

Intoxication aigüe au paracétamol chez l'enfant: Etude rétrospective de 42 cas dans le service de Pédiatrie Générale de Sfax

[Acute paracetamol poisoning in children: a retrospective study of 42 cases in Sfax General Pediatrics Service]

Asma GHORBEL^{1,2}, Houda LAZREG AREF³, Faiza ESSAFI⁴, Saïf ABID¹, Ons BEN JEMAA¹, Férièle MESSADI Akrou¹, and MAHFOUDH⁴

¹Laboratoire d'Hygiène CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia

²Laboratoire de recherche Toxicologie et Environnement LR 12SP07, Tunis, Tunisia

³Laboratoire de Biochimie, LR12ES05 : Nutrition- Aliments fonctionnels et santé vasculaire, Faculté de Médecine, Université de Monastir, Tunisia

⁴Service de Pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Paracetamol is one of the best selling drugs in the world for its analgesic and antipyretic properties. However, before the commoditization of its use and accessibility without a prescription, it appears as innocuous and harmless molecule. The aim of this study was to evaluate the management of patients admitted to general pediatric ward Hedi Chaker Hospital Sfax acute paracetamol poisoning during a period of 6 years from 1 January 2009 until 31 December 2014. A retrospective study has yielded information on 42 patients admitted for acute paracetamol poisoning using a questionnaire involving demographics, clinical history and the support arrangements. The acute paracetamol poisoning accounted for 36% of all drug poisoning and has hit in 95% of children under 5 years with a male predominance (sex ratio 0.9). Self-medication (82%) was the leading cause of accidental poisoning (76%). Hepatic lesions were described in 90% of patients with only transaminase assays. Hepatotoxicity has not been evaluated by blood level paracetamol according to the validated nomograms (Prescott). Abusive treatment with N-acetylcysteine had been established in all patients without the need for dose adjustment of tools. These results show that high consumption of paracetamol and ignorance of its adverse effects promote the occurrence of accidental poisoning in Tunisia. This results in considerable need of upgrading treatment protocols of acute poisoning with this product.

KEYWORDS: Paracetamol, Poisoning, N-Acetylcysteine, acetaminophene, Hepatotoxicity.

RÉSUMÉ: Le paracétamol est l'un des médicaments les plus vendus au monde pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. Mais, devant la banalisation de son usage et son accessibilité sans ordonnance, il apparaît comme molécule anodine et inoffensive. Le but de ce travail est d'évaluer la prise en charge des patients admis au service de pédiatrie Générale de l'Hôpital Hedi Chaker Sfax pour intoxication aigüe au paracétamol durant une période de 6 ans. Une étude rétrospective a permis d'obtenir les informations relatives aux 42 patients admis pour une intoxication aigüe au paracétamol à l'aide d'un questionnaire réunissant les caractéristiques démographiques, l'historique clinique ainsi que les modalités de prise en charge. L'intoxication aigüe au paracétamol a représenté 36% de l'ensemble des intoxications médicamenteuses et elle a touché à 95% des enfants de moins de 5 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio de 0.9). L'automédication (82%) était la cause principale des intoxications accidentelles (76%). Les lésions hépatiques diagnostiquées sur l'élévation des

transaminases au niveau sanguin étaient décrites chez 90% des patients. L'hépatotoxicité n'a pas été évaluée par la paracétamolémie selon les nomogrammes validés (Prescott). Un traitement abusif par N-acétylcystéine avait été instauré chez tous les patients sans avoir recours à des outils d'adaptation posologique. Ces résultats démontrent que la consommation importante du paracétamol et la méconnaissance de ses effets indésirables favorisent la survenue des intoxications accidentelles en Tunisie. Il s'en suit un besoin considérable de la mise à niveau des protocoles thérapeutiques des intoxications aiguës à ce produit.

MOTS-CLEFS: Paracétamol, Intoxication, N-Acétylcystéine, acétaminophène, hépatotoxicité.

1 INTRODUCTION

Le paracétamol, acétaminophène est l'un des médicaments les plus vendus au monde, non seulement à cause de son effet antalgique mais aussi pour son effet antipyrétique. En Tunisie, l'intoxication au paracétamol représente 6% des intoxications médicamenteuses et occupe la 2^{ème} place après les psychotropes.

En France, Le paracétamol est responsable de 2 à 7% des intoxications médicamenteuses. Leurs fréquences sont d'autant plus élevées que le paracétamol est accessible rapidement et disponible sans ordonnance [1]. Devant la banalisation de l'usage du paracétamol, la prescription a été multipliée par 1.5 en 10 ans et le fait apparaitre comme une molécule anodine et inoffensive alors qu'en cas de surdosage ou de prise volontaire abusive, le paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques sévères et présente une gravité potentiellement mortelle. L'évolution peut être favorable ou marquée par une hépatite fulminante en raison de l'absence de symptômes cliniques et biologiques pathognomonique à l'intoxication pendant les 10 à 12 premières heures [2].

L'objectif de notre travail est d'évaluer la prise en charge thérapeutique et pronostique pour les patients admis au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax pour une intoxication aigüe au paracétamol durant la période Janvier 2009-décembre 2014.

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail est une étude rétrospective de 42 cas d'intoxications aiguës au paracétamol colligés au sein du service de pédiatrie générale à l'hôpital Hédi Chaker Sfax sur une période de 6 ans allant de 1^{er} Janvier 2009 jusqu'au 31 Décembre 2014.

2.1 POPULATION ÉTUDIÉE

Notre population d'étude était formée par les patients hospitalisés au service de Pédiatrie générale pour une intoxication aigüe au paracétamol.

2.2 MÉTHODES EXPLORÉES

Les données ont été recueillies par le biais des fiches de renseignement non informatisées.

2.2.1 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée tels que l'âge, le sexe et les antécédents ont été récoltées à partir des fiches de renseignements.

2.2.2 CIRCONSTANCES D'INTOXICATION AU PARACÉTAMOL

Les circonstances d'intoxication au paracétamol ont englobé le mode d'intoxication, la quantité ingérée et la présence éventuelle de toxiques associés.

2.2.3 SIGNES CLINIQUES LIES A L'INTOXICATION AU PARACETAMOL

Les manifestations cliniques prises en compte lors de notre étude ont été partagées en 4 groupes; digestives, neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires.

2.2.4 EXAMENS BIOLOGIQUES DEMANDÉS

Le bilan biologique de chaque patient a compris les paramètres suivants: les différents niveaux de paracétamolémie dans le temps, les transaminases (ALAT et ASAT), l'urée et la créatininémie, le Taux de Prothrombine, la Numération de la Formule Sanguine NFS.

2.3 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide d'un logiciel Microsoft EXEL version 2010.

3 RÉSULTATS

3.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

3.1.1 PRÉVALENCE DE L'INTOXICATION AU PARACÉTAMOL

Durant la période d'étude, 8400 hospitalisations ont été enregistrées au service de Pédiatrie Générale de l'Hôpital Hedi Chaker de Sfax avec 117 cas d'intoxications médicamenteuses aiguës dont 42 cas d'intoxications au paracétamol. Ainsi, l'intoxication au paracétamol a représenté 0.5% des hospitalisations et 35.89% des intoxications médicamenteuses.

La prévalence annuelle est rapportée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Répartition des cas et des prévalences des intoxications au paracétamol en fonction des années et du nombre des intoxications médicamenteuses Exemple d'un tableau

Années	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Nombre de cas d'intoxications médicamenteuses	16	24	13	20	28	16	117
Nombre de cas d'intoxications au paracétamol	6	8	4	9	10	5	42
Prévalence en %	37.50	33.33	30.76	45.00	35.71	31.25	35.89

3.2 CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Les caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude sont illustrées dans le tableau 2. L'âge moyen de nos patients était de 18 mois±12 jours avec des extrêmes allant de 20 jours à 7 ans. 64% des patients avaient un âge inférieur ou égal à un an. 95% des patients avaient un âge inférieur ou égal à 5 ans. Après l'âge de 5 ans, l'intoxication au paracétamol était rare (2 cas). 22 (52%) de nos patients étaient de sexe féminin et les autres (soit 48%), étaient de sexe masculin avec un sexe ratio de 0.9. Seulement le niveau socio-économique a été déterminé pour 22 malades en se basant sur le niveau d'instruction des parents, leurs professions et les conditions de l'habitat.

Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude

Agés (mois): Moyenne (± SD (jours))		
Age	18 (±12)	
Age < 1 an	64 %	
Age < 5 ans	95 %	
Origine		
Origine rurale	40	95.5%
Origine urbaine	2	5 %
Niveau socio-économique		
Moyen	23	55 %
Défavorable	19	45 %

3.3 CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION

Les étiologies de l'intoxication ont été prévaluées seulement pour 22 patients.

La majorité des enfants intoxiqués au paracétamol (35 cas soit 83% de l'échantillon étudié) l'ont ingéré seul sans toxiques ni médicaments associés. La dose ingérée de paracétamol était connue chez 33 patients et inconnue pour 9 cas. Trois patients avaient ingéré des doses inférieures à 100 mg/kg, qui étaient respectivement de 62 mg/kg, 73 mg/kg et 95mg/kg. Pour les 30 patients restants, la dose moyenne était de 208 mg/kg avec des extrêmes de 101mg/kg et 437 mg/kg. (voir tableau 3).

Tableau 3. Circonstances de l'intoxication de la population d'étude

Agés (mois): Moyenne (± SD (jours))	18 (±12)	
Age	64 %	
Age < 1 an	95 %	
Age < 5 ans		
Origine	40	
Origine rurale	2	95.5%
Origine urbaine		5 %
Niveau socio-économique	23	
Moyen	19	55 %
Défavorable	18 (±12)	45 %
	64 %	

3.4 ETUDE CLINICO-BIOLOGIQUE

3.4.1 MOTIFS D'HOSPITALISATION

La figure 1 montre que les symptômes digestifs de type vomissements et/ou douleurs abdominales et la fièvre étaient les motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés chez 39 malades (soit 93% des cas), suivis de l'asthénie avec 30 cas, l'ictère cutanéomuqueux et l'hépatomégalie respectivement pour 20 et 19 cas. L'association de ces différents troubles était fréquente. D'autres symptômes plus rares ont été observés (dyspnée, altération de l'état de conscience, coma...).

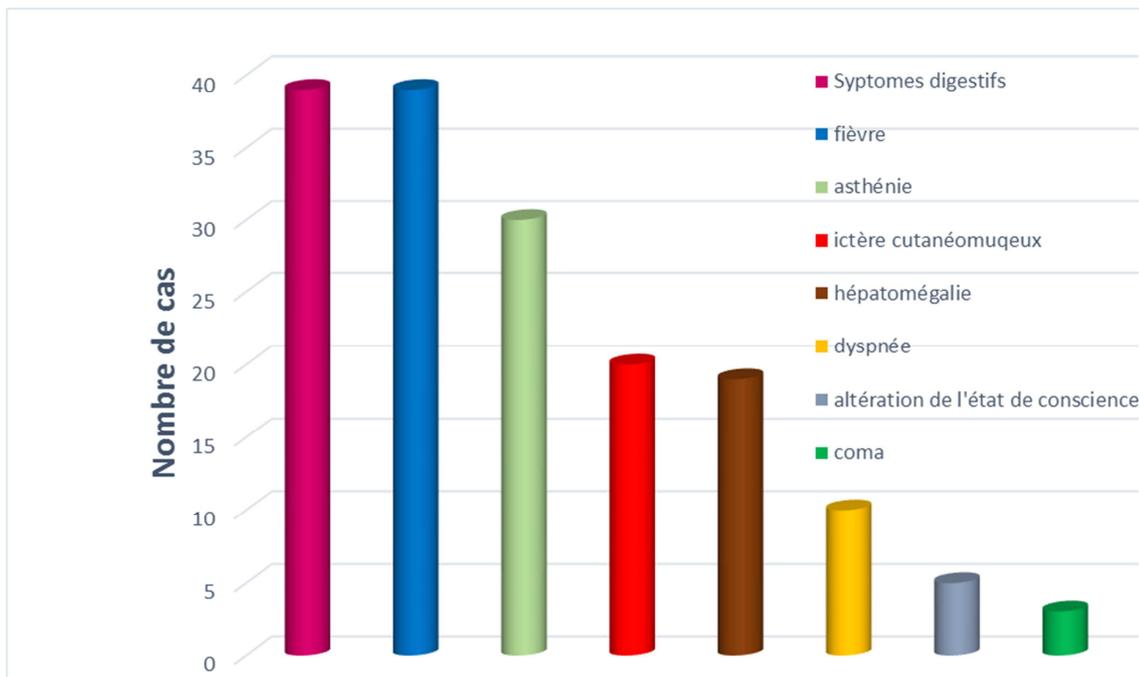


Fig. 1 : Répartition des malades selon le motif de consultation

3.4.2 MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

3.4.2.1 PARAMÈTRE TOXICOLOGIQUE : PARACÉTAMOLÉMIE

La paracétamolémie n'a été déterminé que pour un seul patient. Sa valeur était de 2 mg/l à H24.

3.4.2.2 PARAMÈTRES COMPLÉMENTAIRES

Le tableau 4 montre les valeurs des différents paramètres biologiques pratiqués. Les transaminases ont été déterminées chez tous les patients. Elles étaient élevées avec des valeurs moyennes de 565 UI/L pour l'ASAT et de 603,5 UI/L pour l'ALAT. Environ 30 patients ont bénéficié d'un dosage de la créatininémie, 13 patients (soit 43% des cas) avaient une valeur de créatininémie $<60\mu\text{mol/l}$, 16 patients (34% des cas) avaient une valeur située entre 60 et $120\mu\text{mol/l}$ et un seul patient (soit 3% des cas) avait une créatininémie supérieure à $120\mu\text{mol/l}$. L'urée sanguine a été déterminée chez 22 patients seulement. 8 patients parmi 22 ont présenté une urémie élevée (soit 38% des cas). La numération de la formule sanguine (NFS) a été pratiquée chez 20 cas. Une anémie a été notée respectivement chez 16 patients et une hyperleucocytose ($\text{GB}>10.000/\text{mm}^3$) chez 10 enfants. Un TP $<50\%$ n'a été observé que chez 2 patients (5% des cas), alors que 21 enfants ont présenté un $50\% < \text{TP} < 70\%$ (soit 50% des cas). Les 19 autres patients (soit 45% des cas) ont décrit des valeurs de TP normales (70 - 100%).

Tableau 4. Différents paramètres biologiques complémentaires pratiqués

Bilan biochimique	42	42
Bilan hépatique	42	42
ASAT > 50 UI/L	42	42
ALAT > 50 UI/L		
Total	1	1
Bilan rénal	30	30
Créatiniémie > 120 µmol/L	8	8
Total	22	22
Urémie > 7 mmol/L	42	42
Total	42	42
Bilan hématologique	42	42
Numération Formule Sanguine NFS		
Anémie	16	80 %
Hyperleucocytose	10	50%
Total	22	
Taux de Prothrombine TP		
TP < 50 %	2	5 %
50 < TP < 70 %	21	50 %
70 < TP < 100 %	19	45 %

3.5 TRAITEMENT

3.5.1 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

3.5.1.1 TRAITEMENT DE L'HÉMORRAGIE DIGESTIVE

L'hémorragie digestive a été traitée par les anti-H2: la cimétidine (Tagamet^(R)) injectable en intraveineuse directe à la posologie de 25-30 mg/kg/jour dans 6 cas et par un IPP:oméprazole (Mopral^(R)) injectable à une dose de 1mg/kg/jour en intraveineuse lente, pendant une période indéterminée dans les fiches de renseignement.

3.5.1.2 TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA COAGULATION

La vitamine K a été administrée à 4 patients à la dose de 10 mg en intraveineuse lente et ceci suite à une baisse du taux de prothrombine. Elle était associée, chez 2 patients, à une transfusion de plasma frais congelé.

3.5.1.3 CORRECTION DE L'ÉTAT DE CHOC

Les macromolécules (Plasmagel^(R)) ont été administrées chez 2 patients à une dose de 20mg/kg.

3.5.2 TRAITEMENT ÉVACUATEUR

3.5.2.1 LAVAGE GASTRIQUE

5 patients ont bénéficié d'un lavage gastrique aux urgences immédiatement après l'admission, à l'aide d'un liquide composé de 50% eau, 50% sérum physiologique à 0.9% à raison de 100 à 150ml/kg.

3.5.2.2 CHARBON ACTIVÉ

Il a été administré chez 2 patients à raison de 1g/kg par voie orale. Ce traitement a suivi le lavage gastrique.

3.5.3 TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Tous les patients ont reçu le N-Acétylcystéine à raison de 140mg/kg comme posologie d'attaque une fois par jour et une posologie d'entretien de 70mg/kg 3 fois par jour. Le traitement a été administré par voie intraveineuse. Le délai moyen entre l'intoxication et l'admission aux urgences était de 4 heures. (Voir tableau 5)

Tableau 5. Délai moyen entre intoxication et admission aux urgences

Délai entre intoxication et admission (Heures)	Nombre de patients
0-4	15
4-6	5
6-8	6
8-10	10
>10	6

Le traitement par N-Acétylcystéine a été débuté en moyenne 90 ± 20 minutes après l'admission du patient en urgence alors que la durée moyenne du traitement était de 18 ± 3 heures.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4 ± 2 jours. L'évolution était favorable dans 40 cas (soit 95.23% des cas). Aucun décès n'était survenu.

4 DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons recensé, de 2009 à 2014, 42 cas d'intoxications au paracétamol dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax ce qui représente 39,89% de l'ensemble des intoxications médicamenteuses et cette fréquence est plus importante que celle notée dans les autres études tunisiennes, selon l'étude de Jabeur [1].

En Tunisie, l'intoxication médicamenteuse a constitué la première cause d'intoxication aiguë accidentelle chez l'enfant [1]. En effet, des études [1] ont démontré que les médicaments étaient responsables de 47,6% des intoxications aiguës chez l'enfant et que les intoxications aux antalgiques et aux antipyrétiques ont occupé la deuxième place (14,2%) et le chef de file était le paracétamol (4%).

Le taux d'intoxication au paracétamol dans notre série est également plus important par rapport à celui des pays développés tel que la France, les Etats Unis et l'Angleterre où il représente 3 à 5 % des intoxications médicamenteuses [2]. En effet, l'intoxication au paracétamol représente 4 à 12% des intoxications médicamenteuses en France [3]. Des études aux Etats-Unis, ont permis de montrer que le paracétamol était la plus première molécule responsable d'insuffisance hépatique aiguë surtout chez les femmes et que suite à ces intoxications, 65% ont survécu, 27% ont décédé et 8% ont nécessité une transplantation hépatique. En effet, en 2008, parmi les 60000 cas/an d'intoxications au paracétamol, 26000 cas ont nécessité l'hospitalisation [4]. Les Américains expliquaient cette augmentation de l'incidence des intoxications par la vente d'un grand nombre de ces médicaments contenant du paracétamol sans en informer le consommateur sur l'emballage [5].

En Angleterre, les intoxications au paracétamol étaient la 1^{ère} cause de suicide et la 1^{ère} cause d'hospitalisation car elles représentaient non seulement 48% des intoxications admises à l'hôpital soit 70000 cas par an mais aussi elles constituaient la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation [6]. En 1991, 500 morts par an d'intoxication au paracétamol ont été comptabilisées [7] alors qu'en 2005, environ 200 à 300 morts par an [7] et 20 à 40 transplantations par an ont été recensées [6]. Cette diminution de la mortalité a été expliquée par le changement de conditionnement du paracétamol car depuis le 16 septembre 1998, une nouvelle législation a limité la vente du paracétamol. En effet, les pharmacies ne peuvent délivrer que 24 comprimés par vente (mais peuvent aller jusqu'à 100 comprimés sur justification) et les magasins commercialisant le paracétamol ne peuvent vendre qu'une boîte de 16 comprimés de 500 mg par vente [8]. En plus de cette loi, une campagne publicitaire montrant les dangers du paracétamol avait été réalisée. Ceci a réduit la morbidité et la mortalité en Angleterre [8].

Notre étude a donc montré une fréquence d'intoxication au paracétamol plus importante dans notre série que dans la plupart des études tunisiennes ainsi que dans certains pays développés et ceci revient principalement à l'automédication ainsi qu'à une absence de sensibilisation aux dangers et aux risques que représente le paracétamol, avec une variabilité importante selon l'âge et le sexe du patient.

Dans notre série, 95% des patients avaient un âge inférieur à 5 ans dont 64% étaient âgés de moins d'un an.

Certains auteurs tendent à dire que l'enfant de moins de 5 ans est plus sensible aux intoxications au paracétamol. En effet, chez le jeune enfant il semble exister une protection contre l'hépatotoxicité qui est due à une augmentation plus rapide de la régénération des stocks en glutathion ainsi qu'à une très haute activité de conjugaison et il n'existerait pas de susceptibilité à l'hépatotoxicité en cas de doses répétées [9]. Aux doses thérapeutiques, le nouveau-né et le jeune enfant forment plus de dérivés sulfo conjugués que l'adulte afin de compenser l'immaturation de leur système de glucuro conjugaison sans que cela n'engendre de conséquences sur le plan thérapeutique [9].

Toutes ces études ont donc permis de confirmer les résultats de notre série et qui concluent que l'intoxication au paracétamol touche généralement l'enfant âgé de 4 ans et électivement ceux âgés de moins de 1 ans [9].

Dans notre échantillon, 22 de nos patients étaient de sexe masculin (52%).

D'un point de vue scientifique, les hommes produisent d'avantage de dérivés glucuro conjugués que les femmes, alors que la quantité de dérivés sulfo conjugués est la même et par conséquent, le sexe masculin reste majoritaire dans les intoxications au paracétamol. En effet, Tarloff a montré en 1996 que l'hépatotoxicité due à l'ingestion de doses toxiques de paracétamol est dépendante du sexe chez les rats et les souris. Le rat serait plus sensible à l'hépatotoxicité tandis que la souris serait plus sensible à la néphrotoxicité [10]. Ce qui nous amène à expliquer l'influence du polymorphisme génique dans les variabilités individuelles de l'expression clinico-biologique vis-à-vis de l'intoxication au paracétamol. En effet, le polymorphisme génique tendrait vers la diminution ou l'augmentation du métabolisme oxydatif du paracétamol.

L'expression de certains gènes induirait de façon plus massive le cytochrome P450 2E1 [10], il semblerait exister des variations ethniques reflétant la génétique et le climat environnemental [10]. En effet, Critchely en 1986, a montré que chez les populations africaines, il existait une réduction de l'activation métabolique du paracétamol avec une moindre excrétion urinaire de cystéine et de l'acide mercapturique. Il n'existerait pas de différence ethnique concernant la sulfuro conjugaison mais essentiellement pour la glucuro conjugaison (elle serait plus faible chez le caucasien que chez l'africain).

Il existerait également une différence significative dans la race caucasienne entre les femmes et les hommes, la sulfuro conjugaison serait augmentée tandis que la glucuro conjugaison serait diminuée chez la femme [10].

Notre résultats de notre séries, seraient donc en corrélation avec les études scientifiques montrant un taux d'intoxication au paracétamol plus important chez les patients de sexe masculin à cause d'un taux augmenté de la glucuro conjugaison par rapport aux patients de sexe féminin même si cette augmentation s'avérait être plus significative chez les africains que les caucasiens.

L'intoxication au paracétamol était volontaire pour 10 cas alors qu'elle était accidentelle dans les autres cas. L'automédication était l'étiologie la plus prépondérante dans 82% des cas alors que les intoxications iatrogènes ont occupé la deuxième place avec 9% des cas. Il est important à rappeler qu'il est bien ancré dans notre culture aujourd'hui, que la douleur n'est pas tolérable, et le recours aux antalgiques s'est considérablement développé. Il existe aujourd'hui de nombreux antalgiques issus de la recherche pharmaceutique. Les plus utilisés et les plus connus du grand public, en raison de leur délivrance sans ordonnance et de leur faible coût, sont le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [1]. Le paracétamol est devenu, du fait de son efficacité antalgique antipyrétique, de sa très bonne tolérance digestive et de sa prétendue innocuité, l'antalgique de 1^{ère} intention. En moins de 60 ans depuis sa mise sur le marché, le paracétamol est devenu le médicament de la pharmacie familiale par excellence pour tout type de petits maux quotidiens tels que la fièvre, les maux de tête et la douleur dentaire [11]. Une étude effectuée en France en 2012 par Boudjemai et al. a montré le faible niveau de connaissances qu'avaient les personnes usagères de ce médicament: seuls 45% des patients ont été de mesure de dire que le paracétamol était le principe actif de la spécialité utilisée pour traiter la douleur et la fièvre, trois personnes ont cité 2 grammes comme dose maximale, 25% ont indiqué un délai entre 2 doses inférieur ou égal à 3 heures, 15% ont précisé une dose maximale supérieure ou égale à 4 grammes par jour et 38% pensaient qu'une dose excessive ne pouvait pas entraîner la mort. Seulement 8% ont cité la toxicité hépatique comme effet indésirable [12]. Chan, en 2002 et Wolf en 2012, montraient aussi que les patients avaient une mauvaise connaissance du paracétamol, ils ne savaient pas ce qu'était le principe actif et ne comprenaient par la notice d'information des médicaments en vente libre [9]. Dans l'étude de Wolf en 2012, 23,8% des participants pouvaient se surdoser en paracétamol en consommant un médicament en vente libre à plus de 4 grammes par jour, 5,2% faisaient de sérieuses erreurs en consommant plus de 6 grammes par jour et 45% étaient capables de consommer 2 produits contenant du paracétamol en même temps. En effet, le potentiel d'erreurs et d'événements indésirables compliqués d'une intoxication involontaire augmentait particulièrement chez les gros consommateurs de paracétamol et les analphabètes [9] et par conséquent, le paracétamol est l'un des médicaments les plus impliqués dans les intoxications aigües accidentelles qui intéressent également les nourrissons et les jeunes enfants avec un pic de fréquence à l'âge de 2 ans. Alors que les intoxications volontaires intéressent le grand enfant avec un pic à 14 ans [4].

Les intoxications avaient comme étiologie principale l'automédication par les parents et dans notre série ils étaient 18 à être intoxiqués suite à une automédication par les parents (82% des cas). «L'automédication consiste pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés accessibles sans ordonnance; sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquée» (définition de l'OMS) [13]. Cependant, les patients ne respectent pas forcément les posologies recommandées ce qui rendait les médicaments en vente libre, comme le paracétamol potentiellement dangereux [4]. Pour des raisons qui apparaissent principalement économiques, l'automédication était une pratique encouragée en France [12]. Presque tout le monde savait que pour traiter une fièvre ou des douleurs, il fallait prendre du paracétamol. Un sondage réalisé en 2010 par l'AFIPA suivant la question «quel médicament utilisez-vous pour un mal de tête?» près de 70% des sondés citaient un médicament à base de paracétamol. Sur les 6 spécialités les plus citées, 4 sont à base de paracétamol. Une autre enquête de l'AFIPA a été réalisée en 2008, avant la mise en place du libre accès, relève que 7 français sur 10 ont eu recours à l'automédication, et 18% d'entre eux disaient y avoir recours souvent: 80% des personnes interrogées le faisaient pour traiter/soulager des douleurs, une fièvre, des maux de tête, un mal de gorge une rhinite allergique, un rhume...autant de symptômes pour lesquels le paracétamol peut être utilisé seul ou en association. Mais il était parfois utilisé à tort pour traiter la toux, des hématomes, ou tout autre symptôme pour lequel le paracétamol est loin d'être le traitement le mieux adapté [12]. En effet, la relation entre le manque de connaissance concernant le paracétamol et la survenue d'intoxications accidentelles suite à un mésusage était établie depuis longtemps. En 2009, la FDA mettait en évidence que la majorité des intoxications au paracétamol étaient involontaire et que le mauvais étiquetage des médicaments en vente libre était probablement la cause principale [12]. En 2010 aux Etats-Unis, King a proposé de développer l'étiquetage des médicaments en vente libre [9]. Les axes de travail étaient d'identifier les messages clés de communication pour les consommateurs, de développer et tester comment les messages peuvent être communiqués et améliorer la compréhension de l'étiquetage. Les messages clés à améliorer étaient: le paracétamol est un principe actif, la prise simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol peut entraîner des dommages [14].

Il est aisé de constater que le développement des ventes de paracétamol, la multiplication des produits disponibles et leur faible coût induisent un mésusage du produit qui facilite la survenue d'intoxications accidentelles [15]. Ces intoxications accidentelles entraînent plus de cas d'insuffisance hépatique aiguë et une mortalité supérieure à celle en cas d'intention suicidaire [16].

La deuxième étiologie était les intoxications iatrogènes suite à des mauvaises prescriptions et nous avons noté durant notre étude que deux malades seulement ont été intoxiqués suite à une erreur de prescription par le médecin.

Selon Boudreau en 2013, la majorité des patients consultait leurs amis ou leur famille pour avoir des conseils sur les médicaments en vente libre. Il paraît donc nécessaire de renforcer l'éducation des patients par les professionnels de santé et d'améliorer l'étiquetage [4]. Donc, si les patients étaient informés du danger d'un surdosage en paracétamol, le nombre d'intoxications accidentelles aurait diminué [18]. Selon McDonald en 2007, une information écrite sur l'utilisation sécurisée des médicaments en vente libre ainsi que les interactions avec l'alcool et les autres médicaments est mieux comprise en l'associant à une discussion avec un praticien de soins primaires [17]. En 2004, la FDA a lancé une campagne nationale d'éducation des consommateurs pour augmenter l'utilisation sécurisée des médicaments en vente libre. Elle comportait un prospectus sur les antalgiques en vente libre, un article de journal, un article de magazine, 2 affiches du service publics et un site internet [11].

Dans notre étude de cas comme pour toutes les études citées, le plus grand nombre de cas d'intoxication au paracétamol était accidentel. Il avait pour principales étiologies l'automédication comme chef de file suivie de l'intoxication iatrogène et ceci à cause de la grande disponibilité et du faible prix des médicaments à base de paracétamol ainsi qu'au mauvais étiquetage des boîtes et du manque d'informations écrites ou fournies par le médecin traitant sur les dangers de l'interaction du paracétamol avec d'autres médicaments.

Dans notre étude, la dose ingérée était connue chez 33 patients dont 30 avaient des valeurs supérieures à 100mg/Kg alors que la dose minimale ingérée était 62mg/Kg.

En effet, et se référant à la littérature, la dose recommandée pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 50 Kg était de 500 mg à 1 g par prise à renouveler en cas de besoin au bout de 6 à 8 heures. Souvent, 3 prises par jour suffisent. En cas de douleur plus intense, la dose peut être prolongée jusqu'à 4 grammes par jour. Il est impératif de respecter obligatoirement un intervalle d'un minimum de 4 heures entre deux prises. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de la douleur ou de la fièvre. Pour les nourrissons et les enfants de moins de 50 Kg, la dose recommandée est de 60 mg/Kg/jour à répartir en 4 à 6 prises, en effet, si le poids est inférieur à 38 Kg la dose maximale quotidienne ne pas dépasser est de 80 mg/Kg alors que si le poids de l'enfant est de 38 à 50 Kg, la dose totale de 3g/jour ne doit pas être dépassée pour éviter tout risque d'atteinte hépatique [19]. La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol survenait pour une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg chez l'adulte, et 200 mg/kg chez l'enfant. En effet, si

la paracétamolémie est \geq à 200 mg/l à H4, \geq à 30 mg/l à H15 ou \geq à 5mg/l à H24, la probabilité d'avoir une hépatite aiguë était de 60% alors que si la paracétamolémie est \geq à 300 mg/l à H4, \geq à 45mg/l à H15, la probabilité de faire une hépatite aiguë était inévitable [19]. Mitchell et al. ont été les premiers en 1973 à décrire la physiopathologie de l'intoxication au paracétamol. En effet la toxicité hépatique est dose-dépendante et résulte de l'action des cytochromes P450 [20], en cas de surdosage de paracétamol, les systèmes de sulfo conjugaison et glucurono conjugaison sont saturés et la biotransformation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du cytochrome P450. Ce qui aboutissent inévitablement à la formation de NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone-imine) qui est détoxifié par le glutathion puis éliminés dans les urines à des doses thérapeutiques [20]. Les stocks de glutathion de l'organisme seront ainsi épuisés vu la quantité importante de NAPQI, qui va s'accumuler dans l'organisme, et entrainera des lésions hépatiques se manifeste par une cytolysé hépatique, par atteinte mitochondriale principalement [21]. Lorsque la réserve intra-cellulaire en glutathion diminue de plus de 70%, la quantité de NAPQI réagit avec les cellules hépatocytaires. Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires. Cette liaison irréversible entrainera la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif. En effet, NAPQI oxyde le groupement thiol des enzymes hépatocytaires par l'intermédiaire du calcium transloca ce qui augmente la concentration cytosolique de calcium, perturbe l'homéostasie calcique et entraine la mort cellulaire. Cette nécrose intéresse surtout les zones centro-lobulaires riches en cytochromes P450 [21].

Selon notre étude, 17 cas d'intoxications suite à l'ingestion du paracétamol en association seul ou associé avec toxiques et/ou médicaments.

Nous avons étudié l'impact des autres médicaments sur les intoxications au paracétamol. En fait, certaines classes de médicaments seraient probablement inductrices des cytochromes P450 2E1. Les études sur les animaux ont permis de mettre en évidence quelques médicaments pouvant potentialiser l'effet des cytochromes P450. Quelques cas ont été décrits chez l'homme mais sans étude réelle. Cette activation enzymatique est influencée par l'hétérogénéité hépatique du système de métabolisation microsomale des drogues selon les individus [22]. Les différentes classes thérapeutiques pouvant être incriminées sont les antituberculeux tels que l'isoniazide et la rifampicine, les anticonvulsivants comme la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine ou d'autres molécules comme la zidoverdine ou la triméthoprime- sulfaméthoxazole [23]. D'autres études expérimentales tendraient à montrer que la prise simultanée de codéine augmente le risque de survenue d'une cytolysé hépatique. Ces études chez l'animal ayant montré que l'administration aiguë de codéine entrainait une diminution des taux de glutathion dans les hépatocytes des rats et des souris [24].

Il existe donc beaucoup de controverses sur le rôle des autres molécules pouvant induire le cytochrome P450 2E1. En effet, la glucuronisation hépatique est dépendante des réserves hépatiques en carbohydrates. Lors de la dénutrition, il existe une réduction du stock en glutathion pouvant aller jusqu'à l'épuisement de ces réserves en glutathion. Cette réduction du stock associée à la malnutrition prédispose à l'insuffisance hépatique aiguë. Il semblerait que ce type de patients serait à plus haut risque suite à des prises répétées de paracétamol. Mais, l'hépatotoxicité au paracétamol chez le patient dénutri est commune qu'avec l'alcool pour des doses de 4 à 10g de paracétamol [22], [24]. L'anorexie, la boulimie et le régime végétarien peuvent entrainer une hépatotoxicité lorsqu'ils sont associés à une prise du paracétamol [4]. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) serait à l'origine de troubles métaboliques entraînant une dénutrition et favorisant l'hépatotoxicité en cas de surdosage en paracétamol. La mucoviscidose serait, elle aussi, pourvoyeuse de dénutrition à l'origine d'une hépatotoxicité en cas de prise prolongée même à dose thérapeutique [25].

Les études ont mis en évidence des conséquences nocives de l'association du paracétamol que ce soit seul ou avec d'autres médicaments ou toxines qui peuvent aller jusqu'à la cytolysé hépatique ou encore l'insuffisance hépatique aiguë. Dans notre étude, nous avons plus que 40% des cas intoxiqués suite aux associations du paracétamol, ce qui nous a fait revenir sur l'importance de la clarté de l'étiquetage des médicaments et de l'information fournis par le médecin sur les interactions médicamenteuses ainsi que l'indispensabilité de la sensibilisation aux automédications.

Dans notre échantillon d'étude, 93% des patients ont présenté des symptômes digestifs à type de nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales alors que l'asthénie, l'ictère cutanéomuqueux et l'hépatomégalie ont été rencontrés chez 20 malades. L'association de ces différentes manifestations cliniques était fréquente. Certes, Les signes cliniques présents à l'admission étaient principalement représentés par des symptômes digestifs mais la majorité des études s'accordent sur le fait que la symptomatologie des intoxications au paracétamol reste peu spécifique, parfois paucisymptomatique. Les symptômes, quand ils sont présents, se manifestent principalement sous forme de douleurs abdominales plus ou moins accompagnées de vomissements et peuvent servir à minima au dépistage d'un risque évolutif. Ces symptômes ne témoignent pas forcément d'une évolution défavorable de l'intoxication néanmoins, l'absence des signes précoces et spécifiques ne doit pas faire méconnaître sa gravité [26]. En effet, les manifestations cliniques de l'intoxication au paracétamol évoluent en 4 stades distincts, cependant les manifestations initiales des surdosages survenues lors de la

première phase sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de l'hépatotoxicité [21],[26] un petit mot sur les 4 phases les données des dossiers cliniques manquaient d'informations et donc les résultats obtenus par notre étude étaient imprécis pour permettre de chiffrer le nombre de cas correspondant à chaque stade d'évolution des manifestations clinique de l'intoxication au paracétamol.

Sur les 42 dossiers étudiés, la paracétamolémie n'a été déterminée que pour un seul malade 24heures après l'ingestion et sa valeur était de 2mg\L. Le calcul de la demi-vie plasmatique n'a donc pas pu être réalisé. Donc, ce dosage a été sans intérêt pronostic et thérapeutique.

Devant le polymorphisme des manifestations cliniques, le dosage du paracétamol se révèle un examen fondamental pour confirmer l'intoxication au paracétamol et d'en définir le pronostic afin de conditionner la prise en charge. L'ingestion de paracétamol sous forme de comprimés n'est interprétable qu'à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion. En cas d'ingestion de forme liquide, comme les formes pédiatriques, le dosage est interprétable à partir de la 2^{ème} heure. Si l'heure d'ingestion est connue, il est important de répéter les dosages afin de déterminer la demi-vie d'élimination du médicament en se référant aux nomogrammes validés pour les intoxications au paracétamol. Le dosage sera répété 2 heures plus tard après le premier prélèvement. Normalement, la concentration diminue de moitié toutes les deux heures. Si la concentration baisse peu ou pas, il existe un risque d'hépatotoxicité. Une demi- vie supérieure à 4 heures est souvent un signe d'hépatotoxicité [27], [28]. La paracétamolémie permet donc d'établir la gravité de l'intoxication, pour les toxiques lésionnels, en fonction de l'heure d'ingestion.

Tableau 6. Interprétation de la gravité de l'intoxication au paracétamol en fonction de la paracétamolémie à la 4^{ème} et la 15^{ème} heure après ingestion chez un sujet sain (enfant ou adulte)

Risque d'hépatite mortelle	Risque d'hépatite grave	Absence de risque
la paracétamolémie est supérieur ou égal à 300 mg/l à la 4^{ème} heure et 45 mg/l à la 15^{ème} heure	la paracétamolémie est supérieure ou égale à 200 mg/l à la 4e heure et 30 mg/l à la 15 ^{ème} heure	la paracétamolémie à la 4e heure est inférieur à 150 mg/l est inférieur à 25 mg/l la 15 ^{ème} heure.

Malgré le rôle important que joue la paracétamolémie notamment dans l'évaluation du risque hépatotoxique ainsi que dans le protocole d'administration du traitement antidotique et principalement la N-acétylcystéine, ce paramètre toxicologique n'a été déterminé que pour un seul cas.

En fait, ce dosage du paracétamol va permettre d'évaluer le risque hépatotoxique à partir d'un nomogramme sur lequel seront reportées les paracétamolémies. Le nomogramme permet donc de déterminer le risque toxique dans une situation analogue à celle dans laquelle il a été validé. Cet outil est valable uniquement pour une prise unique sous forme de comprimés lorsque l'horaire de la prise est connu chez un sujet adulte sain. Il ne peut pas être utilisé en cas de surdosage chronique, d'ingestions répétées, de préparations à libération prolongée. Son utilisation doit être prudente en cas d'utilisation de formes liquides ou lors d'intoxication polymédicamenteuse car la cinétique peut être modifiée. Lors de la co-ingestion, la motilité gastrique peut être réduite. Les paracétamolémies devront donc être répétées afin d'éliminer tout risque d'hépatotoxicité [29]. Nous allons ci-dessous détailler les différents nomogrammes ainsi que les outils permettant d'évaluer le risque hépatotoxique, quoique dans notre étude nous n'avons pas eu recours à aucun de ces nomogrammes vu qu'ils reposent tous sur la paracétamolémie déjà dosée, analyse non demandée par les cliniciens et donc non effectuée au laboratoire d'hygiène de Sfax.

Le nomogramme de Prescott est considéré comme le nomogramme de référence et le seul utilisé en Tunisie. Le premier nomogramme de Prescott est publié en 1976. Cet outil est une échelle semi analogique qui permet de définir le risque d'hépatotoxicité en fonction de la paracétamolémie rapportée au délai entre l'ingestion et la réalisation du prélèvement. Ce premier nomogramme contenait deux courbes. La première courbe passait par 200 µg/ml à H4 et 50 µg/ml à H12. La seconde courbe passait par 400µg/ml à H4 et 150µg/ml à H12. Les patients situés au- dessus de la courbe, passant par 400 µg/ml à H4, étaient considérés à très haut risque. En dessous de la courbe passant par 200 µg/ml à H4, les patients présenteraient un risque quasi-nul, mais le risque d'hépatotoxicité serait considéré comme incertain entre les deux courbes [28]

Le nomogramme de Rumack-Matthew al. fut élaboré en 1975 afin de déterminer facilement le risque d'hépatotoxicité lors d'intoxications au paracétamol. La ligne d'hépatotoxicité est la ligne qui passait par 200 µg/ml à H4 soit 1323 µmol/l et par 50 µg/ml à H12 soit 331 µmol/l. Malgré le grand intérêt que présentent ces nomogrammes pour préciser le risque hépatotoxique, sauf que dans notre étude nous n'avons pas eu l'occasion d'y avoir recours mais nous aurons tout de même opté, si nous avons déterminé la paracétamolémie, pour l'utilisation du nomogramme de Prescott qui est considéré comme

nomogramme de référence. Cependant, depuis 2005 de nouveaux outils ont été mis en marché et permettent une estimation plus précise du risque hépatotoxique et parmi ces outils nous pouvons citer le nomogramme complémentaire de Sivilottiet al. permettant d'avoir une estimation plus précise du risque hépatotoxique. Le nomogramme réalisé (superposable à celui de Rumack-Matthew) utilise la concentration initiale du paracétamol et le temps de début du traitement, mais sa validation reste nécessaire [30].

Les transaminases ont été déterminées chez tous les malades avec une élévation de l'ordre de 90% des cas lors du premier bilan sanguin.

Beaucoup de troubles biologiques étaient aspécifiques. Un bilan complet n'est pas nécessaire au cours du bilan de l'intoxication. Seuls les dosages des transaminases et la paracétamolémie devront être systématiquement demandés, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. En cas d'intoxication sévère, les transaminases s'élèvent rapidement. Elles sont les marqueurs principaux d'une intoxication sévère au paracétamol [31].

Un TP inférieur à 70%, était constaté chez 21 patients dont 2 avaient un TP inférieur à 50%. L'évolution de ce marqueur biologique est corrélée à celle des transaminases. Il garde tout son intérêt en tant que critère de gravité et/ou de transplantation hépatique [32]. En effet, les critères de Clichy-Paul-Brousse de la transplantation hépatique comprennent une confusion ou un coma (encéphalopathie grade 3 ou 4) et/ou un facteur V < 30% et un âge > 30 ans ou un facteur V < 20 % et un âge < 30 ans [32].

30 patients ont bénéficié d'une détermination de la créatinémie, un seul patient (soit 3% des cas) décrivait une créatinémie supérieure à 120 µmol/l.

Le paracétamol entraîne, le plus souvent, une toxicité rénale avec nécrose tubulaire aigüe induisant une insuffisance rénale parfois sévère. Une insuffisance rénale aigüe peut apparaître une semaine après l'intoxication [30,33]. Ainsi, il est recommandé de surveiller la créatinémie pendant la première semaine après toute intoxication sévère au paracétamol.

La recherche des facteurs favorisant l'insuffisance rénale a été rapportée dans trois études [33]. Ni la quantité de paracétamol ingéré, ni la sévérité de l'atteinte hépatique ne semblent liées au risque de survenue d'une atteinte rénale. L'âge, l'ingestion concomitante de produits néphrotoxiques (les anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier), les intoxications chroniques au paracétamol, la prise d'un traitement inducteur enzymatique, une insuffisance rénale chronique et une maladie hépatique chronique sont des facteurs de risque de survenue de l'insuffisance rénale aigüe. Il est difficile de préciser la nature de cette insuffisance rénale, la biopsie rénale en phase aigüe est difficilement réalisable en raison du risque hémorragique (TP inférieur à 50 %) [36]. Les atteintes rénales surviennent chez 25 % des patients présentant une hépatotoxicité. Certains auteurs parlent de 10 % en cas d'intoxication sévère et de 53% en cas d'hépatite fulminante associée [21]. Elle serait liée à la toxicité directe du paracétamol par NAPQI sur le rein par l'intermédiaire de la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Au niveau histologique, une nécrose tubulaire ou corticale avec des lésions de l'endothélium vasculaire et quelques cas de néphrite interstitielle [21], [30]. La nécrose tubulaire aigüe proximale est la plus rencontrée avec dilatation tubulaire, collection de débris cellulaires, rupture de la membrane tubulaire, œdème interstitiel et infiltrat lympho plasmocytaire.

L'atteinte rénale peut avoir des conséquences cliniques qui se manifestent par une oligurie, une hématurie macroscopique ainsi qu'une douleur lombaire. L'évolution vers l'anurie se fait en quelques heures nécessitant par fois le recours à l'hémodialyse [21]. C'était pas le cas dans notre étude car aucune conséquence clinique notable n'a été signalée durant l'hospitalisation. Panos et al. ont montré que l'augmentation de la rénine plasmatique, du facteur natriurétique et de l'aldostérone sont des facteurs d'insuffisance rénale sévères [21]. L'élévation de la rénine plasmatique est un marqueur de vasoconstriction rénale car elle réduit l'excrétion des prostaglandines. L'hypophosphatémie et l'hyponatrémie sont communes en cas d'atteinte rénale. Le retour à l'état initial s'effectue en 4 semaines [21].

5 patients ont bénéficié d'un lavage gastrique immédiatement après leur admission. Le lavage gastrique est une méthode assez invasive qui s'effectue au cours des 2 premières heures suivant l'ingestion de paracétamol et il permet de diminuer de 39 % l'absorption digestive du paracétamol, mais il reste moins efficace que le charbon actif [30]. En effet, le lavage gastrique a longtemps été considéré comme la méthode de référence pour l'évacuation digestive des toxiques et il demeure le traitement le plus préconisé en matière d'intoxication en Tunisie [34].

Le charbon activé a été administré à deux patients parmi les cinq ayant subi une décontamination digestive par lavage gastrique. Ce derniers'utilisés dans les premières heures de l'intoxication au paracétamol lorsqueladoseingérée est potentiellement toxique [18] et il peut être administré dans les 4 premières heures suivant l'ingestion. Son efficacité est optimale dans les 2 premières heures. Au-delà de la 6ème heure après ingestion, son efficacité est illusoire [35]. En effet, le charbon activé

diminue l'absorption du paracétamol de 52% et il s'utilise par voie orale en une dose unique de 1g/kg. La dose habituelle est de 50g [29], [18] mais certaines études ont montré qu'il pouvait s'utiliser à la dose de 75g ou de 100g [35], [36]. L'utilisation du charbon activé présente l'avantage de diminuer l'incidence de l'hépatotoxicité et son utilisation 2 heures post ingestion nécessite une moindre quantité de NAC intraveineuse [35]. L'alcool ainsi que la plénitude de l'estomac réduiraient l'action du charbon activé et son association au lavage gastrique n'aurait pas montré d'efficacité car la procédure s'allonge et entraîne un retard pour débiter le traitement antidotique [18,36]. Plusieurs antidotes ont été utilisés dont l'action spécifique est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou au niveau des cibles spécifiques et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication ou en facilite la prise en charge mais avec le temps un seul antidote est particulièrement utilisé en pratique courante en France, c'est la N-acétylcystéine (NAC) [37],[38].

Tous les patients dans notre étude ont reçu la N-Acétylcystéine à raison de 140mg/kg comme dose d'attaque une fois par jour et une dose d'entretien de 70mg/kg 3fois par jour durant l'hospitalisation et jusqu'à normalisation des marqueurs biologique (ASAT et ALAT). Ils ont reçu le traitement par voie intraveineuse dans un délai moyen de 4 heures entre l'intoxication et l'admission aux urgences. En effet, la N-acétylcystéine a été utilisée pour la première fois en 1974 par Prescott [1]. Cet antidote apporte, dans le plasma, de la cystéine qui est un précurseur du glutathion intracellulaire qui fournit des groupements « sulfhydryl » SH mais c'est aussi un chélateur des radicaux libres [29]. Le glutathion est utile pour neutraliser la N-acétyl-p-benzoquinoneimine issue de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P450 2E1. Lors d'une intoxication au paracétamol, le glutathion est consommé. La NAC sert à reconstituer le stock en glutathion grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuro conjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en métabolite non toxique [29,35]. Elle aurait probablement un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique avant H10 post ingestion en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques [35,39]. Il semblerait qu'elle agisse comme un antioxydant prévenant les réactions inflammatoires et la formation des micro-thrombi au niveau de la micro circulation [45]. La NAC augmenterait l'apport d'oxygène et son extraction périphérique. Elle pourrait aussi prévenir la production de radicaux libres d'oxygène activés. En effet, ces radicaux sont produits par conversion de la xanthine déshydrogénase et de la xanthine oxydase lors de la prise de paracétamol, ils oxydent les groupements thiols et réduisent la contractilité myocardique [35], [39], [40]. L'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie. Ce dosage du paracétamol doit être effectué en urgence et reporté sur le nomogramme prédictif de Prescott [41]. Son administration sera réalisée le plus précocement possible dès que la dose ingérée est supérieure à 4-5 g ou 150mg/kg chez l'adulte [29], [41]. La NAC procure une protection complète contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le décès lorsqu'elle est administrée dans les 8 premières heures (peros) suivant le surdosage ou dans les 12 premières heures en intraveineuses avant le pic de transaminases [4], [29]. Il n'existerait pas de différence d'efficacité du traitement antidotique lorsqu'il est débuté avant la 4^{ème} heure ou entre la 4^{ème} et la 8^{ème} heure. En cas de prise en charge tardive (supérieure à 8h), la NAC doit être administrée sans attendre les résultats de la paracétamolémie car ces formes sont plus susceptibles d'évoluer vers une hépatotoxicité [39]. Lorsque la dose ingérée est inconnue ou imprécise, le traitement sera débuté immédiatement et poursuivi si la paracétamolémie est élevée à la 4^{ème} heure correspondant à la zone de risque hépatotoxique ou si la demi-vie plasmatique est supérieure à 4 heures [30]. Chez les patients traités par un et/ou des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, le traitement par NAC doit être poursuivi si la paracétamolémie atteint 70% voire même 50% des limites indiquées par le nomogramme plasmatique. Il en est de même pour les patients alcooliques, les déficitaires en glutathion, les dénutris et les femmes enceintes [29], [42]. L'administration de la NAC doit être aussi envisagée après une intoxication chez un patient présentant des signes d'insuffisance hépatique avec acidose, baisse du taux de prothrombine (TP) ou encéphalopathie [29] en absence d'une paracétamolémie élevée. Elle apparaît même efficace en cas d'hépatite aiguë grave non liée au paracétamol [42].

Si la dose supposée ingérée est supérieure à 8 grammes, l'administration est immédiate sans attendre les résultats de la paracétamolémie, alors que si la dose supposée ingérée est inférieure à 8 grammes, l'administration est guidée par la paracétamolémie et le délai écoulé depuis la prise de paracétamol (abaques de Prescott) [43]. L'administration de la N-Acétylcystéine respecte 2 protocoles différents selon la voie utilisée:

L'administration intraveineuse selon Prescott en 20 heures: 150 mg/kg de N-Acétylcystéine dans 250 ml de solution glucosée à 5% en 60 minutes qui constitue une dose de charge (initialement la dose de charge est administrée en 20 minutes, avec le risque de survenue d'allergies par histamine libération), puis 50 mg/kg de N-Acétylcystéine dans 500 ml de solution glucosée à 5 % pendant 4 heures ; ensuite 100 mg/kg dilué dans 1l de solution glucosée à 5% pendant 16 heures, à renouveler si la cytolysé hépatique persiste. Il est proposé actuellement de poursuivre ce protocole par une perfusion de 200 mg/kg/24h en cas d'hypertension transaminasémie même en l'absence de paracétamolémie détectables [44], [45].

L'administration orale selon Rumack en 72 h environ: la dose de charge est de 140mg/kg et la dose d'entretien est de 70 mg/kg toutes les 4h pendant 72 heures. Actuellement des durées de traitement plus brèves (20-48h) ont été proposées [46].

Il en existe un autre schéma thérapeutique en 48 heures par voie intraveineuse selon Smilkstein: la dose de charge est de 140 mg/kg en 60 min et la dose d'entretien est de 70 mg/kg toutes les 4 h pendant 12 heures. [47].

Ces schémas thérapeutiques sont d'une efficacité équivalente si le traitement est instauré durant les 10 premières heures. Dans le cas où le traitement est instauré après la 15^{ème} heure, le schéma de Prescott fournit moins de bons résultats [48].

Les États-Unis préfèrent la voie orale pour une question de coût, alors que le Canada, l'Australie, l'Europe et la Tunisie ont opté pour la voie intraveineuse comme référence [43], [49]. Dans notre cas, le choix de la voie IV a permis une évolution favorable de nos patients pendant une courte durée d'hospitalisation ainsi que la guérison de 40 cas parmi 42.

Par ailleurs, même si la NAC est mieux tolérée que la cystéamine et la méthionine, elle n'est pas dénuée d'effets indésirables. L'administration de la NAC sans confirmation par une paracétamolémie conduit à de nombreux traitements inutiles qui exposent le patient à la survenue d'effets indésirables pouvant être parfois sévères. Les effets indésirables sont d'autant plus fréquents que le patient n'est pas intoxiqué [47]. Les principaux effets indésirables rencontrés étaient les vomissements chez 33% des patients bénéficiant d'un traitement oral. En cas de vomissements dans la première heure de traitement, il est nécessaire de redémarrer le protocole. Les vomissements, pourront être contrecarrés en utilisant des antiémétiques sérotoninergiques 5-HT₃ comme le granisétron ou l'ondansétron [29] ; la réaction anaphylactoïde, elle était présente chez 10 à 15% des patients ayant eu un traitement par NAC intraveineuse. La NAC a un effet dose-dépendant lié à la dose de charge car la concentration plasmatique maximale est atteinte rapidement [28,50]. Elle survient dans un délai de 15 à 75 minutes après le début de la perfusion et se résout spontanément surviendrait en 30 minutes. Pour diminuer le risque de réaction anaphylactoïde, il suffit de diminuer la vitesse de perfusion lors de la première dose de charge en allongeant le temps de la perfusion de 15 à 60 minutes [39,35]. Lorsque les symptômes disparaissent, la perfusion pourra être reprise à une dose inférieure. Cette réaction anaphylactoïdienne serait pas due à un mécanisme immuno-allergique mais plutôt à une histamino-libération non spécifique et elle regroupe au niveau clinique des nausées, une urticaire, un prurit, les bouffées vaso- motrices et un rash maculo-papuleux traités par la diphenhydramine ou la dichlorophéniramine [28], [51].

Des effets indésirables plus sévères peuvent survenir à hauteur de 2 à 3 %. Tels que l'angio-œdème, le bronchospasme, le collapsus pouvant aller jusqu'au décès [28]. L'arrêt de la perfusion est impératif. Un traitement par diphenhydramine intraveineux à dose de 1 mg/kg ou de dexchlorphéniramine est préconisé. Lors d'hypotension et de symptômes respiratoires, la voie orale est à privilégier. En cas d'utilisation de la voie intraveineuse, nous pouvons débiter la diphenhydramine à 1mg/kg administrée suivie par l'acétimétidine à 5 mg/kg associées à l'éphédrine à la dose de 0,5 mg/kg ainsi qu'un monitoring continu avec une hospitalisation en soins intensifs [35].

La seule précaution à prendre avant de débiter un traitement par NAC, est de s'assurer que les patients ne présentent pas un terrain asthmatique car ces patients présentent des effets indésirables plus fréquents que chez la population générale mais ils ne sont pas pour autant plus graves [51], [52].

Notre étude n'a pas permis de dénombrer le nombre de cas correspondant à chaque effet indésirable, cependant il est indispensable de savoir tous ces effets afin de préconiser une posologie de la NAC adaptée à chaque patient et pour ne pas infliger au patient un traitement antidotique sans confirmation de la paracétamolémie ou avec une paracétamolémie non adaptée au nomogramme.

5 CONCLUSION

Le paracétamol a remplacé l'acide acétylsalicylique dans la plupart des emplois comme analgésique et antipyrétique.

Les intoxications au paracétamol sont fréquentes en Tunisie comme dans les pays industrialisés tels que la France, l'Angleterre et les États Unis. La consommation importante de paracétamol dans ces pays peut entraîner une méconnaissance du danger de ce produit, de ses effets toxiques et peut être à l'origine des intoxications accidentelles. Cette consommation abusive peut aussi être rencontrée lors d'une prise volontaire dans un but suicidaire.

Notre étude nous a permis de constater des lacunes existantes lors de la conduite à tenir pour une intoxication aigüe au paracétamol chez un enfant et plus généralement chez un adulte sain, tant que sur le plan biologique que sur le plan thérapeutique et pronostique.

Ce travail a proposé certaines recommandations relatives à un protocole thérapeutique adapté à chaque patient et aux différents paramètres cliniques (atteinte rénale organique), biologique (diminution du TP, facteur V) et toxicologique (dose

ingéré ou absorbé, paracétamolémie et demi-vie d'élimination) afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant une intoxication aigue au paracétamol.

Notre souhait est de voir ce travail poursuivi, amélioré et confirmé par les différents acteurs exerçant dans ce domaine. Nous espérons qu'à l'avenir, les médecins pédiatres limiteront les traitements inutiles par NAC et demanderont la paracétamolémie H4 et H15 post ingestion.

REFERENCES

- [1] T. Brier, "Analyse des ventes de médicaments en France". *Clinical Drug investigation*, vol. 25:49-57, 2013.
- [2] F. Adhet, S. Atout, M. Galinski, F. Lapostolle. Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *The Journal of Medicine*, vol.14, pp. 121-6, 2012.
- [3] B. Mégarbanea , L. Donettib , T. Blancc ,G. Chérond , " Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation". *The Journal of Medicine*, vol. 12, no.7, pp. 41-8, 2012.
- [4] D. M. Bourdeau, H.Wirtz, M. Von Korff . M, S.L. Catz , J.St John ,P.E. Stang, " A survey of adult awareness and use of medicine containing acetaminophen," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 2, no. 2, pp. 229-40, 2013.
- [5] R.J. Fontana. " Acute liver Failure including acetaminophen overdose," *Journal of Gene Medicine*, vol. 92, no. 4.pp.16-30, 2009.
- [6] R. Clark , J.R. Fisher, I.S. Sketris, G.M. Johnston, " Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study". *Clinical pharmacology*, vol. 12. pp. 11-7, 2012.
- [7] A. J. Makin,J. Wendon , R. Williams ,"7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity". *Toxicology*, vol. 12. pp. 16-9, 1999.
- [8] O. Morgan, "Laws limiting the size of paracetamol packs help to prevent overdose". *Public Health*, vol.9.pp.197-9, 2012.
- [9] M.S. Wolf, j.King ,K. Jacobson,L. Di Francesco,S.C. Bailey,R. Mullen et al. "Rosk of unintentional overdose with non-prescription acetaminophen products". *The Journal of General Medicine*, vol.27.pp.587-93, 2012.
- [10] Y.Ueshima , M. Tsutsumi ,S. Takase . "Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes". *Alcoholism: Clinical Experimental Research* ,vol. 20. no 1.pp.25A-8, 1996.
- [11] S. Atout ,M. Galinski . "Repérage d'une surdose de paracétamol par automédication". *J Med*,vol.7.pp.12-6, 2013.
- [12] Y. Boudejmaï , P. Mbida ,V. Potinet-Pagliaroli, F. Géffard ,G. Leboucher , J.L. Brazier et al. "Parents' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department". *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol.71.pp.260-7, 2013.
- [13] T. Brier. " Les déterminants à l'achat de médicaments d'automédication". *Clinical and Experimental Research*, vol.36no. 4.pp.32-9, 2012.
- [14] R. Aronowitz . "The social and economic influences on medication use and misuse". *Journal of General Intenal Medicine*, vol. 27.pp.1580-8, 2012.
- [15] T.Caraccio , M. McGuigan . "Paracétamol: gare aux surdosage involontaires". *Medical Health journal*, vol. 24. pp. 76-82, 2014.
- [16] RB. Rao , RS. Hoffman . "Acetaminophen toxicity in an urban country hospital". *The New England Journal of Medicine*, vol.338.pp.544-7, 2002.
- [17] DD. Mcdonald ,MG. Amendola ,E. Interlandi ,K. Wall, B. Lewchik , L.Polouse , et al. "Effect of reading additional safety information on planned use of over-the-counter analgesics". *Public Health Nursing*, vol. 24.pp.230-8, 2007.
- [18] RM. Bataller . "Evidence for practice: education about the dangers of acetaminophen". *Journal of Emergency Nursing*, vol. 33,pp.327-30, 2012.
- [19] A. Making , J. Wendon , R. Williams . "A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993)". *Gastroenterology*, vol. 109.pp.1907-16, 1995.
- [20] LP. Shone, JP. Kong , C. Doane, KM. Wilson , MS. Wolf . "Misunderstanding and Potential Unintended Misuse of Acetaminophen Among Adolescents and Young Adults". *Journal of Health Communication*, vol.16.pp.256-67, 2011.
- [21] JA. Hinson, DW. Roberts, LP. James. "Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis". *Journal Uetrecht*, vol. 5.pp.29-36, 2013.
- [22] G. Farrell , W. Cooksley, L. Powell. "Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,vol..26pp.483-92, 1995.
- [23] CM. Nolan , RE. Sandblom , KE. Thummel . "Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis". *Chest*, vol.105pp.408-11, 1994.
- [24] W. Bernal , G. Auzinger , A. Dhawan . "Acute liver failure. *Lancet*,vol.76.pp.190-201, 2011.
- [25] BH. Lauterburg . "Analgesics and glutathione". *The American Journal of Therapy*, vol.9.pp.225-33, 2002.

- [26] J. Burns , L. Friedman . "Acetaminophen poisoning in adults: pathophysiology, presentation and diagnosis". *BMC Clinical pharmacology*, vol.11.no.4pp.58-71, 2013.
- [27] M. Galinski . "Intérêt du dosage sanguin du Paracétamol: Performances des méthodes analytique". *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol.8.pp.32-7, 2015.
- [28] F. Testud , J. Descotes. "Pour un usage rationnel du N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol". *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, vol.16.pp.74-9, 2003.
- [29] P. Berger . "Intoxication par le paracétamol". *Toxicology*, vol.1pp.5-14, 2012.
- [30] AL. Jones, P. Lheureux . "Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol". *Toxicological Science*, vol.7.pp.643-58, 1998.
- [31] J. Tucker . "Risque d'hépatotoxicité par le paracétamol". *Epidemiology in Drug Safety*, vol.8.pp.9-18, 2012.
- [32] GR. Bond. "Acetaminophen protein adducts: a review". *Clinical Toxicology* , vol.47.pp.2-7, 2009.
- [33] F. Daly, JS. Fountain, L. Murray et al. "Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand--explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres". *Toxicology Pathology*, vol.188.pp.296-302, 2008.
- [34] C. Camus . "Actualités sur les supports hépatiques artificiels: Dialyse à l'albumine par le système MARS®". *The New England Journal of Medicine*, vol.21.pp.53-9, 2014.
- [35] G. Mour , DA. Feinfeld , T. Caraccio , M. McGuigan . "Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning". *Renal Failure*, vol.27.pp.381-3, 2005.
- [36] J. Kennon . "Acetylcysteine for acetaminophen poisoning". *Lancet Medical*, vol.35.pp.285-92, 2009.
- [37] K. Heard , R. Dart . "Acetaminophen poisoning in adults treatment". *The New England Journal of Medicine*, vol.2.pp.58-63, 2011.
- [38] B. Christophersen , D. Levin , LC. Hoegberg, HR. Angelo, JP. Kampmann . "Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication". *Journal of Clinical Pharmacology* , vol.53.pp.312-7, 2002.
- [39] C. Tournoud, P. Nisse. "Antidotes aux urgences". *Toxicology Pathology*, vol.19.pp.43-50, 2006.
- [40] SJ. Wolf , K. Heard , EP. Sloan , A. Jagoda. "Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose". *Annals of Emergency Medicine*, vol.50.pp.292-313, 2007.
- [41] S. Lieber , L. Packer. "S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects-an introduction". *American Journal of Clinical Nutrition* , vol.76.pp.1148S-50S, 2002.
- [42] JS. Fountain , L. Murray . "Intoxication par le paracétamol: acétylcystéine pour protéger le foie". *Toxicology* , vol.43.pp.358-62, 2014.
- [43] A. Penna, N. Buchanan. "Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity". *The Journal of Clinical pharmacology*, vol.32.pp.143-9, 1991.
- [44] R. Dart . Paracétamol et transplantations hépatiques. *The New England Journal of Medicine*, vol.pp.5-13, 2014.
- [45] MD. Scawen , CP. Price . "Fluimucil®". *Lancet Medical* , vol.17.pp.35-47, 2011.
- [46] J. Tucker. "Protocoles validés de traitement par NAC". *Toxicology* , vol.14.pp.424-6, 2006.
- [47] LF. Prescott, RN. Illingworth, JA. Critchley, MJ. Stewart , RD. Adam , "Proudfoot FT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning". *Toxicology and environmental Health*, vol.2.pp.97-100, 1999.
- [48] BH. Rumack, RG. Peterson. "Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis and management in 416 patients". *Journal of Pediatrics* vol.62.pp.898-903, 1998.
- [49] MJ. Smilkstein, AC. Bronstein, C. Linden, WL. Augenstein , Kw. Kulig , "Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol". *American Emergency Medicine*, vol.20.pp.58-63, 2012.
- [50] PM. Harrison , JA. Wendon , AE. Gimson , GJ. Alexander , R. Williams . "Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure". *The New England Journal of Medicine*, vol.324.pp.1852-7, 1991.
- [51] P. Dargan , A. Jones. "Management of paracetamol poisoning TRENDS in Pharmacological Sciences". *Toxicologic Pathology* , vol.pp.154-7, 2003.
- [52] J. Kennon , MD. Heard . "Acetylcysteine for acetaminophen poisoning". *The New England Journal of Medicine*, vol.39.pp.285-92, 2008.