

Accumulation de 5-oxoproline

Lorsque l'antibiotique provoque une dyspnée

Mitja Fischer, médecin diplômé; Pascale Amrein, médecin diplômée; Dr méd. Torsten Weirauch; Dr méd. Christoph Knoblauch

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden, Stans

Contexte

De nombreux acides organiques endogènes peuvent entraîner une acidose métabolique. L'acidose lactique, l'acidocétose, l'acidose consécutive à une insuffisance rénale chronique ainsi que les intoxications typiques (par exemple par les salicylates, le méthanol, l'éthylène glycol ou le paraldéhyde) sont des causes fréquemment décrites chez l'adulte. Une autre cause rare est l'accumulation de 5-oxoproline. Celle-ci peut être soit congénitale, soit acquise [1]. Un tel cas d'accumulation de 5-oxoproline a été décrit pour la première fois en 1989 [2], et dans des cas ultérieurs, le lien avec la prise de médicaments a été établi [3–5]. Depuis lors, plusieurs cas d'acidose métabolique due à l'accumulation de 5-oxoproline ont été publiés [1–10]. Dans beaucoup de ces cas, un lien a été décrit avec la prise de paracétamol en combinaison avec d'autres médicaments, parmi lesquels, outre la flucloxacilline, la ciprofloxacine, la nétilmicine et la vigabatrine [5–8]. La cause de l'accumulation de 5-oxoproline n'a pas encore pu être entièrement élucidée. Il est toutefois fort probable que des enzymes du cycle gamma-glutamyl jouent un rôle majeur.

Description du cas

Anamnèse

Une patiente de 70 ans a été hospitalisée en raison de maux de dos immobilisants. La patiente a subi une hémifacectomie, une séquestrectomie et une spondylodèse de la vertèbre tho-

racique Th11 à la vertèbre lombaire L5 du fait d'une sténose du canal rachidien de haut grade. Quatre semaines après l'opération, elle s'est plainte de douleurs progressives, et un gonflement ainsi qu'une rougeur ont été observés au niveau de la zone opérée. Face à une suspicion d'infection post-interventionnelle précoce suite à la spondylodèse, la patiente a été transférée de l'hôpital périphérique vers l'hôpital central. En présence d'une bactériémie avec mise en évidence de *Staphylococcus aureus*, une révision de la plaie au moyen d'une thérapie par pression négative («vacuum assisted closure-therapy») a été effectuée et une antibiothérapie par flucloxacilline a été initiée. En raison de fortes douleurs, l'antibiothérapie a été complétée par une analgésie à base de paracétamol (4 g/j), tapentadol à libération prolongée (300 mg/j) et ibuprofène (1600 mg/j). La patiente prenait également du lorazépam, de la trimipramine, de la sertraline, de l'énalapril et du pantoprazole. Par la suite, la patiente s'est plainte d'une dyspnée croissante. L'inhalation de salbutamol n'ayant pas entraîné d'amélioration, un conseilium de médecine interne et de pneumologie a eu lieu quatre semaines après la prise en charge de la patiente.

Examen clinique

Lors de l'examen clinique, la patiente était fortement tachypnéique (fréquence respiratoire >30/min), avec des bruits respiratoires normaux à l'auscultation. Elle se plaignait d'être très essoufflée et d'avoir l'impression de

ne pas pouvoir respirer assez vite. L'élocution était très difficile en raison de la respiration rapide. La saturation périphérique en air ambiant était de 98%. La patiente était hémodynamiquement stable (pression artérielle 123/76 mm Hg, fréquence cardiaque 85/min, rythmique) et afebrile (36,7 °C). Il n'y avait pas de turgescence jugulaire lorsque le haut du corps était légèrement surélevé, et aucun œdème périphérique n'était visible. Les bruits intestinaux étaient normaux dans les quatre quadrants, l'abdomen était souple sans douleur à la pression.

Résultats

La radiographie du thorax était normale, sans infiltrats, signes de congestion ou épanchements pleuraux. Les analyses de laboratoire ont révélé une créatinine légèrement élevée (83 µmol/l), correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI) de 62 ml/min/1,73 m². Les résultats de la gazométrie veineuse sont présentés dans le tableau 1.

Le pH était diminué à 7,17, il y avait une acidose (pH <7,35). La patiente présentait une hyperventilation compensatoire, la pression partielle de dioxyde de carbone (pCO₂) était nettement diminuée à 1,79 kPa (norme: 4,9–6,7 kPa). L'oxygénation était très bonne, la pression partielle d'oxygène (pO₂) de 9,55 kPa était élevée pour une analyse veineuse. Le trou anionique était élevé (14,1 mmol/l).

Diagnostic

La bonne oxygénation à la gazométrie veineuse plaidait contre une cause pulmonaire primaire de la dyspnée. Il s'agissait d'une acidose métabolique à trou anionique élevé avec compensation respiratoire partielle. Après avoir exclu les diagnostics différentiels (acidose d'origine rénale, acidose lactique, acidocétose), une accumulation de 5-oxoprolinase dans le cadre d'un traitement par flucloxacilline et paracétamol a été suspectée comme cause.

Traitement et évolution

La patiente a été transférée en unité de soins intensifs pour le traitement de l'acidose métabolique. Outre l'arrêt du paracétamol et de la flucloxacilline, du bicarbonate de sodium et une substitution volémique ont été administrés en soutien. L'état de la patiente s'est alors rapidement stabilisé. Le traitement de la douleur a été poursuivi avec de l'hydromorphone et de l'ibuprofène, tous deux à dose fixe et au besoin. Les douleurs de la patiente étaient ainsi bien contrôlées. L'hypokaliémie diagnostiquée accessoirement a été traitée par phosphate de potassium par voie intraveineuse; par la suite, il a été possible de passer à une substitution orale. L'antibiothérapie a été poursuivie avec de la vancomycine par voie intraveineuse. De nouveaux épisodes d'acidose métabolique n'ont plus été observés avec l'antibiotique alternatif.

Discussion

La 5-oxoprolinase est un métabolite du cycle gamma-glutamyl. Il s'agit d'un acide organique qui, en cas d'accumulation, peut provoquer une acidose métabolique à trou anionique élevé. Dans le cycle gamma-glutamyl, la 5-oxoprolinase peut être transformée en glutamate par la 5-oxoprolinase. Le glutamate et la cystéine forment ensemble la γ -glutamyl-cystéine, à partir de laquelle le glutathion et la 5-oxoprolinase sont formés [3, 9]. Le paracétamol provoque une consommation de glutathion par son métabolite N-acétyl-p-benzoquinone imine [6]. À leur tour, de faibles taux de glutathion déclenchent, par un mécanisme de rétroaction, une augmentation de la γ -glutamyl-cystéine. La flucloxacilline inhibe la 5-oxoprolinase [5, 7]. Cela provoque une augmentation du taux de 5-oxoprolinase et donc une 5-oxoprolinémie. L'accumulation d'acides organiques peut déclencher une acidose métabolique. Ce type d'acidose est également appelé acidose d'addition. Pour compenser l'augmentation d'acides, notre patiente a essayé d'expirer du CO₂ par hyperventilation et de maintenir ainsi le pH stable. Malgré une pCO₂ très basse de seulement 1,79 kPa, cela n'a pas suffi à compenser complètement l'acidose. Une compensation

Tableau 1: Gazométrie veineuse

Paramètre	Valeur mesurée	Plage normale
pH veineux	7,17 (↓)	7,38–7,43
Bicarbonate	4,9 mmol/l (↓)	21–28 mmol/l
Excès de bases	–21,4 mmol/l (↓)	(–2,0)–3,0 mmol/l
pO ₂	9,55 kPa (↑)	4,8–5,9 kPa
pCO ₂	1,79 kPa (↓)	4,9–6,7 kPa
Na ⁺	141 mmol/l	135–145 mmol/l
K ⁺	2,8 mmol/l (↓)	3,6–4,8 mmol/l
Cl [–]	122 mmol/l (↑)	95–105 mmol/l
Trou anionique	14,1 mmol/l (↑)	3–11 mmol/l
Glucose	6,3 mmol/l	4,3–6,4 mmol/l

Cl[–]: chlorure; K⁺: potassium; Na⁺: sodium; pCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone; pO₂: pression partielle d'oxygène; (↑): valeur élevée; (↓): valeur basse.

respiratoire complète de l'acidose est cependant physiologiquement impossible. Outre la flucloxacilline, d'autres causes médicamenteuses sont décrites dans la littérature. En font partie la ciprofloxacine, la nétilmicine et la vigabatrine [5, 7]. Des défauts génétiques de la 5-oxoprolinase peuvent déclencher une acidose, en particulier chez les nouveau-nés [11]. Les facteurs de risque pour le développement d'une acidose sont, outre la prise de flucloxacilline, de ciprofloxacine, de nétilmicine, de vigabatrine et de paracétamol, l'âge avancé, le sexe féminin, la malnutrition, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique chronique, l'abus d'alcool, le diabète non contrôlé et le sepsis [1]. Dans les rapports de cas, l'acidose métabolique a parfois été traitée par l'arrêt des antibiotiques et du paracétamol et par l'administration de N-acétylcystéine. Il n'existe pas de directives concernant le traitement. Au moment de son transfert en unité de soins intensifs, la patiente prenait du paracétamol à la dose maximale depuis au moins un mois (4 g pour un poids corporel de tout juste 70 kg). Le traitement par flucloxacilline était également suivi depuis plus de quatre semaines. Il existait des facteurs de risque pour le développement d'une acidose métabolique [1], à savoir une insuffisance rénale, un âge avancé, le sexe féminin et un sepsis. Pour confirmer la suspicion d'accumulation de 5-oxoprolinase, le taux urinaire de 5-oxoprolinase a été déterminé et il était fortement augmenté (31 200 mmol/mol de créatinine, norme <110 mmol/mol de créatinine). Comme il ne s'agissait pas d'un examen standard, les échan-

illons avaient été envoyés à un laboratoire externe. Les résultats ne sont parvenus que lorsque la patiente était à nouveau stable et de retour dans le service normal. Ils ont toutefois conforté la décision de passer au traitement antibiotique alternatif par vancomycine et de renoncer à la flucloxacilline, malgré un profil d'efficacité moins bon, et de poursuivre le traitement de la douleur par hydromorphone.

L'essentiel pour la pratique

- En cas de dyspnée, la gazométrie sanguine aide à distinguer une cause pulmonaire d'une cause métabolique.
- L'association de flucloxacilline et de paracétamol peut entraîner une acidose métabolique, en particulier en présence de facteurs de risque. L'association de ces médicaments doit faire l'objet d'un examen critique.
- Les facteurs de risque pour le développement d'une acidose métabolique due à l'accumulation de 5-oxoprolinase sont, outre la prise de flucloxacilline, de ciprofloxacine, de nétilmicine, de vigabatrine et de paracétamol: âge avancé, sexe féminin, malnutrition, insuffisance rénale, insuffisance hépatique chronique, abus d'alcool et sepsis [1].
- Il n'y a pas de directives pour le traitement de l'acidose métabolique due à l'accumulation de 5-oxoprolinase; outre l'arrêt des médicaments déclencheurs, il est possible d'administrer de la N-acétylcystéine et du bicarbonate de sodium en soutien.

Le cas particulier

Correspondance

Mitja Fischer
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Spital Nidwalden
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
mitja.fischer[at]spital-nidwalden.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

L'auteure et les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Mayatepek E. 5-Oxoprolinuria in patients with and without defects in the gamma-glutamyl cycle. Eur J Pediatr. 1999;158(3):221–5.
- Creer MH, Lau BW, Jones JD, Chan KM. Pyroglutamic acidemia in an adult patient. Clin Chem. 1989;35(4):684–6.
- Pitt JJ, Brown GK, Clift V, Christodoulou J. Atypical pyroglutamic aciduria: possible role of paracetamol. J Inherit Metab Dis. 1990;13(5):755–6.
- Duewall JL, Fenves AZ, Richey DS, Tran LD, Emmett M. 5-Oxoprolin (pyroglutamic) acidosis associated with chronic acetaminophen use. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2010;23(1):19–20.
- Bonham JR, Rattenbury JM, Meeks A, Pollitt RJ. Pyroglutamic aciduria from vigabatrin. Lancet. 1989;1(8652):1452–3.

- Fenves AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoprolin (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(3):441–7.
- Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, Logan RW. Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult receiving antibiotic therapy. Clin Chem. 1998;44(2):336–40.
- Zand Irani A, Borchert G, Craven B, Gibbons H. Flucloxacillin and paracetamol induced pyroglutamic acidosis. BMJ Case Rep. 2021;14(1):e237536.
- Osborne W, Chavda A, Katritsis G, Friedland JS. 2019. Lesoon of the month 1: a rare adverse reaction between flucloxacillin and paracetamol. Clin Med (Lond). 2019;19(2):127–8.
- van Montfort P, Helmich F, Mostard G, van Twist D. 5-oxoprolin acidosis caused by acetaminophen and flucloxacillin treatment – a case report. Acute Med. 2022;21(1):47–9.
- Divry P, Roulaud-Parrot F, Dorche C, Zabot MT, Contraire B, Hagenfeldt L, Larsson A. 5-oxoprolinuria (glutathione synthetase deficiency): a case with neonatal presentation and rapid fatal outcome. J Inherit Metab Dis. 1991;14(3):341–4.



Mitja Fischer, médecin diplômé
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Spital Nidwalden, Stans

Annonce



PRÉSENTATION DE LIVRE

Éditions médicales suisses EMH



**Simone Haller, Helen Jung,
Beatrice Krähenbühl**

Programme de formation pour les entreprises – Assistante médicale/ Assistant médical CFC



Retrouvez ce livre ainsi que d'autres ici:
shop.emh.ch/collections/all