

N° 30

Mars
2006

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

Vers une prise en charge plus rationnelle des intoxications aiguës ?

Plus que dans d'autres domaines de la médecine, la prise en charge des intoxications aiguës est trop souvent entachée d'approximations ou d'incertitudes. Si la dissémination des patients dans un grand nombre de sites hospitaliers et donc la relative rareté de cas similaires dans un même site gênant la mise en place d'études contrôlées explique, au moins en partie, cette situation, les phénomènes de mode ou l'application trop hâtive de concepts théoriques non validés ne sont pas étrangers à cette situation. Ainsi, le lavage d'estomac, autrefois pratiqué systématiquement, sans doute à tort, a-t-il été remplacé tout aussi systématiquement par le charbon végétal activé, peut-être à tort également, car son efficacité n'a pas été formellement démontrée en clinique. L'intoxication aiguë par le paracétamol est l'un des rares exemples où la connaissance précise de la physiopathologie a permis de développer un traitement antidotique dont l'efficacité clinique est démontrée de manière indiscutable. Les modalités de sa mise en œuvre sont bien codifiées ; elles ne sont pour autant pas toujours respectées, loin s'en faut. Un effort collectif est donc nécessaire pour améliorer l'information sur la prise en charge des intoxications aiguës. Il est tout aussi indispensable de rationaliser cette prise en charge chaque fois que cela est possible, sur la base des résultats d'études prospectives s'appuyant sur les données physiopathologiques disponibles. De telles études sont trop rares ; à nous de les promouvoir.

Jacques Descotes

Question/Réponse : toxicité de la glycine

Question

Un enfant de 7 ans, 28 kg présente 3 vomissements en l'espace d'une demi heure. L'enfant a joué dans le jardin et les parents suspectent l'ingestion de graines de glycine. Après interrogatoire, il avoue en avoir mangé 5. Est-il habituel d'observer de tels troubles digestifs dans ce cas ? D'autres manifestations peuvent-elles survenir ? Quelle conduite à tenir faut-il adopter ?

Réponse

La glycine ou wistaria est une plante ornementale grimpante de nos jardins. Toute la plante, mais principalement les gousses (cosses et graines) contiennent des principes actifs toxiques dont des lectines (phytoagglutinines), des saponosides et des hétérosides glucosidiques, en particulier la wistarine, composé astringent de saveur amère. En Asie, la consommation de jeunes feuilles ou de fleurs cuites en beignets ou bouillie est rapportée.

La toxicité ne semble concerner que la plante crue. Les fleurs qui s'épanouissent au printemps sont peu susceptibles d'entraîner des troubles, les quantités ingérées chez l'enfant étant en règle générale insuffisantes. Par contre, les gousses dures, de 12 à 15 cm de long, contenant chacune 3 à 5 graines plates, qui apparaissent à l'automne et peuvent exploser spontanément ou persister sur la plante jusqu'à la saison suivante, sont suffisamment chargées en principe actif pour induire une intoxication. L'ingestion de graines, même en petit nombre, entraîne des vomissements, souvent profus, des douleurs digestives et plus rarement des diarrhées. Une atteinte de l'état général avec une asthénie persistant plusieurs jours est assez fréquemment constatée. Ces signes s'observent dès l'ingestion d'une graine chez l'enfant et de 4 à 6 graines chez l'adulte. Les troubles neurologiques et circulatoires, évoqués en théorie par certains auteurs, n'ont été rapportés dans aucune publication d'intoxication humaine.

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : toxicité de la glycine	1-2
Majoration de l'effet anticoagulant des AVK par le paracétamol ou le tramadol	2
L'Iboga : un hallucinogène exotique	2-3
Fluoroquinolones et allaitement	3
Paroxétine et malformations : à propos d'une alerte récente	4
Fiche technique Intoxication aiguë par le paracétamol : données actuelles sur la prise en charge	

Ces intoxications restent rares. Aucun décès n'est décrit, pas plus dans la littérature que dans les cas rapportés au centre antipoison de Lyon. Si l'ingestion de fleurs chez le petit enfant reste bénigne et n'impose aucune conduite à tenir spécifique,

le risque lié à la consommation de graines ne doit pas être sous-estimé. Chez l'enfant, la survenue de vomissements itératifs impose une surveillance hospitalière et une réhydratation.

C. Pulce

Majoration de l'effet anticoagulant des antivitamines K par le paracétamol ou le tramadol

On a longtemps considéré que le risque d'interaction entre les antivitamines K (AVK) et les antalgiques purs était insignifiant sur le plan clinique. Des données récentes indiquent que le paracétamol et le tramadol constituent 2 sources possibles d'augmentation de l'INR et du risque hémorragique.

Une majoration des effets des AVK par le paracétamol a été évoquée dès 1968 ; plusieurs cas cliniques évoquant une telle interaction ont été publiés depuis. Les études ayant exploré le risque d'interaction aboutissaient à des conclusions contradictoires, confirmant ou réfutant ce risque. Les limites méthodologiques (volontaires sains, études rétrospectives ou observationnelles, études en dose unique, posologie ou durée de traitement par le paracétamol insuffisantes...) et l'absence de mécanisme établi étaient autant d'obstacles pour valider cette interaction. Une étude épidémiologique apportait cependant des résultats troublants. Son objectif était d'analyser, dans une population stabilisée par la warfarine, les causes conduisant à un INR > 6 chez 93 patients comparés à 196 témoins ayant un INR dans la zone recherchée. Parmi ces causes, les auteurs retrouvaient une consommation de paracétamol, avec un effet dose-dépendant et particulièrement net pour des posologies supérieures à 9 g par semaine.

Une étude française de bon niveau de preuve (étude en crossover, randomisée, en double aveugle) a probablement tranché ce débat. Onze patients stabilisés par la warfarine ont reçu du paracétamol (4 g/j) pendant 14 jours. Sous paracétamol, l'augmentation moyenne de l'INR était de 1 (0,2 sous placebo), avec un INR supérieur à 3,5 chez 4 patients (aucun sous placebo). L'augmentation de l'INR était maximale dès le 4^{ème} jour de l'association. Un autre travail expérimental indique que le métabolite hépatotoxique du paracétamol (NAPQI), produit en faibles quantités et rapidement conjugué au glutathion lors d'un traitement à doses thérapeutiques, provoque une inhibition irréversible de certaines enzymes impliquées dans le cycle de la vitamine K. Cette observation est cohérente avec la baisse d'activité des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants qui est parfois retrouvée en l'absence de toute hépatotoxicité lors d'un surdosage en paracétamol.

Pour le tramadol, on dispose essentiellement de cas cliniques isolés avec une augmentation de l'INR et/ou des manifestations hémorragiques chez des patients traités en outre par AVK. Une analyse de la banque française de pharmacovigilance retrouve

11 cas pour lesquels l'introduction du tramadol ou l'augmentation récente de sa posologie pouvait expliquer l'augmentation de l'INR chez des patients sous AVK, âgés en moyenne de 75 ans. De tels cas isolés sont difficiles à interpréter avec, chaque fois, d'autres causes possibles. De plus, la seule étude clinique réalisée selon des critères méthodologiques de bonne qualité ne retrouvait pas d'influence du tramadol (150 mg/j pendant 1 semaine) sur l'INR de 19 patients stabilisés par un dérivé coumarinique, le phenprocoumon. Même si d'autres publications apportent des éclairages complémentaires, le niveau de preuve en faveur de cette interaction reste faible. Une étude cas-témoin a analysé les causes d'hémorragies nécessitant une prise en charge hospitalière dans une population de plus de 19 000 patients traités par acénocoumarol ou phenprocoumon. Sur les 236 cas d'hémorragies graves retenus, un traitement associé ayant pu interagir avec l'AVK était retrouvé chez 47 patients. Il s'agissait majoritairement d'un antibiotique ou d'un AINS, mais une prise de tramadol était retrouvée trois fois plus souvent chez les patients ayant une hémorragie grave. Enfin, à partir d'une étude pharmacogénétique réalisée chez 10 patients pour lesquels une interaction tramadol – warfarine était suspectée, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'un défaut d'activité d'origine génétique du cytochrome P450 2D6, enzyme fortement impliquée dans le métabolisme du tramadol, pouvait déporter le métabolisme de ce dernier vers une voie enzymatique compensatoire, commune à celle des AVK. La compétition qui en résulterait, serait à l'origine d'un défaut d'élimination de l'AVK, et donc du risque hémorragique chez ces patients.

En pratique, la possibilité d'une majoration modeste, bien que significative de l'INR chez un patient sous AVK et recevant du paracétamol, doit être prise en compte ; le paracétamol reste l'antalgique de pallier I de choix chez ces patients. On peut proposer une surveillance plus rapprochée de l'INR lors de l'utilisation de posologies élevées de paracétamol (≥ 4 g/j pendant 4 jours) ou d'un traitement prolongé à des posologies supérieures à 2 g/j, notamment s'il existe un contexte infectieux ou inflammatoire, ou une suspicion de carence en glutathion (patient âgé, dénutri, éthylique). Pour le tramadol, les recommandations sont plus difficiles à établir et un contrôle de l'INR peut être proposé dans la semaine suivant son introduction ou l'augmentation de sa posologie.

T. Vial

L'Iboga : un hallucinogène exotique

L'Iboga est un terme désignant à la fois un arbuste de la famille des apocynacées des régions équatoriales d'Afrique de l'ouest et une préparation élaborée à partir des racines de cet arbuste.

L'Iboga contient une douzaine d'alcaloïdes dont l'ibogaïne, psychostimulante et hallucinogène, est la plus abondante. Toutes les parties de

l'arbuste en contiennent, notamment l'écorce des racines. Sa structure chimique renferme un noyau indole, commun à bon nombre d'hallucinogènes. Traditionnellement utilisée lors de rites initiatiques et religieux par les populations africaines, cette préparation connaît un certain essor dans nos sociétés occidentales où elle est utilisée de façon confidentielle à des fins présentées comme psychothérapeutiques.

L'ibogaïne interagit avec de nombreux neurotransmetteurs : système sérotoninergique, dopaminergique, opioïde, glutamatergique, cholinergique... Elle est très lipophile et métabolisée par le foie en un métabolite actif : la noribogaïne. Son excrétion est essentiellement rénale et sa demi-vie de l'ordre de 7 heures chez l'Homme. Il est toutefois important de noter sa longue durée d'action (jusqu'à 48 heures), attribuée principalement à la noribogaïne (d'élimination plus lente que la molécule mère) et dans une moindre mesure à sa lipophilie.

Des effets neurotoxiques ont été décrits chez l'animal (atteintes cérébelleuses notamment). Chez l'Homme, la consommation d'Iboga est à l'origine de diverses manifestations. Les signes digestifs sont parmi les plus fréquemment rapportés, avec des nausées et des vomissements parfois sévères. Agitation et tremblements sont également souvent mentionnés. La psycho-stimulation induite par l'ibogaïne peut aller jusqu'à des convulsions. Sur le plan cardiovasculaire, elle peut entraîner une hypotension, une bradycardie (plus rarement une tachycardie),

les troubles allant parfois jusqu'à la défaillance cardiaque. Des signes respiratoires avec dyspnée et dépression respiratoire sont également mentionnés. Hypo ou hyperthermie peuvent survenir. Des cas de décès sont retrouvés dans la littérature. Sur le plan neuropsychiatrique, on voit apparaître, à doses élevées, des hallucinations visuelles et auditives. Ces dernières peuvent parfois revêtir un caractère très anxiogène, rappelant un "bad trip" et pouvant induire un passage à l'acte suicidaire. Des sentiments de dépersonnalisation et d'états similaires au "Near Death Experience" (expérience de mort imminente) ont également été décrits. Enfin, la survenue de syndromes sérotoninergiques via certaines interactions médicamenteuses est à redouter.

En raison d'une hypothétique action dans le traitement des dépendances aux opiacés, à la cocaïne ou à l'alcool, des "essais cliniques" visant à évaluer l'efficacité de l'ibogaïne dans la prise en charge des toxicomanies (le plus souvent chez des héroïnomanes) ont débuté aux Pays-Bas et aux Etats-Unis. Ce développement, remis en cause par des publications faisant état d'une neurotoxicité a été interrompu aux Pays-Bas suite au décès d'une patiente.

Il est important de rappeler qu'il n'existe à ce jour aucune donnée validée permettant d'administrer l'Iboga à des fins thérapeutiques.

A. Boucher

Fluoroquinolones et allaitement

Les fluoroquinolones sont classiquement contre-indiquées en pédiatrie en raison du risque d'arthropathies observées chez le jeune animal. Leur utilisation en deuxième intention dans certaines situations bien spécifiques reste néanmoins possible. Les données actuelles indiquent que les effets indésirables musculo-squelettiques des fluoroquinolones chez l'enfant sont peu fréquents, généralement transitoires et d'intensité modérée. Ce sont principalement des arthralgies qui apparaissent dans les deux premières semaines de traitement. Les filles de plus de 6 ans semblent les plus touchées. Ces effets paraissent indépendants de la dose et de la durée du traitement. L'évolution est en règle générale favorable.

En ce qui concerne l'allaitement, de rares études réalisées chez un petit nombre de femmes indiquent que la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'ofloxacine ou la péfloxacine sont excrétées dans le lait maternel. Les concentrations mesurées dans le lait étaient proches ou supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles, notamment la ciprofloxacine qui peut être jusqu'à deux fois plus concentrée dans le lait maternel. Les concentrations dans le lait sont maximales entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure suivant la prise et il ne semble pas y avoir d'accumulation dans le lait en cas de prises répétées. Un passage présumé important dans le lait n'implique pas une exposition significative chez l'enfant car les quantités totales excrétées dans le lait restent faibles. Ainsi, la ciprofloxacine était indétectable dans le sérum d'un nouveau-né allaité par une mère traitée par 500 mg/j pendant 10 jours. Par ailleurs, les calculs théoriques indiquent que le nouveau-né rece-

vrait environ 3 % de la dose maternelle rapportée au poids. La dose ingérée via le lait paraît donc limitée et serait bien inférieure à celle utilisée habituellement en pédiatrie. A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable musculo-squelettique chez le nouveau-né exposé aux fluoroquinolones via l'allaitement et il semble peu probable qu'un nourrisson puisse développer une arthropathie dans ces conditions. En revanche, le risque d'effet indésirable digestif, notamment une diarrhée, reste possible. Un cas de colite pseudo-membraneuse a ainsi été rapporté chez un nourrisson dont la mère avait pris en automédication un traitement de 6 jours par ciprofloxacine.

Compte tenu de ces données et à condition qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique, l'utilisation de certaines fluoroquinolones semble compatible avec l'allaitement. Parmi celles-ci, la ciprofloxacine est la plus concentrée dans le lait, avec au moins un cas d'effet indésirable grave rapporté chez un nouveau-né allaité. Les taux d'ofloxacine retrouvés dans le lait maternel sont plus faibles que ceux de la ciprofloxacine, sans effet indésirable rapporté au cours de l'allaitement. En fonction de ces données, encore très insuffisantes pour juger du risque d'une exposition d'un nourrisson à une fluoroquinolone via le lait maternel, nous suggérons de privilégier l'utilisation de l'ofloxacine puis celle de la ciprofloxacine si un traitement par une fluoroquinolone est indispensable chez une femme qui souhaite poursuivre l'allaitement. Il est préférable d'éviter d'allaiter dans les 2 à 4 heures suivant la prise.

C. Garayt, T. Vial

Paroxétine et malformations : à propos d'une alerte récente

Les données publiées jusqu'à ce jour suggéraient que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram ou la sertraline, n'étaient probablement pas des facteurs de risque de malformations, ce qui était pressenti par la négativité des études expérimentales avec ces molécules.

Récemment, le laboratoire commercialisant la paroxétine et l'Afssaps ou d'autres agences du médicament ont alerté sur une possible majoration du risque de malformations congénitales, en particulier cardiaques, avec la paroxétine. Jusqu'à présent, notre attitude face à un traitement par paroxétine chez une femme enceinte était rassurante. Faut-il en changer ?

Les données alertant sur ce risque ne sont pas encore publiées ou uniquement sous la forme de résumés à des congrès ou de communiqués, ou bien en cours d'analyse. L'étude à l'origine de l'alerte a été réalisée par les laboratoires commercialisant la paroxétine ; elle portait sur 591 femmes exposées à la paroxétine parmi 3581 femmes ayant reçu une prescription d'un antidépresseur pendant le premier trimestre de leur grossesse. Les résultats initiaux indiquent une augmentation significative du risque global de malformations, et notamment de malformations cardiaques (2 % versus 1 % attendu), en cas de traitement par la paroxétine par comparaison à d'autres antidépresseurs. Il s'agit pour l'essentiel de communications inter-ventriculaires, généralement de petite taille ou ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale. La poursuite de l'analyse avec inclusion d'un plus grand nombre de femmes exposées à des antidépresseurs pondère ces premiers résultats avec une augmentation du risque global de malformations qui passe de 2,2 à 1,8 et un risque de malformations cardiaques de 2 à 1,5, ce dernier n'étant plus significatif. Dans le même temps, les données d'un registre suédois qui indiquait initialement l'absence de majoration du risque malformatif avec la paroxétine retrouvait, sur une analyse plus récente et portant sur 815 femmes exposées à la paroxétine au premier trimestre de la grossesse, un doublement du risque de malformations cardiaques (essentiellement communications inter-ventriculaires ou inter-auriculaires), mais sans augmentation du risque global de malformations.

Ces données sont discordantes avec celles d'autres études, par exemple un travail récent réalisé par un réseau européen de centres d'information sur les agents tératogènes qui ne retrouve pas d'excès de risque global de malformations chez 871 femmes exposées à la paroxétine. De même, nous avons procédé récemment à l'analyse des cas français comportant un suivi prospectif des grossesses exposées à la paroxétine pendant la période

d'embryogénèse comparées à un groupe témoin (500 patientes dans chaque groupe) ; les résultats préliminaires ne retrouvent pas d'excès de risque de malformations cardiaques.

Ce signal semble donc très fragile, soumis à des variations qui dépendent de l'effectif analysé, de la population de comparaison (population générale, population de femmes exposées à d'autres antidépresseurs...) et de la méthodologie de l'étude. Dans l'attente de résultats définitifs, plusieurs situations doivent être envisagées par le prescripteur :

- chez une femme ayant une pathologie dépressive, souhaitant ou débutant une grossesse, la prudence incite actuellement à préférer un autre antidépresseur, la fluoxétine restant l'IRS disposant du meilleur niveau d'évaluation en regard du risque malformatif ;
- si un traitement antidépresseur doit être débuté après la fin du 2^{ème} mois de grossesse, l'utilisation de la paroxétine ou de la sertraline est possible car ces molécules sont compatibles avec l'allaitement, contrairement à la fluoxétine ;
- si une grossesse est découverte chez une femme déjà traitée par paroxétine, il serait imprudent d'interrompre brutalement le traitement en raison du risque de décompensation de la pathologie maternelle et de syndrome de sevrage. La discussion sur un éventuel changement d'antidépresseur n'a d'intérêt que si le diagnostic de la grossesse est précoce, car l'embryogénèse cardiaque s'étend de la 5^{ème} semaine d'aménorrhée à la fin du 2^{ème} mois de grossesse. Le niveau de risque malformatif global retrouvé avec la paroxétine reste dans les limites du risque observé dans la population générale, ce qui doit conduire à rassurer la patiente. Le doute évoqué sur une majoration du risque de malformations cardiaques doit cependant conduire à discuter un diagnostic anténatal orienté sur la sphère cardiaque.

Les limites méthodologiques et statistiques des études de pharmaco-épidémiologie génèrent souvent des résultats contradictoires à l'origine de signaux dont la réalité est difficile à confirmer ou à infirmer. Si l'existence d'un signal doit conduire à une alerte incitant à la l'analyse rigoureuse du rapport risque/bénéfice pour toute situation individuelle donnée, seule la poursuite de l'évaluation peut permettre de conclure quant à la pertinence de ce signal, ce qui justifie notre collecte prospective et permanente de toute exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
 162, avenue Lacassagne
 69424 Lyon Cedex 03
 Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
 04 72 11 69 11

Toxicovigilance
 04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
 04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
 04 72 11 69 92

T. Vial

La Fiche Technique de VIGItOX

VIGItOX n°30, Mars 2006

Intoxication aiguë par le paracétamol : données actuelles sur la prise en charge

Fiche Technique de
Toxicovigilance

L'intoxication aiguë par le paracétamol est fréquente, chez l'adulte comme chez l'enfant. On estime qu'en France, elle représente environ 10 % des surdosages médicamenteux admis à l'hôpital. En 2005, le centre antipoison de Lyon a reçu près d'un millier d'appels (sur un total de plus de 26 000) concernant une exposition à ce médicament. Dans notre expérience, la prise en charge n'est pas toujours optimale, qu'il s'agisse de l'opportunité d'une évacuation digestive, de l'intérêt d'une surveillance biologique, des délais de réalisation du dosage toxicologique ainsi que de son interprétation, et surtout des indications et des modalités d'administration du traitement antidotique par N-acétylcystéine. L'association américaine des centres antipoison vient de publier des recommandations pour la prise en charge préhospitalière de ces intoxications : à cette occasion, il nous a semblé utile de faire le point sur la conduite à tenir et les problèmes les plus couramment rencontrés par nos correspondants.

Rappel clinique et pathogénique

L'ingestion d'une dose de paracétamol supérieure à 175 mg/kg chez l'adulte et 200 mg/kg chez l'enfant se traduit par une hépatite cytolytique pouvant engager le pronostic vital. La nécrose hépatique débute au plus tôt 8 à 10 heures après l'ingestion, souvent plus tardivement, vers la douzième heure. Les manifestations cliniques traduisent l'atteinte hépatique : le tableau est constitué de signes digestifs avec nausées et vomissements, éventuellement d'une douleur de l'hypochondre droit et d'un ictère. Il peut se compléter, surtout dans les formes graves, d'une néphropathie tubulaire aiguë (environ 2 % des cas).

L'hépatite toxique induite par le paracétamol peut être prévenue par l'administration de N-acétylcystéine (NAC). En effet, dans le plasma, la NAC permet de reconstituer le glutathion intracellulaire en produisant son précurseur, la cystéine. Le glutathion neutralise la N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPBQI) qui est le métabolite hépatotoxique du paracétamol produit par le cytochrome CYP2E1. Lorsque le glutathion est consommé en totalité, l'hépatotoxicité de la NAPBQI peut se manifester car elle n'est plus neutralisée. Chez l'enfant, la biotransformation produit moins de NAPBQI car la voie de la glucuroconjugaison est prépondérante. Associé à un rapport poids du foie/poids total plus favorable, ceci explique la tolérance de doses plus importantes de paracétamol par l'enfant.

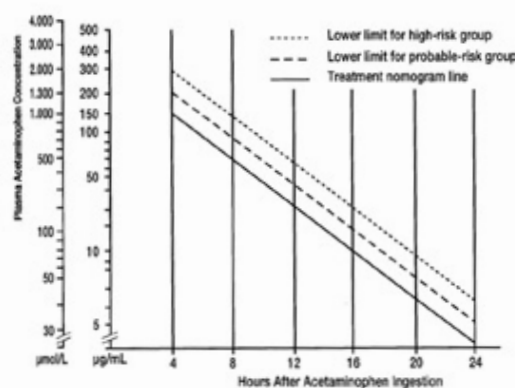
Quand doser la paracétamolémie et comment l'interpréter ?

Si les circonstances de l'intoxication sont bien documentées et la dose ingérée inférieure aux doses toxiques définies

ci-dessus, une prise en charge médicale n'est pas nécessaire. C'est souvent le cas chez l'enfant où les expositions infra-toxiques sont les plus fréquentes : ingestions accidentelles ou administrations par erreur d'une dose connue. Si, en revanche, la dose supposée ingérée (DSI) est supérieure aux doses toxiques, une confirmation analytique de l'intoxication par le dosage de la paracétamolémie est absolument indispensable. En pratique courante, en effet, la DSI est peu fiable, notamment dans un contexte de tentative de suicide.

Après une ingestion de paracétamol conditionné sous forme de comprimés, la paracétamolémie n'est interprétable qu'à partir de la 4^{ème} heure. Un dosage effectué avant H4 est inutile ; il est, de plus, coûteux et contraignant pour l'équipe soignante et le laboratoire. La valeur de la paracétamolémie est reportée sur un nomogramme d'échelle semi-logarithmique (nomogramme de Prescott), ce qui permet de définir 3 niveaux de risque hépatotoxique :

- *risque possible* : sur une droite reliant une paracétamolémie de 150 mg/l à la 4^{ème} heure (H4) et 30 mg/l à la 12^{ème} heure (H12) et au delà ;
- *risque probable* : sur une droite reliant une paracétamolémie de 200 mg/l à H4 et 50 mg/l à H12 et au-delà ;
- *risque certain* : sur une droite reliant une paracétamolémie de 300 mg/l à H4 et 75 mg/l à H12 et au-delà.



Il est important de rappeler que ce nomogramme n'est validé qu'en cas d'ingestion unique de paracétamol, à un moment bien déterminé, chez un sujet en bonne santé. C'est pourquoi l'interprétation de la paracétamolémie peut être délicate lorsque l'horaire de l'ingestion est difficile à préciser ou lorsque les antécédents du patient peuvent modifier le métabolisme du paracétamol. En cas de délai incertain, il est utile de répéter le dosage. Les situations péjoratives

nécessitant d'être prise en compte pour moduler l'appréciation du seuil de toxicité comprennent :

- l'induction du CYP2E1, liée à un éthylysme chronique, un traitement par des médicaments inducteurs (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, isoniazide, rifampicine, éfavirenz, névirapine, ritonavir, griséofulvine...), pouvant augmenter la production de NABPQI ;
- la réduction des réserves en glutathion, en cas d'anorexie ou de dénutrition.

Les formes liquides de paracétamol à usage pédiatrique sont très rapidement absorbées, ce qui autorise une interprétation de la paracétamolémie dès la 2^{ème} heure. Dans cette situation, l'hépatotoxicité est probable pour une paracétamolémie à H2 supérieure à 225 mg/l.

Qui et comment traiter ?

L'administration de charbon végétal activé est recommandée lorsque le délai écoulé depuis l'ingestion ne dépasse pas une heure. Le traitement antidotique repose sur l'administration intraveineuse de NAC : il ne s'adresse qu'aux seuls patients réellement intoxiqués, c'est-à-dire ceux pour lesquels la paracétamolémie était supérieure aux niveaux de risque probable et/ou possible, en tenant compte d'éventuelles incertitudes sur les circonstances et surtout l'horaire de la prise de paracétamol. En France, la seule spécialité disposant d'une AMM en toxicologie est le Fluimucil® 5 g/25 ml. Elle doit être administrée en dose de charge de 150 mg/kg perfusée en 15 minutes, puis 50 mg/kg sur 4 heures et enfin 100 mg/kg sur 16 heures.

La toxicité intrinsèque de la NAC est faible. Cependant, l'administration intraveineuse est responsable, chez près de 10 % des patients, de réactions anaphylactoïdes avec nausées, bouffées vasomotrices, rash maculopapuleux et urticaire. Les réactions sévères (angioœdème, bronchospasme, collapsus) sont rares, mais quelques décès par bronchospasme suivi d'arrêt respiratoire ou de choc ont été publiés. Ces effets indésirables sont dose-dépendants : ils surviennent usuellement au cours de l'administration de la dose de charge, lorsque les concentrations plasmatiques sont maximales. Leur mécanisme n'est pas immunoallergique, mais probablement lié une histaminolibération non spécifique. Les seuls sujets à risque identifiés sont les asthmatiques chez lesquels les effets indésirables sont plus fréquents, mais cependant pas plus graves. Pour en limiter l'incidence, il est recommandé de diminuer le débit de perfusion (dose de charge en une heure au lieu de 15 minutes) bien qu'un essai randomisé sur 180 patients, publié en 2005, n'ait pas montré de différence entre les deux modalités d'administration. La survenue d'une réaction anaphylactoïde impose l'arrêt immédiat de la perfusion ; par la suite, il est généralement possible de reprendre le traitement à dose inférieure.

Il est bien démontré que ne pas être intoxiqué par le paracétamol expose à un risque accru d'effets indésirables liés à la NAC. Elle ne doit donc être administrée qu'aux seuls patients sélectionnés sur les résultats de la paracétamolémie. La mise en route de la NAC ne constitue pas une urgence : dans l'une des séries publiées les plus importantes, portant sur 2540 patients, il n'y avait aucune différence d'efficacité du traitement antidotique qu'il soit institué avant la 4^{ème} heure ou entre la 4^{ème} et la 8^{ème} heure. Chez un patient se présentant avant la 10^{ème} heure

suivant l'ingestion, il est toujours préférable d'attendre les résultats du dosage d'obtention rapide. L'administration de NAC sans confirmation de sa nécessité par la paracétamolémie conduit à de nombreux traitements inutiles exposant à la survenue d'effets indésirables "immérités", dont les conséquences médico-légales ne doivent pas être sous-estimées.

Quelle attitude dans les formes vues tardivement ?

Les intoxications prises en charge au-delà de la 10^{ème}/12^{ème} heure sont celles qui sont le plus susceptible d'évoluer vers une hépatite toxique. Les données disponibles, moins solides, en rendent la prise en charge plus difficile à codifier. Un bilan biologique initial s'impose dans tous les cas : dosage des transaminases, de la créatinine et du taux de prothrombine (TP). Il est important de rappeler que, de manière exceptionnelle, le TP peut être abaissé en l'absence de toute atteinte hépatique, en raison d'un effet antivitamine K du paracétamol à forte dose. Au delà de la 24^{ème} heure, le nomogramme de Prescott n'est plus applicable. La seule présence de paracétamol circulant et a fortiori d'une cytololyse débutante doivent conduire à la mise en route d'un traitement par la NAC. Plusieurs études ont montré l'efficacité d'une administration tardive, probablement en rapport avec un effet cytoprotecteur hépatique non spécifique de la NAC qui s'oppose aux lésions oxydatives radicalaires, qu'elles soient provoquées par le paracétamol ou d'autres toxiques (tétrachlorure de carbone, bromobenzène, amanitines phalloïdiennes...). L'administration de NAC doit être poursuivie (100 mg/kg sur 16 heures) jusqu'à normalisation des transaminases. A contrario, une paracétamolémie indétectable au-delà de H24 associée à une absence totale de cytololyse permet d'exclure tout risque d'hépatite.

Protocole de prise en charge d'une intoxication aiguë par le paracétamol admise avant la dixième heure après l'ingestion

1. Administration de 50 g (1 g/kg chez l'enfant) de charbon végétal activé si le délai écoulé depuis l'ingestion est inférieur à une heure
2. Prélèvement sanguin pour dosage en urgence de la paracétamolémie
 - attendre la 4^{ème} heure si le patient se présente avant
 - dosage possible dès la 2^{ème} heure en cas d'ingestion d'une formulation liquide
3. Débuter la NAC intraveineuse si la paracétamolémie est supérieure ou égale à la ligne du risque probable du nomogramme ; utiliser la ligne du risque possible en cas d'imprécision sur l'horaire exact et répéter le dosage
4. En l'absence de dosage disponible avant la 10^{ème} heure, ne débuter la NAC que si la dose supposée ingérée est \geq 175 mg/kg (200 mg/kg chez l'enfant) ; la perfusion sera arrêtée si la paracétamolémie revient inférieure au seuil d'hépatotoxicité.

C. Zagagnoni, F. Testud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox