

# Hépatite aiguë au paracétamol

## Paracetamol-induced acute liver failure

Lucy Meunier<sup>(1)</sup>, Dominique Larrey<sup>(1)(2)</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Saint-Eloi, Service d'hépatogastroentérologie et transplantation, 80 avenue Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup> INSERM 1183

e-mail : <lucymeunier66@gmail.com>

### Résumé

Le paracétamol est un des médicaments le plus consommés dans le monde. C'est également la première cause d'hépatite aiguë grave dans les pays développés. La toxicité du paracétamol est liée à son métabolisme hépatique et à l'accumulation de métabolites toxiques en cas d'overdose (> 10 g en une prise) ou de mésusage. Il s'agit quasi exclusivement d'hépatites aiguës cytolytiques. L'alcool, l'âge et la dénutrition sont des facteurs aggravants, ils induisent le CYP2E1 ou baissent les réserves en glutathion. Il existe un antidote, la N-acétylcystéine qui doit être instauré le plus rapidement possible après l'intoxication, idéalement dans les 12 heures. En cas d'hépatite aiguë grave ou fulminante, la transplantation hépatique peut être proposée avec de bons résultats à long terme ; néanmoins la guérison spontanée sans transplantation est la plus élevée parmi les hépatites médicamenteuses. Le respect des règles de bon usage du paracétamol et l'adaptation des doses selon le statut nutritionnel, l'âge, la fonction rénale et hépatique reste la meilleure prévention de l'hépatotoxicité du paracétamol.

■ **Mots clés** : paracétamol, hépatotoxicité, hépatite aiguë grave, N-acétylcystéine

### Abstract

*Paracetamol is one of the most consumed drugs in the world. It is also the leading cause of severe acute hepatitis in developed countries. The toxicity of paracetamol is related to its hepatic metabolism and the accumulation of toxic metabolites in case of overdose (> 10 g once daily) or misuse. The clinical expression is almost exclusively acute cytolytic hepatitis. Alcohol, age and undernutrition are aggravating factors, inducing CYP2E1 or lowering glutathione storage. N-acetylcysteine is an antidote which must be started as soon as possible after intoxication, ideally within 12 hours. In case of acute severe or fulminant hepatitis, liver transplantation may be proposed with good long-term results. However, spontaneous recovery rate without transplantation is the highest among drug induced hepatitis. Compliance with the rules of good use of paracetamol and dose adjustment according to nutritional status, age, renal and hepatic function remains the best prevention of the hepatotoxicity of paracetamol*

■ **Key words**: paracetamol, hepatotoxicity, acute liver failure, acetylcysteine

### Introduction

Le paracétamol est un des médicaments les plus prescrits en France et dans le monde. Il est disponible par voie orale sous plusieurs formes galéniques en dosage de 500 mg ou

1 g ou en forme injectable. Il existe aussi en association avec d'autres antalgiques : tramadol, poudre d'opium et codéine. Considéré comme sûr aux doses thérapeutiques, c'est pourtant la première cause d'hépatite aiguë dans les pays développés.

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : L. Meunier

Pour citer cet article : Meunier L, Larrey D. Hépatite aiguë au paracétamol. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 54-61. doi : 10.1684/hpg.2018.1684

## Épidémiologie

Le paracétamol est le médicament antalgique le plus utilisé en France et dans le monde. Disponible depuis 1955 aux États-Unis, il est rapidement devenu le médicament antalgique de choix supplantant les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine. La toxicité hépatique du paracétamol est rapportée pour la première fois par Thomson et Prescott [1]. Les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) récemment publiées rapportent une importante augmentation de la consommation du paracétamol en France (+ 53 % en 10 ans). Il s'agit du médicament le plus vendu en France (500 millions de boîtes en 2013) et le plus prescrit. En effet, 84 % des boîtes sont délivrées après une prescription et 16 % sont en accès libre [2].

“ Le paracétamol est un des médicaments les plus prescrits dans le monde ”

La dose maximale autorisée dans le Vidal® est de 4 g/jour pour une courte durée, pour une prise chronique la dose maximum est de 3 g/j. Le seuil de toxicité habituellement admis est de 10 g en une prise ou 150 mg/kg. Dans les pays développés, le paracétamol est la première cause d'hépatite aiguë grave (tableau 1). Les données issues des centres antipoison aux États-Unis suggèrent que le paracétamol serait responsable de plus de 100 000 appels, de 56 000 consultations aux urgences et 26 000 hospitalisations chaque année [3].

“ Le seuil de toxicité habituellement admis est de 10 g en une prise ou 150 mg/kg ”

**Tableau 1. Rôle du paracétamol dans les hépatites aiguës graves.**

Auteurs	Pays	Années	Hépatites aiguës graves (n)	Paracétamol n (%)
Larrey D et al. (SALT III) [7]	France	2015-2016	140	59 (42 %)
Lee MW [4]	États-Unis	Jusqu'en 2012	1 696	787 (46 %)
Gulmez SE (SALT) [5]	Europe	2005-2007	600	192 (32 %)
Mudawi HM et al. [39]	Soudan	2003-2004	37	0
Bernal W et al. [40]	Angleterre	1999-2007	422	240 (57 %)
Larson A et al. [41]	États-Unis	1998-2003	662	275 (42 %)
Ostapowicz G et al. [42]	États-Unis	1998-2001	308	120 (39 %)
Hadem J et al. [43]	Allemagne	1996-2005	102	16 (16 %)
Wei G et al. [44]	Suède	1994-2003	279	117 (42 %)
Escorsell A et al. [45]	Espagne	1992-2000	267	6 (2,2 %)
Areia M et al. [46]	Portugal	1992-2006	61	1 (2 %)
Russo MW [36]	États-Unis	1990-2002	270	124 (46 %)
Miyake Y et al. [47]	Japon	1990-2001	80	0
Brandsaeter B et al. [48]	Pays nordiques	1990-2001	315	52 (17 %)
Gow PJ et al. [49]	Australie	1988-2001	80	29 (36 %)
Samuel D et al.	France	1986-2006	363	26 (7 %)
Farmer DG et al. [50]	États-Unis	1984-2001	204	13 %
Shakil AO et al. [51]	États-Unis	1983-1995	177	33 (19 %)
Williams R et al. [52]	Angleterre	1973-1993	1 257	765 (60,9 %)

Les données publiées par l'Acute Liver Failure Study Group aux États-Unis mettent en évidence que 46 % des cas d'hépatites aiguës graves sont secondaires au paracétamol [4]. En Europe, dans l'étude multicentrique SALT I qui collectait tous les cas d'hépatites aiguës graves (600 sur une période de deux ans), le paracétamol était impliqué dans 192 cas dont 81 à des doses thérapeutiques [5, 6]. L'exposition au paracétamol à dose thérapeutique ou en surdosage reste la cause principale d'insuffisance hépatique aiguë grave et a augmenté en France depuis les études SALT-I/SALT-II (périodes 2005-2007 ; 2008-2013) [5-7].

“ Le paracétamol est la principale cause d'insuffisance hépatique aiguë grave ”

## Mécanismes d'action et de toxicité du paracétamol

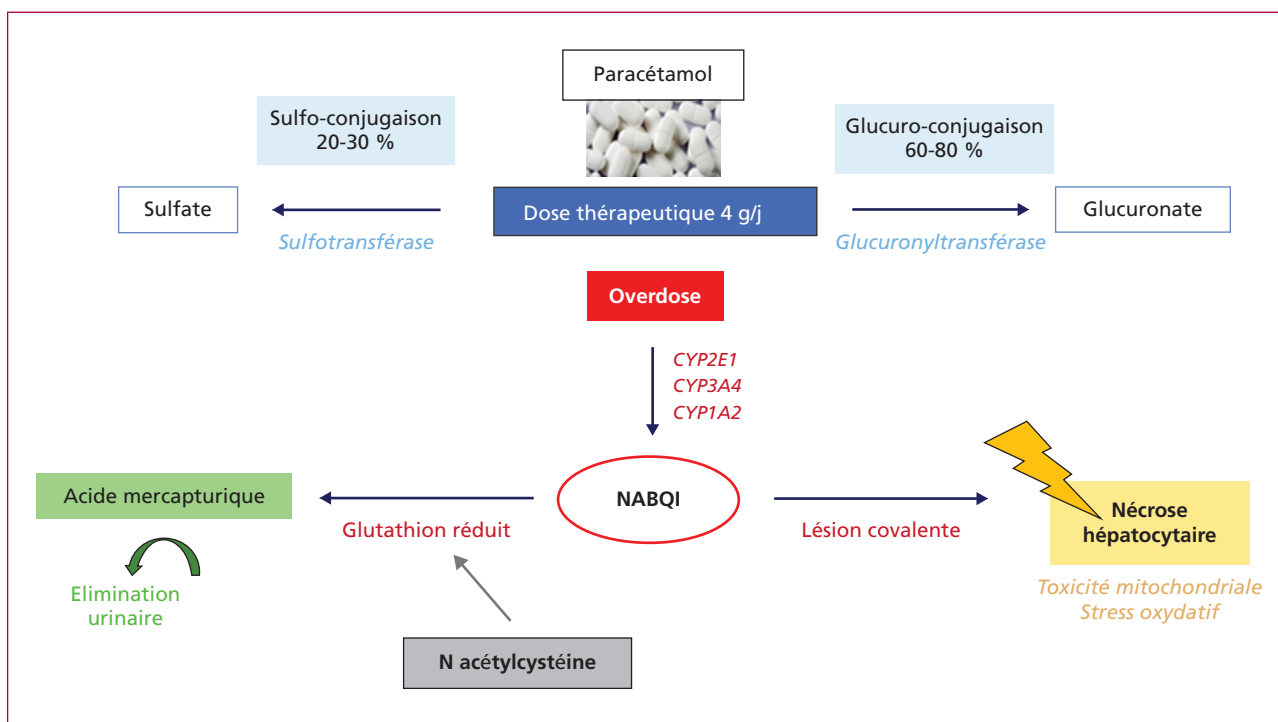
### Pharmacologie du paracétamol

Le paracétamol n'est pas une pro-drogue, il est directement actif comme antalgique. Il est totalement absorbé en quelques heures (demi-vie d'absorption : 30 minutes). La toxicité est identique quelle que soit la voie d'administration : orale ou intraveineuse. Son métabolisme est hépatique, sa demi-vie plasmatique

est de deux heures, le volume de distribution d'un litre par kg et l'élimination est rénale et hépatique [8]. L'objectif thérapeutique est de 10-30 mg/kg [8]. C'est le métabolisme hépatique qui est responsable de la toxicité hépatique [8].

### Mécanismes de toxicité hépatique

Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité du paracétamol ont fait l'objet de nombreuses publications ces dernières décennies [8-13]. Le paracétamol est principalement métabolisé au niveau hépatique par glucuro- et sulfo conjugaison en métabolites non toxiques éliminés par le rein. Une faible fraction (environ 5 % du métabolisme total) est transformée en un métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPBQI) sous l'action principalement du cytochrome P450 CYP2E1 [8]. D'autres cytochromes CYP3A4 et CYP1A2 sont également impliqués dans une moindre mesure [12, 13]. Cinq à 15 % du médicament est métabolisé par d'autres voies métaboliques qui forment entre autres des métabolites catéchols qui ne semblent ne pas avoir d'importance en termes de toxicité. Dans des conditions normales, le métabolite réactif NAPBQI est rapidement détoxiqué par le glutathion réduit (GSH) puis excrété dans les urines en dérivés soufrés de la cystéine et de l'acide mercapturique (*figure 1*). En cas de surdosage en paracétamol, la toxicité évolue en deux phases : la première métabolique est suivie



**Figure 1.** Voies métaboliques de dégradation du paracétamol. NAPBQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine. Retrouvez la figure animée dans les illustrations jointes sur notre site.

d'une phase de toxicité. Dans un premier temps, la production accrue de NAPBQI dépasse les capacités de détoxication du glutathion réduit. Le métabolite formé en excès est susceptible de se lier de façon covalente aux molécules environnantes, ce qui peut conduire à différentes lésions cellulaires altérant l'homéostasie de l'hépatocyte et conduisant à sa nécrose, c'est la phase de toxicité [8]. La déplétion en glutathion peut également conduire à la nécrose hépatocytaire [14]. Plus récemment, d'autres mécanismes de toxicité ont été mis en évidence pour expliquer notamment le rôle des lésions covalentes. Le stress oxydatif et l'augmentation du calcium intracellulaire vont induire des lésions mitochondriales et une production accrue de radicaux libres toxiques pour la cellule [11]. L'activation de la voie JNK (c-jun N terminal kinases) peut également contribuer à la toxicité hépatocytaire [9].

“ **En cas de surdosage, la production accrue du métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine, dépasse les capacités de détoxication du glutathion réduit** ”

## Caractéristiques de l'hépatite au paracétamol

L'atteinte hépatique du paracétamol peut être observée dans différentes situations. On différencie le surdosage massif ou overdose (> 10 g en une prise), souvent dans un contexte suicidaire, du mésusage qui survient à des doses comprises entre 4 et 10 g par jour ou en cas de mauvaise utilisation des doses thérapeutiques (prise de plus d'1 g en une prise ou intervalle entre deux prises inférieur à 4 heures). La « mésaventure thérapeutique au paracétamol » est un concept décrit pour la première fois par Zimmermann et Maddrey en 1995. Ils rapportaient des cas d'hépatites aiguës graves avec des transaminases très élevées chez des buveurs excessifs chroniques après la prise de paracétamol à des doses thérapeutiques [15]. Cette observation a été confirmée par une étude prospective de l'équipe lilloise menée en 2008 [16].

“ **On différencie l'overdose du mésusage en paracétamol** ”

L'hépatite sur intoxication au paracétamol est dose-dépendante. C'est le prototype de l'hépatite aiguë cytolytique [7]. À noter qu'on trouve dans la littérature quelques rares cas d'hépatite allergique au paracétamol [17]. La clinique évolue classiquement en quatre phases.

La première, correspondant aux 24 premières heures, est marquée par une anorexie, des douleurs abdominales, nausées et vomissements. Durant la deuxième phase, de 24 à 72 heures, les symptômes diminuent ou disparaissent alors que les anomalies biologiques apparaissent ou s'aggravent : augmentation des transaminases et baisse du TP. Dans la troisième phase, de la 72<sup>e</sup> à la 96<sup>e</sup> heure, les nausées et vomissements réapparaissent ou s'aggravent, et s'accompagnent d'ictère et de symptômes neurologiques (confusion, somnolence...). Une insuffisance rénale sur déshydratation ou nécrose tubulaire aiguë peut également accompagner les symptômes. Le décès survient généralement durant cette phase. La phase 4, du 4<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, est caractérisée par une amélioration des tests hépatiques et des lésions hépatiques, le retour à une architecture hépatique normale. Elle peut se prolonger jusqu'au 3<sup>e</sup> mois [18].

Environ 70 % des patients qui développent une hépatite aiguë grave guérissent spontanément. Un à 2 % des patients non traités décèdent d'insuffisance hépatique aiguë entre le 4<sup>e</sup> et le 18<sup>e</sup> jour post-intoxication [18].

“ **L'hépatite au paracétamol est le prototype de l'hépatite aiguë cytolytique dose-dépendante** ”

## Facteurs favorisants

Certains facteurs augmentent le risque de lésions hépatiques et aggravent l'hépatite (*tableau 2*) [19]. L'induction du CYP2E1 et la baisse du glutathion secondaire à la consommation chronique d'alcool favorisent la production rapide et l'accumulation de métabolites toxiques [15, 16]. Une prise ponctuelle d'alcool n'induit pas le CYP2E1. Au contraire même, des études expérimentales anciennes ont montré que l'alcool et le paracétamol entraînent en compétition sur le CYP2E1 [15]. Le jeûne et la dénutrition diminuent les réserves en glutathion [19]. La prescription de paracétamol en réanimation doit être prudente notamment chez les patients avec un état nutritionnel précaire. L'âge est également un facteur de risque d'hépatite aiguë post-intoxication au paracétamol, au-delà de 40 ans c'est un facteur de risque indépendant d'hépatite fulminante [20]. La dose maximale de paracétamol chez le sujet âgé ne doit pas dépasser 3 g par jour. L'association du paracétamol avec un autre antalgique (codéine, tramadol, poudre d'opium) dans la même forme galénique n'augmente pas l'hépatotoxicité mais peut créer des confusions sur la dose totale de paracétamol ingérée. En revanche, la prise concomitante de paracétamol et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien augmente le risque d'hépatotoxicité.

**Tableau 2. Facteurs aggravants le risque d'hépatite au paracétamol (d'après [19]).**

<b>Déplétion en glutathion</b>
Jeune
Troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie)
VIH stade Sida
Cachexie
Alcoolisme chronique
<b>Induction enzymatique</b>
Médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, éfavirenz... ) du CYP2E1
Consommation chronique d'alcool
<b>Insuffisance rénale</b>
<b>Insuffisance hépatocellulaire</b>

“ Le jeûne, l'âge et la consommation chronique d'alcool sont des facteurs aggravants ”

## Diagnostic

Le diagnostic d'hépatite secondaire au paracétamol repose sur les critères classiques d'hépatite médicamenteuse [21]. En cas d'intoxication volontaire avec intention suicidaire, le contexte évocateur permet de poser le diagnostic. La difficulté est souvent de connaître la dose totale ingérée et l'heure de prise. Le dosage de la paracétamolémie peut également aider à établir le diagnostic mais sa négativité n'élimine pas le diagnostic notamment en cas de mésusage [22]. La biopsie hépatique n'est pas utile pour le diagnostic sauf en cas de doute avec un diagnostic différentiel. L'examen anatomopathologique du foie, quand il est réalisé, révèle des lésions de nécrose centro-lobulaire

toxique non spécifique [8]. De nouveaux biomarqueurs précoces de l'hépatotoxicité du paracétamol ont été récemment identifiés, en particulier le microRNA-122 et la glutamate deshydrogénase (GLDH) [23].

## Prise en charge thérapeutique

Le principal traitement des hépatites au paracétamol repose sur la N-acétylcystéine. L'efficacité de la N-acétylcystéine repose sur le renouvellement des stocks de glutathion qui joue un rôle dans la détoxification des métabolites toxiques. La voie IV est préférable à la voie orale car, même si elle est aussi efficace, l'administration du traitement est plus rapide et plus pertinente en cas de vomissements [24, 25]. Par voie IV, le traitement est administré en trois perfusions successives basées sur le poids du patient (tableau 3).

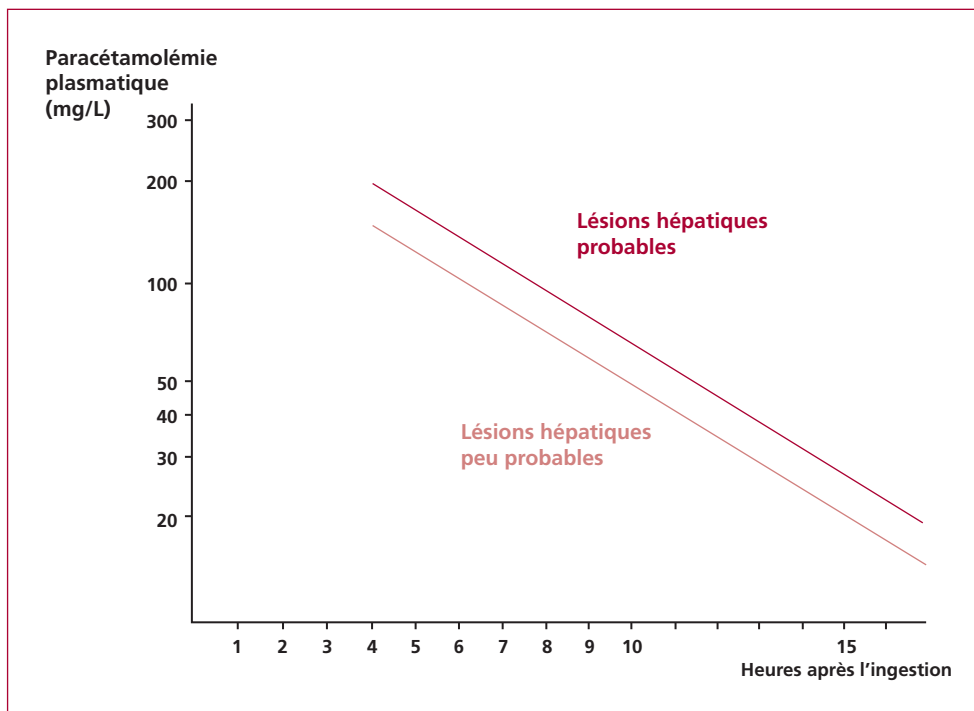
“ Le principal traitement des hépatites au paracétamol repose sur la N-acétylcystéine ”

L'indication de la N-acétylcystéine repose sur une ancienne étude multicentrique publiée en 1988 qui montrait une efficacité du traitement s'il était administré dans les 8 heures suivant l'intoxication [26]. Depuis les essais cliniques se sont multipliés, une méta-analyse récente de la base Cochrane conclue à un effet bénéfique de la N-acétylcystéine mais reposant sur un faible niveau de preuve [27]. L'indication de débuter le traitement par N-acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol repose sur des nomogrammes qui tiennent compte de la dose et de l'heure de prise du médicament (figure 2) [22]. Ces nomogrammes sont inadaptés en cas de prise chronique ou de mésusage et nécessitent de connaître l'heure de prise. L'activité de la N-acétylcystéine est optimale si instaurée avant la 12<sup>e</sup> heure post-intoxication. Entre la 12<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> heure, l'activité est moindre. Après la 24<sup>e</sup> heure, l'intérêt du traitement est discuté.

**Tableau 3. Posologie N-acétylcystéine.**

Posologie N-acétyl cystéine	Volume de solution glucose 5 % pour dilution	Durée de la perfusion	Ordre d'administration
150 mg/kg	200 mL	15 minutes	1
50 mg/kg	500 mL	4 heures	2
100 mg/kg	1 000 mL	16 heures	3

Per os : dose de charge 140 mg/kg puis 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures.



**Figure 2.** Normogramme de Prescott simplifié (d'après [17]).  
Retrouvez la figure animée dans les illustrations jointes sur notre site.

Les effets secondaires de la N-acétylcystéine sont des nausées, vomissements et réactions anaphylactiques médiées par histamine. Les patients asthmatiques, aux antécédents d'allergies médicamenteuses et les femmes, sont plus à risque de réactions anaphylactiques [28]. Le risque de réaction allergique est également plus fréquent chez les patients avec des concentrations basses en paracétamol [29]. Dans la plupart des cas, la réaction est contrôlée par l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement anti histaminique. De très rares cas de décès suite à l'injection d'N-acétylcystéine ont été rapportés. Ils sont dus à des erreurs sur le calcul de dose conduisant à une overdose de N-acétylcystéine [30]. À noter qu'un lavage gastrique peut être fait

aux urgences si l'heure d'intoxication est inférieure à 4 heures.

**“ L'efficacité du traitement par N-acétylcystéine est optimale si elle est instaurée avant la 12<sup>e</sup> heure post-intoxication ”**

## Transplantation hépatique

En cas d'hépatite fulminante, l'indication de transplantation repose sur les critères clinico-biologiques du King's College ou de Clichy-Villejuif [31] (tableau 4). Les critères

**Tableau 4. Critères de transplantation hépatique pour hépatite fulminante.**

Critères du King's College		Critères de Clichy-Villejuif	
Paracétamol	Non-paracétamol	Patient < 30 ans	Patient > 30 ans
pH < 7,3 après mesures de réanimation ou association d'encéphalopathie hépatique grade III-IV, créatininémie > 300 µmol/l et INR > 6,5	Encéphalopathie hépatique et INR > 6,5 ou 3 éléments parmi : INR >3,5 – Bilirubine > 300 µmol/L – âge < 10 ou > 40 ans – certaines causes (DILI, hépatite séronégative. . .)	Encéphalopathie hépatique grade III-IV et facteur V < 20 %	Encéphalopathie hépatique grade III-IV et facteur V < 30 %

DILI : Drug-Induced Liver Injury. INR : International Normalised Ratio.



du King's College ont une haute spécificité (83 %) mais une sensibilité basse (47 %). Plusieurs études ont tenté de mettre en place en score prédictif de la mortalité suite à une intoxication au paracétamol avec de meilleures performances pronostiques [32]. Les critères du King's College ont également été comparés aux scores pronostics de défaillances d'organes habituels, le SOFA avait une meilleure performance pronostique (AUROC 0,79) [33]. Les lactates sanguins et la baisse du pH sont associés à une survie moins bonne [34].

En revanche, plusieurs biomarqueurs tels que High Mobility Group Box 1 (HMGB1) et microRNA-122 ont été testés pour prédire l'évolution des hépatites au paracétamol mais leur utilisation est limitée notamment parce que la N-acétylcystéine est bien tolérée et bon marché et donc facilement utilisée [35]. La survie après transplantation hépatique est équivalente voire meilleure en comparaison aux autres indications de transplantation hépatique et ceci même si l'observance thérapeutique après greffe est moins bonne [36]. Le recours à un suivi psychologique est également plus fréquent mais n'affecte pas la survie du greffon [37].

## Prévention

La législation sur le conditionnement du paracétamol au Royaume-Uni dans les années 1990 a permis de diminuer les hospitalisations et les décès secondaire aux intoxications volontaires aiguës au paracétamol [38]. La meilleure prévention est le respect des règles de bon usage du paracétamol (tableau 5).

**Tableau 5. Règles du bon usage du paracétamol.**

Ne pas dépasser 4 g par jour
Ne pas dépasser 1 g par prise
Les prises doivent être espacées de 4 heures minimum
En traitement chronique, ne pas dépasser 3 g par jour
En cas de prise de 4 g par jour, ne pas dépasser 3 jours de traitement
<b>Situations particulières :</b>
<i>Insuffisance rénale</i> : si clairance < 10 mL/minute, intervalle entre deux prises de 8 heures minimum, ne pas dépasser 3 g par jour
<i>Cirrhose</i> : ne pas dépasser 2 g par jour
<i>Personnes âgées</i> : ne pas dépasser 3 g par jour
<i>Personnes dénutries</i> (anorexie mentale, dénutrition, déficit en glutathion) : ne pas dépasser 2 g par jour

## Take-home messages

- Le paracétamol est la cause la plus fréquente d'hépatite aiguë grave.
- Le paracétamol est un excellent médicament antalgique normalement non dangereux à condition de respecter les règles de bon usage.
- Il faut être particulièrement prudent chez les patients consommateurs chroniques d'alcool et les patients dénutris.
- En cas d'overdose, la N-acétylcystéine peut être utilisée comme antidote.
- La transplantation hépatique quand elle proposée a de très bons résultats à long terme.

“ La meilleure prévention est le respect des règles de bon usage du paracétamol ”

**Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Thomson JS, Prescott LF. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. *Br Med J* 1966 ; 2 (5512) : 506-7.
2. Hider-Mlynar K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84 (6) : 1324-34.
3. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 ; 15 (6) : 398-405.
4. Lee WM. Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 (1) : 3-16.
5. **Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): The multinational case-population SALT study. *Drug Saf* 2013 ; 36 (2) : 135-44.**
6. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: Results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* 2015 ; 80 (3) : 599-606.
7. Larrey D, Meunier L, Pageaux G-P, et al. Drug exposure and risk of Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation (ALFT): Results of the SALT III study in adults in France. *J Hepatol* 2018 ; 68 : S587-8.
8. Kaplowitz N, DeLeve LD. *Drug-induced liver disease*. Amsterdam : Elsevier, 2013
9. Win S, Than TA, Han D, Petrovic LM, Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent acute liver injury from acetaminophen or tumor necrosis factor (TNF) requires mitochondrial Sab protein expression in mice. *J Biol Chem* 2011 ; 286 (40) : 35071-8.
10. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned

from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2012 ; 44 (1) : 88-106.

**11.** Chan K, Han XD, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: Detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 ; 98 (8) : 4611-6.

**12.** Patten CJ, Thomas PE, Guy RL, et al. Cytochrome P450 enzymes involved in acetaminophen activation by rat and human liver microsomes and their kinetics. *Chem Res Toxicol* 1993 ; 6 (4) : 511-8.

**13.** Thummel KE, Lee CA, Kunze KL, Nelson SD, Slattery JT. Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by human CYP3A4. *Biochem Pharmacol* 1993 ; 45 (8) : 1563-9.

**14.** Nagai H, Matsumaru K, Feng G, Kaplowitz N. Reduced glutathione depletion causes necrosis and sensitization to tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in cultured mouse hepatocytes. *Hepatology* 2002 ; 36 (1) : 55-64.

**15.** Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995 ; 22 (3) : 767-73.

**16.** Louvet A, Dharancy S, Mathurin P. Therapeutic misadventure with acetaminophen in alcoholics. *Presse Med* 2009 ; 38 (2) : 172-3.

**17.** Shinzawa H, Togashi H, Sugahara K, et al. Acute cholestatic hepatitis caused by a probable allergic reaction to paracetamol in an adolescent. *Tohoku J Exp Med* 2001 ; 193 (3) : 255-8.

**18.** Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 (4) : 342-9.

**19.** Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ* 2011 ; 342 : d2218.

**20.** Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005 ; 54 (5) : 686-90.

**21.** Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci* 2015 ; 17 (1).

**22.** Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology* 2004 ; 40 (1) : 10-5.

**23.** Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017 ; 66 (6) : 1154-64.

**24.** Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *BMJ* 1991 ; 303 (6809) : 1026-9.

**25.** Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: Which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999 ; 37 (6) : 759-67.

**26.** Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988 ; 319 (24) : 1557-62.

**27.** Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 2 : CD003328.

**28.** Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol Phila Pa* 2009 ; 47 (2) : 81-8.

**29.** Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol Phila Pa* 2008 ; 46 (6) : 496-500.

**30.** Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *Br Med J Clin Res Ed* 1984 ; 289 (6439) : 217-9.

**31.** Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet Lond Engl* 2010 ; 376 (9736) : 190-201.

**32.** Bernal W, Wang Y, Maggs J, et al. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver

failure: A cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 1 (3) : 217-25.

**33.** Cholongitas E, Theodoridou E, Vasianopoulou P, et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transplant* 2012 ; 18 (4) : 405-12.

**34.** Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet Lond Engl* 2002 ; 359 (9306) : 558-63.

**35.** Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 3 (2) : 104-13.

**36.** Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplant* 2004 ; 10 (8) : 1018-23.

**37.** Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G, et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: A case-control study. *Liver Int* 2010 ; 30 (6) : 826-33.

**38.** Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: Interrupted time series analyses. *BMJ* 2013 ; 346 : f403.

**39.** Mudawi HMY, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: Etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 (11) : 3266-9.

**40.** Bernal W, Auzinger G, Wendon J. Prognostic utility of the bilirubin lactate and etiology score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 (2) : 249 author reply 249.

**41.** Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005 ; 42 (6) : 1364-72.

**42.** 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. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 (12) : 947-54.

**43.** Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 (3) : 339-45.

**44.** Wei G, Bergquist A, Broomé U, et al. Acute liver failure in Sweden : etiology and outcome. *J Intern Med* 2007 ; 262 (3) : 393-401.

**45.** Escorsell A, Mas A, de la Mata M, Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain : analysis of 267 cases. *Liver Transplant* 2007 ; 13 (10) : 1389-95.

**46.** Areia M, Romãozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Leitão MC. Fulminant hepatic failure: A Portuguese experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 (8) : 665-9.

**47.** Miyake Y, Iwasaki Y, Makino Y, et al. Prognostic factors for fatal outcomes prior to receiving liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 (6) : 855-61.

**48.** Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, et al. Fulminant hepatic failure: Outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transplant Soc* 2002 ; 8 (11) : 1055-62.

**49.** Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 (2) : 154-9.

**50.** Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: Experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg* 2003 ; 237 (5) : 666-75 discussion 675-676.

**51.** Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure : clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant* 2000 ; 6 (2) : 163-9.

**52.** Williams R, Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994 ; 20 (1 Pt 2) : S5-10S.