

Faculté de médecine et médecine dentaire

***Mode de présentation de
l'intoxication au paracétamol :
influence sur le devenir et
complications***

Auteure : **Ruggiano Ilaria**
Promoteurs : **Hantson Philippe**
Co-promoteur : **Castanares-Zapatero Diego**

Président de Jury: **Hermans Cédric**
Lecteur·rices : **Delire Bénédicte, Haufroid Vincent**

Année académique 2019-2020
3^{ème} année de Master en Médecine

Table des Matières

Remerciements	3
Résumé.....	4
Abstract.....	5
1. Introduction.....	6
1.1 Le paracétamol.....	7
1.1.1 La toxicité du paracétamol.....	7
1.2 Définitions.....	8
1.2.1 Surdosages volontaires <i>versus</i> accidentels	9
1.3 Epidémiologie	10
1.4 Diagnostic.....	11
1.5 Complications.....	12
1.6 Prise en charge médicale et systématique initiale	12
1.7 Transplantation hépatique	13
1.7.1 Critères de transplantation dans la littérature : King's College Criteria.....	14
2. Objectifs de la recherche	16
3. Matériel et méthodes.....	17
4. Résultats.....	19
4.1 Caractéristiques	19
4.1.1 Données démographiques.....	19
4.1.2 Données biologiques.....	20
4.1.3 Relation entre le délai d'administration de N-acétylcystéine et les évolutions cliniques et biologiques	24
4.1.4 Good <i>versus</i> bad outcome	24
4.2 Etude de cas.....	27
4.2.1 Patients transplantés.....	27
4.2.2 Patients décédés.....	28
5. Discussion et Perspectives	30
5.1 Limitations.....	33
6. Conclusions.....	33
7. Annexes	34
8. Tables des abréviations.....	34
9. Références bibliographiques	34

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon promoteur, le Professeur Philippe Hantson et mon co-promoteur, le Professeur Diego Castanares-Zapatero pour leurs conseils, leur soutien.

Je remercie le président du jury, le Professeur Cédric Hermans ainsi que les autres membres du jury, la Docteur Bénédicte Délire, le Docteur Vincent Haufroid pour leur temps consacré à la relecture et l'évaluation de ce mémoire.

Je remercie les membres du secrétariat du service des soins intensifs de m'avoir fourni la liste des patients pour la réalisation de cette étude et de m'avoir accueillie dans leurs locaux.

Résumé

Objectif

L'intoxication au paracétamol est une cause prédominante d'insuffisance hépatique aigue en Europe et aux USA. Elle peut être traitée efficacement par une administration précoce de N-acétylcystéine. Le pronostic peut être influencé par différents facteurs, notamment le type d'ingestion (multiple *versus* unique), ainsi que le délai d'administration de l'antidote.

Le but de cette étude était d'investiguer les différentes évolutions cliniques selon les multiples modèles d'ingestion, ainsi que d'identifier d'autres facteurs associés au pronostic.

Matériel et Méthode

Afin d'atteindre nos objectifs, les dossiers allant de 2007 à 2017 des patients hospitalisés dans le service des soins intensifs des Cliniques Universitaires Saint-Luc suite au diagnostic d'intoxication au paracétamol ont été analysés. Les critères d'inclusion étaient : l'ingestion de paracétamol volontaire ou accidentelle par ingestion multiple ou unique, et les signes biologiques d'hépatite aiguë : ALAT > 1000 IU/l lors de l'admission. Au total, nonante dossiers ont été retenus.

Résultats

Les patients intoxiqués suite à ingestion multiple étaient significativement plus âgés (45 ± 12 vs. 33 ± 14) ($p = 0.001$), avec une incidence plus élevée de stéatose hépatique ($p = 0.016$) ou d'éthylisme chronique ($p = 0.04$).

Comparé au sous-groupe de « *good outcome* », les patients dans le sous-groupe « *bad outcome* » étaient plus âgés, avec des valeurs plus élevées de transaminases, bilirubine et lactate. Par contre, ils présentaient des valeurs de facteur V et ph artériel plus faibles. Lors des analyses multivariées, la valeur de lactate artérielle a été mise en évidence comme facteur de mauvais pronostic ($p < 0.02$) (adjusted odds ratio 1.74 and CI 95:1.09–2.77). Le risque de « *bad outcome* » était plus important dans le sous-groupe des ingestions multiples ($p = 0.02$), qui présentait également une mortalité plus élevée ($p = 0.01$).

Cette étude rétrospective a permis d'illustrer les différentes évolutions cliniques selon les modes d'intoxication au paracétamol, ingestion unique *versus* multiple. Ce dernier sous-groupe était largement représenté par des patients plus âgés et avec des facteurs de risque additionnels de l'hépatotoxicité. Le lactate artériel a été démontré comme un bon facteur de prédiction de la sévérité de l'évolution clinique.

Abstract

Objectives

Acute paracetamol poisoning due to a single overdose may be effectively treated by the early administration of N-acetylcysteine (NAC) as an antidote. The prognosis may be different in the case of intoxication due to multiple ingestions or when the antidote is started with delay. The aim of this work was to investigate the outcome of paracetamol poisoning according to the pattern of ingestion and determine the factors associated with the outcome.

Materials and Method

We performed a retrospective analysis over the period 2007–2017 of the patients who were referred to a tertiary hospital for paracetamol-related hepatotoxicity. Inclusion criteria were: accidental or voluntary ingestion of paracetamol, delay for NAC therapy of 12 h or more, liver enzymes (ALT) >1000 IU/L on admission. Ninety patients were considered.

Results

Poisoned patients following multiple ingestion were significantly older (45 ± 12 vs. 33 ± 14) ($p = 0.001$), with a higher incidence of liver steatosis ($p = 0.016$) or chronic ethanol abuse ($p = 0.04$).

In comparison with the subgroup of favorable outcome, the patients with poor outcome were older, had higher values for ALT, bilirubin, lactate, and lower values for factor V and arterial pH. In multivariate analysis, the arterial lactate value was associated with a bad prognosis ($p < 0.02$) (adjusted odds ratio 1.74 and CI 95:1.09–2.77). The risk of poor outcome was greater in the subgroup with staggered overdose ($p = 0.02$), which had a higher mortality rate ($p = 0.01$).

This retrospective analysis illustrates the different population patterns of patients who were admitted for a single ingestion of a paracetamol overdose versus multiple ingestions. This last subgroup was mainly represented by older patients with additional risk factors for hepatotoxicity; arterial lactate was a good predictor of severity.

1. Introduction

La cause principale **d'insuffisance hépatique aigüe (IHA)**, dénommée aussi hépatite fulminante ou nécrose hépatique aigüe, est, dans la société occidentale, l'intoxication au paracétamol. Celle-ci devance largement les infections virales, chefs de file dans les pays en voie de développement (1). Entité atypique, elle nécessite une prise en charge et un diagnostic rapide, parfois difficile à poser, notamment à cause de la symptomatologie aspécifique.

L'IHA est une des entités les plus graves rencontrées aux soins intensifs (2). La sévérité de la pathologie associée à la rapidité de dégradation en défaillance multi systémique a pour conséquence que les soignants doivent la prendre en charge de manière précoce et spécifique, afin d'éviter une mortalité et une morbidité élevées (2). L'IHA se manifeste par une combinaison unique de complications et de stratégies thérapeutiques, dont la transplantation hépatique constitue souvent l'issue salvatrice en dernier recours (2).

Depuis début des années 70', la prise en charge thérapeutique des IHA liées à un surdosage en paracétamol est guidée par le nomogramme de Rumack-Matthew. Celui-ci a pour particularité de déterminer les patients à risque de développer une hépatotoxicité sévère, qui pourrait être évitée par l'administration précoce d'un antidote spécifique, la N-acétylcystéine (3). Cependant, ce nomogramme connaît un certain nombre de limites reconnues. Il n'est adapté qu'aux ingestions uniques d'une dose importante de paracétamol, pour autant que le moment de l'ingestion soit connu avec certitude. Par contre, il perd toute validité en cas de prises étagées de doses normales ou excessives, ou encore en cas d'ingestion de formulation retardée (4). Un traitement précoce par l'antidote spécifique a réduit drastiquement la nécessité d'admission des patients dans un service de soins intensifs.

Si le traitement par antidote devait s'avérer inefficace, le patient pourrait évoluer vers une insuffisance hépatique aigüe potentiellement fatale en absence de la disponibilité d'une transplantation hépatique (5). Le réanimateur devra alors avoir à sa disposition des critères de sévérité permettant d'estimer non seulement le risque d'évolution défavorable, mais également le besoin en greffe. Les critères les mieux validés pour une indication de transplantation sont ceux connus sous le nom de critères du King's College de Cambridge, mais d'autres critères ont été proposés au cours des années, notamment une défaillance rénale ajoutée, ou une altération excessive de la taille du foie. Ces derniers cités ne sont présents que quand l'état général du patient est déjà fortement dégradé, compromettant en fin de compte la possibilité d'une transplantation (6),(7).

Ce travail de recherche clinique s'est intéressé de façon rétrospective aux patients qui ont séjourné aux soins intensifs dans un centre universitaire possédant un programme de transplantation hépatique. Il s'agissait pour la plupart de patients référés des urgences de notre hôpital ou de services d'hôpitaux extérieurs, en raison d'une dégradation des tests biologiques hépatiques, malgré le traitement par antidote, faisant craindre l'évolution vers une insuffisance hépatique aigüe éventuellement justifiable d'une transplantation. Nous nous sommes intéressés tant aux intoxications aigües volontaires, suicidaires, par dose unique ou étagée, qu'aux intoxications accidentelles (iatrogènes ou liées à des facteurs de risque propres au patient). Nous nous sommes également penchés sur le rôle joué par le délai d'administration de l'antidote par rapport à la dernière prise de toxique. Nous avons relevé un certain nombre de facteurs cliniques et biologiques dans le but d'essayer de comparer nos observations aux critères pronostiques proposés dans la littérature.

1.1 Le paracétamol

Le paracétamol, connu aussi sous les noms d'acétaminophène ou APAP (acetyl-para-aminophenol, dénomination scientifique du paracétamol), est un médicament employé dans le traitement de la fièvre et de la douleur (8). Utilisé à large échelle, il est souvent associé à d'autres molécules, notamment aux opioïdes en cas de prise en charge des douleurs oncologiques ou post opératoires (8). La renommée du paracétamol est notamment liée à la possibilité d'administration à tout âge, ainsi qu'à l'absence de contrindications connues lors de la grossesse et de l'allaitement, ni d'influence sur la coagulation contrairement à l'aspirine (8).

Le paracétamol est actuellement le médicament le plus utilisé comme antidouleur et antipyrétique en Europe et aux USA (9), et même si pharmacologiquement sûr aux doses thérapeutiques, il reste une des causes principales de IHA aux USA, surtout chez les petits enfants (10).

1.1.1 La toxicité du paracétamol

La toxicité et les risques liés à l'acétaminophène sont connus depuis la création de la molécule en 1877 (8). L'APAP a vite pris le dessus sur les autres médicaments analgésiques qui étaient disponibles à l'époque, par exemple l'aspirine ou les AINS, célèbres pour une série d'effets secondaires, même à dose thérapeutique (8). La relation entre l'hépatotoxicité et l'ingestion de paracétamol a vite été mise en lumière, néanmoins cette corrélation est toujours sujette à débat au sein du corps médical.

Concernant la toxicité, une équipe des chercheurs en 2011 a effectué une analyse de la littérature en ayant comme objectif final d'examiner la relation entre l'administration de paracétamol et la survenue

de la toxicité hépatique, et d'en conclure les facteurs qui sont au cœur des effets secondaires (11). Les deux facteurs de risque qui résultaient dominants étaient : d'un côté l'abondante utilisation d'APAP, et de l'autre la subtile marge entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques, ce dernier facteur étant particulièrement impliqué chez les patients porteurs de facteurs de risque sous-estimés ou méconnus (11).

Le mécanisme à la base de l'hépatotoxicité est la saturation des mécanismes d'élimination du paracétamol (glucurono- et sulfoconjugaison), qui mène à l'épuisement en glutathion (GSH) au sein du foie (10). Cette déplétion permet à des espèces réactives d'oxygène (ROS) de s'accumuler et générer de cette façon un dysfonctionnement des mitochondries induisant l'altération de la fonction hépatique, surtout liée à l'accumulation du principal métabolite toxique, le NAPQI (N-Acetyl-P-BenzoQuinone-Imine) (8).

Une des bases thérapeutiques qui résulte de ces différentes observations est donc la réplétion du stock en GSH en utilisant des médicaments qui induisent sa production (10). Actuellement, le seul antidote utilisé en pratique clinique est l'N-acétylcystéine (NAC), un précurseur du GSH (10). Cette molécule a une biodisponibilité très faible, ce qui implique que pour avoir une action thérapeutique significative, des administrations à fortes doses et à longue durée sont requises (10).

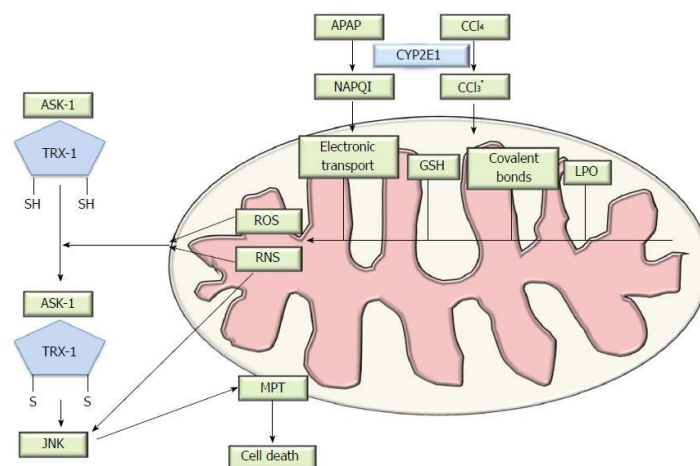


Figure 1 : La physiopathologie des IHA induites par les médicaments (12).

1.2 Définitions

L'insuffisance hépatique aigüe est connue sous différents termes, dont la nécrose hépatique aigüe et l'hépatite fulminante (1). A ce jour, aucune nomenclature n'a été universellement établie. Trey et Davidson ont, en 1970, introduit la première définition de "hépatite fulminante", qu'ils avaient décrit

comme « *une condition potentiellement réversible, consécutive à une lésion hépatique sévère, avec apparition d'encéphalopathie endéans les 8 semaines de survenue des premiers symptômes et en absence de tout antécédent hépatique* » (13).

Par la suite, il a été décidé que le terme « *fulminant* » ne devait être utilisé que chez les patients qui auraient développé une jaunisse dans les deux semaines post-événement aigu (14). Il s'avère que le laps de temps entre l'apparition des premiers symptômes et le développement de la jaunisse et de l'encéphalopathie a permis de classer les IHA en sur aigüe (2 semaines), sub aigüe (2 semaines à 3 mois) et tardive (8 semaines à 24 semaines) (14).

Le terme « *insuffisance hépatique aigüe* (IHA) » n'est apparu que pendant les années 80', proposé par le groupe du Kings College, et est depuis le plus utilisé dans le monde scientifique (14). Biologiquement, le diagnostic d'IHA est posé en présence de deux critères (15) :

1. La présence de marqueurs biochimiques de souffrance hépatocellulaire chez un adulte sans antécédents de pathologie hépatique, notamment élévation des transaminases.
2. La présence d'un *International Normalized Ratio (INR)* augmenté associé à une encéphalopathie hépatique.

Lors de notre étude, nous avons pu identifier différents profils de patients présents en réanimation, que nous avons divisés en trois catégories :

- a. Patients suicidaires pris en charge suite à ingestion de dose unique.
- b. Patients suicidaires pris en charge suite à ingestion de prises étagées.
- c. Patients pris en charge suite à intoxication accidentelle, plus liée à la présence de facteurs de risque méconnus (ex. alcoolisme, stéatose hépatique) qu'à la quantité de produit ingéré.

1.2.1 Surdosages volontaires versus accidentels

L'intoxication au paracétamol est la cause principale d'IHA dans la société occidentale (1). Dans la littérature scientifique, deux syndromes cliniques sont clairement identifiés (16). Le premier est une tentative de suicide, dans lequel le patient ingère une quantité létale avec l'intention de mettre fin à ses jours (17). Le deuxième syndrome est surtout rencontré dans les patients alcooliques chroniques qui utilisent le paracétamol pour soulager une douleur d'étiologie souvent banale et fréquente (douleurs dentaires et articulaires), et ceci via des prises étagées non toxiques (18).

La dose maximale quotidienne recommandée pour des adultes en bonne santé est de 4 grammes par jour (8). La dose toxique est hautement variable d'un patient à l'autre, notamment liée à l'état nutritionnel et à la présence de comorbidités chez ce dernier (19). Cependant, une ingestion au-delà des 10 grammes en une prise unique ou une ingestion de 150 mg de paracétamol par kilo de masse corporelle a une forte chance d'induire une hépatotoxicité (20). Une étude réalisée en 2007 avait montré que le médicament le plus impliqué dans les surdosages volontaires était, en l'occurrence, le paracétamol (21).

1.3 Epidémiologie

Aux Etats-Unis, l'incidence des IHA est estimée, selon une étude récente, à plus de 2500 cas par an, dont la moitié aboutit à une transplantation hépatique (22). L'étiologie principale des IHA est de loin l'intoxication au paracétamol, mais d'autres causes comme des hépatites virales, la maladie de Wilson et d'autres lésions induites par des médicaments rentrent aussi dans le diagnostic différentiel (22).

Les intoxications volontaires au paracétamol sont donc fréquentes, mais un grand nombre de celles-ci n'évoluent jamais vers une transplantation hépatique ni vers un pronostic fatal, et ceci grâce aux traitements efficaces mis en place rapidement par les services d'urgences ou de soins intensifs. Malgré tout, les IHA sont des pathologies dévastatrices avec une mortalité qui monte jusqu'au 40-50%, notamment à cause de la rapide progression en défaillance multi systémique quand elles ne sont pas traitées dans de courts délais (23).

Dans le panel des complications, une des plus redoutées est l'encéphalopathie hépatique. Une encéphalopathie hépatique (HE) avancée est précurseur d'évolution en œdème cérébral, qui peut dégénérer en hypertension intracrânienne, jusqu'à l'engagement cérébral (24). Historiquement, la progression des HE vers l'engagement cérébral représentait jusqu'à 75-80% de mortalité dans les IHA (24). Une étude publiée en 2013 avait montré que depuis l'instauration d'une meilleure prise en charge plus axée autour des complications neurologiques, la mortalité due à l'hypertension intracrânienne était descendue aux alentours des 10-20% (25).

Il en reste qu'actuellement, dans les causes dominantes de mortalité dans les IHA, nous retrouvons toujours l'hypertension intracrânienne, suivie par les hémorragies et les infections, souvent associées à des insuffisances hémodynamiques et des dysfonctionnements rénaux (2). L'insuffisance rénale aigüe est effectivement une complication fréquente des IHA qui se développe dans le 56 à 70% des patients, et qui contribue à une élévation de la mortalité (26). Elle se présente d'ailleurs plus

fréquemment dans les patients qui souffrent d'IHA induite par une intoxication au paracétamol, que lors d'ingestion d'autres toxiques (27).

En 2002, une équipe avait réalisé une étude prospective en analysant l'étiologie et les évolutions cliniques des IHA dans 17 différents centres. Les auteurs avaient observé que dans 39% des cas la cause était une intoxication au paracétamol, étiologie donc principale. Parmi les autres causes identifiées, les réactions médicamenteuses idiosyncrasiques figuraient pour le 13%, les hépatites virales A/B et les causes indéterminées pour 12% et 17% (24). A la suite de leur étude, ils avaient conclu que l'altération de conscience à l'admission avait un rôle essentiel dans le pronostic final, tandis que l'âge et la durée des symptômes n'en avaient pas (24).

Indépendamment de l'étiologie, les patients atteints d'IHA ont un taux de mortalité et morbidité très élevé. Selon une étude conduite en 2018, sans transplantation hépatique, la survie n'est estimée qu'à 15% ou moins (15). C'est pourquoi une des étapes les plus importantes dans la prise en charge des IHA est le transfert immédiat dans un centre qui peut offrir la transplantation (15).

1.4 Diagnostic

Une anamnèse fouillée et un examen clinique méticuleux sont à la base du diagnostic d'une IHA. Notamment, il est essentiel de déterminer la présence d'une pathologie hépatique pré existante, pour définir au mieux le pronostic et affiner la prise en charge (2).

Les symptômes initiaux d'une IHA sont hautement aspécifiques et incluent :

- Asthénie importante, léthargie,
- Apparition de nausées et vomissements,
- Anorexie
- Prurit,
- Survenue de douleurs dans l'hypocondre droit et de distension abdominale, généralement liée à la présence d'ascite (15).

Alors que l'insuffisance hépatique progresse, les patients développent une jaunisse et une altération de l'état de conscience, connue sous le nom d'encéphalopathie hépatique (HE), gradée par la sévérité de détérioration sur une échelle de 0 à IV (15).

C'est pour cette raison que dans le cadre d'une première évaluation et dans la liste des premiers actes à poser, il est essentiel d'estimer et de systématiquement renouveler l'évaluation de l'état de conscience du patient, car une altération serait témoin de l'apparition d'une HE (2).

A l'examen physique, un recueil minutieux des signes cliniques permet généralement d'affirmer le diagnostic évoqué à l'anamnèse. Ceux-ci incluent une jaunisse objectivable, une hépatomégalie non connue, ascite, la palpation d'un foie mou et des signes d'insuffisance hémodynamique, tels que l'hypotension orthostatique et marbrure des membres (15).

Selon une étude conduite en 2018, les IHA dues au paracétamol se marquent biologiquement par des valeurs de transaminases très élevées >3500 IU/L (15). L'hépatotoxicité peut aussi bien survenir pour des doses qui excèdent les 10g/j de paracétamol ou pour des doses qui ne dépassent pas la limite thérapeutique de 3-4 g/j (15).

1.5 Complications

Les complications qui suivent l'IHA et dont la prévention est à la base de la prise en charge thérapeutique sont principalement l'œdème cérébral, les infections, la coagulopathie, l'insuffisance rénale, les complications cardiopulmonaires, l'altération des balances acidobasique et la mort du patient (15).

1.6 Prise en charge médicale et systématique initiale

Le premier geste à pratiquer à l'arrivée d'une suspicion d'IHA est la prise de sang (2). Celle-ci permettra d'avoir un cadre général de la situation et d'évaluer la fonction et la souffrance hépatique, l'accumulation de lactate, la quantité de paracétamol ingérée, le profil de coagulation (INR) et un screening métabolique de base (2). Tout patient en IHA doit être mis sous surveillance constante pour évaluer l'activité résiduelle du foie, le statut de coagulation et l'état de conscience, vu les importants risques de développement d'hypertension intracrânienne et de coagulopathie (2).

Dans les conclusions d'une étude réalisée en 2015, les chercheurs avaient souligné l'importance de l'éducation des médecins urgentistes dans la prise en charge non seulement physiologique, mais aussi psychologique quand face à une tentative de suicide sur intoxication au paracétamol (28).

Il est essentiel de comprendre que la promptre reconnaissance de la pathologie et la rapide gestion de l'hypertension intracrânienne ont ensemble permis d'avoir une amélioration des pronostics neurologiques au cours des années (2). Néanmoins, même si l'attention reste focalisée sur la

prévention des complications neurologiques, les soignants doivent rester vigilants face à des suspicions de développement d'une réaction inflammatoire systémique ou une dysfonction de plusieurs organes (2).

L'intoxication aigüe par une dose unique de paracétamol peut être traitée efficacement par le schéma de 21 heures de N-acétylcystéine, pour autant qu'il soit administré dans un délai de 6 à 8 heures post ingestion. Le pronostic est par contre plus réservé pour les intoxications traitées tardivement, et particulièrement dans un contexte de doses étagées prises volontairement ou par ignorance de la toxicité (29).

Le traitement par N-acétylcystéine n'est pas nécessaire ou peut être arrêté face à des taux de paracétamol qui se situent sous la limite thérapeutique du nomogramme. Par contre, il nécessitera d'être prolongé si le taux sanguin se trouve au-dessus de la ligne de traitement (30). Globalement, le traitement est initié selon le schéma qui suit (30) :

- Admission entre 8 – 36h post ingestion : début immédiat du traitement par N-acétylcystéine. L'administration de l'antidote pourra être arrêtée à partir du moment où les transaminases, INR et créatinine se situent dans des valeurs normales et le taux sérique de paracétamol est inférieur à la ligne de traitement.
- Admission après 36h/moment de l'ingestion inconnu : début immédiat du traitement par N-acétylcystéine. Si les tests de laboratoires sont corrects, il est possible d'arrêter l'administration.
- En fin de traitement : un nouveau contrôle des taux de paracétamol, des transaminases et de l'INR est indiqué. Si un de ces tests est augmenté, une dose supplémentaire de 100 mg/kg pendant 16 heures sera encore nécessaire.

1.7 Transplantation hépatique

L'hépatotoxicité due au paracétamol, qu'elle soit induite par un surdosage intentionnel ou un accident thérapeutique, est une indication de transplantation dans certains cas spécifiques (32). Malgré le support législatif, les tentatives de diffusion via les médias et les efforts de sensibilisation du public, le nombre de donneurs reste relativement constant et ne permet pas de faire face à une demande d'organes grandissante (33).

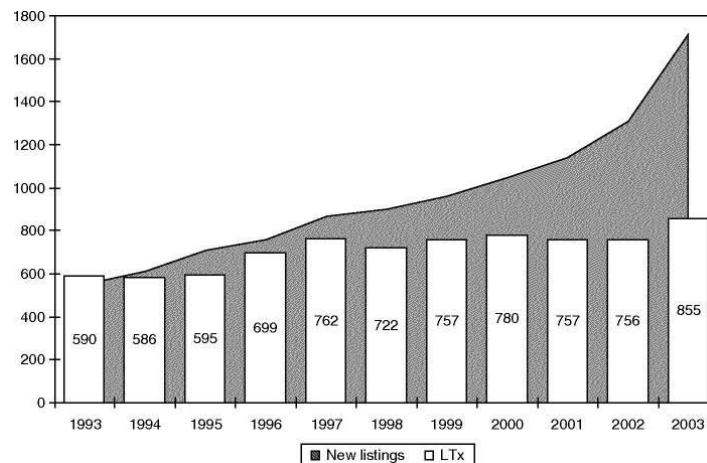


Figure 2: Augmentation progressive de la disparité entre l'offre et la demande des organes en Europe (données par ELTR-Report 2004) (33)

1.7.1 Critères de transplantation dans la littérature : King's College Criteria

En 1989, une équipe anglaise du King's College a défini des critères de transplantation hépatique (KCC) au sujet des IHA : face à une intoxication au paracétamol, la présence d'un pH inférieur à 7.30 ou un temps de prothrombine supérieur à 100 secondes (INR>6.5) associée à un taux de créatinine sérique supérieur à 300 $\mu\text{mol/L}$ chez des adultes avec une encéphalopathie de grade III ou IV, indique la nécessité d'inscrire le patient dans une liste d'attente pour greffe hépatique (5).

Même si des critères existent, il n'en reste pas moins vrai que les indications de transplantation varient selon les équipes et l'âge des patients (34). Aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, la présence de différents critères majeurs justifie l'inscription en liste d'attente pour une greffe hépatique en urgence (code 0 Euro transplant). Ces critères majeurs (critères du King's College modifiés) sont au nombre de trois : (i) une lactatémie artérielle supérieure à 3.5 mmol/L suite à l'admission ou lactatémie artérielle >3 mmol/L suite à réanimation par fluides, (ii) pH artériel <7.3, (iii) présence simultanée d'un INR supérieur à 6.5 ainsi qu'une encéphalopathie de grade 3 ou 4 et d'une créatinémie sérique >300 mmol/L (17). Des critères mineurs jouent aussi un rôle dans la prise de décision notamment l'âge du patient, la sévérité de la cytolysé hépatique, la survenue d'hémorragie digestive, l'apparition de convulsions ou d'un œdème cérébral (34).

La décision d'inscription en liste est toujours prise suite à concertation multi disciplinaire. Par la suite, les évolutions sont très variées : certains patients décèdent en liste d'attente, d'autres évoluent positivement, sans jamais devoir recourir à la greffe (34). Par contre, face aux différents critères

pronostiques proposés au cours des années, aucun n'a jamais été accepté universellement. Néanmoins, les KCC sont les plus largement utilisés (5).

Même si amplement employés, les KCC restent très critiqués par la littérature, notamment car ils ne se basent que sur une expérience clinique, et pas sur des données scientifiques (34).

D'ailleurs, l'utilisation des traitements prolongés de N-acétylcystéine a considérablement diminué le nombre de patients en besoin de greffe. De plus, des nouveaux marqueurs, dont le lactate sérique indicateur de souffrance hépatique et le phosphate témoin d'une régénération du foie, sont actuellement utilisés comme alternatives ou en complément des KCC (5). La perspective biologique actuelle est, en effet, de repérer des nouveaux marqueurs plus précoces et plus fiables que les transaminases, qui permettront de prédire plus efficacement la survenue d'hépatotoxicité et le besoin d'une transplantation.

En conclusion, les KCC sont hautement spécifiques mais peu sensibles : un remplissage des critères certifie un inquiétant pronostic, à l'inverse l'absence des critères n'est pas toujours signe d'évolution favorable (5).

2. Objectifs de la recherche

Ce travail de recherche clinique s'est intéressé de façon rétrospective à l'expérience des soins intensifs des Cliniques universitaires de Saint-Luc (CUSL) dans leur prise en charge des intoxications hépatiques aiguës dues à un surdosage en paracétamol. Nous avons analysé tant les intoxications volontaires, par dose unique ou étagée, que les intoxications accidentelles. Nous avons également prêté attention à l'influence d'un délai d'administration de l'antidote sur l'évolution du patient.

Le **premier objectif** de cette étude était de mettre en évidence les différents profils des patients admis aux soins intensifs en investiguant autant les complications que les évolutions, et en mettant l'accent sur la différence entre les intoxications volontaires ou accidentelles. Les dernières sont beaucoup plus fréquentes, mais avec un pronostic souvent moins bon, notamment lié à la prise étagée de paracétamol et à la présence de comorbidités, souvent méconnues (âge, alcoolisme, stéatose). A l'inverse, les intoxications volontaires sont, dans la plupart des cas, causée par une ingestion unique d'acétaminophène, avec des évolutions plus favorables.

Le **deuxième objectif** était d'analyser l'influence d'un retard d'administration de N-acétylcystéine sur le pronostic du patient. Pour poursuivre ces objectifs, il a été nécessaire d'attentivement analyser les principaux critères biologiques qui caractérisent une défaillance hépatique, mais aussi d'observer les critères du Kings College, pour évaluer leur sensibilité et spécificité dans la sélection des patients nécessitant une transplantation hépatique.

3. Matériel et méthodes

Afin d'atteindre nos objectifs, les dossiers allant de 2007 à 2017 des patients hospitalisés dans le service des soins intensifs des Cliniques Universitaires Saint-Luc suite au diagnostic d'intoxication au paracétamol ont été analysés. Les critères d'inclusion étaient : l'ingestion de paracétamol volontaire ou accidentelle par ingestion multiple ou unique, signes biologiques d'hépatite aiguë : ALAT>1000 IU/l lors de l'admission aux soins intensifs, traitement par N-acétylcystéine différé de 12 h ou plus, jugement du médecin urgentiste d'une possibilité de développement d'une défaillance hépatique aiguë. L'exclusion était liée au développement d'IHA sur d'autres causes pharmacologiques, oncologiques, infectieuses ou toxiques. Tous les patients ont été traités selon les mêmes recommandations, qui prévoient 21-heures de perfusion de N-acétylcystéine aux soins intensifs. Pour une majorité de patients qui ont développé une insuffisance hépatique sévère, le traitement par N-acétylcystéine a été prolongé, jusqu'à la disparition totale du paracétamol du sang. Cette attitude fait l'objet d'un consensus large mais n'a jamais été validé scientifiquement.

Les patients ont par la suite ultérieurement été divisés en deux sous-groupes pour permettre les différentes analyses : les ingestions uniques ou multiples.

Les données ont pour l'entièreté de la cohorte été extraites des fichiers de Médical Explorer et de QCare. Les données suivantes ont été collectées et encodées dans un fichier EXCEL :

- Données relatives au patient ou aux circonstances: sexe, âge, caractère accidentel ou volontaire, ingestion unique ou multiple, notion de stéatose hépatique ou d'alcoolisme chronique, délai de NAC réparti en 12h, 12-24h, 24-48h et > 48h (29).
- Données concernant le séjour en réanimation : survie/décès, durée de séjour, critères de transplantation King's College et transplantation effective ou non, valeurs biologiques: tests hépatiques, INR, facteur V, pH artériel, NH₄, lactate, fonction rénale, CRP etc., défaillances d'organes: besoins en vasopresseurs, ventilation mécanique, épuration extra-rénale (Molecular Adsorbent Reacting System (MARS), plasmaphérèse, hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH), infections) (29).

Les données statistiques ont été élaborées en utilisant le logiciel SPSS 21 (SPSS Software [IBM Corp. 2011. IBM SPS Statistics pour Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA : IBM Corp]). Les variables fixes ont été exprimées en pourcentages, tandis que les variables continues ont été exprimées en moyennes +/- une déviation standard (SD) ou par des moyennes avec des range interquartile (IQR). Les variables fixes ont été analysées via l'utilisation de tests Chi-Carré ou de test de Fischer exact.

Tandis que les variables continues ont été analysées via des t-test non appariés ou des U-test Mann-Whitney, selon la distribution statistique. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer plus que deux groupes. Préalablement, pour s'assurer des conditions de validité, les données ont été soumises aux tests de normalité Kolmogorov-Smirnov et test de Bartlett pour l'homogénéité des variances.

A cause d'une faible mortalité dans la cohorte, nous avons proposé une alternative à l'analyse usuelle de survie *versus* mortalité pour la comparaison des différentes évolutions clinique. Nous avons en conséquence élaboré un index de sévérité « **bad outcome** » qui a été construit à partir de différents éléments : mortalité, besoin de transplantation hépatique, ventilation mécanique, et séjour prolongé aux SI.

Pour établir les facteurs de risque d'un « *bad outcome* », nous avons effectué une analyse uni-variée afin d'identifier les éléments qui pourraient possiblement y être associés. Les variables validées ont été sélectionnées pour être enregistrées dans un modèle complet de régression logistique multivariée. La sélection des variables a été possible via une méthode d'élimination progressive, utilisant le p-value < 0.20 comme critère d'inclusion (ou d'exclusion si >0.20). Les résultats ont été exprimés via un OR avec un intervalle de confiance à 95% (95CI). Tous les tests ont été réalisés sous forme de tests bilatéraux, avec une signifiante établie à un niveau de probabilité de 0.05.

Enfin, les courbes ROC (receiver operating characteristic) ont été générées à partir des variables significatives issues de l'analyse multi ou uni-variée. Le but des courbes de ROC était d'établir la discrimination (sensibilité et 1-spécificité) de tels facteurs dans la prédiction du « *bad outcome* ».

L'accord du comité d'éthique a été obtenu pour la réalisation de cette étude (Réf : 2018/07FEV/048). Pour assurer la confidentialité, les données relatives aux patients ont été enregistrées dans un dossier final de manière anonyme, selon la loi Belge.

La première partie de ce mémoire a eu comme objectif d'introduire le sujet via une revue de la littérature. Par la suite, la deuxième partie se focalisera sur les variables et les valeurs qui ont intéressé notre recherche. Pour terminer, la troisième partie élucidera les résultats et permettra d'expliquer nos conclusions.

4. Résultats

4.1 Caractéristiques

4.1.1 Données démographiques

Dans l'ensemble, nonante patients ont été inclus dans l'étude (cinquante-trois femmes et trente-sept hommes). Lors des analyses, les patients ont été divisés en deux sous-groupes : les ingestions uniques (IU) : (cinquante-cinq patients) versus les ingestions multiples (IM) : (trente-cinq patients), et cette division a été faite en ligne avec notre premier objectif, qui était de tracer et d'identifier différents profils au sein des intoxications au paracétamol. Pour cette raison, toutes les valeurs présentes dans cette première partie des analyses seront présentées comme une comparaison entre les deux sous-groupes (*Table 1*). Au sein de la cohorte, nous avons pu mettre en évidence la distribution suivante selon le genre : dans les ingestions uniques, vingt hommes versus trente-cinq femmes. Au sein du sous-groupe ingestions multiples, dix-sept hommes versus dix-huit femmes.

L'âge moyen dans les IU était de 33 ans (+/- 14 ans), tandis que dans le groupe des IM il était de 45 ans (+/- 12 ans). La durée de séjour au sein des soins intensifs était de : 5.1 jours pour les IU, *versus* 6.9 jours dans le sous-groupe IM. De plus, l'analyse de la mortalité a mis en évidence les suivants chiffres : neuf décès au sein de l'entière cohorte ($9/90 = 10\%$), deux décès dans les IU ($2/55 = 3.6\%$), *versus* sept décès dans les IM ($7/35 = 20\%$).

Les facteurs de prédisposition à l'hépatotoxicité ont également été mis en évidence, notamment :

- Stéatose hépatique : IU dix-sept patients ($17/55 = 31\%$), *versus* IM vingt ($20/35 = 57\%$)
- Alcoolisme chronique : IU vingt-trois patients ($23/55 = 42\%$), *versus* IM vingt-six ($26/35 = 74\%$)
- Obésité : IU quatre patients ($4/55 = 7\%$), *versus* IM deux ($2/35 = 6\%$)

Le délai d'administration de N-acétylcystéine était dans l'ensemble de la cohorte de : 38% à 12 heures, 38% à 12-24 heures, 10% à 24-48 heures, 14% à >48 heures. Si nous analysons les données selon la classification en deux sous-groupes :

- NAC 12 heures : IU vingt-un ($21/55 = 38\%$), *versus* IM onze ($11/35 = 31\%$)
- NAC 12 - 24 heures : IU dix-neuf ($19/55 = 35\%$), *versus* IM treize ($13/35 = 37\%$)
- NAC 24 - 48 heures : IU quatre ($4/55 = 7\%$), *versus* IM quatre ($4/35 = 11\%$)
- NAC >48 heures : IU sept ($7/55 = 13\%$), *versus* IM cinq ($5/35 = 14\%$)

Lors du séjour aux soins intensifs, nous avons également analysé les différentes mesures thérapeutiques qui ont été mis en place et les différentes évolutions cliniques qui se sont développées pendant l'hospitalisation :

- CRRT (continuous renal replacement therapy) : IU douze ($12/55 = 22\%$), *versus* IM treize ($13/37 = 37\%$)
- Vasopresseurs : IU huit ($8/55 = 15\%$), *versus* IM onze ($11/35 = 31\%$)
- Ventilation mécanique (VNI) : IU treize ($13/55 = 24\%$), *versus* IM quatorze ($14/35 = 40\%$)
- Infection : IU onze ($11/55 = 20\%$), *versus* IM douze ($12/35 = 34\%$)
- Encéphalopathie :
 - Grade 0 : IU trente-un ($31/55 = 56\%$), *versus* IM quatorze ($14/35 = 40\%$)
 - Grade 1 : IU quatorze ($14/55 = 25\%$), *versus* IM dix ($10/35 = 28\%$)
 - Grade 2 : IU un ($1/55 = 1.8\%$), *versus* IM trois ($3/35 = 9\%$)
 - Grade 3 : IU trois ($3/55 = 5.4\%$), *versus* IM quatre ($4/35 = 11\%$)
 - Grade 4 : IU cinq ($5/55 = 9\%$), *versus* IM quatre ($4/35 = 11\%$)

Dans l'ensemble de la cohorte, sept patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique : cinq patients du sous-groupe IU *versus* deux du sous-groupe IM. Vingt-deux patients remplissaient les KCC pour la transplantation, mais sept ont effectivement été listés (Voir *Table 1*).

4.1.2 Données biologiques

Lors de l'analyse des données biologiques (*Table 1*), la population étudiée a également été divisée en deux sous-groupes : ingestion unique (IU) *versus* ingestions multiples (IM).

Les variables analysées nous permettent d'observer que l'intoxication au paracétamol affecte non seulement la fonction hépatique, mais peut également avoir des répercussions sur la fonction rénale, ainsi que des conséquences plus systémiques, notamment en altérant la coagulation et le pH artériel, en aboutissant dans les pires des cas à une atteinte multi viscérale.

Via l'étude des enzymes hépatiques (ALT et AST), qui reflètent l'altération de l'activité du foie, nous avons pu mettre en évidence les valeurs maximales atteintes :

- AST : pour le sous-groupe IU la valeur était de 9409, *versus* pour les IM de 10'176.
- ALT : IU 6250 *versus* 7269 pour les IM

Pour l'analyse de la dégradation de la fonction rénale, nous nous sommes focalisés sur plusieurs valeurs, notamment :

- Créatinine maximale : 0.8 dans le sous-groupe IU, versus 2.18 dans l'IM

Enfin, pour permettre une exploration des dysfonctionnements systémiques, notamment l'altération de la coagulation, mais également pour avoir des valeurs de comparaison lors de notre analyse des critères de Kings College, nous avons décidé de nous pencher sur les suivantes valeurs :

- pH artériel : 7.38 dans le sous-groupe IU, *versus* 7.35 dans les IM
- Lactate maximal : 2.7 IU, *versus* 3.3 IM
- Facteur V minimal : 13 dans le sous-groupe IU, *versus* 18 dans celui des IM

Nous avons également utilisé des variables rapportés dans la littérature, mais pas nécessairement utilisées en clinique quotidienne : l'évolution du rapport AST/ALT et la vitesse de diminution des AST et des ALT pendant la récupération hépatique, exprimées en t1/2 vie. Le temps de pic des AST/ALT n'a été calculé que pour les ingestions uniques. Enfin, nous avons également calculé le produit de paracétamol-transaminases (APAP x AT), en utilisant la concentration du paracétamol lors de l'admission, ainsi que la concentration des transaminases à ce moment-là. (*Table1, page 18*).

- AST/ALT >2 : présent dans 4 (7%) IU *versus* 9 (26%) IM
- Les temps de demi-vie des enzymes sont assez similaires dans les deux sous-groupes (t1/2 AST 39.6 IU versus 38.4 IM, T1/2 ALT 15.6 IU *versus* 18 IM)
- APAP x AT : 42,476 dans les IU *versus* 12,083 dans les IM

Table 1: Présentation des données principales dans les deux sous-groupes : ingestion unique versus ingestions multiples

Variables	Measure	Single Ingestion (n = 55)	Multiple Ingestion (n = 35)	p-Value
Age (years)	mean, SD	33 ± 14	45 ± 12	0.001
Gender (M/F)	n (%)	20 M, 35 F	17 M, 18 F	0.25
<i>Outcome</i>				
ICU length of stay (days)	mean, SD	5.1 ± 1	6.9 ± 1.2	0.23
Mortality	n (%)	2 (3.6%)	7 (20%)	0.01
<i>Predisposing factors</i>				
Steatosis (Y/N)	n (%)	17 (31%)	20 (57%)	0.016
Ethanol abuse (Y/N)	n (%)	23 (42%)	26 (74%)	0.04
Obesity (Y/N)	n (%)	4 (7%)	2 (6%)	0.73
<i>Interventions-complications</i>				
Timing to NAC (h) (missing = 6)	n (%)	12 h: 21 (38%) 12–24 h: 19 (35%) 24–48 h: 4 (7%) >48 h: 7 (13%)	11 (31%) 13 (37%) 4 (11%) 5 (14%)	0.89
CRRT (Y/N)	n (%)	12 (22%)	13 (37%)	0.12
Vasopressors (Y/N)	n (%)	8 (15%)	11 (31%)	0.06
Mechanical ventilation (Y/N)	n (%)	13 (24%)	14 (40%)	0.26
Infection (Y/N)	n (%)	11 (20%)	12 (34%)	0.14
<i>Indications for transplantation</i>				
Encephalopathy	n (%)	31 (56%) grade 0	14 (40%)	0.34
Grade (West-Haven)		14 (25%) grade 1	10 (28%)	
		1 (1.8%) grade 2	3 (9%)	
		3 (5.4%) grade 3	4 (11%)	
		5 (9%) grade 4	4 (11%)	
Criteria for transplantation (Y/N)	n (%)	13 (24%)	9 (26%)	0.82
Transplantation (Y/N)	n (%)	5 (9%)	2 (6%)	0.7
<i>Biological markers</i>				
Peak AST (IU/L)	median (P25–P75)	9409 (5369–13,183)	10,176 (6644–15,285)	0.26
Peak ALT (IU/L)	median (P25–P75)	6250 (3110–9225)	7269 (5391–10,905)	0.14
Arterial pH	median (P25–P75)	7.38 (7.34–7.41)	7.35 (7.25–7.40)	0.006
Bilirubin max (mg/dL)	median (P25–P75)	9.7 (4.8–14)	12.4 (4.9–16)	0.047
Creatinine max (mg/dL)	median (P25–P75)	0.8 (0.6–1.5)	2.18 (0.8–4.4)	0.007
Lactate max (mmol/L)	median (P25–P75)	2.7 (1.8–6.5)	3.3 (1.6–8.3)	0.032
Factor min V (%)	median (P25–P75)	13 (4–26)	18 (9–48)	0.36
Ammonia (µg/dL)	median (P25–P75)	182 (126–302)	186 (138–354)	0.61

Variables	Measure	Single Ingestion (<i>n</i> = 55)	Multiple Ingestion (<i>n</i> = 35)	<i>p</i> -Value
AST/ALT ratio >2	<i>n</i> (%)	4 (7)	9 (26)	0.017
$t_{\frac{1}{2}}$ AST (h)	median (P25–P75)	39.6 (34.8–45.6)	38.4 (32.4–46.8)	0.58
$t_{\frac{1}{2}}$ ALT (h)	median (P25–P75)	15.6 (14.4–20.4)	18 (14.4–25.2)	0.23
$ny \times AT$ (mg/L $\times$ IU/L)	median (P25–P75)	42,476 (23,746–93,680)	112,083 (34,926–270,910)	0.4
Time to peak ALT (h)	median (P25–P75)	60 (48–78)	42 (24–51)	0.006
AUC AST (IU·h·L ⁻¹)	median (P25–P75)	358,404 (230,076–527,568)	379,842 (230,521–726,090)	0.73
AUC ALT (IU·h·L ⁻¹)	median (P25–P75)	458,160 (287,336–583,344)	267,012 (115,720–470,274)	0.04

4.1.3 Relation entre le délai d'administration de N-acétylcystéine et les évolutions cliniques et biologiques

Pour rappel, notre deuxième objectif était de comprendre si un retard dans le délai d'administration de l'antidote pouvait influencer le pronostic du patient.

Pour poursuivre cet objectif, nous avons divisé la population étudiée en quatre sous-groupes, selon le délai d'administration de N-acétylcystéine : 12 heures, 12-24 heures, 24-48 heures et >48 heures. Comme exposé précédemment, les pourcentages dans les différentes catégories étaient de 38% à 12 heures, 38% à 12-24 heures, 10% à 24-48 heures, 14% à >48 heures.

Dans l'entièreté du groupe, le délai d'administration n'a pas influencé le devenir du patient, comme démontré par les p-value (toutes > 0.05) exposés dans la *Table 2* :

Table 2: Relation entre le délai d'administration de NAC et les variables biologiques ainsi que complications.

Variables (Median)	Time to NAC 12 h (n = 32)	Time to NAC 12-24 h (n = 32)	Time to NAC 24-48 h (n = 8)	Time to NAC >48 h (n = 12)	p-Value
Bilirubin max (mg/dL)	8.5	4.7	5	6.3	0.86
Peak AST (IU/L)	13,255	10,150	11,975	10,176	0.47
Peak ALT (IU/L)	7520	699	10,075	7050	0.16
APAP × AT (mg/L × IU/L)	48,538	58,658	29,520	70,403	0.96
Factor V min V (%)	15	12	13	41	0.1
Peak ammonia (μg/dL)	227	185	225	202	0.9
Arterial pH min	7.36	7.37	7.4	7.35	0.44
Lactate max (mmol/L)	3.5	3.3	2	2.9	0.78
Creatinine max (mg/dL)	1.04	1.43	1.13	1.85	0.36
Need for vasopressors	11 (34%)	8 (25%)	1 (12%)	0	0.1
CRRT	8 (25%)	10 (31%)	2 (25%)	4 (33%)	0.92
Mechanical ventilation	11 (34%)	11 (34%)	1 (12%)	5 (41%)	0.58
Infection	11 (34%)	5 (15%)	3 (37%)	4 (33%)	0.33
Mortality	6 (18%)	3 (9%)	0	0	0.2

4.1.4 Good versus bad outcome

La population étudiée dans cette étude était relativement petite, il n'était donc pas possible de traire des conclusions statistiquement significatives en nous basant exclusivement sur la mortalité (9/90 = 10%). Pour cette raison, nous avons établi un score qui nous permettrait de comparer les évolutions, tout en intégrant la mortalité, mais en incluant également d'autres données comme : besoin de transplantation hépatique, ventilation mécanique, et séjour prolongé aux SI.

Les critères du « *bad outcome* » étaient rencontrés chez 29% des IU (16/55), et 54% des IM (19/35). Le nombre total de patients qui ont donc été classifiés comme « *bad outcome* » est de 39% sur l'ensemble de la cohorte (16+19/90).

Pour les analyses suivantes (Table 3), la division au sein des analyses ne sera plus basée sur le type d'ingestion, mais sur l'appartenance au *bad* versus *good outcome* selon les critères exposés précédemment.

Table 3: Analyse des variables dans les deux sous-groupes (GO><PO)

Variables	Good Outcome (n = 54)	Bad Outcome (n = 36)	p-Value
Age (year)	36 ± 11	42 ± 16	0.005
Peak AST (IU/L)	10430 ± 5227	12385 ± 7000	0.045
Peak ALT (IU/L)	8022 ± 3683	8109 ± 4782	0.81
Creatinine max (mg/dL)	2.2 (0.6–1.1)	3.2 (1.5–5.2)	<0.001
Bilirubin max (mg/dL)	3.6 (2.4–6.4)	7.5 (4.5–13.5)	<0.001
Factor V min (%)	17 (12–33)	10 (4–33)	0.021
Ammonia max (µg/dL)	161 (113–335)	264 (175–370)	0.001
Arterial pH min	7.4 (7.37–7.42)	7.32 (7.24–7.35)	<0.001
Lactate max (mmol/L)	2 (1.4–3)	6.8 (2.9–14.5)	<0.001
AST/ALT ratio >2	5 (9)	9 (25)	0.044
t _{1/2} AST (h)	42 (36–48)	34.8 (27.6–39.6)	0.005
t _{1/2} ALT (h)	15.2 (14–18.3)	18.3 (16–25.2)	0.001
APAP × AT (mg/L × IU/L)	31,414 (14,214–69,556)	79,990 (41,184–368,301)	0.001
Time to peak ALT (h)	60 (48–72)	60 (36–72)	0.11
AUC AST (IU·h·L ⁻¹)	354,324 (223,708–525,993)	388,512 (247,092–591,492)	0.11
AUC ALT (IU·h·L ⁻¹)	469,674 (290,662–539,460)	409,464 (191,958–654,102)	0.78

D'un point de vue démographique, nous remarquons que les patients dans le sous-groupe « *bad outcome* » étaient significativement plus âgés que dans le sous-groupe « *good outcome* » (*p-value* = 0.005). A remarquer, dans les patients qui ont présenté des ingestions de type accidentel lors d'ingestions multiples, les valeurs en lactate étaient plus élevées dans le sous-groupe du « *bad outcome* ». De plus, en analysant les valeurs biologiques, il est possible de remarquer des ultérieures différences entre les deux sous-groupes, notamment au niveau des concentrations du facteur V, ammoniacque, pH artériel, lactate maximal, créatinine maximale, pic ALT, bilirubine, rapport AST/ALT, t_{1/2} vie AST et ALAT et APAP x AT.

Suite à toutes ces considérations, nous avons établi un modèle pour une analyse multivariée. Cette étape était dans l'optique de mettre en évidence les facteurs qui seraient à la base de l'évolution en « *bad outcome* », (Table 4) :

Table 4: Analyse multivariée pour établir les facteurs impliqués dans le « bad outcome ».

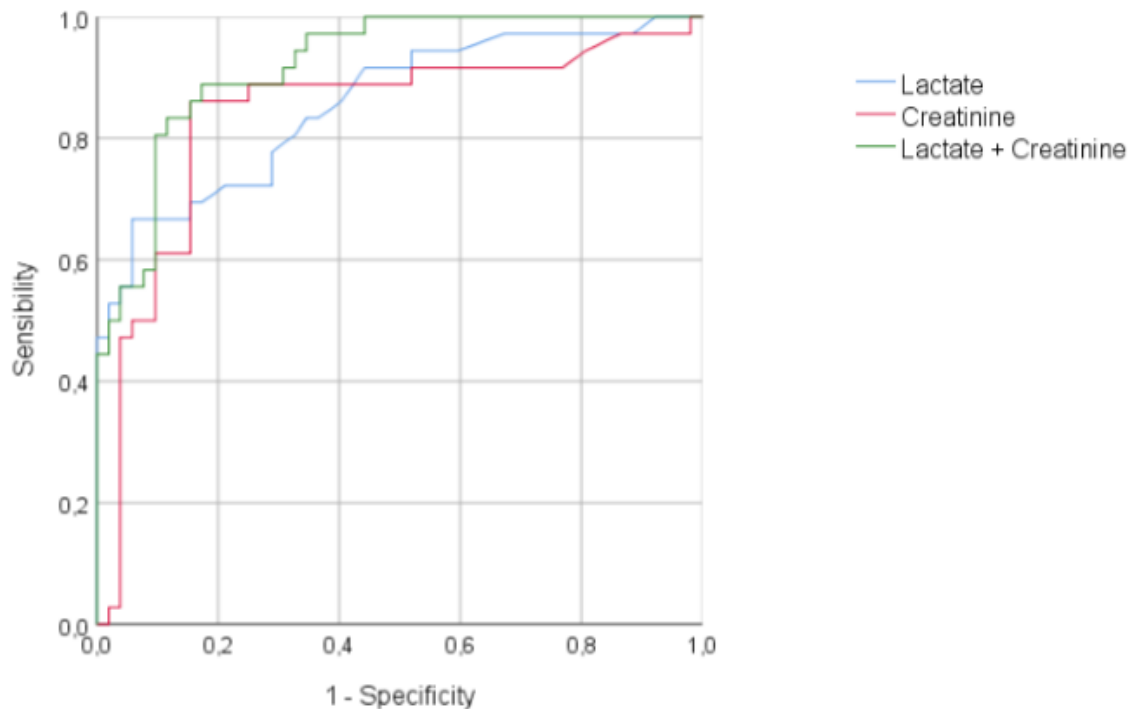
Variables	Odds Ratio (95CI)	p-Value	Adjusted Odds Ratio (95CI)	p-Value
Lactate max	1.6 (1.26–2.2)	<0.001	1.74 (1.09–2.77)	0.02
Bilirubin max	1.61 (1.05–1.28)	0.002		
Creatinine max	1.71 (1.29–2.27)	<0.001	1.45 (1.05–1.97)	0.025
Single ingestion	0.36 (0.14–0.86)	0.022		
Age	1.05 (1.01–1.08)	0.007		
Gender (M)	1.17 (0.49–2.76)	0.72		
Factor V min	0.98 (0.96–1.01)	0.11		
Ammonia max	1.01 (1.002–1.01)	0.003	1.01 (0.99–1.02)	0.085
Alcohol	1.21 (0.51–2.82)	0.66		
Steatosis	2.10 (0.88–4.87)	0.1		
LOG peak AST *	3.76 (0.96–14.7)	0.06		
LOG peak ALT *	1.14 (0.99–3.34)	0.81		
AST/ALT >2	3.26 (0.99–10.7)	0.05		
t _{1/2} AST	0.56 (0.34–0.93)	0.026		
t _{1/2} ALT	3.89 (1.45–10.4)	0.007		
LOG APAP *	3.98 (1.77–8.92)	0.001		
Time to peak ALT	0.98 (0.96–1.004)	0.12		
LOG AUC AST *	1.6 (0.71–3.56)	0.25		
LOG AUC ALT *	1.04 (0.52–2.09)	0.91		

Dans l'étude multivariée, notons une différence statistiquement significative pour les valeurs de lactate maximal et de créatinine (<0.05). L'ammoniaque ressort également comme valeur significative, mais la *p-value* est supérieure à 0.02, et pour cette raison nous ne l'avons pas incluse dans la construction des courbes de ROC.

Suite à ces différentes considérations, nous avons voulu confirmer la haute valeur prédictive de « bad outcome ». Pour poursuivre cet objectif, nous avons construit des courbes de ROC (receiver operating characteristics) à partir des valeurs de créatinine et lactate maximal (Figure 3).

Figure 3: Courbes de ROC pour prédire la survenue du Poor Outcome.

Lactate, AUROC 0.86 (95CI: 0.77–0.94) ($p < 0.001$); créatinine, AUROC 0.84 (95CI: 0.74–0.93) ($p < 0.001$); lactate + créatinine, AUROC 0.92 (95CI: 0.87–0.97) ($p < 0.001$).



Notons, les aires sous la courbe des valeurs de créatinine et lactate sont quasiment superposables. Néanmoins, elles sont tout de même moins performantes que l'union de deux valeurs en une seule courbe (créatinine + lactate). La haute sensibilité et spécificité éclaircies par les courbes de ROC permettent de confirmer les valeurs de lactate, de créatinine ainsi que l'union des deux comme des valeurs hautement prédictives de la survenue de *bad outcome*.

4.2 Etude de cas

4.2.1 Patients transplantés

Comme mentionné précédemment, il a été nécessaire de recourir à la transplantation hépatique chez sept patients sur l'ensemble de la cohorte : cinq du sous-groupe ingestion unique versus deux du sous-groupe ingestions multiples. Malgré tout, il est intéressant de noter que vingt-deux patients remplissaient les critères modifiés du King's College, mais que sept d'entre eux ont été effectivement mis dans la liste. Cette différence s'explique par le fait que parmi les patients remplissant les critères, certains présentaient une évolution spontanément favorable ne justifiant plus la transplantation, alors que d'autres se dégradaient au point que la greffe ne pouvait plus être envisagée. Les critères modifiés

du KC donnaient une mortalité ou une nécessité de transplantation avec une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 87%.

Un seul patient a été inscrit en liste d'urgence mais n'a pas été greffé, faute d'une pénurie d'organes. Heureusement, ce patient a évolué favorablement sous thérapie intensive (incluant notamment MARS).

D'un point de vue démographique, la moyenne d'âge au sein de cette mini cohorte était de 29.12 ans. Au sein de ce groupe, nous retrouvons trois hommes et quatre femmes. Des antécédents de type alcoolisme chronique et stéatose hépatique n'étaient présents que chez deux des sept patients. La moyenne de durée de séjour aux soins intensifs était de 17.85 jours. Enfin, l'analyse de l'administration de N-acétylcystéine a permis de mettre en évidence que l'antidote avait été reçu dans les 12 heures pour deux patients, entre 12 – 24 heures pour deux patients, entre 24 – 48 heures pour deux patients et >48 heures pour un seul.

Dans le suivi à un an/cinq ans, les patients transplantés avaient tous de bons résultats.

4.2.2 Patients décédés

L'analyse des causes de mortalité a révélé la présence d'une défaillance multi viscérale chez tous les patients décédés lors de l'admission. Dans ce groupe, deux ne présentaient aucun facteur de risque hépatique, tandis que les sept autres avaient des antécédents d'éthylisme chronique ainsi que de stéatose hépatique. Lors de l'analyse, il a également été relevé que la cause d'ingestions multiples supra-thérapeutiques était liée à une douleur chronique, et ceci pour sept des neuf patients décédés.

Au sein de cette petite cohorte, nous retrouvons quatre hommes et cinq femmes. La moyenne d'âge était de 52.4 ans, et la durée de séjour de 7.44 jours. Dans le décours de l'hospitalisation, sept patients sur les neuf ont développé une infection, dont quatre étaient des infections des voies respiratoires supérieures/inférieures. L'analyse des délais d'administration de l'antidote a mis en évidence que tous les patients décédés ont tous reçu le N-acétylcystéine dans les 24 heures post ingestion.

Les neuf patients remplissaient les critères modifiés du KC, mais que trois d'entre eux ont effectivement été mis sur la liste de transplantation hépatique. Ceci car, face aux conditions critiques de présentation lors de l'admission, la transplantation ne pouvait être envisagée chez les six patients restants. Deux patients sont décédés suite à une défaillance neurologique, et ceci avant qu'une greffe hépatique soit disponible. Dans le décours de l'hospitalisation, tous les patients décédés ont développé une encéphalopathie : trois de Grade 1, trois de Grade 3 et trois de Grade 4.

Enfin, un patient a été greffé avec succès, mais est décédé suite à la défaillance multi viscérale présente en-pré greffe, et ceci 14 jours post-greffe. Le foie greffé était stéatosique à 30%. Le patient a rapidement développé une insuffisance hépatique dans l'immédiat post-opératoire, qui a évolué par la suite en coma mixte.

5. Discussion et Perspectives

Pour rappel, le premier **objectif** de cette étude était de mettre en évidence les évolutions cliniques des différents profils d'intoxication au paracétamol et de les identifier : ingestion unique versus ingestions multiples. Notre deuxième **objectif** était de comprendre si un délai d'administration de N-acétylcystéine pouvait avoir un rôle décisif sur le pronostic du patient.

Dans la littérature il est reporté qu'une administration de N-acétylcystéine dans les 8 heures empêche le développement d'hépatotoxicité (35). Néanmoins, même si le délai d'administration du N-acétylcystéine a pu avoir un impact sur le pronostic des patients, il est fort possible que d'autres conditions peuvent avoir joué un rôle fondamental dans l'évolution clinique, notamment la présence de conditions d'atteinte hépatique préexistante (alcoolisme chronique, stéatose...).

En fait, si nous faisons référence à nos résultats, les analyses reportés dans le *Tableau 2* mettent en évidence que le délai d'administration de l'antidote n'a eu d'impact sur aucune des valeurs reportées (aucune *p-value* n'était <0.05 , seuil du « statistiquement significatif »). De plus, dans *l'étude de cas : patients décédés*, notons que l'antidote a été administré dans les 24 heures post ingestion pour les neuf patients décédés. Au sein de l'entière cohorte, 24% des patients ont reçu le N-acétylcystéine plus que 24 heures post ingestion de paracétamol (10% 24 - 48h, 14% $>48h$), sans qu'il n'y ait de décès ultérieur. Nous en déduisons donc que l'évolution clinique n'est probablement pas totalement dictée par le délai de l'administration, mais plutôt par la présentation à l'admission, parfois déjà en atteinte multi-viscérale, et par les comorbidités présentes chez le patient. En fait, il est reporté dans une étude de 2008 que jusqu'au 10% des patients peuvent développer une hépatotoxicité malgré l'administration précoce de l'antidote (4).

Suite à ces différentes observations, pouvons-nous supposer que les patients décédés auraient évolués vers le décès, malgré une administration précoce de N-acétylcystéine (dans les 8 heures post ingestion) ? Et pouvons-nous également émettre l'hypothèse que les patients qui ont reçu le N-acétylcystéine 24 heures post ingestion, auraient évolué favorablement même en absence de traitement ?

Actuellement, nous ne possédons pas d'outil idéal qui nous permet de prédire avec certitude le risque de développer une hépatotoxicité, même sous traitement par N-acétylcystéine. De plus, nous ne détenons pas non plus d'outil qui puisse identifier quel patient évoluera vers une guérison, et quel patient vers des ultérieures complications.

Dans une étude conduite en 2014, les chercheurs avaient mis en évidence le produit d'APAP x AT comme outil d'évaluation du risque de développement d'hépatotoxicité chez les patients dont l'heure de la dernière ingestion était inconnue (36). Cette dernière situation est en effet non applicable au nomogramme, qui nécessite l'heure précise. Selon leurs analyses : les patients avec une présentation plus tardive, par ingestion toxique multi-étagée et un produit APAP x AT >1500 IU/L, avaient une haute probabilité de développer une hépatotoxicité, malgré un traitement par antidote prolongé et bien conduit (36). Notre étude confirme que les patients avec une présentation tardive à l'admission et des signes d'hépatotoxicité présentaient un produit d'APAP x AT supérieur à 1500 IU/L.

Des valeurs des *transaminases* dans des limites physiologiques à l'admission ont une haute valeur prédictive négative d'être évocatrices de développement d'hépatotoxicité chez les patients sous traitement par N-acétylcystéine. Par contre, des valeurs altérées ne sont pas des signes fiables pour prédire la survenue de complications hépatiques. Si nous faisons référence à nos critères d'inclusion, nous avons admis dans l'étude les patients qui présentaient des valeurs ALT supérieures à 1000 IU/L. Il est décrit dans la littérature qu'une survenue d'hépatotoxicité sévère est plus probable si le ratio AST/ALT est supérieur à 2, et ceci pendant la phase ascendante des transaminases (37). Dans nos analyses, nous retrouvons un rapport AST/ALT >2 dans cinq patients appartenant au *good outcome* (9%), *versus* neuf patients du « *bad outcome* » (25%), avec une *p-value* à 0.044 (*Tableau 3*). En nous penchant sur les analyses qui comparent les ingestions uniques aux multiples, notons quatre patients IU (7%) *versus* neuf patients IM (26%), avec une *p-value* de 0.017 (*Tableau 1*).

Les *aires sous la courbe* (AUC) calculées à partir des cinétiques des transaminases ne sont pas citées dans la littérature classique. Nous avons essayé de les analyser, mais malheureusement l'interprétation a été impossible à cause de toute une série de données manquantes au sein de la phase ascendante et/ou descendante des valeurs.

Une élévation du *lactate sanguin* est fréquemment retrouvée chez des patients avec une sévère hépatotoxicité, notamment lors de présentations tardives. A savoir, l'augmentation de lactate plasmatique est liée à la défaillance hépatique, qui ne peut donc plus assumer sa fonction de clairance. Dans une étude conduite sur vingt-trois patients qui se présentaient 15 heures post ingestion de paracétamol, la valeur médiane de lactate plasmatique était de 3.6 mmol/L, et onze patients (48%) avaient développé une acidose. Lors de l'étude, vingt patients avaient développé une hépatotoxicité, et quatre étaient décédés (38). L'analyse de nos résultats relève qu'au sein des ingestions uniques, la valeur médiane de lactate était de 2.7 mmol/L, *versus* 3.3 mmol/L dans les ingestions multiples (*Tableau 1*). Par contre, si nous nous focalisons sur la comparaison « *good* » *versus* « *bad outcome* »,

notons une valeur médiane de lactate de 2mmol/L pour le premier groupe, versus 6.8 dans le deuxième (*Tableau 3*). Nous confirmons donc par nos analyses qu'une élévation des valeurs de lactate plasmatique est associée à un mauvais pronostic.

Concernant l'évaluation de la nécessité de greffe dans le décours d'une hépatite fulminante, nous n'avons pas de critère universellement accepté. Cependant, les plus couramment utilisés sont ceux décrit par le King's College (5). Les KCC ont connu plusieurs critiques, notamment car ils dérivent d'une seule observation clinique, qui s'appuie sur une étude rétrospective réalisée en 1989 sur 588 patients. De plus, ils ont été établis quand l'administration prolongée de N-acétylcystéine n'était pas encore une option thérapeutique, traitement qui a considérablement diminué le besoin en greffe (5).

Lors de nos analyses, nous avons voulu mettre en question les KCC, pour en discuter leur sensibilité. Lors de notre étude, vingt-deux patients remplissaient les KCC pour la transplantation, mais que sept ont effectivement été listés. Un seul patient a été inscrit en liste mais n'a pas été greffé, et ceci à cause d'une pénurie d'organes, néanmoins il a complètement récupéré.

Pour rappel, ces critères se composent de : un pH inférieur à 7.30 ou un temps de prothrombine supérieur à 100 sec (INR >6.5) associé à un taux de créatinine sérique supérieur à 300 $\mu\text{mol/L}$ chez des adultes avec une encéphalopathie de grade III ou IV. La présence de ces différents critères indiquent la nécessité d'inscrire le patient dans une liste d'attente pour greffe hépatique (5). En comparant nos résultats aux KCC, nous observons :

1. La créatinine est un facteur déterminant de l'évolution clinique autant dans les KCC que dans nos résultats (*p-value* à 0.025 lors des analyses multivariées).
2. Le lactate sérique n'est pas retrouvé dans les critères classiques, néanmoins la quantité de lactate influence intimement le **pH plasmatique**. Une augmentation de lactate, décrit comme annonciateur de « *bad outcome* » lors de nos analyses (*p-value* de 0.02 lors des analyses multivariées) est donc sûrement en lien avec une diminution du pH, critère essentiel des KCC.
3. La quantité d'ammoniaque, produit qui s'accumule quand la fonction hépatique fait défaut et qui est en lien étroit avec la survenue d'**encéphalopathie hépatique**, était également ressorti comme facteur de risque lié à la survenue de « *bad outcome* » lors de nos analyses multivariées (*p-value* : 0.085).
4. Enfin, l'augmentation de temps de prothrombine n'est pas ressorti comme facteur déterminant lors de notre étude. Néanmoins, une altération de la coagulation est une complication connue lors des défaillances hépatiques aiguës.

Suite à ces différentes observations, il nous est possible de conclure que même si les KCC connaissent des critiques et ont leurs limitations, ils restent fiables quant à la mise en place de greffe.

5.1 Limitations

Une caractéristique commune à tous les patients de cette étude était l'administration de l'antidote 12 heures post ingestion de la première dose, à partir de laquelle se développe l'hépatotoxicité. Or, ce délai arbitrairement calculé par le corps médical n'était pas forcément correcte car : si pour les ingestions uniques l'heure de la première dose était connue, pour les ingestions multiples l'heure des premières ingestions était souvent imprécise, et le délai était donc faussé.

Après ces différentes considérations, nous comprenons l'assimilation des ingestions uniques et multiples lors des analyses de l'impact du délai d'administration a probablement perturbé nos résultats. Pour avoir des conclusions plus précises, il aurait fallu ultérieurement différencier au sein des différentes tranches de délai d'administration (>12h, 12-24h, 24-48h, >48h) les ingestions uniques des multiples.

La deuxième critique est la mise en place d'un score tout à fait arbitraire, le *bad outcome*. Néanmoins, face à la taille non statistiquement significative de notre cohorte, il nous était impossible de tirer des conclusions en nous basant essentiellement sur la mortalité.

6. Conclusions

Cette étude illustre comment les différents modes de présentation d'une intoxication au paracétamol peuvent avoir des influences différentes sur le pronostic. Comparés au sous-groupe ingestion unique, les patients du sous-groupe ingestions multiples avaient une mortalité plus élevée ainsi que des plus sombres évolutions cliniques, caractérisées notamment par le besoin de thérapie par ventilation mécanique ainsi que de CRRT.

Nous pouvons affirmer que lactate sérique et créatinine sont tous les deux des facteurs prédictifs de survenue de « *bad outcome* », et que la combinaison des deux dans un modèle prédictif pourrait être utile dans l'identification des patients à risque.

7. Annexes

Voir annexe : article PUBMED, <https://www.mdpi.com/2305-6304/6/4/58>

8. Tables des abréviations

GSH : glutathion

HE : encéphalopathie hépatique

IHA : insuffisance hépatique aigue

NAC : N-acétylcystéine

9. Références bibliographiques

1. Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2017 Sep 14;55(8):879–92.
2. Rajaram P, Subramanian R. Management of Acute Liver Failure in the Intensive Care Unit Setting. *Clinics in Liver Disease*. 2018 May 1;22(2):403–8.
3. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. *Pediatrics*. 1975 Jun 1;55(6):871.
4. Doyon Suzanne, Klein-Schwartz Wendy. Hepatotoxicity Despite Early Administration of Intravenous N-Acetylcysteine for Acute Acetaminophen Overdose. *Academic Emergency Medicine*. 2008 Dec 29;16(1):34–9.
5. Dr John O’Grady. King’s College Criteria for Acetaminophen Toxicity [Internet]. Available from: <https://www.mdcalc.com/kings-college-criteria-acetaminophen-toxicity>
6. YAMAGISHI YOSHIYUKI, SAITO HIDETSUGU, TADA SHINICHIRO, HORIE YOSHINORI, KATO SHINZO, ISHII HIROMASA, et al. Value of computed tomography-derived estimated liver

volume/standard liver volume ratio for predicting the prognosis of adult fulminant hepatic failure in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005 Nov 11;20(12):1843–9.

7. Pakravan N, Simpson KJ, Waring WS, Bates CM, Bateman DN. Renal injury at first presentation as a predictor for poor outcome in severe paracetamol poisoning referred to a liver transplant unit. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008 Oct 29;65(2):163.
8. The American Society of Health-System Pharmacists. Paracetamol." Wikipedia, The Free Encyclopedia. Wikipedia, The Free Encyclopedia, 3 Jul. 2018. Web. 7 Jul. 2018. In.
9. Richard V. Essentials of emergency medicine. Jones & Bartlett Publishers; 2010. p. 814.
10. Khayyat A, Tobwala S, Hart M, Ercal N. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. *Toxicology Letters*. 2016 Jan 22;241:133–42.
11. Guggenheimer J, Moore PA. The Therapeutic Applications of and Risks Associated With Acetaminophen Use. *The Journal of the American Dental Association*. 2011 Jan 1;142(1):38–44.
12. Cubero FJ., Ye H, Nelson LJ, Gómez del Moral M, Martínez-Naves E. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018;24(13): 1373-1385.
13. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. 1970; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4908702>
14. Gimson Alexander E. S., O'Grady John, Ede Roland J., Portmann Bernard, Williams Roger. Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. *Hepatology*. 1986 Apr;6(2):288–94.
15. Maher SZ, Schreiber IR. The Clinical Spectrum and Manifestations of Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*. 2018 May 1;22(2):361–74.
16. Gyamlani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Critical Care*. 2002;6(2):155–9.
17. Hughes RD, Wendon J, Gimson AE. Acute liver failure. *Gut*. 1991 Sep 1;32(Suppl):S86.

18. SEEFF LB, CUCCHERINI BA, ZIMMERMAN HJ, ADLER E, BENJAMIN SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: A therapeutic misadventure. *Annals of Internal Medicine*. 1986 Mar 1;104(3):399–404.
19. Paracetamol poisoning. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Wikipedia, The Free Encyclopedia, 8 Jun. 2018. Web. 10 Jul. 2018. In.
20. Research, Center for Drug Evaluation and. “Drug Safety and Availability - Notice to Industry: Final Guidance for Over-the-Counter Products that Contain Acetaminophen”. www.fda.gov. Archived from the original on July 22, 2017. Retrieved August 22, 2017. In.
21. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of New-Onset Jaundice: How Often Is It Caused by Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in The United States? *The American Journal Of Gastroenterology*. 2007 Mar 1;102:558.
22. Kandiah PA, Olson JC, Subramanian RM. Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure. *Current Opinion in Critical Care* [Internet]. 2016;22(2). Available from: https://journals.lww.com/criticalcare/Fulltext/2016/04000/Emerging_strategies_for_the_treatment_of_patients.9.aspx
23. Hoofnagle JH., Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. 21:240–252. 1995 *Hepatology*;
24. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the united states. *Annals of Internal Medicine*. 2002 Dec 17;137(12):947–54.
25. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology*. 2013 Jul 1;59(1):74–80.
26. Polson Julie, Lee William M. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 Apr 19;41(5):1179–97.
27. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2009 Mar 1;58(3):443.

28. Zyoud SH, Awang R, Syed Azhar Syed Sulaiman, Al-Jabi SW. An analysis of the length of hospital stay after acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol*. 2010 Jul 14;30(7):550–9.
29. H. Willem, D. Castanares-Zapatero, V. Dinant, P.F. Laterre, P. Hantson. Intoxication accidentelle ou volontaire au paracétamol traitée tardivement : devenir des patients admis en réanimation. PPT presented at; 2018; Département des soins intensifs, Cliniques St-Luc, Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
30. <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au>. Centre anti - poison.
31. Hardy K. J. LIVER SURGERY: THE PAST 2000 YEARS. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1990 Oct;60(10):811–7.
32. Cooper Sheldon C., Aldridge Roland C., Shah Tahir, Webb Kerry, Nightingale Peter, Paris Sue, et al. Outcomes of liver transplantation for paracetamol (acetaminophen)-induced hepatic failure. *Liver Transplantation*. 2009 Sep 29;15(10):1351–7.
33. Nadalin S, Bockhorn M, Malagó M, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Broelsch C. Living donor liver transplantation. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(1):10–21.
34. MRC - Les insuffisances hépatiques aiguës et les hépatites fulminantes chez l'enfant. *Cliniques Universitaires St Luc*;
35. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. *N Engl J Med*. 1988 Dec 15;319(24):1557–62.
36. Chomchai S, Chomchai C. Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clinical Toxicology*. 2014 Jun 1;52(5):506–11.
37. Curtis RM, Sivilotti MLA. A descriptive analysis of aspartate and alanine aminotransferase rise and fall following acetaminophen overdose. *Clinical Toxicology*. 2015 Oct 21;53(9):849–55.
38. Gray TA, Buckley BM, Vale JA. Hyperlactataemia and metabolic acidosis following paracetamol overdose. *Q J Med* 1987 Oct; 65(246):811-21.

