

ACIDOSE MÉTABOLIQUE À TROU ANIONIQUE ÉLEVÉ (ACIDOSE PYRO-GLUTAMIQUE) INDUITE PAR UNE PRISE CHRONIQUE DE PARACÉTAMOL

TCHOUGANG NONO J (1), MISTRETTA V (2), NOIROT I (3), CANIVET JL (4), DAMAS P (5)

RÉSUMÉ : Le paracétamol est l'analgésique le plus consommé au monde sous forme de prescription médicale ou en automédication. Il compte parmi les principes actifs les plus souvent impliqués dans les intoxications volontaires, induisant en cas de prise d'une dose létale une insuffisance hépatique aiguë sur nécrose hépatique. La prise chronique de doses proches des doses thérapeutiques recommandées de paracétamol en présence de facteurs de risque peut être responsable d'une autre manifestation pathologique beaucoup moins reconnue : une acidose métabolique sévère à trou anionique augmenté, due à l'accumulation de 5-oxoproline ou acide pyroglutamique.

MOTS-CLÉS : Paracétamol - Acidose métabolique - Trou anionique - 5-oxoproline

HIGH ANION GAP METABOLIC ACIDOSIS (PYROGLUTAMIC ACIDOSIS) INDUCED BY CHRONIC ACETAMINOPHEN USE

SUMMARY : Acetaminophen is the most consumable analgesic in the world in the form of medical prescription or self-medication. It is one of the active ingredients most often involved in voluntary poisoning. Lethal dose of acetaminophen classically induces acute hepatic failure on hepatic necrosis. Chronic intake of sub-lethal doses (i.e. near recommended therapeutic doses) of acetaminophen in the presence of certain risk factors may be responsible for another much less recognized pathological manifestation: severe metabolic acidosis with an increased anion gap due to the accumulation of 5-oxoproline or pyroglutamic acid.

KEYWORDS : Acetaminophen - Metabolic acidosis - Anion gap - 5-oxoproline

INTRODUCTION

L'acidose métabolique à trou anionique élevé est une perturbation fréquemment rencontrée en médecine d'urgence et aux soins intensifs. Elle est, le plus souvent, causée par une acidose lactique, une insuffisance rénale, une acidocétose diabétique ou associée à des intoxications par le méthanol, l'éthylène glycol ou les salicylates. Une cause plus rare, mais aussi probablement méconnue, est due à l'accumulation de 5-oxoproline, également appelée acide pyroglutamique. Elle peut survenir suite à une intoxication aiguë au paracétamol ou, le plus souvent, suite à une prise chronique de ce médicament, particulièrement, en présence de certains facteurs de risque. Nous rapportons ici le cas d'une acidose métabolique à trou anionique élevé à 5-oxoproline chez une patiente de 62 ans malnutrie, éthylique chronique, survenue lors d'une ingestion chronique de doses de paracétamol à usage thérapeutique.

CAS CLINIQUE

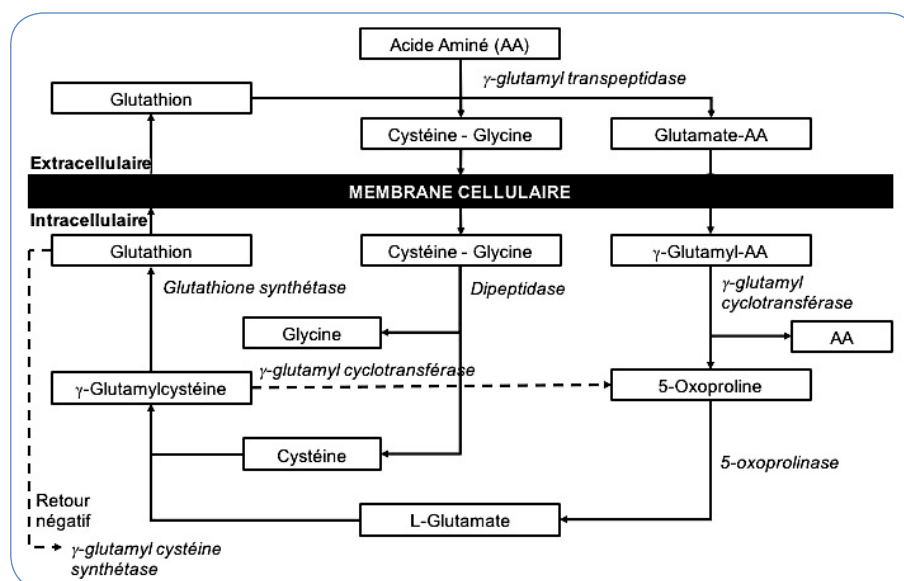
Une patiente de 62 ans est prise en charge aux urgences pour suspicion d'intoxication médicamenteuse. Elle aurait pris, d'après son conjoint, un comprimé de 500 mg de paracétamol environ 8 heures avant son admission pour des douleurs abdominales. Son traitement habituel est composé de 2 comprimés de 80 mg de prothipendyl et 2 comprimés de 6 mg de bromazépam. La patiente s'auto-médique par prise itérative de paracétamol pour des douleurs cervicales. Elle prend, en outre et systématiquement depuis une semaine, 1,5 g de paracétamol par jour pour des douleurs postopératoires dans les suites d'une cure d'éventration. Dans les antécédents, on retrouve une dépression depuis plusieurs années, un éthyisme chronique, des migraines chroniques, une hypothyroïdie, une arthrose cervicale et une quadruple éventration. La patiente est cachectique, avec un indice de masse corporelle de 14 kg/m².

A son admission aux urgences, la patiente est somnolente, mais éveillable. Il n'y a pas d'encéphalopathie. L'état hémodynamique est stable, avec une pression artérielle de 130/70 mmHg et une fréquence cardiaque de 95/min. Elle est tachypnéique de l'ordre de 30/minute, mais sans dyspnée. Le bilan sanguin objective une cytolysé hépatique (TGO 1123 UI/l, TGP 4372 UI/l) qui se normalise rapidement, une insuffisance rénale peu sévère à diurèse conservée (débit de filtration glomérulaire 45 ml/min, créatinine 1,16 mg/dl), une absence d'insuffisance hépa-

(1) Assistant clinique, (4) Chef de Clinique, (5) Chef de Service Anesthésie-Réanimation, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Pharmacien biologiste, Service de Toxicologie Clinique, CHU, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Etudiante, Université de Liège, Belgique.

Figure 1. Cycle gamma-glutamyl

Le cycle gamma-glutamyl implique six enzymes. Un déficit héréditaire est décrit pour quatre de ces enzymes. L'accumulation d'acide pyroglutamique (ou 5-oxoproline) peut être due à une carence en glutathion-synthétase, en 5-oxoprolinase ou à l'inhibition du rétrocontrôle négatif du glutathion sur la gamma-glutamyl-cystéine-synthétase. Normalement la 5-oxoproline se dissocie rapidement après sa formation, mais son accumulation peut entraîner une acidose métabolique à trou anionique élevé (1-3).

tique (INR 1,47, QUICK 50 %); l'ammoniaque artériel est normal. La concentration plasmatique de paracétamol est légèrement élevée à 70,40 mg/l. L'analyse des gaz du sang artériel objective une acidose métabolique avec un pH à 7,24, une PaCO₂ abaissée à 17,1 mmHg (normes : 38-42), des bicarbonates effondrés à 7,7 mmol/l (normes : 23-33), un excès de base à -17,7 mmol/l (normes : - 2 à + 2), une PaO₂ à 129 mmHg sous oxygène à 2 l/min. Le trou anionique est élevé à 30 mEq/l (normes : 8-18). La lactatémie est normale (1,24 mmol/l) ainsi que la glycémie; il n'y a pas de cétonurie. Les dosages d'éthylène glycol, méthanol et salicylates sont négatifs. Il n'y a pas de trou osmolaire pathologique. Un traitement par N-acétylcystéine est débuté, par principe de précaution, bien qu'on ne se trouve pas devant un tableau d'insuffisance hépatique avéré.

Devant cette acidose métabolique à trou anionique élevé et après avoir éliminé les étiologies classiques (acidose lactique, éthylène glycol, méthanol, salicylates, acidocétose), l'hypothèse d'une acidose à 5-oxoproline est évoquée au vu de la prise chronique de paracétamol pour les douleurs cervicales associée à une prise récente dans un contexte post-opératoire (cure d'évén-tration) et au vu des facteurs de risque associés (malnutrition et éthylisme chronique). Un dosage sanguin a donc été effectué 24 heures après l'admission, qui a confirmé une accumulation pathologique d'acide pyroglutamique à 217 mg/l (valeurs de référence inférieures à 13 mg/l). Le dosage plasmatique a été effectué grâce à une

extraction liquide/liquide suivie d'une analyse par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (UHPLC-HR-TOF-MS).

La patiente a évolué de manière favorable et a pu quitter les soins intensifs après trois jours. A sa sortie, la patiente présentait une normalisation de l'équilibre acide-base de manière spontanée, sans apport de bicarbonates et une normalisation des aminotransférases hépatiques.

DISCUSSION

La 5-oxoproline, encore appelée l'acide pyroglutamique, est un intermédiaire du cycle gamma-glutamyl qui joue un rôle dans la synthèse et le métabolisme du glutathion, ainsi que dans l'entrée intracellulaire des acides aminés (Figure 1). Normalement la 5-oxoproline se dissocie rapidement après sa formation, mais son accumulation peut entraîner une acidose métabolique à trou anionique élevé (1-3).

La prise chronique de paracétamol peut entraîner une réduction de la synthèse de glutathion associée à une accumulation d'acide pyroglutamique. En particulier, le paracétamol induit une consommation de glutathion et de cystéine; cette déplétion induit une «dé-répression» de la rétroaction enzymatique inhibitrice sur la gamma-glutamyl-cystéine synthétase. Ceci aboutit donc à une accumulation du gamma-glutamyl phosphate qui se transforme spontanément

ment en acide pyroglutamique ou 5-oxoproline (4).

On distingue des formes héréditaires et des formes acquises d'acidose à 5-oxoproline ou acidose pyroglutamique. Ce type d'acidose est classiquement décrit chez les enfants. Dans ce cas, il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se caractérise par un déficit de glutathion synthétase. La forme homozygote rencontrée chez les enfants se manifeste par un retard psychomoteur, des convulsions et une anémie hémolytique ainsi qu'une acidose métabolique à trou anionique élevé sévère survenant tôt dans l'enfance. Les formes hétérozygotes rencontrées chez les adultes se caractérisent par un déficit modéré de glutathion synthétase qui se manifeste cliniquement, en présence de facteurs de risque particuliers, par le développement d'une 5-oxoprolinémie élevée, responsable d'une acidose métabolique à trou anionique élevé (5).

En 1989, Creer et coll. décrivent, pour la première fois, un cas d'acidose à 5-oxoproline acquise (6). Les formes acquises sont dues à une diminution du stock de glutathion synthétase suite à une intoxication aiguë ou chronique par le paracétamol, associée à certains facteurs de risque. Les facteurs de risques mentionnés dans la littérature sont les suivants : la malnutrition, le sexe féminin, l'alcoolisme chronique, la grossesse, l'insuffisance rénale, les maladies hépatiques, les anticonvulsivants (vigabatrine), l'infection et l'usage d'antibiotiques (nétilmicine, flucloxacilline, ciprofloxacine) (7). Ces différents facteurs de risque peuvent agir conjointement en induisant un déficit préalable en glutathion et cystéine qui s'exprime cliniquement par une acidose métabolique à trou anionique élevé lors de la prise de doses infra-létales de paracétamol.

Dans le cas rapporté, l'acidose métabolique est sévère (standard bicarbonates 7,7 mmol/l et excès de base à -17,7) et partiellement compensée par l'hyperventilation spontanée de la patiente (pH à 7,24 pour une PaCO_2 à 17 mmHg). Comme la masse molaire de l'acide pyroglutamique est de 129 g/mol, le délai (supérieur à 24 h) entre le pH à l'admission et la mesure du taux sanguin d'acide pyroglutamique (217 mg/l) explique que, malgré que celui-ci soit nettement pathologique (presque 20 fois la norme), il ne rend pas parfaitement compte, sur une base molaire, du trou anionique initial (-30 mEq/l).

D'une façon générale, le paracétamol seul est une cause peu probable d'acidose à 5-oxoproline. Les facteurs de risques associés et leurs interactions ont donc un rôle crucial, ce qui

implique qu'il n'y a probablement pas un seuil posologique strict déterminant l'acidose métabolique. Dans le cas rapporté, la patiente présente de nombreux facteurs de risque favorisant l'accumulation de 5-oxoproline à savoir : le sexe féminin, l'alcoolisme chronique, la malnutrition, la consommation chronique de paracétamol.

Etant donné le large usage du paracétamol et la prévalence des facteurs de risque susmentionnés chez de nombreux patients, on peut imaginer que cette perturbation puisse être fréquemment rencontrée, particulièrement en milieu hospitalier (8-10). L'acidose pyroglutamique reste probablement sous-diagnostiquée parce qu'elle ne fait pas partie des schémas classiques d'analyse physiopathologique de l'acidose métabolique à trou anionique élevé. Par ailleurs, elle n'est pas associée au tableau clinique d'insuffisance hépatique sur prise aiguë de dose létale de paracétamol. Ce tableau classique est plus souvent associé à une acidose lactique sévère.

Le diagnostic d'acidose pyroglutamique devrait être évoqué sur une base rationnelle lorsqu'on se trouve confronté à une acidose métabolique à trou anionique élevé non induite par une des causes classiques et en présence d'une consommation chronique de doses infra-létales de paracétamol. La probabilité est particulièrement élevée en cas d'association à plusieurs facteurs de risque reconnus. En tout état de cause, on peut s'aider d'un moyen mnémotechnique élaboré par Metha et coll. (11) afin de se remémorer les causes classiques et non classiques d'acidose métabolique à trou anionique élevé : «GOLD MARK» pour Glycol, Oxo-proline, L-lactate, D-lactate, Méthanol, Aspirine, Renal failure, Ketoacidosis.

En l'absence de traitement spécifique, la prise en charge consiste en l'arrêt immédiat du paracétamol : le pronostic est alors excellent avec résolution spontanée complète de l'acidose. L'administration de manière empirique de N-acétylcystéine joue probablement un rôle adjuvant, en permettant la reconstitution des stocks de glutathion et en corrigeant la carence en cystéine (12).

CONCLUSION

L'accumulation de 5-oxoproline après ingestion chronique de doses infra-létales de paracétamol est une cause rare, mais probablement sous-diagnostiquée, d'acidose métabolique à trou anionique élevé. Ce diagnostic devrait être évoqué lorsque les causes classiques de cette

acidose métabolique ont été exclues et que certains facteurs de risque sont mis en évidence. Il importe de poser le diagnostic car l'acidose est entièrement réversible à l'arrêt du paracétamol. La connaissance de ce trouble métabolique devrait inciter à la réduction de la posologie habituellement recommandée du paracétamol, ainsi qu'à une vigilance accrue en cas d'administration de ce médicament chez des patients à risque, en phase postopératoire notamment.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zand L, Murithi A, Nelson E, et al.— Severe anion gap metabolic acidosis from acetaminophen use secondary to 5-oxoproline (pyroglutamic acid) accumulation. *Am J Med Sci*, 2012, **344**, 501-504.
2. Veldhuijzen N, Kamphuis S, Van den Bergh F, et al.— Madam, Why are you so sour? Cause, diagnosis and complication of 5-oxoprolinemia. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, **29**, 398-400.
3. Laurence DT, Bechtel LK, Charlton NP et al.— 5-oxoproline-induced anion gap metabolic acidosis after an acute acetaminophen overdose. *J Am Osteopath Assoc*, 2010, **110**, 545-551.
4. Larsson A, Anderson M.— Glutathion synthetase deficiency and other disorders of gamma-glutamyl cycle. New-York. *MC Graw Will*, 2001, 2205-2216.
5. Ristoff E, Larsson A.— Glutathion synthetase deficiency : <http://www.orphanet/data/patho/GB/uk-glutathione.pdf> Orphanet encyclopedia
6. Creer MH, Lau BW, Jones JD et al.— Pyroglutamic acidemia in adult patient. *Clin Chem*, 1989, **35**, 684-686.
7. Føreid S, Gadeholt G.— Beta-hydroxybutyrate and pyroglutamate can be induced in a rapid GC-MS screening method for differential diagnosis of metabolic acidosis. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, **77**, 149-152.
8. 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**, 354-357.
9. Brooker G, Jeffery J, Nataraj T, et al.— High anion gap metabolic acidosis secondary to pyroglutamic aciduria (5-oxoprolinuria) : association with prescription drugs and malnutrition. *Ann Clin Biochem*, 2007, **44**, 406-409.
10. Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, et al.— Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) : A role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, **1**, 441-447.
11. Metha AN, Emmett JB, Emmett M.— GOLD MARK: An anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*, 2008, **372**, 892.
12. Martensson J, Gustafsson J, Larsson A.— A therapeutic trial with N-acetylcysteine in subjects with hereditary glutathione synthetase deficiency (5-oxoprolinuria). *J Inherit Metab Dis*, 1989, **12**, 120-130.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr JL Canivet, Service des Soins Intensifs généraux, CHU Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
Email : Jean-Luc.Canivet@chu.ulg.ac.be