

Une acidose pas si basique

An acidosis not so basic

Bertrand Lefrère¹

Emmanuelle

Ecochard-Dugelay²

Alexis Mosca²

Jean-François Benoist^{1,3}

Jean-Pierre Hugot^{2,4}

Apolline Imbard^{1,3}

¹ Laboratoire de biochimie-hormonologie, Centre hospitalo-universitaire Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

² Service de gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Centre hospitalo-universitaire Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

³ LIPSYS, Faculté de pharmacie, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France

⁴ Centre de recherche sur l'inflammation, UMR1149 Inserm et Université de Paris, Paris, France

Résumé. Nous rapportons le cas d'une petite fille de 4 ans, hospitalisée en service de réanimation pour coma calme, dans un contexte d'acidose métabolique avec excès d'anions indosés plasmatiques. Cette patiente présentait comme antécédent un syndrome du grêle court, secondaire à une résection intestinale liée à une entérocolite ulcéro-nécrosante survenue au 51^e jour de vie. Un premier bilan étiologique de cette acidose n'a pu identifier les espèces responsables de l'augmentation du trou anionique plasmatique. La poursuite des investigations, par chromatographie des acides organiques urinaires (CAO), a mis en évidence un important pic de lactate (15 mmol/mol de créatininurie) ainsi que de certains de ses métabolites. La discordance entre le lactate plasmatique normal, mesuré par méthode enzymatique, et l'importante excrétion urinaire de lactate, identifiée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), peut s'expliquer par la stéréospécificité des méthodes de dosages enzymatiques. En effet, la plupart des méthodes de dosage sanguin s'avèrent spécifiques du L-lactate, alors que la CAO, dont la colonne est le plus souvent achirale, détecte le lactate sous ses deux conformations, L- et D-lactate. L'identification indirecte de cet excès d'anions indosés par l'analyse urinaire, conjointement à un ensemble d'arguments cliniques, suggère le diagnostic d'acidose D-lactique. Après quelques rappels sur la physiopathologie et la prise en charge du syndrome du grêle court dont est atteinte la patiente, nous discuterons du diagnostic d'une acidose D-lactique, et soulignerons l'intérêt, devant tout excès d'anions indosés non identifiés, de la CAO urinaire pour avancer dans la démarche étiologique.

Mots clés : acidose D-lactique, syndrome du grêle court, chromatographie des acides organiques, stéréospécificité

Abstract. We present the case of a four-year-old girl, who was hospitalized in intensive care unit for a coma resulting from metabolic acidosis with increased anion gap. The patient was treated for short bowel syndrome, following necrotising enterocolitis, which occurred 51 days after birth. In our initial evaluation of the patient's metabolic acidosis, we were unable to identify the cause of the increased anion gap. Urinary organic acids chromatography identified a large peak of lactate (quantified at 15 mmol/mol of creatinuria), as well as its metabolites. The discrepancy between normal blood lactate concentration assayed by enzymatic assay, and the large amount of lactate found by gas-chromatography/mass spectrometry (GC/MS) in urine highlights the limit of the stereospecificity of enzymatic assays. Indeed, most lactates assay use enzymatic assays that are specific for L-lactate, whereas organic acids chromatography, whose column is mostly achiral, can detect both stereoisomers, D- and L-lactate. Organic acids in urine analysis, in addition to the clinical context, suggested a diagnosis of D-lactic acidosis. Following a review of the physiopathology and treatment of short bowel syndrome, we will discuss the mechanism and diagnosis of the D-lactic acidosis in our patient. This case

Article reçu le 28 avril 2020,
accepté le 27 mai 2020

Correspondance : A. Imbard
<apolline.imbard@aphp.fr>

highlights the need to perform an organic acid profile in urine in the presence of any unexplained increased anion gap to determine its cause.

Key words: D-lactic acidosis, short-bowel syndrome, organic acids chromatography, stereospecificity

L'observation

Nous rapportons le cas d'une enfant de 4 ans, née prématurée, à 26 semaines d'aménorrhées et 2 jours, d'une grossesse triple, trichoriale, triamniotique (poids de naissance 890 g, 77^e percentile ; PCN 23 cm, 30^e percentile), sans antécédent médical notable dans la famille. A la naissance, une dysplasie broncho-pulmonaire a été traitée par ventilation prolongée, le canal artériel toujours ouvert s'est fermé grâce à une cure d'ibuprofène. Au 51^e jour de vie, elle a déclaré une entérocolite ulcéro-nécrosante, compliquée d'un abcès profond documenté à *E. faecalis*, traitée par chirurgie. La résection importante, par anastomose jéuno-colique, de l'intestin grêle, du côlon droit et de la valvule iléocœcale a laissé un grêle résiduel post-duodénal ultracourt, de 16 cm. L'année suivante, elle a bénéficié d'une chirurgie d'allongement, par entéroplastie transverse, permettant au grêle d'atteindre les 40 cm. Une nutrition parentérale prolongée a été mise en place pour pallier la malabsorption, notamment lipidique, suivie d'un sevrage progressif sur un an. Un épisode d'acidose métabolique non étiquetée est apparu à l'âge de 3 ans, entraînant une supplémentation en bicarbonates.

A 4 ans, la patiente a subi un traumatisme crânien a priori mineur sans complication, suivi d'une période d'asthénie non algique, marquée par une hyperphagie sans prise pondérale. Quinze jours après, elle est amenée aux urgences pour troubles de la conscience, puis rapidement transférée en réanimation pour coma calme (Glasgow 7). L'existence d'un globe vésical fait évoquer une possible intoxication aux opiacés pour laquelle elle reçoit une administration probabiliste de naloxone (20 µg). Sur le plan neurologique, le coma est calme, la réponse motrice adaptée à la stimulation douloureuse, sans ouverture spontanée des yeux (myosis réactif), ni réaction à la mobilisation. L'EEG indique un état fluctuant, entre somnolence et état d'agitation, lors de la stimulation douloureuse. Le scanner cérébral montre une dilatation des ventricules latéraux. Sur le plan digestif, elle présente un abdomen souple, dépressible, mais ballonné, avec bruits hydroaériques, sans défense ni contracture, sans hépato-splénomégalie ni vomissement. Sur le plan cardio-respiratoire, l'hémodynamique central et périphérique est bon.

A l'arrivée, elle est traitée par métronidazole (30 mg/kg/jour en 3 prises soit 150 mgx3/jour per os) – en prévention secondaire d'infections digestives –, cholestyramine (4gx3j) –

pour diarrhée cholérétique –, paracétamol à la demande et sels de bicarbonates (1gx3/jour per os) en vue de la correction d'une acidose jusqu'alors mal étiquetée. La patiente est mise à jeun et réhydratée par du sérum physiologique (1,5 L/m²/jour) via sonde nasogastrique.

Le bilan biologique à l'entrée objective une acidose métabolique (*tableau 1*). Devant la persistance de cette acidose, dont le trou anionique plasmatique augmente (*figure 1*), décompensée malgré une polypnée avec hypocapnie – la dyspnée de Kussmaul ne nécessite pas de support ventilatoire –, les causes les plus fréquentes d'excès d'anions indosés sont d'abord éliminées. Celles-ci sont les suivantes : acidose L-lactique (L-lactate 1,50 mmol/L), cétose ou cétonurie, intoxication aux alcools (éthanol, méthanol, éthylène-glycol), insuffisance rénale aiguë ou chronique. La poursuite des investigations, avec le dosage des acides organiques urinaires, par GC-MS, met en évidence une lactaturie massive (15 mmol/mol de créatininurie), ainsi que la présence de métabolites du lactate, dont le 4-hydroxyphényllactate et le 4-hydroxyphénylpyruvate (*figure 2A*). L'aminogramme montre un profil globalement hyperaminoacidémique avec hypocitrullinémie, hyperprolinémie et hyperalaninémie (*tableau 2*). Des coprocultures, ensemencées sur plusieurs milieux (Drigalski, Cetrinide, Chapman, Enterose, Chromagar), retrouvent la présence de nombreuses *K. pneumoniae*, *E. coli*, Streptocoque du groupe D, *Enterococcus spp*, ainsi que de très rares colonies de *C. albicans*. Ce fais-

Tableau 1. Gazométrie artérielle et ionogramme sanguin à l'admission en réanimation.

Paramètre biologique	Concentration	Intervalle de référence
pH artériel	7,21	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	25	35-40
pO ₂ (mmHg)	136	80-98
Bicarbonates (mmol/L)	10,1 (gazométrie) 9 (ionogramme)	19-30
Glycémie (mmol/L)	4,4	3,3-5,5
Natrémie (mmol/L)	140	134-142
Kaliémie (mmol/L)	4,6	3,1-4,7
Chlorémie (mmol/L)	110	98-106
Protidémie (g/L)	68	65-80
Urémie	1,2	1,6-6,5
Créatininémie	43	11-49
Indice I, H, L	0, 0, 0	

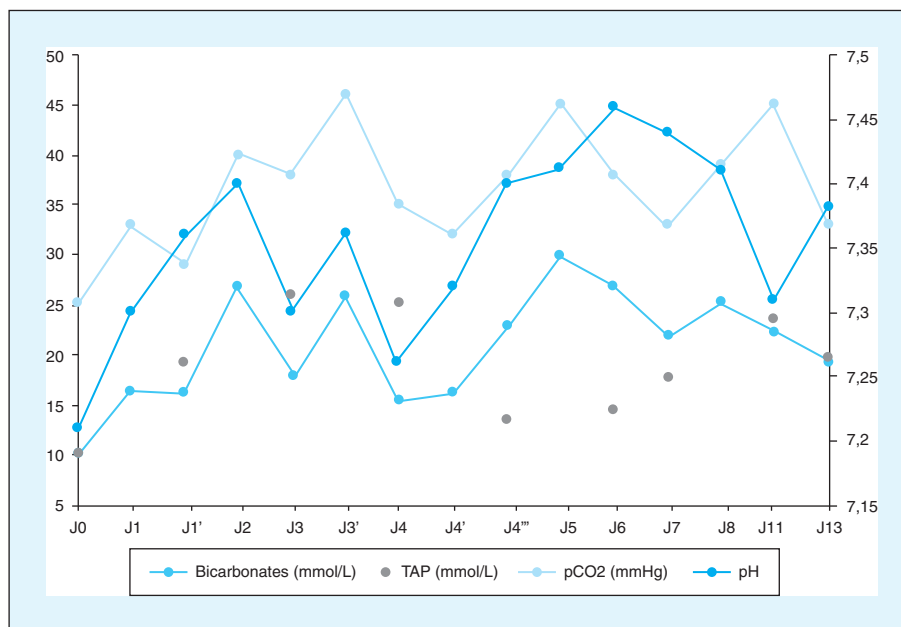


Figure 1. Suivi de l'équilibre acido-basique de la patiente durant l'hospitalisation en réanimation. TAP : trou anionique plasmatique. Formule utilisée pour notre usage pédiatrique : $([Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] - 0,23 \times [protéines])$. Intervalle de référence : $[16 \pm 4]$ mmol/L.

ceau d'arguments clinico-biologiques permet de poser un diagnostic d'acidose D-lactique.

Devant une aggravation de la symptomatologie digestive et des ballonnements, un traitement probabiliste d'une éventuelle pullulation bactérienne, par métronidazole, est administré. L'EEG souligne une amélioration rapide avec un réveil complet (Glasgow à 15). Le transit gastro-intestinal s'améliore également avec une diminution des ballonnements. L'amélioration clinique globale, permettant le transfert de la patiente en service de gastro-entérologie, est transitoire, et nécessite une prescription de vancomycine per os, suivie de gélules décontaminantes de colimycine-gentamycine, ainsi que de fungizone. La patiente sort avec un régime sans produit fermenté, pauvre en glucide et supplémente en bicarbonates.

Un second épisode de décompensation avec acidose, marqué par une forte asthénie et une somnolence, survient trois mois plus tard. L'arrêt de toute alimentation et l'hydratation alcaline permettent la résolution des symptômes. Le traitement est complété par une antibiothérapie par métronidazole de 24h, puis une décontamination par vancomycine per os et fungizone durant trois jours. A la sortie, son traitement comprend du lait ketocal et des probiotiques babybiane imedia.

Le point de vue du clinicien

Le syndrome de grêle court (SGC) désigne l'ensemble de symptômes et d'altérations métaboliques survenant après une résection étendue du grêle, de l'ordre de 70

à 80 %, ou suite à une malformation congénitale. La malabsorption induite par la réduction de la surface absorbante entraîne une insuffisance intestinale. L'alimentation, exclusivement orale ou entérale, est alors insuffisante. Le recours à une nutrition parentérale par voie veineuse centrale devient nécessaire afin de couvrir les besoins nutritionnels et d'assurer la croissance. Le SGC entraîne également des modifications fonctionnelles (troubles de la motricité intestinale), métaboliques (perturbation du cycle hépato-entérique des acides biliaires) et des modifications du microbiote intestinal (pullulation bactérienne intra-luminale). Le type de SGC est triple selon la chirurgie pratiquée : entérostomie directe (I), anastomose grêle-colique avec résection de la valvule iléo-caecale et d'une partie du côlon (II), anastomose grêle-grêlique avec côlon préservé (III) (figure 3).

L'acidose D-lactique, également appelée encéphalopathie D-lactique, est une complication rare et sévère du SGC. Elle peut se manifester par des troubles de la conscience (confusion voire coma) associés de façon variable à des troubles neurologiques (nystagmus, céphalées, ophtalmoplégie, ataxie). Ces épisodes peuvent être récurrents dans la prise en charge d'un patient avec un SGC. L'acidose D-lactique s'observe principalement chez les patients présentant un SGC de type II ou III, avec le côlon en continuité, ce qui suggère un rôle important du microbiote colique.

La physiopathologie de l'acidose D-lactique reste incertaine, mais on observe que la résection intestinale étendue entraîne un afflux de glucides non digérés sur la muqueuse colique, favorisant ainsi la prolifération de *Lactobacillus*

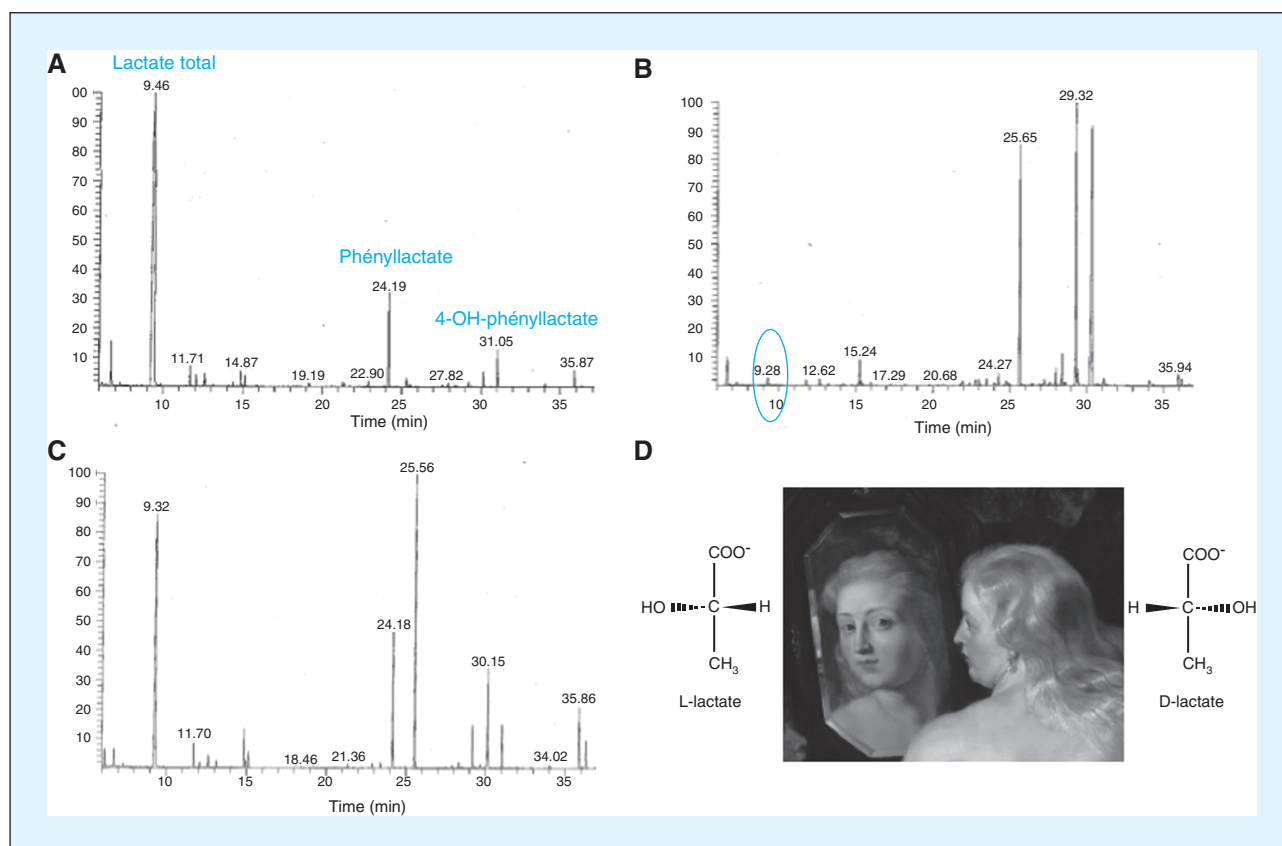


Figure 2. Chromatographies des acides organiques (CAO) urinaires couplées à la spectrométrie de masse. (A) Lactaturie totale 15 mmol/mol de créatininurie. (B) Après traitement alcalinisateur, lactaturie totale < 0,2 mmol/mol de créatininurie. (C) Lactaturie totale 7 mmol/mol de créatininurie. (D) Détail de la *Vénus au miroir*, Rubens.

dont certaines souches produisent de l'acide D-lactique. Plusieurs facteurs de risques ont été mis en évidence dans la littérature, comme l'absence de valvule iléo-caecale, la vitesse de transit et l'altération de la motricité digestive. Cependant, les raisons pour lesquelles certains patients développent des manifestations cliniques liées à l'acidose restent hypothétiques (altération de la production de neurotransmetteurs, toxicité cérébrale directe, déficits associés) [1].

Il n'existe actuellement pas de consensus établi dans la littérature pour la prise en charge de l'acidose D-lactique. A la phase aiguë, l'acidose doit être corrigée par la perfusion intra-veineuse de bicarbonate de sodium. La mise à jeun permet la diminution de l'apport de substrats pour les bactéries et la réduction de la pullulation bactérienne intra-luminale. Jusqu'à maintenant, la grande variabilité des souches potentiellement responsables et leur difficile caractérisation en routine ne permettent pas d'espérer une antibiothérapie efficace, dont l'usage risquerait d'entraîner l'émergence de bactéries résistantes. Afin d'éviter des récurrences après la phase aiguë, plusieurs études tendent à démontrer l'efficacité d'un traitement par probiotiques

contenant des souches non productrices d'acide D-lactique (*Lactobacillus rhamnosus* notamment) [2]. Parallèlement, il est recommandé de limiter la consommation de glucides fermentescibles dans l'alimentation des patients avec SGC ayant tout ou partie du côlon en continuité.

Le point de vue du biologiste

Dans ce cas clinique, la patiente présente une acidose métabolique à trou anionique augmenté de façon inexpliquée. Le calcul et l'interprétation du trou anionique correspondant à l'excès d'anions indosés peuvent être limités par plusieurs facteurs : la volémie, divers artefacts pré-analytiques et analytiques, l'administration de médicaments anioniques (pénicillines), ou la présence de paraprotéines anioniques, rares en pédiatrie [3].

Concernant le dosage du lactate, le biologiste doit alerter le clinicien sur la limite inhérente de certains dosages enzymatiques du lactate. Ces techniques, basées sur une révélation colorimétrique ou ampérométrique, sont les plus couramment disponibles pour les automates multiparamétriques

Tableau 2. Aminoacidogramme plasmatique et urinaire de la patiente à l'admission en réanimation.

Acide aminé	Concentration plasmatique /urinaire	Intervalle de référence	
		Plasma (μmol/L)	Urines (mmol/mol créatU)
Taurine	41 / 14	32-60	17-230
Acide aspartique	13 / 6	3-10	2-8
Thréonine	101 / 14	73-133	9-36
Sérine	134 / 66	102-170	38-93
Asparagine	108 / 32	35-57	29
Acide glutamique	92 / 12	22-64	8
Glutamine	1139 / 127	4456-606	52-133
Glycine	481 / 62	181-271	91-246
Alanine	565 / 125	231-367	27-92
Citrulline	14 / 2	18-36	5
Valine	185 / 5	169-239	3-15
Cystéine	19 / 5	66-90	8-22
Méthionine	36 / 3	15-25	8-20
Isoleucine	69 / 0	43-71	< 1
Alloisoleucine	< 1 / 0	< 1	5
Leucine	157 / 9	86-130	3-13
Tyrosine	61 / 14	38-68	9-35
Phénylalanine	68 / 7	38-56	6-26
Homocystine	< 1 / 0	< 1	< 1
Ornithine	58 / 3	26-56	7
Lysine	207 / 37	119-171	10-68
Histidine	146 / 314	56-80	61-216
Arginine	64 / 6	59-97	7
Hydroxyproline	30 / 1	9-21	13
Proline	360 / 4	102-194	9

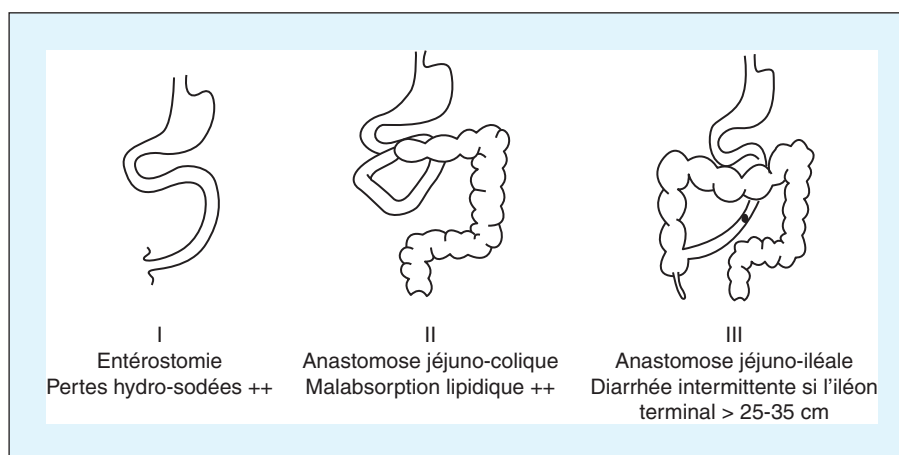
et ceux délocalisés. La majorité des dosages plasmatiques automatisés actuels utilisent une technique colorimétrique enzymatique, catalysée par une L-lactate oxydase (LOD) ou bien une L-lactate déshydrogénase (L-LDH). Quant à

l'ampérométrie, technologie utilisée notamment pour les appareils de gaz du sang, elle repose sur l'oxydation du peroxyde d'hydrogène, produit de la réaction catalysée par la LOD fixée sur une membrane puis transporté au travers la membrane interne vers l'anode. Suite à la génération d'un potentiel, l'oxydation du peroxyde d'hydrogène produit un courant électrique proportionnel à sa concentration, et donc à celle du lactate. Ces deux techniques utilisent ainsi une enzyme stéréospécifique permettant de quantifier le L-lactate seul.

A l'inverse, la CAO urinaire, qui repose sur une technique de GC-MS avec une colonne ici achirale, permet le dosage du lactate tout isomères confondus, D comme L, puisque la détection et la quantification du composé sont basées sur la masse de la molécule (m/z) et/ou celle de fragments identiques pour les deux isomères. Dans ce cas clinique, la concentration de lactate urinaire, de 15 mmol/mol de créatininurie, représente ainsi la contribution globale du D-lactate et du L-lactate. Ainsi, la CAO par GC/MS, permettant l'identification indirecte d'acides organiques non dosés par les analyses biochimiques de première intention, a permis de poser le diagnostic d'acidurie – et, par extension, d'acidose D-lactique.

D'autres techniques peuvent discriminer et doser l'énantiomère de lactate accumulé, mais toutes ne sont pas disponibles en routine. Des auteurs ont néanmoins validé une méthode enzymatique semi-automatisée, stéréospécifique du D-lactate, avec détection spectrophotométrique ou fluorimétrique [4-6]. A ce titre, une limite de notre cas clinique est l'absence de technique permettant le dosage direct du D-lactate.

L'excrétion urinaire intermittente en cas de traitement alcalinisateur (*figure 2 B,C*) nécessite d'insister sur la répétition de cet examen par CAO et technique enzymatique, ce en dépit de résultats négatifs, en parallèle avec un dosage plasmatique. De plus, la demi-vie plasmatique assez courte du

**Figure 3.** Types d'entérostomie, inspiré de Nuzzo *et al.*, FMC HGE, 2017.

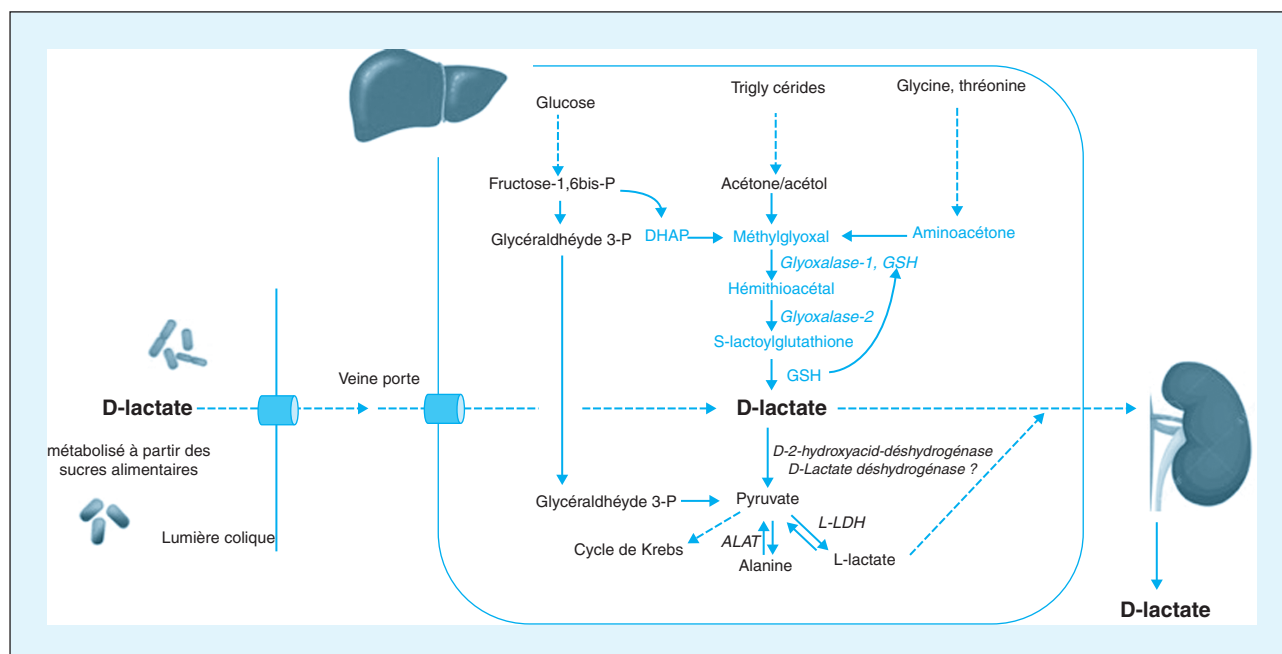


Figure 4. Vue simplifiée du métabolisme humain du D-lactate endogène et exogène, en prenant pour exemple central l'hépatocyte.

D-lactate, estimée entre $28,6 \pm 4,3$ et $40,4 \pm 5,4$ minutes chez des volontaires sains adultes ayant ingéré une solution racémique de lactate, impose un prélèvement concomitant à la symptomatologie clinique aiguë [7]. Une congélation rapide de l'urine ou du plasma en vue de l'analyse dans un laboratoire spécialisé est recommandée au regard de la courte stabilité des énantiomères et de la glycolyse *in vitro* en l'absence d'agents anti-glycolytiques.

Les intervalles de référence pédiatriques proposés dans la littérature pour le D-lactate urinaire sont partiellement transposables à notre cas au regard 1) de la différence de techniques utilisées, 2) de l'âge des patients inclus, 3) de leur origine géographique, les disparités constatées étant certainement dues à une alimentation et donc un microbiote différent [4]. L'intervalle de référence le plus comparable en termes de technique rend compte de la valeur élevée de la D-lactaturie chez notre patiente : N : 0,3-4,5 mmol/mol créatininurie [8].

Le lactate est un petit acide carboxylique chiral, dont les deux stéréoisomères (figure 2D) peuvent provenir de voies endogènes variées du métabolisme intermédiaire, comme de voies exogènes. Le L-lactate, largement majoritaire, présent à des concentrations au moins cent fois supérieures à celles du D-lactate, est synthétisé au cours de la glycolyse anaérobie à partir du pyruvate par la L-lactate déshydrogénase (L-LDH), enzyme ubiquitaire et stéréospécifique. La figure 4 offre une vue simplifiée du métabolisme du D-lactate au regard des éléments connus chez l'homme uniquement. Un complexe bi-enzymatique, formé de la

glyoxalase de type 1 et 2, peut générer du D-lactate à partir de méthylglyoxal, intermédiaire aldéhydique réactif et électrophile, générateur de stress oxydant, et agent de glycation intra- et extracellulaire de résidus aminés des protéines (arginine, lysine notamment), des nucléotides ou de phospholipides complexes. Cette glycation par le méthylglyoxal est un mécanisme toxique, corrélé à l'apparition de complications microvasculaires dans le diabète, à la progression de la cirrhose ou de maladies neurodégénératives [9]. C'est pourquoi le méthylglyoxal se transforme rapidement en D-lactate après conjugaison mercapturique et clivage par la glyoxalase. Le D-lactate généré peut être métabolisé en pyruvate soit par une D-2-hydroxyacide-déshydrogénase, soit par une D-LDH, dont le rôle est encore débattu dans la littérature. Quant au D-lactate exogène, il peut être absorbé par diffusion sous forme de sel ou par co-transport. Il est amené au foie par la veine porte pour être converti en pyruvate et en acétyl-CoA, avec un devenir variable selon les stimuli hormonaux et métaboliques cellulaires, et s'engager dans les voies métaboliques citées précédemment (figure 4). Le D-lactate excédent est filtré par voie rénale, puis réabsorbé en compétition avec le L-lactate, avant d'être éliminé [10].

Dans certaines situations, une accumulation de D-lactate, totalement ionisé au pH physiologique, peut dépasser les systèmes tampons, entraînant une augmentation secondaire du trou anionique plasmatique, voire une acidose. Une récente étude a toutefois documenté chez deux patients une élévation du D-lactate dans le plasma et les urines,

sans acidose, secondaire à de nouveaux variants attribués au gène de la D-lactate-déshydrogénase [11]. D'autres causes d'élévations significatives, montrées chez l'homme ou l'animal, toutefois sans acidose, sont l'infection (avec des germes comme *B. fragilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*), l'ischémie intestinale, le traumatisme, ou le diabète sucré [10].

À l'heure actuelle, les étiologies d'acidose D-lactique sont majoritairement secondaires. Elles peuvent être causées par l'administration de ringer-lactate (contenant un mélange racémique de lactate) ou de propylène-glycol (solvant), l'intoxication par de l'éthylène-glycol (métabolisé indirectement en D-lactate), la pullulation bactérienne favorisée par 1) des antidiarrhéiques, 2) certains médicaments, comme le lactulose, des probiotiques, 3) des situations où des bactéries suivent un trajet digestif rétrograde et métabolisent les sucres dans un compartiment ectopique [10, 12]. Dans notre cas clinique, l'acidose D-lactique est secondaire au syndrome de grêle court. La colocalisation pathologique de saccharides alimentaires malabsorbés avec une flore bactérienne altérée entraîne leur fermentation en D-lactate diffusible. En effet, les mono- et disaccharides sont normalement métabolisés au niveau de l'intestin grêle, sans rencontrer le microbiote colique. Sous l'effet d'un bol alimentaire riche en sucres, d'une pression de sélection antibiotique ou d'une variation alcaline du pH intraluminal au niveau iléo-caecal, certaines bactéries intestinales à fermentation glucidique anaérobie, comme les lactobacilles, peuvent produire en grande quantité des acides organiques diffusibles, comme le D-lactate, mais également l'acide acétique ou butyrique. Ces mêmes lactobacilles peuvent d'ailleurs exprimer une racémase, permettant l'interconversion des deux énantiomères de lactate [13]. Une limite de notre cas est l'absence de *breath-test* ou de séquençage de l'ARN bactérien 16S. Ces examens auraient permis une documentation du microbiote plus précise que celle renseignée par les coprocultures. Par ailleurs, s'il semble difficile d'établir un lien de causalité entre le traumatisme crânien de la patiente et son acidose, la littérature fait néanmoins état d'une influence possible entre traumatisme crânien et dysbiose intestinale [14].

La chromatographie des acides aminés (CAA) de la patiente est principalement prescrite pour un suivi nutritionnel et l'évaluation de l'impact de la résection du grêle sur la fonction intestinale, puisque la citrulline plasmatique est un bon reflet de la biomasse entérocytaire active et est corrélée à la longueur du grêle résiduel [15]. La CAA montre des stigmates d'hyperlactacidémie cohérents avec notre diagnostic : l'hyperalaninémie (figure 4) et l'hyperprolinémie – cette dernière, due, par hypothèse, à un rétrocontrôle négatif du D-lactate sur la proline oxydase, enzyme mitochondriale (non stéréospécifique ?) assurant la première étape du catabolisme de la proline [16].

Conclusion – messages-clés

- La survenue d'une acidose D-lactique chez une patiente avec un grêle court peut s'expliquer par la colocalisation pathologique d'un microbiote altéré avec des sucres malabsorbés, fermentés en lactate (D et L) diffusible.
- Devant une symptomatologie neurologique, avec un excès d'anions indosés non identifié par les analyses biochimiques de première intention, penser à rechercher les acides organiques dans les urines par GC-MS. Outre l'identification d'acides organiques non dosés dans le plasma, cet examen permet le dosage du lactate par une méthode le plus souvent non stéréospécifique.
- La demi-vie courte du D-lactate et son excrétion intermittente dans les urines en cas de traitement alcalinisateur imposent respectivement des prélèvements concomitants aux signes neurologiques et répétés pour éviter le risque de faux négatif. Une congélation rapide de l'urine ou du plasma en vue de l'analyse dans un secteur spécialisé est souhaitable.

Liens d'intérêts : A. Mosca : interventions ponctuelles pour Biocodex, PiLeJe, Danone, Adare, Biogaia, Havea. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Dahhak S, Uhlen S, Mention K, Romond MB, Fontaine M, Gottrand F. Acidose D-lactique chez un enfant présentant un syndrome de grêle court. *Arch Ped* 2008 ; 15 : 145-8.
2. Yilmaz B, Schibli S, Macpherson AJ, Sokollik C. D-lactic acidosis: successful suppression of d-lactate-producing lactobacillus by probiotics. *Pediatrics* 2018 ; 142(3) : e20180337.
3. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 162-74.
4. Haschke-Becher E, Baumgartner M, Bachmann C. Assay of D-lactate in urine of infants and children with reference values taking into account data below detection limit. *Clin Chim Acta* 2000 ; 298 : 99-109.
5. Herrera DJ, Morris K, Johnston C, Griffiths P. Automated assay for plasma D-lactate by enzymatic spectrophotometric analysis with sample blank correction. *Ann Clin Biochem* 2008 ; 45 : 177-83.
6. Nielsen C, Pedersen LT, Lindholt JS, Mortensen FV, Erlandsen EJ. An automated plasma D-lactate assay with a new sample preparation method to prevent interference from L-lactate and L-lactate dehydrogenase. *Scand J Clin Lab Invest* 2011 ; 71 : 507-14.
7. Weemaes M, Hiele M, Vermeersch P. High anion gap metabolic acidosis caused by D-lactate: mind the time of blood collection. *Biochem Med (Zagreb)* 2020 ; 30 : 011001.
8. Henry H, Marmy Conus N, Steenhout P, Béguin A, Boulat O. Sensitive determination of D-lactic acid and L-lactic acid in urine by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2012 ; 26 : 425-8.

9. Allaman I, Belanger M, Magistretti PJ. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front Neurosci* 2015 ; 9 : 23.
10. Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr* 2005 ; 135 : 1619-25.
11. Monroe GR, van Eerde AM, Tessadori F, Duran KJ, Savelberg SMC, van Alfen JC, *et al.* Identification of human D lactate dehydrogenase deficiency. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 1477.
12. Bianchetti D, Amelio GS, Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD, Agostoni C, *et al.* D-lactic acidosis in humans: systematic literature review. *Pediatr Nephrol* 2018 ; 33 : 673-81.
13. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 1-8.
14. Sundman MH, Chen NK, Subbian V, Chou YH. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease. *Brain Behav Immun* 2017 ; 66 : 31-44.
15. Crenn P, Hanachi M, Neveux N, Cynober L. La citrullinémie : un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 : 513-21.
16. Kowaloff EM, Phang JM, Granger AS, Downing SJ. Regulation of proline oxidase activity by lactate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977 ; 74 : 5368-71.
17. Dunlop RH, Hammond PB. D-lactic acidosis of ruminants. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 ; 119 : 1109-32.

Annexe.

Une aiguille dans une botte de foin

En 1965, sur la base d'observations antérieures, deux vétérinaires, Dunlop et Hammond, souhaitent étudier les mécanismes biochimiques des effets délétères sur le cheptel d'une alimentation riche en sucres – blé, orge, avoine, seigle – par l'administration de mannitol. Le

système digestif du bovin comprend trois volumineux estomacs contractiles – rumen, reticulum, omasum – qui précèdent un estomac glandulaire, l'abomasum. Cette organisation anatomique, conjointe à l'exposition, involontaire ou délibérée, à des pâturages riches en carbohydrates, les rendent à risque de fermentations atypiques. L'ingestion de ces substrats riches en sucres est corrélée à une modification du microbiote intestinal avec une chute du nombre de bacilles Gram négatifs au profit de lactobacilles et de bien nommés *S. bovis*. Des modifications histopathologiques de l'épithélium ruminal sont également observées, avec une infiltration neutrophile. Dans le plasma, les scientifiques dosent la lactatémie totale, le L-lactate, et, par extension le D-lactate. La hausse de ce dernier paramètre est reliée à l'acidose métabolique aiguë post-ingestion de sucres. La brusque augmentation de la pression osmotique intraruminale, responsable d'un passage massif d'eau du plasma vers le système digestif, entraîne une déshydratation – hématoците augmenté, perte de l'élasticité de la peau – et une hypoperfusion, engendrant une excrétion réduite du D-lactate par le rein. Si l'animal survit, l'acidose est suivie d'une alcalose métabolique, associée à la transformation du lactate en pyruvate, puis d'un fréquent état de malabsorption. Ces observations ont été publiées dans une publication princeps, cinq ans avant la première description chez l'homme. « The name D-lactic acidosis is proposed for this condition » postulent les auteurs [17]. Une autre découverte avait germé quarante ans plus tôt dans ces mêmes grandes plaines américaines : celle de la coumarine, dont la forme oxydée, présente dans du mélilot gâté, provoquait la mort de bovins par hémorragie.