



L'acidocétose alcoolique : une cause d'acidose métabolique pas si rare que ça...

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2106-15

K. Sibai
P. Eggimann

Drs Karim Sibai et Philippe Eggimann
Clinique médicale 2
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
karimsibai@hotmail.com

Alcoholic ketoacidosis: not a so rare cause of metabolic acidosis...

Alcoholic ketoacidosis is an often overlooked disorder, which affects chronic ethanol abusers who have usually had a binge culminating in severe vomiting with resulting hypovolemia, acute starvation and then a β -hydroxybutyrate dominated ketoacidosis (due to the conjunction of enhanced Glucagon/Insuline and NADH/NAD ratios).

Although the pathophysiology is complex, the syndrome is quickly reversible with the administration of saline and glucose solutions along with the correction of electrolyte disturbances, often unmasked during the treatment. Insuline and bicarbonates are not indicated. The prognosis, which is excellent, depends mainly on the coexisting acute disorders, which should be purchased and treated appropriately.

L'acidocétose alcoolique est une affection souvent sous-estimée qui affecte des patients alcooliques chroniques présentant des vomissements souvent associés à des douleurs abdominales suite à une augmentation récente de leur consommation d'alcool. La conjonction de l'hypovolémie et de la malnutrition chronique avec jeûne récent stimule la cétogenèse. La métabolisation de l'alcool (\uparrow rapport NADH/NAD) favorise l'accumulation de β -hydroxybutyrate, qui n'est pas détecté par les tests de détection des corps cétoniques utilisés sur la bandelette urinaire. Le traitement repose sur la réhydratation par des solutions saline et glucosée ainsi que la correction des troubles électrolytiques, souvent démasqués en cours de traitement. L'insuline et les bicarbonates ne sont pas indiqués. Le pronostic, qui est excellent, est avant tout conditionné par celui des pathologies surajoutées.

INTRODUCTION

L'acidocétose alcoolique (ACA) est une affection non rare, souvent sous-estimée, qui doit systématiquement être évoquée dans le diagnostic différentiel d'une acidémie en présence d'un alcoolisme chronique.¹ La reconnaissance de l'ACA revêt une grande importance, car son traitement est différent de celui

mieux connu de l'acidocétose diabétique, son principal diagnostic différentiel. L'administration d'insuline expose ces patients dénutris et déplétés en glycogène à un risque majeur d'hypoglycémie parfois fatale. Le contexte clinique, qui est typique, comprend une phase préalable d'alcoolisation inhabituellement importante dans le cadre d'un éthyliisme chronique, des symptômes digestifs caractérisés par une intolérance alimentaire avec des nausées, des vomissements et parfois des douleurs abdominales, responsables d'une période de jeûne, le plus souvent associé à une abstinence. La combinaison de ces trois éléments déclenche une acidocétose parfois extrêmement sévère, mais dont le pronostic est bon, pour autant que les complications associées à une éventuelle affection intercurrente, telle qu'une pancréatite aiguë, une rhabdomyolyse, une hémorragie digestive haute ou une hépatite alcoolique puissent également être rapidement prises en charge. Le but de cet article est non seulement de revoir l'acidocétose alcoolique, mais également de profiter de cette occasion pour faire un rappel à l'usage du clinicien des notions de physiopathologie nécessaires au diagnostic différentiel des acidoses métaboliques.

PRÉSENTATION D'UN CAS CLINIQUE

Une patiente de 54 ans, éthylique chronique, hypertendue traitée par bisoprolol (Concor®) est admise en urgence après avoir été retrouvée inconsciente par son mari suite à l'ingestion d'un litre de vin. La patiente est somnolente, désorientée dans l'espace et dans le temps, avec un score de Glasgow calculé à 12. Elle est hypotherme à 33,6° C (épitympanique), normocarde à 74/min et



hypotendue à 80/40 mmHg. Elle est tachypnéique à 24/min. Une hypoglycémie à 1,4 mmol/l est rapidement objectivée et corrigée par l'administration parentérale de 16 grammes de glucose hypertonique permettant une normalisation de l'état de conscience. Le reste de l'examen clinique n'est pas contributif hormis une discrète hépatomégalie ferme et indolore.

La gazométrie artérielle est très perturbée : pH 7,20 ; PaCO₂ 4,9 kPa ; PaO₂ 50,0 kPa (FiO₂ 0,6) ; bicarbonates 15,5 mmol/l ; déficit de base -10 ; lactates 3,9 mmol/l. L'hémo-gramme objective une leucocytose à 15 100 G/L sans déviation gauche et un MCV à 105 fL. La crase est normale. Les examens de chimie sanguine sont les suivants : Na 142 mmol/l ; K 3,2 mmol/l ; chlore 104 mmol/l ; phosphates 1,21 mmol/l ; urée 9,3 mmol/l ; créatinine 76 µmol/l ; albumine 40 g/l ; LDH 419 U/l ; ASAT 619 U/l ; ALAT 156 U/l ; γGT 55 U/l ; bilirubine totale 15 µmol/l ; tests pancréatiques normaux. Le trou anionique s'élève à 22 mmol/l et le trou osmolaire à 64 mosmol/KgH₂O. L'éthanolémie s'élève à 48 mmol/l et la recherche de toxiques (barbituriques, salicylés, méthanol) est négative. La recherche de corps cétonique urinaire est positive à deux croix.

Le diagnostic d'acidocétose alcoolique compliquée d'une intoxication alcoolique aiguë avec hypoglycémie est retenu. Il n'existe pas d'insuffisance hépatique sévère sous-jacente ni d'hépatite alcoolique. L'évolution est très rapidement favorable après réhydratation par 1000 ml de NaCl 0,9% et 2000 ml de glucose 5% en 12 heures avec normalisation de l'équilibre acido-basique. La cytolysse hépatique disparaît en 48 heures, confirmant la présence d'un foie de choc lors de l'admission chez une patiente sous bêta-bloquants. Le retour à domicile à lieu au troisième jour, sans complications.

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES À L'USAGE DU CLINICIEN

L'acidose métabolique résulte, soit de la perte d'une base, généralement du bicarbonate au niveau digestif ou rénal, soit de la présence anormale d'un acide dont l'origine peut être endogène ou exogène, ou d'un défaut d'élimination rénale des acides fixes. Dans toutes ces situations, l'acidémie s'accompagne d'une diminution de la concentration des bicarbonates. Le calcul du trou anionique dans le plasma et dans l'urine permet de préciser le mécanisme de l'acidose.

Le trou anionique plasmatique

Le respect de l'équilibre électro-chimique du plasma, implique que la somme des cations soit équivalente à celle des anions, ce qui peut être représenté comme suit : Na⁺ + (cations non mesurés) = Cl⁻ + HCO₃⁻ + (anions non mesurés). Le trou anionique, qui est défini comme la différence de charges dans le plasma entre les anions non mesurés et les cations non mesurés se calcule de la manière suivante : trou anionique = (anions non mesurés) – (cations non mesurés) = Na⁺ – Cl⁻ – HCO₃⁻. La valeur «normale» du trou anionique est de 11 ± 2 mmol/l. Certains auteurs proposent de prendre en compte la kaliémie dans le calcul des cations mesurés, la valeur normale du trou anionique est alors de 15 ± 2 mmol/l.

La valeur «normale» du trou anionique doit être ajustée en cas d'hypoalbuminémie sévère, car l'albumine constitue le principal anion non mesuré. Pour chaque diminution de l'albuminémie de 1 g/l en dessous de 40 g/l, la valeur normale du trou anionique diminue de 0,25 mmol/l.

En présence d'un excès d'acide (mesurable ou non) le trou anionique s'élève proportionnellement à la diminution de la concentration des bicarbonates qui sont utilisés pour tamponner l'excès de protons (tableau 1). Il existe une exception, lorsque l'acide en excès est de l'acide chlorhydrique ou du chlorure d'ammonium. Le chlore libéré compense la perte de charge négative provoquée par la diminution des bicarbonates tamponnés par leur proton, provoquant ainsi une acidose métabolique hyperchlorémique.

En cas de pertes de bicarbonates, la contraction volémique consécutive à leur perte (plus spécifiquement du sodium et de l'eau qui lui sont obligatoirement associés), provoque une augmentation de la réabsorption rénale du chlore à l'origine d'une hyperchlorémie. L'hyperchlorémie compensatrice explique l'absence de modification du trou anionique qui reste normal. On parle alors d'acidose métabolique à trou anionique normal ou encore d'acidose métabolique hyperchlorémique (tableau 2).

Les deux mécanismes peuvent se combiner et on parle alors «d'acidose métabolique mixte». C'est par exemple le cas chez un patient qui présente des diarrhées suffisamment importantes pour provoquer une hypovolémie et une hypotension. Les pertes digestives sont à l'origine d'une acidose hyperchlorémique, alors que l'hypotension sévère peut être à l'origine d'une acidose lactique et donc d'une augmentation du trou anionique. Dans ces situations, c'est

Tableau 1. Principales causes des acidoses métaboliques à anion gap augmenté

Type d'acidose	Etiologie
Acidose lactique	Bas débit cardiaque Hypoxémie aiguë Insuffisance hépatique sévère
Acidocétoses	Diabétique/alcoolique/de jeûne
Insuffisance rénale chronique	Dès clairance créatinine < 20 ml/min
Acidose exogène	Apport massif de NaCl Intoxications : Salicylates Méthanol Ethylène glycol Paraldéhyde

Tableau 2. Principales causes d'acidoses métaboliques à anion gap normal ou acidoses métaboliques hyperchlorémiques

Type d'acidose	Origine de la perte de bicarbonate
Diarrhées	Digestive
Acidoses tubulaires rénales	Urinaire
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Urinaire
Urétérosigmoïdostomie.	Digestive



la présentation clinique et la comparaison des modifications relatives du trou anionique (ΔTA) par rapport aux bicarbonates (ΔHCO_3^-), qui permet de confirmer l'existence d'une «acidose métabolique mixte». Alors que le rapport $\Delta TA/\Delta HCO_3^-$ se situe entre 1 et 2 au cours d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté, une valeur inférieure à 1 est très suggestive d'une «acidose métabolique mixte». Une valeur supérieure à 2 suggère la présence d'une alcalose métabolique surajoutée à l'acidose métabolique à trou anionique augmenté, car la diminution de la concentration des bicarbonates est moins importante que ce que le laisserait prévoir l'augmentation du trou anionique.

Le trou anionique urinaire

Le pH urinaire qui dépend de la conjonction de nombreux facteurs, tels que la présence d'un microorganisme producteur d'uréase, d'une déplétion volémique, ou d'une hypokaliémie, n'est pas un bon paramètre d'évaluation de l'équilibre acido-basique de l'organisme.

L'ammoniurie (NH_4^+) est le principal mécanisme par lequel le rein excrète la charge acide quotidienne, issue du métabolisme des protéines. Elle s'élève à environ 1 mmol de H^+ par jour et par kg de poids corporel. En cas de charge acide, l'ammoniogenèse, qui est normalement d'environ 40 mmol/jour peut augmenter d'un facteur 10. L'excrétion urinaire de NH_4^+ , qui n'est habituellement pas dosé, peut être indirectement évaluée par le calcul du trou anionique urinaire.²

Le respect de l'électroneutralité de l'urine impose l'égalité des cations et des anions, ce qui peut être représenté comme suit :

$Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++} + NH_4^+ = Cl^- + H_2PO_4^{--} + HPO_4^{--} + SO_4^{--} + \text{anions organiques non mesurés}$. La différence d'excrétion entre les anions organiques non mesurés, additionnés des sulfates, des phosphates et de la somme des cations divalents est d'environ 80 mmol/j. On peut donc simplifier l'équation ci-dessus comme suit : $Na^+ + K^+ + NH_4^+ = Cl^- + 80$. Le trou anionique urinaire, qui est défini comme la différence de charge entre les anions et les cations non mesurés se calcule de la manière suivante : trou anionique urinaire = $Na + K - Cl = 80 - NH_4$, soit 40 mmol à l'état normal.

Le trou anionique urinaire permet le diagnostic différentiel des acidoses métaboliques hyperchlorémiques. En cas de pertes de bicarbonates, digestive ou rénale, il se produira une augmentation compensatrice de l'ammoniurie, suffisante à négativer le trou anionique urinaire. En cas d'acidose tubulaire distale de type 1 (défaut de sécrétion distale de H^+ ou défaut d'ammoniogenèse) ou de type 4 (par défaut de sécrétion distale de H^+ et de K^+ sur hypaldostéronisme ou par résistance à l'aldostérone), il n'y a pas d'augmentation de l'ammoniurie et le trou anionique urinaire reste positif.³

Le trou osmolaire

Le trou osmolaire est défini comme la différence entre l'osmolarité mesurée et l'osmolarité calculée ($2 \times Na + \text{glucose} + \text{urée}$). Sa valeur normale est $< 10 \text{ mosmol/KgH}_2\text{O}$.

Le trou osmolaire est augmenté, soit par diminution du volume plasmatique en eau, ce qui est retrouvé dans de

rare cas d'hypertriglycéridémie ou d'hyperprotéïnémie très sévères, soit par la présence d'un excès de substances osmotiquement actives, le plus souvent de l'éthanol, mais aussi parfois de l'isopropanol, du méthanol ou de l'éthylène glycol.

Les acidoses dues aux intoxications par du méthanol, de l'isopropanol ou de l'éthylène glycol sont potentiellement mortelles en l'absence de traitement spécifique. Leur recherche ne fait pas partie des recherches systématiques de toxiques dans la plupart des institutions. C'est pour cette raison que le calcul du trou osmolaire est recommandé en présence d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté, lorsque l'acidémie n'est pas due à une acidose lactique, une acidocétose, une acidose secondaire à une insuffisance rénale sévère, à une intoxication aux salicylés ou à un apport massif de NaCl. Classiquement, après lui avoir soustrait la valeur de l'éthanolémie, un trou osmolaire $> 10 \text{ mosmol/kgH}_2\text{O}$ doit faire suspecter une intoxication au méthanol ou à l'éthylène glycol.⁴ Cependant, comme démontré par Schelling et coll., une augmentation modérée du trou osmolaire est souvent observée dans l'acidose lactique, de même que lors d'ACA. Selon ces auteurs, la spécificité pour une intoxication au méthanol, à l'isopropanol ou à l'éthylène glycol d'un trou osmolaire $> 10 \text{ mosmol/kgH}_2\text{O}$ est comprise entre 48 et 61%, et ce n'est qu'au-delà d'une valeur de 25 mosmol/kgH₂O que cette spécificité est supérieure à 85%.⁵

L'ACIDOCÉTOSE ALCOOLIQUE (ACA)

Epidémiologie

Suite à la description initiale faite par Dillon aux Etats-Unis en 1940,⁶ l'ACA est restée méconnue, et la première observation rapportée en Europe remonte à 1986.⁷ Son épidémiologie est difficile à apprécier, mais tant les données de De Marchi et Cecchin, qui rapportent une acidocétose alcoolique, le plus souvent discrète, chez près de la moitié des patients alcooliques chroniques hospitalisés en vue d'un sevrage éthylique,⁸ que celles de Cooperman et coll., qui rapportent pour les Etats-Unis près d'un cas d'ACA pour quatre cas d'acidocétoses diabétiques,⁹ suggèrent que l'incidence de l'ACA est probablement largement sous-estimée. Des récurrences sont rapportées dans près de 25% des cas.¹⁰

C'est le caractère parfois éphémère du tableau clinique et des anomalies biologiques qui disparaissent très rapidement après réhydratation, ainsi que l'absence de détection de l'acide β -hydroxy-butyrique par les tests de détection des corps cétoniques utilisés sur les bandelettes urinaires qui expliquent en grande partie cette situation.

Présentation clinique

L'acidocétose alcoolique survient typiquement chez des patients souffrant d'éthylisme chronique, qui, suite à une augmentation récente de leur consommation d'alcool, présentent une intolérance digestive, le plus souvent secondaire à une gastrite, avec des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales responsables d'une période de jeûne et le plus souvent une abstinence. Ces éléments constituent autant de critères diagnostiques qu'il est im-



Tableau 3. Critères diagnostiques majeurs de l'acidocétose alcoolique

Alcoolisme chronique avéré
Augmentation récente et importante de la consommation d'alcool menant à une intolérance alimentaire à l'origine de vomissements et de jeûne (\pm abstinence)
Acidémie parfois très importante, en raison de la fréquence des troubles acido-basiques mixtes
Trou anionique augmenté (accumulation des corps cétoniques et partiellement des lactates)
Amélioration rapide après réhydratation «gluco-salée» + thiamine prophylactique
Exclusion d'autres causes d'acidoses métaboliques à trou anionique augmenté (acidocétose diabétique, intoxication à l'aspirine, au méthanol, à l'isopropanol ou à l'éthylène glycol)

portant de rechercher (tableau 3). Il existe parfois une hépatite ou une pancréatite alcoolique associée.

A l'examen clinique, on retrouve le plus souvent, hormis des stigmates d'alcoolisme chronique, des signes en relation avec l'hypovolémie et avec l'acidémie : tachycardie, hypotension et tachypnée. Les manifestations digestives représentent le motif de consultation dans près de 80% des cas,¹⁰ et les douleurs abdominales sont parfois si importantes qu'elles peuvent être pseudo-chirurgicales.

Le pronostic de l'acidocétose alcoolique est habituellement bon, mais des décès ont toutefois été rapportés¹¹ et il semble qu'un certain nombre de décès inexplicables chez des patients alcooliques chroniques puissent lui être attribués.^{12,13} Certains éléments, tels qu'une altération de l'état de conscience, une hypothermie ou un état fébrile, doivent faire rechercher activement d'éventuelles affections intercurrentes nécessitant un traitement spécifique¹⁰ (tableau 4).

Tableau 4. Acidocétose alcoolique compliquée. Signes cliniques évocateurs d'affection intercurrente nécessitant un traitement spécifique

Type de manifestation	Fréquence rapportée	Etiologie
Altération de l'état de conscience	10-15%	Hypoglycémie Intoxication alcoolique aiguë Complication neurologique
Hypothermie	2-5%	Hypoglycémie Acidémie sévère (pH < 6,95)
Etat fébrile	3-8%	Foyer infectieux
Hyperlactatémie > 5 mmol/l	5-10%	Sepsis sévère Choc septique

Anomalies biologiques associées

Comme l'illustre le cas clinique, les troubles de l'équilibre acido-basique rencontrés dans l'ACA sont souvent mixtes

en raison des affections intercurrentes qui contribuent elles-mêmes souvent aux déséquilibres.

L'acidémie est inconstante. Le pH est normal dans près de 30% des cas et il peut même exister une alcalémie dans 15% des cas.¹⁰ L'alcalémie est alors liée à une alcalose métabolique sous-jacente primaire, consécutive aux troubles digestifs et à l'hypovolémie induite, parfois aggravée par une alcalose respiratoire primaire provoquée par la symptomatologie abdominale douloureuse, voire par un éventuel sevrage éthylique. L'élévation du trou anionique est par contre constante. Une hyperlactatémie modérée (< 5 mmol/l) est fréquente, et une acidose lactique plus importante impose la recherche et le traitement d'une pathologie concomitante, telle qu'une hypoxie tissulaire, un déficit en thiamine, ou un sepsis sévère.¹⁴

La glycémie est le plus souvent normale ou légèrement augmentée. L'hypoglycémie qui est rapportée dans 8 à 39% des cas^{6,15} est corrélée à la présence d'éthanol dans le sang. Les hyperglycémies (> 13,8 mmol/l) avec ou sans glucosurie associée, qui compliquent le diagnostic différentiel avec l'acidocétose diabétique, sont présentes dans près de 10% des cas.¹⁰

De nombreux troubles hydro-électrolytiques sont décrits et leur présence éventuelle doit être soigneusement vérifiée et suivie, car ils peuvent être à l'origine d'arythmies potentiellement mortelles dans un contexte où il peut exister une cardiomyopathie éthylique jusqu'alors méconnue.^{11,16} La natrémie est habituellement normale, sauf en cas de vomissements importants, où elle peut être sévèrement diminuée. Bien qu'une déplétion en potassium, en magnésium et surtout en phosphate soit fréquente chez les alcooliques chroniques, on ne trouve ces troubles que dans 20 à 25% des cas à l'admission. Une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie sont même retrouvées dans 25% et 15% des cas respectivement.¹⁰ Dans ces cas, il existe un risque majeur d'hypokaliémie en cas d'insulinothérapie. L'hypophosphatémie est par contre habituelle dans les 24 premières heures suivant le début du traitement.^{10,17}

Les perturbations des tests hépatiques sont fréquentes, de même qu'une augmentation discrète des amylases et des lipases, sans qu'il n'y ait forcément de pancréatite aiguë associée. Une augmentation des CK secondaire à une rhabdomyolyse est décrite dans près de 60% des cas.¹⁰

Physiopathologie

Les trois facteurs nécessaires au développement d'une acidocétose alcoolique (alcoolisme chronique avec augmentation récente de la consommation d'alcool; période de jeûne; hypovolémie secondaire aux troubles digestifs) sont à l'origine d'une augmentation du rapport glucagon/insuline, qui est l'élément central de la pathogenèse de l'ACA (figure 1).

Le jeûne est responsable d'une déplétion des stocks en glycogène. Les vomissements provoquent une hypovolémie qui stimule la sécrétion de catécholamines et d'autres hormones contre-régulatrices (cortisol, hormone de croissance et glucagon) qui contribuent fortement à la lipolyse.

L'augmentation du rapport glucagon/insuline est responsable d'une stimulation de la lipolyse et d'une diminution de la concentration de malonyl-CoA. Ce dernier exerce un effet inhibiteur sur la carnitine palmitoyl transférase (CPT),

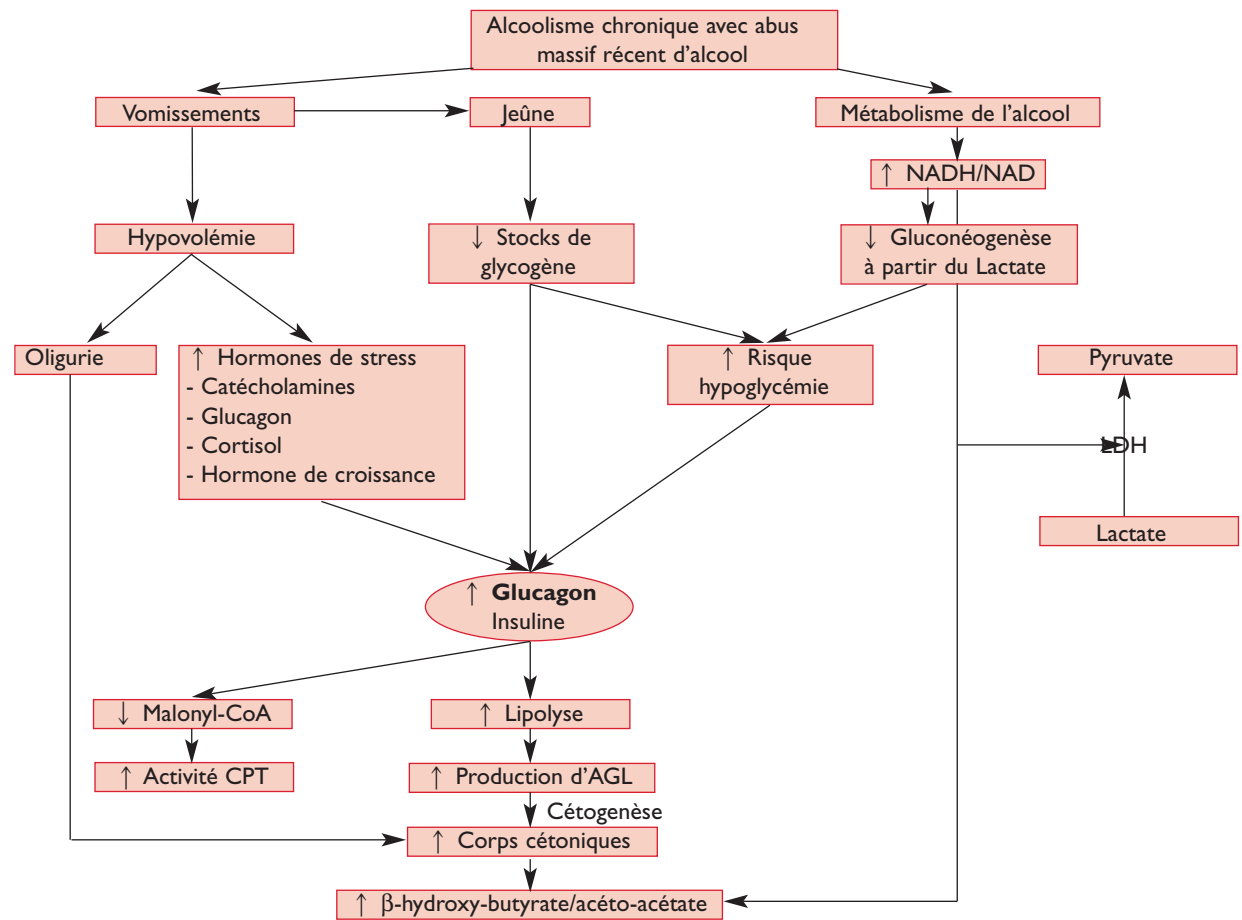


Figure 1. Physiopathologie de l'ACA

L'augmentation du rapport glucagon/insuline joue un rôle central dans la pathogenèse de l'ACA. Il est secondaire à l'association d'une hypovolémie induite par les vomissements, d'une période de jeûne responsable d'un épuisement des stocks de glycogène et de l'augmentation du rapport NADH/NAD induite par la métabolisation hépatique de l'alcool. L'augmentation du rapport glucagon/insuline provoque, au niveau du tissu adipeux une augmentation de la lipolyse avec libération accrue d'acides gras libres (AGL), et au niveau hépatique une diminution de la concentration de malonyl-CoA qui exerce normalement un effet inhibiteur sur la carnitine palmitoyl transférase (CPT). La levée de cette inhibition permet aux acides gras libres produits par la lipolyse d'accéder à l'intérieur de la mitochondrie, où se produit la β -oxydation menant à la synthèse des corps cétoniques. L'augmentation du rapport NADH/NAD, provoque non seulement une inhibition de la néoglucogenèse, mais également une réduction de l'acide acéto-acétique (ACAC) en acide β -hydroxy-butyrique (BOHB) et du pyruvate en lactate, ce qui explique l'augmentation des rapports BOHB/ACAC et lactate/pyruvate. L'augmentation de ces rapports qui est très spécifique signe le diagnostic d'acidocétose alcoolique.

qui est l'enzyme limitante du processus de cétogenèse, car elle permet le transport des acides gras libres sous forme d'acyl-CoA à l'intérieur de la mitochondrie, où se produit la cétogenèse. La levée de cette inhibition permet aux acides gras libres produits par la lipolyse d'accéder à l'intérieur de la mitochondrie, où se produit la β -oxydation menant à la synthèse des corps cétoniques.

L'augmentation du rapport NADH/NAD, induite par la métabolisation hépatique de l'alcool (figure 2), provoque non seulement une inhibition de la néoglucogenèse, mais également une réduction de l'acide acéto-acétique (ACAC) en acide β -hydroxy-butyrique (BOHB) et du pyruvate en lactate, ce qui explique l'augmentation des rapports BOHB/ACAC et lactate/pyruvate. Leur augmentation qui est spécifique signe le diagnostic d'acidocétose alcoolique.

L'augmentation du rapport BOHB/ACAC est à l'origine de la faible positivité voire même de la négativité du test

de dépistage des corps cétoniques, qui est basé sur la réaction du nitroprussiate de sodium, qui ne détecte que l'acide acéto-acétique et l'acétone, mais pas l'acide β -hydroxy-butyrique, qui est le corps cétonique prédominant dans l'acidocétose alcoolique. Cette augmentation est de l'ordre de cinq à sept, alors que le rapport dépasse rarement trois en cas d'acidocétose diabétique.

L'activité de la pyruvate déshydrogénase, qui permet au pyruvate d'entrer dans le cycle de Krebs, est diminuée par l'augmentation du rapport NADH/NAD, ce qui provoque une augmentation supplémentaire de la synthèse de lactates, à l'origine de l'hyperlactatémie modérée souvent observée.

Diagnostic différentiel

L'acidocétose diabétique est le principal diagnostic différentiel de l'ACA.¹⁸ Il peut être particulièrement difficile, car, d'une part l'ACA peut se manifester dans 10% des cas



avec des glycémies suffisamment élevées pour être confondues avec une acidocétose diabétique et d'autre part, car l'acidocétose diabétique peut également survenir, dans de rares cas sans hyperglycémie majeure.¹⁹ C'est typiquement le cas chez de jeunes sujets diabétiques insulino-dépendants bien hydratés, dont la fonction rénale est normale voire supranormale (comme durant la grossesse), ce qui permet une glucosurie suffisamment importante pour qu'une acidocétose survienne avec des glycémies situées entre 10 et 12 mmol/l seulement.²⁰

Parmi les autres diagnostics différentiels, il est important de considérer la possibilité d'une acidose lactique et d'une intoxication aux salicylés. Comme déjà discuté, une intoxication au méthanol, à l'isopropanol ou à l'éthylène glycol doit être suspectée en présence d'un trou osmolaire > 25 mosm/kgH₂O, après en avoir soustrait la part représentée par l'éthanolémie au trou osmolaire.⁵

Traitement

Le traitement, qui est simple, consiste à réhydrater les patients à l'aide de solutions glucosées et salines isotoniques, et de substituer les déficits électrolytiques en cas de carence avérée.

L'administration de thiamine doit être systématique afin de prévenir les conséquences neurologiques éventuelles (encéphalopathie de Gayet-Wernicke) consécutives à l'administration de glucose en cas de déficit en thiamine jusqu'alors asymptomatique.

L'administration d'insuline est contre-indiquée, car elle comporte un risque élevé d'hypoglycémie particulièrement grave, compte tenu de la déplétion des stocks de glycogène et de l'inhibition de la néoglucogenèse.

Il est intéressant de relever qu'une élévation paradoxale de la cétonémie peut être transitoirement observée en cours de traitement. Ce phénomène est consécutif à la normalisation du rapport NADH/NAD, qui permet la transformation du BOHB en ACAC, qui est alors détecté par la méthode semi-quantitative au nitroprussiate de sodium utilisée sur les bandelettes urinaires.

L'administration de bicarbonates n'est pas utile, sauf en cas d'acidose extrême (pH $< 6,9$), car elle expose au risque d'hypercapnie liée à une acidose respiratoire secondaire à une «overshoot alcalosis» par la régénération de bicarbonates à partir des corps cétoniques, lors de la normalisation

du rapport glucagon/insuline en cours de traitement.²¹ Cette hypercapnie est d'autant plus probable et délétère que le patient présente des altérations de l'état de conscience.

Enfin, le traitement spécifique des affections intercurrentes est un élément fondamental qui doit toujours être pris en compte. Une fois passé la phase aiguë, qui peut nécessiter un séjour en réanimation, il faudra tout mettre en œuvre pour prendre en charge le problème d'alcoolisme chronique, et tenter d'éviter ainsi une éventuelle récurrence.

DISCUSSION DU CAS CLINIQUE

Au vu des éléments ci-dessus, il faut admettre que le cas présenté n'est pas une forme pure d'acidocétose alcoolique, mais que ce mécanisme est prédominant parmi les autres anomalies que l'analyse systématique des éléments cliniques et des examens paracliniques permet de déceler.

L'acidémie de cette patiente est tout d'abord caractérisée par l'absence d'hyperchlorémie, ce qui exclut une perte importante de bicarbonates. Il existe sans équivoque une acidose métabolique à trou anionique augmenté (22; N: 9-13) traduisant la présence d'un excès d'acide. Même si elle y contribue certainement, particulièrement en présence d'une hypotension sévère à l'admission, l'hyperlactatémie (lactates 3,6 mmol/l) ne suffit pas à elle seule à expliquer l'importance de l'acidose métabolique. Il en va de même pour l'éventuelle acidose métabolique d'origine rénale (clairance à la créatinine estimée à 50 ml/min).

Par ailleurs, d'une part, la diminution des bicarbonates ($\Delta \text{HCO}_3 = -8,5$) ne correspond pas à l'élévation du trou anionique ($\Delta \text{TA} = + 11,5$) et d'autre part, la PaCO₂ n'est pas suffisamment diminuée par rapport au degré d'acidose métabolique que présente la patiente. En effet, en cas d'acidose métabolique, la diminution attendue de la PaCO₂ en mmHg correspond à $1,25 \times \Delta \text{HCO}_3$, (soit une diminution attendue de la PaCO₂ de 10,6 mmHg, alors qu'elle est à la limite inférieure de la norme chez notre patiente). Ces éléments signent la présence d'un trouble acido-basique mixte, avec, en l'occurrence, une alcalose métabolique secondaire à la contraction du volume extra-cellulaire, et une acidose respiratoire secondaire à l'altération de l'état de conscience que présentait la patiente à son admission (Score de Glasgow calculé à 12). Au

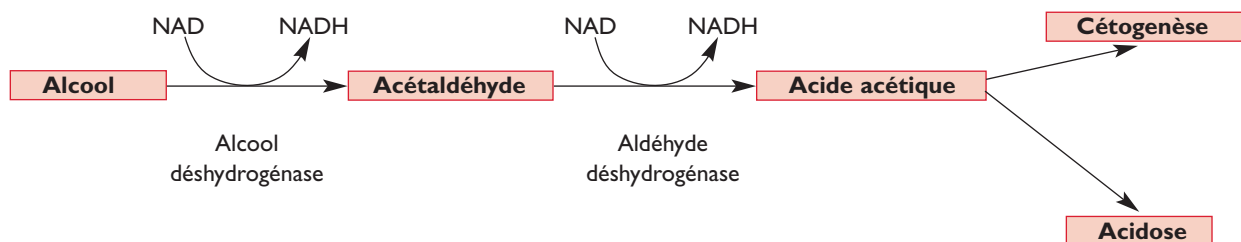


Figure 1. Métabolisme hépatique de l'alcool

L'alcool éthylique est métabolisé dans le foie en acide acétique par deux oxydations successives assurées par l'alcool déshydrogénase puis l'aldéhyde déshydrogénase et couplées à la réduction du NAD en NADH. Il se produit alors une augmentation du rapport NADH/NAD.

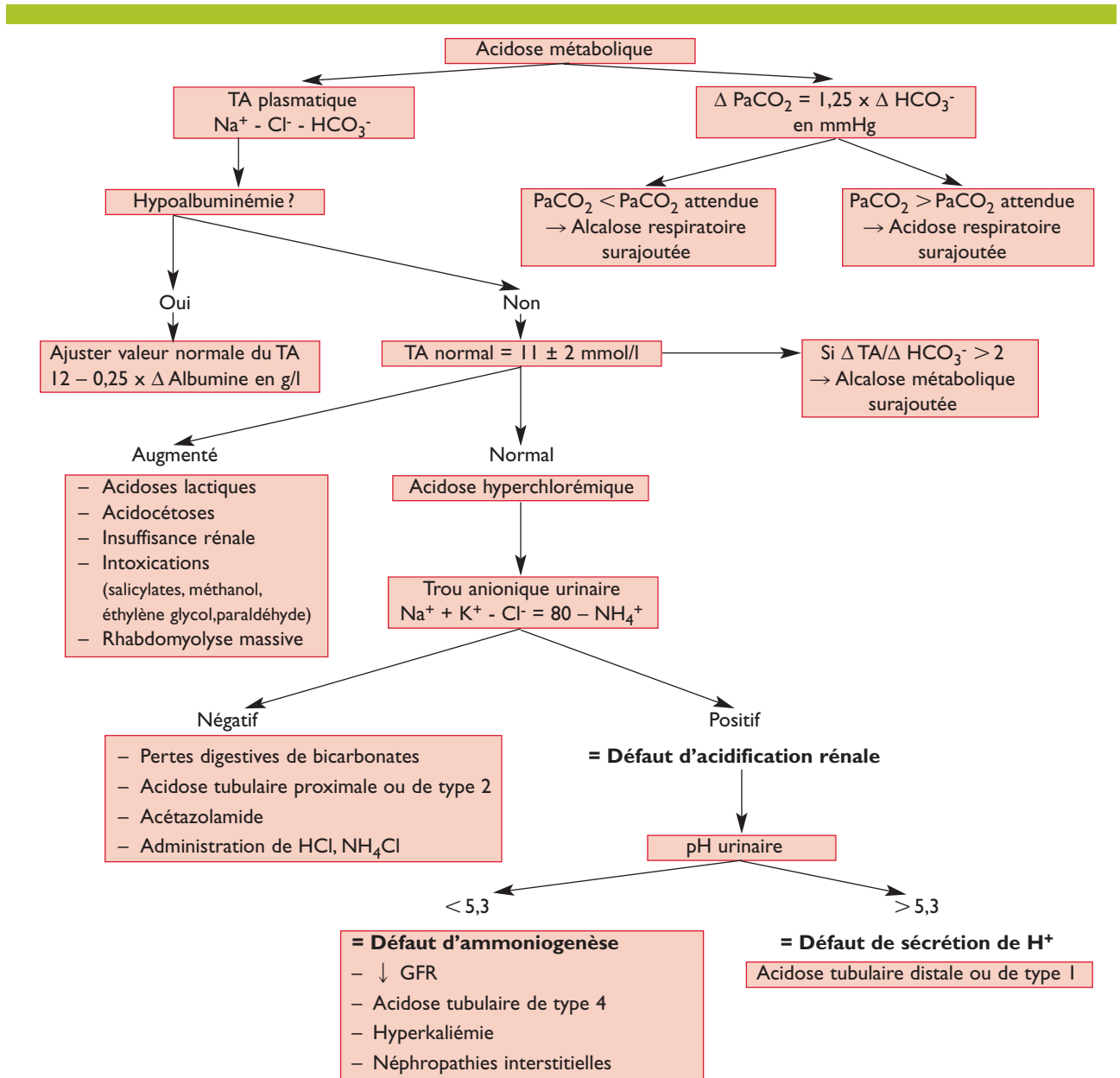


Figure 3. Démarche diagnostique face à une acidémie

Les acidoses métaboliques les plus fréquentes sont les acidoses métaboliques à trou anionique augmenté. Elles ne comportent habituellement pas de difficultés diagnostiques, pour autant que l'on ait pris le soin d'ajuster la valeur normale du trou anionique en cas d'hypoalbuminémie sévère (déduire 0,25 mmol/l à chaque diminution de 1 g/l de l'albumine en dessous de 40 g/l). Les acidoses hyperchlorémiques peuvent parfois représenter un véritable «challenge» diagnostique, lorsque l'anamnèse n'est pas possible ou rendue difficile. Dans ces cas, c'est la détermination du trou anionique urinaire, qui donne une estimation fiable de l'excrétion urinaire d'ammonium, qui permet de faciliter le diagnostic différentiel. S'il est négatif, il traduit alors une réponse adaptée du rein à l'acidose, ce qui est typique en cas d'abus furtif de laxatifs, qui peut se présenter avec un tableau clinique suggestif d'une acidose tubulaire distale. S'il est positif, il traduit alors un défaut d'acidification rénale, dont l'étiologie peut être facilement déterminée par l'analyse conjointe du pH urinaire et de la kaliémie.

total, l'acidémie que présente cette patiente à l'admission résulte de la combinaison d'une acidocétose alcoolique, d'une acidose lactique, d'une acidose rénale, d'une acidose respiratoire et d'une alcalose métabolique.

L'hypoglycémie s'explique par l'intoxication alcoolique aiguë chez une patiente non diabétique, alcoolique chronique dénutrie dont les trois mécanismes de protection contre l'hypoglycémie que sont l'absorption intestinale du glucose, la glycogénolyse et la néoglucogénèse sont gra-

vement entravés.²² Les deux premiers sont anéantis par la malnutrition et le jeûne, et ce d'autant plus rapidement en présence d'une probable hépatopathie chronique. Quand à la néoglucogénèse, elle est inhibée par l'augmentation du rapport NADH/NAD directement induite par le métabolisme de l'alcool (figure 2). L'hypothermie (T 33,6°C) présente à l'admission est secondaire à l'hypoglycémie.

Finalement, l'augmentation importante à 64 mmol/Kg H₂O du trou osmolaire mérite un dernier commentaire. Si



l'on y retranche la part due à l'éthanolémie qui s'élevait à 48 mmol/l, il persiste une augmentation du trou osmolaire de 16 mosmol/KgH₂O pour laquelle nous n'avons pas d'explication claire, en l'absence d'autre toxique (méthanol, éthylène glycol ou isopropanol). Cette observation corrobore la faible spécificité d'une telle augmentation lorsqu'elle est inférieure à 25 mosom/KgH₂O, que nous avons discutée dans la section consacrée aux rappels physiologiques de l'équilibre acido-basique.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE FACE À UNE ACIDÉMIE

Face à une acidémie, la recherche d'une acidose métabolique doit suivre une démarche diagnostique systématique (figure 3). Le calcul du trou anionique plasmatique permet de différencier les acidoses métaboliques à trou anionique augmenté des acidoses hyperchlorémiques. La corrélation de la valeur attendue de la PaCO₂ par rapport au degré d'acidose permet ensuite de vérifier l'existence éventuelle de troubles mixtes. En cas d'acidose métabolique, $\Delta PaCO_2 = \Delta HCO_3^- \times 1,25$ en mmHg ou bien $\Delta PaCO_2 = \Delta HCO_3^- \times 0,16$ en kPa. Finalement le calcul du trou anionique urinaire permet de déterminer l'adéquation de la réponse rénale à l'acidose. Il est particulièrement utile dans

le diagnostic des acidoses hyperchlorémiques, où il est négatif en cas de diarrhées, alors qu'il est positif en cas d'acidose tubulaire rénale distale.⁵

Implications pratiques

- L'acidocétose alcoolique est une affection sous-estimée, qu'il est parfois difficile de distinguer de l'acidocétose diabétique
- Malgré des anomalies biologiques parfois très sévères, le pronostic reste excellent, pour autant qu'une affection concomitante n'y soit pas associée
- Les signes d'alarme devant faire évoquer une acidocétose alcoolique compliquée sont les troubles de l'état de conscience, la fièvre, l'hypothermie et l'acidose lactique sévère
- Le traitement repose sur la réhydratation par des solutions saline et glucosée et la correction des éventuelles carences électrolytiques en plus de l'administration prophylactique de thiamine
- L'insuline et les bicarbonates ne sont pas indiqués
- Les récurrences sont fréquentes de l'ordre de 25% et la prévention repose sur l'abstinence

Bibliographie

- 1 Halperin ML, Hammeke M, Josse RG, et al. Metabolic acidosis in the alcoholic: A pathophysiologic approach. *Metabolism* 1983;32:308-15.
- 2 Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988;318:594-9.
- 3 Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, et al. Urine ammonium: The key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1988;50:1-4.
- 4 Enger E. Acidosis, gaps and poisoning. *Acta med Scand* 1982;212:1-3.
- 5 Schelling JR, Howard RL, Winter SD, et al. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990;113:580-2.
- 6 Dillon ES, Dyer WW, Smelo LS. Ketone acidosis in nondiabetic adults. *Med Clin North Am* 1940;24:1813-22.
- 7 Thompson CJ, Johnston DG, Baylis PH, et al. Alcoholic ketoacidosis: An underdiagnosed condition? *BMJ* 1986;292:463-5.
- 8 De Marchi S, Cecchin E. Alcoholic ketoacidosis. *BMJ* 1986;292:960.
- 9 Cooperman MT, Davidoff F, Spark R, et al. Clinical studies of alcoholic ketoacidosis. *Diabetes* 1974;23:433-9.
- 10 ** Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, et al. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991;91:119-28.
- 11 Lambermont B, Ghuysen A, Lebrun F, et al. Clinical case of the month. Physiopathology, symptoms, complications and treatment of alcoholic ketoacidosis: A proposal of a fatal case. *Rev Med Liege* 1996;51:266-9.
- 12 Iten PX, Meier M. Beta-hydroxybutyric acid, an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers. *J Forensic Sci* 2000;45:624-32.
- 13 Brinkmann B, Fechner G, Karger B, et al. Ketoacidosis and lactic acidosis: Frequent causes of death in chronic alcoholics? *Int J Legal Med* 1998;111:115-9.
- 14 Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocr Metab Clin North Am* 1993;22:209-19.
- 15 Fulop M, Hoberman HD. Alcoholic ketosis. *Diabetes* 1975;24:785-90.
- 16 Levy LJ, Duga J, Girgis M, et al. Ketoacidosis associated with alcoholism in non-diabetic subjects. *Ann Intern Med* 1973;78:213-9.
- 17 ** Gaches F, Freneau E, Le Gall S, et al. Aspects cliniques, biologiques et évolutifs de l'acidocétose alcoolique. *La Presse Med* 1996;25:924-8.
- 18 ** Hojer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: Differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:482-8.
- 19 Hilton JG, Vandembroucke AC, Josse RG, et al. The urine anion gap – the critical clue to resolve a diagnostic dilemma in a patient with ketoacidosis. *Diabetes care* 1984;7:486-90.
- 20 Fleckman A. Diabetic ketoacidosis. *Endocr Metab Clin N Am* 1993;22:181-206.
- 21 * Williams HE. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1984;68:33-8.

* à lire
** à lire absolument