### CASE REPORTS/CASE SERIES

# Insuffisance rénale aiguë lors d'intoxication à l'acétaminophène: à propos de trois cas

# Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases

Baptiste Hengy, MD  $\cdot$  Davy Hayi-Slayman, MD  $\cdot$  Mathieu Page, MD  $\cdot$  Françoise Christin, MD  $\cdot$  Jean-Jacques Baillon, MD  $\cdot$  Charles-Eric Ber, MD  $\cdot$  Bernard Allaouchiche, MD, PhD  $\cdot$  Thomas Rimmelé, MD

Received: 27 February 2009/Accepted: 13 July 2009/Published online: 29 July 2009 © Canadian Anesthesiologists' Society 2009

#### Résumé

Objectif La prise en charge des intoxications à l'acétaminophène est centrée sur le risque d'insuffisance hépatique. Or la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, bien que plus rare, peut entraîner des complications métaboliques graves, voire nécessiter des séances d'épuration extra-rénale. Nous rapportons trois cas d'insuffisance rénale après des intoxications à l'acétaminophène.

**Éléments cliniques** Trois patientes âgées de 17 à 46 ans ayant absorbé de 19 à 32 g d'acétaminophène étaient hospitalisées à l'unité de soins intensifs pour une insuffisance hépatique aiguë sans encéphalopathie. Alors que la fonction hépatique s'améliorait, une dégradation de la fonction rénale survenait à partir du 4ème jour. Quatre séances d'épuration extra-rénale étaient nécessaires pour une patiente en raison d'une insuffisance rénale aiguë anurique. La fonction hépatique s'est améliorée entre le 4<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour pour chacun des cas, tandis que l'insuffisance rénale régressait plus tard, après 10 à 20 jours. Le bilan étiologique de ces insuffisances rénales était négatif, faisant suspecter le diagnostic de nécrose tubulaire toxique à l'acétaminophène. **Conclusion** La physiopathologie de cette nécrose tubulaire aiguë est encore imprécise et peu décrite, ne permettant pas de proposer une stratégie spécifique de prise en charge. Lors de toute intoxication à l'acétaminophène, nous suggérons de surveiller la créatinine sérique jusqu'au septième jour, quelle que soit la gravité de l'atteinte hépatique et la quantité d'acétaminophène ingérée.

#### **Abstract**

**Purpose** Management of acetaminophen overdose focuses on the risk hepatic failure. However, acute renal failure, although less frequent, can lead to serious metabolic complications and require hemodialysis. We report three cases of acute renal failure related to acetaminophen overdose.

Clinical features Three patients, aged 17–46 yr ingested acetaminophen 19 to 32 g, and were admitted to the intensive care unit because of acute liver failure without hepatic coma. While liver function improved, each patient developed acute renal failure starting on the fourth day. Four sessions of hemodialysis were required in one patient because of anuria. Hepatic function improved from the fourth to the ninth day in each case, whereas renal function recovered later, 10–20 days after ingestion. Investigations were negative for other causes of renal failure, and acute tubular necrosis due to acetaminophen was suspected.

**Conclusion** The pathophysiology of this type of acute tubular necrosis remains unclear and thus, there is no specific treatment. Nevertheless, in all cases of acetaminophen overdose, we suggest following serum creatinine levels during the first week, regardless of the degree hepatic failure or quantity of acetaminophen ingested.

B. Hengy, MD (⋈) · D. Hayi-Slayman, MD · M. Page, MD ·

F. Christin, MD  $\cdot$  J.-J. Baillon, MD  $\cdot$  C.-E. Ber, MD  $\cdot$ 

B. Allaouchiche, MD, PhD  $\cdot$  T. Rimmelé, MD

Département d'anesthésie-réanimation, Pavillon P. Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France e-mail: baptiste.hengy@orange.fr

Les intoxications à l'acétaminophène sont responsables d'hépatites aiguës pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique aiguë (IHA), voire une hépatite fulminante.<sup>1</sup>



L'atteinte rénale, dans ce contexte d'intoxication à l'acétaminophène, est rarement au premier plan tant la surveillance clinique et biologique est centrée sur l'atteinte hépatique. Cette insuffisance rénale aiguë (IRA) peut être en rapport avec un syndrome hépatorénal, une nécrose tubulaire aiguë par hypoperfusion rénale ou, dans les cas les plus graves, une défaillance multiviscérale.<sup>2,3</sup> En l'absence d'élément d'anamnèse orientant vers une étiologie précise, l'IRA peut être attribuée à la toxicité intrinsèque de l'acétaminophène sur le parenchyme rénal, responsable d'une nécrose tubulaire aiguë.<sup>4</sup> Cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, souvent difficile à poser chez des patients dont l'atteinte hépatique est parfois majeure.

Bien que cette toxicité soit connue depuis de nombreuses années, le nombre de cas décrits dans la littérature est limité, en particulier dans les revues destinées aux anesthésiologistes et aux urgentistes. Par ailleurs, les hypothèses physiopathologiques sont complexes et ne permettent pas de proposer actuellement une prise en charge thérapeutique ou préventive spécifique. Nous rapportons trois cas d'IRA apparue au cours d'une intoxication à l'acétaminophène et précédée d'IHA. And Chaque patiente ayant développé une IRA alors que la fonction hépatique s'améliorait, le diagnostic de toxicité tubulaire aiguë à l'acétaminophène a été retenu. Les consentements écrits des trois patientes et des parents de la patiente mineure ont été obtenus pour publier les observations médicales.

### Éléments cliniques

#### Cas no. 1

Une femme de 33 ans, pesant 75 kg, sans antécédent, était admise en unité de soins intensifs (USI) 36 h après l'ingestion de 30 g d'acétaminophène pour une IHA sans encéphalopathie. L'examen clinique était sans particularité et le bilan révélait une concentration plasmatique d'acétaminophène de 25 mg.L $^{-1}$  (les concentrations thérapeutiques sont de 10 - 20 mg.L $^{-1}$ , une heure après la prise d'acétaminophène 1 g), des alanine amino transférases (ALT) à 5960 UI.L $^{-1}$  (valeurs normales : 10 - 45 UI.L $^{-1}$ ), un taux de prothrombine (TP) à 24%. La fonction rénale était normale (créatininémie à 80 µmol.L $^{-1}$  (valeurs normales : 50 - 90 µmol.L $^{-1}$ ). On débutait l'administration intraveineuse de N-acétylcystéine 10 g par jour. La fonction hépatocellulaire se dégradait avec un nadir du TP à 18%.

Dès le 4<sup>ème</sup> jour, la fonction hépatique s'améliorait avec un TP à 26 % et un facteur V à 30 % (valeur normale : 70 - 100%). Parallèlement, une IRA oligoanurique s'installait (créatininémie à 663  $\mu mol.L^{-1}$  et urémie à 15  $mmol.L^{-1}$  (valeurs normales : 3 - 7,5  $mmol.L^{-1}$ ) associée à une anasarque. Un œdème aigu pulmonaire est apparu au 5<sup>e</sup>

jour, nécessitant des séances d'hémodialyse intermittente quatre jours consécutifs. Au  $10^{\rm e}$  jour, une reprise progressive de la diurèse était observée (créatininémie 520  $\mu$ mol.L<sup>-1</sup>). On notait alors sur le plan hépatique un TP à 52 % et des ALT à 48 UI.L<sup>-1</sup>.

L'échographie rénale mettait en évidence une hyperéchogénicité diffuse du parenchyme. La cytologie urinaire qualitative ne révélait ni leucocyturie, ni hématurie. La recherche d'une étiologie auto-immune ou infectieuse comportait : une recherche des anticorps anti-nucléaires (ACAN), des anticorps anti-cytoplasmiques (ANCA), des anticorps anti-mitochondries, des anticorps anti-muscles lisses, une recherche de cryoglobulines, un bilan thyroïdien, les sérologies des hépatites virales A, B et C, la sérologie des virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 ainsi que la sérologie de la leptospirose. Tous ces examens se révélaient normaux. Le diagnostic de tubulopathie toxique liée à l'acétaminophène était alors le plus probable. Au 18<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, la fonction rénale continuait de s'améliorer avec une créatininémie à 159 µmol.L<sup>-1</sup> (Fig. 1a). Deux mois plus tard, la créatininémie était à 62  $\mu$ mol.L<sup>-1</sup>.

#### Cas no. 2

Une femme de 46 ans, pesant 69 kg, était hospitalisée en USI 2 jours après l'ingestion de 32 g d'acétaminophène. Son traitement habituel comportait de l'acétaminophène associé à de la codéine pour des douleurs causées par de l'arthrose (acétaminophène 1,5 à 2 g par jour). L'examen clinique était sans particularité. Le bilan biologique, réalisé 48 heures après l'intoxication, indiquait une concentration plasmatique d'acétaminophène à 10,6 mg.L<sup>-1</sup>, des ALT à 5592 UI.L<sup>-1</sup>, un TP à 31 % et un facteur V à 49 %. La fonction rénale était normale (créatininémie à 87 µmol.L<sup>-1</sup>). Une perfusion continue de N-acétylcystéine 10 g par jour était débutée.

A partir du 4ème jour, alors que la fonction hépatique s'améliorait (TP à 74 %), la patiente développait une IRA à diurèse conservée. La créatininémie atteignait 277  $\mu mol.L^{-1}$ , (clairance calculée de la créatinine à 15 mL.min $^{-1}$ ) et l'urée était à 6 mmol.L $^{-1}$ . La diurèse journalière était de 2400 mL. L'échographie et le doppler rénal étaient normaux. La cytologie urinaire qualitative ne révélait ni leucocyturie ni hématurie. La fonction rénale s'améliorait progressivement avec une créatininémie au  $15^{\rm ème}$  jour à 140  $\mu mol.L^{-1}$  (Fig. 1b). Par la suite, la patiente était perdue de vue.

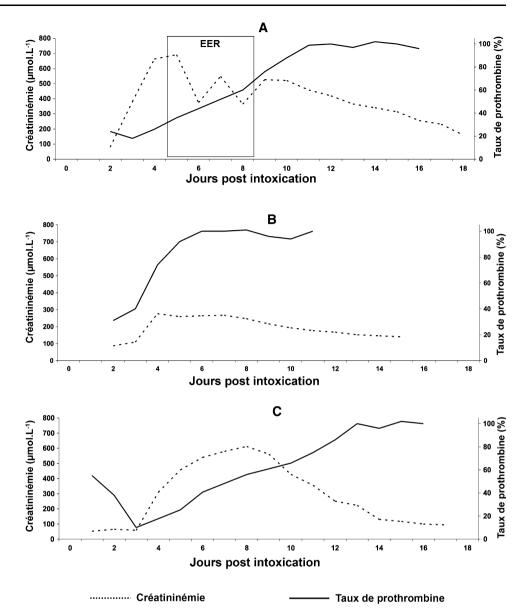
#### Cas no. 3

Une adolescente de 17 ans, pesant 56 kg, sans antécédent, avait ingéré 19 g d'acétaminophène et 30 g d'alcool. L'examen clinique initial était sans particularité, et il n'y



772 B. Hengy et coll.

Fig. 1 Evolution de la créatininémie et du taux de prothrombine pour trois cas d'intoxication à l'acétaminophène. Pour le cas no. 1, quatre séances d'épuration extra-rénale (EER) étaient nécessaires (zone encadrée)



avait pas d'instabilité hémodynamique. La concentration plasmatique d'acétaminophène 18 h après l'ingestion était de 67 mg.L $^{-1}$ . Un traitement intraveineux de N-acétylcystéine 10 g par jour était débuté. À la  $72^{\text{ème}}$  heure, on notait des ALT à 10667 UI.L $^{-1}$ , un TP à 10 % et un facteur V à 21 %. La fonction rénale était normale (créatininémie à  $58 \ \mu \text{mol.L}^{-1}$ ).

Au  $4^{\rm ème}$  jour, la fonction hépatique s'améliorait et on notait l'apparition d'une IRA à diurèse conservée (créatininémie à 310 µmol.L $^{-1}$ , urémie à 7 mmol.L $^{-1}$ ). La diurèse journalière était de 700 mL. Au  $8^{\rm ème}$  jour, alors que le TP atteignait 56 %, la clairance calculée de la créatinine régressait à 20 mL.min $^{-1}$  (créatininémie à 612 µmol.L $^{-1}$ , urémie à 11 mmol.L $^{-1}$ ).

L'échographie rénale révélait une hyper-échogénicité des parenchymes, évocatrice d'un processus toxique. Le doppler des artères rénales était sans anomalie. Par ailleurs, le bilan thyroïdien était normal, la recherche des ANCA, des ACAN et d'une cryoglobulinémie était négative. La fonction rénale se corrigeait progressivement avec au 17<sup>ème</sup> jour une créatininémie à 94 µmol.L<sup>-1</sup> (Fig. 1c).

## Discussion

Nous présentons trois cas d'IRA suites à une intoxication à l'acétaminophène. Chaque patiente a présenté une insuffisance hépatique sans encéphalopathie. Dans la littérature, la fréquence de l'IRA au cours des intoxications à l'acétaminophène varie de 1 à 2 %. 4,8–10 Cependant la fréquence de cette complication est probablement sousestimée devant le nombre d'intoxications ne bénéficiant



pas d'une surveillance de la fonction rénale au décours de l'ingestion.

La recherche des facteurs favorisant l'insuffisance rénale est rapportée dans trois études. <sup>11–13</sup> Ni la quantité d'acétaminophène ingérée, ni la sévérité de l'atteinte hépatique ne semblent liées au risque de survenue d'une atteinte rénale. L'âge, l'ingestion concomitante de produits néphrotoxiques (les anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier), les intoxications chroniques à l'acétaminophène, la prise d'un traitement inducteur enzymatique, une insuffisance rénale chronique et une maladie hépatique chronique sont des facteurs de risque de survenue d'IRA. <sup>11–13</sup>

La toxicité hépatique de l'acétaminophène repose sur un phénomène oxydatif avec production de radicaux libres.<sup>1,5</sup> Bien que la toxicité tubulaire rénale de cet antalgique soit démontrée, peu de travaux expérimentaux ont pu expliquer le mécanisme de cette atteinte rénale. Plusieurs hypothèses sont avancées, dont celle qui s'appuie sur une cause dite « oxydative ». Les cellules rénales comme les cellules hépatiques possèdent des cytochromes P450 au niveau du réticulum endoplasmique, catabolisant une faible partie de l'acétaminophène plasmatique. La toxicité tubulaire serait due à la transformation par le cytochrome P450 du 4-aminophénol (métabolite de l'acétaminophène) en quinoneimmine. Ce métabolite se lierait au glutathion pour former un agent néphrotoxique puissant. Le glutathion puis la N-acétylcystéine, ont donc été suspectés d'être les catalyseurs de l'atteinte rénale de l'acétaminophène. <sup>4</sup> D'autres travaux ont montré que la N-acétylcystéine n'est ni une molécule néphroprotectrice ni une molécule néphrotoxique dans le cadre des intoxications à l'acétaminophène. 11,14,15

L'hypothèse la plus récente découle d'une étude réalisée in vitro par Lorz et coll. sur des lignées de cellules tubulaires rénales de souris. 15 Il semblerait que le signal d'apoptose de ces cellules soit dépendant des caspases, qui sont elles-mêmes activées par un stress du réticulum endoplasmique (RE). En effet, lors d'une agression cellulaire (intoxication à l'acétaminophène), la synthèse des protéines est altérée et celles-ci s'accumulent dans le RE, provoquant une situation de stress. Lorsque les systèmes de régulation sont dépassés (dégradation des protéines anormales par le protéasome), la cellule exprime des protéines pro-apoptotiques activant la voie des caspases (caspase 12 puis 9 puis 3) et conduisant à la mort cellulaire. <sup>16</sup> Au niveau rénal, le tubule semble être la cible privilégiée de ce mécanisme car ses cellules expriment préférentiellement la caspase 12 sur la face cytoplasmique du RE. 15

Devant le risque hémorragique (TP inférieur à 50 %) et l'évolution favorable de la fonction rénale chez ces patientes, la biopsie rénale n'a pas été effectuée. On a effectué des biopsies rénales chez des sujets atteints d'IRA pour lesquels la toxicité de l'acétaminophène était suspectée. Après examen anatomopathologique, on concluait, pour chaque

cas, à une nécrose tubulaire proximale et distale par obstruction des tubules rénaux avec des débris cellulaires. <sup>3,15,17</sup> Chacune des trois patientes a bénéficié, dès la prise en charge, du traitement de référence des intoxications aiguës à l'acétaminophène : la N-acétylcystéine. <sup>1</sup> Le protocole comprenait une perfusion de 150 mg.kg<sup>-1</sup> en 15 minutes puis 50 mg.kg<sup>-1</sup> en 4 heures, suivie de 150 mg.kg<sup>-1</sup> en 16 heures. La dose journalière administrée par la suite était de 150 mg.kg<sup>-1</sup>.

Les patientes ont présenté une insuffisante hépatique aiguë entre le premier et le deuxième jour après l'ingestion. Pour chaque cas, on constatait la détérioration de la fonction rénale au quatrième jour après l'ingestion, alors que la fonction hépatique s'améliorait. La normalisation de la clairance plasmatique de la créatinine était observée au cours de la troisième semaine d'évolution. La littérature médicale confirme cette chronologie mais précise que l'apparition d'une IRA peut intervenir jusqu'à une semaine après l'intoxication. <sup>17</sup> La guérison s'observe généralement au cours du premier mois, mais le risque d'insuffisance rénale définitive ne semble pas nul. <sup>12,15</sup>

diagnostic de tubulopathie toxique à l'acétaminophène est un diagnostic d'élimination. Les causes fonctionnelles d'insuffisance rénale ont été écartées à l'aide des ionogrammes plasmatiques et urinaires. Chaque patiente a bénéficié d'une hydratation optimale guidée par échocardiographie. Le syndrome hépatorénal a été évoqué devant l'apparition d'une IRA et d'une insuffisance hépatique. L'International Ascites Club définit le syndrome hépatorénal comme l'apparition d'une IRA fonctionnelle au cours d'une cirrhose avec ascite, cette IRA ne régressant pas après une expansion volémique par albumine. <sup>18</sup> Or dans les trois cas, les patientes ne présentaient aucun antécédent hépatique et l'IRA persistait malgré la normalisation de la fonction hépatique, ce qui écartait le syndrome hépatorénal. L'échographie des reins a éliminé les causes obstructive et vasculaire. Les atteintes glomérulaires et interstitielles d'origine auto-immunes n'ont pas été retenues suite à la normalité des résultats biologiques.

Il faut signaler plusieurs cas d'IRA sans signe clinique ou biologique d'atteinte hépatique lors d'intoxication à l'acétaminophène. Ces cas sont rares mais soulignent le caractère néphrotoxique de la molécule et la mise en jeu de mécanismes physiopathologiques différents lors de l'atteinte rénale et de l'atteinte hépatique. 10,12,14

En conclusion, l'IRA liée à l'acétaminophène est une entité déjà décrite dans la littérature, mais elle souffre d'une faible diffusion auprès des praticiens les plus exposés à la prise en charge de ces intoxications. Le foie reste la cible la plus préoccupante de la molécule, cependant l'atteinte rénale est une comorbidité qui peut avoir des conséquences sévères quelle que soit la gravité de l'atteinte hépatique et la dose d'acétaminophène ingérée. <sup>12</sup> Par cette



774 B. Hengy et coll.

revue de cas, nous souhaitons encourager la surveillance de la créatininémie pendant la première semaine après toute intoxication à l'acétaminophène et favoriser ainsi le diagnostic précoce des atteintes rénales.

#### Source de financement Aucune.

Conflits d'intérêt Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

#### Références

- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474–85.
- 2. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. World J Gastroenterol 2007; 13: 4046–55.
- Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. Pharmacotherapy 1997; 17: 363–70.
- 4. *Jones AF, Vale JA*. Paracetamol poisoning and the kidney. J Clin Pharm Ther 1993; 18: 5–8.
- Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JW. Acetaminophen: a practical pharmacologic overview. Can Med Assoc J 1984; 131: 25–32, 37.
- 6. *Bernuau J, Benhamou JP*. Classifying acute liver failure. Lancet 1993; 342: 252–3.
- 7. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis 1986; 6: 97–106.
- 8. *Blakely P, McDonald BR*. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 48–53.

- Eckardt KU, Willam C, Frei U. Severe hypophosphataemia in paracetamol-induced oliguric renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2013–4.
- Campbell NR, Baylis B. Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. Postgrad Med J 1992; 68: 116–8.
- 11. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. Ren Fail 2005; 27: 381\_3
- 12. von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. Clin Toxicol (Phila) 2005; 43: 31–7.
- 13. *Blantz RC*. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. Am J Kidney Dis 1996; 28: S3-6.
- Ammenti A, Ferrante R, Spagna A. Renal impairment without hepatic damage after acetaminophen overdose. Pediatr Nephrol 1999; 13: 271–2.
- Lorz C, Justo P, Sanz A, Subira D, Egido J, Ortiz A. Paracetamolinduced renal tubular injury: a role for ER stress. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 380–9.
- Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. J Biol Chem 2004; 279: 25935–8.
- Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. Nephron 1988; 50: 55–6.
- 18. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad Med J 2008; 84: 662–70.

