

Intoxication par la glycine après chirurgie rénale par voie percutanée

Patrick Tauzin-Fin MD,
Marie Christine Krol-Houdek MD,
Safi Saumtally MD, Jean-Michel Muscagorry MD

Deux épisodes d'altération de la conscience avec nausées et vomissements sont décrits après chirurgie rénale percutanée. Ils surviennent respectivement deux heures et une heure après la fin de l'intervention. L'extravasation du liquide d'irrigation à base de glycine à 1,5% dans l'espace rétropéritonéal est le facteur déclenchant. Les effets de l'hyponatrémie à 132 et à 129 mmol · L⁻¹ et l'intoxication par la glycine (3518 et 8589 mmol · L⁻¹) sont discutés. Il convient d'insister sur la nécessité d'un diagnostic précoce essentiellement clinique, étayé par une enquête biologique rapide afin d'instituer une thérapeutique symptomatique adaptée.

We describe two cases of altered consciousness associated with nausea and vomiting after renal surgery. These events occurred respectively one and two hours after surgery. They are believed to be caused by the transfer of large amounts of irrigating solution containing glycine 1.5%. The effects of hyponatraemia (132 and 129 mmol · L⁻¹) and glycinaemia (3518 and 8589 mmol · L⁻¹) are discussed. We conclude on the importance of an early clinical diagnosis completed by biological investigation to allow an adequate symptomatic management.

Deux cas d'intoxication aiguë à la glycine sont rapportés au décours de chirurgie rénale par voie percutanée. La dégradation brutale de l'état neurologique doit faire évoquer le diagnostic, étayé des dosages de natrémie et de glycinémie. Bien que rares, ces deux observations rappellent la nécessité de rester vigilant en phase postopéra-

toire immédiate pour dépister les premiers signes cliniques d'œdème cérébral permettant une enquête diagnostique rapide et l'institution d'une thérapeutique adaptée.

Cas cliniques

Madame X, 50 ans (75 kg pour 1,68 m), porteuse d'un glaucome stabilisé par l'association vérapamil et furosémide, est hospitalisée pour douleurs lombaires droites. Une échographie rénale montre un gros kyste polaire inférieur. L'examen préopératoire est sans particularités, la TA est à 140/80 mmHg, le pouls à 80 b · min⁻¹. Les examens biologiques sont normaux: Na⁺ à 141 mmol · L⁻¹, urée à 4,8 mmol · L⁻¹, glycémie à 6,1 mmol · L⁻¹ et K⁺ à 4,8 mmol · L⁻¹. Il est décidé une résection du kyste par voie percutanée sous anesthésie générale. L'induction est réalisée par flunitrazépam 1 mg, fentanyl 300 µg et atracurium 60 mg. Une sonde urétérale permet d'opacifier les cavités rénales. La patiente est mise en décubitus ventral et l'entretien de l'anesthésie comprend des réinjections adaptées de fentanyl, l'inhalation d'isoflurane à 0,6%, la ventilation étant assurée par un respirateur Engström en circuit fermé (V_T = 10 ml · kg⁻¹, fréquence respiratoire = 12 c · min⁻¹, mélange N₂O/O₂ assurant une FiO₂ à 50% et volume de gaz frais à 500 ml). La ponction du kyste est réalisée sous contrôle échographique et radioscopique. Le trajet cutané est cathétérisé et dilaté progressivement permettant la mise en place d'un résecteur à double courant à travers une gaine d'Amplatz. L'irrigation intra-kystique utilise une solution de glycine à 1,5% en continu au travers du résecteur, avec une pression hydrostatique à 60 cm H₂O. Pendant l'intervention, la TA et le pouls sont stables respectivement à 120/180 mmHg et 60 b · min⁻¹. L'intervention est arrêtée après 1 h 30 min, car le trajet percutané est perdu. Le bilan des entrées/sorties du liquide d'irrigation et positif de 21. La patiente consciente est extubée.

Deux heures plus tard, la patiente devient confuse, somnolente, se plaint de nausées, vomissements et céphalées. A l'examen, l'abdomen est tendu avec un empatement marqué de la fosse lombaire droite. La radiographie pulmonaire objective une surélévation de la coupole diaphragmatique droite, évoquant un épanchement

Key words

ANAESTHESIA: urological;
SURGERY: renal;
COMPLICATIONS: hyponatraemia, glycine intoxication.

Département d'Anesthésie-Réanimation III, Hôpital Pellegrin-Tondu, 5 place Amélie-Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex France.

Adresser correspondance à: Dr. P. Tauzin-Fin, Hôpital Pellegrin-Tondu, 5 place Amélie-Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex France.

Accepted for publication 12th May, 1993.

rétropéritonéal. L'état hémodynamique est stable: TA 130/80 mmHg, pouls 80 b · min⁻¹. La natrémie est à 132 mmol · L⁻¹, la glycémie à 4,8 mmol · L⁻¹, l'urée à 6,1 mmol · L⁻¹, la kaliémie à 4,8 mmol · L⁻¹. L'osmolalité totale calculée est de 289,1 mosm · kg⁻¹. La glycinémie est à 3518 mmol · L⁻¹ (normale du laboratoire = 120–350 mmol · L⁻¹), l'ammoniémie est à 59 µmol · L⁻¹ (normale du laboratoire = 16–60 µmol · L⁻¹). La diurèse est de 400 ml pour des apports de 1000 ml (600 ml de salé isotonique peropérateur et 400 ml de Ringer lactate débutant la réhydratation post-opératoire); elle ne réagit pas à 40 mg de furosémide *iv*. A la 5ème heure, des variations tensionnelles brutales (TA à 80/60 mmHg, pouls à 90 b · min⁻¹) réagissent peu au remplissage vasculaire par de l'hydroxyéthylamidon (Elohès 500 ml). L'hémoglobine est stable, l'échographie rénale confirmant l'intégrité du rein. A la 12ème heure, l'état clinique s'améliore, la TA est à 140/80 mmHg le pouls à 80 b · min⁻¹ et une polyurie s'installe.

Au deuxième jour, la patiente est cliniquement bien, l'état hémodynamique est stable. La diurèse des 24 heures est de 4700 ml, pour une réhydratation post-opératoire de 3000 ml de Ringer lactate. La natrémie est à 141 mmol · L⁻¹, la glycémie à 6,1 mmol · L⁻¹, l'urée à 4,8 mmol · L⁻¹. La glycinémie est à 336 mmol · L⁻¹. Un hématome périrénal nécessite une ponction évacuatrice au septième jour et la patiente quitte le service au douzième jour sans séquelle.

Monsieur Y, 69 ans (67 kg pour 1,70 m), est hospitalisé pour hématurie et coliques néphrétiques gauches. Il est diabétique insulino-dépendant et coronarien, pathologies stabilisées par les traitements spécifiques (insuline lente 30 U/j, diltiazem 3 cp/j). L'urographie intraveineuse montre une lithiase urétérale en regard de L₃–L₄. L'examen clinique pré-anesthésique est normal, de même que les examens biologiques (natrémie à 135 mmol · L⁻¹, urée à 7,3 mmol · L⁻¹, glycémie à 8,3 mmol · L⁻¹). L'urétéroscopie première se déroule sous anesthésie générale. L'induction est réalisée par flunitrazepam 1 mg, fentanyl 200 µg, et vécuronium 7 mg, le patient est intubé par voie orotrachéale, et ventilé manuellement par un mélange N₂O/O₂ à part égale et isoflurane à 0,8%. Après échec de l'urétéroscopie, le calcul est repoussé dans le rein, et une sonde urétérale permet d'opacifier les cavités rénales. Le patient est mis en décubitus ventral, l'entretien de l'anesthésie se faisant comme dans l'observation précédente, afin d'extraire le calcul par voie percutanée.

La procédure chirurgicale comprend successivement la ponction d'un groupe caliciel sous contrôle radioscopique, la dilatation du trajet cutané permettant la mise en place du néphroscope à double courant. Les cavités rénales sont irriguées en continu par une solution de glycine à 1,5% avec une pression hydrostatique à 60 cmH₂O. Lors de

l'extraction du calcul, une brèche sur la face interne du bassin est faite. Pendant toute l'intervention, la TA et le pouls sont stables à 110/60 mmHg et 60 b · min⁻¹. Le bilan des entrées/sorties du liquide d'irrigation est positif pour environ 2,5 à 3 l. En fin d'intervention (1 h 30 min), une sonde de néphrostomie et la sonde urétérale sont laissées en place pour drainer les cavités rénales. Le patient conscient est alors extubé.

Une heure plus tard, le patient devient confus et somnolent avec des nausées et vomissements. L'abdomen est tendu à la palpation, une radiographie d'abdomen sans préparation objective une grisaille diffuse évoquant un épanchement intra-péritonéal. La TA est 160/90 mmHg, le pouls à 90 b · min⁻¹. La natrémie est à 129 mmol · L⁻¹, l'urée à 8 mmol · L⁻¹, l'osmolalité calculée à 279,9 mosm · kg⁻¹. La glycinémie est à 8589 mmol · L⁻¹ et l'ammoniémie à 68 µmol · L⁻¹. Le traitement symptomatique associe 40 mg de furosémide *iv*, une oxygénothérapie nasale et trinitrine percutanée (3 doses de 15 mg/j). La réhydratation des 24 heures comprend 2000 ml de Ringer lactate. Le lendemain matin, à la 14è heure postopératoire, le patient est asymptotique. La diurèse des 24 heures est de 2500 ml pour des entrées totales de 4500 ml (réhydratation + quantité de liquide d'irrigation). La natrémie est à 125 mmol · L⁻¹, la glycémie à 13,9 mmol · L⁻¹, l'urée à 10,3 mmol · L⁻¹. La glycinémie est à 855 mmol · L⁻¹. Au troisième jour, les constantes biologiques sont strictement normales et la glycinémie est à 320 mmol · L⁻¹. L'évolution ultérieure est sans particularité et le patient quitte le service le 8ème jour.

Discussion

Le syndrome de résection transurétrale de la prostate (TURP syndrome) est une complication connue de la chirurgie prostatique endoscopique. La symptomatologie clinique est liée à la résorption sanguine du soluté d'irrigation entraînant une hyponatrémie et une hypoosmolalité aiguës de dilution responsable d'un oedème cérébral.^{1,2} Le syndrome de résection de la prostate a été également décrit après néphrolithotomie percutanée.³ La symptomatologie peut apparaître pendant la chirurgie ou dans les suites immédiates.⁴ L'absorption du liquide d'irrigation se fait soit par reflux pyélo-veineux ou pyélo-lymphatique du fait des pressions intra-rénales élevées⁵ soit par le péritoine à la faveur d'une effraction des cavités rénales.⁴

Trois hypothèses peuvent expliquer les signes cliniques liés à la résorption intravasculaire du liquide d'irrigation. Ce sont l'hyponatrémie, l'hyperglycinémie et l'hyperammoniémie. L'hyponatrémie aigue de dilution par absorption du soluté d'irrigation n'explique pas, à elle seule, toute la symptomatologie. Zucker et Bull⁶ considèrent

que l'hyponatrémie de dilution est indépendante de l'intoxication par l'eau. L'osmolalité de la glycine est de $188 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1}$, celle du plasma de $285 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1}$. Lors d'une absorption intravasculaire de soluté d'irrigation, l'hyponatrémie peut apparaître et l'osmolalité mesurée du sérum peut rester normale du fait de la glycémie (perfusions) et de l'urée sanguine. Si les signes neurologiques apparaissent pour des hyponatrémies aiguës inférieures à $115 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,¹ il ne semble pas exister de corrélation proche entre les signes neurologiques, la quantité de liquide résorbée et la variation de la natrémie.⁷ Hahn insiste plus sur la vitesse d'absorption du liquide d'irrigation que sur la quantité de liquide réabsorbée pour expliquer l'hyponatrémie. Théoriquement 3 à 4 l seraient nécessaires pour abaisser la natrémie de 25 à $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Seule l'absorption aiguë par voie intravasculaire peut entraîner des hyponatrémies typiques, car la diffusion de l'eau dans l'espace intracellulaire et l'élimination rénale d'eau libre sont des facteurs limitant l'hyponatrémie.⁷ Les faibles variations de natrémie observées et leur apparition différée sont dues à une absorption extravasculaire du liquide d'irrigation.⁸ Toute hyponatrémie inférieure à $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ doit être considérée comme potentiellement grave.¹

La responsabilité de la glycine est évoquée par Ovasapian *et al.*⁹ qui colligent cinq cas de troubles visuels dont un en rapport avec des concentrations sanguines élevées de glycine à $1029 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. La glycine a un volume de distribution très élevé (trois fois le volume extracellulaire), est très liposoluble et franchit la barrière hémato-méningée. La demi-vie d'élimination est de 90 min.¹⁰ Les signes d'intoxication (nausées, vomissements, confusion, cécité transitoire) apparaissent pour des taux sanguins de $800 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.¹¹ Une dose de $372,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de glycine entraîne malaise et nausées chez l'homme, ce qui correspond à l'absorption de 1,5 à 2 l de liquide d'irrigation.¹² La glycine agirait comme faux neuro-transmetteur inhibiteur. Des concentrations sanguines toxiques de glycine peuvent être contemporaines de natrémies normales.⁶ Quand les signes sont d'apparition retardée, la toxicité est en rapport avec des métabolites de la glycine comme l'ammoniac. En effet, des retards de réveil liés à une hyperammoniémie résultant de l'absorption de glycine ont été rapportés.¹³ L'insuffisance hépatique serait un facteur aggravant la toxicité de l'ammoniac. La glycine présente aussi une toxicité myocardique directe chez l'animal.¹⁴ Cette atteinte cardiaque est biphasique: apparition d'un état d'hyperdynamie avec des résistances artérielles périphériques basses, suivi d'une phase de bas débit. Une exacerbation du système nerveux sympathique, surtout bêta-adrénergique, et une toxicité directe de la glycine pourrait expliquer cette évolution. Enfin la glycine réabsorbée stimule la sécrétion de vas-

opressine,¹⁵ ce qui peut entraîner une antidiurèse passagère en phase post-opératoire.¹⁶

A la lumière de ces données, l'ouverture de la paroi du kyste et la brèche pyélique sont les mécanismes expliquant l'inondation de l'espace rétro-péritonéal et la survenue du syndrome de résection transurétrale. Les hyponatrémies rencontrées, respectivement 132 et $129 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, leur délai d'apparition sont en faveur d'une résorption extravasculaire et n'expliquent pas la symptomatologie clinique observée. La toxicité aiguë prédominante de la glycine doit être envisagée. La cinétique particulière de la glycine (liposolubilité, volume de distribution élevé et demi-vie d'élimination courte) peut expliquer l'apparition rapide des signes cliniques avant même l'installation d'une hyponatrémie grave. Les taux sanguins de glycine observés sont 10 à 24 fois supérieurs au seuil toxique.

Il faut insister sur l'intérêt d'une surveillance régulière en salle de réveil pour le diagnostic précoce du syndrome de résorption. Toute anomalie clinique (fluctuation de la conscience, variation tensionnelle et baisse de la diurèse) doit être évaluée et doit faire doser la natrémie et la glycinémie (chromatographie des acides aminés) afin de porter un diagnostic physiopathologique précis. L'osmolalité plasmatique mesurée et calculée¹⁷ permet le calcul du trou osmotique qui a un intérêt pronostique et diagnostique.¹⁸ S'il est supérieur à $10 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1}$, il signe la présence de glycine dans le sang.^{1,18} En revanche, l'ammoniémie peut être dosée dans un second temps. Parmi les traitements symptomatiques, il faut insister sur le maintien d'une diurèse.¹ Lors des accidents aigus, où survient une hyponatrémie associée à une hypervolémie, la restriction hydrique et les diurétiques de l'anse sont recommandés. Le sérum salé hypertonique est réservé au traitement d'urgence de l'hyponatrémie grave ($< 120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) avec convulsions. Le traitement est progressivement interrompu lorsque la natrémie est revenue à $130 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Le risque majeur d'une correction trop rapide de l'hyponatrémie est la survenue de myélinolyse centropontine.¹⁹ Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hyperglycinémie. Certains auteurs insistent sur le rôle protecteur et/ou thérapeutique de la L. arginine par voie orale ou intraveineuse.^{13,14}

En conclusion, le syndrome de résorption peut apparaître après une chirurgie rénale percutanée. La physiopathologie du syndrome associe plusieurs entités: hyponatrémie de dilution, toxicité propre de la glycine, toxicité retardée de l'hyperammoniémie. Ces causes peuvent agir de façon indépendante ou associée pour expliquer la symptomatologie rencontrée. L'enquête biologique précise le mécanisme physiopathologique. Comme pour la résection endoscopique de la prostate, la prévention nécessite l'irrigation des cavités à basse pression, obtenue

par l'utilisation d'une gaine d'Amplatz ou d'un néphroscope à double courant et d'une pression hydrostatique ne dépassant pas 60 cmH₂O. Lors d'une fausse manoeuvre, la procédure chirurgicale doit être rapidement terminée. La prévention repose aussi sur le choix du soluté d'irrigation à base de glycine, ou de sérum salé isotonique selon que l'acte chirurgical nécessite ou pas un arc électrique.⁴ Le principal problème reste le diagnostic précoce. La surveillance continue de la natrémie a été proposée. Une solution d'avenir est le marquage à l'éthanol 1% du liquide d'irrigation à base de glycine qui permettra une détection précoce de résorption par le monitoring de l'éthanol expiré.²⁰

Références

- 1 Jensen V. The TURP syndrome. *Can J Anaesth* 1991; 38: 90-7.
- 2 Hahn RG. The transurethral resection syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 557-67.
- 3 Sinclair JF, Hutchison A, Baraza R, Telfer AB. Absorption of 1,5% glycine after percutaneous ultrasonic lithotripsy for renal stone disease. *BMJ* 1985; 291: 691-2.
- 4 Schultz RE, Hannon PM, Wein AJ, Levin RM, Pollack HM, Van Arsdalen KN. Percutaneous ultrasonic lithotripsy: choice of irrigant. *J Urol* 1983; 130: 858-60.
- 5 Cariou G, Le Duc A, Serrie A, Cortesse A, Teillac P, Ziegler F. Etude de la réabsorption du soluté d'irrigation au cours de la néphrolithotomie percutanée. *Ann Urol (Paris)* 1985; 19: 83-6.
- 6 Zucker JR, Bull AP. Independent plasma levels of sodium and glycine during transurethral resection of the prostate. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 307-13.
- 7 Hahn RG. Relation between irrigant absorption rate and hyponatraemia during transurethral resection of the prostate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 53-60.
- 8 Hahn RG, Berlin T, Lewenhaupt A. Irrigating fluid absorption and blood loss during transurethral resection of the prostate studied with a regular interval monitoring (RIM) method. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22: 23-30.
- 9 Ovassapian A, Joshi CW, Brunner EA. Visual disturbances: an unusual symptom of transurethral prostatic resection reaction. *Anesthesiology* 1982; 57: 332-4.
- 10 Norlen H, Allgen LG, Vinars E, Bedrelidou-Classon G. Glycine solution as an irrigating agent during transurethral prostatic resection. Glycine concentrations in blood plasma. *Scand J Urol Nephrol* 1986; 20: 19-26.
- 11 Hahn RG. Serum Amino acid pattern and toxicity symptoms following the absorption of irrigant containing glycine in transurethral prostatic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 493-501.
- 12 Alexander JP, Polland A, Gillespie IA. Glycine and transurethral resection. *Anaesthesia* 1986; 41: 1189-95.
- 13 Roesch RP, Stoelting RK, Lingeman JE, Kahnoski RJ, Backes DJ, Gephardt SA. Ammonia toxicity resulting from glycine absorption during transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1983; 58: 577-9.
- 14 Wang JM, Wong KC, Creel DJ, Clark WM, Shahangian S. Effects of glycine on hemodynamic responses and visual evoke potentials in the dog. *Anesth Analg* 1985; 64: 1071-7.
- 15 Hahn RG, Stalberg HP, Gustafsson SV. Vasopressin and cortisol levels in response to glycine infusion. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 121-3.
- 16 Hahn RG, Rundgren M. Vasopressin responses during transurethral prostatic resection. *Br J Anaesth* 1989; 63: 330-6.
- 17 Gennari FJ. Serum osmolality: uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310: 102-5.
- 18 Ghanem AN, Ward JP. Osmotic and metabolic sequelae of volumetric overload in relation to the TUR syndrome. *Br J Urol* 1990; 66: 71-8.
- 19 Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-42.
- 20 Hahn RG. Early detection of the TURP syndrome by marking the irrigating fluid with 1% ethanol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 33: 146-51.