

## Troubles métaboliques toxiques

P. HANTSON<sup>1</sup>

### Points essentiels

- Les troubles métaboliques toxiques sont facilement mis en évidence par l'analyse biologique de routine.
- L'hypoglycémie est profonde et prolongée avec les formes lentes d'insuline et les sulfonylurées.
- L'hyperglycémie est un reflet fidèle des mécanismes de toxicité des inhibiteurs calciques.
- La recherche du trou osmolaire a une valeur diagnostique précoce dans les intoxications par les alcools.
- Un trou osmolaire normal ne suffit pas à écarter formellement une intoxication par les alcools.
- Les principales acidoses métaboliques toxiques sont utilement dépistées par la découverte d'un trou anionique.
- Il existe une bonne corrélation entre la profondeur de l'acidose et la concentration des métabolites toxiques des alcools.
- Il faut bien connaître les limites de la valeur prédictive d'une concentration initiale de lactates sanguins.
- En cas d'intoxication, les modifications de la kaliémie sont souvent le résultat de mouvements entre les milieux extra- et intracellulaires.
- L'hyperammoniémie prise isolément n'a pas de valeur pronostique.

1. Département des soins intensifs, Cliniques Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Correspondance : P. Hantson, Département des soins intensifs, Cliniques Saint-Luc, avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique. Tél. : 32-2-7642755 - Fax : 32-2-7648928.  
E-mail : philippe.hantson@uclouvain.be

## 1. Introduction

les intoxications aiguës se compliquent fréquemment de troubles métaboliques plus ou moins sévères, au point d'engager parfois le pronostic vital. ces troubles métaboliques peuvent le plus souvent être appréhendés aisément par l'analyse biologique de routine, dont les résultats sont très rapidement à la disposition de l'urgentiste (1). un des intérêts principaux de l'interprétation de ces résultats, outre l'influence directe sur la thérapeutique, est la reconnaissance des mécanismes de toxicité qui sont à leur origine. a ce titre, les anomalies métaboliques ont une importante valeur sémiologique, réalisant un toxidrome biologique. l'objectif de cette revue sera de discuter la valeur d'orientation toxicologique des principaux troubles métaboliques, avec leur répercussion pronostique et thérapeutique.

## 2. Troubles glycémiques

La détermination de la glycémie est une mesure simple et urgente à réaliser devant des troubles de la conscience suspects d'être d'origine toxique. Il faut rappeler que le coma hypoglycémique peut s'accompagner parfois de signes neurologiques de latéralisation qui peuvent orienter vers une lésion organique cérébrale. Lorsque l'examen neurologique est douteux, la réalisation d'un examen tomodensitométrique cérébral sera indispensable. L'hypoglycémie est profonde et prolongée en cas de suicide par insuline (doses massives, formes prolongées), mais également en cas de prise de sulfonylurées. La réalisation d'investigations biologiques complémentaires (dosage de l'insulinémie, du C-peptide) est à envisager.

L'hyperglycémie en cas d'intoxication aiguë est rarement majeure et en-deçà des valeurs notées dans les comas hyperglycémiques insulinooprives. L'hyperglycémie est une constatation biologique peu spécifique de nombreuses situations de stress. Elle reflète souvent un état de type hyperadrénergique que l'on pourrait rencontrer lors d'intoxications aiguës par des agents adrénérgiques (théophylline, dérivés amphétaminiques, cocaïne...) ou lors de l'administration thérapeutiques de doses majeures de catécholamines. L'hyperglycémie peut cependant avoir une signification sémiologique importante dans certaines intoxications spécifiques. C'est le cas lors de l'intoxication par les inhibiteurs des canaux calciques (2). Ces agents pharmacologiques entraînent une diminution de la libération pancréatique d'insuline, mais également une augmentation de la résistance tissulaire à l'insuline. La valeur pronostique de l'hyperglycémie d'admission a été discutée dans des cas d'intoxication par vérapamil ou diltiazem. L'élévation de la glycémie est parfois plus tardive (formes à résorption prolongée). Une étude suggère que le pourcentage d'élévation de la glycémie (entre la valeur d'admission et la valeur de pic plasmatique) est un reflet au moins aussi fidèle de la sévérité de l'intoxication que les variations hémodynamiques (2). Le traitement actuellement proposé dès la phase précoce de ces intoxications (hyperinsulinémie euglycémique) tient compte de ces considérations physiopathologiques.

### 3. Troubles de l'osmolarité sanguine

Les troubles de l'osmolarité sanguine ont une importante valeur d'orientation diagnostique à la phase précoce des intoxications par les alcools (éthanol, éthylène glycol, méthanol) (3). La mesure de l'osmolarité peut être obtenue rapidement par les méthodes automatisées d'analyse de la biochimie sanguine. Les facteurs endogènes qui influencent l'osmolarité sanguine sont essentiellement la glycémie, la natrémie et l'urémie. Le trou osmolaire permet de dépister la présence de substances exogènes de haut pouvoir osmotique. Le trou osmolaire correspond par définition à la différence entre l'osmolarité mesurée et l'osmolarité calculée, selon la formule :

$$\begin{aligned} \text{Osmolalité sérique calculée} &= (1,86 \times \text{natrémie}) + \text{glucose (mmol/l)} \\ &\quad + \text{urée (mmol/l)} \text{ ou} \\ &= (1,86 \times \text{natrémie}) + \text{glucose (mg/dl)}/18 + \text{urée (mg/dl)}/2,8 \end{aligned}$$

La valeur « normale » du trou osmolaire dans une population non sélectionnée est de  $5 \pm 7$  mOsm/kg  $H_2O$ . Il est utile de retenir qu'une concentration sérique de 1 g/l augmente l'osmolarité de 34 mOsm pour le méthanol, 24 mOsm pour l'éthanol et 17 mOsm pour l'éthylène glycol. La détermination du trou osmolaire a tout son intérêt à la phase précoce des intoxications. Un trou osmolaire « normal » ne suffit pas à écarter formellement une intoxication (dose ingérée faible, délai par rapport à l'ingestion...). La détermination du trou osmolaire sera utilement couplée à celle du trou anionique.

### 4. Troubles de l'équilibre acido-basique

Les troubles respiratoires ne sont pas l'étiologie la plus fréquente des perturbations acido-basiques en cas d'intoxication.

L'*acidose respiratoire* évolue habituellement de concert avec les altérations de l'état de conscience dans les intoxications par agents psychotropes. La bradypnée oriente classiquement vers une intoxication par opiacés.

L'*alcalose respiratoire* était classiquement décrite à la phase précoce de l'intoxication par les salicylés, dont la fréquence a drastiquement diminué.

Certaines intoxications, peu fréquentes mais graves, sont responsables d'une *acidose métabolique* sévère, dont l'intensité dépasse souvent celles d'autres étiologies (choc cardiogénique, septique...) (4). La valeur d'orientation du trou anionique prend ici toute son importance. Le trou anionique plasmatique est déterminé selon l'équation :

$$\text{Trou anionique} = ([Na + K]) - ([Cl + HCO_3])$$

L'augmentation du trou anionique peut être liée à une surcharge acide endogène ou exogène. En l'occurrence, en cas d'intoxication aiguë, les causes les plus fréquentes de surcharge acide exogène est l'accumulation de salicylés (intoxication devenue cependant rare) ou celles des métabolites toxiques du méthanol, de l'éthylène-glycol ou encore du diéthylène-glycol (5). Il existe une bonne corrélation inverse entre les valeurs des concentrations des bicarbonates sanguins et celles des métabolites toxiques des alcools, ce qui rend leur détermination superflue pour la prise en charge du patient. La recherche de signes complémentaires (troubles visuels pour le méthanol, oligoanurie pour l'éthylène-glycol) permet à un stade précoce d'orienter également le diagnostic (6).

L'augmentation de la concentration plasmatique des lactates a également une certaine valeur séméiologique, même si la détermination du lactate ne fait pas partie du bilan de routine lors de l'admission du patient intoxiqué.

L'interprétation de la *lactatémie* doit tenir compte de la compréhension des mécanismes qui président à la formation du lactate puisque la lactatémie est la résultante de la production et de la clairance, essentiellement hépatique, du lactate. Le tableau 1 résume les principaux mécanismes et les toxiques qui y sont éventuellement associés. Face à une hyperlactatémie, il convient de rechercher les signes cliniques qui orienteraient vers un débit cardiaque altéré et une hypoperfusion tissulaire (intoxication par cardiotropes notamment) ; il s'agira alors classiquement d'une acidose lactique de type A, dont la correction passera par une amélioration des valeurs hémodynamiques. Elle est le plus souvent associée à des valeurs basses de saturation veineuse en oxygène déterminée dans l'artère pulmonaire ou par un prélèvement dans un cathéter veineux central. Elle s'oppose à l'hyperlactatémie de type B le plus souvent associée à une réduction de la clairance du lactate.

Il paraît important également de ne pas se contenter de l'analyse de la lactatémie initiale, mais d'étudier son évolution temporelle. La décroissance de la lactatémie permet d'apprécier l'efficacité des traitements symptomatiques ou plus spécifiques. Enfin, certains traitements peuvent eux-mêmes influencer la lactatémie (utilisation de hautes doses de catécholamines).

La valeur pronostique de la lactatémie a été discutée dans de nombreuses intoxications (metformine, paracétamol, cyanure). Une étude rétrospective récente s'est intéressée à la valeur prédictive de mortalité de la lactatémie à l'admission (7). Les auteurs ont comparé la valeur initiale de lactatémie dans 50 cas de décès toxiques, comparés à 100 patients survivants. La valeur critique optimale (84 % de sensibilité, 75 % de spécificité) était de 3,0 mmol/l. Cette étude n'incluait cependant qu'un nombre limité de toxiques (le plus souvent des psychotropes associés à de l'éthanol, paracétamol). Elle devrait être complétée par une analyse qui engloberait également les toxiques cardiotropes. Par exemple, dans les intoxications par les bêta-bloquants, cette même valeur seuil de 3,0 mmol/l de lactate possède une sensibilité de 55 % et une spécificité de 80 % (8). Ceci signifie que certains

**Tableau 1** – Principaux mécanismes des hyperlactatémies toxiques

Mécanismes	Toxiques
Hypoperfusion – vasoconstriction – hypotension	Ergotamine Bêta-bloquants
Convulsions et activité musculaire anormale	Cocaïne
Myoclonies	Syndrome sérotoninergique
Augmentation de la production de lactate	Propylène glycol
Diminution de la clairance de lactate	Metformine
Modifications de l'ADN mitochondrial	Inhibiteurs nucléosidiques
Inhibition de la glycolyse	Arsenic
Inhibition du cycle de Krebs	Monofluoroacétate
Inhibition du transport d'électrons	Monoxyde de carbone
Découplage des phosphorylations oxydatives	Salicylés

patients survivent grâce au traitement, malgré une hyperlactatémie, et que par ailleurs, chez d'autres patients, l'élévation de la lactatémie reste modeste en dépit d'altérations hémodynamiques significatives.

L'intoxication ou le surdosage accidentel en metformine est un autre exemple d'acidose métabolique à prédominance lactique (9). La concentration plasmatique de metformine n'est pas directement corrélée avec la mortalité. La lactatémie est un facteur prédictif de mortalité, au même titre que la présence d'une ou de plusieurs dysfonctions d'organes (10).

L'intoxication aiguë par le paracétamol mérite également qu'on s'attarde sur l'interprétation de la lactatémie. Classiquement, la lactatémie a été incluse dans les critères modifiés du King's College qui doivent permettre de poser les indications d'une transplantation hépatique en urgence (11). Il s'agit alors d'un reflet assez fidèle de la réduction de la clairance hépatique du lactate de par la progression de l'insuffisance hépatocellulaire. Il faut également tenir compte de la correction des troubles de la volémie et de la perfusion qui peuvent partiellement expliquer la montée de la lactatémie. Une autre situation est constituée par les ingestions de doses massives de paracétamol (souvent plusieurs dizaines de grammes) qui seraient vues précocement. Elles se caractérisent par une altération profonde de la conscience, des concentrations plasmatiques de paracétamol très élevées (au-delà de 1 000 µg/ml) et une acidose métabolique avec accumulation de lactate (12). Il n'y a pas à ce stade d'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce cas, l'étiologie de l'augmentation de la lactatémie semble être une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale par le métabolite toxique du paracétamol, la N-acétyl-paraquinone-imine (NAPQI). Le pronostic de cette forme d'intoxication est habituellement favorable.

Enfin, la valeur diagnostique et pronostique du lactate a également été discutée dans les intoxications cyanhydriques (13). Dans les intoxications cyanhydriques

pures, avant toute administration d'antidotes, il existe une corrélation significative entre la concentration plasmatique de lactate et la concentration sanguine de cyanure, et une corrélation inverse entre la lactatémie et la pression artérielle systolique, la fréquence respiratoire spontanée et le pH artériel. Chez les victimes de fumées d'incendies, une concentration plasmatique de lactate supérieure à 10 mmol/l est un marqueur sensible et spécifique d'intoxication cyanhydrique. Même si la cause d'augmentation de la lactatémie est multifactorielle, ce marqueur biologique simple peut donc guider le réanimateur dans sa décision d'administrer un traitement spécifique.

Enfin, l'urgentiste doit également être informé de modifications artéfactuelles de la lactatémie dans certaines circonstances. On a décrit dans l'intoxication aiguë par l'éthylène glycol une élévation inattendue et disproportionnée de la lactatémie (14, 15). Il s'avère que certains analyseurs des gaz sanguins (ceux qui utilisent pour doser le lactate une méthode enzymatique basée sur la lactate oxydase) confondent le glycolate (métabolite toxique de l'éthylène glycol) avec le L-lactate. Il arrive également que lors d'ingestions massives de propylène glycol, le D-lactate soit pris pour du L-lactate (16). Les valeurs réelles de lactatémie devront être déterminées par la méthode basée sur la lactate déshydrogénase. Cette situation aboutit à la création d'un « trou de lactate » qui pourrait ainsi guider le diagnostic d'intoxication par l'éthylène glycol. Cette fausse valeur de lactate n'a pas de valeur pronostique, elle n'est pas corrélée de façon strictement linéaire avec la concentration plasmatique de glycolate.

## 5. Troubles ioniques

### 5.1. Dyskaliémies

Les troubles de la kaliémie sont fréquents en cas d'intoxication. Ils peuvent être en relation avec les désordres acido-basiques.

Les hypokaliémies peuvent évidemment être liées à une augmentation des pertes urinaires ou digestives. Cependant, en cas d'intoxication, le mécanisme le plus important à connaître pour l'urgentiste est celui des mécanismes de transfert entre les milieux extra- et intracellulaire. Lorsque le pH extracellulaire augmente, mais également dans les intoxications par l'insuline, les agents bêta-adrénergiques, le baryum ou la chloroquine, le potassium pénètre préférentiellement dans les cellules. Ce mécanisme de toxicité a donc une valeur sémiologique intéressante d'orientation vers certains toxiques. Dans l'intoxication aiguë par la chloroquine, il existe une corrélation directe entre l'hypokaliémie et la sévérité de l'intoxication (hypotension artérielle, élargissement du QRS), qui persiste même lorsque l'on considère l'effet de certaines thérapeutiques (bicarbonate de sodium, catécholamines) (17). Les implications thérapeutiques sont évidentes, puisque la correction éventuelle de la kaliémie doit être très prudente (rebond de la kaliémie lorsque l'intoxication se corrige).

L'hyperkaliémie est également un excellent reflet du mécanisme de toxicité dans l'intoxication par digitaliques (inhibition de la pompe Na/K-ATPase) (18). Elle peut être sous-estimée en cas de vomissements importants pendant la période préhospitalière.

## 5.2. Dysnatrémies

L'hyponatrémie vue dans un contexte psychiatrique est le plus souvent la conséquence d'une polydypsie psychogène. Elle peut également être en relation avec une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, influencée par certains médicaments (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, carbamazépine,...). Les deux étiologies peuvent être intriquées (notamment après exposition à l'« ecstasy ») (19).

L'hypernatrémie est moins fréquente (diabète insipide néphrogénique consécutif à une atteinte rénale secondaire à un traitement au long cours par des sels de lithium).

## 6. Troubles de l'ammoniémie

Face à une encéphalopathie toxique, il faut, parmi les causes métaboliques, pouvoir exclure également une hyperammoniémie. Cette hyperammoniémie est tardive dans les intoxications par le paracétamol ou par l'amanite phalloïde, et comme telle ne fait pas partie des critères de sévérité (la constatation clinique d'une encéphalopathie sévère est suffisante). L'ammoniémie est fréquemment retrouvée élevée dans les intoxications aiguës par l'acide valproïque (20, 21). Elle n'explique cependant pas à elle seule la profondeur du coma et il n'est pas démontré qu'un traitement spécifique par la carnitine (potentiellement inhibée par l'acide valproïque) puisse raccourcir la durée du coma (21).

## 7. Conclusions

Les troubles métaboliques comptent parmi les complications fréquentes des intoxications aiguës. Leur valeur sémiologique et pronostique ne doit pas être négligée, d'autant que ces anomalies métaboliques peuvent être rapidement dépistées par l'analyse biologique de routine. La correction de ces troubles métaboliques fait appel le plus souvent à un traitement symptomatique, même si pour certaines intoxications l'administration d'un antidote peut s'avérer indispensable.

## Références

1. Mégarbane B., Donetti L., Blanc T. et al. Intoxications graves par médicaments et substances illicites. Réanimation 2006 ; 15 : 332-42.
2. Levine M., Boyer E.W., Pozner C.N. et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2071-5.

3. Hovda K.E., Hunderi O.H., Rudberg N. et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1842-6.
4. Judge B.S. Differentiating the causes of metabolic acidosis in the poisoned patient. *Clin Lab Med* 2006 ; 26 : 31-48, vii.
5. Soghoian S., Sinert R., Wiener S.W. et al. Ethylene glycol toxicity presenting with non-anion gap metabolic acidosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009 ; 104 : 22-6.
6. Hantson P., de Tourchaninoff M., Simoens G. et al. Evoked potentials investigation of visual dysfunction after methanol poisoning. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2707-15.
7. Manini A.F., Kumar A., Olsen D. et al. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clin Tox* 2010 ; 48 : 730-6.
8. Mégarbane B., Deye N., Malissin I. et al. Usefulness of the serum lactate concentration for predicting mortality in acute beta-blocker poisoning. *Clin Tox* 2010 ; 48 : 974-8.
9. Dell'Aglio D.M., Perino L.J., Kazzi Z. et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors *versus* non-survivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009 ; 54 : 818-23.
10. Seidowsky A., Nseir S., Houdret N. et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2191-2196.
11. Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D., et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 558-63.
12. Shah A.D., Wood D.M., Dargan P.I. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2011 ; 71 : 20-8.
13. Baud F.J., Borron S.W., Mégarbane B. et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2044-50.
14. Castanares-Zapatero D., Fillée C., Philippe M. et al. Survival with extreme lactic acidosis following ethylene glycol poisoning? *Can J Anaesth* 2008 ; 55 : 318-9.
15. Sandberg Y., Rood P.P., Russcher H. et al. Falsely elevated lactate in severe ethylene glycol intoxication. *Neth J Med* 2010 ; 68 : 320-3.
16. Jorens P.G., Demey H.E., Schepens P.J. et al. Unusual D-lactic acid acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004 ; 42 : 163-9.
17. Clemessy J.L., Favier C., Borron S.W. et al. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 1995 ; 346 : 877-80.
18. Taboulet P., Baud F.J., Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning-rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31: 247-60.
19. Rosenson J., Smollin C., Sporer K.A. et al. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med* 2007 ; 49 : 164-71.
20. Wadzinski J., Franks R., Roane D. et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007 ; 20 : 499-502.
21. Lheureux P.E., Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009 ; 47 : 101-11.

