

# CHAPITRE e15

## Désordres hydro-électrolytiques et troubles acidobasiques : cas cliniques

David B. Mount  
Thomas D. DuBose Jr

### CAS CLINIQUE 1

Une patiente de 23 ans consulte aux urgences pour une fièvre évoluant depuis 3 jours, une toux productive avec quelques traces de sang dans les crachats, un syndrome confusionnel et une hypotension orthostatique. Dans ses antécédents on retrouve un diabète de type 1. L'examen physique aux urgences retrouve une hypotension en position debout, une tachycardie, une respiration de Kussmaul et l'haleine a une odeur de pomme. L'auscultation pulmonaire retrouve un foyer de base droite.

Bilan biologique		Unités
Na <sup>+</sup>	130	mEq/l
K <sup>+</sup>	5,0	mEq/l
Cl <sup>-</sup>	96	mEq/l
CO <sub>2</sub>	14	mEq/l
Azote uréique du sang (BUN)	20	mg/dl
Créatinine (Créat)	1,3	mg/dl
Glucose	450	mg/dl

Gaz du sang artériel	En air ambiant	
pH	7,39	
P <sub>CO2</sub>	24	mmHg
Pa <sub>CO2</sub>	89	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	14	mEq/l
Trou anionique	20	mEq/l

Bandelette urinaire	
Cétones urinaires	Positives 4+
Glucose	Positif 4+
Cétones plasmatiques	Fortement positives 1:8

Radiographie de thorax
Infiltrat alvéolaire, lobe inférieur droit

### ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de ce trouble acidobasique doit se faire étape par étape :

1) Le trou anionique normal (TA) est de 10 mEq/l, ici il est élevé (20 mEq/l), ainsi le gradient de trou anionique ( $\Delta$ TA) est de 10 mEq/l.

2) Il faut comparer le gradient du TA et le gradient de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Ici le  $\Delta$ TA est de 10 et le  $\Delta$ [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] (25 - 14) est de 11. Ainsi l'augmentation du TA est-elle approximativement égale à la baisse du bicarbonate.

3) L'étape suivante consiste à évaluer la compensation respiratoire. Ici la Pa<sub>CO2</sub> prédite pour un HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> de 14 devrait être de 29 mmHg. Ce chiffre est obtenu en ajoutant 15 au HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mesuré (15 + 14 = 29) ou en calculant la Pa<sub>CO2</sub> prédite à partir de l'équation de Winter :  $1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8$ . Dans les deux cas, la valeur prédite de Pa<sub>CO2</sub> de 29 est plus élevée que la valeur mesurée de 24. Ainsi la Pa<sub>CO2</sub> est inférieure à la valeur attendue en cas de compensation respiratoire d'une acidose métabolique pure.

4) Ainsi cette patiente a un trouble acidose-basique mixte avec deux composantes : a) une acidose métabolique à TA augmenté secondaire à une acidocétose ; b) une alcalose respiratoire secondaire à une pneumopathie communautaire. L'alcalose respiratoire est secondaire à une hyperventilation qui dépasse la réponse compensatoire à l'acidose métabolique, expliquant le pH normal de cette patiente. Avoir une alcalose respiratoire associée à une acidose métabolique à TA augmenté suggère que l'hyperventilation alvéolaire a une cause surajoutée qui, dans ce cas, peut être due à la pneumopathie communautaire.

La présentation clinique de ce cas comprend une hyperglycémie, une hypovolémie, une acidocétose, une symptomatologie neurologique avec un syndrome confusionnel et une pneumopathie surajoutée. Ce tableau clinique est compatible avec une acidocétose diabétique survenant chez un patient avec un diabète de type 1 connu. Dans l'acidocétose diabétique, les infections sont fréquentes et peuvent en être le facteur déclenchant.

Le diagnostic d'acidocétose diabétique est souvent facile, mais doit être évoqué systématiquement chez les patients présentant une acidose métabolique à TA augmenté. L'hyperglycémie et l'acétonémie (acéto-acétate retrouvé à une dilution de 1 : 8 ou à des concentrations supérieures) sont des critères diagnostiques suffisants chez une patiente ayant un diabète de type 1. Le gradient de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> doit être proche du gradient du TA ( $\Delta$ TA), mais cette égalité pourra être modifiée par différents facteurs. Par exemple, le  $\Delta$ TA diminue souvent avec l'hydratation intraveineuse au gré de l'amélioration du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de l'élimination des cétones dans les urines. La baisse de la natrémie est secondaire à l'hyperglycémie qui entraîne un mouvement d'eau du secteur intracellulaire de cellules ayant besoin d'insuline pour transporter le glucose vers le secteur extracellulaire. De plus, il existe une natriurèse secondaire à la diurèse osmotique, elle-même due à l'hyperglycémie. Enfin, les patients en acidocétose diabétique ont souvent soif et ingèrent de grande quantité d'eau libre. La kaliémie est habituellement faiblement augmentée dans le cadre de l'acidose mais, étant donné la diurèse osmotique, le stock potassique est systématiquement bas. La supplémentation potassique est un élément essentiel dans la prise en charge thérapeutique de ces patients (voir plus loin). L'hypovolémie, fréquente en cas d'acidocétose diabétique, est un élément clef de la physiopathologie de cette maladie.

### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Les patients en acidocétose diabétique ont un déficit sodé, potassique, en eau, en bicarbonate et en phosphate sévère et prolongé. La prise en charge thérapeutique doit inclure la correction de ces différentes anomalies :

1) *Correction du déficit du secteur extracellulaire.* Étant donné que la plupart des patients se présentent avec une hypotension avérée ou relative allant parfois jusqu'au choc, le traitement ini-

tial doit comprendre l'administration de chlorure de sodium isotonique jusqu'à obtention d'une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 100 mmHg ou jusqu'à l'administration de 2 à 3 litres. Au cours de cette administration initiale, la baisse de la glycémie sera en partie due à la dilution et à l'augmentation de l'excrétion rénale. Une fois la glycémie à moins de 230 mg/dl, il faut administrer du G5 p. 100 ou du G4,5 p. 100.

- 2) **Arrêt de la production des acides cétoniques.** L'administration d'insuline avec un bolus initial de 0,1 UI/kg de masse corporelle IV est suivie d'une injection IVSE de 0,1 UI/kg/h. On peut surveiller l'efficacité de l'insuline en IV (pas en SC) en monitorant la cétonémie. Étant donné que l'augmentation du TA au-delà de 10 mEq/l est secondaire à l'accumulation des acides cétoniques dans l'acidocétose diabétique, l'élimination des acides cétoniques se voit par la diminution voire la normalisation du TA. Habituellement le TA revient à une valeur normale en 8 à 12 heures.
- 3) **Supplémentation potassique.** Bien que les patients en acidocétose diabétique soient hyperkaliémiques étant donné l'absence d'insuline, le stock potassique est habituellement très bas. Il faut ajouter du KCl (20 mEq/l) à chaque litre de cristalloïde dès la reprise d'une diurèse et après le début de l'insulinothérapie.
- 4) **Prise en charge de l'acidose métabolique.** Pendant les premières heures, la concentration plasmatique en bicarbonate n'augmente pas, étant donné la dilution secondaire à l'administration de sérum salé isotonique en IV. Une fois l'acidocétose traitée, la concentration plasmatique en  $\text{HCO}_3^-$  se rapproche de 18 mEq/l. Le traitement par bicarbonate de sodium n'est pas recommandé, en particulier chez l'enfant. On peut l'administrer chez l'adulte en cas d'acidémie très sévère ( $\text{pH} < 7,10$ ) ; chez les patients âgés ( $> 70$  ans), on l'administre pour un pH inférieur à 7,20. En cas d'utilisation, le bicarbonate de sodium doit être administré en petite quantité. Étant donné que les acides cétoniques sont métabolisés après l'insulinothérapie, il y a une production de bicarbonate dans le secteur extracellulaire. Par conséquent, il peut y avoir des alcaloses secondaires à l'administration de bicarbonate de sodium exogène conjointement à la production endogène de bicarbonate.
- 5) **Phosphate.** Dans les 6 à 8 premières heures du traitement, il est parfois nécessaire d'administrer du potassium accompagné de phosphate car le traitement par insuline et glucose peut démasquer une déplétion du stock en phosphate. En effet, l'insuline et le glucose transfèrent le phosphate dans les cellules. Ainsi, chez les patients ayant une acidocétose diabétique, il faut surveiller de près la concentration plasmatique en phosphore avant l'administration d'une supplémentation en phosphore. On débute la supplémentation lorsque la phosphatémie est aux limites inférieures de la normale. On peut administrer du phosphate de potassium à la vitesse de 6 mmol/h.
- 6) Il faudra systématiquement rechercher une *étiologie sous-jacente* telle qu'une infection, une pancréatite, un infarctus du myocarde, l'arrêt d'un traitement par insuline ou tout autre étiologie responsable d'une acidocétose diabétique. Le cas clinique présenté ici en est un bel exemple.
- 7) L'hypervolémie secondaire à l'administration excessive de cristalloïdes est fréquente et participe au développement des acidoses hyperchlorémiques, dans la deuxième partie du traitement de l'acidocétose diabétique il faudra donc l'éviter.

## CAS CLINIQUE 2

Un patient de 25 ans ayant comme antécédents une infection par le VIH depuis 6 ans au stade SIDA, compliquée récemment d'une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*, a été traité par injection de triméthoprime-sulfaméthoxazole (20 mg TMP/kg/j). À J4 du traitement, vous recevez le bilan biologique suivant.

## ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Quelle est l'étiologie de l'hyperkaliémie et de l'acidose métabolique chez ce patient ? Quels autres traitements peuvent être responsables

Bilan biologique	Unités	Plasma	Urines
Na <sup>+</sup>	mEq/l	1,35	60
K <sup>+</sup>	mEq/l	6,5	15
Cl <sup>-</sup>	mEq/l	110	43
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mEq/l	15	0
pH		7,30	5,5
BUN	mg/dl	14	-
Créatinine	mg/dl	0,9	-
Osmolalité	mOsm/kg H <sub>2</sub> O	268	270

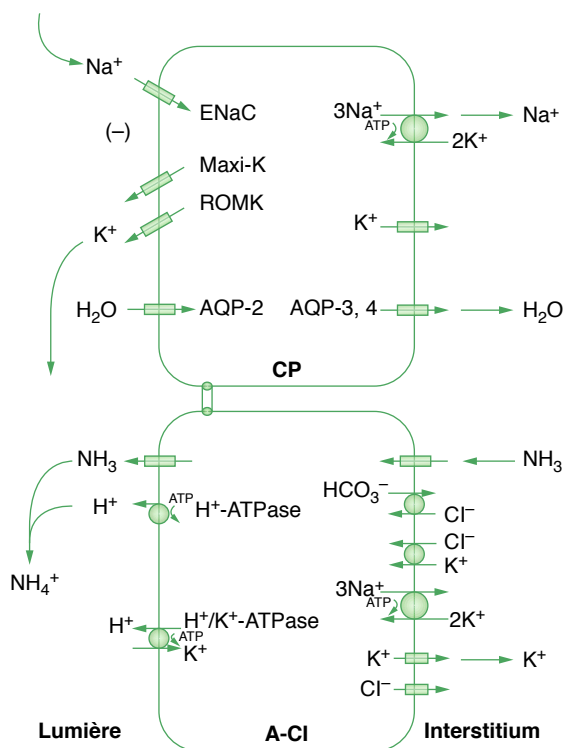
d'un tableau similaire ? Comment utiliser les données du ionogramme urinaire pour déterminer si l'hyperkaliémie est d'origine rénale ou secondaire à un transfert des cellules vers le secteur extracellulaire ?

L'hyperkaliémie survient chez 15 à 20 p. 100 des patients hospitalisés infectés par le VIH. Les étiologies les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale, le syndrome d'hypoaldostérionisme hyporéninémique, ou un des effets indésirables des différents médicaments y compris le triméthoprime, la pentamidine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II), la spironolactone et l'éplérénone. Le triméthoprime est habituellement associé au sulfaméthoxazole ou à la dapsonne pour le traitement de *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et augmente la kaliémie d'environ 1 mEq/l. Dans certains cas, l'hyperkaliémie peut être plus sévère. Le triméthoprime est structurellement et chimiquement proche de l'amiloride et du triamtrène et a ainsi les mêmes conséquences que les diurétiques épargneurs du potassium. Cet effet est dû à l'inhibition des canaux sodiques épithéliaux (ENaC) au niveau des cellules principales du tubule collecteur. Quand les canaux sodiques sont bloqués, l'excrétion potassique est inhibée, celle-ci est dépendante de la différence de potentielle négative intraluminaire générée par l'entrée de sodium par les canaux ENaC (Figure e15-1).

Le triméthoprime est souvent associé à une acidose métabolique à TA normal qui se développe conjointement à une hyperkaliémie de telle sorte que l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique sont fréquemment rencontrées chez les patients traités par triméthoprime. La sécrétion de H<sup>+</sup> par les canaux H<sup>+</sup>-ATPase apicaux au niveau des cellules intercalées adjacentes de type A est également dépendante de la différence de potentiel négative intraluminaire qui diminue en cas de traitement par triméthoprime étant donné l'inhibition de la sécrétion du H<sup>+</sup> distal. Cette situation est fréquemment décrite comme une acidose tubulaire distale par anomalie des canaux dépendants du voltage. L'hyperkaliémie diminue la production et l'excrétion rénale en ammonium et donc l'excrétion acide. Ainsi l'hyperkaliémie a *en soi* différents effets sur l'acidification des urines.

L'inhibition de la sécrétion en H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> par le triméthoprime au niveau du tubule collecteur cortical est dose-dépendante. Ainsi les fortes doses utilisées chez les patients infectés par le VIH, ayant une PCP ou une infection des tissus profonds à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline sont à haut risque de développer une acidose et une hyperkaliémie. Les doses habituelles de triméthoprime peuvent également entraîner des hyperkaliémies et/ou une acidose chez les patients à risque, en particulier les patients âgés, ceux en insuffisance rénale ou ceux ayant un syndrome hypoaldostérionisme hyporéninémique de base.

L'un des moyens pour connaître le rôle du rein dans le développement d'une l'hyperkaliémie est de calculer, à partir de ionogrammes urinaire et plasmatique prélevés conjointement, le gradient potassique transtubulaire (GPTT). Le GPTT est calculé de la façon suivante : (osmolalité plasmatique × potassium urinaire)/(kaliémie × osmolalité urinaire). Le GPTT attendu en cas d'hypokaliémie est inférieur à 3 (voir aussi « Cas cliniques 7 et 8 ») et supérieur à 8 en cas d'hyperkaliémie. Dans ce cas clinique, le GPTT est environ de 2, indiquant que l'excrétion rénale en K<sup>+</sup> est anormalement basse pour le niveau de kaliémie. Cela signe l'origine rénale de cette hyperkaliémie.



**Figure e-15-1** Transport au niveau des cellules principales (CP) et des cellules intercalées adjacentes de type A (A-CI) d'eau, de sodium, de potassium, d'ammonium et de protons. L'eau est réabsorbée suivant le gradient osmotique au niveau des CP par des aquaporines de type 2 apicales (AQP-2) et des aquaporines 3 et 4 basolatérales. L'absorption de  $\text{Na}^+$  par des canaux sodiques épithéliaux sensibles à l'amiloride (ENaC) génère une différence de potentiel intraluminal négative qui entraîne le  $\text{K}^+$  au travers des canaux potassiques sécrétoires apicaux, des canaux potassiques médullaires externes rénaux (ROMK) et/ou les canaux maxi-K dépendants du débit urinaire. Le transport en ammonium transépithélial ( $\text{NH}_3$ ) et en protons se situe au niveau des cellules intercalées adjacentes de type A via des canaux ammonium apicaux et basolatéraux et les canaux  $\text{H}^+$ -ATPase apicaux respectivement. Le  $\text{NH}_4^+$  sera excrété dans les urines selon le pH systémique. La sécrétion de protons par les cellules intercalées de type A dépend également de la différence de potentiel intraluminal négative générée par les CP adjacentes de telle sorte que la diminution de ce gradient peut diminuer l'excrétion de  $\text{H}^+$ . Les cellules intercalées de type A réabsorbent également le  $\text{K}^+$  filtré en cas d'hypokaliémie au niveau des canaux  $\text{H}^+$ / $\text{K}^+$ -ATPase apicaux.

### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il est important de connaître les déterminants de la sécrétion potassique par les cellules principales du canal collecteur au niveau cortical dans la prise en charge des patients ayant une hyperkaliémie, en particulier s'il est impossible d'arrêter le traitement responsable de cette hyperkaliémie. L'excrétion potassique est augmentée par un débit urinaire élevé, une sécrétion sodique distale augmentée, l'excrétion distale d'ions peu réabsorbés (tels que le bicarbonate) et/ou l'administration de diurétique de l'anse. Ainsi la prise en charge de ces patients doit-elle consister en l'administration de sérum salé isotonique afin d'augmenter le secteur extracellulaire et d'augmenter l'apport en  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  au niveau des tubules collecteurs corticaux. De plus, étant donné que la molécule de triméthoprime doit être associée à un  $\text{H}^+$  pour inhiber les canaux ENaC, l'alcalinisation des tubules rénaux diminue l'effet du médicament sur la sécrétion potassique tubulaire distale. Comme alternative à l'induction d'une diurèse en bicarbonate, on pourra utiliser les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pour augmenter la kaliurèse. Cependant dans le cas clinique présenté ici, avant d'utiliser l'acétazolamide, l'acidose métabolique à TA normal devrait d'abord être corrigée. L'utilisation d'acétazolamide nécessiterait l'administration conjointe de bicarbonate de sodium IV afin d'optimiser son efficacité. Enfin, l'hyperkaliémie diminue l'ammoniogenèse rénale, l'excrétion en ammonium et aussi l'excrétion d'acide.

On peut corriger l'hyperkaliémie par des résines échangeuses d'ion (Kayexalate®) chez ces patients, ce qui permet d'augmenter l'excrétion urinaire en ammonium et de corriger ainsi l'acidose.

### CAS CLINIQUE 3

Un patient de 63 ans est hospitalisé en réanimation pour une pneumopathie d'inhalation grave. Dans ses antécédents, on retrouve une schizophrénie institutionnalisée, traitée par neuroleptiques et de façon intermittente par du lithium, le lithium ayant été repris 6 mois avant son hospitalisation. Le patient est traité par des antibiotiques et intubé pendant plusieurs jours, il présente une polyurie (3 à 5l/j) une hypernatrémie et une insuffisance rénale aiguë. La natrémie était au maximum de 156 mEq/l et la créatinine au maximum de 2,6 mg/dl. L'osmolalité urinaire mesurée une fois est rapportée à 157 mOsm/kg avec une osmolalité plasmatique de 318 mOsm/kg. Le lithium a été arrêté à son arrivé en réanimation.

À l'examen clinique, le patient est conscient, extubé et a soif. Il pèse 97,5kg. Sa diurèse des 24 heures est de 3,4 litres avec des apports de 2 litres de G5 p. 100.

#### Bilan biologique

$\text{Na}^+$ 150	$\text{K}^+$ 3,9	$\text{Cl}^-$ 114	$\text{HCO}_3^-$ 26	Urée 8	Créat 1,7
Gluc 95	Alb 3,1	$\text{Ca}^{2+}$ 8,1	Phos 2,6	Mg 2	Osmolalité plasmatique 315
Dans les urines			$\text{Na}^+$ 34	$\text{K}^+$ 5,2	Osmolalité 137

Après 3 jours d'hydratation IV, on réalise un test de restriction hydrique. Une dose unique de  $2\mu\text{g}$  de desmopressine IV est administrée à 9 h (+9) :

#### Bilan biologique

Temps (h)	0	+6	+8	+12	+18
$\text{Na}^+$	145	148	150	152	149
$\text{K}^+$	5,4	5,3	3,9	3,9	3,9
$\text{Cl}^-$	111	110	118	120	114
$\text{HCO}_3^-$	24	27	25	242	25
Créat	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3
$\text{S}_{\text{osm}}$	300,	311	315		
$\text{U}_{\text{osm}}$	132	140	201	237	257
AVP		8,4	6,3		

### ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Pourquoi le patient a-t-il développé une hypernatrémie, une polyurie et une insuffisance rénale ? Que nous apporte le test de restriction hydrique ? Quelle est la physiopathologie du syndrome hypernatrémique de ce patient ?

Ce patient présentait une polyurie à son arrivée en réanimation associée à une pneumopathie grave et a développé par la suite une hypernatrémie et une insuffisance rénale. La polyurie peut être secondaire soit à une diurèse osmotique, soit à une diurèse d'eau. Une diurèse osmotique peut être secondaire à une excrétion excessive en  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ , mannitol, glucose et/ou urée avec des excrétions quotidiennes supérieures à 150 à 1 000 mOsm/j ( $> 15$  mOsm/kg). Dans ce cas clinique, le patient a uriné des volumes importants très hypotoniques avec une osmolalité urinaire très inférieure à l'osmolalité plasmatique. Cette présentation est par définition une diurèse en eau résultante d'une excrétion inappropriée en eau libre, elle-même responsable d'une hypernatrémie. La réponse adaptée à une hypernatrémie et une osmolalité plasmatique supérieure à 295 mOsm/kg est l'augmentation circulante en vasopressine (AVP) et l'excrétion de faibles volumes ( $< 500$  ml/j) d'urines très concentrées (par exemple, une urine avec une osmolalité  $> 800$  mOsm/kg). La réponse à l'hypernatrémie a été manifestement inappropriée due à la fois à une diminution de la concentration circulante en AVP (diabète insipide central)

ou à une résistance rénale à l'AVP (diabète insipide néphrogénique). La perte en eau libre a été importante au point d'entraîner une hypovolémie absolue, bien qu'environ les deux tiers de l'eau excrétée viennent du secteur intracellulaire et non pas du secteur extracellulaire. L'hypovolémie a entraîné une diminution du débit de filtration glomérulaire, entraînant une insuffisance rénale aiguë qui s'est petit à petit corrigée après réhydratation (voir plus loin).

Après correction de l'hypernatrémie et de l'insuffisance rénale aiguë par une hydratation appropriée (voir plus loin), le patient a été soumis à un test de restriction hydrique suivi de l'administration de Minirin®. Ce test permet de savoir si la perte en eau est secondaire à un diabète insipide néphrogénique ou central. La restriction hydrique a été débutée au petit matin en surveillant de près les paramètres vitaux et le débit urinaire. Il n'est pas recommandé de faire des tests de restriction hydrique chez des patients ayant un diabète insipide la nuit, étant donné le risque d'hypernatrémie sévère. La natrémie, plus précise et accessible plus rapidement que l'osmolalité plasmatique, a été surveillée toutes les heures au cours de la restriction hydrique. Bilan de base : la concentration plasmatique en AVP a été prélevée au début du test, une deuxième une fois que la natrémie a atteint 148 à 150 mEq/l. C'est à ce moment-là qu'une dose de 2 µg d'agoniste des récepteurs V<sub>2</sub> de la vasopressine (Minirin®) a été administrée. Une approche alternative aurait été de mesurer la concentration en AVP et d'administrer le Minirin® dès le début quand le patient était hypernatrémique. Cependant il aurait été plus risqué d'administrer le Minirin® en cas d'insuffisance rénale étant donné que sa clairance est dépendante de la fonction rénale.

Le résultat du test de restriction hydrique chez ce patient concordait avec un diabète insipide néphrogénique avec des niveaux en AVP dans les valeurs normales en cas d'hypernatrémie (c'est-à-dire sans arguments pour un diabète insipide central) et une osmolalité urinaire basse inappropriée ne permettant pas d'augmenter de plus de 150 p. 100 ou de plus de 150 mOsm/kg après restriction hydrique et administration de Minirin®. Cette atteinte est compatible avec un diabète insipide néphrogénique complet. Les patients ayant un diabète insipide néphrogénique partiel peuvent concentrer leurs urines jusqu'à 500 à 600 mOsm/kg après administration de Minirin® mais pas à plus de 800 mOsm/kg.

Le diabète insipide néphrogénique a de nombreuses étiologies génétiques ou acquises, toutes ayant en commun une atteinte des mécanismes de concentration rénaux. Par exemple la mutation par perte de fonction du récepteur V<sub>2</sub> à l'AVP entraîne un diabète insipide néphrogénique lié à l'X. Ce patient a un diabète néphrogénique secondaire à un traitement par lithium, probablement la cause la plus fréquente chez l'adulte. Le lithium entraîne un diabète insipide néphrogénique par inhibition directe de la kinase 3 glycogène synthase rénale (GSK3), une kinase dont on pense qu'elle est la cible pharmacologique du lithium. La GSK3 rénale est nécessaire aux cellules principales pour répondre à l'AVP. Le lithium entraîne également l'expression de cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) au niveau de la médulla rénale. Les prostaglandines produites par la COX-2 inhibent le transport en sel stimulé par l'AVP au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle ainsi que les transporteurs en eau stimulés par l'AVP au niveau du tubule collecteur, augmentant la polyurie associée au lithium. L'entrée de lithium par les canaux sodiques sensibles à l'amiloride ENaC (voir Figure e15-1) est nécessaire à l'effet de ce médicament sur les cellules principales. Un traitement associant du lithium et de l'amiloride peut ainsi diminuer le diabète insipide néphrogénique secondaire au lithium. Cependant le lithium entraîne des atteintes tubulo-interstitielles chroniques et une insuffisance rénale chronique en cas de traitement prolongé, de telle sorte que les patients ont un diabète insipide néphrogénique longtemps après avoir arrêté le traitement, avec une diminution de sensibilité à l'amiloride. En particulier les patients ayant été traités de façon intermittente pendant plusieurs années avec du lithium développent une insuffisance rénale chronique (créatinine de base : 1,3 à 1,4) et un diabète insipide néphrogénique qui persiste après l'arrêt du traitement.

## ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Quelle aurait dû être la prise en charge de ce patient ? Quels sont les piliers du traitement ?

Ce patient a présenté une hypernatrémie sévère secondaire à une diurèse en eau par diabète insipide néphrogénique lié au lithium. Le

traitement de l'hypernatrémie doit inclure à la fois la correction du déficit en eau libre et le remplacement des pertes quotidiennes en eau libre. La première étape consiste à évaluer l'eau totale corporelle estimée environ à 50 p. 100 du poids de la femme et 60 p. 100 du poids de l'homme. Le déficit en eau libre est calculé de la façon suivante :  $([Na^+ - 140]/140) \times \text{eau totale corporelle}$ . Chez ce patient, le déficit en eau libre est de 4,2 l pour un poids de 97,5 kg et une natrémie à 150 mEq/l. Ce déficit en eau libre doit être corrigé progressivement sur 48 à 72 heures pour éviter une augmentation de la natrémie de plus de 10 mEq/l par 24 heures. Il est fréquent de corriger le déficit en eau libre sans se préoccuper des pertes supplémentaires en eau libre quotidienne de telle sorte que la natrémie ne diminue pas, voire même augmente.

Les pertes en eau libre peuvent être estimées en utilisant l'équation de la clairance en eau libre :

$$C_e H_2O = V \left( 1 - \frac{Na \text{ urinaire} + K \text{ urinaire}}{natrémie} \right)$$

où V correspond au volume de diurèse, Na urinaire à la natriurèse et K urinaire à la kaliurèse.

Chez ce patient la C<sub>e</sub>H<sub>2</sub>O est de 2,5 l/j à l'évaluation initiale avec une natriurèse à 34 mEq/l, une kaliurèse à 5,2 mEq/l, une natrémie à 150 mmol/l et un volume de diurèse de 3,4 litres. Le patient a donc reçu 2,5 litres de G5 p. 100 sur les premières 24 heures afin de corriger les pertes quotidiennes en eau libre associés à 2,1 litres de G5 p. 100 pour remplacer la moitié du déficit en eau libre. Les mesures quotidiennes des ionogrammes plasmatique et urinaire permettront de suivre la clairance en eau libre et d'ajuster les administrations journalières tout en suivant l'évolution de la natrémie. La plupart des cliniciens calculent le déficit en eau libre pour guider la prise en charge des hypernatrémies en corrigeant la moitié du déficit sur les premières 24 heures. Cette approche peut être appropriée chez les patients n'ayant pas de perte quotidienne en eau libre, comme par exemple dans les hypernatrémies secondaire à une diminution d'apport en eau. Ce cas clinique illustre comment la correction en eau libre d'un patient hypernatrémique peut être sous-estimée lorsque on ne prend pas en compte les pertes quotidiennes en eau libre.

## CAS CLINIQUE 4

Un patient de 78 ans est hospitalisé pour pneumopathie et hyponatrémie. La natrémie est initialement de 129 mEq/l diminuant depuis 3 jours jusqu'à 118 à 120 mEq/l malgré une restriction hydrique de 1 l/j. La tomodynamométrie thoracique retrouve une masse de 2,8 × 1,6 cm parahilaire et une pneumopathie. Le patient a un tabagisme actif. Dans ses antécédents, on retrouve un carcinome laryngé traité par radiothérapie, un carcinome rénal, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et une hypothyroïdie. À l'interrogatoire, le patient ne se plaint pas de céphalée, ni de nausées, ni de vomissements. Il a des douleurs chroniques à la hanche traitées par paracétamol codéiné. Par ailleurs, il prend du cilostazole, de l'amoxicilline-acide clavulanique, de la digoxine, du diltiazem et de la thyroxine. À l'examen clinique, il ne présente pas d'adénopathie et a une auscultation normale.

Le bilan biologique est le suivant :

### Bilan biologique

Na <sup>+</sup> 120	K <sup>+</sup> 4,3	Cl <sup>-</sup> 89	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 23	BUN 8	Créat 1	Glu 93
Alb 3,1	Ca <sup>2+</sup> 8,9	Phos 2,8	Mg 2	Plasma osm 248	mOsm/kg	
Cortisol	25 µg/dl	TSH 2,6	Acide urique 2,7	mg/dl		
Urines	Na <sup>+</sup> 97	K <sup>+</sup> 22	Cl <sup>-</sup> 86	Osm 597		

Le patient est traité par du furosémide 20 mg PO 2 fois par jour et des apports en sel PO. La natrémie augmente à 129 mEq/l ; cependant, le patient commence à présenter une hypotension orthostatique et des vertiges. Il est débuté un traitement par déméclocycline 600 mg PO le matin et 300 mg le soir avant sa sortie

de l'hôpital. La natrémie augmente à 140 avec une urée à 23, une créatinine à 1,4 faisant diminuer la posologie de déméclocycline à 300 mg PO 2 fois par jour. Une bronchoscopie associée à une biopsie bronchique retrouve un carcinome pulmonaire à petites cellules. Le patient refusant la chimiothérapie, il est pris en charge en soins palliatifs.

### ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Quels sont les différents éléments participant à l'hyponatrémie de ce patient ? Quelles sont les différentes options thérapeutiques ?

Ce patient présente une hyponatrémie dans un contexte de masse pulmonaire et de pneumopathie sur bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cliniquement, il est euvoémique, a une natriurèse élevée et une concentration plasmatique en acide urique basse. Il est hypothyroïdien sans argument pour un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou d'insuffisance surrénale secondaire. La présentation clinique est évocatrice d'un syndrome de sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique (SIADH). Bien que la pneumopathie contribue au SIADH, la natrémie continue à diminuer malgré une réponse clinique aux antibiotiques. Dans le contexte, le SIADH est probablement secondaire au carcinome pulmonaire à petites cellules étant donné la lésion objectivée au scanner thoracique et l'antécédent de tabagisme actif. Il a également un antécédent de cancer laryngé et rénal sans arguments pour une rechute. Ces néoplasies ne sont pas classiquement associées à des SIADH. La biopsie de la masse pulmonaire confirmera le diagnostic de carcinome pulmonaire à petites cellules qui est responsable dans environ 75 p. 100 des cas des SIADH associés à des néoplasies. Environ 10 p. 100 des patients ayant cette tumeur neuroendocrine ont une natrémie inférieure à 130 mEq/l au moment du diagnostic. Ce patient n'avait pas d'autres stimuli non osmotiques entraînant une augmentation de la sécrétion en AVP, étant donné qu'il ne prenait pas de traitement responsable de SIADH, n'avait pas de douleur, ni de nausées.

Ce patient n'était pas symptomatique de son hyponatrémie mais à risque d'une aggravation de son SIADH. Les hypernatrémies chroniques (durant plus de 48 heures) ont comme conséquence un afflux d'osmoles organiques (créatinine, bêtaïne, glutamate, myo-inositol et taurine) des cellules cérébrales. Cela diminue l'osmolalité intracellulaire ainsi que le gradient osmotique favorisant l'entrée d'eau dans les cellules. Cette réponse cellulaire ne protège pas entièrement les patients des symptômes pouvant être des nausées, des vomissements, un syndrome confusionnel, des crises comitiales, habituellement pour une natrémie inférieure à 125 mEq/l. Même les patients considérés comme asymptomatiques peuvent avoir des signes cliniques et cognitifs peu intenses qui se corrigent après normalisation de l'hyponatrémie. Les patients ayant une hyponatrémie chronique sont à risque de fractures étant donné l'augmentation du risque de chute et la diminution de la densité osseuse associée à l'hyponatrémie. Il faudra donc tout faire pour corriger la natrémie de façon prudente chez les patients ayant une hyponatrémie chronique. Cela est particulièrement vrai chez les patients ayant une hyponatrémie associée à un SIADH et à une néoplasie, chez lesquels le diagnostic et l'initiation de la chimiothérapie peuvent prendre des semaines ou des mois avant de diminuer la concentration en AVP.

Quels sont les options thérapeutiques pour la prise en charge d'un SIADH ? La restriction hydrique, pierre d'angle du SIADH a eu peu d'effet sur la natrémie chez ce patient. Le ratio d'électrolytes urinaires sur électrolytes plasmatiques ( $\text{Na}_u + \text{K}_u$ /natrémie) peut être utile afin d'estimer la clairance en eau libre et évaluer le niveau de restriction hydrique. Les patients ayant un ratio supérieur à 1 devront avoir une restriction agressive (< 500 ml/j), ceux avec un ratio de 1 devront avoir une restriction hydrique entre 500 et 700 ml/j et ceux avec un ratio inférieur à 1 devront avoir une restriction hydrique inférieure à 1 l/j. Ce patient a un ratio d'électrolytes urinaires sur plasmatiques de 1 et par conséquent n'a pas eu une bonne réponse à la restriction hydrique d'environ 1 l/j. Une restriction hydrique plus importante aurait été probablement plus efficace, cependant la restriction hydrique peut être difficile chez ces patients qui ont également une augmentation de la soif.

La combinaison d'un traitement par furosémide et de sel per os permet souvent d'augmenter la natrémie en cas de SIADH, le furosémide diminuant la capacité maximale de concentration des urines en inhibant le mécanisme de contre-courant et le sel PO permettant de diminuer la perte en NaCl entraîné par les diurétiques. Ce traitement n'est pas toujours efficace et nécessite une titration prudente du sel PO afin d'éviter l'hypovolémie. En effet ce patient a une natrémie qui reste inférieure à 130 mEq/l et commence à présenter une hypotension orthostatique. La toxine des cellules principales, la déméclocycline est une alternative au traitement PO du SIADH. Le traitement par déméclocycline a été très efficace chez ce patient avec une augmentation de la natrémie jusqu'à 140 mEq/l. Cependant la déméclocycline peut avoir un effet natriurétique entraînant une diminution du débit de filtration glomérulaire. Elle est également néphrotoxique en particulier chez les patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire chronique, les médicaments s'accumulant. Dans ce cas clinique, le patient présente une diminution progressive mais constante du débit de filtration glomérulaire sous déméclocycline nécessitant la réduction des doses.

L'une des avancées majeures dans la prise en charge des hyponatrémies a été le développement des antagonistes de la vasopressine (vaptans). Ces agents inhibent l'effet de l'AVP sur les récepteurs  $V_2$  rénaux entraînant une excrétion en eau libre et la correction de l'hyponatrémie. Leur utilisation n'est pas claire malgré le fait que la Food and Drug Administration (FDA) l'ait autorisée chez les patients euvoémiques et hypervolémiques en hyponatrémie. Les vaptans auront probablement un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des SIADH et dans la prise en charge des différentes causes d'hyponatrémie. En effet, si ce patient avait accepté une prise en charge active de son cancer, le remplacement de la déméclocycline par du tolovaptan oral (vaptan spécifique des récepteurs  $V_2$  oral) aurait été la prise en charge adaptée, étant donné qu'il présente une insuffisance rénale sous déméclocycline. Comme les autres mesures thérapeutiques de la prise en charge des hyponatrémies (sérum salé hypertonique, déméclocycline, etc.) les vaptans sont à risque de surcorriger la natrémie (une augmentation de plus de 8 à 10 mEq/l par 24 h ou 18 mEq/l par 18 h) augmentant le risque de myélinolyse osmotique (voir « Cas clinique 5 »). Ainsi la natrémie doit-elle être surveillée de près pendant l'utilisation de ces traitements.

### CAS CLINIQUE 5

Une patiente de 72 ans consulte pour des diarrhées depuis plusieurs mois s'aggravant sur les 2 à 3 dernières semaines avant son hospitalisation (jusqu'à 12 selles par jour). La patiente ne présente pas de fièvre ni d'hypotension orthostatique, de nausées ou de vomissements, ni de céphalées. Dans ses antécédents, on retrouve une hypertension artérielle, une lithiase rénale, une hypercholestérolémie. Elle est traitée par aténolol, spironolactone et lovastatine. Elle boit quotidiennement plus de 2 litres dans le cadre du traitement de sa lithiase rénale.

La patiente reçoit 1 litre de sérum salé isotonique sur les première 5 heures après son hospitalisation. À H6, la fréquence cardiaque (FC) est à 72/min assise et à 90/min debout, la pression artérielle 105/50 mmHg allongé et debout. Sa pression veineuse jugulaire est normale et elle ne présente pas d'œdème périphérique. L'examen abdominal retrouve une augmentation modérée des bruits hydro-aérique mais un abdomen souple indolore sans organomégalie.

La natrémie à son admission est de 133 mEq/l avec une créatinine à 2,35 (Tableau e15-1). À H7 de son hospitalisation, la natrémie est à 120 mEq/l, la kaliémie à 5,4 mEq/l, le chlore à 90 mEq/l, le bicarbonate à 22 mEq/l, l'urée à 32 mg/dl, la créatinine à 2,02 mg/dl, le glucose à 89 mg/dl, les protéides à 5,0 et l'albumine à 1,9. L'hématocrite est à 33,9, les leucocytes à 7,6, les plaquettes à 405, la cortisolémie au matin est à 19,5, la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) à 1,7. La patiente est traitée par 1 µg de Minirin® associé à 75 ml/h de sérum salé à 4,5 pour 1 000. La natrémie diminue à 116 mEq/l, les apports parentéraux sont modifiés pour du sérum salé isotonique au même débit. Les résultats sont donnés dans le tableau e15-1 :

**TABLEAU e15-1 Bilan biologique du cas clinique 5.**

Heure de réalisation	Valeur de base								
Natrémie (mEq/l)	137	113	115	120	117	116	117	124	130
Créatininémie (mg/dl)	1,2	2,35	2,10	2,02	1,97	1,79	1,53	1,20	1,13
Osmolalité urinaire (mOsm/kg)				319		415	397		
Natriurèse (mEq/l)				17	23	47			

**■ PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE**

Cette patiente présente une hyponatrémie hypovolémique et une diminution pré-rénale de son DFG avec une augmentation de sa créatinémie. Elle a eu des diarrhées depuis quelque temps et présentait une tachycardie orthostatique après l'administration d'un litre de sérum salé isotonique. Comme prévu dans le cadre d'une hyponatrémie hypovolémique, la natriurèse était inférieure à 20 mEq/l sans arguments pour une insuffisance cardiaque congestive ou d'autres causes d'hyponatrémie hypovolémique et elle a répondu à un traitement par hydratation avec une augmentation de sa natrémie et une diminution de sa créatinémie.

L'hyponatrémie initiale a augmenté la sensibilité de la réponse à l'AVP en fonction de l'osmolalité, diminuant à la fois le niveau osmotique de stimulation d'AVP et augmentant la pente de la courbe de réponse de l'osmolalité. L'AVP a une demi-vie de seulement 10 à 20 minutes, ainsi l'administration rapide d'un litre de sérum salé isotonique a entraîné une diminution des concentrations circulantes en AVP. La diurèse en eau qui a suivi est la principale raison de l'augmentation rapide de sa natrémie dans les premières 7 heures de son hospitalisation.

**■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE**

L'élément clef dans la prise en charge de cette patiente est le caractère chronique de son hyponatrémie, avec une histoire de diarrhée depuis plusieurs semaines s'étant aggravée depuis 2 ou 3 jours. Cette patiente est considérée comme une hyponatrémie chronique, c'est-à-dire durant depuis plus de 48 heures ; elle est prédisposée ainsi à la myélinolyse osmotique en cas de correction trop rapide de sa natrémie, c'est-à-dire plus de 8 à 10 mEq/l en 24 heures ou plus de 18 mEq/l en 48 heures. À l'examen initial, la patiente n'avait pas de symptômes attribuables à une hyponatrémie aiguë et la natrémie avait déjà suffisamment augmenté pour éviter l'œdème cérébral. Cependant sa natrémie a été corrigée de 1 mEq/l/h dans les 7 premières heures de son hospitalisation ce qui est trop rapide. Afin de diminuer l'augmentation de la natrémie, la patiente a reçu 1 µg de Minirin® associé à l'administration d'eau libre en intraveineuse. Étant donné l'hypovolémie et la diminution de l'insuffisance rénale aiguë, il a été décidé d'administrer du sérum salé 4,5 pour 1 000 plutôt que du G5 p. 100, traitement qui a été modifié pour du sérum salé isotonique lorsque la natrémie a diminué rapidement jusqu'à 177 mEq/l (voir Tableau e15-1).

La surcorrection d'une hyponatrémie chronique est un facteur de risque majeur du développement du syndrome de myélinolyse osmotique. Des études animales ont montré un bénéfice neurologique et sur la survie en cas de syndrome de myélinolyse osmotique si l'on rediminue la natrémie avec du Minirin® et l'administration d'eau libre. Cette prise en charge est adaptée chez le patient hyponatrémique n'ayant pas de risque évident de crise convulsive ou d'autre séquelle. Ces deux traitements peuvent être utilisés comme prévention d'une surcorrection ou pour diminuer la natrémie chez des patients ayant déjà une surcorrection de leur natrémie. Le Minirin® est nécessaire étant donné que la plupart de ces patients ont une sécrétion endogène en AVP diminuée entraînant une diurèse en eau libre. L'administration uniquement en eau libre a seulement de faibles effets dans ce cas, étant donné l'absence relative d'AVP circulante.

La natrémie de cette patiente est restée basse pendant quelques jours après l'administration en Minirin®. Il est possible que l'hy-

ponatrémie hypovolémique ait diminué la correction de la natrémie. Il est également possible que la persistance lente de cette hyponatrémie soit due à l'effet persistant d'une simple dose de Minirin®. Bien que la demi-vie du Minirin® soit de 1 à 2 heures, des études en pharmacodynamie ont montré des effets beaucoup plus prolongées sur le débit de diurèse et/ou l'osmolalité urinaire. Enfin il faut également prendre en compte l'insuffisance rénale que la patiente avait présentée initialement sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du Minirin® qui est d'élimination exclusivement rénale. Le Minirin® devrait

être administré prudemment chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë ou chronique.

**CAS CLINIQUE 6**

Une patiente de 44 ans est adressée d'un hôpital périphérique après avoir présenté une paralysie flasque. Il a été diagnostiqué une hypokaliémie sévère (2,0 mEq/l). La patiente a été traitée par l'administration IV de KCl.

Bilan biologique	Valeurs	Unités
Na <sup>+</sup>	140	mEq/l
K <sup>+</sup>	2,6	mEq/l
Cl <sup>-</sup>	115	mEq/l
Bicarbonates	15	mEq/l
Trou anionique	10	mEq/l
BUN	22	mg/dl
Créat	1,4	mg/dl
Gaz du sang artériel		
pH	7,32	U
Pa <sub>CO2</sub>	30	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	15	mEq/l

Les autres bilans réalisés retrouvent un facteur rhumatoïde positif, anticorps anti-Ro/SS-A et anti-La/SS-B positifs. Le pH urinaire est à 6 avec des sédiments urinaires normaux sans cristaux de globules rouges, de globules blancs et sans bactéries. Le rapport protéine urinaire/créatinine est de 0,150 g/g. La natriurèse est de 35, la kaliurèse de 40, la chloriurèse de 18 mEq/l, le trou anionique est augmenté, indiquant une diminution de l'excrétion urinaire en NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

**■ PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE**

Le diagnostic est une hypokaliémie classique associée à une acidose tubulaire rénale distale dans le cas d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Cette patiente présente une acidose métabolique à trou anionique normal. Le trou anionique urinaire est augmenté indiquant une excrétion anormalement basse de l'ammonium étant donnée l'acidose systémique. Le pH urinaire est alcalin de façon inappropriée, il n'y a cependant pas d'arguments pour une hypercalciurie, une néphrocalcinose ou une atteinte osseuse. Par la suite, une hyperglobulinémie a été objectivée. Ces différents éléments mis ensemble indiquent que l'hypokaliémie et l'acidose métabolique à trou anionique normal sont secondaires à une atteinte tubulaire rénale. L'hypokaliémie et l'excrétion anormalement basses d'ammonium confirmé par le calcul du trou anionique urinaire en l'absence de glycosurie, de phosphaturie ou d'ammoniurie (syndrome de Fanconi) permettent de définir ce tableau comme une acidose tubulaire rénale distale classique également appelée acidose rénale tubulaire (ATR) de type 1. Étant donné l'hyperglobulinémie, des sérologies supplémentaires ont mis en évidence un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, de plus la poursuite de l'interrogatoire

a permis de retrouver que, depuis 5 ans, la patiente se plaignait de xérostomie, de kératoconjonctivite sans synovite, ni arthrite ou éruption cutanée.

L'ATR classique survient fréquemment chez des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et est secondaire à une atteinte des tubules collecteurs entraînant une altération de la H<sup>+</sup>-ATPase au niveau des cellules intercalées de type A. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une des étiologies les mieux documentées d'ATR classique. La perte de la fonction de la H<sup>+</sup>-ATPase peut également survenir dans certaines formes constitutionnelles d'ATR. Chez cette patiente, il n'y avait pas d'autres membres de la famille atteinte. De nombreux auto-anticorps ont été associés avec le syndrome de Gougerot-Sjögren, il est très probable que ces auto-anticorps empêchent la H<sup>+</sup>-ATPase de fonctionner au niveau des cellules intercalées de type A dans le tubule collecteur. Bien que l'acidose tubulaire rénale proximale ait également été décrite chez des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, elle est cependant bien moins fréquente, il n'y avait pas d'arguments évoquant un dysfonctionnement tubulaire proximal (syndrome de Fanconi). L'hypokaliémie est due à un hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie.

### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le pronostic à long terme de la fonction rénale des patients ayant une ATR classique dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren n'est pas bien connu. L'hypokaliémie devra être corrigée, mais la substitution potassique n'est habituellement pas nécessaire en cas d'ATR au long cours, étant donné que le bicarbonate de sodium (ou le citrate) permet une expansion volémique et corrige l'hypoadostérionisme secondaire. La conséquence de l'infiltration interstitielle retrouvée chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et une ATR classique est souvent l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique. Des traitements cytotoxiques associés aux glucocorticoïdes sont la base du traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren depuis plusieurs années. Cependant l'infiltration par des lymphocytes B au niveau des glandes salivaires accessoires et l'acidification des urines s'améliorent après traitement par rituximab.

### CAS CLINIQUE 7

Un patient de 32 ans est hospitalisé pour asthénie et hypokaliémie. Le patient n'avait pas de problèmes de santé jusqu'à 2 mois auparavant, il a commencé à développer une faiblesse au niveau des membres inférieurs. Le reste de l'examen clinique était sans particularités. Il dit ne pas prendre de médicaments, de laxatifs et n'avait aucun traitement prescrit. Le patient n'avait pas d'antécédents particuliers avec en particulier pas de pathologies neuromusculaire. Dans les antécédents familiaux, il a une sœur avec une atteinte thyroïdienne. L'examen physique ne retrouvait qu'une diminution des réflexes ostéotendineux.

Bilan biologique	À l'admission	Valeurs de base	Unités
Na <sup>+</sup>	139	143	mEq/l
K <sup>+</sup>	2,0	3,8	mEq/l
Cl <sup>-</sup>	105	107	mEq/l
Bicarbonates	26	29	mEq/l
BUN	11	16	mg/dl
Créat	0,6	1,0	mg/dl
Ca <sup>2+</sup>	8,8	8,8	mg/dl
Phosphate	1,2		mg/dl
Albumine	3,8		mg/dl
Osmolalité plasmatique	290		mOsm/kg
Osmolalité urinaire	590		mOsm/kg
K <sup>+</sup> urinaire	10		mEq/l
TSH 0,08 μU/l (normal 0,2-5,39)			
T <sub>4</sub> libre 41 pmol/l (normal 10-27)			

### ■ PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

Ce patient a une hypokaliémie par redistribution du potassium entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire. Ce diagnostic est permis par le calcul du gradient potassique transtubulaire. Le GPTT est calculé de la façon suivante : (osmolalité plasmatique × potassium urinaire)/(potassium plasmatique × osmolalité urinaire). La valeur attendue du GPTT est inférieure à 3 en cas d'hypokaliémie et supérieure à 7 à 8 en cas d'hyperkaliémie (voir « Cas cliniques 2 et 8 »). Dans ce cas, le GPTT est à 2,5, évocateur d'une réponse rénale adaptée en réabsorbant le potassium, et donc d'une étiologie extrarénale à cette hypokaliémie. En l'absence d'une perte gastro-intestinale en K<sup>+</sup>, le diagnostic étiologique est donc une redistribution du potassium.

Plus de 98 p. 100 du stock potassique est dans le secteur intracellulaire. La régulation du potassium extracellulaire par ce pool joue un rôle essentiel dans le maintien d'une kaliémie stable. Des changements dans la distribution et les échanges du potassium intra- ou extracellulaire peuvent entraîner des hypo- ou des hyperkaliémies. L'insuline, l'activation β-adrénergique, les hormones thyroïdiennes et l'alcalose provoquent une réentrée intracellulaire du potassium par différents mécanismes entraînant une hypokaliémie. Une atteinte de l'activité du système nerveux autonome peut entraîner des hypokaliémies dans différentes situations, incluant le sevrage alcoolique, l'hyperthyroïdie, l'infarctus du myocarde et le traumatisme crânien grave.

L'asthénie est une manifestation clinique fréquente en cas d'hypokaliémie sévère. L'hypokaliémie entraîne l'hyperpolarisation du muscle, altérant sa capacité à se dépolariser et à se contracter. Chez ce patient, la maladie de Basedow entraîne une hyperthyroïdie, une paralysie hypokaliémique (paralysie périphérique thyrotoxique [PPT]). La PPT survient le plus souvent chez des patients d'origine asiatique ou hispanique. Cette prédisposition a été reliée à une atteinte de Kir2.6, un canal potassique stimulé par les hormones thyroïdiennes spécifiques au muscle. Cependant le mécanisme physiopathologique associant l'atteinte de ce canal ionique à la PPT n'est pas clair. L'hypokaliémie dans le PPT est secondaire à la fois à une activation directe et indirecte de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase par les hormones thyroïdiennes entraînant la recapture du K<sup>+</sup> par le muscle et d'autres tissus. Les hormones thyroïdiennes augmentent l'expression de nombreuses sous-unités de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase au niveau du muscle squelettique, augmentant la capacité de recapture du K<sup>+</sup>. L'hyperthyroïdie et l'activité β-adrénergique jouent un rôle important dans la PPT.

Cliniquement, les patients ayant une PPT ont une faiblesse musculaire au niveau des extrémités et au niveau de la ceinture des membres avec des épisodes de paralysie qui surviennent le plus fréquemment entre 1 et 6 heures du matin. Les facteurs déclenchant de faiblesse musculaire sont une prise importante en hydrate de carbone et les exercices physiques intenses. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie ne sont pas toujours présents, retardant souvent le diagnostic. L'hypokaliémie est souvent sévère et habituellement accompagnée d'une hypophosphatémie de redistribution comme dans ce cas clinique. Un GPTT inférieur à 2 à 3 permet de différencier les patients ayant une PPT d'une hypokaliémie secondaire à une perte rénale de potassium chez lesquels le GPTT sera supérieur à 4. Cette distinction est essentielle dans la prise en charge thérapeutique. Les patients ayant un déficit potassique important nécessiteront une recharge agressive en KCl avec un risque de rebond hyperkaliémique chez les patients ayant une PPT ou d'autres pathologies associées.

### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement du PPT nécessite la prise en charge de l'hyperthyroïdie associée. À court terme, la recharge potassique est nécessaire afin de retrouver un tonus musculaire normal et prévenir les troubles du rythme cardiaque. Le temps moyen pour récupérer d'une crise est diminué d'environ 50 p. 100 chez les patients traités par du chlorure de potassium IV à un débit de 10 mEq/h, cependant ce traitement est à risque d'un rebond hyperkaliémique avec jusqu'à 70 p. 100 de kaliémie supérieure à 5 mEq/l. Ce rebond potentiel d'hyperkaliémie est un problème rencontré dans toutes les hypokaliémies par redistribution nécessitant de faire la différence rapidement entre les patients ayant un déficit potassique par

perte rénale ou extrarénale de ceux ayant une redistribution potassique. Une alternative intéressante au chlorure de potassium dans le PPT est l'utilisation de fortes doses de propranolol (3 mg/kg) qui permet de corriger rapidement les hypokaliémies, l'hypophosphatémie et le déficit moteur. Avec ce traitement, on ne risque pas d'hyperkaliémie rebond.

### CAS CLINIQUE 8

Un patient de 66 ans est hospitalisé pour une kaliémie à 1,7 mEq/l et une asthénie profonde. Le patient avait présenté une asthénie s'aggravant depuis plusieurs jours jusqu'à ne plus être capable de se lever de son lit. Dans ses antécédents, on retrouve un cancer pulmonaire à petites cellules avec des métastases au cerveau, au foie et au niveau des surrénales. Le patient avait été traité par une cure de cisplatine et d'étoposide un an avant son hospitalisation actuelle qui s'était compliquée d'une insuffisance rénale aiguë (créatinine au maximum à 5 mg/dl, associée à une insuffisance rénale chronique séquellaire) suivie de trois cures de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine en plus de quinze séances de radiothérapie cérébrale.

À l'examen clinique, le patient est ictérique. Sa pression artérielle est à 130/70 mmHg montant à 160/98 mmHg après un litre de sérum salé isotonique avec une pression veineuse jugulaire à 8 cmH<sub>2</sub>O. Il présente une faiblesse musculaire généralisée.

Bilan biologique	2 mois avant hospitalisation	À l'admission	H2	Unités
Na <sup>+</sup>	143	149	144	mEq/l
K <sup>+</sup>	3,7	1,7	3,5	mEq/l
Cl <sup>-</sup>	103	84	96	mEq/l
bicarbonate	26	44	34	mEq/l
pH veineux	21	7,47	40	pH
P <sub>co2</sub> veineuse	2,8	62	2,3	mmHg
Urée	1,3	41	2,4	mg/dl
Créatinine	8	2,9	2,3	mg/dl
Mg <sup>2+</sup>	3,4	1,6	18	mg/dl
CPK	15	183	28	U/l
ALAT	0,65	75	49	U/l
Albumine	93	2,8	51	mg/dl
Trou anionique ajusté		24		U/l
Bilirubine totale		5,19		mEq/l
Phosphatase alcaline		217		mEq/l
Natriurèse		35		mEq/l
Kaliurèse		25		mOsm/kg
Chlore urinaire		48		mOsm/kg
Osmolalité urinaire		391		
Osmolalité plasmatique		312		
pH urinaire		5,5		
ACTH plasmatique		185		pg/ml (7-50 pg/ml)
Cortisol plasmatique		94		pg/ml (3-16 pg/ml)
Cortisol urinaire des 24 heures		1 044		μg/24 h (4-50 μg/24 h)

Au cours de son hospitalisation, le patient fera une détresse respiratoire aiguë secondaire à une embolie pulmonaire, il décèdera 2 semaines après son admission.

### ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Quelle était l'étiologie de l'hypokaliémie chez ce patient ? Pourquoi était-il asthénique ? Pourquoi était-il en alcalose ?

Ce patient avait un cancer pulmonaire à petites cellules résistant à plusieurs cures de chimiothérapie et de radiothérapie. Il avait initia-

lement une hypokaliémie sévère, une alcalose, une hypertension, une asthénie marquée, un ictère et une altération du bilan hépatique.

En ce qui concerne l'hypokaliémie, il n'y avait pas d'étiologie extrarénale à une perte potassique, par exemple des diarrhées. Le GPTT était de 11,7 avec une kaliémie à 1,7 mEq/l ; ce GPTT est en faveur d'une sécrétion rénale en potassium inappropriée malgré l'hypokaliémie. Le GPTT est calculé de la façon suivante : (osmolalité plasmatique × potassium urinaire)/(kaliémie × osmolalité urinaire). La valeur attendue du GPTT est de moins 3 en cas d'hypokaliémie et de plus de 7 à 8 en cas d'hyperkaliémie (voir « Cas cliniques 2 et 6 »).

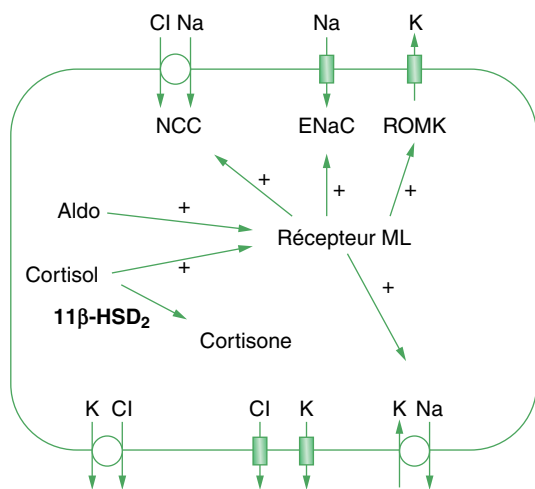
Il existe plusieurs explications à une perte rénale excessive en potassium. En premier lieu, le patient a un antécédent d'insuffisance rénale aiguë secondaire au cisplatine associée à une insuffisance rénale chronique séquellaire. Le cisplatine peut entraîner une atteinte tubulaire rénale avec des hypokaliémies et des hypomagnésémies. Cependant, ce patient n'avait pas eu besoin d'une supplémentation potassique ou en magnésium suggérant que l'atteinte rénale secondaire au cisplatine ne joue pas un rôle majeur dans la présentation actuelle de cette hypokaliémie sévère. Deuxièmement, le patient est hypomagnésémique à son arrivée, ce qui évoque une déplétion du stock en magnésium. L'hypomagnésémie inhibe l'activité de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase musculaire, diminuant l'influx dans les cellules musculaires et augmentant secondairement l'excrétion potassique. L'hypomagnésémie augmente la sécrétion potassique au niveau du néphron distal par diminution de l'efflux intracellulaire potassique dépendant du magnésium, par les canaux potassiques sécrétoires au niveau des cellules principales (canaux K<sup>+</sup> médullaires externes rénaux [ROMK] ; voir Figure e15-1). Les patients hypomagnésémiques sont résistants à la supplémentation potassique tant qu'on ne corrige pas leur déplétion en magnésium. Cependant ce patient n'ayant pas eu d'hypokaliémie par le passé malgré une hypomagnésémie chronique, d'autres facteurs sont responsables de cette hypokaliémie sévère.

L'hypertension associée évoque une augmentation de l'activité minéralocorticoïde, augmentant l'activité des canaux ENaC des cellules principales, la rétention en NaCl, l'hypertension et l'hypokaliémie. L'augmentation du transport en Na<sup>+</sup> induite par la pompe ENaC au niveau des cellules principales augmente la différence de potentiel négatif intraluminal au niveau du canal collecteur entraînant une augmentation de la sécrétion potassique au travers des canaux K<sup>+</sup> apicaux (voir Figure e15-1). Cela expliquerait la forte augmentation du GPTT, c'est-à-dire une excrétion de K<sup>+</sup> inappropriée par rapport à l'hypokaliémie.

Qu'est-ce qui aurait pu augmenter l'activité minéralocorticoïde chez ce patient ? Ce patient avait des métastases surrénales bilatérales suggérant qu'un hyperaldostéronisme primaire est peu probable. La présentation clinique (hypokaliémie, hypertension et alcalose) et les antécédents de carcinome pulmonaire à petites cellules évoquent un syndrome de Cushing, avec une augmentation importante des concentrations plasmatiques en glucocorticoïdes en réponse à l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), sécrétée par le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC). La confirmation de ce diagnostic se fait par l'objectivation de concentrations circulantes importantes en cortisol, un niveau d'ACTH élevé et l'augmentation du cortisol urinaire (voir plus haut les bilans biologiques).

Pourquoi une augmentation de la concentration circulante en cortisol entraînerait-elle une augmentation apparente en activité minéralocorticoïde ? Le cortisol et l'aldostérone ont une affinité identique pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes, ainsi, le cortisol à une activité « minéralocorticoïde-like ». Cependant les cellules sensibles à l'aldostérone au niveau du néphron distal (tube contourné distal, canal collecteur) sont protégées du cortisol circulant par l'enzyme 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11β-HSD<sub>2</sub>), qui transforme le cortisol en cortisone (Figure e15-2). La cortisone a une faible affinité pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes. L'activation de ces récepteurs entraîne l'activation de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase basolatérale, du co-transporteur Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sensible au thiazidiques au niveau du tube contourné distal et l'activation des canaux ENaC apicaux au niveau des cellules principales du canal collecteur (voir Figure e15-2). La mutation par perte de fonction récessive du gène *11βHSD2* entraîne une activation cortisol dépendante des récepteurs aux minéralocorticoïdes et un syndrome de sécrétion excessive apparente en minéralocorticoïdes qui provoque





**Figure e15-2** 11 $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase 2 et syndrome de sécrétion apparent en minéralocorticoïde. L'enzyme 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11 $\beta$ -HSD<sub>2</sub>) protège les cellules sensibles à l'aldostérone au niveau du néphron distal (tube contourné distal, canal collecteur) de l'activation inappropriée des récepteurs aux minéralocorticoïdes (MLR) par le cortisol. La liaison de l'aldostérone au MLR entraîne l'activation d'un co-transporteur Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sensible aux thiazidiques et du canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (ENaC des cellules principales [canal collecteur]). L'aldostérone active également la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase basolatérale et, dans une moindre mesure, le canal K<sup>+</sup> sécrétoire apical (ROMK : canal K<sup>+</sup> de la médulla externe rénale). Le cortisol a une affinité identique pour le MLR et l'aldostérone, la métabolisation du cortisol en cortisone, qui n'a pas d'affinité pour les MLR, empêche ces cellules d'être activées par le cortisol circulant. Le déficit génétique en 11 $\beta$ -HSD<sub>2</sub> ou l'inhibition de son activité entraîne le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (voir « Cas clinique 8 »).

une hypertension, une hypokaliémie, une hypercalciurie et une alcalose métabolique avec diminution de l'activité plasmatique de la rénine et une diminution de l'aldostérone. On observe des symptômes similaires en cas d'inhibition chimique de la 11 $\beta$ -HSD<sub>2</sub> par la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhizique (retrouvés dans la réglisse par exemple) et/ou la carbénoxolone.

Quand le syndrome de Cushing est secondaire à l'augmentation de la production en ACTH, l'incidence des hypokaliémies n'est que 10 p. 100 tandis qu'elle est de 70 p. 100 environ chez les patients ayant une sécrétion ectopique en ACTH alors que l'hypertension est identique dans les deux cas. L'activité de la 11 $\beta$ -HSD<sub>2</sub> rénale est diminuée chez les patients ayant une sécrétion ectopique en ACTH comparé au syndrome de Cushing, entraînant un syndrome de production excessive apparente en minéralocorticoïdes. L'hypothèse avancée est que la production beaucoup plus importante en cortisol du syndrome de production ectopique en ACTH dépasse la capacité de l'enzyme 11 $\beta$ -HSD<sub>2</sub> rénale, entraînant une activation des récepteurs aux minéralocorticoïdes rénaux par le cortisol non métabolisé (voir Figure e15-2).

Pourquoi ce patient était-il asthénique ? Le patient était profondément asthénique par l'effet combiné de l'hypokaliémie à l'augmentation de l'aldostérone. L'hypokaliémie entraîne une hyperpolarisation du muscle, altérant sa capacité à se dépolariser et à se contracter. On retrouve fréquemment une faiblesse musculaire, voire une paralysie ascendante dans les hypokaliémies sévères. L'hypokaliémie peut également entraîner une myopathie et est un facteur favorisant la rhabdomyolyse. Cependant le patient avait un taux de créatinine phosphokinase (CPK) normal. Le syndrome de Cushing est souvent associé à une myopathie proximale par atteinte des protéines due au taux excessif en cortisol.

Ce patient avait un trouble acido-basique mixte avec une alcalose métabolique et une concentration plasmatique en bicarbonates de 44 mEq/l. il avait été réalisé un gaz du sang veineux peu de temps

après son admission. Les gaz artériels et veineux sont fréquemment concordants chez les patients hémodynamiquement stables, permettant l'interprétation des troubles acidobasiques avec un gaz du sang veineux. En réponse à son alcalose métabolique, la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> devrait augmenter de 0,75 mmHg pour chaque augmentation de 1 mEq/l de bicarbonates. La P<sub>CO<sub>2</sub></sub> attendue aurait été d'environ 55 mmHg. Étant donné qu'elle est de 62 mmHg, le patient avait une acidose respiratoire surajoutée, probablement secondaire à la faiblesse du muscle respiratoire par suite de son hypokaliémie sévère et de son hypercorticisme subaigu.

Le trou anionique du patient ajusté selon le taux d'albumine était de :  $21 + [(4 - 2,8) \times 2,5] = 24$ . Ce résultat évoque une troisième étiologie d'atteinte acido-basique : une acidose métabolique à trou anionique augmenté. Le trou anionique mesuré peut augmenter en cas d'alcalose due à la fois l'augmentation des concentrations des protéines plasmatiques (alcalose hypovolémique) et l'alkalémie secondaire à la charge négative nette des protéines plasmatiques, toute deux augmentant le taux d'anions non mesurés. Cependant, ce patient n'était ni hypovolémique ni particulièrement alcalin, suggérant que ces effets jouent un faible rôle dans l'augmentation du trou anionique. L'alcalose stimule également la production d'acide lactique par activation de la phosphofructokinase et accélération de la glycolyse, malheureusement, le taux d'acide lactique n'a pas été mesuré chez ce patient. Il est intéressant de savoir que l'alcalose n'augmente le taux d'acide lactique que d'environ 1,5 à 3 mEq/l et que ce patient n'était pas particulièrement alcalin. Indépendamment de la physiopathologie sous-jacente, l'augmentation du trou anionique est ici probablement secondaire à l'alcalose métabolique étant donné que ce trou anionique était diminué à 18 après 2 jours d'hospitalisation, concomitamment de la réduction de la concentration plasmatique en bicarbonates.

Pourquoi ce patient avait-il une alcalose métabolique ? L'activation des récepteurs aux minéralocorticoïdes au niveau du néphron distal augmente l'acidification distale et la sécrétion nette d'acide. Par conséquent, l'excès d'hormones minéralocorticoïdes entraîne une alcalose métabolique résistante au sérum salé isotonique qui est majorée par l'hypokaliémie. L'hypokaliémie joue un rôle dans la génération de la plupart des alcaloses métaboliques, stimulant la production en ammonium au niveau du tubule proximal, la réabsorption tubulaire proximale en bicarbonates et l'activité de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase tubulaire distale.

#### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'urgence chez ce patient était d'augmenter sa kaliémie et sa magnésémie rapidement. Les patients hypomagnésémiques sont réfractaires à la supplémentation potassique et il est donc nécessaire de supplémenter ce patient en magnésium dans sa prise en charge initiale. Cela a été réalisé par l'administration à la fois orale et intraveineuse de K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> avec au total 240 mEq sur les premières 18 heures, 5g de sulfate de magnésium en IV ayant été associés. Plusieurs poçons de 100 ml de sérum salé isotonique contenant chacun 20 mEq ont été injectés sous surveillance du rythme cardiaque et contrôlé régulier du ionogramme plasmatique, le KCl en IV doit être administré dans du sérum salé isotonique étant donné que le glucosé peut augmenter les sécrétions d'insuline et majorer l'hypokaliémie.

Ce cas clinique illustre la difficulté dans la prédiction du déficit en K<sup>+</sup> chez les patients hypomagnésémiques. En l'absence d'une redistribution anormale en K<sup>+</sup>, le déficit total est corrélé à la kaliémie qui diminue d'approximativement 0,27 mM pour chaque 100 mmol de diminution du stock totale en K. Cela suggère un déficit d'environ 650 mEq de K<sup>+</sup> chez ce patient avec sa kaliémie initiale de 1,7 mEq/l. Cependant, l'alkalémie induit un déplacement intracellulaire modéré du K<sup>+</sup> de telle sorte que la kaliémie chez ce patient n'était pas le meilleur indicateur du déficit en potassium. Indépendamment de la physiopathologie sous-jacente, la surveillance rapprochée de la kaliémie est essentielle au cours des hypokaliémies sévères afin d'adapter la supplémentation et éviter la surcorrection.

La prise en charge du syndrome de Cushing de ce patient et de la sécrétion ectopique en ACTH était compliquée par le problème respiratoire. Le pronostic des patients ayant une sécrétion ectopique en ACTH dépend de l'histologie de la tumeur et de la présence ou non de

métastases à distance. Ce patient avait un pronostic particulièrement défavorable avec de multiples métastases de ce carcinome pulmonaire à petites cellules qui échappait au traitement. D'autres patients ayant une sécrétion ectopique en ACTH secondaire à des néoplasies isolées moins agressives, la plupart du temps, des carcinomes bronchiques, ont un bien meilleur pronostic. Sans résection chirurgicale efficace de la tumeur primitive, la prise en charge de ce syndrome peut inclure la surrenalectomie ou un bloc age de la sécrétion surrénalienne par traitement médical.

### CAS CLINIQUE 9

Un patient de 22 ans, stuporeux, est hospitalisé, il a été décrit récemment comme ayant un comportement anormal. Ses amis indiquent qu'il sort d'une rupture sentimentale et a menacé de se suicider. Il a également un antécédent de consommation excessive d'alcool, mais ses amis ne sont pas au courant de sa consommation récente. Le patient est obnubilé au moment de son admission, il n'a pas de signe de déficit neurologique focal. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le bilan biologique réalisé est le suivant :

Na <sup>+</sup>	140	mEq/l
K <sup>+</sup>	5	mEq/l
Cl <sup>-</sup>	95	mEq/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10	mEq/l
Glucose	125	mg/dl
Urée	15	mg/dl
Créat	0,9	mg/dl
Ca <sup>2+</sup> ionisé	4,0	mg/dl
Osmolalité plasmatique	325	mOsm/kg H <sub>2</sub> O

Le bilan urinaire retrouve une cristallurie avec des cristaux en forme d'aiguilles et carrés.

### ■ APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Ce patient se présente avec des manifestations neurologiques et une histoire récente de modification du comportement suggérant une prise de toxiques. Le trou anionique est particulièrement élevé à 35 mEq/l. Le  $\Delta$ TA de 25 est bien supérieur au  $\Delta$ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> de 15. Le fait que ces deux gradients soient très différents suggère que le trouble acido-basique de ce patient est mixte : une acidose métabolique à trou anionique augmenté et une alcalose métabolique. L'alcalose métabolique dans ce cas peut être secondaire aux vomissements, cependant l'élément le plus utile dans les résultats biologiques est le trou osmolaire qui est augmenté. Le trou osmolaire de 35 (différence entre l'osmolalité mesurée et calculée de 325 - 292) à la lumière de l'acidose métabolique à trou anionique augmenté est évocateur d'une osmole active plasmatique. Une différence de plus de 10 mOsm/kg suggère qu'il existe une osmole indosée. Dans les différents toxiques osmotiquement actifs, il y a l'éthylène glycol, le diéthylèneglycol, le méthanol et le propylène glycol.

Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans l'interprétation du trou anionique et du trou osmolaire car il y a des diagnostics différentiels à l'ingestion d'alcool toxique. En premier, les osmoles neutres non mesurées peuvent s'accumuler en cas d'acidose lactique et d'acidocétose, par exemple un trou osmolaire augmenté n'est pas spécifique d'une acidose à trou anionique augmenté associée à une ingestion d'alcool toxique. Deuxièmement, les patients peuvent avoir métabolisé le toxique ingéré, dans ce cas ils auront un trou osmolaire normal mais un trou anionique augmenté, c'est-à-dire que l'absence de trou osmolaire augmenté n'élimine pas le diagnostic d'ingestion d'alcool toxique. Troisièmement, l'opposé peut être observé chez le patient qui se présente peu de temps après l'ingestion du toxique (c'est-à-dire qu'il a un trou osmolaire augmenté alors que le trou anionique est quasi normal). Enfin, il faut également prendre en compte la co-ingestion d'éthanol qui peut augmenter le trou osmolaire et diminuer le métabolisme de l'alcool toxique par compétition inhibitrice

au niveau de l'alcool déshydrogénase (voir plus loin), diminuant ainsi l'augmentation du trou anionique.

L'éthylène glycol est fréquemment accessible dans l'antigel et certains solvants et peut être ingéré accidentellement ou au cours d'une tentative de suicide. La métabolisation de l'éthylène glycol par l'alcool déshydrogénase entraîne des acides tels que le glycéraldéhyde, l'acide glycolique et l'acide oxalique. Les premiers symptômes neurologiques de ces intoxications miment l'état d'ébriété et peuvent rapidement évoluer vers un véritable coma. Le retard dans la prise en charge est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité dans les empoisonnements par alcool toxique. Au niveau des reins, on retrouve une atteinte tubulaire aiguë avec des dépôts de cristaux d'oxalate de calcium dans les cellules épithéliales tubulaires. L'œdème cérébral est fréquent avec parfois des inclusions de cristaux dans le cerveau qui sont irréversibles.

La survenue d'une cristallurie est typique de l'intoxication à l'éthylène glycol, des cristaux à la fois en forme d'aiguilles monohydratées et de carrés d'oxalate de calcium dihydratés peuvent être retrouvés dans les urines au fur et à mesure que l'intoxication évolue. L'oxalate circulant peut chélater le calcium, diminuant le calcium ionisé comme dans ce cas clinique.

Les intoxications à l'éthylène glycol doivent être confirmées par la mesure de l'éthylène glycol plasmatique. Cependant, la prise en charge doit être débutée immédiatement sans attendre ses résultats, étant donné l'engagement du pronostic vital. Si le traitement peut être débuté sans arrière-pensée dans les cas où l'ingestion est connue ou vue par des témoins, c'est malheureusement rarement le cas. Le traitement doit donc être débuté chez des patients ayant une acidose métabolique sévère à trou anionique augmenté et trou osmolaire augmenté. Les autres présentations cliniques telles que l'hypocalcémie et l'insuffisance rénale aiguë avec cristallurie peuvent apporter un complément au diagnostic dans l'urgence et permettre un traitement empirique.

### ■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Étant donné que les quatre osmoles actives secondaires à des alcools toxiques - éthylène glycol, diéthylène glycol, méthanol et propylène glycol - sont métabolisés par l'alcool déshydrogénase afin de produire leurs dérivés toxiques, l'inhibition compétitive de cette enzyme clef sera la base du traitement de ces quatre intoxications. Le plus puissant inhibiteur de l'alcool déshydrogénase et traitement de choix dans ce cas-là est le fomépipzole (4-méthylpyrazole). Le fomépipzole doit être administré par voie IV avec une dose de charge de 15 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 12 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 doses puis 15 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à ce que le taux d'éthylène glycol soit inférieur à 20 mg/dl et que le patient soit asymptomatique avec un pH normal. Les autres traitements essentiels dans la prise en charge des intoxications aux alcools toxiques sont l'hydratation par du sérum salé isotonique, la thiamine, la pyridoxine, le folate, le bicarbonate de sodium et l'hémodialyse. L'hémodialyse est utile pour éliminer à la fois l'alcool toxique et ses métabolites, mais également le fomépipzole injecté, qui nécessite des ajustements fréquents de doses. Le lavage gastrique, les vomissements provoqués et l'utilisation d'un charbon activé sont utiles uniquement dans les 30 à 60 minutes après l'ingestion du toxique. Quand le fomépipzole n'est pas accessible, l'éthanol, qui a une affinité 10 fois plus importante envers l'alcool déshydrogénase que les autres alcools, peut se substituer au traitement et est relativement efficace. L'éthanol doit être administré en IV afin d'obtenir une concentration plasmatique de 22 mEq/l (100 mg/dl). L'effet indésirable de l'éthanol est que l'obnubilation qui suit son administration s'ajoute souvent aux effets neurologiques de l'éthylène glycol. De plus, en cas d'hémodialyse, le débit d'injection de l'éthanol doit être augmenté car il est rapidement dialysé. En général l'hémodialyse est indiquée chez tous les patients ayant une intoxication à l'éthylène glycol et un pH artériel inférieur à 7,30 ou un trou osmolaire supérieur à 20 mOsm/kg d'eau.

### LECTURES COMPLÉMENTAIRES

DuBose TD Jr. Acid-base disorders. In : B Brenner. Brenner and Rector's the kidney, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008.

DuBose TD Jr. A 42-year-old woman with flaccid paralysis. Am J Kidney Dis, 2009, 54 : 965.

- DuBOSE TD Jr. Acidosis and alkalosis. *In* : DL Long et al. Harrison's principles of internal medicine, 18<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
- KRAUT JA, KURTZ I. Toxic alcohol ingestions : clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 : 208.
- KRAUT JA, KURTZ I, MADIAS NE. Serum anion gap : its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 : 162.
- MOUNT DB. Fluid and electrolyte disorders. *In* : DL Long et al. Harrison's principles of internal medicine, 18<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
- MOUNT DB, KRAHN TA. Hyponatremia : case vignettes. *Semin Nephrol*, 2009, 29 : 300.
- MOUNT DB, ZANDI-NEJAD K. Disorders of potassium balance. *In* : B Brenner. Brenner and Rector's the kidney. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008 : 547-558.
- PERIANAYAGAM A et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 : 331.
- SCHRIER RW et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 2099.