



Dossier traité par Anne-Cécile VUILLEMIN
Magdalena Wielowieyska

Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Luxembourg, le 29 novembre 2024

Objet : Risque de cas graves d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) suite à l'utilisation de paracétamol, en monothérapie ou en association avec la flucloxacilline

Destinataires : Médecins spécialisés en anesthésie et réanimation, Pharmaciens hospitaliers

Chère consœur, Cher confrère,
Madame, Monsieur,

Le Comité d'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA¹) a revu en novembre 2024 les données de sécurité du paracétamol (en monothérapie ou en association), molécule couramment utilisée pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre². Le Service de Pharmacovigilance de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (PhV-DPM) souhaite vous informer de ce qui suit :

- Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE)³ liés à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez des patients gravement malades (insuffisance rénale, sepsis) ou ayant une carence en glutathion (malnutrition, alcoolisme chronique) traités par paracétamol à doses thérapeutiques pendant une période prolongée.
- En conséquence, la DPM souhaite renforcer les conseils existants pour minimiser les risques de réactions graves et potentiellement mortelles telles que l'AMTAE. En particulier, la prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline.
- En cas de suspicion de AMTAE, il est recommandé d'arrêter rapidement le paracétamol et de surveiller attentivement le patient.

Complément d'information :

Le paracétamol est couramment utilisé pour la prise en charge de la douleur et de la fièvre. Il est disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques et dans une grande variété de préparations disponibles sans ordonnance.

Le PRAC, dans le cadre d'une procédure d'évaluation des signaux de sécurité, a considéré nécessaire de mettre à jour les données de sécurité du paracétamol (en monothérapie ou en association) dans l'information produit.

¹ EMA : *European Medicines Agency*

² Résumé de caractéristiques de produit Paracétamol

³ High anion gap metabolic acidosis (HAGMA)



Les données d'EudraVigilance⁴ et de la littérature justifient la mise à jour des informations de sécurité sur le paracétamol pour y inclure le risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE, ou *High Anion Gap Metabolic Acidosis, HAGMA*).

L'AMTAE liée au paracétamol correspond à une accumulation d'acide pyroglutamique (ou 5-oxoproline), se manifestant par une acidose métabolique avec un trou anionique élevé sans augmentation de D ou L-lactate ou de cétones. Les manifestations cliniques sont celles d'une d'acidose métabolique, avec un état mental altéré et une hyperventilation. Le diagnostic peut être confirmé en dosant la concentration urinaire ou plasmatique de 5-oxoproline.

L'AMTAE par accumulation d'acide pyroglutamique touche plus volontiers des patients hospitalisés. Ses principaux facteurs de risque sont l'utilisation chronique de paracétamol, un contexte de septicémie, ainsi que la malnutrition, le diabète, la grossesse, l'insuffisance rénale et les atteintes hépatiques⁵. D'autres médicaments comme la flucloxacilline, la netilmicine et le vigabatrin sont également associés à ce risque.

L'utilisation chronique de paracétamol contribue à la fois à l'épuisement en glutathion et en cystéine, ce contexte étant aggravé par des déficiences nutritionnelles en précurseurs de la cystéine et en glycine. Dans ce contexte, l'administration de N-Acétylcystéine peut être envisagée⁶.

Nous vous prions dès lors de tenir compte de ces informations importantes. Si vous avez des questions à ce sujet ou plus généralement une question ayant trait à la pharmacovigilance, n'hésitez pas à nous les faire parvenir via courriel (pharmacovigilance@ms.etat.lu).

Veuillez agréer, chère consœur, cher confrère, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Anne-Cécile VUILLEMIN
Responsable Pharmacovigilance
Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments

Dr Anna CHIOTI
Chef de division
Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments

⁴ EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) : le réseau européen de traitement des données et le système de gestion pour la notification et l'évaluation des effets indésirables suspectés de médicaments qui ont été autorisés ou en cours d'étude dans des essais cliniques dans l'Espace économique européen (EEE).

⁵ Emmett M. Acetaminophen toxicity and 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a tale of two cycles, one an ATP-depleting futile cycle and the other a useful cycle. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jan;9(1):191-200. doi: 10.2215/CJN.07730713. Epub 2013 Nov 14. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jul 7;12(7):1161. doi: 10.2215/CJN.04890517.

⁶ Cecilia Farfan Ruiz A, Sriperumbuduri S, Shaw JLV, Clark EG. High-Anion-Gap Metabolic Acidosis During a Prolonged Hospitalization Following Perforated Diverticulitis: An Educational Case Report. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2022; 9:1-6.