

Bulletin d'information toxicologique

Volume 30, numéro 3

Novembre 2014

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COMITÉ ÉDITORIAL

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Directeur médical
Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2014)

INGESTION D'ACÉTAMINOPHÈNE : QUAND LA N-ACÉTYLCYSTÉINE NE SUFFIT PEUT-ÊTRE PLUS

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC (EM), FAACT

Consultante en toxicologie médicale, Centre antipoison du Québec

Urgentiste et toxicologue médicale, Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe, département de médecine, Université McGill

RÉSUMÉ

Dans certaines situations cliniques, telles les ingestions massives d'acétaminophène, les données actuelles montrent que l'administration de n-acétylcystéine selon le protocole habituel ne serait pas suffisante dans tous les types d'ingestion de ce produit. Le présent article résume les travaux du groupe EXTRIP ainsi que ses recommandations concernant l'utilisation de l'épuration extracorporelle dans le traitement de l'intoxication par l'acétaminophène comprenant une atteinte mitochondriale.

INTRODUCTION

Le groupe international de recherche EXTRIP (<http://www.extrip-workgroup.org>) a publié en août dernier une revue systématique ainsi que des recommandations cliniques sur l'usage de l'épuration extracorporelle dans le traitement des intoxications par l'acétaminophène.⁽¹⁾

Étant l'analgésique le plus utilisé au monde, l'acétaminophène (APAP) est aussi la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique engendrée par un médicament.^(2,3) Les types d'ingestion associés à l'APAP, c'est-à-dire ceux qui sont rapportés dans la plupart des textes de référence, sont l'ingestion aiguë lorsque la prise du médicament se fait sur une période de moins de 2, 4 ou 8 h, l'ingestion chronique lorsque la prise du produit s'effectue sur plus de 24 h et l'ingestion échelonnée qui se caractérise par la prise de plusieurs doses thérapeutiques ou non thérapeutiques sur une période de plus de 8 h mais de moins de 24 h.

Depuis quelques années, un autre type d'ingestion est de plus en plus reconnu, soit l'ingestion massive de doses supérieures à 350 mg/kg. Cette ingestion diffère des autres types d'ingestion d'acétaminophène par la présentation précoce d'une altération de l'état de conscience et l'apparition précoce d'une acidose métabolique avec hyperlactatémie. De plus, la présentation de ce dernier type d'ingestion se distingue de la présentation habituelle de la toxicité de l'acétaminophène qui est constituée de quatre stades : le stade 1 : asymptomatique (0-24 h), le stade 2 : hépatite toxique (12-36 h), le stade 3 : insuffisance hépatique (36-96 h) et, finalement, le stade 4 : résolution ou décès.

L'acidose métabolique qui suit l'ingestion massive d'acétaminophène témoigne d'une atteinte mitochondriale. Ce type d'ingestion était peu documenté dans les études observationnelles sur l'efficacité de la n-acétylcystéine (NAC) menées au début des années 1990.^(4,5) Selon les informations disponibles, il est incertain que le protocole actuel d'administration de la NAC, dérivé des calculs cinétiques de Prescott et de Rumack, soit suffisant pour prévenir les complications.⁽⁶⁾ En effet, une étude animale a noté une mortalité de plus de 40 % même lors

du recours à la NAC. Il est possible que d'autres mécanismes toxiques soient en cause ou que la production de métabolites toxiques tels que la NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) excède l'apport de glutathion avec les doses de NAC employées présentement.⁽⁷⁾

C'est pourquoi l'élimination extracorporelle représente un traitement potentiel pour ce type d'intoxication, puisqu'elle permet d'éliminer l'acétaminophène le plus tôt possible de l'organisme avant que son métabolisme soit complet. En revanche, la NAPQI est une molécule instable difficilement mesurable dans le sang, donc il est incertain qu'elle soit dialysable.

Dans un autre ordre d'idées, le groupe EXTRIP a publié à la suite de ses travaux un article intéressant qui détaille les informations nécessaires pour publier un bon rapport de cas sur l'efficacité des techniques d'épuration extracorporelle.⁽⁸⁾

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie du groupe a été publiée en 2012.⁽⁹⁾ Un sous-groupe composé de trois toxicologues médicaux et d'un néphrologue a effectué la sélection des articles et la compilation des résultats. Le groupe a utilisé une méthode Delphi modifiée avec une discussion en personne entre les deux votes afin de déterminer les recommandations finales.

RÉSULTATS

Sur les 295 articles sélectionnés lors de la recherche initiale, seuls 24 ont été retenus. Il n'y avait qu'une seule étude randomisée, une étude observationnelle et vingt rapports de cas.^(10,11) Les cas choisis représentaient des intoxications aiguës, et les diverses thérapies extracorporelles étaient employées pour l'élimination du poison et non dans le cadre du traitement de l'insuffisance hépatique ou rénale qui peut survenir au cours de l'évolution des intoxications par l'acétaminophène. Il est intéressant de noter que, dans les rapports de cas retenus, la NAC avait été administrée aux patients pour traiter la plupart des intoxications mentionnées dans ces rapports.

Le groupe a catégorisé l'acétaminophène comme étant une substance dialysable. Par contre, la NAPQI n'ayant pas été mesurée, il est impossible de statuer sur l'impact de la quantité de métabolites toxiques qui pourraient être éliminés à l'aide des techniques d'épuration extracorporelle. Quelques études plus récentes ont démontré que la NAC était éliminée lors de la dialyse; il est alors important d'ajuster la dose durant le traitement d'épuration extracorporelle (1D).⁽¹²⁻¹⁴⁾

Les recommandations du groupe concernant l'emploi des méthodes d'épuration extracorporelle sont présentées dans le tableau 1. Dans ce tableau, il faut noter que l'indication principale d'épuration extracorporelle est la présence d'insuffisance mitochondriale ainsi que les concentrations d'acétaminophène susceptibles d'en résulter. La dose ingérée n'est pas un critère de dialyse. Le groupe émet par ailleurs une suggestion reflétant un moins large consensus (2D) que pour les autres indications concernant le critère unique de la concentration d'acétaminophène en l'absence de signes d'insuffisance mitochondriale pour des concentrations de moins de 6 620 µmol/L, qui, quant à elles, justifieraient la dialyse si la NAC n'était pas administrée.

L'hémodialyse est la méthode de choix (1D), suivie de l'hémo perfusion s'il est impossible de recourir à hémodialyse (1D). Les autres modalités sont non efficaces, excepté l'exsanguinotransfusion chez les nouveau-nés (2D).

Tableau 1 Recommandations en ce qui a trait à l'utilisation de la thérapie d'épuration extracorporelle dans le cas d'une intoxication par l'acétaminophène

Grade	Épuration	Concentrations [APAP]	Situation
1D	Oui	≥ 6 620 µmol/L (1 000 mg/L)	Si la NAC n'est pas administrée.
1D	Oui	≥ 4 630 µmol/L (700 mg/L)	ET état de conscience altéré, acidose métabolique et hyperlactatémie et NAC non administrée.
1D	Oui	≥ 5 960 µmol/L (900 mg/L)	ET état de conscience altéré, acidose métabolique et hyperlactatémie même si NAC administrée.
1D	Non	S. O.	En fonction de la dose ingérée si NAC administrée.
2D	Non	S. O.	En fonction de la dose ingérée même si NAC non administrée.
2D	Non	S. O.	Uniquement en fonction de la concentration de [APAP] si NAC administrée.
1D	Arrêt	S. O.	Lorsqu'il y a une amélioration de l'état clinique, peu importe la concentration de [APAP].

Légende : S. O. : sans objet APAP : acétaminophène NAC : n-acétylcystéine

CONCLUSION

Bien que les recommandations du groupe EXTRIP soient très claires, c'est-à-dire que la méthode à privilégier dans le traitement de l'intoxication par l'acétaminophène demeure la NAC, l'évidence actuelle laisse croire que le protocole courant ne serait pas suffisant dans les cas d'ingestions massives d'APAP (supérieures à 350 mg/kg). Afin de contrer l'insuffisance mitochondriale qui est très souvent fatale, il est donc utile au médecin traitant susceptible de faire face à ce type d'intoxication de pouvoir considérer très rapidement l'usage de thérapies d'épuration extracorporelle.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Sophie Gosselin
 Département de médecine d'urgence
 Hôpital Royal Victoria, local C4.67
 Centre universitaire de santé McGill
 687, avenue des Pins Ouest
 Montréal (Québec) H3A 1A1
 Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
 Télécopieur : 514 843-2852
 Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, *et al.* Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(8):856-67.
- 2) Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr., Bailey JE, Ford M. 2012 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(10):949-1229.
- 3) Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):95-106.
- 4) Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20(10):1058-63.
- 5) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319(24):1557-62.
- 6) Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(1):3-20.
- 7) Miners JO, Drew R, Birkett DJ. Mechanism of action of paracetamol protective agents in mice in vivo. *Biochem Pharmacol* 1984;33(19):2995-3000.
- 8) Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, *et al.* Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial* 2014;27(4):407-14.
- 9) Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, *et al.* The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(5):403-13.
- 10) Gazzard BG, Willison RA, Weston MJ, Thompson RP, Williams R. Charcoal haemoperfusion for paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1(3):271-5.
- 11) Higgins RM, Goldsmith DJ, MacDiarmid-Gordon A, Taberner D, Venning MC, Ackrill P. Treating paracetamol overdose by charcoal haemoperfusion and long-hours high-flux dialysis. *QJM* 1996;89(4):297-306.
- 12) Hernandez SH, Howland MA, Schiano T, Hoffman RS. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine during renal replacement therapies (RRTs). *Clin Toxicol* 2013;51(7):579.
- 13) Grunbaum AM, Kazim S, Ghannoum M, Kallai-Sanfacon MA, Mangel R, Villeneuve E, *et al.* Acetaminophen and n-acetylcysteine dialysance during hemodialysis for massive ingestion. *Clin Toxicol* 2013;51(4):270-1.
- 14) Sivilotti ML, Juurlink DN, Garland JS, Lenga I, Poley R, Hanly LN, *et al.* Antidote removal during haemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(9):855-63.