

Intoxication aiguë au paracétamol

Clinique, diagnostic et traitement

Katrin Faber, Christine Rauber-Lüthy, Hugo Kupferschmidt, Alessandro Ceschi

Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich

Quintessence

- Le surdosage de paracétamol est l'une des intoxications médicamenteuses les plus fréquentes.
- Autant dans le but suicidaire que thérapeutique (doses suprathérapeutiques) cette intoxication peut avoir des conséquences graves à potentiellement fatales, surtout l'insuffisance hépatique fulminante.
- Le diagnostic rapide d'un effet potentiellement toxique, les connaissances sur le diagnostic et ses limites sont déterminants pour un traitement aussi adéquat que différencié.
- Après un surdosage aigu unique, une décision thérapeutique est possible de manière fiable avec le nomogramme de Rumack-Matthew.
- La N-acétylcystéine est un antidote bien établi qui abaisse très nettement la morbidité et la mortalité.

Introduction et épidémiologie

Le paracétamol est largement utilisé depuis les années 1950, d'abord aux Etats-Unis, peu après en Europe. Fait étonnant, ce n'est que dans les années 1970 qu'ont été publiés des rapports sur ses effets hépatotoxiques et les premiers cas de surdosage grave et fatal.

Le paracétamol est actuellement l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus vendus. En Europe et aux Etats-Unis, il est fréquemment utilisé pour des tentatives de suicide [1]. Aux Etats-Unis, l'intoxication au paracétamol est l'une des causes majeures d'insuffisance hépatique aiguë [2–4]. Les Etats-Unis comptent chaque année plus de 100 000 cas de surdosage avec en moyenne plus de 450 décès [1, 5].

En Suisse aussi, le paracétamol est un analgésique en vente libre largement répandu. Les conseils du Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT) sur les surdosages de paracétamol ont doublé entre 1995 et 2008, de 476 à 967 par an, bien que tous les conseils n'aient augmenté que de 12% pendant la même période. Près de 40% des appels concernaient des enfants. 95% des surdosages étaient des prises aiguës, plus de 50% dans un but suicidaire, le reste accidentel. Bien que le paracétamol totalise quelque 10% des appels concernant des médicaments au CSIT les évolutions graves ou fatales sont rares. Mais il ne faut en aucun cas négliger l'éventualité de ces évolutions potentiellement fatales.



Katrin Faber

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Pharmacologie

Effet thérapeutique

Le paracétamol est un analgésique et antipyrétique n'ayant qu'un faible effet anti-inflammatoire périphérique. L'analgésie est obtenue à une concentration plasmatique d'environ 10 µg/ml et l'activité antipyrétique à 4–18 µg/ml [6].

Son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement élucidé aujourd'hui, l'hypothèse de son effet thérapeutique est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-2) et des prostaglandine-H-synthétases 1 et 2 dans les cellules endothéliales et les neurones [6, 7].

Pharmacocinétique

La résorption après administration orale se fait rapidement et presque en totalité. Le pic de concentration plasmatique est atteint après 45–75 minutes à doses thérapeutiques. La biodisponibilité orale est plus élevée que la rectale, la résorption étant moins efficace et très variable. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont de 8 à 32 µg/ml [6]. Le pic de concentration plasmatique peut être retardé avec la prise de nourriture, d'opioïdes et de substances anticholinergiques [8]. Le paracétamol diffuse passivement dans tous les tissus et son volume de distribution est de 1 l/kg. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta, et peut donc être hépatotoxique pour le fœtus. Sa concentration dans le lait maternel n'est que les 2% de celle du plasma. A doses thérapeutiques, la demi-vie d'élimination est de 1 à 3 heures mais elle peut aller jusqu'à 12 heures après un surdosage.

Métabolisme

Bien que le paracétamol soit transformé en plus de 20 métabolites, 3 grandes voies de métabolisation seulement sont cliniquement importantes. Plus de 90% est métabolisé en conjugués non toxiques dans le cytosol des hépatocytes par des réactions de phase II avant d'être éliminé par voie rénale. Chez l'adulte, c'est la glucuronidation par des UDP-glucuronyltransférases (UGT1A6) qui prédomine, et la sulfoconjugaïson chez les enfants jusqu'à 10 ans environ. Une très petite par-

Abréviations

CAR	Constitutive androstane receptor
CSIT	Centre Suisse d'Information Toxicologique
MPT	Mitochondrial permeability transition
NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinonimine
PXR	Pregnane X receptor
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 642 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

tie (<5%) de la substance non métabolisée et des métabolites cliniquement sans importance se retrouvent dans l'urine. Le reste (5–10%) est oxydé en métabolite

Les taux plasmatiques de paracétamol ne doivent pas être dosés plus tôt que 4 heures après un surdosage aigu unique

toxique N-acétyl-p-benzoquinonimine (NAPQI) (réaction de phase I) par des hémoprotéines membranaires du système cytochrome P450 (surtout CYP2E1). La

NAPQI est hyperréactive

et rapidement inactivée par conjugaison au glutathion intracellulaire avant d'être éliminée par la bile sous forme d'acide mercapturique et de conjugués cystéiniques.

Pathogenèse de l'insuffisance hépatique aiguë

Le paracétamol est hépatotoxique en fonction de la dose [9]. Il n'est pas toxique par lui-même, la lésion cellulaire est le fait de son métabolite instable (NAPQI) qui normalement n'est présent qu'en quantité minime, est rapidement conjugué par le glutathion et ainsi détoxiqué. Si la métabolisation oxydative augmente la réserve de glutathion diminue et, avec une baisse de 70 à 80%, le métabolite réactif peut devenir hépatotoxique. L'étape initiale et irréversible de la lésion cellulaire est la liaison covalente de la NAPQI aux protéines cellulaires (adductions) avec pour conséquence la modification de leur structure et de leur fonction. La condition de la progression de la toxicité est la séquence des événements suivants: dysfonction cellulaire avec perturbation de l'homéostasie du calcium, perte d'ATP et œdème cellulaire, production de radicaux réactifs (ROS) et de nitrotyrosine avec peroxydation lipidique. Puis survient une perméabilité accrue des mitochondries aux petits ions et molécules qui entraîne la mort cellulaire (mitochondrial permeability transition [MPT]). La cascade de l'inflammation est parallèlement ouverte, de grandes quantités de cytokines pro- (par ex. TNF-alpha) et anti-inflammatoires sont sécrétées et les mécanismes de phagocytose sont stimulés.

En parallèle à tous ces mécanismes responsables de la toxicité ont lieu des processus régénératifs, par ex. sous l'influence de l'expression génique et de la transcription de gènes proangiogènes (par ex. VEGF) [10]. Cette interaction dynamique peut déplacer l'équilibre vers la lésion cellulaire, mais aussi vers la régénération.

Clinique


Les symptômes d'un surdosage non traité dépendent du temps écoulé après l'absorption et se produisent en 3 phases. La phase initiale est typiquement paucisymptomatique, avec impression d'être malade et symptômes gastro-intestinaux, mais le patient peut aussi être parfaitement asymptomatique. Après amélioration

subjective, les transaminases et la bilirubine commencent à grimper quelque 20 heures après la prise. Si une insuffisance hépatique se déclare, une grande partie des patients auront une ascension des tests hépatiques après 8–12 heures déjà [11]. Après 3–4 jours, l'insuffisance hépatique est cliniquement manifeste. L'insuffisance hépatique fulminante est particulièrement redoutée, avec suppression de la fonction de synthèse et ascension de l'INR, acidose métabolique et encéphalopathie hépatique. Le rein est rarement touché, sous forme de syndrome hématorénaux, mais il peut exceptionnellement y avoir une insuffisance rénale isolée par toxicité directe. Un surdosage massif peut provoquer d'emblée un coma et une acidose métabolique, ce qui s'explique par la perturbation de la fonction mitochondriale [12].

Diagnostic et interprétation

Il est essentiel de diagnostiquer rapidement la menace de toxicité du paracétamol, ce qui est difficile à cause de la clinique très peu spécifique au début. Si l'anamnèse est pratiquement muette, ce qui est souvent le cas dans les tentatives de suicide, il y a risque de passer à côté de surdosages potentiellement toxiques.


A la phase initiale, en l'absence d'anamnèse, seul le dosage du paracétamol plasmatique permettra de prendre une décision thérapeutique. Il ne faut pas le doser moins de 4 heures après un surdosage unique pour attendre que la résorption intestinale soit terminée. L'interprétation se fait à l'aide du nomogramme de Rumack-Matthew. Il permet de faire une

estimation du risque d'hépatotoxicité en fonction de la latence après la prise et de la concentration plasmatique, mais pas de l'évolution clinique. Il est considéré comme fiable, car il tient compte de plusieurs facteurs de sécurité qui recouvrent même de très petites erreurs dans l'estimation de l'heure de la prise. La «ligne de traitement» entre autres a été fixée à des valeurs 25% plus basses que celles de la ligne de toxicité (fig. 1 ). Pour la prédiction du risque d'hépatotoxicité, une interprétation de la concentration plasmatique sur ce nomogramme n'est possible que dans le cas d'un surdosage aigu unique avec heure de prise connue. Si la prise a été répétitive la décision thérapeutique ne peut pas se prendre que sur la base du taux.

Un taux de paracétamol négatif n'exclut pas un surdosage significatif s'il est dosé tardivement après l'ingestion, par ex. en cas d'hospitalisation tardive après surdosage aigu, ou chez les patients ayant pris des doses supratherapeutiques répétitives et ne l'ayant constaté que plusieurs jours plus tard. Un taux faussement augmenté peut être dû à une hyperbilirubinémie (>10 µg/ml) [13].

La connaissance de la courbe caractéristique des transaminases est déterminante pour l'interprétation: elles sont typiquement très élevées (3500 UI/l) avec un pic 3 jours après le surdosage. Si donc un patient a des transaminases nettement augmentées après un surdo-

Le risque est surtout la manifestation d'une acidose métabolique, d'une hypoglycémie spontanée, d'une coagulopathie, d'une hypophosphatémie ou d'une encéphalopathie

estimation du risque d'hépatotoxicité en fonction de la latence après la prise et de la concentration plasmatique, mais pas de l'évolution clinique. Il est considéré comme fiable, car il tient compte de plusieurs facteurs de sécurité qui recouvrent même de très petites erreurs dans l'estimation de l'heure de la prise. La «ligne de traitement» entre autres a été fixée à des valeurs 25% plus basses que celles de la ligne de toxicité (fig. 1 ).

Pour la prédiction du risque d'hépatotoxicité, une interprétation de la concentration plasmatique sur ce nomogramme n'est possible que dans le cas d'un surdosage aigu unique avec heure de prise connue. Si la prise a été répétitive la décision thérapeutique ne peut pas se prendre que sur la base du taux.

Un taux de paracétamol négatif n'exclut pas un surdosage significatif s'il est dosé tardivement après l'ingestion, par ex. en cas d'hospitalisation tardive après surdosage aigu, ou chez les patients ayant pris des doses supratherapeutiques répétitives et ne l'ayant constaté que plusieurs jours plus tard. Un taux faussement augmenté peut être dû à une hyperbilirubinémie (>10 µg/ml) [13].

La connaissance de la courbe caractéristique des transaminases est déterminante pour l'interprétation: elles sont typiquement très élevées (3500 UI/l) avec un pic 3 jours après le surdosage. Si donc un patient a des transaminases nettement augmentées après un surdo-

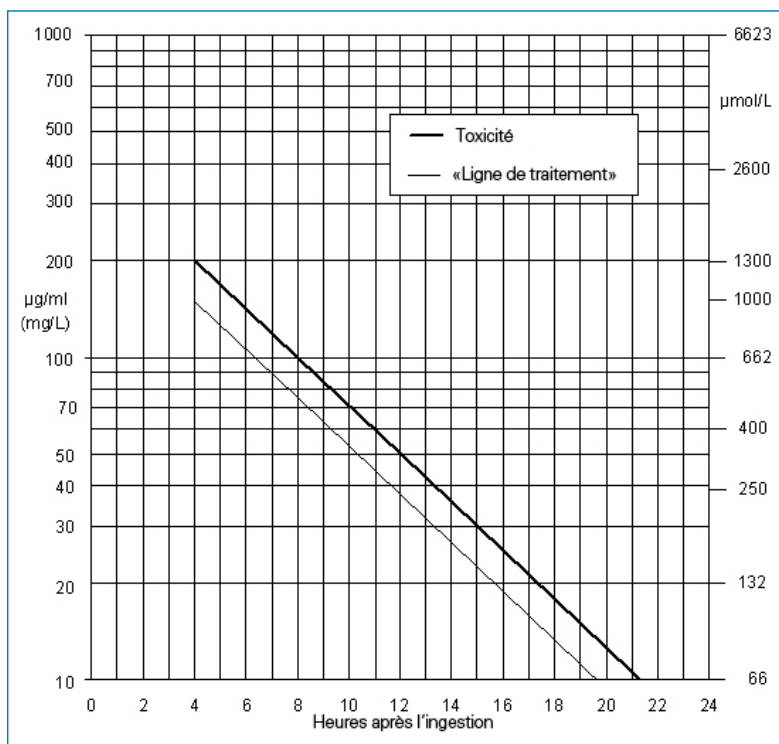


Figure 1
Nomogramme pour l'interprétation du taux plasmatique de paracétamol (explication dans le texte).

sage datant de quelques heures selon lui, il faut d'urgence revoir l'anamnèse de l'heure ou la durée de la prise (tab. 1 [↩](#)). L'hépatotoxicité selon le nomogramme est définie par une ascension des transaminases à >1000 U/l. Une ascension passagère, cliniquement sans importance, est par contre connue lors de la prise chronique de doses thérapeutiques [14, 15].

Si une coagulopathie survient, ce sera généralement à partir du 3^e jour suivant la prise. Mais l'INR peut aussi augmenter légèrement sans aucune atteinte hépatique sous traitement par N-acétylcystéine (NAC). Ce qui s'explique par l'inhibition par la NAC des facteurs dépendant de la vitamine K (surtout le facteur VII) [16, 17]. C'est surtout si le paracétamol est indosable qu'il faut penser à d'autres étiologies d'une insuffisance hépatique aiguë dans le diagnostic différentiel. L'histologie peut alors être utile. Une lésion hépatique par réaction idiosyncrasique à un médicament est caractérisée par une latence très longue (généralement 5–90 jours après la première prise) [9].

Chez les patients ayant une ascension aussi subite que nette des transaminases, il faut toujours penser à une intoxication au paracétamol, même en l'absence d'arguments anamnestiques [18].

Situations spéciales

Dans les situations spéciales, il est recommandé de prendre contact avec un toxicologue clinique ou un centre d'information toxicologique, surtout pour discuter de la marche à suivre diagnostique, poser l'indication à un traitement par NAC et en fixer la durée.

Enfants

Les petits enfants jusqu'à l'âge préscolaire semblent réagir de manière moins sensible à un surdosage aigu unique. Ceci est essentiellement dû à leur métabolisme (plus grande sulfonconjugaison, capacité de conjugaison augmentée) [6, 19].

Prise chronique de doses suprathérapeutiques

Une insuffisance hépatique aiguë peut survenir aussi bien après surdosage aigu unique qu'après prise chronique de doses suprathérapeutiques. Typiquement dans ce dernier cas, la dose journalière maximale est dépassée pendant plusieurs jours, la réserve hépatique de glutathion s'épuise et des doses plus faibles que lors de l'ingestion aiguë unique peuvent déjà provoquer une atteinte hépatique. Une anamnèse soigneuse est particulièrement importante dans une telle situation. Les taux de paracétamol peuvent en confirmer l'absorption sans nécessairement atteindre le domaine toxique [9].

Interactions médicamenteuses

En cas de surdosage de substances anticholinergiques ou d'opioïdes, qui ralentissent la résorption du paracétamol, son pic de concentration peut être retardé [20]. L'influence d'inducteurs enzymatiques (surtout du CYP2E1) sur le métabolisme du paracétamol est discutée. La prise chronique de tuberculostatiques, par ex. isoniazide, peut faire augmenter la production du métabolite toxique NAPQI, mais il n'y a que très peu d'effets bien documentés, cliniquement significatifs sur cette interaction [1, 21]. De nombreux inducteurs enzymatiques sont eux-mêmes hépatotoxiques (par ex. rifampicine). Globalement avec la prise de doses thérapeutiques de paracétamol, même en association à des substances inductrices, aucune toxicité n'est à craindre [22].

Facteurs de risque «classiques»

Lors de la consommation chronique d'éthanol et si les réserves de glutathion sont faibles (par ex. après jeûne prolongé, malnutrition) la dose potentiellement toxique de paracétamol peut être plus basse. Le rôle de ces facteurs de risque est cependant controversé [23–25]. Après surdosage aigu unique, les alcooliques chroniques semblent ne courir aucun risque particulier, surtout si le traitement est mis en route dans les 8 heures et le taux de paracétamol inférieur à la ligne de traitement du nomogramme de Rumack-Matthew [6, 26]. La décision thérapeutique peut donc se prendre sur la base de ce nomogramme. Mais des facteurs de risque peuvent parfaitement jouer un rôle sur l'importance d'une éventuelle hépatotoxicité [5, 6, 27].

Présentation tardive et prise de grandes quantités

Si le traitement est mis en route >8 heures après la prise, le risque d'hépatotoxicité est plus élevé. Un traitement par NAC peut s'avérer indispensable plus longtemps que normalement, surtout avec une hépatotoxicité manifeste. Après prise de doses massives, il est possible que les taux de paracétamol restent élevés même après la durée habituelle de traitement de 20 heures [28]. C'est en dosant le taux de paracétamol

Tableau 1. Questions importantes pour la décision thérapeutique.

Circonstances du surdosage (intention suicidaire ou thérapeutique)?
S'agit-il d'un surdosage aigu unique ou d'une prise suprathérapeutique répétitive?
Prise de médicaments contenant du paracétamol et d'autres substances ou ingestion parallèle d'autres substances?
Dose la plus précise possible de paracétamol par jour en fonction du poids?
Temps écoulé depuis l'ingestion?
Résultats des examens de laboratoire (taux de paracétamol, transaminases, fonction rénale, INR)?
Forme galénique (spécialité retard)?

Tableau 2. Indication de la N-acétylcystéine en fonction de la situation.

Temps écoulé après la prise de paracétamol	Marche à suivre
<8 heures	S'il n'est pas possible d'avoir un taux rapidement (<8 heures après la prise), commencer avec la NAC (mise en route la plus efficace dans les 8 heures suivant la prise). Si le taux est en dessous de la «ligne de traitement» la NAC n'est pas nécessaire ou peut être arrêtée.
8–24 heures	Début avec NAC. Doser le taux de paracétamol et les transaminases. Si le taux est en dessous de la «ligne de traitement» et les transaminases <2 fois leurs normes supérieures le traitement peut être interrompu.
24–36 heures	Début avec NAC. Si taux de paracétamol <10 mg/l (= 66 µmol/l) et transaminases <2 fois leurs normes supérieures il est possible d'arrêter la NAC en l'absence de signes d'hépatotoxicité.
>36 heures	Si transaminases <2 fois leurs normes supérieures la NAC n'est pas indiquée.
Heure de la prise inconnue	Prendre l'heure de la prise la plus éloignée possible pour estimer le risque.
NAC = N-acétylcystéine.	

au terme du schéma classique (v. plus loin) qu'il est possible de savoir si le traitement doit être poursuivi.

Facteurs génétiques

Des récepteurs nucléaires (CAR, PXR) semblent jouer un rôle central comme médiateurs de l'hépatotoxicité [29]. Le métabolisme de phase I et II est régulé par l'activation de ligands et peut être influencé aussi bien par des médicaments que par des problèmes physiopathologiques (par ex. traumatisme, septicémie, inflammation) [30, 31]. L'importance de ces effets n'est cependant pas encore précisée.

Traitement

L'administration rapide de charbon activé peut efficacement diminuer la résorption intestinale du paracétamol. Cette décontamination gastro-intestinale est cependant à l'arrière-plan thérapeutique car on dispose de l'antidote N-acétylcystéine (NAC), un précurseur de la cystéine, facteur limitant dans la synthèse du glutathion.

La NAC augmente la synthèse et la réserve de glutathion et comme donneur de groupe SH se lie directement à la NAPQI en substituant fonctionnellement le glutathion.

Par effet anti-inflammatoire et antioxydant, par vasodilatation la NAC a un autre effet hépatoprotecteur. Elle est donc encore efficace (mais moins) si elle est administrée tardivement après la prise de paracétamol [26]. Même en cas d'insuffisance hépatique établie, la mortalité a pu être abaissée de 28% dans une étude randomisée et contrôlée contre placebo [36]. Lors d'une insuffisance hépatique aiguë, et malgré les progrès du traitement de soutien, le seul traitement efficace est la transplantation de foie.

L'intervention rapide avec la NAC permet de prévenir à coup sûr une atteinte hépatique. Plusieurs séries de cas ont décrit un bon résultat, et l'étude la plus importante [33] a montré une diminution nette des lésions hépatiques par rapport aux évolutions sans traitement. Lorsque la thérapie a été mise en route moins de 8 heures après l'ingestion, 2,9% des patients ont développé une hépatotoxicité, 6,1% après 10 heures et 26,4% après 10–24 heures. Aucun décès n'a été déploré dans les grandes études après administration de NAC dans les 10 heures, quel qu'ait été le taux initial de paracétamol [33–35].

Des schémas de traitement par NAC existent pour adultes et enfants avec des doses adaptées à leurs poids [37]. Le tableau 2 [montre](#) un exemple de la marche à suivre en fonction du temps écoulé depuis le surdosage. Le concept du traitement «adapté au patient» a pris de plus en plus d'importance ces dernières années. Il est orienté sur des paramètres cliniques au lieu d'une seule et même durée de traitement pour tous les patients. Après la prise de grandes quantités et avec des taux toujours élevés après 20 heures de traitement par ex., un schéma temporel fixe ne serait pas suffisant pour mettre à l'abri d'une atteinte hépatique. La base décisionnelle de la fin du traitement doit être la fin du métabolisme de paracétamol et l'arrêt de l'ascension des transaminases [38, 39]. Nous pouvons dire en résumé que les schémas thérapeutiques standardisés n'offrent pas toujours une protection adéquate, surtout dans des situations «spéciales» (voir plus haut).

La NAC peut avoir des effets indésirables. En injection intraveineuse notamment, elle peut déclencher des réactions anaphylactoïdes, surtout après le bolus initial. Ces réactions indésirables sont toutefois faciles à traiter (par ex. par antihistaminiques, injection lente du bolus) et ne sont en aucun cas une indication à l'interruption du traitement antidote.

Pronostic

Après surdosage de paracétamol, la plupart des patients n'évolueront pas vers le tableau complet de l'insuffisance hépatique [26]. Le niveau atteint par les enzymes hépatiques n'est pas un facteur pronostique. Le risque est surtout la manifestation d'une acidose métabolique, d'une hypoglycémie spontanée, d'une coagulopathie, d'une hypophosphatémie ou d'une encéphalopathie [40]. Une hépatotoxicité aiguë ne survient que dans

moins de 5% des cas, le tableau complet de l'insuffisance hépatique est encore plus rare. Dans 8% de ces derniers cas, l'indication à la transplantation est donnée. Le pronostic est globalement relativement bon mais la létalité est jusqu'à 30% en présence d'une encéphalopathie [5].

Perspectives

Comme c'est souvent le cas en toxicologie clinique, il n'y a que très peu d'études randomisées sur l'intoxication au paracétamol et son traitement.

Il est pour cela essentiel d'avoir un dossier sans faille, bien structuré sur chaque surdosage de manière à avoir une base de données la plus complète possible. En Suisse, le CSIT assume cette tâche et a donc besoin de la collaboration des hôpitaux et médecins praticiens.

La recherche fondamentale devrait donner dans un proche avenir des pathomécanismes mieux définis de l'hépatotoxicité du paracétamol, surtout au niveau de la biologie moléculaire et de la génétique, ce qui devrait ouvrir de nouvelles options thérapeutiques très prometteuses.

Remerciement

Nous remercions le Dr Dietmar Albert, Praxis Enge, Zurich, d'avoir bien voulu lire notre manuscrit et nous avoir fait part de ses précieuses suggestions.

Correspondance:

Dr Alessandro Ceschi
Wissenschaftlicher Dienst
Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
alessandro.ceschi@usz.ch

Références recommandées

- Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):369-4-05.
- Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40(1):10-5.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-72.
- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003328.
- STIZ-Merkblatt Paracetamolvergiftung. www.toxi.ch (Passwort erhältlich beim STIZ, Tel. +41 (0)44 251 66 66).

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Akute Paracetamol-Intoxikation / Intoxication aiguë au paracétamol

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):525–48.
- 2 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364–72.
- 3 Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. *Med Clin North Am.* 2005;89(6):1145–59.
- 4 Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol.* 2009;50(2):306–13.
- 5 Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology.* 2008;48(4):1336–41.
- 6 Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2002. p.480–501.
- 7 Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie award lecture. Cyp2e1. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(1): 1–8.
- 8 Halcomb S, Sivilotti ML, Goklaney A, Mullins ME. Pharmacokinetic effects of diphenhydramine or oxycodone in simulated acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med.* 2005;2(2):169–72.
- 9 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349(5):474– 85.
- 10 Donahower BC, McCullough SS, Hennings L, Simpson PM, Stowe CD, Saad AG. Human recombinant vascular endothelial growth factor reduces necrosis and enhances hepatocyte regeneration in a mouse model of acetaminophen toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):33–43.
- 11 Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med.* 1995;26(1):49–53.
- 12 Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):369–405.
- 13 Beuhler MC, Curry SC. False positive acetaminophen levels associated with hyperbilirubinemia. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(3):167–70.
- 14 Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 2006;28(2):222–35.
- 15 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. *JAMA.* 2006;296(1):87–96.
- 16 Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002;360(9340):1151–2.
- 17 Thorsen S, Teisner A, Jensen SA, Philips M, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of N-Acetylcysteine on the accuracy of the prothrombin time assay of plasma coagulation factor II, VII, X activity in subjects infused with the drug. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(6):643–50.
- 18 Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis.* 2006;10(1):149–168.
- 19 Bond MD. Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(2):149–52.
- 20 Smith SW, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1333–9.

- 21 Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther.* 2005;12(1):56–66.
- 22 Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther.* 2000;7(2):123–34.
- 23 Lee WM. Acetaminophen and the US Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology.* 2004;40(1):6–9.
- 24 Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40(1):10–5.
- 25 Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):291–301.
- 26 Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology.* 1995;109(6):1907–16.
- 27 Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988;29(9):1153–7.
- 28 Schwartz EA, Hayes BD, Sarmiento KF. Development of hepatic failure despite use of intravenous acetylcysteine after a massive ingestion of acetaminophen and diphenhydramine. *Ann Emerg Med.* 2009;54(3):421–3.
- 29 Zhang J, Hayes BD, Sarmiento KF. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science.* 2002;298(5592):422–4.
- 30 Mottino AD, Catania VA. Hepatic drug transporters and nuclear receptors: regulation by therapeutic agents. *World J Gastroenterol.* 2008;14(46):7068–74.
- 31 Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity. *Am J Ther.* 2005;12(3):254–61.
- 32 Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for Paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003328.
- 33 Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *New Engl J Med.* 1988;319(24):1557–62.
- 34 Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine – the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979;2(6198):1097–100.
- 35 Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose – a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med.* 1991;20(10):1058–63.
- 36 Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ.* 1991;303(6809):1026–9.
- 37 STIZ-Merkblatt Paracetamolvergiftung. www.toxi.ch (Zugriff am 27.07.2010; Passwort erhältlich beim STIZ, Tel. 044 251 66 66).
- 38 Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy.* 2003;23(8):1052–9.
- 39 Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration. *Ann Emerg Med.* 2007;50(3):280–1.
- 40 Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1064–76.