le protocole simplifié d'administration testé.

Noter que pendant ce temps-là, au Danemark, malgré les coûts plus élevés de prise en charge et l'augmentation de l'incidence des effets secondaires liés à la NAC, le pays a poursuivi sa stratégie de traitement systématique par NAC, préférant introduire des règles d'arrêt pour optimiser la tolérance.

Combinaison au charbon activé

Pour les intoxications massives (> 40 g ingérés de paracétamol) vues dans les huit heures après ingestion, il a été démontré qu'un traitement combinant charbon activé (notamment si administré dans les quatre heures après ingestion) et augmentation des doses de NAC (notamment en augmentant la posologie à 200 mg/kg dans la dernière perfusion) était associé à la réduction du risque de survenue d'une hépatotoxicité ultérieure [44].

Durée du traitement

La durée du traitement préventif de l'hépatotoxicité par NAC selon le schéma classique de Prescott et al. [34] est d'environ 21 heures (en tenant compte d'une perfusion sur une heure au lieu des 15 minutes de la dose de charge). En cas d'interruption prématurée par erreur (manque de quelques heures), il existe un risque de cytolyse hépatique, mais les patients évoluent favorablement en général [45]. En présence d'une hépatite cytolytique au paracétamol, la durée du traitement par NAC est plus longue, et son arrêt requiert la validation de tous les critères suivants [46] :

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

Notons que la décision d'arrêt du traitement par NAC sera au mieux fondée sur la baisse des aspartates-aminotransférases (ASAT), plus précoce, que celle des ALAT, permettant ainsi d'économiser quelques jours de traitement inutile [47]. Un ratio ASAT/ALAT inférieur ou égal à 0,4 est fortement prédictif de guérison après une hépatite cytolytique au paracétamol traitée par NAC et pourrait donc servir de marqueur pour interrompre au plus tôt le traitement [48].

Paracétamol à libération prolongée

Récemment, une formulation à libération prolongée de paracétamol a été mise sur le marché en Australie et en Nouvelle-Zélande. Une demande de mise sur le marché européen est d'ailleurs actuellement en cours auprès des autorités européennes du médicament. Sans discuter le bénéfice relativement limité de telles formes pour traiter la douleur, il faut

savoir qu'elles ne sont pas dénuées d'un danger accru en cas d'overdose. Tous les raisonnements énoncés précédemment sur la prédiction de la toxicité et sur les indications et durées de traitement par NAC s'en trouvent modifiés en raison de l'absorption prolongée et du pic plasmatique retardé [49]. Ainsi, il faudra, en cas d'intoxication avec cette formulation de paracétamol, obtenir des paracétamolémies de façon répétée (/4 heures), administrer plus systématiquement du charbon activé, même au-delà de h4 en cas d'ingestion massive, et y compris à doses répétées, et ne décider de l'arrêt de la NAC que si plusieurs concentrations successives de paracétamol sont obtenues en dessous de la ligne seuil. À ce jour, il n'existe pas de recommandations internationales pour la prise en charge de ces intoxications, et la Société européenne de toxicologie clinique (EAPCCT) a plaidé, en raison des risques toxicologiques, que l'on peut aisément comprendre, contre l'introduction sur le marché européen des formes à libération retardée de paracétamol.

Enfin, pourquoi ne pas envisager dans le futur une formulation de paracétamol incluant la NAC qui permettrait ainsi de prévenir systématiquement la toxicité hépatique en cas d'ingestion massive ? Une telle formulation n'existe malheureusement pas..., mais elle a montré son efficacité dans un modèle murin [50].

Prise en charge de l'hépatite fulminante au paracétamol

L'intoxication par le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique en France et dans les pays occidentaux [51]. Même administrée tardivement en présence de signes d'insuffisance hépatique, la NAC est efficace pour réduire le risque de décès en cas d'hépatite fulminante au paracétamol. Elle doit donc l'être systématiquement et peut permettre une amélioration suffisante pour éviter le recours à la transplantation hépatique, car une régénération spontanée des hépatocytes détruits est observée. En l'absence de transplantation hépatique, le décès survient surtout des suites d'une défaillance multiviscérale et plus rarement d'un œdème cérébral. Après une hépatite fulminante au paracétamol, la survie sans transplantation est estimée à 35 % ; elle est de l'ordre de 70 % après transplantation, chiffre d'ailleurs un peu plus faible que pour une transplantation hépatique faite pour une hépatite fulminante d'étiologie non toxique [52].

De nombreux systèmes de support de la fonction hépatique défaillante sont désormais disponibles comme les systèmes d'épuration contre albumine (Molecular Adsorbents Recirculating System ou MARS®) ou les foies bioartificiels de filtration plasmatique à base d'hépatocytes porcins ou humains. Néanmoins, le recours à ces techniques d'attente ou de substitution à la transplantation ne semble pas associé

à une réduction de mortalité [53]. La transplantation hépatique reste donc le traitement de référence en cas d'hépatite fulminante.

L'établissement de critères fiables de recours à la transplantation reste encore un défi non résolu (Tableau 5) [54]. Les critères du King's Hospital de Londres, définis en 1989 par O'Grady et al. [55] et secondairement complétés par la prise en compte de la lactatémie, restent à ce jour les plus robustes avec une spécificité élevée malgré une mauvaise VPN (sensibilité de 0,58, spécificité de 0,95 et odds ratio pour le diagnostic de 27,7) [56]. Même en France, ces critères ont aussi fini par s'imposer, après avoir été longtemps en concurrence avec les critères dits de Clichy [57], en raison de leur supériorité prédictive [54]. De nombreux paramètres supplémentaires comme le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease), la phosphorémie, la clairance hépatique au vert d'indocyanine, la concentration d'albumine plasmatique, la concentration d'IL-6 circulante ou le marqueur d'apoptose M30 ont été proposés pour affiner ces critères ; mais l'utilisation systématique de ces scores n'est pas recommandée. Plus récemment, des critères de futilité ont été identifiés. Il a ainsi été démontré, sur une cohorte de patients à l'hôpital Beaujon à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (données non publiées), qu'une perfusion de noradrénaline supérieure ou égale à 5 mg/h au moment de la décision de transplantation est associée à une mortalité de 100 %, devant donc logiquement permettre de récuser la greffe pour ces cas dépassés et espérer réserver les greffons aux patients ayant une réelle chance de survie.

La transplantation hépatique auxiliaire, même si techniquement assez délicate, représente désormais un progrès important pour les patients greffés car, en laissant en place le foie intoxiqué et nécrosé, elle permet d'attendre la régénération du foie natif et donc l'arrêt ultérieur de

Tableau 5 Critères devant recommander le recours à une transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante au paracétamol

Critères du King's College :

pH artériel < 7,3 (quel que soit le grade de l'encéphalopathie) ou

Temps de prothrombine > 100 s (ou INR > 7) **et**

créatininémie > 3,4 mg/dl (300 µmol/l) **et** encéphalopathie hépatique de grade III ou IV

Critères modifiés du King's College :

Critères précédents **et** lactates initiaux > 3,5 mmol/l

ou lactates après remplissage > 3,0 mmol/l

Critères de Clichy :

Confusion ou coma **et** facteur V < 30 % (si âge > 30 ans)

ou < 20 % (si âge < 30 ans)

l'immunosuppression, généralement au bout d'un à trois ans [58]. À l'inverse, la greffe d'hépatocytes après perfusion portale ou implantation en site ectopique ne semble pas suffisante pour assurer une bonne fonction hépatique dans les suites d'une insuffisance hépatique d'origine toxique.

Conclusion

Le paracétamol, antalgique le plus prescrit au monde, reste encore aujourd'hui responsable d'une morbimortalité importante dans les pays occidentaux. Malgré toutes les connaissances scientifiques accumulées sur cette intoxication, des pistes d'optimisation sont encore à l'origine d'une recherche foisonnante et passionnante. Celle-ci concerne les outils ou biomarqueurs de prédiction précoce de toxicité hépatique, les schémas d'administration de la NAC simplifiés, constamment efficaces et à moindre risque d'effets secondaires et les techniques de support ou de transplantation hépatique en présence d'une insuffisance hépatique avérée. Pour les années à venir, l'application des découvertes récentes nombreuses faites au laboratoire ou au travers d'études cliniques pilotes est attendue : elles pourraient révolutionner la prise en charge clinique.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL, (2016) 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 924–1109
- Legout C, Villa A, Baud F, Baffert E, Eftekhari P, Langrand J, Robin A, Alvarez JC, Blanc I, Deveaux M, Aegerter P, Galichon B, Castot-Villepelet A, Garnier R, (2015) Observatoire multisources des intoxications aiguës en Île-de-France : une étude exploratoire. *BEH* 32–33: 579–585. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/2016_32-33_4.html
- Linden CH, Rumack BH, (1984) Acetaminophen overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2: 103–119
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group, (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42: 1364–1372
- Forrest JA, Clements JA, Prescott LF, (1982) Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 7: 93–107
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A, (2015) Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 89: 193–199
- Wong A, Gaudins A, (2017) Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 27: 1–14
- Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM, (2009) Co-medications that modulate liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 882–888
- Michaut A, Moreau C, Robin MA, Fromenty B, (2014) Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 34: e171–e179
- Possamai LA, McPhail MJ, Khamri W, Wu B, Concas D, Harrison M, Williams R, Cox RD, Cox IJ, Anstee QM, Thursz MR, (2015) The role of intestinal microbiota in murine models of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Liver Int* 35: 764–773
- Shah AD, Wood DM, Dargan PIES, (2011) Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 71: 20–28
- Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS; Extrip Workgroup, (2014) Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 856–867
- Hernandez SH, Howland M, Schiano TD, Hoffman RS, (2015) The pharmacokinetics and extracorporeal removal of N-acetylcysteine during renal replacement therapies. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 941–949
- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH, (1999) Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 753–757
- Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Jacobs F, Groupe d'experts de la SRLF, (2006) Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 15: 332–342
- Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS, (1971) Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet* 1: 519–522
- Rumack BH, Matthew H, (1975) Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55: 871–876
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA, (1981) Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 141: 380–385
- Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM, (1997) Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 337: 1112–1117
- Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ, (2012) Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 73: 285–294
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (2012) Benefit risk profile of acetylcysteine in the management of paracetamol overdose. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141206113126/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con184709.pdf>
- Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin ME, Peart L, Dow M, Coyle J, Cranfield KR, Hook C, Sandilands EA, Veiraiah A, Webb D, Gray A, Dargan PI, Wood DM, Thomas SH, Dear JW, Eddleston M, (2014) Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 78: 610–618
- Villeneuve E, Gosselin S, Whyte I, (2014) Four-hour acetaminophen concentration estimation after ingested dose based on pharmacokinetic models. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 556–560
- Wong A, Sivilotti ML, Dargan PI, Wood DM, Greene SL, (2015) External validation of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity from paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 807–814
- Chomchai S, Chomchai C, (2014) Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 506–511
- Beger RD, Bhattacharyya S, Yang X, Gill PS, Schnackenberg LK, Sun J, James LP, (2015) Translational biomarkers of acetaminophen-induced acute liver injury. *Arch Toxicol* 89: 1497–1522

27. Antoine DJ, Sabbisetti VS, Francis B, Jorgensen AL, Craig DG, Simpson KJ, Bonventre JV, Park BK, Dear JW, (2013) Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 58: 777–787
28. Vliegenthart AD, Shaffer JM, Clarke JJ, Peeters LE, Caporali A, Bateman DN, Wood DM, Dargan PI, Craig DG, Moore JK, Thompson AI, Henderson NC, Webb DJ, Sharkey J, Antoine DJ, Park BK, Bailey MA, Lader E, Simpson KJ, Dear JW, (2015) Comprehensive microRNA profiling in acetaminophen toxicity identifies novel circulating biomarkers for human liver and kidney injury. *Sci Rep* 5: 15501
29. Vliegenthart A, Kimmitt RA, Seymour JH, Homer NZ, Clarke JJ, Eddleston M, Gray A, Wood DM, Dargan PI, Cooper JG, Antoine DJ, Webb DJ, Lewis SC, Bateman DN, Dear JW, (2017) Circulating acetaminophen metabolites are toxicokinetic biomarkers of acute liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 101: 531–540
30. Vliegenthart AD, Antoine DJ, Dear JW, (2015) Target biomarker profile for the clinical management of paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 80: 351–362
31. James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, (2009) Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos* 37: 1779–1784
32. Possamai LA, McPhail MJ, Quaglia A, Zingarelli V, Abeles RD, Tidswell R, Puthuchery Z, Rawal J, Karvellas CJ, Leslie EM, Hughes RD, Ma Y, Jassem W, Shawcross DL, Bernal W, Dharwan A, Heaton ND, Thursz M, Wendon JA, Mitry RR, Antoniaades CG, (2013) Character and temporal evolution of apoptosis in acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 41: 2543–2550
33. Heard KJ, (2008) Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 359: 285–292
34. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT, (1979) Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 2: 1097–1100
35. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, Chan B, Trudinger B, (2005) The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 45: 402–408
36. Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM, (2008) Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 46: 496–500
37. Coulson J, Thompson JP, (2010) Paracetamol (acetaminophen) attenuates in vitro mast cell and peripheral blood mononucleocyte cell histamine release induced by N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 48: 111–114
38. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ, (2008) Acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 359: 1962–1963
39. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S, (2008) Frequency of medication errors with intravenous acetylcysteine for acetaminophen overdose. *Ann Pharmacother* 42: 766–770
40. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA, (2016) Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. *Br J Clin Pharmacol* 81: 471–481
41. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart AD, Veiraiiah A, Webb DJ, Gray A, (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 383: 697–704
42. Wong A, Graudins A, (2016) Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 115–119
43. Isbister GK, Downes MA, Mcnamara K, Berling I, Whyte IM, Page CB, (2016) A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 120–126
44. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA, (2017) Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol (Phila)* 23: 1–11
45. Lucyk SN, Yarema MC, Sivilotti ML, Johnson DW, Nettel-Aguirre A, Victorino C, Bailey B, Dart RC, Heard K, Spyker DA, Rumack BH, (2016) Outcomes of patients with premature discontinuation of the 21-h intravenous N-acetylcysteine protocol after acute acetaminophen overdose. *J Emerg Med* 50: 629–637
46. American College of Medical Toxicology, (2017) ACMT Position statement: duration of intravenous acetylcysteine therapy following acetaminophen overdose. *J Med Toxicol* 13: 126–127
47. Curtis RM, Sivilotti ML, (2015) A descriptive analysis of aspartate and alanine-aminotransferase rise and fall following acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 849–855
48. McGovern AJ, Vitkovitsky IV, Jones DL, Mullins ME, (2015) Can AST/ALT ratio indicate recovery after acute paracetamol poisoning? *Clin Toxicol (Phila)* 53: 164–167
49. Roberts DM, Buckley NA, (2008) Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. *Med J Aust* 188: 310–311
50. Owumi SE, Andrus JP, Herzenberg LA, Herzenberg LA, (2015) Co-administration of N-acetylcysteine and acetaminophen efficiently blocks acetaminophen toxicity. *Drug Dev Res* 76: 251–258
51. 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; US Acute Liver Failure Study Group, (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137: 947–954
52. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, Lee A, Pollok A, Masterton G, Hayes PC, (2009) The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 15: 600–609
53. Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ, (2010) Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 345–358
54. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ, (2010) Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 1064–1076
55. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R, (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439–445
56. Bernal W, Wang Y, Maggs J, Willars C, Sizer E, Auzinger G, Murphy N, Harding D, Elsharkawy A, Simpson K, Larsen FS, Heaton N, O'Grady J, Williams R, Wendon J, (2016) Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1: 217–225
57. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B, Benhamou JP, (1986) Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6: 648–651
58. O'Grady J, (2012) Liver transplantation for acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26: 27–33