

# L'INTOXICATION CHRONIQUE AU PARACÉTAMOL :

## CAUSE IATROGÈNE SOUS-DIAGNOSTIQUÉE D'ACIDOSE MÉTABOLIQUE À TROU ANIONIQUE AUGMENTÉ

MORREALE A (1), CANIVET JL (2), CHARLIER C (3), MISSET B (2)

**RÉSUMÉ :** La survenue d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté dans le cadre d'une intoxication chronique au paracétamol est une situation clinique facile à traiter. Sa reconnaissance rapide est essentielle compte tenu de son entière réversibilité en cas de prise en charge adéquate par éviction de l'agent toxique, en l'occurrence le paracétamol. C'est une cause méconnue et de ce fait potentiellement sous-diagnostiquée, à envisager au même titre que les autres étiologies plus fréquentes. Du fait de cette méconnaissance, sa fréquence est probablement sous-estimée au vu de la consommation répandue de paracétamol au sein de la population.

**MOTS-CLÉS :** *Acidose métabolique à trou anionique majoré - Acidose pyroglutamique - 5-oxoprolinémie - Acétaminophène*

**CHRONIC PARACETAMOL INTOXICATION :**  
**UNDER-DIAGNOSED IATROGENIC CAUSE OF METABOLIC ACIDOSIS  
WITH INCREASED ANION GAP**

**SUMMARY :** The occurrence of metabolic acidosis with increased anion gap in the context of chronic paracetamol intoxication is an easily treatable clinical situation. Its rapid recognition is essential given its complete reversibility in the event of adequate management by eviction of the toxic agent, in this case paracetamol. It has an unknown cause and therefore potentially under-diagnosed, to be considered in the same way as the other more frequent etiologies. Because of this lack of knowledge, its frequency is probably underestimated considering the widespread consumption of paracetamol in the population.

**KEYWORDS :** *Elevated anion gap metabolic acidosis - Pyroglutamic acidemia - 5-oxoprolinemia - Acetaminophen*

### INTRODUCTION

L'ingestion de paracétamol est une des causes les plus fréquentes d'intoxication médicamenteuse (1). L'acidose métabolique à trou anionique élevé est un trouble acido-basique fréquent, pouvant s'expliquer par plusieurs mécanismes physiopathologiques. Les causes les plus fréquemment reconnues sont l'acidose lactique ou cétonique, l'insuffisance rénale, ou encore certaines intoxications aiguës (méthanol, éthylène glycol, propylène glycol, salicylés) (2-4).

Il convient toutefois également de rechercher l'intoxication chronique au paracétamol, en cas de terrain composé de comorbidité et de consommation de cette substance, après écartement des causes usuelles. Ce diagnostic est important, d'autant plus que cette médication est facilement accessible et de consommation répandue au sein de la population, et que la majeure partie de la prise en charge réside en l'arrêt de l'exposition. Il ne doit pas être sous-estimé en raison de sa manifestation potentielle

à des doses thérapeutiques non toxiques de paracétamol (2-7).

Il est étonnant de constater que, au contraire de la littérature anglo-saxonne, l'intoxication chronique au paracétamol ne fait pas partie des algorithmes de diagnostic différentiel de l'acidose métabolique dans la littérature francophone en matière d'urgence et de réanimation. Cette complication est, sans doute, non négligeable, mais pourtant peu investiguée, que ce soit au niveau de sa physiopathologie exacte, de sa prise en charge optimale recommandée, ou de sa fréquence qui reste indéterminée compte tenu du sous-diagnostic.

Nous présentons ici deux cas cliniques relevant de cette pathologie, et similaires au niveau de la démarche diagnostique et thérapeutique, pris en charge au sein de notre service de soins intensifs.

### HISTOIRES CLINIQUES

Un premier cas concerne une patiente de 62 ans qui a été admise dans le service de soins intensifs à la suite d'une prise chronique de paracétamol (1.500 mg/jour en moyenne), dans un contexte de malnutrition et d'éthylisme chronique. Ce cas a déjà fait l'objet d'une description dans un article précédent (8).

(1) Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.

(2) Service des Soins intensifs, CHU Liège, Belgique.

(3) Faculté de Médecine, ULiège; Service de Toxicologie clinique, médicolegale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.

Cette patiente présentait, au niveau biologique, une cytolysé hépatique modérée sans insuffisance hépatique ni cholestase, une insuffisance rénale modérée, et une élévation de paracétamolémie non toxique à 70,40 mg/l. La gazométrie montrait une acidose métabolique à compensation respiratoire partielle (pH 7,24, PaCO<sub>2</sub> 17,1 mmHg, bicarbonates 7,7 mmol/l, excès de base -17,7 mmol/l), et à trou anionique majoré à 30 mEq/l (norme de 8 à 16 mEq/l). Un dosage sanguin différé de 24 h après l'admission a confirmé l'hypothèse diagnostique, via un dosage d'acide pyroglutamique pathologique à 217 mg/l (norme < 13 mg/l). L'évolution clinico-biologique fut rapidement favorable après arrêt du paracétamol, administration d'acétylcystéine, et réhydratation intraveineuse.

Nous rapportons un nouveau cas de présentation similaire tant au niveau de la démarche diagnostique, via exclusion des autres causes habituelles, que thérapeutique, avec évolution rapidement favorable grâce au diagnostic adéquat.

Une patiente de 83 ans est admise aux soins intensifs via les urgences, en raison d'une acidose métabolique sévère à trou anionique élevé. L'hétéro-anamnèse met en évidence la consommation quotidienne et de longue durée de paracétamol (1 à 3 g/jour), associée à un état de déshydratation et de dénutrition. L'hypothèse diagnostique d'intoxication chronique au paracétamol sera confirmée par toxicologie urinaire dont les résultats parviendront *a posteriori*, et par exclusion des autres causes plus fréquentes dans le cadre du diagnostic différentiel.

La gazométrie artérielle met en évidence une acidose métabolique sévère à compensation respiratoire partielle (pH à 6,94, pCO<sub>2</sub> à 19 mmHg, bicarbonate à 3,8 mmol/l, excès de base à -26,9 mmol/l) et à trou anionique majoré à 30 meq/l. La lactatémie, la glycémie, l'ionogramme, l'osmolarité plasmatique et urinaire sont dans la norme, et la recherche de corps cétonique est négative. L'analyse toxicologique révèle une paracétamolémie sans dépassement du seuil toxique (64,65 mg/l), et la recherche d'autres toxiques est négative (salicylate, éthanol, éthylène glycol, et méthanol).

Le bilan biologique démontre une altération de la fonction rénale (créatininémie à 1,59 mg/dl, urémie à 116 mg/dl), et des anomalies hépatiques minimales (GGT 94 U/l, TGO 52 U/l, LDH 294 U/l), sans signe d'insuffisance hépato-cellulaire.

Une recherche spécifique par toxicologie urinaire des acides organiques urinaires réalisée 72 h après l'admission, confirmera l'hypothèse

diagnostique, avec un dosage de l'acide pyroglutamique pathologique à 29.216 mM/Mcreat (norme < 170), et une paracétamolurie à 92 mM/Mcreat (norme < 0).

La prise en charge est principalement supportive, avec hydratation intraveineuse abondante, et administration d'acétylcystéine, et surtout, par arrêt de l'exposition à ce toxique. Ceci permet une normalisation de l'équilibre acido-basique, ainsi que de la fonction rénale et de la cytolysé hépatique dès le lendemain. Compte tenu de l'acidose sévère, la patiente a également bénéficié de l'administration de bicarbonate de sodium à son admission.

## DISCUSSION

### 1) ACIDOSE MÉTABOLIQUE ET TROU ANIONIQUE

Face à une acidose métabolique, la première étape diagnostique est le calcul du trou anionique plasmatique (norme de 8 à 16 mEq/l). Celui-ci est la différence entre les concentrations des cations majoritaires (sodium et potassium) et anions majoritaires (chlore et bicarbonates), qui représente la différence entre cations et anions non mesurés.

En cas d'hypoalbuminémie, le trou anionique augmente de 2,5 mEq/l par diminution de 10 g/l de l'albuminémie, d'où la nécessité d'un ajustement (2, 5, 6).

Ce trou anionique est majoré en cas de présence d'une charge acide non chlorhydrique, endogène (acidose lactique par L-lactate ou D-Lactate, acidocétose, ou encore suite à une insuffisance rénale), ou exogène suite à une intoxication (méthanol, éthylène glycol, propylène glycol, salicylés). Une autre étiologie potentielle est l'accumulation d'acide pyroglutamique (également appelé 5-oxoproline) (1-5).

### 2) PHYSIOPATHOLOGIE EN RELATION AVEC LE PARACÉTAMOL

L'acide pyroglutamique (ou 5-oxoproline) est un élément primordial du cycle de la gamma-glutamyl, dont le taux sanguin peut être majoré par une exposition au paracétamol dans des circonstances favorisant particulièrement. En effet, l'équilibre du cycle peut être affecté par toute une série de situations cliniques et métaboliques, entraînant une dysrégulation métabolique et une accumulation pathologique de 5-oxoproline menant à une acidose métabolique à trou anionique élevé.

Il est intéressant de noter que l'intoxication aiguë classique au paracétamol n'est pas associée de façon systématique à une élévation pathologique du taux sanguin de 5-oxoproline. De même, en cas d'acidose pyroglutamique sur intoxication chronique au paracétamol, la paracétamolémie, le trou anionique, le taux de TGO ou TGP ou de bilirubine totale, ou l'INR ne sont pas prédictifs de la concentration de 5-oxoproline. On note habituellement, tout de même, une élévation non toxique de la paracétamolémie et une altération modérée des tests hépatiques. Une élévation modérée de 5-oxoproline peut aussi se manifester en cas de dysfonction hépatique en dehors d'une intoxication chronique au paracétamol (9).

Il n'est pas démontré de lien exact entre la quantité ou la durée de consommation de paracétamol et le taux de 5-oxoproline. Bien qu'habituellement une élévation de ce taux soit associée à une consommation chronique à faible posologie, elle peut également se rapporter en cas de consommation aiguë à dose thérapeutique (1, 9, 10).

La 5-oxoproline est un acide aminé qui intervient dans le cycle de la gamma-glutamyl (Figure 1), permettant l'entrée intracellulaire des acides aminés, et le cycle du glutathion. La physiopathologie exacte de l'acidose induite par accumulation d'acide pyroglutamique (ou 5-oxoproline) reste incertaine.

Ce cycle fait intervenir deux enzymes importantes, la glutathion synthétase (formation du glutathion à partir de gamma-glutamyl cystéine, elle-même formée par la gamma-glutamyl-cystéine synthétase, inhibée par rétrocontrôle inhibitif par le glutathion) et la 5-oxoprolinase (dégradation de la 5-oxoproline). Une atteinte de ces enzymes, dont il existe des formes d'atteinte héréditaire déficitaire à transmission auto-

somique récessive, est donc associée, de façon directe ou indirecte, à une accumulation d'acide pyroglutamique (ou 5-oxoproline) et donc à une acidose à trou anionique majoré. Une forme homozygote est associée à une symptomatologie dès le plus jeune âge (acidose métabolique chronique, retard mental, désordre du système nerveux central, anémie hémolytique), tandis qu'une forme hétérozygote ne se manifesterait qu'à la faveur de facteurs de risque ou précipitants particuliers, comme dans les deux cas cliniques rapportés (1-3, 7, 10, 11).

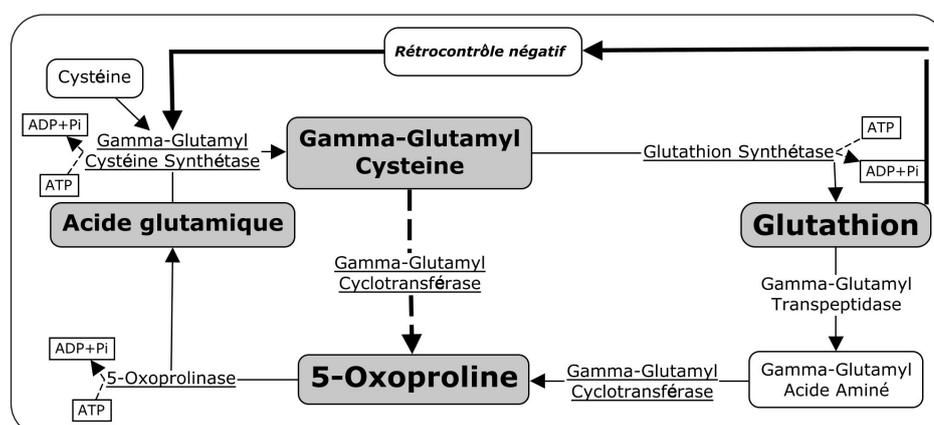
### 3) CONDITIONS FAVORISANTES

Le glutathion exerce un rétrocontrôle négatif sur la gamma-glutamyl cystéine synthétase, de telle sorte qu'une déplétion de glutathion résulte en une perte de feedback négatif, et donc, de façon indirecte, en une majoration du taux de 5-oxoproline via une voie enzymatique secondaire (gamma-glutamyl cyclotransférase) (1, 2, 5, 10, 12). Ce mécanisme de perte du feedback négatif est comparable à ce que l'on observe en cas de déficit héréditaire en glutathion synthétase (11).

L'accumulation de 5-oxoproline peut donc être favorisée par tout facteur qui, via un stress oxydatif sévère, consomme du glutathion, ou via toute situation réduisant les stocks hépatiques de glutathion. On retrouve ainsi la malnutrition, la malabsorption digestive, une diète végétarienne ou un régime amaigrissant, l'éthylisme chronique et l'atteinte de la fonction hépatique, un sepsis sévère, mais également certaines médicaments telles que le paracétamol, ou encore la grossesse (2-5, 7, 10-12).

Le paracétamol est métabolisé et fixe la glutathion synthétase causant une inhibition enzymatique irréversible, dont la détoxification requiert

Figure 1. Cycle de la gamma-glutamyl.



du glutathion. Une prise chronique induit une déplétion des stocks de glutathion et une réduction de cette activité enzymatique (2-5, 7, 10-12).

L'ingestion chronique seule de paracétamol n'entraîne pas une réduction significative des stocks de glutathion au point de provoquer une acidose, mais agit de façon synergique avec de multiples facteurs de risques, en cas de conditions sous-jacentes ou prédisposantes, favorisant la déplétion de glutathion (3).

La réaction médiée par la 5-oxoprolinase, éliminant la 5-oxoproline, est la réaction limitante du cycle et requiert de l'ATP. Toute comorbidité ou état de choc ou situation de stress métabolique, limitant la disponibilité en ATP, favorise donc potentiellement l'accumulation de 5-oxoproline (2, 4, 5).

Par ailleurs, l'insuffisance rénale retarde l'élimination de la 5-oxoproline, et certaines médicaments (flucloxacilline, vigabatrine, netilmicine) inhibent l'oxydation de la 5-oxoproline (1, 3-5, 7, 11).

Le sexe féminin est plus à risque en raison de la variabilité d'activité enzymatique au sein du cycle (2, 3, 5, 7, 10, 11).

#### 4) PRISE EN CHARGE

La prise en charge de l'acidose pyroglutamique repose principalement sur sa reconnaissance, en vue de l'éviction du toxique et l'arrêt de l'exposition subséquente au paracétamol. C'est sur ce simple constat que repose l'importance de ne pas méconnaître cette étiologie (2, 4, 10, 11).

L'administration d'acétylcystéine, pour la restauration du stock hépatique de glutathion (via la cystéine), paraît raisonnable compte tenu de l'absence de toxicité et du bénéfice théorique attendu (2, 3, 10, 11). Il n'existe cependant aucune donnée attestant d'un effet bénéfique ou neutre. Il est à noter que l'acétylcystéine pourrait théoriquement majorer la production de 5-oxoproline, étant un apport de substrat de cystéine (1).

L'alcalinisation n'est pas systématiquement recommandée en cas d'acidose métabolique à trou anionique accru, et peut même être source d'une acidose intracellulaire paradoxale. Il n'existe toutefois pas de consensus particulier concernant cette modalité thérapeutique ni de preuve d'efficacité. Ce traitement ne doit être considéré qu'en cas d'acidose sévère (2, 11, 13).

La réalisation d'un test génétique à la recherche d'un polymorphisme de la glutathion synthétase ou de la 5-oxoprolinase est à envisa-

ger. Ce test paraît d'autant plus indiqué, vu l'absence de démonstration de lien entre la dose de paracétamol ingérée et le taux de 5-oxoproline, laissant suspecter la possibilité d'un tel polymorphisme génétique (1).

Un moyen mnémotechnique issu de la littérature anglo-saxonne peut s'avérer utile afin de ne pas méconnaître une cause potentielle lors de l'évaluation diagnostique d'une acidose métabolique à trou anionique élevé. Il s'agit de GOLDMARK pour Glycols (éthylène et propylène), Oxoproline, L-Lactate, D-Lactate, Methanol, Aspirine, Renal failure, Ketoacidosis (14).

## CONCLUSION

L'acidose pyroglutamique induite par la prise chronique de doses thérapeutiques de paracétamol est une cause méconnue d'acidose métabolique à trou anionique augmenté.

La connaissance de ce mécanisme pathologique est indispensable afin de rester vigilant en cas de prise en charge d'un patient exposé à une prise chronique de paracétamol, associée à un terrain particulier ou à des comorbidités, qu'il s'agisse d'une situation intrahospitalière ou extrahospitalière.

Le diagnostic d'une acidose pyroglutamique est à considérer chez tout patient présentant une acidose métabolique à trou anionique accru inexpliquée, traitée ou s'automédicant par paracétamol et porteur de facteurs de risques ou de comorbidités tels que mentionnés précédemment. Ceci d'autant plus que la prise en charge est aisée, avec une réversibilité rapide, à la condition principale et indispensable d'une reconnaissance rapide amenant l'éviction immédiate du toxique.

Le dosage sanguin ou urinaire de l'acide pyroglutamique n'étant habituellement pas réalisé en routine, le diagnostic sera dès lors confirmé de façon différée à la prise en charge. Il est donc primordial de considérer ce diagnostic de façon empirique, en cas de suspicion dès la prise en charge initiale et après exclusion des autres diagnostics par voie anamnétique et/ou biologique.

En l'absence de considération systématique de cette étiologie dans les algorithmes diagnostiques, son incidence réelle reste incertaine. Au vu de la consommation massive de paracétamol, tant en milieu hospitalier qu'extrahospitalier, il est probable que son incidence soit largement sous-estimée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Liss DB, Paden MS, Schwarz ES, Mullins ME. What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clin Toxicol* 2013;**51**:817-27.
2. Lanot A, Henri P, Nowoczyn M, et al. Acetaminophen induced 5-oxoproline acidosis: An uncommon case of high anion gap metabolic acidosis. *Rev Med Int* 2018;**39**:122-6.
3. Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, et al. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) : a role of acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:441-7.
4. Spector SR, Mayan H, Loebstein R, et al. Pyroglutamic acidosis as a cause for high anion gap metabolic acidosis : a prospective study. *Sci Rep* 2019;**9**:3554.
5. Kortmann W, Van Agtmael MA, Van Diessen J, et al. 5-oxoproline as a cause of high anion gap metabolic acidosis: an uncommon cause with common risk factors. *Neth J Med* 2008;**66**:354-7.
6. Hunter RW, Lawson C, Galitsiou E, et al. Pyroglutamic acidosis in association with therapeutic paracetamol use. *Clin Med* 2016;**16**:524-9.
7. DUEWALL JL, Fenves AZ, Richey DS, et al. 5-Oxoproline (pyroglutamic) acidosis associated with chronic acetaminophen use. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010;**23**:19-20.
8. Tchougang NJ, Mistretta V, Noirot I, et al. Acidose métabolique à trou anionique élevé (acidose pyroglutamique) induite par une prise chronique de paracétamol. *Rev Med Liege* 2018;**73**:39-42.
9. Mullins ME, Jones MS, Nerenz RD, et al. 5-Oxoproline concentrations in acute acetaminophen overdose. *Clin Toxicol* 2020;**58**:62-4.
10. Alhourani HM, Kumar A, George LK, et al. Recurrent pyroglutamic acidosis related to therapeutic acetaminophen. *Am J Med Sci* 2018;**355**:387-9.
11. Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, et al. Pyroglutamic acidemia : a cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2000;**28**:1803-7.
12. Mizock BA, Belyaev S, Mecher C. Unexplained metabolic acidosis in critically ill patients: the role of pyroglutamic acid. *Intensive Care Med* 2004;**30**:502-5.
13. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;**392**:31-40.
14. Mehta AN, Emmet JB, Emmet M. Mark GOLD: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet* 2008;**372**:892.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.-L. Canivet, Service des Soins intensifs, CHU Liège, Belgique.

Email : [jean-luc.canivet@chuliege.be](mailto:jean-luc.canivet@chuliege.be)