

Protocole surdosage de paracétamol adultes et enfants (PO/rectal/IV)

Clause de non-responsabilité : L'évaluation et le traitement restent de la responsabilité du médecin concerné. En cas de doute, consultez le Centre Antipoisons ou votre expert local.

Table de matière

1. Généralités.....	2
2. Toxicité.....	2
2.1. Physiopathologie.....	2
2.2. Dose toxique	2
2.3. Types d'exposition	3
2.3.1. Intoxication aiguë.....	3
2.3.2. Intoxication distribuée.....	3
2.3.3. Intoxication suprathérapeutique chronique.....	3
3. Diagnose	4
3.1. Tableau clinique de l' <i>intoxication aiguë</i> : évolution spontanée.....	4
3.2. Diagnostic(s) différentiel(s).....	4
3.3. Laboratoire	4
3.3.1. Concentration de paracétamol	4
3.3.2. Autres diagnostics.....	5
4. Types de surdosage avec indication.....	5
4.1. Surdosage aiguë de paracétamol	5
4.1.1. Présentation entre 0 et 8 heures	6
4.1.2. Présentation entre 8 et 24h.....	8
4.1.3 Présentation > 24 heures après l'ingestion	9
4.2. Surdosage échelonné de paracétamol (sur 2-24h)	10
4.3 Patients présentant une prise supra-thérapeutique chronique	12
4.4. Patients dont l'heure de prise/la dose sont inconnues	12
4.5. Libération prolongée/retardée.....	12
4.6. Surdosage intraveineux.....	12
4.7. Très forte dose d'intoxications au paracétamol.....	13
5. Thérapie	13
5.1. Antidote N-acétylcystéine	13
5.2. Schéma thérapeutique	13
5.3. Algorithme de traitement	14
6. INR et NAC	15
7. Transplantation hépatique	15
8. Dialyse	15
9. Populations spécifiques.....	15
9.1. Enfants ≤ 6 ans	15
9.2. Intoxication chez la femme enceinte ou allaitante	16
9.3. Obésité.....	17
10. Effets secondaires de NAC	17
11. Admission	17
12. Évaluation psychosociale.....	17
13. Conseil lors de la libération	18
14. Informations générales	18
15 Bibliographie	19
16. Liste des auteurs	20
17. Révisions.....	20
Information à l'intention des patients sur l'intoxication au paracétamol.....	21

1. Généralités

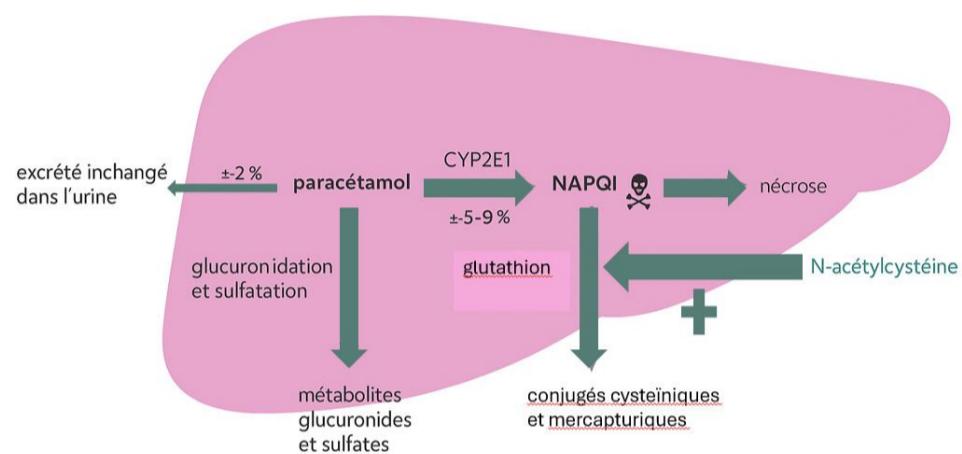
Le paracétamol, ou acetaminophen dans la littérature anglo-saxonne, a des propriétés analgésiques et antipyrrétiques en dosage thérapeutique, mais pas d'effet anti-inflammatoire. Il est censé agir en ayant un effet direct sur l'hypothalamus.

Ce protocole vise à optimiser le traitement des intoxications au paracétamol chez l'adulte et l'enfant. L'organigramme permet au médecin traitant d'amorcer et de suivre le traitement de manière rapide et adéquate⁽¹⁾.

2. Toxicité

2.1. Physiopathologie

En cas de surdosage de paracétamol, les deux principales voies de métabolisation du foie, la glucuronidation et la sulfatation, deviennent saturées. Ces voies sont normalement responsables de la majeure partie du métabolisme de l'acétaminophène. En conséquence, une plus grande quantité d'acétaminophène est traitée par une voie alternative : l'oxydation par le système cytochrome P450. Cela crée un excès de NAPQI (N-Acetyl-P-BenzoQuinone-Imine), qui est toxique pour les cellules hépatiques. Dans des circonstances normales, NAPQI est complètement lié au glutathion, ce qui le rend inoffensif. Cependant, lorsque le NAPQI est surproduit, le glutathion s'épuise, ce qui fait que le NAPQI toxique est insuffisamment lié et rendu inoffensif. (Figure 1).



CYP2E1 : cytochrome P450 2E1, NAPQI : N-acetyl-p-benzoquinone imine.

Figure 1. Métabolisme du paracétamol⁽²⁾

2.2. Dose toxique

Dose toxique	>150 mg/kg de poids corporel Pour adultes et enfants > 75 mg/kg en cas de facteurs de risque
Facteurs de risque (non exhaustifs) <i>NB1 : une maladie hépatique chronique sans consommation chronique d'alcool ne semble pas augmenter le risque⁽³⁾</i> <i>NB2 : les patients présentant un ou plusieurs de ces facteurs de risque peuvent avoir un faible apport en glutathion, ce qui peut entraîner une hépatotoxicité à une faible dose ou concentration de paracétamol, mais il n'existe pas de preuves claires à cet égard⁽⁴⁾</i>	1. Consommation chronique d'alcool, insuffisance hépatique 2. Patients ayant des réserves réduites de glutathion : malnutrition (anorexie), jeûne prolongé,... 3. Principalement co-consommation de médicaments inducteurs du CYP2E1 : par exemple l'isoniazide, la primidone, le phénobarbital, le millepertuis, la rifampicine ⁽⁵⁾

En cas de surdosage dans le contexte d'un (para)suicide, il devrait toujours y avoir un doute raisonnable sur la dose déclarée, et des investigations complémentaires sont recommandées.

Les patients ayant reçu des doses extrêmement élevées de paracétamol (> 30 grammes ou > 500 mg/kg) peuvent présenter une altération de la conscience et une acidose métabolique avec hyperlactatémie dans les huit heures suivant l'ingestion. Dans ce cas, ces symptômes sont causés par le paracétamol lui-même au lieu des métabolites. Ceci est probablement attribué à un dysfonctionnement mitochondrial et non à des lésions hépatiques. Un ajustement du traitement peut être nécessaire, voir 6.7 (3, 6, 7).

Si le patient présente une co-ingestion avec d'autres médicaments, les modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie doivent être prises en compte. En cas de doute, contactez le Centre Antipoisons ou un expert local.

2.3. Types d'exposition

Le surdosage intraveineux est abordé dans ce protocole dans un chapitre distinct, voir 4.6. Les types et les organigrammes décrits ci-dessous s'appliquent à l'absorption entérale. Cela comprend les administrations orales et rectales.

2.3.1. Intoxication aiguë

Le surdosage aigu implique une prise aiguë d'une dose toxique de paracétamol sur une période pouvant aller jusqu'à 2 heures.

2.3.2. Intoxication distribuée

On parle de surdosage échelonné lorsque la dose toxique est prise sur une période de plus de 2 heures.

2.3.3. Intoxication suprathérapeutique chronique

Le surdosage suprathérapeutique chronique se produit lorsque les patients dépassent les doses recommandées de paracétamol à des fins thérapeutiques pendant une période prolongée. Cela comprend :

- ≥ 10 g ou ≥ 200 mg/kg (selon le nombre le moins élevé) sur une période de 24 heures
- ≥ 12 g ou ≥ 300 mg/kg (selon le nombre le moins élevé) sur une période de 48 heures
- \geq dose thérapeutique quotidienne recommandée (≥ 60 mg/kg/24h et ≥ 4 g/jour) pendant plus de 48 heures chez les patients présentant des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements (22).

3. Diagnose

3.1. Tableau clinique de l' *intoxication aiguë* : évolution spontanée

Stade 1 (0-24 heures après l'ingestion)	Souvent asymptomatique, peut-être principalement des troubles gastro-intestinaux bénins tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales. Parfois léthargie, pâleur, transpiration.
Stade 2 (24-72 heures après l'ingestion)	Période latente. Asymptomatique. Parfois, douleur dans le quadrant supérieur droit (premiers signes d'hépatotoxicité).
Stade 3 (48 à 96 heures après l'ingestion)	Insuffisance hépatique. Symptômes de l'insuffisance hépatique : nausées, vomissements, malaise, anorexie, douleur du quadrant supérieure droite, hépatomégalie douloureuse, ictere, hypotension, troubles du métabolisme du glucose, troubles de la coagulation, encéphalopathie et coma. <i>Les symptômes sont généralement maximaux après 4 à 6 jours.</i>
Stade 4 (4 à 18 jours après l'ingestion)	Guérison ou mort. La récupération a généralement lieu <i>dans les 5 à 10 jours</i> , mais peut survenir plus tard en cas d'intoxications graves. La mort due à une nécrose hépatique fulminante survient généralement <i>4 à 18 jours après l'exposition</i> . La mort est souvent le résultat d'une ou plusieurs complications d'une défaillance multiviscérale telles que : SDRA, septicémie, collapsus cardiovasculaire, œdème cérébral ou saignement.

3.2. Diagnostic(s) différentiel(s)

De manière non exhaustive, il faut également penser à l'hépatite (infectieuse), au syndrome de Reye, à l'intoxication à l'Amanita phalloïdes, au choc hépatique et à l'ingestion d'autres substances hépatotoxiques.

Un traitement précoce empirique par NAC est également recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë indifférenciée, car la toxicité de l'acétaminophène est la principale cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays industrialisés.

3.3. Laboratoire

3.3.1. Concentration de paracétamol

1. Quantitatif pour l'apport aigu sur une période < 2 h
2. Qualitatif pour la présence à l'admission inconnue ou échelonnée

NB : le miroir (quantitatif) ne peut être utilisé qu'en cas d'intoxication aiguë (tous en < 2 h). Pour votre information : le Royaume-Uni utilise une consommation supérieure à < 1 heure, d'autres directives internationales presupposent < 2 h à < 8 h.

Les échantillons prélevés moins de 4 heures après le surdosage ne peuvent pas être interprétés avec précision et doivent être répétés après qu'au moins 4 heures se soient écoulées après l'ingestion.

3.3.2. Autres diagnostics

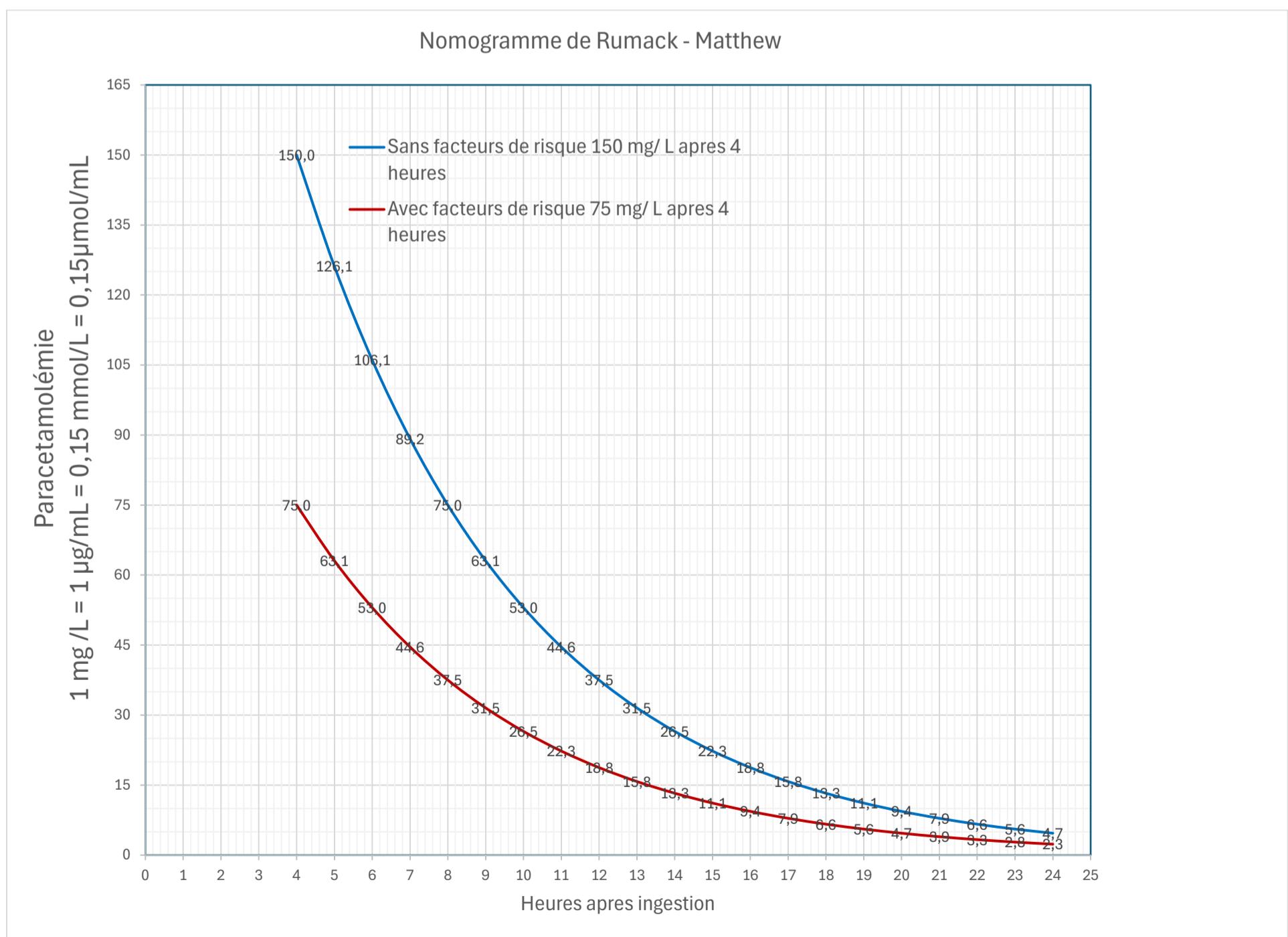
1. **Enzymes hépatiques** : l'élévation des transaminases sériques (AST, ALT) peut survenir dès 4 heures après l'ingestion. Un doublement des taux de transaminases après 24 heures indique un risque accru de lésions hépatiques irréversibles à la suite de la prise de paracétamol.
2. **Temps INR/Prothrombine (PT)** : Parfois, le PT/INR augmente avant que les enzymes hépatiques n'augmentent. Remarque : La NAC peut également entraîner une augmentation de 15 à 30 % de la NAC jusqu'à un INR maximal de 1,3⁽¹⁾ voir aussi 5.6. Une augmentation plus importante de l'INR ou une diminution du PT les jours 3 et 4 à plus de 180 secondes est un indicateur d'hépatotoxicité.
3. **Fonction rénale** : la créatinine, les électrolytes doivent être surveillés dès le départ car l'insuffisance rénale aigue peut se développer à la suite d'une intoxication au paracétamol.
4. **Glycémie** : compte tenu du risque d'hypoglycémie en cas d'intoxication grave
5. **Gaz du sang veineux** : pH, pCO₂, HCO₃⁻, lactate. Les patients ayant reçu des doses extrêmement élevées (> 30 grammes ou 500 mg/kg) peuvent présenter une altération de la conscience et une acidose métabolique avec hyperlactatémie dans les huit heures suivant l'ingestion.

4. Types de surdosage avec indication

4.1. Surdosage aiguë de paracétamol

Une surdose aiguë de paracétamol est définie comme une quantité totale ingérée sur une période allant jusqu'à 2 heures.

Pour déterminer à quel moment le traitement avec NAC doit être initié, des nomogrammes basés sur les nomogrammes de Rumack-Matthew (voir graphique 1)⁽¹⁰⁾ sont utilisés. Il s'agit de graphiques sur lesquels est tracé le résultat d'un dosage du paracétamol. Si la valeur est supérieure à la ligne, le traitement est commencé. La ligne commence à partir de 4 heures après l'admission, car la distribution est alors terminée, et se poursuit jusqu'à 24 heures après l'admission.



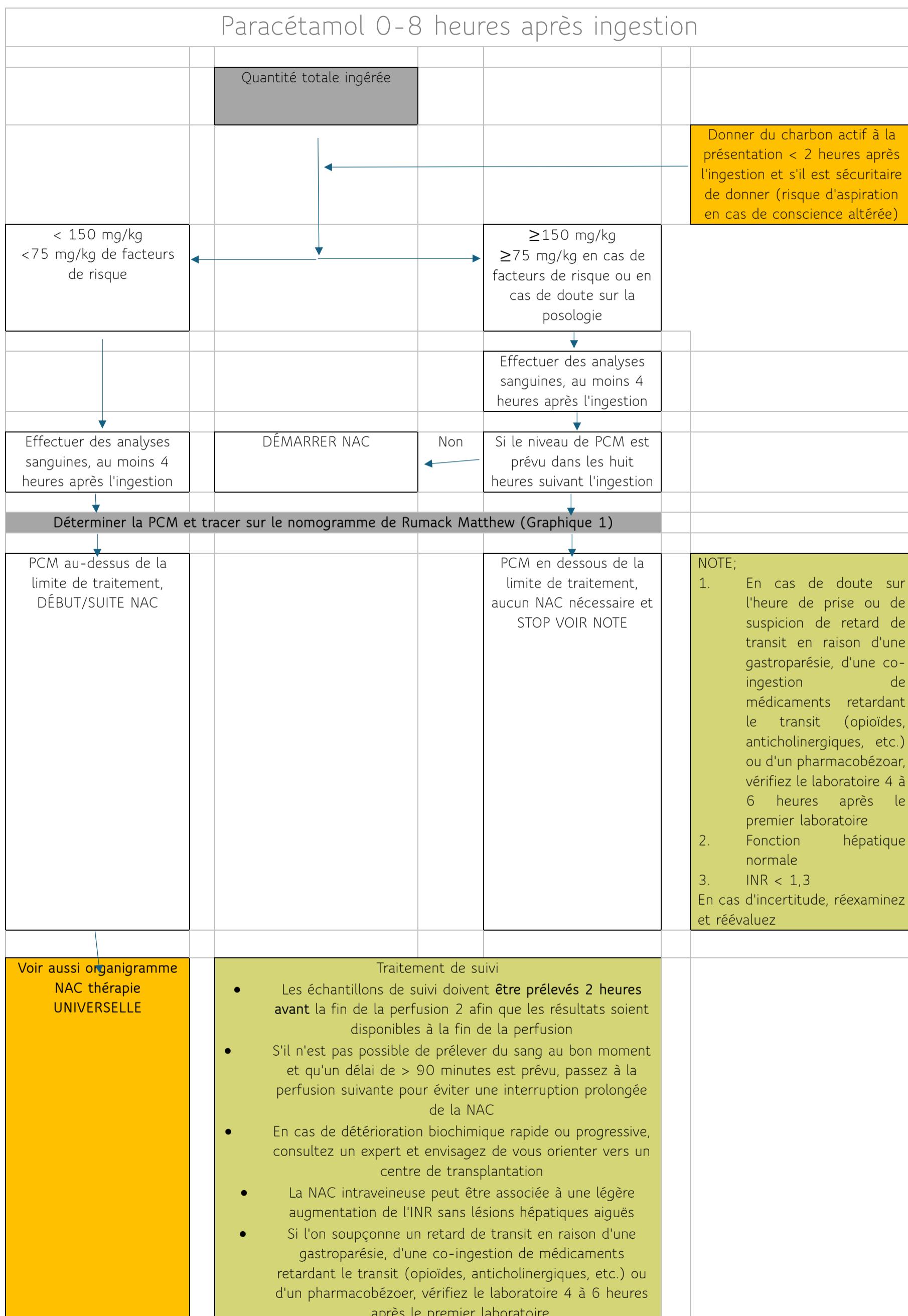
Graphique 1 : Nomogramme de Rumack-Matthew (unité de paracétamol : 1 mg/L)

Notes importantes :

- En cas de doute sur le moment de la prise, de telle sorte qu'il n'est pas clair si la concentration de paracétamol du patient est supérieure ou inférieure à la ligne du nomogramme, le patient sera traité par NAC. S'il n'y a pas de clarté sur le moment de la prise, traiter comme une surdose échelonnée (voir ci-dessous).
- Si le patient subit des tests biochimiques suggérant une lésion hépatique aiguë (p. ex., ALT supérieur à la limite supérieure de la normale), administrez de la NAC même si la concentration plasmatique d'acétaminophène est inférieure à la ligne de risque indiquée sur le nomogramme (en cas d'intoxication grave, l'ALT augmente rapidement et est généralement anormale lors de la première présentation à l'hôpital). Un taux d'ALT élevé peut également indiquer que la surdose a été prise plus tôt que ne le suggèrent les anamnèses.
- Le produit multiplicateur de l'ALT et de la concentration d'acétaminophène peut être utilisé en outre comme stratification du risque : les patients avec un produit de $< 1500 \text{ mg/L} \times \text{UI/L}$ ont très rarement développé une hépatotoxicité. Pour un produit d' $\geq 1500 \text{ mg/L} \times \text{UI/L}$, le NAC est toujours amorcé⁽¹¹⁾.
- Les patients présentant une élévation chronique de l'ALT peuvent ne pas nécessiter de traitement par NAC si l'ALT et l'INR n'ont pas changé de manière significative par rapport aux valeurs précédemment documentées. Ces cas doivent être discutés avec le Centre Antipoisons ou un expert local.
- Si le poids corporel est supérieur à 110 kg, calculer le nombre de mg NAC/kg comme étant de 110 kg (voir la section « populations particulières »).

4.1.1. Présentation entre 0 et 8 heures

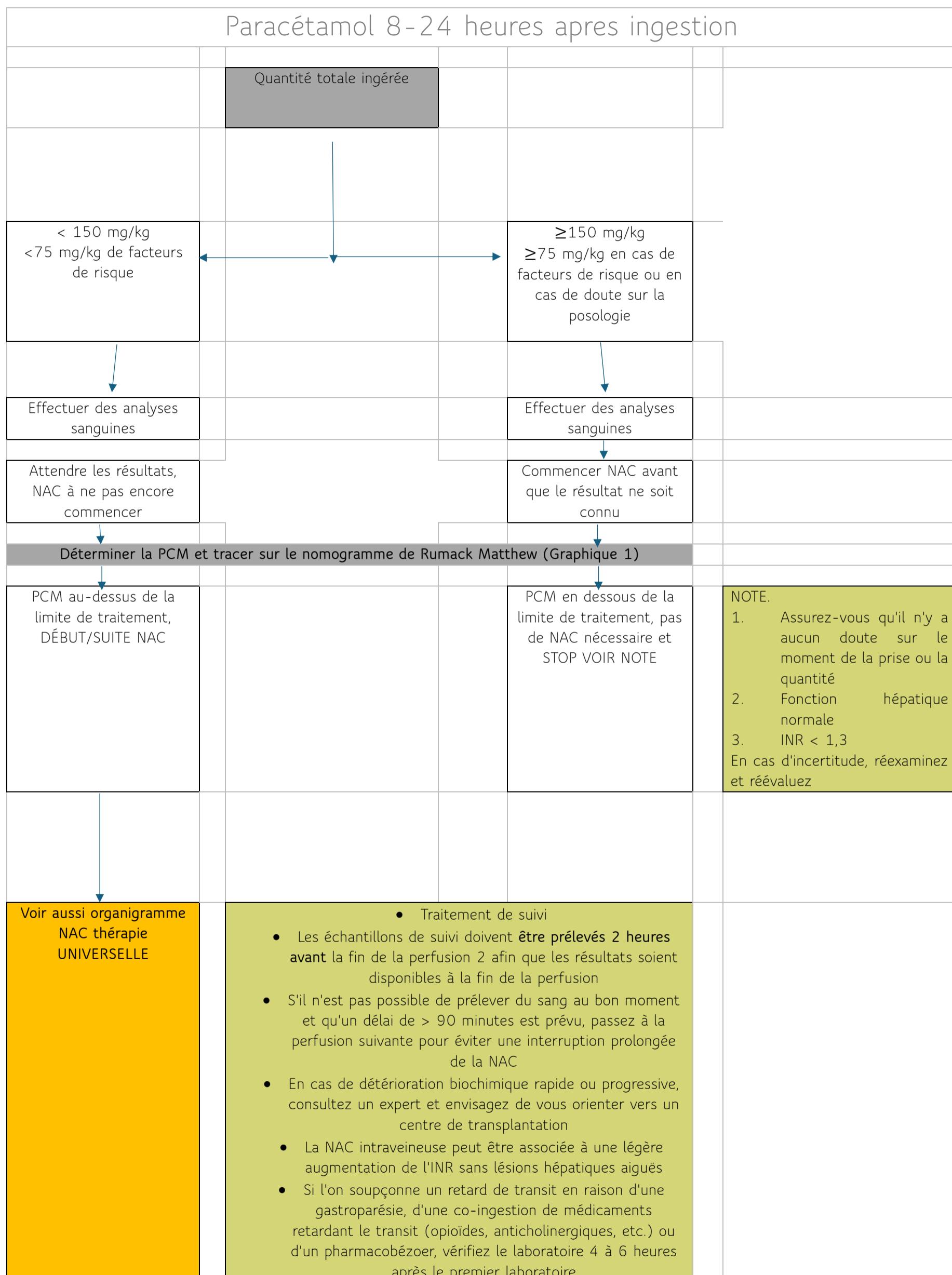
Lors de la présentation entre 0 et 8 heures après une surdose aiguë de paracétamol, l'**organigramme 1** sera suivi. Le traitement doit toujours être commencé dans les 8 heures suivant l'ingestion pour obtenir un effet protecteur maximal.



Organigramme 1 : Surdosage aigu de paracétamol 0-8h après l'ingestion. NAC = N-acétylcystéine, PCM = taux de paracétamol

4.1.2. Présentation entre 8 et 24h

Lors de la présentation entre 8 et 24 heures après une surdose aiguë de paracétamol, l'organigramme 2 sera suivi.

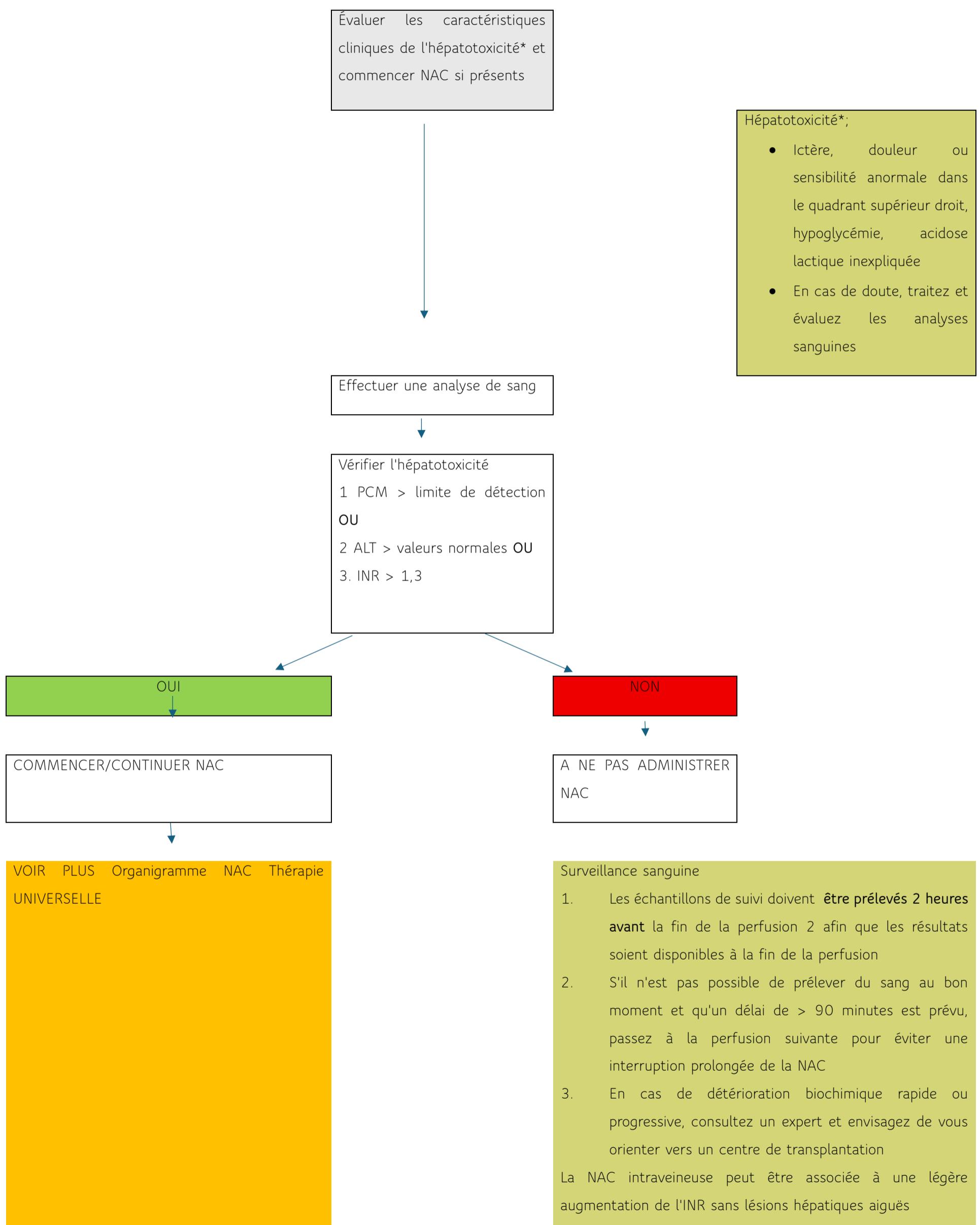


Organigramme 2: Surdosage aigu de Paracétamol 8-24h après l'ingestion. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = Taux de paracétamol

4.1.3 Présentation > 24 heures après l'ingestion

Lors de la présentation, plus de 24 heures après une surdose aiguë de paracétamol, l'**organigramme 3** sera suivi.

Paracétamol > 24 heures après ingestion



Organigramme 3: Surdosage aigu de paracétamol >24h après l'ingestion. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = taux de paracétamol

4.2. Surdosage échelonné de paracétamol (sur 2-24h)

On parle de surdosage échelonné lorsque la dose toxique est prise sur une période de plus de 2 heures.

En cas d'apport possible supérieur à 150 mg/kg/j (ou 75mg/kg/j en cas de facteurs de risque) étalé sur plus de 2 heures, la NAC est initiée. Un taux de paracétamol ici est **qualitatif** et ne peut pas être tracé sur le nomogramme de Rumack-Matthew. En cas de surdosage léger (<150 mg/kg) pendant plusieurs jours, la toxicité hépatique sera estimée par des tests de laboratoire, voir 6.3 pour une prise suprathérapeutique répétée.

Une hépatotoxicité cliniquement significative avec une prise échelonnée d'acétaminophène est **peu probable** si au moins 4 heures après la prise la plus récente d'acétaminophène :

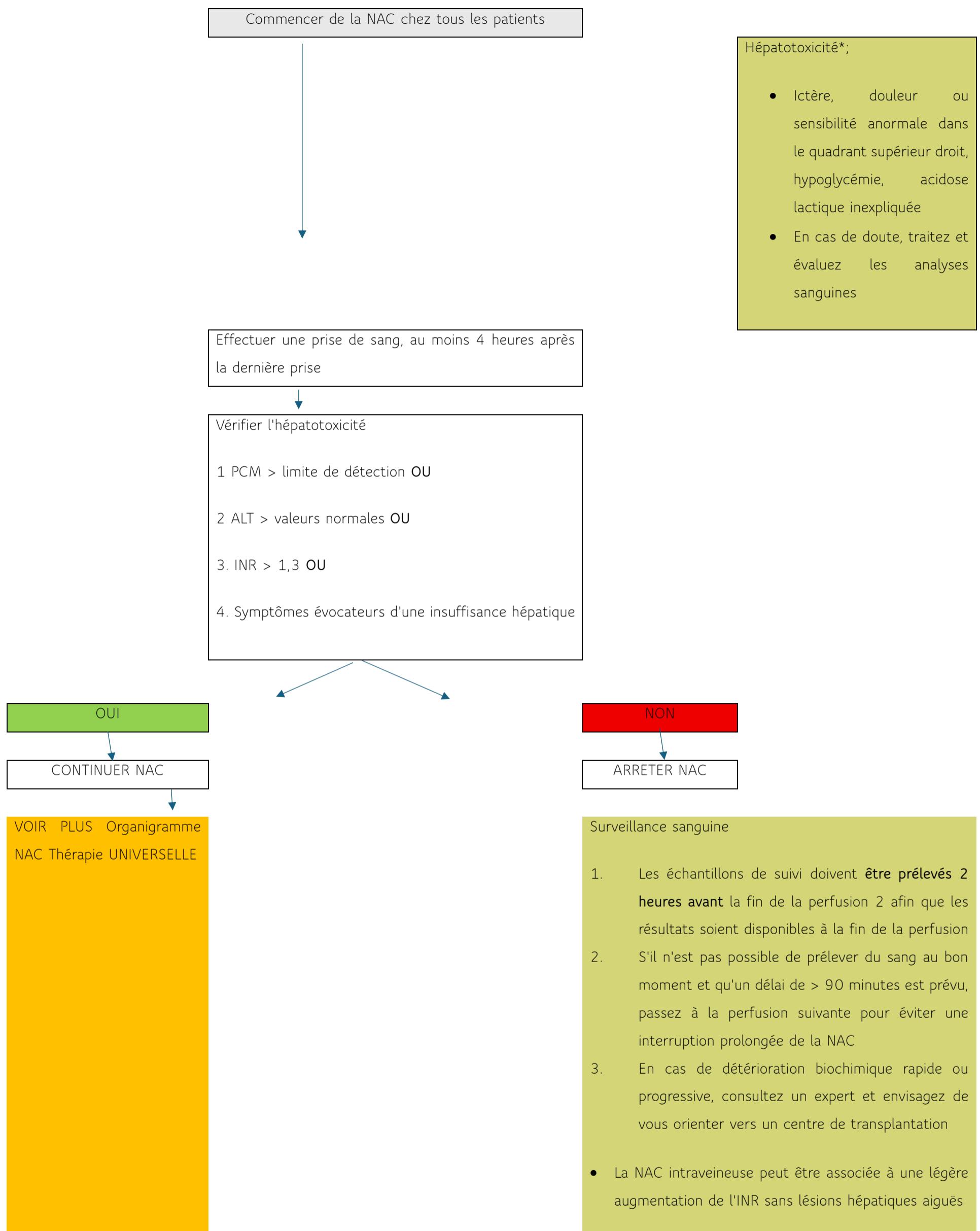
- la concentration de paracétamol est indétectable (= est inférieure à 5 mg/L), ET
- l'ALT se situe dans la plage normale, ET
- l'INR est de 1,3 ou moins, ET
- Le patient ne présente aucun symptôme évocateur d'une lésion hépatique : douleur abdominale ou sensibilité dans le quadrant supérieur droit, nausées, vomissements, ictère, impression de malaise ou modifications de l'état mental.

La NAC ne doit pas être commencée ou peut être interrompue chez les patients qui répondent aux quatre critères ci-dessus.

Si l'un des quatre critères ci-dessus n'est pas rempli, suivez **l'organigramme 4** pour une intoxication échelonnée au paracétamol.

Le nomogramme de Rumack-Matthew ne peut pas être utilisé pour cette présentation

Surdosage échelonné de paracétamol (sur > 2 heures)



Organigramme 4: Surdosage échelonné de paracétamol > 2h. NAC = N-acetylcysteïne, PCM = taux de paracétamol

4.3 Patients présentant une prise supra-thérapeutique chronique

Le surdosage supraphérapeutique chronique se produit lorsque les patients dépassent les doses recommandées de paracétamol à des fins thérapeutiques sur une période prolongée, voir 2.3.3.

En cas de prise supraphérapeutique répétée, il y a des prises multiples sur une période de 24 heures ou plus⁽¹⁾. Les concentrations sériques de paracétamol se situent souvent dans la plage thérapeutique des surdoses chroniques, et les concentrations ne sont pas corrélées avec la toxicité comme dans les surdoses aiguës. Par conséquent, le nomogramme ne peut pas être utilisé. Le plus important est alors d'évaluer le risque d'hépatotoxicité en fonction de la quantité ingérée et du tableau clinique et dans un second temps l'examen de laboratoire.

Début du traitement par NAC:

Si une dose maximale de plus de 150 mg/kg (ou 75 mg/kg en cas de facteurs de risque) a été dépassée au cours d'une période de 24 heures : vérifiez les tests de laboratoire ci-dessus au moins 4 heures après la dernière prise de paracétamol. Les concentrations plasmatiques d'acétaminophène avant ce point ne peuvent pas être interprétées.

Le produit multiplicateur de l'ALT et de la concentration d'acétaminophène peut être utilisé en outre comme stratification du risque : les patients avec un produit de <1500 mg/L x UI/L ont très rarement développé une hépatotoxicité. Avec un produit de ≥ 1500 mg/L x UI/L, la NAC est toujours commencée^(4,5).

L'acetylcystéine doit être instaurée si le patient présente des symptômes ou si les résultats de laboratoire indiquent un risque d'hépatotoxicité.

Il y a peu de risque d'hépatotoxicité cliniquement significative si au moins 4 heures après la dernière prise d'acétaminophène:

- la concentration de paracétamol est indétectable ET
- l'ALT se situe dans la plage normale, ET
- l'INR est inférieur ou égal à 1,3, ET
- Le patient ne présente aucun signe clinique évocateur d'une lésion hépatique : douleur abdominale ou sensibilité dans le quadrant supérieur droit, nausées, vomissements, ictere, impression de malaise ou modifications de l'état mental.

Un traitement précoce empirique par NAC est également recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë indifférenciée, car la toxicité de l'acétaminophène est la principale cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays industrialisés.

Le nomogramme de Rumack-Matthew ne peut pas être utilisé pour cette présentation

4.4. Patients dont l'heure de prise/la dose sont inconnues

Si l'on n'est pas sûr à 100 % que 150 mg/kg (/jour) (ou 75 mg/kg en cas de facteurs de risque) ont été pris < ou que l'heure est inconnue, commencer la NAC et faire les tests de laboratoire à l'admission.

Le produit multiplicateur de l'ALT et de la concentration d'acétaminophène peut être utilisé en outre comme stratification du risque : les patients avec un produit de <1500 mg/L x UI/L ont très rarement développé une hépatotoxicité. Avec un produit de ≥ 1500 mg/L x UI/L, la NAC est toujours en cours⁽¹²⁾.

Le nomogramme de Rumack-Matthew ne peut pas être utilisé pour cette présentation

4.5. Libération prolongée/retardée

En cas d'absorption ou de libération retardée due, par exemple, à la co-ingestion d'opiacés ou d'anticholinergiques ou à la prise de paracétamol à action prolongée (non enregistré en Belgique), le charbon actif peut être envisagé jusqu'à 4 à 6 heures après l'ingestion⁽¹²⁾. Il est également conseillé de faire un deuxième dosage 4 à 6 heures après un premier dosage de paracétamol. En raison de l'admission retardée, il peut arriver que la première détermination soit encore en dessous de la courbe, mais que la seconde soit au-dessus ; dans ce cas, le traitement est toujours indiqué.

Le produit multiplicateur de l'ALT et de la concentration d'acétaminophène peut être utilisé en outre comme stratification du risque : les patients avec un produit de <1500 mg/L x UI/L ont très rarement développé une hépatotoxicité. Pour un produit d' ≥ 1500 mg/L x UI/L, le NAC est toujours commencé⁽¹³⁾.

4.6. Surdosage intraveineux

En cas d'administration IV unique de plus que la dose quotidienne de 60 mg/kg, un traitement par NAC est instauré⁽²³⁾.

4.7. Très forte dose d'intoxications au paracétamol

En cas de surdosage très grave, un membre du personnel de médecine d'urgence et/ou de soins intensifs doit toujours être impliqué à un stade précoce. Avec des concentrations sériques de paracétamol de 300 mg/L ou avec un apport de >30 grammes ou 500 mg/kg de paracétamol, il y a un surdosage très élevé.

Dans ces cas, il peut être nécessaire de s'écartier du traitement standard, et la politique est toujours discutée avec un toxicologue expert. Entre autres choses, la demi-vie du paracétamol peut être prolongée, ce qui permet d'administrer du charbon actif plus de quatre heures après l'ingestion, et un traitement approprié (NAC, dialyse, fomépizole) peut être envisagé.

5. Thérapie

5.1. Antidote N-acétylcystéine

La NAC (N-acétylcystéine) agit comme un précurseur du glutathion, reconstituant l'approvisionnement en glutathion et également comme un substitut de celui-ci en liant directement le NAPQI (voir Figure 1). De plus, il stimule la voie métabolique par sulfatation, ce qui entraîne une réduction de la production de NAPQI. Le plus grand effet est obtenu lorsque le traitement est commencé tôt, idéalement dans les 8 heures suivant la prise de paracétamol. Une administration ultérieure, même en cas de lésions hépatiques existantes, est également utile mais moins efficace. La demi-vie de la NAC est d'environ 6 heures⁽¹⁹⁾.

5.2. Schéma thérapeutique

Le précédent schéma thérapeutique de 21 heures (Prescott) a été remplacé par le « protocole SNAP Scottish and Newcastle Acetylcysteine (pour l'empoisonnement au paracétamol) », en raison de son profil d'innocuité favorable, de la réduction des effets secondaires et de la durée du traitement plus courte.^(8,9) Voir la section 13 pour plus d'informations. Tableau 1. compare les deux schémas thérapeutiques.

	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose répétée
Prescott Schéma 3 doses 21 heures	15-60 min 150 mg/kg dans 200 ml de glucose 5 %	4 heures 50 mg/kg dans 500 ml de glucose 5 %	16 heures 100 mg/kg dans 1000 ml de glucose 5 %	16 heures 100 mg/kg dans 1000 ml de glucose 5 %
SNAP Schéma 2 doses 12 heures	2 heures 100 mg/kg dans 200 ml de glucose 5 %	10 heures 200 mg/kg dans 1000 ml de glucose 5 %		10 heures 200 mg/kg dans 1000 ml de glucose 5 %

Tableau 1. Comparaison entre le schéma thérapeutique de Prescott et celui de SNAP

Dans le protocole SNAP, il est crucial que le traitement par NAC soit terminé après 12 heures seulement si les critères stricts d'arrêt sont remplis.

Si ces critères ne sont pas remplis, il existe un risque de toxicité hépatique et un traitement supplémentaire est nécessaire. Cela implique 10 heures supplémentaires de NAC, ce qui donne une durée totale de traitement d'au moins 22 heures (500 mg/kg) et se rapproche de la durée du régime Prescott antérieur dans ce cas.

5.3. Algorithme de traitement

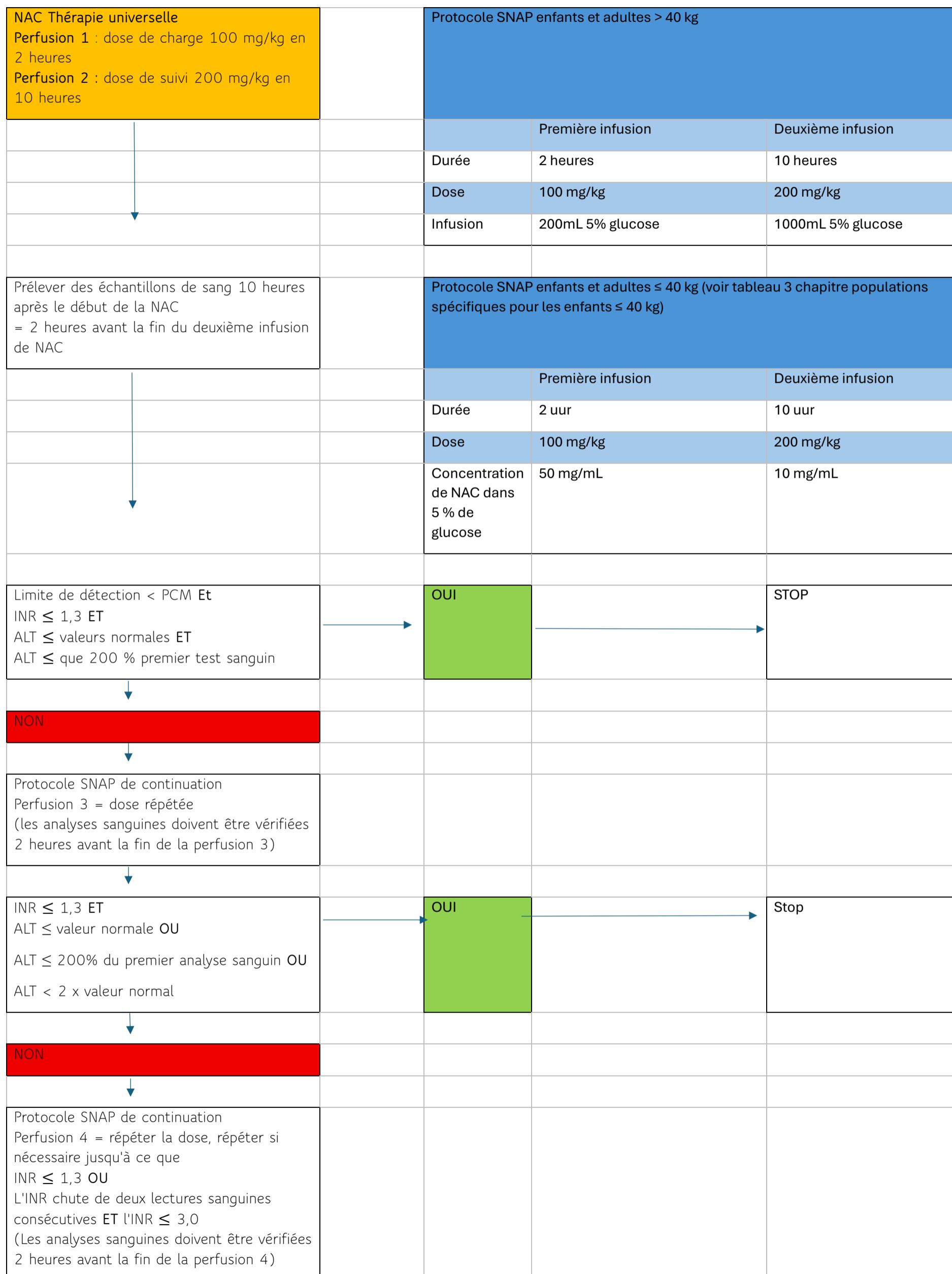


Figure 2. Algorithme de traitement NAC universel

6. INR et NAC

Le surdosage d'acétaminophène et le traitement par NAC peuvent entraîner une augmentation de l'INR, même sans lésions hépatiques.

Les patients qui ne répondent pas aux critères de poursuite du schéma NAC dans le laboratoire du control, mais qui présentent une légère augmentation de l'INR (de 0,4 ou moins) et une valeur ALT normale, peuvent toujours être éligibles pour une libération.

Chez les patients asymptomatiques présentant une augmentation plus importante de l'INR (de 0,5 ou plus) et une valeur ALT normale et un taux d'acétaminophène indétectable au laboratoire témoin après la deuxième poche de perfusion, le traitement par NAC sera arrêté et l'INR et l'ALT doivent être vérifiés à nouveau après 4 à 6 heures. Après cette période d'observation de 4 à 6 heures sans NAC, un libération peut être envisagé si les critères suivants sont remplis : l'INR reste le même ou diminue ET la valeur ALT est inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale.

Si ces critères ne sont pas remplis, le traitement par NAC doit être repris en tant que troisième perfusion.

7. Transplantation hépatique

En cas d'intoxication sévère au paracétamol, une consultation précoce en réanimation est indispensable, notamment en cas de signes d'insuffisance hépatique. Les critères du King's College sont utilisés pour identifier les patients qui pourraient avoir besoin d'une greffe de foie, toujours en consultation avec un hépatologue et un centre de transplantation :

- pH < 7,3
- encéphalopathie > grade 2 et créatinine > 3,4 mg/dL et INR > 6,5
- Lactate > 3,5 mmol/L à l'admission
- Lactate > 3,0 mmol/L 24 heures après l'ingestion

Dans ce cas, consultez toujours un centre de transplantation ou orientez-vous vers celui-ci.

8. Dialyse

Si l'hémodialyse (de préférence l'hémodialyse intermittente) est envisagée pour des raisons autres qu'une intoxication au paracétamol, il est important de savoir que la NAC est également éliminée pendant la dialyse.

La dialyse peut être envisagée à une concentration de paracétamol > 900 mg/L, en association avec une altération de l'état mental, une acidose métabolique et une augmentation du lactate. Dans ce cas particulier, la dose d'entretien de NAC doit être doublée. Le présent avis se fonde sur les recommandations de la [Extripp groupe de recherche](#).

9. Populations spécifiques

9.1. Enfants \leq 6 ans

Les conseils ci-dessous peuvent toujours être appliqués en consultation avec un expert en toxicologie, mais le début du traitement standard ne doit pas être retardé en cas de présentations graves ou tardives (>2 heures). Les néonates jusqu'à 3 mois sont toujours consultés par un néonatalogiste, un intensiviste pédiatrique et/ou un expert en toxicologie.

- Si, en cas d'ingestion aiguë (< 2 heures), l'enfant a ingéré moins de 150 mg/kg, il est peu probable qu'une toxicité grave se produise. En l'absence de symptômes, ils n'ont pas besoin de rester à l'hôpital et aucun autre test n'est nécessaire. Le paracétamol est alors évité dans les 24 heures suivantes.
- L'approche pour les enfants \leq de 6 ans est globalement la même que pour les adultes. La principale différence est qu'il est recommandé de déterminer le paracétamol et l'ALT/AST chez ces jeunes enfants qui ont pris un surdosage suprathérapeutique échelonné de plus de 100 mg/kg/jour pendant plus de 2 jours (chez l'adulte, cette limite est de 150 mg/kg).
- Pour les enfants dont l'apport suspecté est de > 150 mg/kg, suivre l'organigramme approprié ⁽⁴⁾ comme pour les adultes.

- Pour les enfants (jusqu'à 40 kg), la même posologie et la même méthode d'administration sont utilisées que pour les adultes. Cependant, la quantité de liquide intraveineux est ajustée en fonction du poids pour éviter le risque de surcharge liquidienne (Tableau 2 ; Basé sur Het Kinderformularium, <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/161/acetylcysteine>)

SNAP-protocole	1ère infusion			2ème infusion		Perfusion(s) de suivi			
Médicament	N-Acetylcysteine (NAC), Lysomucil® = 300mg/3mL								
Durée de l'infusion	2 heures			10 heures		10 heures			
Dose	100 mg/kg NAC			200 mg/kg NAC		200 mg/kg NAC			
Concentration de l'infusion	50 mg/mL			10 mg/mL		10 mg/mL			
Préparation	20 mL = 10 mL de Lysomucil® + 10 mL de solution de glucose à 5 %	40 mL = 20 mL de Lysomucil® + 20 mL de solution de glucose à 5 %	80 mL = 40mL Lysomucil® + 40 mL van 5% glucose oplossing	500 ml = 50 ml de Lysomucil® + 450 ml de solution de glucose à 5 %	100 ml = 100 ml de Lysomucil® + 900 ml de solution de glucose à 5 %	500 ml = 50 ml de Lysomucil® + 450 ml de solution de glucose à 5 %	100 ml = 100 ml de Lysomucil® + 900 ml de solution de glucose à 5 %		
Poids	Total Volume	Vitesse d'infusion		Total Volume	Vitesse d'infusion	Total Volume	Vitesse de infusion		
kg	mL	mL/h		mL	mL/h	mL	mL/h		
3	6	3		60	6	60	6		
4	8	4		80	8	80	8		
5	10	5		100	10	100	10		
6	12	6		120	12	120	12		
7	14	7		140	14	140	14		
8	16	8		160	16	160	16		
9	18	9		180	18	180	18		
10-14	24	12		240	24	240	24		
15-19	34	17		340	34	340	34		
20-24	44	22		440	44	440	44		
25-29	54	27		540	54	540	54		
30-34	64	32		64	64	64	64		
35-40	74	37		740	74	740	74		
Source ; het Kinderformularium; https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/161/acetylcysteine).									
En poids, regardez le volume total dont vous avez besoin : 20/40/80 ml ou 500/100 ml pour préparer									

Tableau 2; Administration de la NAC chez les jeunes enfants

9.2. Intoxication chez la femme enceinte ou allaitante

- Le traitement par NAC ne doit pas être interrompu en raison de la grossesse. Le traitement d'un surdosage de paracétamol doit être le même que pour la patiente non enceinte ⁽¹³⁾.
- Le passage transplacentaire de la NAC n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Cependant, un début de traitement retardé entraîne un risque plus élevé d'avortement spontané et de mort fœtale. La NAC n'est pas considérée comme tératogène ⁽¹⁴⁾.
- Calcul des doses : chez les patientes enceintes, la dose toxique d'acétaminophène est calculée à partir du poids de la patiente avant la grossesse. La dose de NAC sera calculée à partir du poids réel de la patiente pendant la grossesse, jusqu'à un poids corporel maximal de 110 kg.
- Il n'y a pas d'information disponible sur l'utilisation de l'acétylcystéine pendant l'allaitement. Pour prévenir l'exposition du bébé, les mères qui allaitent peuvent envisager de tirer leur lait et de jeter leur lait pendant 30 heures après l'arrêt du traitement par NAC ⁽²⁴⁾.

9.3. Obésité

Chez tout patient pesant plus de 110 kg, la dose toxique et la dose de NAC seront calculées sur la base d'un poids corporel maximal de 110 kg.

10. Effets secondaires de NAC

Les effets secondaires les plus courants sont des symptômes bénins tels que des nausées, des vomissements et des éruptions cutanées, qui sont traités de manière symptomatique.

Il est rare qu'une réaction anaphylactoïde s'accompagne d'urticaire, de bronchospasme, d'oedème de Quincke et d'une hypotension et, exceptionnellement, d'un collapsus. Ces réactions anaphylactoïdes (= pas de véritable allergie) sont liées à la dose mais sont traitées en grande partie de la même manière qu'une véritable anaphylaxie. NAC peut être redémarré après la résolution à mi-vitesse.

La NAC est plus susceptible de provoquer des effets secondaires si les concentrations d'acétaminophène sont faibles ou absentes⁽²⁰⁾. Les effets secondaires sont également plus probables chez les asthmatiques et les patients ayant des antécédents familiaux d'allergie. Des antécédents de réactions anaphylactoïdes ne sont PAS une contre-indication à la NAC intraveineuse chez les patients surdosés en acétaminophène où un traitement antidotique est cliniquement indiqué. Un traitement prophylactique par des antihistaminiques peut être envisagé dans cette situation.

Traitement des patients présentant une réaction anaphylactoïde à la NAC:

1. Arrêtez temporairement la NAC. Cette étape peut être suffisante.
2. Envisagez un antihistaminique H1 et éventuellement un aérosol de salbutamol pour le bronchospasme. L'adrénaline peut être nécessaire en cas de réaction anaphylactoïde sévère.
3. Il est essentiel que la perfusion de NAC soit redémarrée une fois que la réaction s'est dissipée. Envisagez de ralentir (= diviser par deux) le débit de perfusion.
4. Autres mesures thérapeutiques de soutien en fonction de l'état clinique du patient.

11. Admission

Le protocole de traitement standard de la NAC peut être mis en place dans n'importe quelle unité de soins. Lors de la première perfusion, le patient est contrôlé régulièrement. Comme la plupart des patients se présentent aux urgences, les traitements y seront administrés le plus souvent.

Un transfert à d'autres services peut avoir lieu dans les circonstances suivantes :

- Soins intensifs:
 - Surdosage grave d'acétaminophène avec nécessité possible de dialyse ou de soutien intensif avec une surveillance plus invasive et un soutien étendu des organes (p. ex. Neuromonitoring, dialyse, vasopression, ...).
 - Signes évocateurs d'une insuffisance hépatique aiguë : impact sur l'INR et l'ALT > 10xLSN
 - Agressivité / agitation avec besoin de sédation.
 - Intoxication concomitante ou pathologie nécessitant une admission à l'unité de soins intensifs.
- Urgences psychiatriques:
Nécessité d'une évaluation psychiatrique : après la fin du traitement par NAC ou libération somatique. Si seul un test sanguin de contrôle tardif est nécessaire après quelques heures, le transfert peut déjà être envisagé. En consultation, cette prise de sang peut tout de même être rapportée aux urgences.
- Gastro-enterologie:
Admission anticipée de > 24 heures sans qu'il soit nécessaire de recourir à des soins intensifs.

12. Évaluation psychosociale

Une évaluation psychiatrique et une évaluation de l'innocuité doivent être effectuées pour toute auto-intoxication non accidentelle.

13. Conseil lors de la libération

Tous les patients doivent être invités à retourner à l'hôpital s'ils développent des symptômes de vomissements, de douleurs abdominales et/ou d'ictère.

- Après une seule prise aiguë de paracétamol au cours de laquelle les patients ne répondaient pas aux critères de traitement par NAC, le paracétamol doit être évité pendant les 12 premières heures.
- Lorsque le traitement par NAC a été arrêté conformément au protocole, mais que le patient présente une anomalie permanente de la fonction hépatique, on s'attend à ce que le patient ait une fonction hépatique normale dans les 2 semaines. Pendant cette période de 2 semaines, il est préférable d'éviter de prendre du paracétamol.
- Les patients dont la fonction hépatique est normale après un traitement par NAC peuvent reprendre leur traitement à l'acétaminophène.

Fournissez au patient une fiche d'information pour le patient (voir pièce jointe/lien). Si le patient revient après l'évaluation et sa libération, traitez-le comme vous le feriez pour une nouvelle présentation.

14. Informations générales

Le protocole SNAP de 12 heures avec une dose ajustée de NAC s'est avéré sûr et efficace. Ce protocole a été développé au Royaume-Uni pour réduire les problèmes liés aux effets secondaires de la NAC, raccourcir la durée du traitement et prévenir les erreurs de médication avec le calendrier de Prescott. Entre autres choses, le protocole SNAP entraîne beaucoup moins d'effets secondaires^(20,21), tels que des réactions anaphylactoïdes et des vomissements, ce qui réduit la nécessité d'interrompre le traitement.

De plus, le protocole est tout aussi efficace pour prévenir les lésions hépatiques que les traitements précédents avec une durée plus longue et des doses plus élevées. Pour les patients sans preuve de toxicité hépatique, une durée de traitement plus courte est importante, car elle entraîne une durée d'hospitalisation plus courte. Ceci est particulièrement souhaitable pour les patients souffrant de problèmes psychiatriques. De plus, des temps de traitement et d'hospitalisation plus courts permettent de réaliser des économies⁽¹⁵⁾. Le protocole SNAP original est basé sur une limite de traitement à 100 mg/kg, alors que dans le passé, ces patients n'étaient pas traités dans des pays en dehors du Royaume-Uni selon le calendrier précédent ; il a été décidé de ne pas adopter cette limite de traitement pour le moment car elle conduirait à un trop grand nombre de traitements inutiles, sur la base d'un échantillon dans le cadre belge⁽²¹⁾. D'autre part, les facteurs de risque sont toujours pris en compte ici, de sorte qu'une limite de traitement plus basse est observée chez ces patients^(4,5).

15 Bibliographie

1. Monographie de la [NVIC](#), NVZA. Toxicologie.org. Paracetamol monografie versie 5/ 4 december 2024.
2. van der Meulen M, Movig KLL, Schuinder RJ, Masselink JB, Mian P. De complexe interactie tussen paracetamol en ethanol. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1748.
3. Geneesmiddelen bij levercirrose. Accessed May 15, 2025.
<https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/paracetamol/>
4. Caparrotta, T. M., Antoine, D. J., & Dear, J. W. (2018). Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. In European Journal of Clinical Pharmacology (Vol. 74, Issue 2, pp. 147–160). Springer Verlag.
5. Kalsi, S. S., Wood, D. M., Waring, W. S., & Dargan, P. I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? In Open Access Emergency Medicine (Vol. 3, pp. 69–76).
6. Bateman DN. Large paracetamol overdose—Higher dose acetylcysteine is required. Br J Clin Pharmacol. 2023; 89(1): 34–38.
7. Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. In Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology (Vol. 19, Issue 5, pp. 297–317). Taylor and Francis Ltd.
8. Pettie, J. M., Caparrotta, T. M., Hunter, R. W., Morrison, E. E., Wood, D. M., Dargan, P. I., Thanacoody, R. H., Thomas, S. H. L., Elamin, M. E. M. O., Francis, B., Webb, D. J., Sandilands, E. A., Eddleston, M., & Dear, J. W. (2019). Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. EClinicalMedicine, 11, 11-17.
9. Thanacoody, H. K. R., Gray, A., Dear, J. W., Coyle, J., Sandilands, E. A., Webb, D. J., Lewis, S., Eddleston, M., Thomas, S. H. L., & Bateman, D. N. (2013). Scottish and Newcastle Antiemetic Pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). BMC Pharmacology and Toxicology, 14.
10. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics. 1975 Jun;55(6):871-6. PMID: 1134886.
11. Roberts, D. M., & Buckley, N. A. (2008). Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. Medical Journal of Australia, 188(5), 310–311. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01629>.
12. Yau, C. E., Chen, H., Lim, B. P. Y., Ng, M., Ponampalam, R., Lim, D. Y. Z., ... Ho, A. F. W. (2022). Performance of the paracetamol-aminotransferase multiplication product in risk stratification after paracetamol (acetaminophen) poisoning: a systematic review and meta-analysis. Clinical Toxicology, 61(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2152350>.
13. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. Obstet Gynecol. 1989 Aug;74(2):247-53. PMID: 2748061.
14. Selden BS, Curry SC, Clark RF, Johnson BC, Meinhart R, Pizziconi VB. Transplacental transport of N-acetylcysteine in an ovine model. Ann Emerg Med. 1991 Oct;20(10):1069-72. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81354-x. PMID: 1928876.
15. Humphries, C., Roberts, G., Taheem, A., Abdel Kader, H., Kidd, R., & Smith, J. (2023). SNAPTIMED study: Does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? Emergency Medicine Journal, 40(3), 221–223. <https://doi.org/10.1136/emermed-2021-212180>.
16. <https://www.uzgent.be/sites/default/files/2021-06/intox%20paracetamol%20-%20guidelines%20AustrNieuw%20Zeel%202016.pdf>
17. [ACETAMINOPHEN \(PARACETAMOL\) | extrip-workgroup](#)
18. Belgisch antigifcentrum, <https://www.antigifcentrum.be/medische-professionals/artikels-voor-medische-professionals/behandeling-van-paracetamol-intoxicaties>
19. Goldfrank, Lewis R. et al. Goldfrank's toxicologic emergencies, p. 525, New York: McGraw-Hill, ISBN 9780071437639
20. Yarema, M., Chopra, P., Sivilotti, M. L. A., Johnson, D., Nettel-Aguirre, A., Bailey, B., Victorino, C., Gosselin, S., Purssell, R., Thompson, M., Spyker, D., & Rumack, B. (2018). Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. Journal of Medical Toxicology, 14(2), 120–127. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0653-9>
21. Bateman, D. N., Carroll, R., Pettie, J., Yamamoto, T., Elamin, M. E. M. O., Peart, L., Dow, M., Coyle, J., Cranfield, K. R., Hook, C., Sandilands, E. A., Veiraiah, A., Webb, D., Gray, A., Dargan, P. I., Wood, D. M., Thomas, S. H. L., Dear, J. W., & Eddleston, M. (2014). Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. In British Journal of Clinical Pharmacology (Vol. 78, Issue 3, pp. 610–618). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.12362>
22. Chiew, A. L., Reith, D., Pomerleau, A., Wong, A., Isoardi, K. Z., Soderstrom, J., & Buckley, N. A. (2020). Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Medical Journal of Australia, 212(4), 175–183. <https://doi.org/10.5694/mja2.50428>
23. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/intravenous-paracetamol-perfalgan-risk-of-accidental-overdose>.

24. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006.2019 Feb 7

16. Liste des auteurs

Ph. L. van Mierop, Hôpital général Groeninge, Courtrai

Dr. C. Lyphout, Hôpital universitaire de Gand, Gand

Ph. J. Moens, Centre Antipoisons, Bruxelles

Dr. Ph. K. Croes, , Hôpital général Groeninge, Courtrai

Dr. K. Anseeuw, Ziekenhuis Aan de Stroom, Anvers

17. Révisions

Information à l'intention des patients sur l'intoxication au paracétamol

Vous avez reçu cette lettre parce que vous avez été évalué et/ou traité à l'hôpital pour une surdose de paracétamol. Maintenant que vous avez été autorisé à quitter l'hôpital, il est important de savoir ce que cela signifie et ce qu'il faut surveiller.

Quels sont les risques du paracétamol ?

L'acétaminophène est un analgésique couramment utilisé qui est généralement sans danger. Mais si vous en prenez trop, cela peut être nocif pour votre foie et, dans de rares cas, pour vos reins également.

Qu'est-ce que cela signifie pour moi ?

Notre équipe médicale vous a évalué en fonction de votre histoire et de vos tests sanguins. À ce stade, vous êtes en bonne santé pour rentrer chez vous. Si vos valeurs sanguines sont normales, vous n'avez aucun risque supplémentaire de surdose. Vos valeurs sanguines ne sont-elles pas tout à fait normales ? Votre foie peut encore avoir besoin de récupérer. Dans ce cas, il est important de ne pas prendre de paracétamol pour le moment.

Que dois-je faire maintenant ?

1. Vous n'êtes pas sûr que vos valeurs sanguines soient normales ? Contactez votre équipe de soins.
2. Si vos valeurs sanguines sont normales, vous n'avez rien d'autre à faire. Avez-vous encore des symptômes ? Ensuite, consultez un médecin dès que possible.
3. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière combien de temps vous devez éviter le paracétamol.

Quand dois-je consulter immédiatement un médecin ?

Contactez immédiatement un médecin si vous développez l'un des symptômes suivants dans les prochains jours :

1. douleurs abdominales, nausées ou vomissements ;
2. peau jaune ou jaunissement du blanc des yeux ;
3. confusion ou somnolence extrême ;
4. difficulté à uriner.

Y a-t-il des conséquences à long terme ?

Votre test sanguin montre qu'un traitement supplémentaire n'est pas nécessaire. Cela signifie qu'aucun dommage permanent à votre santé n'est attendu.

Des questions ou besoin d'aide ?

Vous avez des questions sur cette intoxication au paracétamol ?

Alorsappelez-..... (à remplir par le prestataire de soins de santé).

Pour une assistance médicale urgente,appelez le numéro d'urgence 112.

Si vous avez des questions sur une éventuelle intoxication (au paracétamol) à l'avenir, veuillez contacter le Centre Antipoisons au 070 245 245.