

L'intoxication par l'acétaminophène quand le Mucomyst® arrive trop tard

par Marc Bilodeau

Le traitement d'une intoxication par l'acétaminophène est normalement pris en charge aisément dès que le diagnostic est posé. La rapidité de l'intervention assure un haut degré d'efficacité. Il arrive toutefois que, pour une raison ou pour une autre, on ne puisse intervenir à temps et qu'on ait à faire face à un diagnostic d'hépatite toxique aiguë due à l'acétaminophène. Comment prendre en charge une telle situation ?

Premier cas

Vous êtes de garde à l'urgence d'un centre hospitalier régional. Les ambulanciers vous amènent un patient âgé de 40 ans que sa mère a trouvé dans un état de confusion. Elle l'accompagne. Elle vous informe que son fils vit seul et qu'elle est allée lui rendre visite parce qu'elle n'avait pas eu de nouvelles de lui depuis trois jours. Son seul antécédent connu est une intoxication volontaire par l'acétaminophène il y a cinq ans. Elle dit qu'il n'était pas déprimé dernièrement et qu'il n'a pas parlé d'idées suicidaires. Il ne prend aucun médicament sur une base régulière. À l'examen, le patient paraît confus et légèrement agité. Ses signes vitaux sont normaux. Il ressent une légère douleur à la palpation de l'hypocondre droit. Vous prescrivez un bilan sanguin incluant la recherche de toxiques (dont l'acétaminophène), un hémogramme, un bilan hépatique et rénal ainsi qu'un ionogramme. Les résultats révèlent la présence d'acétaminophène dans le sang, 70 000 plaquettes/ μ L, des taux d'aspartate transférase (AST) de 5000 U/L, d'alanine transférase (ALT) de 8000 U/L, une créatininémie de 150 μ mol/L et une amylasémie de 982 U/L. Que signifient ces anomalies ?

Heureusement, la plupart des intoxications volontaires par l'acétaminophène ne se manifestent pas de cette façon. Souvent, les patients ont des nausées et des vomissements

Le Dr Marc Bilodeau, interniste et gastro-entérologue, exerce au service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, à Montréal.

peu de temps après avoir ingéré une quantité appréciable de comprimés d'acétaminophène. Un lavage gastrique et un traitement prophylactique avec de la N-acétylcystéine (Mucomyst®) permettront dans la très grande majorité des cas d'éviter les effets toxiques de l'acétaminophène.

L'acétaminophène est un toxique direct pour les cellules hépatiques. Cela signifie qu'il y a une corrélation directe entre la dose ingérée et la toxicité observée. Il y a aussi un seuil en deçà duquel on n'observe pas d'intoxication par l'acétaminophène, puisque le métabolisme normal réussit à prendre en charge l'élimination de ce médicament. Ainsi, le métabolite toxique NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone-imine), qui est formé par les cytochromes P450, est normalement inactivé par les stocks cellulaires de glutathion. Au fur et à mesure que ces stocks s'épuisent, il y a de plus en plus de NAPQI libre « susceptible » de causer une toxicité cellulaire directe.

Le glutathion est un composé présent dans toutes nos cellules. Les stocks de glutathion sont sensibles au jeûne. La N-acétylcystéine (Mucomyst®) permet d'abord d'effectuer une restauration optimale des stocks de glutathion, de sorte qu'il y en ait toujours de disponible pour éliminer l'acétaminophène ingéré. Il y a également une liaison directe du Mucomyst® au métabolite toxique (le NAPQI).

Quand on a dépassé le seuil de toxicité et que les résultats des examens biochimiques sont anormaux, comme chez notre patient, les stocks de glutathion sont alors presque inexistantes. Il y a une lyse des cellules hépatiques que seul le processus de régénération normal réussira à

remplacer : la régénération hépatique peut prendre quelques jours avant de suppléer à la perte massive et abrupte des hépatocytes qu'entraînent les hépatites aiguës comme celle que provoque l'acétaminophène.

Doit-on donner du Mucomyst® à ce patient ?

Étant donné qu'il y a de l'acétaminophène détectable dans le sang circulant, il est clairement indiqué de lui administrer de la N-acétylcystéine. Cela permettra d'éviter l'intoxication encore à venir. De plus, des études ont montré que même dépassé le stade où il n'y a plus d'acétaminophène dans le sang circulant, la N-acétylcystéine peut servir d'hépatoprotecteur et améliorer l'évolution d'une hépatite fulminante. On devrait continuer à administrer du Mucomyst® tant que les enzymes hépatiques n'ont pas nettement amorcé leur descente vers la normale.

Quelle est la nature des autres anomalies décelées dans le bilan ?

En plus d'être hépatotoxique, l'acétaminophène est un toxique pour d'autres organes cibles. Le cas cité ici illustre bien. En effet, en plus du foie, l'organe le plus souvent atteint dans les intoxications par l'acétaminophène est le rein : il s'agit d'une insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë. Elle est presque toujours réversible. Cependant, il n'est pas rare que l'on doive recourir à la dialyse pendant quelque temps en raison de la gravité de l'atteinte rénale. La toxicité rénale a tendance à apparaître après un certain temps : l'élévation de la créatininémie survient après l'élévation des taux de transaminases et peut même n'apparaître que quelques jours plus tard. La thrombocytopenie est également une autre caractéristique de l'intoxication par l'acétaminophène : on croit qu'il s'agit d'une toxicité médullaire directe causée par le médicament. Bien que le taux de plaquettes puisse s'abaisser de façon très importante, cela est toujours réversible et n'occasionne que très rarement des problèmes. Enfin, une pancréatite, essen-

tiellement biochimique dans la très grande majorité des cas, peut se produire dans ce même contexte. Il n'est pas nécessaire de procéder à une investigation plus poussée, à moins qu'un tableau de douleur abdominale ne s'installe.

Deuxième cas

Une femme de 25 ans consulte à l'urgence du centre hospitalier régional où vous êtes de garde pour des nausées et vomissements. En pleurs, elle vous avoue d'emblée avoir ingéré 100 comprimés de Tylenol® extra fort la veille. Elle regrette son geste et dit qu'elle a agi ainsi parce que son copain l'a quittée. Vous effectuez un lavage gastrique, mesurez les taux d'acétaminophène, faites un bilan hépatique et amorcez d'emblée une perfusion de Mucomyst®. Le taux d'acétaminophène revient carrément dans la zone de toxicité, le rapport international normalisé (RIN) est de 5, et les taux d'ALT sont de 1000 U/L. L'état de conscience de la patiente est normal. En passant en revue son dossier antérieur, vous notez qu'elle a eu un diagnostic de psychose aiguë à l'âge de 17 ans et qu'elle est suivie par les services sociaux et par un de vos collègues qui travaille dans le village d'où elle est originaire. Vous notez aussi quelques visites à l'urgence pour intoxication éthylique.

Comment évaluer la gravité de l'hépatite toxique provoquée par l'acétaminophène et comment en assurer la surveillance ?

L'hépatite toxique provoquée par l'acétaminophène peut entraîner une hépatite fulminante associée à un pronostic de mortalité élevée. En effet, le foie est l'organe crucial de la toxicité de l'acétaminophène. Il est donc très important d'évaluer la fonction hépatique et de reconnaître les critères de gravité de cette hépatite.

Il n'y a pas de bonne corrélation entre le niveau d'élévation des taux d'ALT et la gravité de l'atteinte hépatique. Bien que l'allongement du RIN témoigne de l'atteinte de la fonction de synthèse du foie, il est très souvent démesurément élevé dans les cas d'intoxication par l'acétaminophène, et ce, de façon très précoce. On peut d'ailleurs distinguer des périodes différentes dans l'évolution de l'hépatite toxique :

- 24 heures après l'ingestion, on voit apparaître les premières élévations des taux de transaminases, rapidement suivies par l'allongement du RIN ;
- de 48 à 72 heures plus tard, c'est le pic de l'atteinte toxique ;
- on voit ensuite apparaître les conséquences de la perte de fonction du foie ;

Des études ont montré que même dépassé le stade où il n'y a plus d'acétaminophène dans le sang circulant, la N-acétylcystéine peut servir d'hépatoprotecteur et améliorer l'évolution d'une hépatite fulminante.

En plus d'être hépatotoxique, l'acétaminophène est un toxique pour d'autres organes cibles.

R E P È R E S

● par la suite, on assiste à une récupération progressive ou à un effondrement de la fonction hépatique.

Il est important de noter que plus la perte de fonctionnement hépatique est précoce, plus grave est l'atteinte hépatique : ainsi, un patient qui présenterait des taux d'ALT de 10 000 U/L moins de 24 heures après l'ingestion d'acétaminophène risque d'avoir une insuffisance hépatique beaucoup plus grave que celui qui atteindrait les mêmes niveaux d'ALT en 48 ou 72 heures.

L'évolution d'une hépatite toxique peut donc être excellente, mais cette dernière peut aussi se détériorer vers une hépatite qualifiée de fulminante. Une hépatite est considérée comme fulminante lorsqu'elle est assez grave pour causer une encéphalopathie hépatique. On observe alors les conséquences néfastes de la perte quasi complète des fonctions hépatiques vitales : détoxification, synthèse des protéines, stockage du glycogène et fonction immunitaire. La mortalité associée aux hépatites fulminantes est causée par les affections suivantes :

- coma avec œdème cérébral massif pouvant causer une hernie cérébrale ;
- choc septique ;
- diathèse hémorragique diffuse ou localisée aux zones traumatiques ;
- hypoglycémie réfractaire.

La surveillance des patients souffrant d'une hépatite toxique grave provoquée par l'acétaminophène doit se faire aux soins intensifs (*tableau I*). Dans le cadre d'une hépatite fulminante, les deux paramètres de la fonction hépatique les plus importants à surveiller sont l'allongement du temps de prothrombine et le niveau de conscience (recherche de signes d'encéphalopathie hépatique). Comme on l'a déjà mentionné, l'allongement du RIN peut parfois précéder l'élévation des taux de transaminases. Cet allongement peut atteindre des valeurs catastrophiques (> 30), mais c'est surtout l'évolution de l'allongement du RIN qui importe. En effet, un RIN de 10 qui baisse à 5 six heures plus tard est plus rassurant qu'un RIN qui passe de 5 à 10 puis à 15, surtout quand on obtient ces valeurs à des intervalles assez éloignés. L'administration de plasma frais congelé n'est pas recommandée à titre prophylactique. En effet, elle risque d'abord de fausser les vraies valeurs du RIN et de perturber ainsi la surveillance de l'évolution de la situation. De plus, le plasma est très peu efficace et sa demi-vie est très courte.

Le facteur le plus important pour indiquer qu'une hépatite toxique provoquée par l'acétaminophène est grave

T A B L E A U I

Surveillance de l'intoxication par l'acétaminophène

État neurologique

- État de conscience
- Astérisis

Paramètres hémodynamiques

- Tension artérielle
- Température

Paramètres biologiques

- Acidose
- Glycémie
- Bilan hépatique
- Coagulation
- Fonction rénale
- Hématologie
- Amylasémie, lipasémie

Surveillance infectieuse

- Hémocultures
- Analyses et cultures d'urine
- Radiographie pulmonaire

est la présence d'une encéphalopathie hépatique. Dans le premier cas illustré, la confusion et l'agitation signalent une encéphalopathie hépatique. Celle-ci peut s'accompagner d'un astérisis. Dès que ce genre de signe est mis en évidence, il faut prendre tout de suite contact avec un centre de greffe du foie. C'est donc dire que la surveillance de l'état de conscience du patient est le facteur le plus important pour établir le pronostic d'une hépatite provoquée par l'acétaminophène. En corollaire, il est impératif de ne pas administrer de médicaments ayant pour effet de déprimer le système nerveux central. Les benzodiazépines, que l'on aurait tendance à prescrire pour détendre un patient en état de panique ou d'agitation, sont à proscrire. Les narcotiques, même la codéine à faible dose pour soulager les douleurs aiguës ou chroniques, sont également à éviter.

Une instabilité hémodynamique, une acidose métabolique ou une hypoglycémie sont d'autres facteurs de gravité de l'insuffisance hépatique et constituent des signes d'alarme lorsqu'on surveille ce genre de patients.

L'une des complications fréquentes de l'hépatite fulminante étant la septicémie, il est également recommandé de procéder d'emblée à un bilan septique et de prescrire une antibiothérapie à large spectre au moindre soupçon d'infection.

T A B L E A U II

Évaluation psychosociale du patient atteint d'hépatite grave

- Existe-t-il une psychopathologie de base ?
- Y a-t-il consommation chronique et (ou) excessive d'alcool, de drogues, de médicaments psychotropes ?
- Quel est le risque de récurrence d'une tentative de suicide (si tel est le cas) ?
- Le patient a-t-il déjà fait preuve d'assiduité lors d'un suivi médical, psychologique ou social ?

Si l'état de la patiente se détériore, croyez-vous qu'elle devrait avoir une greffe du foie ?

Il est également bon de prendre contact avec un centre spécialisé dès qu'on décèle un RIN élevé chez une personne souffrant d'une hépatite toxique provoquée par l'acétaminophène. Ce premier contact vous permettra de sensibiliser l'équipe du centre à la possibilité qu'un patient lui soit transféré. Au Québec, il y a trois centres de greffe hépatique : un pour les enfants (Hôpital Sainte-Justine) et deux pour les adultes (Hôpital Saint-Luc et Hôpital Royal Victoria). Tous ces centres sont situés à Montréal. Il faut s'adresser d'abord à l'hépatologue de garde. L'équipe chargée d'évaluer la pertinence d'une greffe du foie vous demandera alors presque toujours une évaluation socio-psychologique du patient. En effet, puisqu'il s'agit souvent d'intoxication volontaire par l'acétaminophène, il est essentiel de pouvoir discerner, et ce, dans un laps de temps souvent très court, si la personne est atteinte d'une maladie psychiatrique importante qui rendrait contre-indiquée une greffe du foie. Dans le premier cas, le fait que le patient se soit déjà intoxiqué volontairement par l'acétaminophène et qu'il n'ait pas consulté dans les premières heures suivant l'intoxication (période gastro-intestinale de nausées et de vomissements) sont deux signes de la gravité du geste suicidaire.

Le recours à la greffe hépatique est une décision majeure à prendre. Le médecin de famille ou les médecins qui connaissent l'environnement social du patient sont probablement les mieux en mesure d'évaluer quel sera le comportement de ce patient après la greffe. Il est utile de rappeler que les patients greffés doivent s'astreindre à un suivi médical et à prendre des médicaments pendant toute leur vie. De plus, à cause de la pénurie d'organes, il est évident que toutes les équipes de greffe sont réticentes à attribuer un foie à une personne dont le potentiel de récurrence de tentative de suicide reste élevé.

Dans un tel contexte, une évaluation psychosociale est très utile et parfois même essentielle. Cette évaluation vise à déceler une contre-indication à la greffe de foie. Les contre-indications sont :

- l'incapacité à suivre un traitement antirejet à long terme ou à se soumettre aux examens diagnostiques nécessaires au suivi d'une greffe ;
- la dépendance active à l'alcool et (ou) aux drogues ;
- la présence d'une maladie psychiatrique entraînant un risque élevé de suicide ou de désorganisation sociale.

Pour détecter ces contre-indications, on peut s'appuyer sur les questions présentées au *tableau II*.

Pour répondre à ces questions, on doit avoir une entrevue directe avec le patient, et ce, avant qu'apparaisse une encéphalopathie hépatique, donc souvent avant son transfert dans un milieu de soins spécialisé. Il est parfois nécessaire de faire l'anamnèse ou d'obtenir des renseignements auprès de la famille, des proches et des intervenants ayant déjà eu l'occasion d'évaluer le comportement du patient (psychologues, travailleurs sociaux, infirmières, etc.).

Pendant cette évaluation, il peut être inopportun d'aborder directement le sujet de la greffe hépatique avec le patient ou ses proches, surtout si on a décelé des contre-indications potentielles. En fin de compte, la décision finale de recourir ou non à la greffe peut reposer en partie sur l'opinion du médecin traitant, qui est souvent le meilleur juge pour déterminer si le patient est apte à assumer un rôle

L'encéphalopathie, l'instabilité hémodynamique, l'acidose lactique et l'hypoglycémie sont des signes de gravité extrême de l'atteinte hépatique.

Dès qu'on décèle une atteinte hépatique dans le cadre d'une intoxication par l'acétaminophène, il est important de rassembler le plus d'informations psychosociales possible et d'obtenir des recommandations quant à la capacité du patient à être candidat à une greffe du foie.

R E P È R E S

Modules d'autoformation



En vente chez Somabec et
au stand d'accueil des congrès
de formation continue de la FMOQ

Renseignements : 1 800 361-8118
Télécopieur : (450) 774-3017
Courriel : bp295@somabec.qc.ca

S U M M A R Y

Acetaminophen-induced hepatitis: when Mucomyst® is not enough. Acute voluntary acetaminophen overdoses are usually seen in patients who readily admit having ingested large amounts of this medication. It can therefore be treated very effectively with gastric lavage and N-acetylcysteine (Mucomyst®). However, there are occasional cases of severe liver toxicity because of nonrecognition of the overdose. The toxicity is only seen at doses that deplete the stores of glutathione. Besides the liver, many other organs can be damaged. Most of the time, the injuries are severe but self-limited except for the liver: this organ can also recover, but the injury can be so severe as to require urgent liver transplantation. It is of prime importance to quickly identify the individuals who might require this intervention: encephalopathy, hemodynamic instability, lactic acidosis and hypoglycemia are the ominous signs of irreversible liver failure in such patients. An evaluation of the psychosocial condition of the patient must be performed promptly to assess the cause of the suicidal attempt, the potential of recurrence and the capacity of this individual to follow indefinite treatments if he is to receive a liver transplant. This task should preferably be performed by the primary care physician.

Key words: acetaminophen toxicity, toxic liver injury, fulminant hepatitis, liver transplant, suicide.

de « greffé », rôle qu'il n'avait fort probablement pas prévu au moment de l'intoxication. ☞

Date de réception : 26 avril 2002.

Date d'acceptation : 18 juin 2002.

Mots clés : intoxication par l'acétaminophène, hépatite toxique, hépatite fulminante, transplantation hépatique, suicide.

Bibliographie

1. Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 1; 56 (11): 1081-91.
2. McClain CJ, Price S, Barve S, Devalarja R, Shedlofsky S. Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1 (1): 42-9.
3. O'Grady JG. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 41-6.
4. Boudjema K, Inderne A, Lutun P, Altieri M, Wolf P, Tempé JD, et al. Hépatite fulminante et subfulminante. Aspects chirurgicaux de la prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 412-22.
5. Villeneuve JB, Raymond G, Bruneau J, Colpron L, Pomier-Layrargues G. Pharmacocinétique et métabolisme de l'acétaminophène chez des sujets normaux, alcooliques et cirrhotiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 898-902.