

Un cas d'acidose métabolique pyroglutamique sur comédication par flucloxacilline et paracétamol

Dre ADLIJA DESGRANGES^a, Dre KETTY HU^a et Dre CAROLE MONNEY CHAUBERT^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 1825-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.797.1825

Nous rapportons le cas d'un homme de 73 ans, sous traitement de flucloxacilline depuis 6 semaines pour une possible endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) compliquée d'une infection aiguë tardive d'une prothèse de genou. Il est adressé à notre service d'urgences pour un état confusionnel et une dyspnée. Le bilan met en évidence une acidose métabolique à trou anionique élevé. Après exclusion des différentes étiologies, nous retenons une acidose métabolique pyroglutamique d'origine médicamenteuse sur prise concomitante de paracétamol et flucloxacilline, favorisée par plusieurs facteurs précipitants. Ce diagnostic est confirmé par un dosage d'acide organique dans les urines. Après arrêt des médicaments incriminés et traitement par N-acétylcystéine, l'évolution est favorable avec correction de l'acidose métabolique et de l'état confusionnel.

A case of pyroglutamic metabolic acidosis after cotreatment by flucloxacillin and paracetamol

We report on the case of a 73-year-old man, who was referred to our emergency department for confusion and dyspnea. He had been under a treatment of flucloxacillin for six weeks because of a possible methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) endocarditis that was complicated by an acute late infection of a knee prosthesis. The laboratory work-up revealed a metabolic acidosis with a high anion gap. After exclusion of the other explanations, we retained a pyroglutamic metabolic acidosis due to concomitant intake of paracetamol and flucloxacillin, favoured by several risk factors. This diagnosis was confirmed by an organic acid dosage in the urine. After discontinuation of the drugs and a treatment with N-acetylcysteine, the evolution was favourable with correction of the metabolic acidosis and the confusional state.

INTRODUCTION

L'acidose métabolique est une pathologie courante en médecine. Une acidose à trou anionique élevé est en général provoquée par une accumulation d'acides. Parmi les différentes étiologies, l'accumulation de 5-oxoproline (ou acide pyroglutamique) est une cause rare et peu connue, ayant pour origine un dysfonctionnement du cycle γ -glutamyl.

Nous présentons le cas d'une acidose métabolique sur accumulation d'acide pyroglutamique chez un homme de 73 ans, sous traitement prolongé de flucloxacilline et présentant plusieurs facteurs de risque. Nous traitons également de la physiopathologie et rappelons les différentes causes de l'acidose pyroglutamique, ainsi que son traitement.

PRÉSENTATION DU CAS

Un homme caucasien de 73 ans, connu pour une insuffisance rénale chronique de stade 3a, une cardiopathie ischémique, une hypertension artérielle et une pneumopathie chronique obstructive, est admis aux urgences en raison d'un état confusionnel aigu et d'une dyspnée en progression depuis 2 jours.

Trois mois plus tôt, il avait présenté une bactériémie soutenue à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM), à point de départ d'une infection aiguë précoce de matériel d'ostéosynthèse de la cheville droite, posée pour une cure de pseudarthrose. La bactériémie à SASM s'était compliquée d'une infection aiguë tardive de prothèse de genou gauche posée en 2005. En raison d'une forte suspicion clinique d'endocardite, un traitement de flucloxacilline à haute dose (2 g, 6 x/jour) a été introduit pour une durée de 6 semaines au total. L'infection du genou a été traitée par DAIR (débridement, antibiothérapie, et changement des parties mobiles sans retrait de la prothèse). Le matériel d'ostéosynthèse de la cheville a été changé à 3 semaines du début de la flucloxacilline. Le projet thérapeutique prévu était ensuite d'ajouter la ciprofloxacine et la rifampicine (traitement de l'infection de matériel d'ostéosynthèse et prothétique) pour une durée totale de 3 mois. Le patient recevait également une antalgie par paracétamol à la dose de 4 g/jour.

L'évolution étant par la suite favorable, le patient a été transféré dans un centre de réhabilitation pour la suite de la prise en charge. À un peu moins de 6 semaines d'antibiothérapie, il a développé une tachypnée ainsi qu'un état confusionnel progressif motivant son transfert dans notre hôpital de soins aigus. À son arrivée, le patient était confus avec un Glasgow Coma Scale (GCS) à 12. La tension artérielle était à 155/90 mmHg, la fréquence cardiaque à 120 battements par minute, la fréquence respiratoire à 35 par minute, la saturation en oxygène à 99% sous 4 litres par minute d'oxygène et la température à 36,6 °C. Le laboratoire a mis en évidence une augmentation des paramètres inflammatoires, avec une CRP à 96,7 mg/l sans leucocytose, une hémoglobine à 97 g/l, une

^aService de médecine interne, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Yverdon, 1400 Yverdon-les-Bains, ^bService de médecine interne, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Saint-Loup, 1318 Pompaples
adlija.desgranges@ehnv.ch | ketty.hu@ehnv.ch | carole.monneychaubert@ehnv.ch

créatinine à 102 µmol/l et une glycémie à 6 mmol/l sans trouble électrolytique. La gazométrie artérielle sous 32% de FIO₂ (fraction inspirée en oxygène) montrait une acidose métabolique (pH: 7,27, PaCO₂:17 mmHg, HCO₃⁻:12 mmol/l) avec un trou anionique plasmatique élevé à 26 mmol/l (corrige pour l'albumine), sans élévation des lactates.

Après exclusion des différentes causes d'acidose métabolique, nous avons retenu le diagnostic d'acidose métabolique pyroglutamique dans le contexte de prise concomitante de flucloxacilline et paracétamol. Ce diagnostic a été confirmé par un dosage urinaire des acides organiques qui montrait un taux élevé de pyroglutamate (ou 5-oxoproline) (2979 mmol/mol de créatinine, valeur normale inférieure à 43). Les traitements de flucloxacilline et paracétamol ont été suspendus et un traitement de N-acétylcystéine (NAC) selon le protocole d'intoxication au paracétamol a été instauré et prolongé pour une durée de 48 heures. Des perfusions de bicarbonate ont été administrées durant les 48 heures suivantes pour corriger l'acidose persistante. L'évolution a été lentement favorable, avec correction de l'acidémie après 10 jours et diminution de l'état confusionnel. Nous avons complété le bilan par une IRM cérébrale qui était dans la norme. Un nouveau dosage des acides organiques urinaires 10 jours après l'arrêt des traitements incriminés s'est révélé normal.

DISCUSSION

Lors d'une acidose métabolique, le calcul du trou anionique plasmatique par la formule $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ permet de s'orienter entre les différentes étiologies. On distingue

une acidose à trou anionique normal (entre 6-12 mmol/l), évoquant une perte de bicarbonate par le système gastro-intestinal ou rénal d'une acidose à trou anionique élevé, évoquant une accumulation d'acides. Les étiologies les plus fréquemment responsables de cette dernière catégorie sont (technique de mémorisation GOLD MARK): l'accumulation de Glycols (éthylène et propylène), d'Oxoproline, de L-lactate ou D-lactate, de Méthanol, d'Aspirine ainsi que l'insuffisance Rénale aiguë et l'acidocétose (Ketoacidosis).

Dans le cas de notre patient, les différentes causes d'acidose métabolique à trou anionique élevé ont été recherchées et l'accumulation d'acide pyroglutamique a été retenue. On distingue 2 formes d'acidose pyroglutamique, congénitale sur déficit enzymatique et acquise secondaire à des facteurs précipitants souvent combinés. Plusieurs cas d'acidose métabolique pyroglutamique ont été rapportés dans la littérature; le premier, en 1970, d'un jeune homme de 19 ans présentant une forme héréditaire avec déficit en glutathion synthétase.¹ Le premier cas de forme acquise a été décrit en 1989.² Les symptômes de l'acidose pyroglutamique acquise sont peu spécifiques, soit: la tachypnée, la tachycardie, les céphalées, la confusion, la faiblesse, l'asthénie, les nausées et les vomissements. La conséquence clinique de l'acidémie sévère (pH < 7,1) est la dyspnée de Kussmaul sur compensation respiratoire, la diminution du débit cardiaque, l'arythmie, l'hypotension artérielle, la réduction de la réponse aux catécholamines, l'hypertension artérielle pulmonaire, la diminution de la libération de l'oxygène par l'hémoglobine, l'augmentation de la résistance à l'insuline, ainsi que celle du calcium ionisé.³ La confusion est spécifiquement due à une encéphalopathie sur accumulation de pyroglutamate.

FIG 1 Cycle gamma-glutamyl simplifié

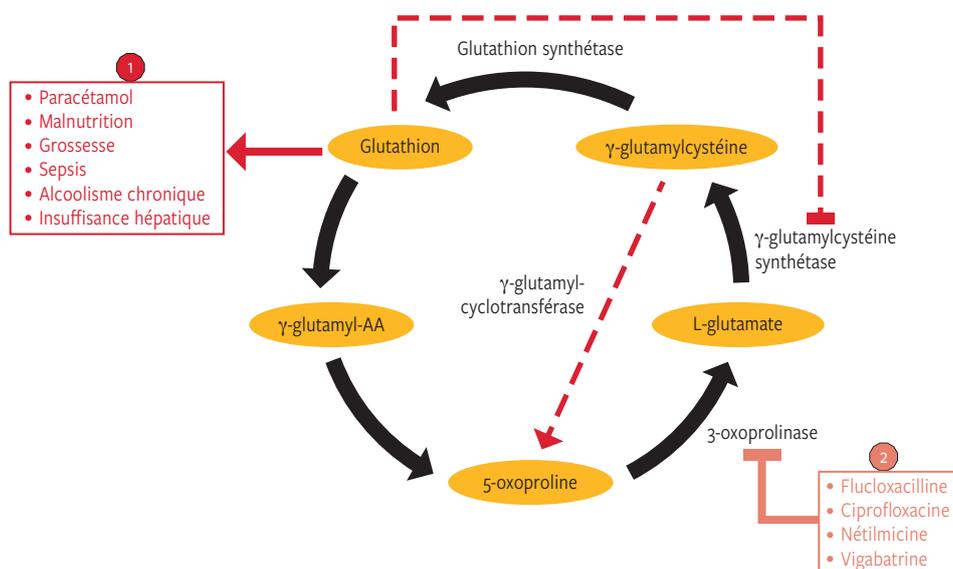
La figure indique également les mécanismes potentiels de dérèglement.

Métabolites et principales enzymes du métabolisme du glutathion. Deux mécanismes potentiels peuvent perturber le cycle:

1) Une déplétion en glutathion (flèche rouge) diminue le feed-back négatif sur la γ-glutamylcystéine synthétase, induisant une augmentation de γ-glutamylcystéine et transformation en 5-oxoproline par la γ-glutamyl-cyclotransférase (flèche pointillée rouge).

2) Inhibition de la 3-oxoprolinase par différents médicaments.

γ-glutamyl-AA: γ-glutamyl-acide aminé.



L'acidose pyroglutamique résulte de l'accumulation de la 5-oxoproline secondaire à des anomalies du cycle γ -glutamyl (figure 1). Deux mécanismes principaux sont responsables de cette accumulation de 5-oxoproline.⁴⁻⁸

Le premier est la déplétion en glutathion qui, par le concours de la saturation de la glutathion synthétase, va induire une accumulation de γ -glutamylcystéine; celle-ci est rapidement transformée en 5-oxoproline par une voie métabolique secondaire (γ -glutamyl cyclotransférase). La déplétion en glutathion survient dans les situations augmentant les besoins ou limitant la synthèse telles que le sepsis, la dénutrition, la consommation chronique d'alcool, l'insuffisance rénale ou hépatique chronique, le diabète mal contrôlé, la grossesse et la consommation de paracétamol.

Le second mécanisme est la dysfonction de la 5-oxoprolinase, une enzyme qui transforme la 5-oxoproline en L-glutamate, entraînant ainsi également une accumulation de 5-oxoproline. Certains médicaments inhibent l'activité de la 5-oxoprolinase dont les isoxazolylpénicillines (groupe auquel appartient la flucloxacilline), la ciprofloxacine, la nétilmicine (antibiotique aminoside) et la vigabatrine (antiépileptique). L'âge avancé ainsi que le sexe féminin sont également des facteurs identifiés en lien avec une diminution de l'activité enzymatique.

Notre patient en présentait plusieurs: l'âge, la prise concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, la dénutrition protéino-calorique, l'insuffisance rénale chronique, et le contexte septique. À noter que sa fonction rénale était stable, avec des valeurs proches de 100 $\mu\text{mol/l}$, au moment de l'instauration du traitement de flucloxacilline jusqu'au diagnostic d'acidose métabolique pyroglutamique.

La littérature rapporte que l'acidose se manifeste généralement après 10 à 28 jours de traitement concomitant par flucloxacilline et paracétamol.^{5,9,10} Chez notre patient, l'acidose métabolique a été mise en évidence 6 semaines après l'instauration du traitement de flucloxacilline. Malheureusement, aucune gazométrie n'a été effectuée en amont qui aurait permis de dater le début de l'acidose métabolique.

Le traitement de l'acidose pyroglutamique est principalement l'arrêt immédiat des traitements incriminés et la mise en route d'un traitement de soutien. L'administration de NAC selon le

protocole d'intoxication au paracétamol est proposée mais reste controversée, en raison d'effets secondaires estimés entre 9 et 77% des cas selon les études.¹¹ Ce traitement augmente les réserves de cystéine dans le cycle γ -glutamyl, qui favorise la synthèse de glutathion. Le traitement de bicarbonate de sodium reste également controversé en cas de pH > 7,1, car il n'a d'impact ni sur la mortalité ni sur la morbidité.³ Une étude de cas décrit le recours à l'hémodialyse avec succès pour accélérer l'élimination de la 5-oxoproline.¹²

CONCLUSION

Bien que rare, l'acidose pyroglutamique peut être provoquée par la prise concomitante de 2 médicaments fréquemment utilisés en milieu hospitalier et précipitée par des comorbidités et facteurs de risque correspondant au profil d'un grand nombre de patients hospitaliers. Cette pathologie provoque des symptômes importants, comme illustré par le cas décrit dans cet article, pouvant impacter significativement la morbidité. C'est pourquoi, il est important de rappeler cette cause d'acidose métabolique qui est probablement méconnue de la plupart des médecins prescripteurs. À ce jour, aucune directive ne recommande d'éviter la prise concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, bien que cette interaction soit rapportée dans le *Compendium suisse des médicaments*. L'administration de NAC en prophylaxie pour augmenter les réserves de glutathion n'a pas été étudiée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATION PRATIQUE

- Les médecins hospitaliers doivent se rappeler qu'en cas de traitement concomitant de paracétamol et de flucloxacilline, il est important de rechercher une acidose métabolique pyroglutamique si le patient développe des symptômes peu clairs, principalement neurologiques ou respiratoires

1 Jellum E, Kluge T, Børresen HC, Stokke O, Eldjarn L. Pyroglutamic Aciduria—A New Inborn Error of Metabolism. *Scand J Clin Lab Invest* 1970;26:327-35.

2 Creer MH, Lau BW, Jones JD, Chan KM. Pyroglutamic Acidemia in an Adult Patient. *Clin Chem* 1989;35:684-6.

3 **Lim S. Metabolic Acidosis. *Acta Med Indones* 2007;39:145-50.

4 **Barré V, Dufort-Rouleau C, Martin B, Goettel N. Un cas d'acidose pyroglutamique associé à la prise concomitante de cloxacilline et d'acétaminophène. *Pharmactuel* 2018;51:35-41.

5 *Tchougang Nono J, Mistretta V, Noiro I, Canivet JL, Damas P. High Anion Gap Metabolic Acidosis (Pyroglutamic Acidosis) Induced by Chronic Acetaminophen Use. *Rev Med Liege* 2018;73:39-42.

6 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.

7 Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased Anion Gap Metabolic Acidosis as a Result of 5-Oxoproline (Pyroglutamic Acid): A Role

for Acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:441-7.

8 Pitt JJ, Hauser S. Transient 5-Oxoprolinuria and High Anion Gap Metabolic Acidosis: Clinical and Biochemical Findings in Eleven Subjects. *Clin Chem* 1998;44:1497-503.

9 *Lanoy C, Bouckaert Y. Metabolic Acidosis and 5-Oxoprolinuria Induced by Flucloxacillin and Acetaminophen: A Case Report. *J Med Case Reports* 2016;10:184.

10 Hunter RW, Lawson C, Galitsiou E, Gifford F, Neary JJ. Pyroglutamic Acidosis in Association with Therapeutic Paracetamol Use. *Clin Med (Lond)*

2016;16:524-9.

11 Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the Paracetamol Treatment Nomogram and Side Effects of N-Acetylcysteine. *Neth J Med* 2014;72:251-7.

12 Luyasu S, Wamelink MMC, Galanti L, Dive A. Pyroglutamic Acid-Induced Metabolic Acidosis: A Case Report. *Acta Clin Belg* 2014;69:221-3.

* à lire

** à lire absolument