

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2107

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CAMBURI Stéphanie

HYPOKALIEMIES : DIAGNOSTIC, TRAITEMENTS ET CONSEILS

9 Décembre 2015

Directeur de thèse : Professeur Gérard CAMPISTRON

JURY

Président : Professeur Gérard CAMPISTRON
1^{er} assesseur : Docteur Noël AMOUROUX
2^{ème} assesseur : Docteur Claude PHILIBERT

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUTMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Mr le Professeur Gérard Campistron : Professeur de physiologie, qui a accepté mon sujet de thèse et qui m'a dirigée tout au long de ce travail pendant quelques petites années.

A Mr le Docteur Noël Amouroux : Chargé de cours à la faculté de Pharmacie de Toulouse, Pharmacien d'officine, Pharmacien attaché au Centre Anti-Poison de Toulouse, Pharmacien-chef des Sapeurs-Pompiers, de m'avoir guidée et d'avoir été très disponible, d'avoir été un maître de stage extraordinaire et de m'avoir fait aimer l'exercice en officine. Je vous serais toujours reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Mme Claude Philibert : Pharmacien biologiste, de m'avoir soutenue et d'avoir été disponible pour ce travail mais aussi pour tout votre soutien. Je vous serais toujours reconnaissante. Merci d'être présente pour moi.

Aux équipes médicales rencontrées à l'hôpital :

Au Docteur Hélène Berthoumieux : Sans vous, je n'aurais pas eu l'idée de ce sujet de thèse.

Au BRR de Ranguel, la Neuro 41 à Ranguel, la Rhumatologie à Purpan, la Médecine interne et HTA à Ranguel.

A mes proches :

A mes parents : Ces années d'études et ce travail n'auraient jamais été possibles sans votre indéfectible soutien et votre amour. Merci d'avoir été à mes côtés dès ma première année d'étude, pendant mes révisions avant mes concours et puis ensuite pour mes autres révisions et mes examens. Merci de m'avoir concocté mes petits plats de la semaine lors de mes premiers départs de la maison, le dimanche. Merci de m'avoir permis d'étudier durant toutes ces années. Merci d'être toujours présents.

A Mr Christian Richomme : Sans vous, je n'aurais jamais pu présenter le concours de première année. Merci d'avoir eu la patience et le savoir-faire pour m'apprendre les mathématiques, la physique, la biophysique, la chimie et la biochimie (sans oublier l'unité !). Vous m'avez également appris la rigueur dans ces disciplines. Je vous en remercie infiniment. Cela m'a servi tout au long de mes études.

A mes autres proches : Merci pour tout ce que vous faites, votre soutien au quotidien.

A mes amis : Merci d'être toujours présents.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	11
<u>I – LE POTASSIUM</u>	12
<u>I.1- Un minéral important pour la vie</u>	12
I.1.A- Les sources de potassium	12
I.1.B- Rôle du potassium dans l'organisme	14
<u>I.2- Le métabolisme du potassium dans l'organisme</u>	16
I.2.A- Absorption et répartition du potassium dans l'organisme	16
I.2.A.a- Les éléments favorisant l'entrée de potassium dans la cellule	17
I.2.A.b- Les éléments favorisant la sortie de potassium de la cellule	18
I.2.B- Quelques éléments de physiologie rénale	18
I.2.B.a- Anatomie et physiologie rénale	18
I.2.B.b- Rôle des reins dans l'homéostasie du milieu intérieur	24
I.2.B.c- Les autres rôles du rein	28
I.2.B.d- Les étapes de l'élaboration de l'urine	33
<i>I.2.B.d.α- La filtration glomérulaire</i>	33
<i>I.2.B.d.β- La traversée tubulaire</i>	35
<i>I.2.B.d.γ- L'excrétion urinaire</i>	39
I.2.C- Le comportement rénal du potassium	39
<u>II – LES DYSKALIEMIES</u>	44
<u>II.1- Exploration des dyskaliémies</u>	44
II.1.A- Le bilan de base ²	44
II.1.B- Le bilan réalisé par les services de néphrologie	45
II.1.C- La recherche d'une tubulopathie	47

<u>II.2- Les hyperkaliémies</u>	47
II.2.A- Définition	47
II.2.B- Signes cliniques ⁴	48
II.2.B.a- Signes neuromusculaires	48
II.2.B.b- Signes cardiaques	48
II.2.C- Etiologies	49
II.2.C.a- Les hyperkaliémies par défaut d'excrétion rénale du potassium ..	50
II.2.C.b- Les hyperkaliémies par transfert cellulaire	51
II.2.D- Traitement	51
<u>II.3- Les hypokaliémies</u>	52
II.3.A- Définition	52
II.3.B- Signes cliniques	52
II.3.B.a- Signes neuromusculaires	52
II.3.B.b- Signes cardiaques	52
II.3.B.c- Signes de l'atteinte rénale	54
II.3.C- Etiologies	54
II.3.C.a- La carence d'apport	54
II.3.C.b- Les hypokaliémies d'origine digestive	55
II.3.C.c- Les hypokaliémies d'origine rénale	56
II.3.C.d- Les hypokaliémies de transfert	58
II.3.C.e- Les hypokaliémies dues aux xénobiotiques	58
II.3.D- Traitement	75

III – HYPOKALIEMIES LIEES A DES MALADIES

RARES

<u>III.1- Hyperaldostéronismes primaires</u>	80
III.1.A- L'adénome de Conn	82
III.1.B- L'hyperplasie bilatérale des surrénales	82
III.1.C- L'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone	82

<u>III.2- Pseudo-hyperaldostérismes</u>	84
III.2.A- Le syndrome d'Excès Apparent de Minéralocorticoïdes	84
III.2.B- Le syndrome de Cushing	85
III.2.C- Le syndrome de Liddle	86
III.2.D- L'hyperplasie congénitale des surrénales	87
<u>III.3- Les tubulopathies hypokaliémiantes</u>	88
III.3.A- Le syndrome de Gitelman	89
III.3.A.a- Symptomatologie	89
III.3.A.b- Biologie	89
III.3.A.c- Génétique et physiopathologie	90
III.3.A.d- Diagnostic	90
III.3.A.e- Traitement	91
III.3.B- Les syndromes de Bartter	91
III.3.B.a- Biologie	92
III.3.B.b- Le syndrome de Bartter néonatal	92
III.3.B.c- Le syndrome de Bartter classique ou type III	94
III.3.B.d- Le syndrome de Bartter avec surdité de perception (type IV)	94
III.3.B.e- Le syndrome de Bartter type V	95
III.3.C- Acidoses tubulaires	95
III.3.C.a- Acidoses tubulaires distales (type 1)	96
III.3.C.b- Acidoses tubulaires proximales (type 2)	97
III.3.C.c- Acidose tubulaire mixte (type 3)	98
III.3.D- Les syndromes de Fanconi	98
III.3.E- Hypokaliémie de transfert ou maladie de Westphall	99
 <u>CONCLUSION</u>	 100
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 101
 <u>ANNEXE</u>	 111

Liste des abréviations

ACTH : Adréno-Cortico-Tropic Hormon ou hormone corticotrope

ADH : Hormone antidiurétique ou vasopressine

ADP : Adénosine Di Phosphate

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ADN : Acide Désoxy Ribonucléique

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARN : Acide Ribo Nucléique

CMV : Cytomégalovirus

CPK : Créatine Phospho Kinase

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EPO : ErythroPOïétine

GTTK : Gradient Trans Tubulaire de potassium

HTA : HyperTension Artérielle

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IGF : Insulin-like Growth Factor

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

KCC : K (potassium) Cl (Chloride) Co-transporter

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NO : Monoxyde d'azote

PTH : Parathormone

RGO : Reflux Gastro Oesophagien

$Q_{Osm\ TCC}$: Flux osmolaire dans le TCC

Q_{TCC} : Flux hydrique dans le Tubule Contourné Cortical

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

SNC : Système Nerveux Central

TCC : Tubule Contourné Cortical

TCP : Tubule Contourné Proximal

TD : Tubule Distal

TP : Tubule Proximal

VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : La pompe Na/K ATPase ¹⁹	15
Figure 2 : L'appareil urinaire ²²	19
Figure 3 : Coupe longitudinale d'un rein ²⁹	20
Figure 4 : Structure du néphron ²⁶	21
Figure 5 : Schématisation d'un néphron ²⁷	21
Figure 6 : Anatomie et vascularisation rénale ²⁷	24
Figure 7 : Les secteurs de l'organisme ²⁸	25
Figure 8 : La vitamine D dans l'organisme ³⁰	28
Figure 9 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) ³¹	30
Figure 10 : Les traitements de compensation de l'insuffisance rénale chronique	32
Figure 11 : Technique de prélèvement des gaz du sang ³⁵	47
Figure 12 : ECG normal et modifications de l'ECG avec une hyperkaliémie croissante ²⁹	49
Figure 13 : ECG normal et modifications de l'ECG avec une hypokaliémie croissante ²⁹	53
Figure 14 : Exploration d'une dyskaliémie ⁴	54
Figure 15 : Etiologies des hypokaliémies d'origine rénale ⁴	56
Figure 16 : La transmission des maladies génétiques ⁸⁶	79
Figure 17 : Diagnostic étiologique d'hypokaliémie évoluant dans un contexte familial ⁵⁷	80
Figure 18 : Voies de synthèse de l'aldostérone et du cortisol ⁵⁷	83

INTRODUCTION

Tout au long de la vie, chacun d'entre nous peut être confronté à une hypokaliémie. Souvent, celle-ci est aiguë et s'explique par le contexte mais, dans certains cas elle peut devenir chronique. C'est ce que j'ai pu observer lors de mes différents stages hospitaliers en 5^{ème} année et lors de mon stage officinal en 6^{ème} année. Le potassium est un minéral auquel on ne porte guère d'attention (sauf dans les cas de dyskaliémies aiguës) mais il est le cation intracellulaire de l'organisme le plus abondant.

De ce fait, il est indispensable à son bon fonctionnement. L'alimentation occidentale n'apporte pas assez de potassium et elle est trop riche en chlorure de sodium. En effet, un apport suffisant en potassium et un apport moindre en chlorure de sodium protégeraient le système cardiovasculaire sauf en présence d'hyperkaliémie.

Une concentration intracellulaire normale de potassium permet de maintenir une croissance et une division cellulaire normales ainsi que les synthèses de protéines et d'ADN.

Une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L peut avoir de nombreuses conséquences sur le fonctionnement de tous les muscles, en particulier au niveau du cœur. Lorsque l'hypokaliémie est modérée, le patient se plaint de douleurs musculaires, de crampes et une fatigue inhabituelle peut se manifester. Le risque est surtout important lorsque la kaliémie est inférieure à 2,5 mmol/L et il est majoré si le patient présente des facteurs de risque cardiaque (arythmie, digitaliques). Des épisodes de paralysie peuvent survenir en cas d'hypokaliémie profonde.

Les hypokaliémies peuvent avoir de nombreuses causes : carence d'apport, perte digestive, perte rénale, transfert cellulaire, prise de xénobiotiques.

De nombreux médicaments (notamment les diurétiques et les laxatifs) peuvent provoquer une hypokaliémie. Lorsque le patient prend des médicaments potentiellement hypokaliémisants et qu'il a une dyskaliémie, le clinicien doit être vigilant.

Les hypokaliémies peuvent être également héréditaires. Elles ont alors une origine génétique. Un épisode de paralysie peut permettre le diagnostic.

I – LE POTASSIUM

I.1- Un minéral important pour la vie

I.1.A- Les sources de potassium

Le potassium est un minéral, dont le rôle est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il n'est pas synthétisé dans les cellules mais apporté par des sources alimentaires variées. On le trouve aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal. On en trouve dans les fruits et les légumes, aussi bien frais, que secs, mais aussi dans le chocolat noir.

Les aliments riches en potassium seront à conseiller à des personnes en situation d'hypokaliémie ou à des personnes susceptibles de l'être comme les sportifs. A l'inverse, les personnes en situation d'hyperkaliémie doivent restreindre leurs apports en potassium, en particulier en cas d'insuffisance rénale. Une autre source inattendue de potassium est représentée par les sels de régime comme le sel de Bouillet® par exemple. Ne contenant pas de sodium, ceux-ci sont conseillés en cas d'hypertension artérielle en remplacement du sel de table. En effet, la surconsommation de sodium très fréquente dans les pays industrialisés, que ce soit dans l'alimentation traditionnelle ou dans des plats industriels, représente une cause majeure d'hypertension artérielle. Le sodium augmente le volume sanguin (volémie) et donc, la pression artérielle.

Tableau I : Teneur en potassium de quelques boissons¹³

Boissons	Teneur en Potassium (mg/L)
Vin	1040
Coca Cola®	520
Jus de Citron	170
Jus de fruits	100-200
Lait frais	100
Eau d'Evian®	1

Tableau II : Teneur en potassium de quelques aliments¹³

Aliments	Teneur en potassium (mg/100g)	
<i>Viandes</i>	Bœuf, Mouton, Veau	300
	Cheval, Porc	160
<i>Poissons</i>	Sardines (huile)	510
	Aiglefin	314
<i>Fromages, Laitages, Œufs</i>	Yaourt	135
	Jaune d'Œuf	100
<i>Légumes</i>	Champignon	520
	Carotte, Chou-fleur	300
	Tomate	280
	Haricots verts frais	260
	Concombre	140
	Haricots verts en conserve	120
<i>Féculents</i>	Lentilles	1200
	Pois cassés	930
	Pomme de terre	500
	Riz, Pain blanc	100
<i>Fruits</i>	Abricot sec cuit	1600
	Amande	800
	Raisin sec	700
	Datte	650
	Noisette, Noix	600
	Banane	380
	Groseille	280
	Cerise, Prune	250
	Pêche	230
	Framboise	178
	Poire	130
	Pomme	110
<i>Produits sucrés</i>	Chocolat au lait	420
	Biscuit sec	200
	Crème glacée	150
	Miel	5

Les apports quotidiens de potassium par l'alimentation varient de 50 à 150 mmol par jour chez un sujet normal. Les estimations, selon diverses études, situent l'apport alimentaire quotidien moyen en Europe entre 2,7 et 4,1 grammes ; chez les forts consommateurs, celui-ci atteint entre 4,2 et 5,5 grammes. Ces estimations incluent un apport éventuel par des compléments alimentaires, ce qui représenterait 5 % de l'apport total⁹.

I.1.B- Rôle du potassium dans l'organisme

Le potassium aurait un intérêt dans la prévention de l'HTA et des calculs rénaux. Il aurait également des propriétés antalgiques et anti-œdémateuses¹⁰.

La concentration intracellulaire élevée en potassium permet de maintenir un bon fonctionnement cellulaire, grâce au potentiel transmembranaire. En effet, 98 % du potassium se trouve à l'intérieur de la cellule tandis que 2 % sont dans la matrice extracellulaire. Le potentiel de repos est surtout déterminé par le mouvement du potassium de part et d'autre de la membrane cytoplasmique. Il est de l'ordre de -90 mV¹³ pour le potassium et il est nécessaire à la polarisation normale de la cellule.

Ce potentiel transmembranaire intervient dans les phénomènes de contraction musculaire et de conduction nerveuse. En effet, le potassium est surtout présent dans les cellules musculaires lisses, dans les cellules des muscles striés et dans les cellules du muscle cardiaque. Une modification de ce potentiel se manifesterait par une grande variété de symptômes, allant de la simple crampe pouvant être très douloureuse à des troubles cardiaques mettant en jeu le pronostic vital. Ce sont ces troubles cardiaques qui font toute la gravité des dyskaliémies.

L'organisme régule le rapport des concentrations de part et d'autre de la membrane cytoplasmique, c'est le rapport kaliémie/kalicytie. La kaliémie est définie comme la concentration plasmatique de potassium. La kalicytie représente la concentration intracellulaire de potassium. Le potentiel de repos dépend essentiellement de ce rapport⁴. Lorsqu'il y a une dyskaliémie, un électrocardiogramme permet d'évaluer ce rapport.

L'élément clé du maintien du potentiel de repos transmembranaire est la pompe Sodium/Potassium ATPase (Na/K ATPase). Elle permet le maintien du gradient de concentration de sodium et de potassium de part et d'autre des membranes plasmiques. La pompe permet l'échange de trois ions sodium expulsés vers l'extérieur

contre deux ions potassium captés à l'intérieur de la cellule. C'est l'hydrolyse de l'ATP, molécule énergétique de l'organisme libérant une molécule d'ADP et un phosphate inorganique, qui fournit l'énergie nécessaire à ces transports. En effet, ces échanges ont besoin d'énergie car ils se font dans le sens contraire des gradients de concentration : le potassium rentrera dans la cellule où il est déjà fortement concentré.

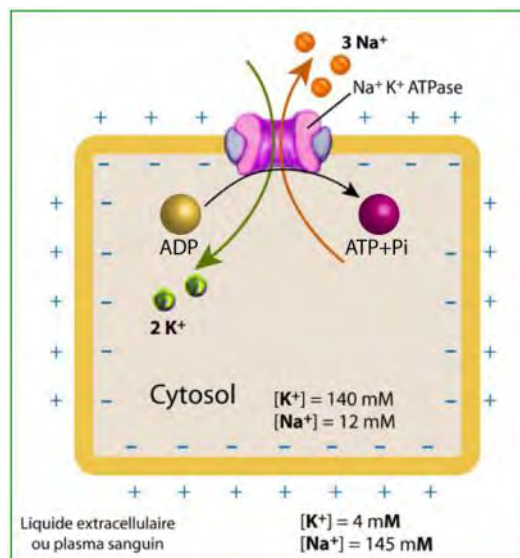


Figure 1 : La pompe Na/K ATPase¹⁹

Les gradients de sodium et de potassium ainsi générés et maintenus sont nécessaires à différentes fonctions cellulaires :

- La régulation du volume cellulaire qui est liée à l'entrée de sodium dans la cellule. Cela influe sur l'état d'hydratation par la répartition de l'eau dans l'organisme.
- La régulation du pH cellulaire avec le mouvement des ions hydrogène (H⁺).
- La transmission du signal vers le système nerveux par l'existence du potentiel de repos transmembranaire.
- Le transport de nutriments grâce au bon fonctionnement cellulaire.

Une concentration intracellulaire normale de potassium permet également de maintenir une croissance et une division cellulaire normales ainsi que les synthèses de protéines et d'ADN.

Selon une étude récente réalisée auprès de 101 945 personnes réparties dans 17 pays, un taux élevé de potassium urinaire est associé à une diminution du risque cardiovasculaire¹⁸.

I.2- Le métabolisme du potassium dans l'organisme

I.2.A- Absorption et répartition du potassium dans l'organisme

L'absorption du potassium se fait au niveau de l'intestin grêle. Cette absorption est totale.

L'homéostasie du potassium se fait grâce à deux ensembles de mécanismes régulateurs. Un premier ensemble contrôle la répartition au niveau des compartiments liquidiens avec la participation de facteurs hormonaux et non hormonaux. Un second ensemble ajuste les sorties rénales et coliques de manière à conserver une valeur identique pour les sorties et pour les apports. Les sorties coliques jouent un rôle mineur dans l'excrétion du potassium, sauf dans le cas de certaines pathologies (stade terminal de l'insuffisance rénale, diarrhées). Elles ne constituent que 5 à 10 % du potassium ingéré puisque 90 % du potassium ingéré est excrété par le rein.

Même si les apports en potassium varient d'un repas à l'autre, la kaliémie est maintenue constante en situation physiologique normale. Dans les 15 à 30 minutes qui suivent un repas, plus de 70 % du potassium ingéré va être transféré dans les cellules³⁴.

Le potassium est très inégalement réparti dans l'organisme. En effet, 98 % du stock potassique est retrouvé dans la cellule. La concentration intracellulaire de potassium est de l'ordre de 120 à 150 mmol/L d'eau cellulaire, c'est la kaliémie. Le potassium est le principal cation intracellulaire. Les cellules où l'on retrouve le plus de potassium sont les cellules musculaires, les hépatocytes, les hématies (globules rouges). Ce dernier élément cellulaire peut être à l'origine de ce que l'on appelle les fausses hyperkaliémies ou pseudo-hyperkaliémies. En effet, lors d'un prélèvement sanguin, la pose d'un garrot (surtout de manière prolongée) ou le « pompage » de la main peut entraîner une hémolyse (lyse des hématies) et donc une libération du potassium intra-érythrocytaire faisant augmenter artificiellement la kaliémie. C'est ainsi qu'il est recommandé en pratique clinique d'effectuer ce prélèvement sans garrot. Ce geste est parfois problématique chez des personnes ayant des veines difficiles à ponctionner (petites veines, veines sclérosées, état de déshydratation).

Seulement 2 % du potassium est retrouvé au niveau extracellulaire, la concentration y est alors de l'ordre de 3,5 à 5 mmol/L, c'est la kaliémie. Le maintien de la kaliémie entre ces deux valeurs est une nécessité physiologique vitale.

Le contenu en potassium de tout l'organisme peut être déterminé par des méthodes isotopiques, rarement mises en œuvre. En effet, les résultats sont d'une interprétation délicate en raison de la dispersion des données obtenues et de la grande variation inter-individuelle.

I.2.A.a- Les éléments favorisant l'entrée de potassium dans la cellule

L'insuline stimule l'entrée de sodium dans la cellule en agissant sur la pompe Na^+/H^+ ATPase. L'élévation du sodium intracellulaire va induire sa sortie vers le milieu extracellulaire et une entrée de potassium par l'intermédiaire de la pompe Na/K ATPase.

Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) vont agir sur la pompe Na/K ATPase et favorisent l'entrée de potassium dans la cellule.

L'utilisation de ces deux classes thérapeutiques, en réanimation par exemple, expose à un risque d'hypokaliémie aiguë. Un cas clinique d'une hypokaliémie de transfert due à la perfusion de noradrénaline chez un patient traumatisé crânien de 16 ans a été ainsi rapporté³³. La prévention de cet effet secondaire (hypokaliémie de transfert) se fait par une surveillance régulière de la kaliémie, une surveillance électrocardioscopique et la mise en place d'une perfusion intraveineuse de potassium. De plus, il existe un risque d'hyperkaliémie ou d'hypokaliémie de rebond lors de l'arrêt de ces traitements.

Les β -mimétiques (salbutamol) stimulent l'entrée cellulaire de potassium et leur utilisation peut provoquer une hypokaliémie.

Des situations d'hyperthyroïdie peuvent aussi provoquer une hypokaliémie de transfert plus ou moins sévère. Ces situations se révèlent par l'apparition d'une faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie³⁴. Ce sont les paralysies thyrotoxiques hypokaliémiques. Ce type de paralysie régresse avec le traitement de la dysthyroïdie.

L'intoxication à la chloroquine provoque souvent une hypokaliémie de transfert.

La paralysie périodique hypokaliémique ou maladie de Westphall est une maladie d'origine génétique. Elle se manifeste par une paralysie d'apparition progressive pouvant évoluer jusqu'à la quadriplégie. L'hypokaliémie a deux origines : un transfert cellulaire et un débit de potassium anormal dans le néphron.

Les situations d'alcalose peuvent provoquer aussi une entrée de potassium dans la cellule. Conjuguée à un débit de potassium élevé dans le néphron, une hypokaliémie apparaît et reste entretenue en situation d'alcalose chronique.

I.2.A.b- Les éléments favorisant la sortie de potassium de la cellule

La pose d'un garrot lors d'un prélèvement sanguin provoque une lyse des globules rouges. C'est la pseudo-hyperkaliémie.

Les destructions cellulaires comme lors des rhabdomyolyses (lyse des muscles), lors d'un écrasement musculaire (crush syndrom), lors de la survenue de brûlures étendues, d'une lyse tumorale ou encore d'un saignement digestif abondant, entraînent une fuite de potassium hors de cellules. Le rein doit normalement s'adapter et éliminer le potassium en excès, mais ces situations se compliquent souvent d'un état de choc qui diminue les capacités adaptatives du rein.

Une acidose minérale aiguë provoque une hyperkaliémie. En effet, les ions hydrogène et les ions chlorure seront en excès dans l'espace extracellulaire. L'ion hydrogène peut entrer dans la cellule, ce qui va imposer la sortie de l'ion potassium pour respecter l'électroneutralité. Par contre, l'ion chlorure ne peut pas entrer dans la cellule.

Lors d'une acidose métabolique (acidose lactique), il n'y a pas d'hyperkaliémie. En effet, le proton entre dans la cellule avec l'anion qui l'accompagne. L'électroneutralité étant ainsi respectée, il n'y a pas de sortie de potassium de la cellule.

La digitaline et les β -bloquants inhibent la pompe Na/K ATPase, favorisant ainsi une sortie cellulaire de potassium.

La paralysie périodique familiale de Gamstorp donne un tableau clinique semblable à la maladie de Westphall, à l'exception d'une hyperkaliémie au lieu d'une hypokaliémie. Cette hyperkaliémie est due à un transfert cellulaire.

I.2.B- Quelques éléments de physiologie rénale

I.2.B.a- Anatomie et physiologie rénale

Les reins sont des organes pairs, situés dans la cavité abdominale, en position rétro-péritonéale basse. Ils sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau de la douzième vertèbre dorsale jusqu'à la seconde vertèbre lombaire. Chaque rein,

de couleur rouge-brun, mesure environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Ils ont la forme d'un haricot. Ils sont surmontés chacun par une glande surrénale produisant différentes hormones. Ces glandes font partie du système endocrinien.

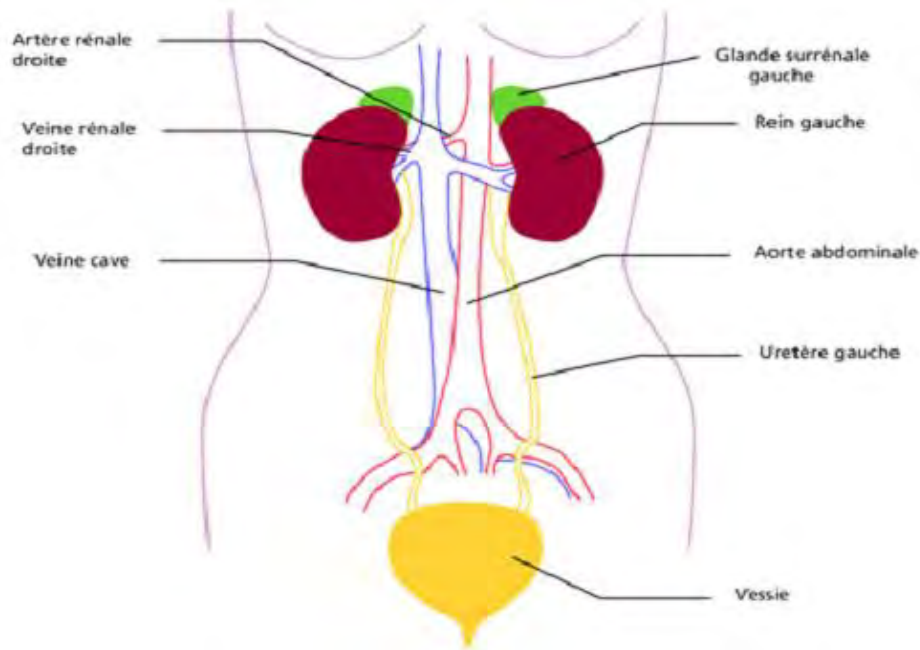


Figure 2 : L'appareil urinaire²²

Le rôle des reins est la filtration du sang, avec la production d'urine qui sera collectée dans la vessie grâce aux deux uretères avant d'être émise à l'extérieur du corps lors de la miction grâce à l'urètre. Cet urètre est court chez la femme et long chez l'homme.

Chaque rein est entouré par la capsule rénale. Le parenchyme rénal se divise en une zone corticale accolée à la capsule rénale et une zone profonde, la zone médullaire. Le parenchyme se divise en plusieurs lobes.

La capsule périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et les bassinets.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Chaque rein contient entre 400 000 à 1,3 millions de néphrons. Les néphrons sont répartis en masses tissulaires, que l'on appelle les pyramides de Malpighi.

La partie corticale contient la zone de filtration de tous les néphrons, et contient l'essentiel des zones d'échanges des néphrons dits courts ou corticaux (85% des néphrons). Cette partie corticale s'étend de la capsule conjonctive à une ligne passant par la base des pyramides de Malpighi. Elle se subdivise en une partie sous-capsulaire où il n'y a pas de corpuscules de Malpighi (*cortex corticis*) et en une partie riche en corpuscules de Malpighi (le cortex sous-jacent ou labyrinthe).

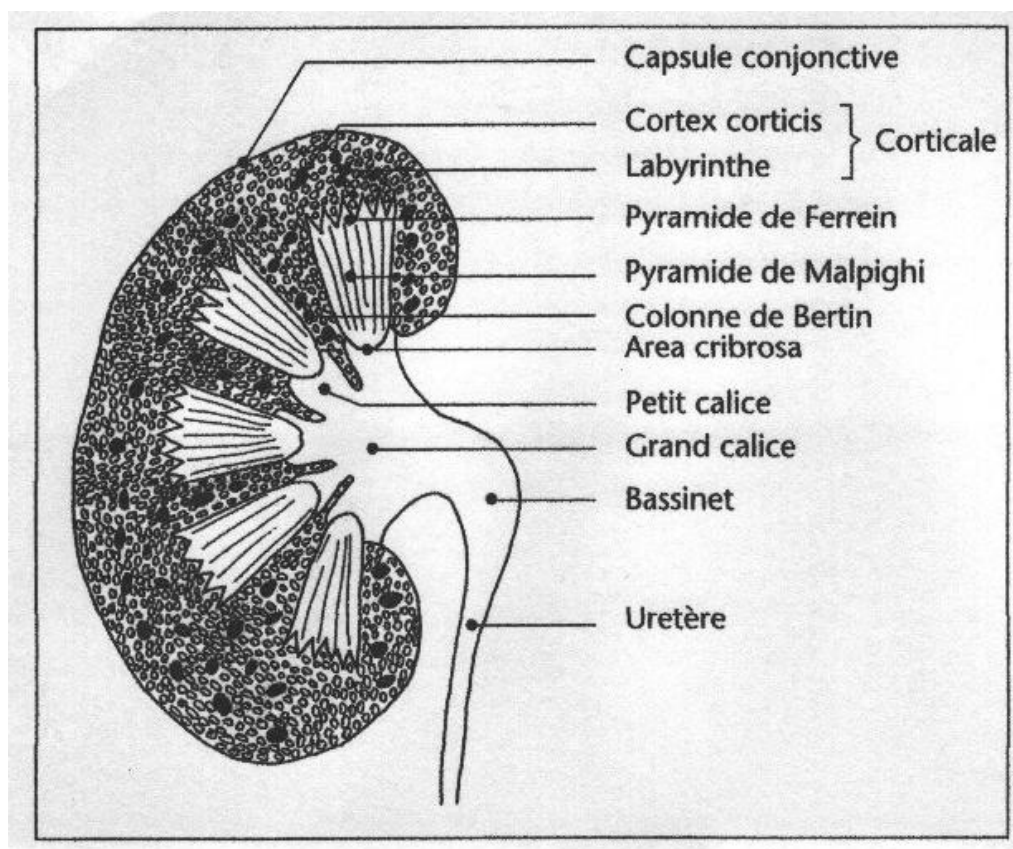


Figure 3 : Coupe longitudinale d'un rein²⁹

La partie médullaire contient les zones d'échanges des néphrons dits longs ou juxta-médullaires (15% des néphrons) ainsi que l'ensemble des canaux collecteurs. Elle s'étend de la base des pyramides jusqu'aux papilles. Chaque rein contient entre 10 et 15 pyramides, ayant un aspect strié longitudinal en coupe frontale. Chaque pyramide a une base, qui est surmontée par de fins prolongements à sommets externes, les pyramides de Ferrein. Elle se termine par une papille s'abouchant à un calice. Chaque papille est percée de 15 à 20 petits pertuis, ce qui forme l'*area cribrosa*. Les

pyramides de Malpighi sont séparées par les colonnes de Bertin qui ont la même structure que le labyrinthe.

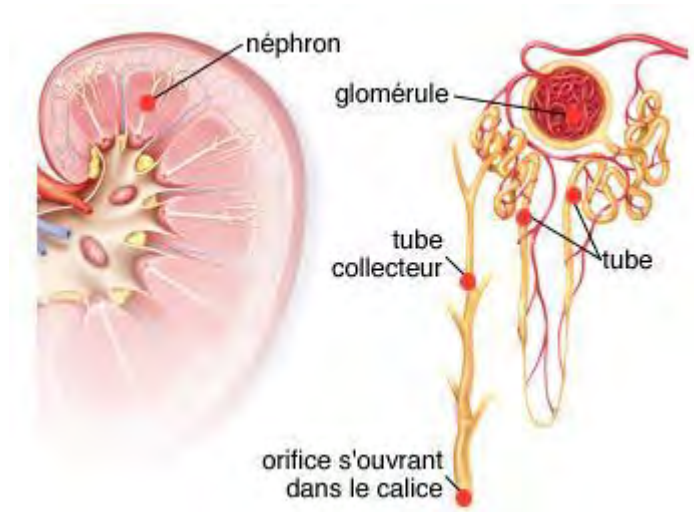


Figure 4 : Structure du néphron²⁶

❖ Le néphron se décompose en trois parties :

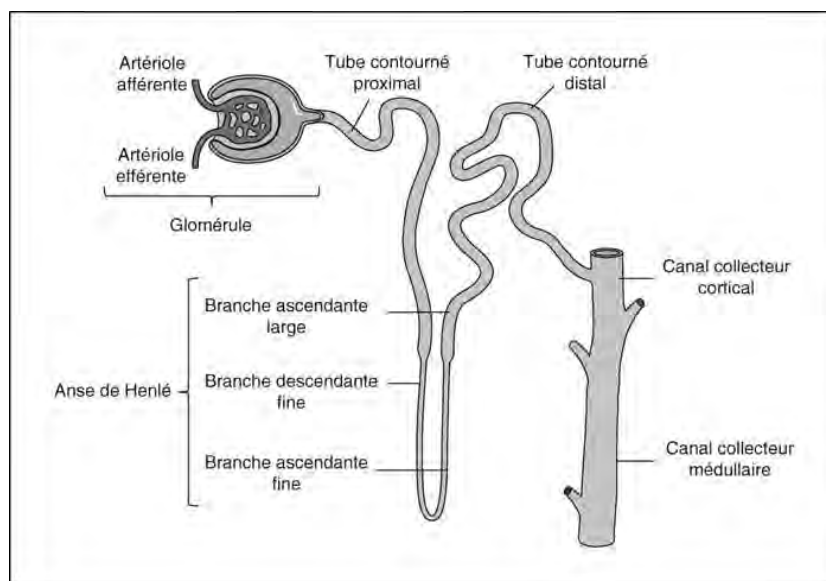


Figure 5 : Schématisation d'un néphron²⁷

1- Le corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi :

Il est composé de la capsule de Bowman, du glomérule vasculaire et d'éléments constitutifs de l'appareil juxta-glomérulaire. Il correspond au lieu de filtration où sera formé le filtrat glomérulaire.

La capsule de Bowman est constituée par deux feuillets (un feuillet pariétal et un feuillet viscéral), qui délimitent un espace : la chambre urinaire. Le feuillet pariétal (épithélium pavimenteux simple reposant sur une membrane basale) se prolonge par le feuillet viscéral. Il est en continuité avec le pôle urinaire par l'épithélium du tubule proximal. Le feuillet viscéral est constitué de podocytes. Ce sont les cellules les plus volumineuses du corpuscule de Malpighi, reposant sur la membrane basale du glomérule. Des espaces existent entre les corps cellulaires des podocytes et la membrane basale, ce sont les fentes de filtration. La membrane basale est épaisse. Son épaisseur augmente avec l'âge.

2- Le tubule rénal :

Il est composé de différents segments : Tubule Proximal (TP), Anse de Henlé, Tubule Distal (TD) où se formera l'urine définitive.

Le pôle apical du TP est constitué d'une bordure en brosse (microvillosités) qui augmente la surface d'échange entre le néphrocyte (cellule du néphron) et l'urine primitive. Les néphrocytes sont réunis entre eux, au niveau de leur face latérale, par des jonctions serrées et il existe des jonctions communicantes (gap junction). Ils émettent des prolongements cytoplasmiques qui peuvent s'imbriquer entre eux. La membrane basale s'invagine et forme des replis où l'on trouve des mitochondries (fabriquant l'énergie nécessaire au transport de certaines molécules). Ces replis augmentent aussi la surface d'échange. Le TP est constitué du Tubule Contourné Proximal (TCP ou *pars convoluta*) et du Tubule Rectiligne Proximal (*pars recta*).

L'Anse de Henlé comprend une portion descendante et une portion ascendante. La portion ascendante débouchera sur le TD. Quatre types cellulaires sont décrits dans l'Anse de Henlé. Ce sont des cellules se différenciant par leur perméabilité à l'eau, elles sont réunies latéralement par des jonctions serrées.

Le TD est constitué du Tubule Rectiligne Distal et du Tube Contourné Distal (TCD). Le TCD est en relation avec le pôle vasculaire du glomérule par l'artériole afférente et avec le *lacis*. Sa structure est alors modifiée et devient la *macula densa* (constituant de l'appareil juxta-glomérulaire). Il existe de rares microvillosités apicales sur les cellules de cette zone.

3- Le tubule collecteur :

Dans le tube collecteur, aboutissent les tubules collecteurs provenant d'autres néphrons. Plusieurs tubules collecteurs arrivent dans le canal de Bellini, s'ouvrant sur la papille dans un petit calice. Le tube collecteur arrive au bassinet qui débouche sur l'uretère. Les deux uretères (un provenant de chaque rein) vont à la vessie, qui collecte l'urine.

❖ Le rôle de l'appareil juxta-glomérulaire :

Il se trouve au niveau du pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi. Il comprend le *glomus*, la *macula densa* et le *lacis*.

Le *glomus* résulte de la modification de structure des cellules de la paroi de l'artériole afférente du corpuscule de Malpighi. Les cellules musculaires lisses vont prendre l'allure de cellules épithéliales avec des grains de sécrétion (précurseurs de la rénine). Elles possèdent également des myofilaments, ce qui leur confère un caractère contractile. Le *glomus* possède des terminaisons nerveuses sympathiques.

La *macula densa* est située entre les artérioles afférentes et les artérioles efférentes au niveau du corpuscule de Malpighi. Elle est constituée par une portion du TCD modifiée histologiquement.

Le *lacis* (coussinet polaire) est constitué par plusieurs couches de cellules aplaties et empilées les unes sur les autres suivant la base de la *macula densa*. Elles possèdent des microfilaments d'actine et ont donc des propriétés contractiles.

Ces structures communiquent entre elles et permettent le maintien de la pression artériolaire glomérulaire.

❖ La vascularisation rénale :

Chaque minute, 25 % du débit cardiaque passent dans les deux artères rénales. Le rein est vascularisé par l'artère rénale, naissant à partir de l'aorte abdominale. Cette artère rénale va se ramifier en artères inter-lobaires situées dans les colonnes de Bertin, qui vont se ramifier en artères arquées et ensuite en artères inter-lobulaires disposées au niveau des pyramides de Ferrein. De chaque artère inter-lobulaire, vont naître les artérioles afférentes. Chaque artériole afférente va donner naissance à un réseau capillaire glomérulaire (glomérule vasculaire), où le plasma sera filtré (filtration

glomérulaire). Ce réseau débouche sur une artériole efférente puis sur un réseau capillaire péri-tubulaire et enfin sur une veine corticale. Les artérioles efférentes des corpuscules de Malpighi juxta-glomérulaires formeront les *vasa recta* interposés entre les portions rectilignes du tube urinaire, participant au maintien du gradient osmotique cortico-médullaire.

Ce réseau veineux parallèle au réseau artériel se finit par la veine rénale. Le sang circulant dans cette veine rénale retourne dans la circulation sanguine par la veine cave inférieure. Les reins sont également parcourus par des veines lymphatiques, reliées aux ganglions lymphatiques les plus proches.

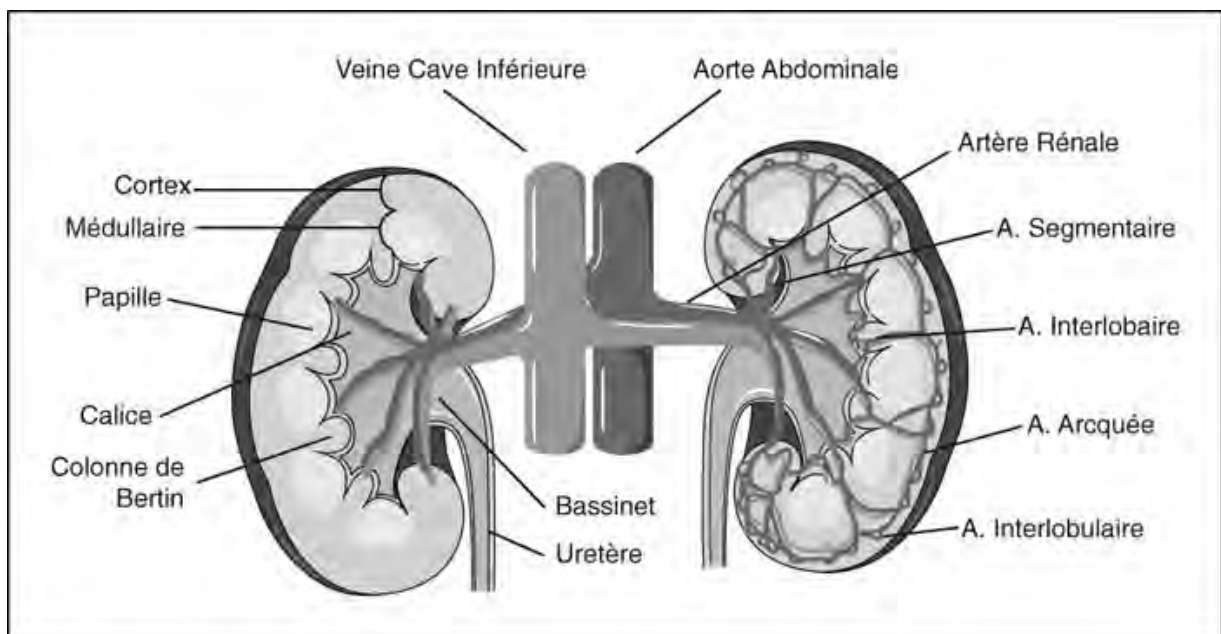


Figure 6 : Anatomie et vascularisation rénale²⁷

❖ L'innervation :

Elle se situe dans les parois artériolaires au niveau d'éléments constituant l'appareil juxta-glomérulaire, et au niveau du pôle basal de certains tubules.

1.2.B.b- Rôle des reins dans l'homéostasie du milieu intérieur

Par ses nombreuses fonctions exocrines et endocrines, les reins permettent de maintenir constants de nombreux paramètres physiologiques.

Le pourcentage d'eau contenue dans le corps humain varie selon le poids, le sexe et l'âge. Il est compris entre 60 et 75 %. Il est plus faible chez la femme du fait d'une masse grasse supérieure.

Deux grands secteurs, entre lesquels l'eau se répartit, coexistent dans l'organisme : le secteur intracellulaire et le secteur extracellulaire, séparés par la paroi cellulaire. Le secteur extracellulaire est divisé en un secteur vasculaire ou plasmatique et un secteur interstitiel.

L'apport en eau est assuré par l'ingestion de boissons ou lorsque cela est impossible, par la perfusion de solutés. On considère qu'en situation normale il faut un apport minimal de 0,5 L d'eau par jour. Le complément d'eau et d'électrolytes est généralement apporté par l'alimentation.

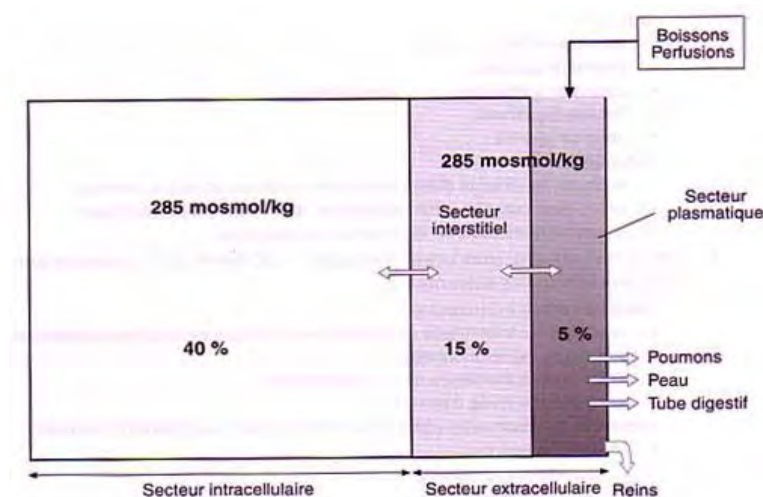


Figure 7 : Les secteurs de l'organisme²⁸

Le secteur plasmatique représente l'eau circulant dans les vaisseaux, soit 5 % du poids du corps. La volémie correspond au volume sanguin total, c'est-à-dire le plasma et les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes, plaquettes).

Le secteur interstitiel correspond à l'eau dans laquelle baignent directement les cellules, soit 15 % du poids corporel. L'eau de la circulation lymphatique et des sécrétions liquidiennes locales (eau transcellulaire) en font partie.

Le secteur intracellulaire correspond à l'eau située à l'intérieur des cellules, ce qui représente 40 % du poids du corps.

La composition en eau et en électrolytes de ces deux secteurs est très différente et il existe des transferts en continu entre ces deux secteurs. Ceux-ci sont différents selon les secteurs et selon les éléments concernés.

❖ Les transferts entre le secteur intracellulaire et le secteur extracellulaire :

Il existe des transferts passifs liés aux lois de l'osmose et aux lois de diffusion passive. L'osmose est un phénomène de diffusion entre deux solutions à travers une membrane semi-perméable où les molécules d'eau passent de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée jusqu'à l'égalité des concentrations. Les solutés présents dans un secteur liquidien contribuent à créer une pression osmotique qui gouverne les transferts d'eau entre les secteurs.

La concentration d'une solution de particules osmotiquement actives s'exprime en :

- osmolarité qui est le nombre d'osmoles/L ou de milliosmoles (mOsm/L) de solution
- osmolalité qui est le nombre d'osmoles/ kg de ou de milliosmoles (mOsm/kg) de solvant.

La diffusion passive se fait selon les gradients de concentration. Les ions vont du lieu où ils sont le plus concentrés vers le lieu où ils sont le moins concentrés sans utilisation d'énergie. Les gradients de concentration de sodium le font entrer dans la cellule, les gradients de potassium le font sortir de la cellule.

Il existe des transferts actifs grâce à la pompe Na/K ATPase. Ceux-ci se font dans le sens inverse des gradients de concentration et nécessitent de l'énergie.

❖ Les transferts entre le secteur interstitiel et le secteur plasmatique :

Ils sont dépendants de la pression hydrostatique qui décroît du pôle artériel au pôle veineux. Elle provoque l'ultrafiltration des liquides plasmatiques vers les espaces interstitiels.

La pression oncotique concerne plutôt les protéines et a tendance à les retenir dans le secteur où elles sont majoritaires (secteur plasmatique).

La pression oncotique s'oppose à la pression hydrostatique.

C'est la loi de Starling qui permet de synthétiser toutes ces forces en présence et les échanges qu'elles peuvent engendrer. La paroi capillaire est alors considérée comme

une membrane perméable à l'eau, aux électrolytes et aux substances dissoutes de petit poids moléculaire mais elle est imperméable aux macromolécules et aux éléments figurés du sang.

❖ Bilan de l'eau et des divers électrolytes :

Le rein contrôle les bilans du sodium et de l'eau assurant ainsi un remplissage vasculaire optimal dans les conditions physiologiques. Ces contrôles fonctionnent selon une boucle, où le rein sera à la fois un organe récepteur de signaux et un organe effecteur.

Le contrôle de l'eau (bilan hydrique) se mesure grâce à l'osmolalité extracellulaire. Elle varie dans d'étroites limites. Le maintien d'une certaine constance est possible grâce à des récepteurs spécifiques (situés dans l'hypothalamus), des médiateurs neurologiques et hormonaux, et par deux effecteurs (le système nerveux et le rein).

Le contrôle du bilan sodé donc de la volémie se fait grâce à des volorécepteurs (situés dans le système circulatoire), à des centres d'intégration (situés dans le système sympathique central dans un centre intégrateur cérébral et dans l'appareil juxta-glomérulaire) par différents messagers (hormones, facteurs natriurétiques). Le rein sera l'effecteur et adaptera la sécrétion sodée selon les différentes informations perçues.

Les reins, en s'adaptant, permettent le maintien des taux plasmatiques de bicarbonates, de calcium, de chlore, de magnésium, de potassium autour d'une valeur moyenne pour chacun. Ces limites précises sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. En cas de carence, le rein va diminuer l'excrétion de l'ion concerné. En cas d'excès, il en augmentera l'excrétion.

Les reins participent également à la régulation du pH (état acido-basique) en coordination avec les poumons.

Les reins filtreront d'autres molécules comme le glucose, l'acide urique, les protéines de petit poids moléculaire ainsi que les xénobiotiques. Ils représentent le lieu d'élimination finale de la plupart des médicaments.

Ils ont donc, avec le foie, une fonction d'épuration de l'organisme, grâce à un système de filtration particulier (cf. *filtration glomérulaire*).

I.2.B.c- Les autres rôles du rein

❖ La synthèse de vitamine D :

Les cellules tubulaires proximales produisent la forme active de la vitamine D rénale ($1,25-(OH)_2D_3$ ou calcitriol). Elle est synthétisée à partir de la $25-OH-D_3$ (calcidiol) produite par le foie. La conversion d'effectue grâce à une enzyme : la 1α -hydroxylase. La vitamine D est également apportée par l'alimentation, surtout par les poissons gras. C'est une vitamine liposoluble, qui a besoin des sels biliaires pour être absorbée dans l'intestin grêle, tout comme les vitamines A, E et K. Elle peut être synthétisée à partir du cholestérol grâce à une exposition solaire raisonnable. Le calcitriol augmente l'absorption du calcium dans le tube digestif et dans le rein, ainsi que l'absorption intestinale du phosphate. C'est une vitamine qui participe à l'équilibre phosphocalcique de l'organisme. En cas de carence chez l'enfant, on parle de rachitisme. La carence en vitamine D chez l'adulte provoque une déminéralisation du squelette (ostéomalacie).

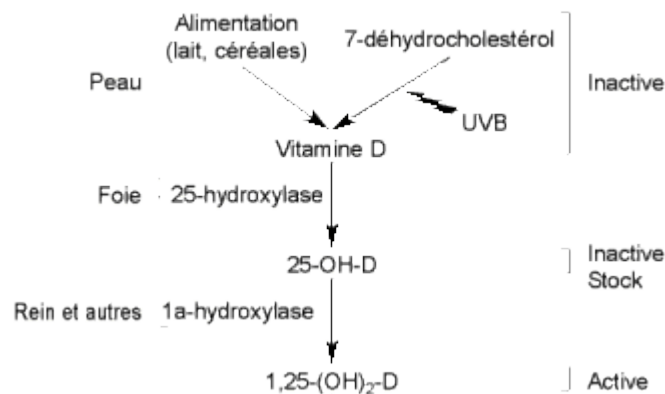


Figure 8 : La vitamine D dans l'organisme³⁰

❖ L'Erythropoïétine (EPO) :

L'EPO est une glycoprotéine, qui est sécrétée par les cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques lorsqu'il y a une hypoxie tissulaire. Elle stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. L'hypoxie tissulaire peut survenir lors d'un séjour en altitude ou lors d'hémorragies massives de manière aiguë, ou chez le fumeur de manière chronique.

Les insuffisants rénaux, du fait d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels ne produisent pas assez d'EPO. On peut leur faire des injections d'analogues de l'EPO afin de maintenir un taux d'hémoglobine acceptable. Ces injections sont également réalisées à des personnes ayant un fort risque anémique lors de cures de chimiothérapie. Les sportifs utilisent ces analogues afin d'augmenter leurs performances.

Cela entre dans le cadre du dopage et peut s'avérer dangereux, en plus d'être illégal. En effet, n'ayant aucune anémie, ces sportifs augmentent leur volume érythrocytaire au-delà du physiologique, ce qui peut provoquer des accidents vasculaires cérébraux, des embolies pulmonaires.

❖ Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) :

La rénine est sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire lors d'une hypovolémie (baisse du volume plasmatique), lors d'une baisse de la tension artérielle ou lors d'une augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la *macula densa*. Elle va activer l'angiotensinogène, produit par le foie, en angiotensine I. L'angiotensine I sera transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II provoquera une vasoconstriction artériolaire efférente et une rétention hydrosodée. La rénine fait partie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA).

Ce système est la cible de médicaments utilisés dans l'hypertension artérielle :

- Inhibiteur de la rénine : Aliskiren, pouvant être utilisé seul (Rasilez®) ou en association avec l'Hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique dans Rasilez HCT®)
- Antagonistes de l'angiotensine II ou Sartans (Valsartan, Candésartan, ...) : seuls ou en association avec des diurétiques et/ou des inhibiteurs calciques
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Enalapril, Ramipril) : seuls ou en association avec des diurétiques, des inhibiteurs calciques

Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

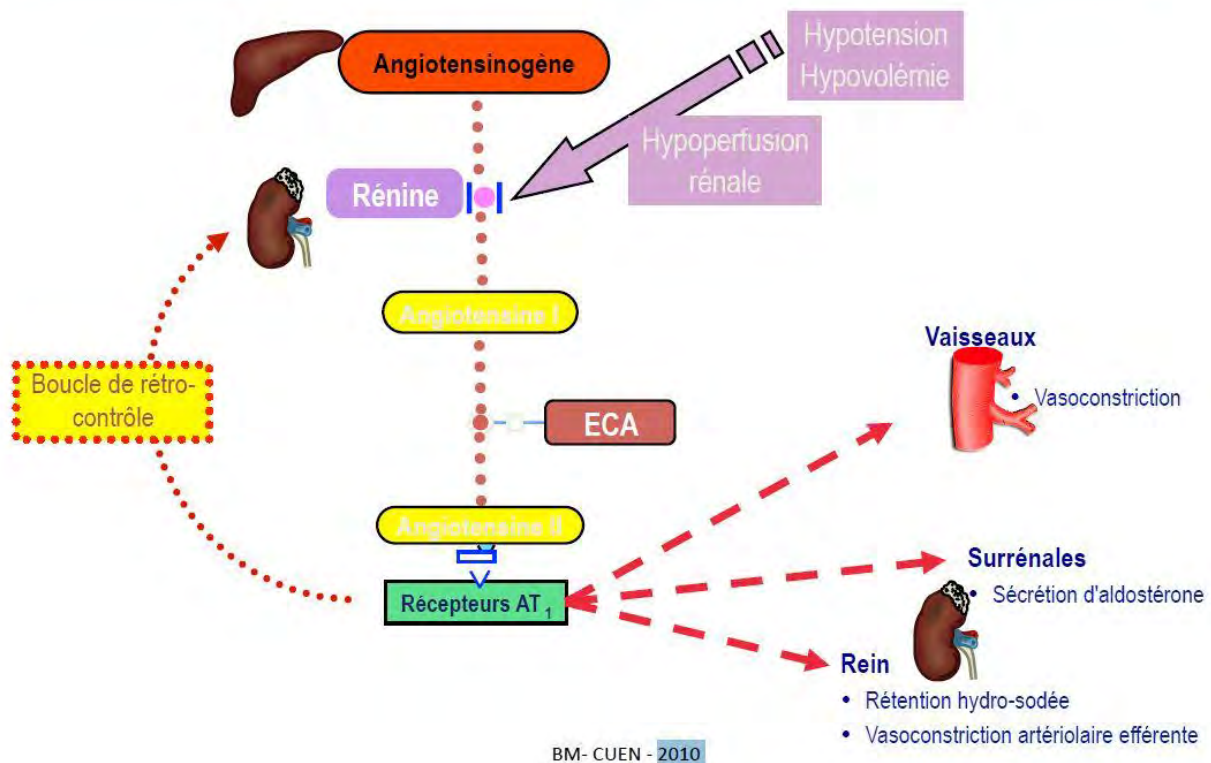


Figure 9 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)³¹

❖ Les prostaglandines :

Des prostaglandines sont sécrétées par les cellules du canal collecteur, les cellules interstitielles, les cellules mésangiales et les cellules tubulaires. Elles modulent l'effet de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou encore sur les transports tubulaires. La prostacycline a un effet vasodilatateur et hypotensif. Le thromboxane a un effet vasoconstricteur.

Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) tel que l'Ibuprofène, inhibent l'action des prostaglandines et leur prise peut entraîner des effets secondaires graves au niveau rénal chez un patient prédisposé. Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale.

Le Misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1. Il peut être utilisé pour la prévention des ulcères gastroduodénaux liés à la prise d'AINS. Il est aussi utilisé lors d'un accouchement pour déclencher le travail ou lors d'une interruption de grossesse.

❖ Autres composants sécrétés :

L'endothéline, sécrétée par les cellules endothéliales, mésangiales et tubulaires est un des peptides les plus vasoconstricteurs connus.

Des hormones de croissance sont également produites, comme l'EGF, l'IGF-1.

Il existe un système de kinine-kallicréine rénal. Les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal. Les effets sont potentialisés par les IEC, qui empêchent leur dégradation.

❖ Cas de l'insuffisance rénale chronique :

La fonction d'épuration rénale peut être mise en péril dans les situations d'insuffisance rénale. L'organisme ne parvient plus, à des degrés divers selon le stade d'insuffisance rénale, à maintenir en situation physiologique les différents paramètres évoqués ci-dessus. Les situations d'insuffisance rénale peuvent survenir suite à une prise de toxiques, lors d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou avec certaines maladies chroniques.

Une hémodialyse sera proposée comme traitement de suppléance. Elle consiste à épurer le sang du patient grâce à une machine qui fonctionne comme un véritable rein artificiel et ce, plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs heures. A terme, le patient peut se voir proposer une greffe rénale pour améliorer sa qualité de vie. La durée de vie du rein greffé sera variable selon la persistance de la maladie ayant provoqué l'insuffisance rénale initiale après la greffe. Elle est optimisée grâce à la prise de traitements immunosuppresseurs dont l'observance est indispensable.

L'homéostasie du milieu intérieur sera perturbée en cas d'insuffisance rénale chronique. Il y aura une hypertension artérielle par rétention hydrosodée, traitée par un régime hyposodé et des diurétiques. Le potassium ne sera plus excrété d'où un risque d'hyperkaliémie. Ce risque sera prévenu par une réduction voire une éviction d'aliments riches en potassium, par des traitements médicamenteux spécifiques (diurétiques, résines chélatrices). Le métabolisme phosphocalcique sera perturbé, c'est l'ostéodystrophie rénale. La calcémie diminue et pour cela on donne des suppléments à base de carbonate de calcium. Une hyperphosphorémie, par suite de la diminution de l'élimination de phosphore, existe, donc il faut restreindre les apports alimentaires en phosphore. La synthèse de vitamine D rénale ($1,25-(OH)_2D_3$ ou calcitriol) sera diminuée également. Le patient prendra de l'Alfacacidiol (Un Alpha®)

pour pallier ce déficit. La parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant sécrétée en réponse à l'hypocalcémie, augmente alors ce qui entraîne une hyperparathyroïdie secondaire pour laquelle le Cinacalcet (Mimpara®) peut être utilisé.

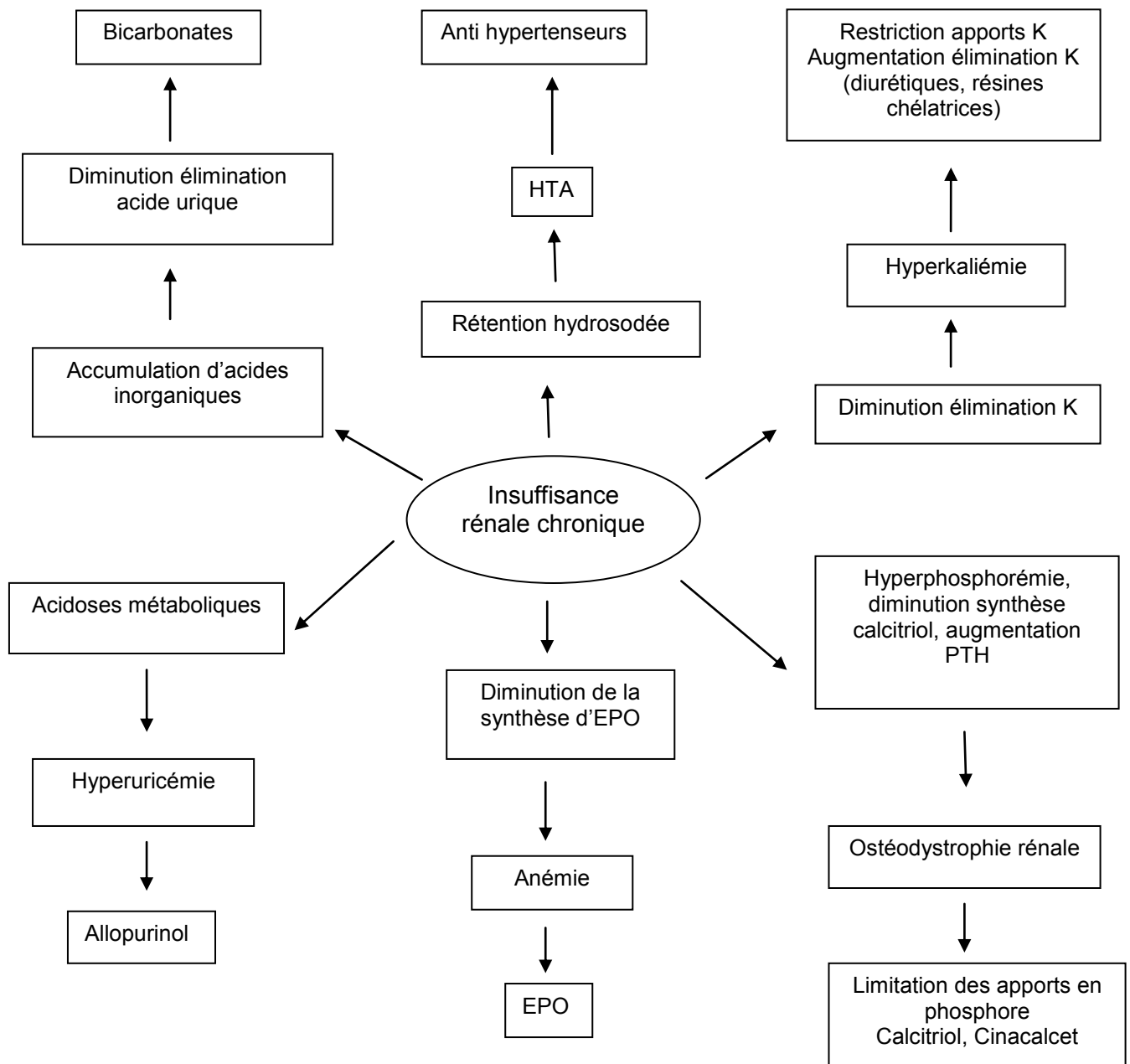


Figure 10 : Les traitements de compensation de l'insuffisance rénale chronique

Il y aura une anémie (diminution du taux d'hémoglobine), car le rein participe à la synthèse des globules rouges grâce à l'EPO. Des injections régulières peuvent être réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant.

Les acides seront moins bien éliminés, ce qui peut provoquer des acidoses métaboliques.

I.2.B.d- Les étapes de l'élaboration de l'urine

L'urine définitive, c'est-à-dire celle qui va être évacuée vers la vessie par les uretères, est élaborée par les reins en plusieurs étapes : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

I.2.B.d.α- La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un processus physique passif qui s'effectue à travers la membrane basale des capillaires glomérulaires. Elle dépend surtout de la pression hydrostatique, s'exerçant au niveau des capillaires glomérulaires. D'autres forces vont s'y opposer comme la pression oncotique des protéines des capillaires et la pression de cohésion cellulaire dans l'espace de Bowman.

❖ Cela peut se résumer en une équation :

$$PF = PCG - (PCB + POCG)$$

PF : Pression efficace de filtration (10 mmHg)

PCG : Pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires (60 mmHg)

PCB : Pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (20 mmHg)

POCG : Pression oncotique des protéines dans les capillaires glomérulaires (30 mmHg)

Il faut y ajouter un autre facteur, le coefficient d'ultrafiltration. Ce coefficient est défini pour chaque soluté. Il correspond au rapport des concentrations de ce soluté entre le plasma et l'ultrafiltrat. L'ultrafiltrat est appelé aussi urine primitive.

❖ L'équation pour la filtration glomérulaire est alors définie :

$$FG = PF \times K_f$$

FG : Filtration glomérulaire

PF : Pression efficace de filtration

K_f : Coefficient de filtration

L'ultrafiltrat obtenu, sera quasi identique en composition au plasma à l'exception des protéines. En effet, ne peuvent passer à travers la membrane de filtration que l'eau, les électrolytes et les protéines de faible poids moléculaire (inférieur à 68 kDa). Les anions seront en quantité légèrement supérieure dans l'ultrafiltrat pour compenser l'absence de protéines de haut poids moléculaire, satisfaisant ainsi l'équilibre de Gibbs-Donnan. De plus, les molécules liées à l'albumine ne seront pas filtrées.

La pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires dépend :

- du débit sanguin glomérulaire
- des résistances d'aval et d'amont.

Le jeu de la régulation s'exerce surtout sur les artérioles afférentes. Les artérioles efférentes sont touchées lors de situations pathologiques particulières responsables d'une baisse de perfusion rénale.

Les facteurs neuro-hormonaux permettent de contrôler les résistances vasculaires rénales. Il existe des facteurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO), les prostaglandines et des facteurs vasoconstricteurs comme l'angiotensine II.

❖ Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) :

Il correspond au volume de plasma filtré par les reins par unité de temps. Sa valeur est un marqueur quantitatif de la fonction rénale puisqu'il repose sur le nombre de néphrons fonctionnels.

Entre 80 et 150 mm de Hg de pression artérielle, le DFG et le débit sanguin rénal restent conservés. Cette autorégulation est possible grâce à deux mécanismes : le tonus myogénique et la balance tubulo-glomérulaire.

Le tonus myogénique est un phénomène de contraction artériolaire aux niveaux des artérioles afférentes en réponse à l'augmentation de pression.

La balance tubulo-glomérulaire est un phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artériole afférente lorsque le débit en chlorure de sodium dans le tubule augmente.

Le DFG peut être estimé à partir de différentes formules mathématiques : la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD, la formule CKD-Epi. Cette estimation est possible grâce au concept de clairance d'une substance : la créatinine. Cette substance est produite à partir de la créatine musculaire. Elle est de faible poids moléculaire et excrétée dans les urines sous forme non modifiée après la filtration glomérulaire, ce qui correspond au concept de clairance rénale d'une substance. A partir d'un prélèvement sanguin, on mesure la créatininémie (créatinine sanguine) et le DFG sera estimé en incluant le poids de la personne, le sexe et le genre (pour la formule MDRD). Ces formules ne reflètent pas exactement la fonction rénale chez les personnes dénutries, obèses ou encore aux âges extrêmes de la vie.

Le DFG normal est supérieur chez l'adulte à 90 mL/min/1.73 m². Une diminution est considérée comme pathologique (insuffisance rénale). Le DFG peut varier physiologiquement, avec des apports alimentaires protéiques augmentés par exemple.

Une estimation plus précise peut être possible avec la mesure de la créatinine urinaire et de la créatinine sanguine. Cette méthode impose un recueil précis des urines sur 24 heures.

1.2.B.d.β- La traversée tubulaire

La constitution de l'urine se poursuit dans le tubule rénal grâce à la succession de phénomènes d'échange au contact d'épithéliums spécialisés. Des systèmes de transport spécifiques fonctionnant grâce aux gradients chimiques (transports passifs), ou grâce aux gradients électrochimiques (transports actifs) permettent ces échanges (pompe Na/K ATPase ou hydrolyse de l'ATP).

Les phénomènes de sécrétion tubulaire et de réabsorption tubulaire, propres à chaque soluté et sous contrôle hormonal spécifique, permettent d'ajuster pour chaque soluté les sorties rénales aux entrées (voie digestive, voie parentérale). La majorité des transports sont limités et saturables. Au-delà d'un certain seuil pour chaque soluté (T_m ou capacité maximale de transport), il y aura excrétion d'une quantité anormale de ce soluté dans les urines.

❖ Le tubule proximal :

Cette partie du néphron a pour fonction essentielle la réabsorption, ce qui va réduire le volume de l'ultrafiltrat glomérulaire.

Environ 2/3 de l'eau filtrée par le glomérule est réabsorbée. 2/3 du sodium est aussi réabsorbé. Le fluide tubulaire sera alors iso-osmotique par rapport au plasma.

La quasi-totalité des acides aminés et du glucose est réabsorbée. Pour le glucose, cette réabsorption totale n'est possible que si la glycémie (taux de glucose dans le sang) reste inférieure à 10 mmol/L. En effet, le transporteur du glucose est saturable. Au-delà de cette valeur, on verra apparaître du glucose dans les urines (glycosurie). La recherche d'une glycosurie permet le dépistage du diabète ainsi que le suivi des personnes diabétiques.

Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés si leur concentration plasmatique demeure inférieure à 27 mmol/L. Ce transport est également saturable. Des ions hydrogène sont sécrétés. Cet ensemble permet le maintien dans des limites étroites de l'état acido-basique de l'organisme. C'est l'adaptation rénale mais il existe aussi une adaptation pulmonaire. Une surcharge en acides, comme par exemple lors d'une acidose lactique perturbera cet équilibre.

L'acide urique est réabsorbé grâce à des transporteurs spécifiques.

La quantité de phosphates réabsorbée est régulée par la PTH.

Le calcium, le magnésium seront également réabsorbés à ce niveau.

55 à 60% du potassium filtré, sera réabsorbé, grâce à la réabsorption simultanée d'eau.

Le sodium entre dans la cellule tubulaire proximale grâce aux transporteurs Na^+/H^+ et $\text{Na}/\text{Glucose}$.

La pompe Na/K ATPase basolatérale permet de maintenir une concentration élevée de potassium et une faible concentration de sodium dans les cellules tubulaires proximales en expulsant le sodium vers l'interstitium.

Il y a une baisse de l'osmolalité du fluide tubulaire, ce qui va provoquer une réabsorption passive d'eau. La concentration en potassium dans le fluide tubulaire s'élève. Un gradient de concentration en potassium va alors s'établir entre les cellules tubulaires proximales. A cela s'ajoute une forte perméabilité des cellules. Il y aura une réabsorption de potassium le long de ce tubule par voie paracellulaire.

Cette fonction de réabsorption peut être touchée partiellement ou en totalité, c'est le syndrome de Fanconi. Ce syndrome existe sous deux formes : complet ou incomplet.

❖ L'Anse de Henlé :

La branche fine descendante et la branche large ascendante réabsorbent de 20 à 30% du sodium, de 15 à 20% de bicarbonates, 30% du calcium et 70% du magnésium.

La réabsorption du sodium et de l'eau est en réalité découplée :

- La branche descendante est perméable à l'eau et imperméable au chlorure de sodium.
- La branche ascendante est imperméable à l'eau et perméable au chlorure de sodium et à l'urée.
- L'urine deviendra de plus en plus hypotonique alors que le milieu interstitiel deviendra de plus en plus hypertonique. Le nombre d'osmoles (urée, sodium, potassium) va augmenter. C'est le phénomène de concentration-dilution, qui va établir un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel. Ce gradient est nécessaire à la réabsorption d'eau dans le canal collecteur, sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine).

30 à 40 % du potassium seront réabsorbés au niveau de cette zone.

Le potassium est réabsorbé par voie transcellulaire. La direction et l'importance des échanges transcellulaires de potassium sont déterminées par différents canaux potassiques présents dans la membrane luminale et dans la membrane basolatérale. La diminution de l'osmolalité du fluide tubulaire provoque une augmentation de concentration de potassium dans ce fluide.

Le transporteur Na-K-2Cl couple le transport de sodium, de potassium et de chlore. Ce co-transport se fait de manière électroneutre. Il existe deux isoformes de ce type de transporteur. L'isoforme *NKCC1* se situe au niveau basolatéral du canal collecteur médullaire interne. L'isoforme *NKCC2* se situe au niveau apical de la branche ascendante large de l'Anse de Henlé. *NKCC2* est muté dans une des formes des syndromes de Bartter, ce qui entraîne d'importantes pertes électrolytiques. Il est la cible pharmacologique des diurétiques de l'Anse.

Le co-transporteur K-Cl fonctionne de manière électroneutre. Il est situé au niveau de la membrane luminale du TCD, au niveau basolatéral des cellules du TP et au niveau de la branche ascendante large de l'Anse de Henlé. Ce co-transporteur appartient à la

famille des KCC (Potassium-Chloride-Cotransporter). Trois isoformes (*KCC1*, *KCC3*, *KCC4*) parmi les quatre identifiées sont exprimées par les cellules tubulaires rénales. Le canal ROMK a trois isoformes résultant d'épissages alternatifs (*ROMK 1*, *ROMK 2*, *ROMK 3*). *ROMK 1* se situe dans le canal collecteur cortical et dans le canal médullaire externe. *ROMK 2* est très présent dans la branche ascendante large de l'Anse de Henlé jusqu'au canal collecteur cortical. *ROMK 3* est exprimé dans la branche ascendante large de l'Anse de Henlé, dans les cellules de la *macula densa*, dans le TCD et dans le tubule collecteur. Le canal ROMK est muté dans une des formes des syndromes de Bartter.

❖ Le tubule distal :

La réabsorption de chlorure de sodium est assurée par un co-transporteur Na-Cl. Cette réabsorption se fait sous la dépendance de l'aldostérone. Il y a une sécrétion modérée de potassium.

Le syndrome de Gitelman est dû à une inactivation de ce transporteur. Ce transporteur est la cible pharmacologique des diurétiques thiazidiques.

Cette partie est imperméable à l'eau, l'osmolarité y atteint alors sa valeur minimale dans le néphron.

❖ Le canal collecteur :

Trois types cellulaires sont présents à cet endroit. Les cellules principales qui sont les plus nombreuses, sécrètent le potassium. Les cellules intercalaires α réabsorbent le potassium. Le transporteur H^+/K^+ ATPase assure de manière modeste la réabsorption de potassium pour une sécrétion de protons (ions hydrogène). Les cellules intercalaires β pourraient sécréter du potassium en échange d'une sécrétion d'ions bicarbonates.

La réabsorption du sodium se fait par un canal sodium stimulé par l'aldostérone. Il y a une sécrétion de potassium couplée à cette réabsorption de sodium. La mutation activatrice de ce canal provoque le syndrome de Liddle. Ce canal est la cible pharmacologique de l'Amiloride (diurétique épargneur de potassium). Ces canaux s'ouvrent en cas d'apports potassiques importants, sous l'action de l'aldostérone et sous l'action de la vasopressine.

C'est dans la partie médullaire de ce canal collecteur que se joue une partie importante de l'homéostasie du potassium. En effet, il y a peut y avoir soit une sécrétion, soit une réabsorption de potassium, ce qui permet d'ajuster les sorties rénales aux entrées.

Si l'apport de potassium est normal, il y aura sécrétion. Si les apports sont massifs, la sécrétion sera augmentée. Enfin, si les apports sont faibles, il y aura une réabsorption. La réabsorption d'eau se fait sous le contrôle de l'ADH, ce qui permet d'ajuster l'osmolarité des urines. En cas de déshydratation intracellulaire, l'ADH est sécrétée, ce qui va entraîner une réabsorption d'eau et les urines seront plus concentrées. En cas d'hyperhydratation intracellulaire, l'ADH ne sera pas sécrétée, l'eau ne sera pas réabsorbée et les urines seront plus diluées. L'ADH provoque l'insertion d'aquaporines qui vont réabsorber l'eau. La mutation des récepteurs à l'ADH, voire une mutation des aquaporines provoque un diabète insipide néphrogénique.

La régulation de l'état acido-basique final s'effectue également par la sécrétion d'ions hydrogène et par la formation d'ammonium.

1.2.B.d.γ- L'excrétion urinaire

L'ensemble des tubes collecteurs arrivent au niveau des petits calices, puis des grands calices et enfin au bassinnet. L'urine définitive sera acheminée à la vessie par les deux uretères (un pour chaque rein). La vessie émet l'urine vers l'extérieur par l'urètre.

1.2.C- Le comportement rénal du potassium

❖ Apports en potassium :

Une entrée importante de potassium dans l'organisme par voie orale ou par voie parentérale sera suivie d'une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium afin de maintenir la kaliémie stable. Une mobilisation rapide du potassium intracellulaire le faisant passer dans le secteur extracellulaire (créant une hyperkaliémie) sera également suivie d'une augmentation de son excrétion urinaire.

Cette augmentation de la sécrétion est due à une augmentation modérée de la kaliémie, à une augmentation du débit de fluide dans le néphron distal et à une augmentation de la concentration d'aldostérone. Des modifications morphologiques et

biochimiques au niveau du tube distal et du canal collecteur permettent une sécrétion adaptée aux apports en situation physiologique normale.

Lors d'une diminution des apports (anorexie, inadaptation de la nutrition parentérale), voire lors d'une suppression totale des apports en potassium (cas extrêmement rare), l'excrétion rénale va fortement diminuer et peut être même nulle toujours dans le but de maintenir une kaliémie normale. Si la déplétion est chronique (régime appauvri en potassium), une réabsorption passive est possible au niveau du néphron distal.

❖ Stéroïdes surrénaliens :

▪ Minéralocorticoïdes :

Ils stimulent la réabsorption du sodium et la sécrétion de potassium dans le néphron distal.

Lorsque la concentration d'aldostérone augmente, une même quantité de potassium peut être excrétée, même avec une kaliémie plus basse.

Les médicaments augmentant la sécrétion d'aldostérone sont des médicaments à risque hypokaliémique (Fludrocortisone-Flucortac®).

Un régime pauvre en sodium ou désodé strict (difficile à réaliser) annule l'effet des minéralocorticoïdes sur l'excrétion urinaire de potassium. Lors de la restriction des apports sodés, il y a une contraction du volume extracellulaire, ce qui entraîne une baisse de la filtration glomérulaire et une augmentation de la réabsorption d'eau et de chlorure de sodium dans le tubule proximal. Les débits de fluide et de sodium délivrés au tubule distal diminuent, inhibant l'action des minéralocorticoïdes sur la sécrétion distale de potassium.

▪ Glucocorticoïdes :

Une administration de glucocorticoïdes (Prednisone, Prednisolone) aura pour conséquence une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium, consécutive à une augmentation du débit de fluide au niveau distal du néphron (sortie d'eau et de sodium).

❖ Débit de fluide dans le néphron distal :

L'augmentation du débit de fluide dans le néphron distal stimule la sécrétion de potassium, tout en s'adaptant aux apports.

❖ Bilan de sodium et concentration de sodium dans le fluide tubulaire :

La sécrétion distale de potassium est sensible aux variations de concentration en sodium dans le fluide luminal.

Lorsque la concentration luminale de sodium s'abaisse en dessous de 35 mmol/L, la sécrétion distale de potassium diminue. Ceci est probablement dû à une diminution de l'activité Na/K ATPase des cellules. A l'inverse, une augmentation de la quantité de sodium au niveau du néphron distal augmentera l'activité Na/K ATPase des cellules.

L'ensemble des modifications de l'activité Na/K ATPase se fait sans aucun facteur autre que la quantité de sodium délivrée au néphron distal. Les effets sont contrebalancés par les variations de concentration de l'aldostérone.

Il y a un certain équilibre qui se produit, ce qui permet une sécrétion limitée de potassium quel que soit l'apport sodé :

- Lors d'apports sodés augmentés par rapport à un régime normosodé, le flux tubulaire distal de sodium augmente mais il y a une inhibition de la sécrétion d'aldostérone.

- Lors d'apports sodés restreints par rapport à un régime normosodé, le flux tubulaire distal diminue mais la sécrétion d'aldostérone augmente.

Cet équilibre est perturbé dans les situations où l'aldostérone est en excès (hyperaldostéronisme) ou en déficit (hypoaldostéronisme).

❖ Bicarbonates dans les urines :

Lorsque la sécrétion de bicarbonates s'élève dans les urines, il y a une augmentation de la sécrétion de potassium.

❖ Hormone antidiurétique (vasopressine ou ADH) :

Les variations de la vasopressine liées aux variations des apports hydriques n'affectent pas de manière générale l'excrétion de potassium. En situation de déshydratation, la vasopressine tend à augmenter la sécrétion distale de potassium mais une diminution du débit de fluide tubulaire inhibe ce phénomène. En situation

d'inflation hydrique, la vasopressine n'est pas sécrétée, le débit de fluide tubulaire est augmenté et la sécrétion de potassium est augmentée.

❖ L'état acido-basique :

Les variations de l'état acido-basique ont des effets directs et des effets indirects sur la sécrétion de potassium. Ces effets ont surtout lieu au niveau du tubule distal et du tubule collecteur.

Les effets directs vont intervenir sur le transport du potassium au niveau de la membrane basolatérale et de la membrane apicale. Les transporteurs touchés seront la pompe Na/K ATPase et les canaux potassiques de la membrane apicale (ROMK et 70 pS). Une augmentation du pH plasmatique (alcalose) augmentera l'activité de ces transporteurs et aboutira à une augmentation de la sécrétion de potassium. Une diminution du pH plasmatique (acidose) en diminuera l'activité et aboutira à une diminution de la sécrétion de potassium.

Une élévation de pH de 0,1 unités entraîne une diminution de la kaliémie de 0,6 mmol/L.

La durée de l'acidose est importante. En effet, une acidose métabolique aiguë diminue l'excrétion de potassium. Mais si elle est prolongée, l'excrétion de potassium augmente. Ceci s'explique par une augmentation du débit de sodium et d'eau au niveau distal ce qui stimule la sécrétion de potassium. L'acidose prolongée provoque une augmentation de l'aldostérone (hyperaldostéronisme secondaire) par une contraction du volume extracellulaire, due à la perte rénale de sodium.

Au niveau des effets indirects, l'élévation de la concentration plasmatique des bicarbonates augmente leur concentration au niveau du tubule distal. En effet, les capacités de réabsorption au niveau proximal sont dépassées. L'élévation au niveau distal de la concentration de bicarbonates et de sodium augmente la sécrétion de potassium, ce qui entretient le mécanisme de l'hypokaliémie.

Il existe aussi une faible concentration de chlore, ce qui va stimuler la sécrétion de potassium.

L'excrétion d'ammonium a un rôle sur l'excrétion du potassium. Si elle augmente, l'excrétion de potassium diminue. Le mécanisme reste inconnu mais le site d'action se situe en aval du tubule contourné distal.

❖ Réduction néphronique :

Le nombre de néphrons fonctionnels diminue mais leur capacité à excréter le potassium augmente, grâce à l'augmentation de l'activité des pompes Na/K ATPase.

❖ L'effet des médicaments :

Les diurétiques de l'Anse (Furosémide, Bumétanide) inhibent le co-transporteur situé dans l'Anse de Henlé produit par le gène *NKCC2*. Il y aura une diminution de la réabsorption, voire une sécrétion de potassium. L'inhibition de la réabsorption de chlorure de sodium entraîne un hyperaldostéronisme secondaire par perte rénale de sodium, ce qui stimule également l'excrétion de potassium. Le débit distal élevé de sodium majore le phénomène.

Les diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide) inhibent le transporteur Na-Cl dans le tubule contourné distal, ce qui conduit à une perte rénale de sodium puis à une excrétion de potassium.

Les diurétiques épargneurs de potassium (Amiloride, Spironolactone) inhibent l'action de l'aldostérone, ce qui diminue l'excrétion de potassium. Les sites d'action de ces deux médicaments sont différents.

Les β -mimétiques (Salbutamol) stimulent l'entrée de potassium dans la cellule. L'excrétion urinaire de potassium sera alors diminuée car on est en situation d'hypokaliémie.

II – LES DYSKALIEMIES

Une dyskaliémie aiguë doit être traitée. Le plus souvent, la cause paraît évidente (contexte de vomissements et/ou de diarrhées, accident ayant entraîné une rhabdomyolyse,...).

Si la dyskaliémie est chronique, il faut en rechercher la cause, ce qui nécessite de pratiquer des investigations dans des services hospitaliers spécialisés.

II.1- Exploration des dyskaliémies

II.1.A- Le bilan de base²

❖ Il comprend un examen clinique avec :

- une auscultation et un interrogatoire du patient pour évaluer son état général : recherche d'œdèmes, arythmie,...
- une enquête familiale à la recherche de cas identiques en cas de suspicion d'une tubulopathie héréditaire
- une mesure de la tension artérielle à la recherche d'une hypertension artérielle ou d'une hypotension orthostatique
- les mesures du poids, de la taille et la réalisation d'une courbe taille/poids si c'est un enfant.

❖ Il comprend un bilan biologique avec :

- un ionogramme sanguin : sodium, potassium, chlore, bicarbonates
- un ionogramme urinaire sur les urines de 24 heures : sodium, potassium, chlore, bicarbonates
- une analyse de l'équilibre acide/base de l'organisme : pH, réserve alcaline
- la mesure de l'urée (sanguine et urinaire) et de la créatinine (sanguine et urinaire) pour apprécier la fonction rénale
- la mesure de la glycémie et la mise en évidence d'une glycosurie à la recherche d'un diabète

II.1.B- Le bilan réalisé par les services de néphrologie

Il s'effectue lorsque le bilan de base d'une dyskaliémie oriente vers une origine rénale. Si une autre origine pour la dyskaliémie est suspectée, le patient sera orienté vers le service adéquat (service de gastro-entérologie, service des maladies infectieuses, service de médecine interne).

Avec le bilan de base, on a accès à la kaliurèse des 24 heures. Différents calculs permettent de connaître les composantes impliquées dans la kaliurèse. Il est important de préciser au patient de ne pas changer ses habitudes de vie, de continuer ses traitements habituels lorsqu'il effectue le recueil des urines des 24 heures.

❖ La kaliurèse K_u est définie comme le produit de la concentration en potassium dans le fluide du TCC ($[K]_{TCC}$) par le débit de fluide dans le TCC (Q_{TCC}), soit³² :

$$K_u = [K]_{TCC} \times Q_{TCC}$$

Il faut rappeler que l'excrétion urinaire de potassium dépend de ces deux paramètres. Au départ de l'exploration, on ne peut pas savoir quel paramètre est anormal pour expliquer la dyskaliémie.

Il faut connaître les valeurs de l'osmolalité sanguine et de l'osmolalité urinaire pour continuer le bilan. Pour calculer la valeur de la kaliurèse, il faut que l'osmolalité urinaire soit supérieure à l'osmolalité sanguine. Cela signifie que l'ADH a agi. Si le patient a les urines diluées (osmolalité urinaire inférieure à l'osmolalité sanguine), il faut refaire les examens en situation de restriction hydrique afin de concentrer les urines.

❖ L'osmolalité sanguine (OsmS), exprimée en mOsm/kg d'eau, se calcule selon la formule³² :

$$\text{OsmS} = 2 \times \text{Natrémie (mmol/L)} + 10$$

Sa valeur doit être comprise entre 295 et 310 mOsm/kg d'eau³⁶.

❖ L'osmolalité urinaire (OsmU), exprimée en mOsm/kg d'eau, se calcule selon la formule³² :

$$\text{OsmU} = 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{urée}$$

Na^+ : concentration urinaire de sodium en mmol/L

K^+ : concentration urinaire de potassium en mmol/L

Urée : urée urinaire en mmol/L

Sa valeur doit être comprise entre 600 et 800 mOsm/kg d'eau³⁶.

❖ Ainsi, on peut calculer le flux hydrique dans le TCC (Q_{TCC})³² :

$$Q_{\text{TCC}} = \text{OsmU/OsmS} \times \text{diurèse (L/jour)}$$

Ce chiffre peut être très élevé en cas de prise de diurétiques. Cela permet de dépister une prise inavouée de ces substances. Il peut s'abaisser en cas de régime hyposodé.

❖ On peut donc calculer le flux osmolaire dans le TCC ($Q_{\text{Osm TCC}}$)³² :

$$Q_{\text{Osm TCC}} = Q_{\text{TCC}} \times \text{OsmS (mosm/jour)}$$

❖ Et enfin, on obtient le gradient transtubulaire de potassium (GTTK)³² :

$$\text{GTTK} = K_U \times \text{OsmS/OsmU} \times K_S$$

K_U : concentration urinaire de potassium (mmol/L)

K_S : concentration sanguine de potassium (mmol/L)

La correction OsmS/OsmU permet de tenir compte de la réabsorption d'eau dans la partie médullaire du tube collecteur. Chez un sujet sain, le GTTK se situe entre 6 et 12. En cas d'apport nul, il peut atteindre la valeur de 1 et en cas de surcharge, il peut s'élever jusqu'à 15.

Une dyskaliémie d'origine rénale peut avoir deux origines : un GTTK inadapté ou un Q_{TCC} anormal.

II.1C- La recherche d'une tubulopathie

On peut déterminer les gaz du sang à partir d'une ponction de sang artériel. Ceci permet de mieux évaluer l'état acido-basique et l'oxygénation que sur un prélèvement de sang veineux. Le prélèvement est effectué généralement grâce à un dispositif spécial au niveau de l'artère radiale. Il est analysé immédiatement et sur un automate dédié pour éviter toute erreur. On peut ainsi savoir si le patient est en situation d'acidose ou d'alcalose.



Figure 11 : Technique de prélèvement des gaz du sang³⁵

Un dosage du magnésium (magnésémie) peut être demandé. En effet, en situation d'hypokaliémie, l'hypomagnésémie en majore les signes. Ce dosage permet aussi de distinguer deux syndromes à la symptomatologie proche (syndrome de Gitelman et syndrome de Bartter).

Des dosages de rénine et d'aldostérone peuvent être effectués.

Nous allons étudier en détail les hypokaliémies et pour être complet, nous traiterons brièvement des hyperkaliémies.

II.2- Les hyperkaliémies

II.2.A- Définition

L'hyperkaliémie est définie lorsque la kaliémie est supérieure à 5 mmol/L. Cette hyperkaliémie est souvent découverte lors de bilans de routine.

Il convient d'éliminer toutes les causes de pseudo-hyperkaliémies, comme un prélèvement difficile, la pose prolongée d'un garrot et/ou le « pompage » de la main lors du prélèvement. Si cela est suspecté, un nouveau prélèvement sans garrot et sans « pompage » sera effectué et sera analysé rapidement pour éviter de fausser la kaliémie par une lyse des globules rouges. Une analyse sur les gaz du sang permet de préciser l'état acido-basique en même temps que la kaliémie. On peut suspecter une pseudo-hyperkaliémie lorsque la kaliémie est supérieure à 6 mmol/L.

II.2.B- Signes cliniques⁴

II.2.B.a- Signes neuromusculaires

Ils peuvent être révélateurs de l'hyperkaliémie, contemporains des signes cardiaques ou absents. Chez un patient à risque hyperkaliémique, les signes neuromusculaires peuvent contribuer au diagnostic. Un patient habitué aux hyperkaliémies sent venir la crise par ces signes neuromusculaires.

Il peut exister des paresthésies des extrémités et au niveau péri-buccal, une paralysie flasque et symétrique au niveau des membres, une hypotonie musculaire. Ces signes peuvent se révéler très présents au cours de la maladie de Gamstorp, d'une thyrotoxicose.

II.2.B.b- Signes cardiaques

Ce sont eux qui font toute la gravité de l'hyperkaliémie. Ils sont majorés par l'existence d'une pathologie cardiaque pré-existante, par la prise de digitaliques.

Un électrocardiogramme (ECG) est pratiqué devant toute hyperkaliémie découverte.

Ses modifications sont d'apparition progressive et on observe successivement :

- augmentation de l'amplitude des ondes T (elles deviennent pointues) : cela montre des troubles de la repolarisation
- diminution de l'amplitude de l'onde P puis disparition de cette onde P : cela montre des troubles de la conduction auriculaire
- allongement de l'espace PR : cela montre des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
- élargissement du complexe QRS : cela signe les troubles de la conduction intra-ventriculaire

- troubles du rythme ventriculaire : tachycardie, flutter, fibrillation ventriculaire

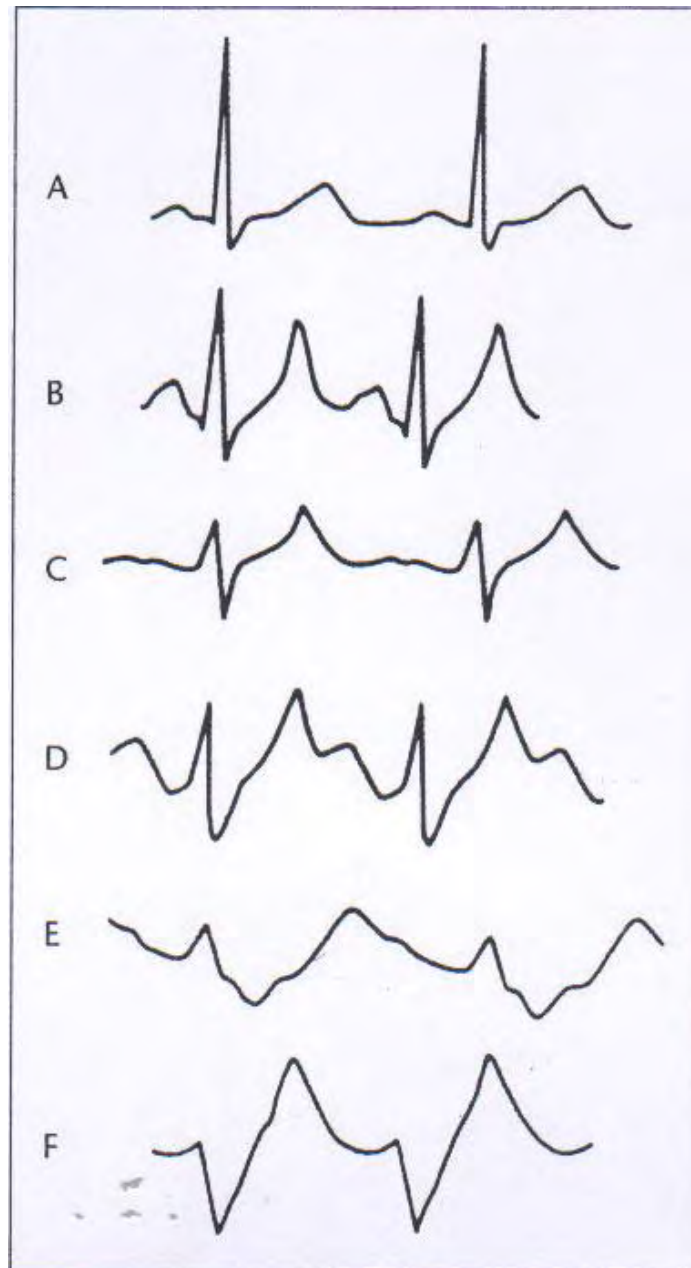


Figure 12 : A : ECG normal, B à F : modifications de l'ECG avec une hyperkaliémie croissante²⁹

II.2.C- Etiologies

Il existe deux grands types de causes d'hyperkaliémie : les hyperkaliémies par défaut d'excrétion du potassium par le rein et les hyperkaliémies par transfert cellulaire.

II.2.C.a- Les hyperkaliémies par défaut d'excrétion rénale du potassium

Ce sont les causes les plus fréquentes d'hyperkaliémies. Elles se subdivisent selon que le GTTK est inadapté ou que le flux hydrique dans le TCC diminue. Quelquefois les deux anomalies peuvent exister.

❖ Etiologies des hyperkaliémies par GTTK inadapté :

- Insuffisance surrénalienne aiguë ou lente (maladie d'Addison)
- Médicaments diminuant la biodisponibilité de l'aldostérone : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II, Héparines non fractionnées
- Médicaments bloquant le récepteur aux minéralocorticoïdes : Spironolactone (Aldactone®), Eplérénone (Inspra®), Canrénoate de potassium (Soludactone®)
- Médicaments entraînant la fermeture du canal épithélial sodique : Amiloride (Modamide®), Triméthoprim (Bactrim®), Pentamidine (Pentacarinat®)
- Anti-inflammatoires non Stéroïdiens entraînant un hyporéninisme et un hypoaldostérone en inhibant la sécrétion de rénine : Ibuprofène (Advil®, Nurofen®), Kétoprofène (Ketum®, Profenid®), Diclofénac (Voltarene®)
- Insuffisance rénale sévère
- Pseudo-hypoaldostérone de type 1 dont les symptômes se déclarent à la naissance
- Les inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine-Neoral®, Sandimmun®) agissent sur les cellules principales du TCC avec par exemple la fermeture des canaux potassiques.
- Les syndromes hyporénine-hypoaldostérone s'observent au cours de certaines néphropathies dues à des maladies générales (diabète, lupus), dues à des uropathies malformatives (reflux vésico-rénal) ou en cas de rejet aigu ou chronique d'une greffe rénale. Ces syndromes peuvent se voir aussi chez le sujet âgé.
- Syndrome de Gordon : pseudo-hyperaldostérone de type 2 dû à une anomalie génétique (plusieurs gènes peuvent être impliqués).

❖ Etiologies des hyperkaliémies par diminution du flux hydrique dans le TCC :

- Déshydratation du secteur extracellulaire et apport sodé réduit
- Régimes limités en protéines et situations d'anabolisme

II.2.C.b- Les hyperkaliémies par transfert cellulaire

En inhibant la pompe Na/K ATPase, les acidoses minérales, le diabète déséquilibré ainsi que les destructions cellulaires étendues (rhabdomyolyse, brûlures étendues, lyse tumorale) provoquent une hyperkaliémie. De même la Digitaline, les β - bloquants, les agonistes α adrénergiques ont cet effet hyperkaliémiant.

La paralysie familiale de Gamstorp est une maladie génétique où il peut y avoir une hyperkaliémie par transfert cellulaire. Elle provoque des accès paralytiques avec une hyperkaliémie ou une kaliémie normale au moment de ces accès.

II.2.D-Traitement

Le moyen d'éviter une hyperkaliémie chez les insuffisants rénaux chroniques repose surtout sur des mesures de prévention. L'insuffisant rénal chronique devra éviter de consommer des aliments riches en potassium. Des résines échangeuses d'ions peuvent être prescrites afin de traiter l'hyperkaliémie chronique modérée (Kayexalate®). Un diurétique de l'Anse (Furosémide) peut être prescrit pour augmenter l'excrétion du potassium. Il faudra pendant le traitement éviter tout ce qui est susceptible de perturber la kaliémie dans le sens d'une hypo ou d'une hyperkaliémie.

En cas d'hyperkaliémie aiguë, le médecin vérifiera l'ECG. Il n'existe pas de parallélisme strict entre l'élévation de la kaliémie et l'intensité des modifications de l'ECG. Une surveillance en milieu spécialisé sera réalisée le temps que la kaliémie se normalise si la situation est menaçante (kaliémie > 7 mmol/L, élargissement de l'espace QRS, signes neuromusculaires) et en présence de co-morbidités (pathologie cardiaque, prise de digitaliques).

❖ Des hypokaliémiants d'action rapide seront utilisés :

- Gluconate de calcium : 20 à 50 mL d'une solution concentrée à 10% à injecter par voie intraveineuse sur 5 minutes
- Bicarbonate de sodium à 4.2 % : 100 à 500 mL à perfuser lentement
- Soluté de glucose à 10 % (G10) et insuline ordinaire appelée aussi solution polarisante : 500 mL de G10 à perfuser en une heure et 5 unités d'insuline ordinaire toutes les 15 minutes
- Furosémide : 80 à 120 mg par voie intraveineuse

- Salbutamol : 5 mg à diluer dans 250 mL de sérum glucosé à 5% à adapter en fonction de l'ECG (rarement utilisé)

❖ Si l'hyperkaliémie persiste et/ou menace le pronostic vital :

Une épuration extra rénale peut être réalisée. Elle peut se faire par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

II.3- Les hypokaliémies

II.3.A- Définition

L'hypokaliémie est définie lorsque la kaliémie est inférieure à 3,5 mmol/L. Elle peut être découverte lors d'un bilan de routine, ou dans de réelles situations d'urgence.

II.3.B- Signes cliniques

II.3.B.a- Signes neuromusculaires

Les troubles de la musculature lisse peuvent entraîner un iléus paralytique du tube digestif, une rétention vésicale aiguë.

Les troubles de la musculature striée peuvent entraîner des crampes, des douleurs musculaires, une hypotonie avec diminution de la force musculaire, des crises de tétanie, des pseudo-paralysies. La paralysie débute typiquement aux membres inférieurs, puis a une progression ascendante atteignant le tronc et le diaphragme.

L'hypokaliémie favorise la rhabdomyolyse. Les CPK (enzymes musculaires) seront élevées. Il peut y avoir une myoglobinurie (apparition de sang dans les urines) et parfois une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire.

II.3.B.b- Signes cardiaques

Un souffle systolique, une augmentation du différentiel de la pression artérielle et une hypotension peuvent exister.

Sur un ECG, on peut observer :

- pour une hypokaliémie légère : affaissement du segment ST, baisse de l'amplitude de l'onde T, apparition de l'onde U
- lorsque l'hypokaliémie est plus profonde et que le différentiel augmente entre kaliémie et kalicytie, on peut voir apparaître d'autres troubles du rythme : extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointe (caractéristiques de l'hypokaliémie)

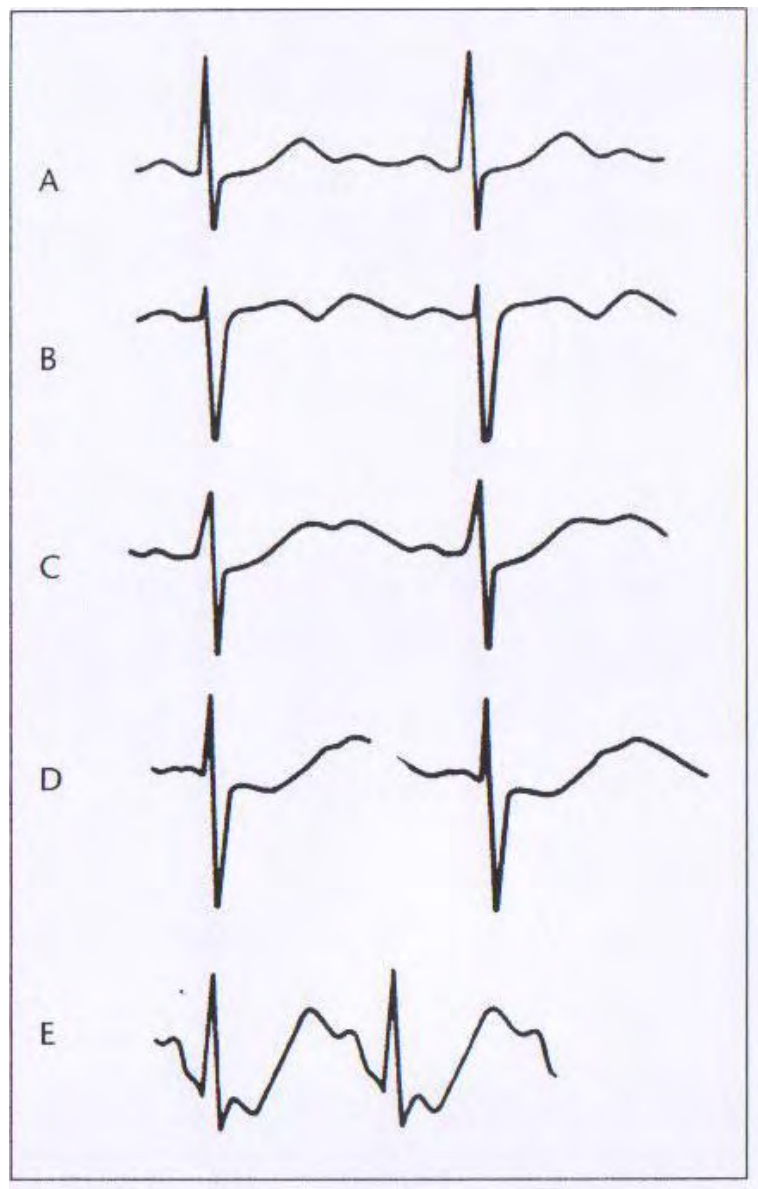


Figure 13 : A : ECG normal, B à E : modification de l'ECG avec une hypokaliémie croissante²⁹

II.3.B.c- Signes de l'atteinte rénale

Chez certains patients hypokaliémiques chroniques, une baisse du flux sanguin rénal et du DFG sont constatés. La capacité de concentration des urines est diminuée. C'est ce que l'on appelle la néphrite interstitielle hypokaliémique chronique.

II.3.C- Etiologies

Selon les différentes valeurs obtenues et le contexte, les hypokaliémies peuvent avoir de multiples causes.

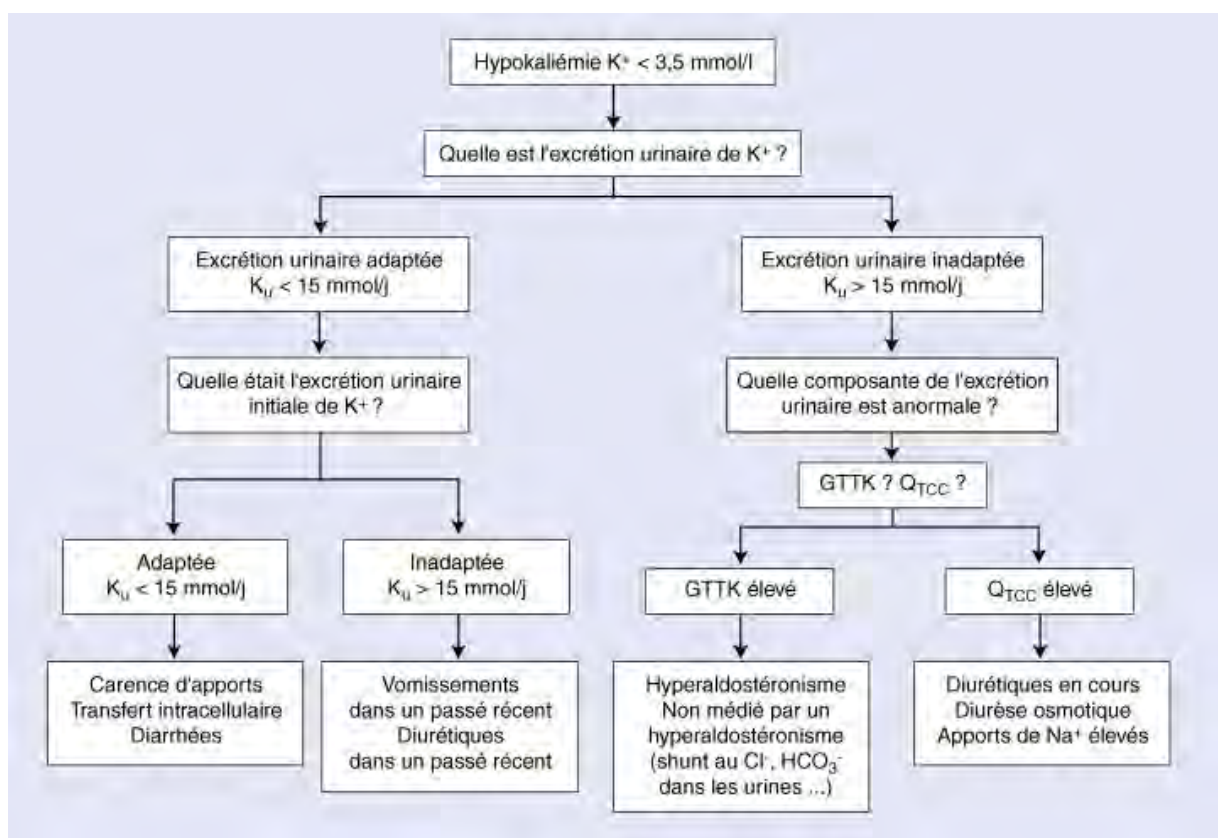


Figure 14 : Exploration d'une hypokaliémie⁴

II.3.C.a- La carence d'apport

Elle peut s'observer en cas de jeûne total. Ces situations sont de plus en plus fréquentes avec la multiplication des « cures de jeûne » dont les bienfaits sont souvent mis en avant dans le cadre du bien-être et du développement personnel. De plus, elles sont généralement supervisées par des personnes n'appartenant pas au corps médical.

Cette carence d'apport peut s'observer chez une personne ayant des troubles du comportement alimentaire. Une personne anorexique réduit fortement ses apports alimentaires et donc les apports potentiels en potassium. Une personne boulimique augmente ses apports alimentaires (qui deviennent des compulsions alimentaires) et il peut y avoir des vomissements qui conduisent à une perte digestive de potassium. Il convient de préciser que tous les boulimiques ne vomissent pas.

Le patient hospitalisé en service de réanimation est aussi à risque, car il faut adapter ses apports en fonction de ses besoins réels du fait de sa pathologie et des diverses complications qu'il peut développer. La kaliémie baisse en moyenne de 1 mmol/L avec une réponse rénale adaptée.

On peut également voir une carence d'apport chez l'insuffisant rénal chronique dont le traitement au Kayexalate® est trop efficace. Cette situation est plutôt rare.

II.3.C.b- Les hypokaliémies d'origine digestive

Les signes permettant d'orienter vers une origine digestive sont des vomissements et/ou des diarrhées, une aspiration gastrique mal compensée ainsi qu'une kaliurèse basse, que l'on dit adaptée.

❖ Les diarrhées :

- Elles peuvent avoir plusieurs causes : gastro-entérite, tumeurs villeuses, fistules digestives.
- Si la diarrhée est aiguë : une hypokaliémie avec une acidose hyperchlorémique est observée car les selles sont riches en potassium et en bicarbonates.
- Au cours des diarrhées chroniques : il y a un état d'acidose métabolique chronique qui s'installe. Cet état va favoriser la sortie urinaire de potassium par une augmentation du flux tubulaire et par un hyperaldostérionisme secondaire. En effet, la quantité de bicarbonates ayant diminué, les bicarbonates sont moins réabsorbés. Cela entraîne une diminution de la réabsorption de sodium dans le tube proximal, d'où une augmentation du flux tubulaire. L'hyperaldostérionisme est secondaire à l'hypovolémie provoquée par la fuite urinaire de sodium et d'eau.
- Au cours des diarrhées chroniques par abus de laxatifs : il peut y avoir une acidose métabolique ou une alcalose métabolique (association laxatifs et/ou diurétiques et/ou vomissements inavoués).

❖ Les vomissements ou aspiration gastrique mal compensée :

Ils sont associés à une hypokaliémie avec une alcalose métabolique, une hypochlorurie et un pH urinaire alcalin.

La réponse rénale est toujours inadaptée du fait de la bicarbonaturie (excès de bicarbonates dans les urines) qui entraîne une réabsorption trop lente des ions chlorure, et la contraction du volume extracellulaire (hyperaldostérionisme secondaire).

II.3.C.c- Les hypokaliémies d'origine rénale

Elles peuvent avoir deux grandes causes principales : un GTTK inadapté ou un Q_{TCC} élevé.

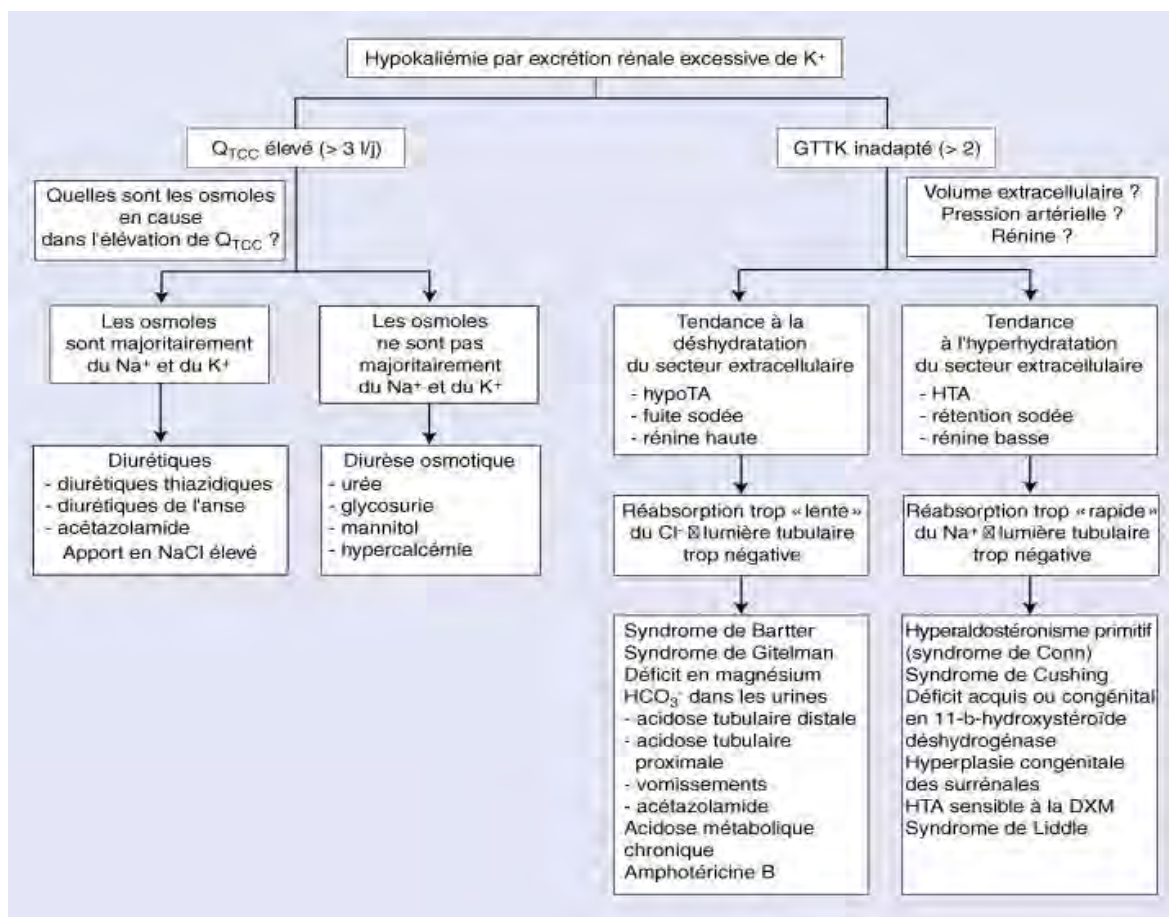


Figure 15 : Etiologies des hypokaliémies d'origine rénale⁴

❖ Les hypokaliémies par GTTK inadapté :

Le GTTK est inadapté (supérieur à 2) alors le Q_{TCC} est normal. Le Q_{TCC} peut s'élever si l'apport en sodium augmente, ce qui majore ou fait apparaître l'hypokaliémie.

▪ Le GTTK est inadapté par réabsorption trop rapide de l'ion sodium en rapport avec l'aldostérone (rénine basse et aldostérone haute) : hyperaldostéronismes primaires (cf. *Hyperaldostéronismes primaires*).

- Adénome de Conn
- Hyperplasie bilatérale des surrénales
- Hyperaldostérone sensible à la dexaméthasone

▪ Le GTTK est inadapté par réabsorption trop rapide de l'ion sodium en rapport avec des molécules ayant des effets minéralocorticoïdes (rénine basse, aldostérone basse, HTA, hypokaliémie) :

Pseudo-hyperaldostéronismes (cf. *Pseudo-hyperaldostéronismes*)

- Syndrome d'Excès Apparent de Minéralocorticoïdes (EAM)
- Syndrome de Cushing
- Hyperplasie congénitale des surrénales

▪ Le GTTK est inadapté par réabsorption trop rapide de l'ion sodium : syndrome de Liddle

▪ Le GTTK est inadapté par réabsorption trop lente de l'ion chlorure : Il y a une tendance à la déshydratation du secteur extracellulaire, parfois une hypotension. La rénine est haute.

- Tubulopathies héréditaires
- Déficit en magnésium : les hypomagnésémies peuvent avoir différentes causes (diarrhées, malabsorption, diurétiques de l'Anse, ...). Il faut corriger le déficit en magnésium pour corriger le déficit en potassium.
- Bicarbonaturie : acidoses tubulaires, traitement par Acétalozamide (Diamox®)

❖ Les hypokaliémies par augmentation du Q_{TCC} :

▪ Traitements par diurétiques de l'Anse, les diurétiques thiazidiques, par l'Acétalozamide

- Apports importants en chlorure de sodium
- Diurèse osmotique

II.3.C.d- Les hypokaliémies de transfert

La réponse rénale est toujours adaptée.

Elles peuvent survenir lors de la re-nutrition chez un sujet dénutri. C'est l'accumulation d'ions phosphate qui va provoquer la sortie de potassium de la cellule.

Elles peuvent survenir lors de traitements à l'insuline, à la chloroquine ou à l'Hydroxychloroquine (cf. *Les hypokaliémies dues aux xénobiotiques*).

La paralysie périodique hypokaliémique (maladie de Westphall) et la paralysie thyrotoxique hypokaliémique sont des maladies où la symptomatologie principale est due à une hypokaliémie de transfert (cf. *Hypokaliémies liées à des maladies rares*).

II.3.C.e- Les hypokaliémies dues aux xénobiotiques

Voici une liste de médicaments dont la monographie mentionne le risque d'une hypokaliémie dans les effets indésirables.

❖ Les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle :

L'hypokaliémie sous diurétiques est relativement fréquente mais en général modérée (3,2-3,5 mmol/L de kaliémie). On peut donner des suppléments à base de chlorure de potassium ou ajouter un diurétique épargneur de potassium (seul ou association dans un médicament).

- Les diurétiques de l'Anse : Bumétanide (Burinex®), Furosémide (Lasilix®), Pirétanide (Eurelix®)

Ils inhibent la réabsorption du potassium, augmentent le débit distal de sodium. Ils augmentent la sécrétion urinaire de magnésium, ce qui contribue également à augmenter la sécrétion de potassium.

Ils entraînent l'apparition d'un hyperaldostérionisme secondaire à la déplétion volémique ainsi qu'une alcalose métabolique de contraction. Ces deux mécanismes participent à l'entretien de l'hypokaliémie. Pour éviter ces effets secondaires, on conseille au patient de réduire ses apports en chlorure de sodium.

- Les diurétiques thiazidiques : Hydrochlorothiazide (Esidrex®)

Ils inhibent la réabsorption de sodium et de chlore au niveau du TCC. Ils ont un effet antidiurétique dans le diabète insipide. Ils provoquent un hyperaldostérionisme et une

alcalose. Pour éviter ces effets secondaires, on conseille au patient de réduire ses apports en chlorure de sodium.

▪ Autres diurétiques :

- Indapamide (Fludex[®])
- Cislétaninine (Tenstaten[®]) : il est apparenté aux thiazidiques. Il inhibe la réabsorption de sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures, et à un moindre degré l'excrétion urinaire de potassium et de magnésium pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour.

▪ Autres médicaments :

- Sartans et Hydrochlorothiazide : Olmesartan et Hydrochlorothiazide (Coolmetec[®]), Telmisartan et Hydrochlorothiazide (Micardis plus[®]), Valsartan et Hydrochlorothiazide (Cotareg[®], Nisisco[®])
- Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (Enalapril) et Hydrochlorothiazide : CoRenitec[®]
- Dihydropyridines : Amlodipine (Amlor[®], Loxen[®]), Nifédipine (Adalate[®])
- β -bloquant (Atenolol) et Nifédipine : Tenordate[®]

Une hypokaliémie peut survenir en cas de surdosage par la présence de la Nifédipine.

- Valsartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide : Exforge HCTZ[®]

Une hypokaliémie peut survenir en cours de traitement. Cela implique une adaptation de posologie, un ajout de suppléments de chlorure de potassium.

❖ Autres diurétiques utilisés dans le traitement d'autres pathologies hors hypertension artérielle :

- Acétalozamide (Diamox[®]) : Il est utilisé dans le traitement du glaucome, des œdèmes cérébraux post traumatiques, de certaines hypercapnies (trop de CO₂ dans le sang) observées dans le cœur pulmonaire chronique ou le mal des montagnes. Il augmente l'élimination urinaire des bicarbonates, du potassium et du sodium. Il diminue l'élimination urinaire du chlore. Il peut provoquer une acidose hyperchlorémique hypokaliémique.

- Mannitol (10% ou 20% en forme injectable) : C'est un diurétique osmotique. Il a une action anti-œdémateuse rapide et prolongée par création d'une déshydratation intracellulaire et peut entraîner une hypokaliémie par ce mécanisme d'action.

❖ Les laxatifs :

Une prise abusive et/ou non déclarée de laxatifs peut provoquer des diarrhées très importantes et riches en potassium.

En cas de constipation, il faut privilégier une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière. En cas d'échec de ces mesures, ou de prises de médicaments entraînant une constipation (morphine et dérivés), il vaut mieux privilégier les laxatifs doux aux laxatifs stimulants.

- Les laxatifs osmotiques : Macrogol (Forlax[®], Movicol[®], Transipeg[®])

Ils agissent en hydratant le bol fécal en 24 à 48 heures.

- Les laxatifs osmotiques hypo-ammoniémiants : Lactulose (Duphalac[®]), Lactitol (Importal[®])

Ils agissent en diminuant l'absorption intestinale de l'ammoniac. Il y a une acidification colique et une stimulation du péristaltisme intestinal.

- Les laxatifs utilisés avant un examen endoscopique du côlon (préparation colique) :

- Solutions à base de polyéthylène-glycol et d'électrolytes : Colopeg[®], Fortrans[®], Klean-Prep[®]

Elles nécessitent l'ingestion d'une grande quantité de liquides. Ce sont des laxatifs osmotiques qui présentent une assez grande sécurité d'utilisation.

- Solution à base de phosphate de sodium (Fleet Phospho soda[®]), comprimés à base de phosphate de sodium (Colokit[®]) :

La quantité de liquide à ingérer est moindre que précédemment. Leur prise expose à un risque d'hypokaliémie plus élevé, surtout en présence de facteurs de risque

(hypokaliémie préexistante, prise de diurétiques, pathologie cardiaque, pathologie rénale).

- Picosulfate de sodium/citrate de magnésium/acide citrique : Picofleet[®]

Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles hydroélectriques, des troubles cardiaques.

- Bisacodyl : Prepacol[®]

C'est un laxatif stimulant la motricité colique.

▪ Les laxatifs de lest :

- Apport de fibres alimentaires : Son de blé, son d'orge

Ils vont augmenter l'apport d'eau aux selles mais ils peuvent provoquer une irritation colique. Ils sont donc à proscrire chez les personnes souffrant de colopathie, de maladies inflammatoires des intestins.

- Psyllium (Psylia[®]), Ispaghul (Spagulax[®], Transilane[®]) :

Ils vont agir en hydratant les selles.

▪ Les laxatifs lubrifiants : Huile de paraffine (Lubentyl[®]), huile de vaseline (Lansoyl[®])

Ils vont avoir une action mécanique de lubrification. Ils sont intéressants de manière ponctuelle en cas de pathologie nécessitant un passage facilité des selles (suite de chirurgie hémorroïdaire). Leur utilisation prolongée peut entraîner une malabsorption des vitamines liposolubles (A,D,E,K).

On peut obtenir un effet semblable en enrichissant l'alimentation de corps gras ou en prenant une cuillère d'huile d'olive à jeun le matin.

▪ Les laxatifs stimulants : Bisacodyl (Dulcolax[®]), Docusate sodique (Jamylen[®]), laxatifs anthraquinoniques (Fuca[®], Herbesan[®], Cascara, Bourdaine, Séné)

Ils agissent en augmentant la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines.

Ces types de laxatifs peuvent entraîner une dépendance, des carences en vitamines et en oligo-éléments. De plus certaines personnes ayant des troubles du comportement alimentaire peuvent en abuser et y associer également des diurétiques.

On peut les trouver sous forme de médicaments mais aussi dans des remèdes « maison » (plantes, tisanes). Le risque d'hypokaliémie est alors majoré et le pronostic vital peut être engagé dans certains cas extrêmes. Une prise en charge multidisciplinaire peut être alors utile.

❖ Les corticoïdes :

▪ Glucocorticoïdes :

- Voie orale : Bétaméthasone (Célèstene[®]), Dexaméthasone (Dectancyl[®]), Hydrocortisone, Methylprednisolone (Medrol[®]), Prednisone (Cortancyl[®]), Prednisolone (Hydrocortancyl[®], Solupred[®])
- Voie inhalée : Béclométhasone (Beclojet[®]), Budésonide (Miflonil[®], Symbicort[®]), Fluticasone (Flixotide[®]), Prednisone (Derinox[®])
- Voie cutanée : Bétaméthasone (Betneval[®], Diprosone[®]), Désonide (Locapred[®], Tridesonit[®]), Hydrocortisone (Aphilan[®], Corticosedermyl[®])
- Voie injectable (IV ou IM) : Bétaméthasone (Betnesol[®]), Hydrocortisone, Methylprednisolone (Medrol[®])
- Voie péri-articulaire, intra-articulaire, périurale : Bétaméthasone (Diprostène[®]), Cortivazol (Altim[®])

Ce sont des médicaments utilisés pour leur effet anti-inflammatoire, pour le traitement de l'allergie, du choc anaphylactique, de l'asthme, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, de maladies inflammatoires chroniques.

La prise de glucocorticoïdes par voie orale, par voie injectable à posologie élevée mime un tableau comparable à celui de la maladie de Cushing. Cela est encore plus vrai lors de la prise sur une longue durée. Le corticoïde exogène mime l'effet de l'aldostérone. On a souvent conseillé aux personnes sous traitement glucocorticoïde pendant une longue durée de « manger sans sel » afin d'éviter hypertension artérielle et oedèmes⁴⁰. Cela n'empêche pas la survenue de ces deux effets indésirables mais en diminue peut être la fréquence. La fréquence des hypokaliémies est faible mais le risque existe.

A des doses élevées, la prise par inhalation ou en topique expose aussi à une hypokaliémie.

- Minéralocorticoïdes : Desoxycortone (Syncortil®), Fludrocortisone (Flucortac®)

La Fludrocortisone est indiquée dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne primitive ou secondaire. L'hypokaliémie engendrée résulte de l'effet minéralocorticoïde. Une adaptation de la posologie ou une supplémentation en potassium suffit à résoudre cet effet indésirable.

❖ Les antibiotiques :

- Aminosides : Amikacine, Gentamicine, Tobramycine (Nebcine®)

Ce sont des antibiotiques à large spectre. Ils sont surtout utilisés en association avec d'autres antibiotiques dans le cas d'infections sévères à bactéries gram négatif aérobies. Leur prescription se voit surtout dans les services de réanimation. L'Amikacine a également un effet antituberculeux.

Ils peuvent entraîner une hypokaliémie par toxicité rénale. L'aminoside se fixe sur les récepteurs des cellules en brosse tubulaires et va s'accumuler dans les lysosomes. Cette accumulation aboutit à une libération d'enzymes qui vont détruire les cellules tubulaires.

L'atteinte est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Le respect des doses, la réduction de la durée de traitement (4 à 5 jours contre 7 jours), une hydratation adéquate, un monitoring des doses ainsi que l'administration d'une dose unique journalière sont les moyens de prévenir cette néphrotoxicité.

Les aminosides sont ototoxiques pour les mêmes raisons.

- Fluoroquinolones :

Elles ne provoquent pas d'hypokaliémie mais peuvent entraîner un allongement de l'espace QT, des torsades de pointe, qui sur un terrain hypokaliémique peuvent menacer le pronostic vital.

- Macrolides : Azithromycine (Azadose®, Zithromax®), Clarithromycine (Zeclar®)

Ces deux macrolides peuvent provoquer une hypokaliémie.

Le risque des macrolides est qu'ils peuvent provoquer un allongement de l'espace QT, des torsades de pointe, qui avec un terrain hypokaliémique peuvent menacer le pronostic vital.

- Acide fusidique (Fucidine®) : Ils peuvent entraîner des troubles hydroélectriques.
- Colistiméthate sodique (Colimycine®) : Ils peuvent provoquer une hypokaliémie.
- Daptomycine (Cubicin®) : Ils peuvent provoquer des troubles hydroélectriques.
- Pénicillines :

- Pénicillines G : Benzylpénicilline, Pénicilline M : Oxacilline (Bristopen®)

Des hypokaliémies peuvent survenir suite à l'administration intraveineuse de doses élevées.

- Piperacilline (uréidopénicilline) et Tazobactam (inhibiteur de β -lactamase): Tazocilline®

Son utilisation peut provoquer une néphrite interstitielle aiguë. Elle peut être impliquée dans des troubles hydroélectriques se manifestant par une hypomagnésémie, une hypokaliémie chez des patients en soins intensifs.

- Ticarcilline (carboxypénicilline) et acide clavulanique (inhibiteur de β -lactamase) : Claventin®

Son usage peut provoquer une hypokaliémie.

❖ Les antifongiques :

- Amphotéricine B :

- Amphotéricine B seule : Fungizone®
- Amphotéricine B associée à des phospholipides : Abelcet®
- Amphotéricine B liposomale : Ambisome®

L'Amphotéricine B est utilisée par voie parentérale en cas d'infection fongique systémique. Elle agit en se liant à l'ergostérol de la membrane de la cellule fongique. Il y a un point de rupture au niveau de la membrane et il y a mort de la cellule. Cette molécule peut se lier à la cellule humaine, et plus particulièrement aux cellules tubulaires rénales. Il y a une augmentation de la perméabilité membranaire, ce qui entraîne une fuite de potassium, de sodium, de magnésium et une acidose tubulaire. Il peut y avoir une rhabdomyolyse secondaire à l'hypokaliémie, un trouble de concentration des urines, un diabète néphrogénique. Une insuffisance rénale aiguë peut également survenir.

L'intérêt de la forme liposomale est qu'elle est moins toxique que la forme nue ou que celle associée à des phospholipides.

- Antifongiques azolés :
 - Fluconazole : Triflucan[®]
 - Itraconazole : Sporanox[®]
 - Voriconazole : Vfend[®]

Ils sont utilisés par voie orale ou par voie parentérale en cas d'infection fongique systémique sur des souches sensibles à ces molécules. Ils inhibent la synthèse de l'ergostérol fongique.

- Echinocandines :
 - Caspafungine : Cancidas[®]
 - Micafungine : Mycamine[®]

Ils sont utilisés par voie parentérale en cas d'infection fongique systémique (candidose et aspergillose surtout). Ils inhibent la synthèse des glucanes de la paroi fongique.

- Flucytosine : Ancotil[®]

Il est utilisé par voie parentérale en cas d'infection fongique systémique.

❖ Les antiviraux :

- Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH :
 - Tenofovir : Viread[®]
 - Tenofovir en association : Truvada[®], Atripla[®]

Ils peuvent provoquer une hypokaliémie, un syndrome de Fanconi.

Ils agissent en s'incorporant dans l'ADN viral, inhibant l'enzyme (transcriptase inverse) nécessaire à la réplication du virus. L'excrétion est surtout rénale par filtration glomérulaire. Elle s'effectue au niveau de la cellule tubulaire proximale par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques (MRP2, MRP4, OAT1). La toxicité rénale se manifeste pour la majorité des cas par une tubulopathie proximale associée ou non à une élévation de la créatininémie et à une protéinurie modérée. Un diabète néphrogénique était associé. Les anomalies rénales ont régressé dans la quasi-totalité des cas en 4 à 8 semaines.

- Inhibiteur nucléosidique : Cidofovir

C'est un analogue de la cytidine, utilisé dans le traitement des rétinites à cytomégalo virus. Il entraîne une réduction de la synthèse de l'ADN viral. Il est utilisé par voie parentérale. Il peut provoquer une hypokaliémie, un syndrome de Fanconi.

- Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH : Didanosine (Videx®)

Il s'incorpore à la place du nucléoside habituel lors de la synthèse de l'ADN viral. L'élongation de la chaîne s'interrompt et la réplication échoue.

Cette molécule peut être responsable d'un syndrome de Fanconi associé à une insuffisance rénale.

- Inhibiteurs de protéases du VIH :

- Indinavir : Crixivan®
- Ritonavir : Norvir®
- Ritonavir en association : Kaletra®
- Saquinavir : Invirase®

- Antiviral virostatique : Foscavir (Foscarnet®)

Il agit par inhibition directe de l'ADN polymérase spécifique et de la transcriptase inverse. Il est utilisé dans le traitement des infections disséminées à CMV, des rétinites à CMV, des encéphalites à CMV chez le patient infecté par le VIH au cours du SIDA. Il est utilisé dans le traitement des infections à *Herpes simplex* chez le patient immunodéprimé.

Cette molécule est principalement éliminée par le rein (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire). Il présente de nombreux effets indésirables sur le rein dont une hypokaliémie.

❖ Les anticancéreux :

- Agents alkylants : Bendamustine, BICNU, Busulfan (Myleran®), Temozolamide (Temodal®), Trabectedine

Ils agissent en se fixant à l'ADN. Ces molécules présentent de nombreux effets indésirables liés à la cytotoxicité dont une hypokaliémie.

- Anthracyclines : Doxorubicine (Adriblastine[®]), Doxorubicine liposomale (Caelix[®], Myocet[®]), Epirubicine

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques et la mitose. Ils sont connus pour leur cardio-toxicité.

- Stabilisants du fuseau : Paclitaxel (Taxol[®])

C'est un dérivé de l'If du Pacifique. Il bloque la réplication cellulaire en inhibant la dépolymérisation de la tubuline par une stabilisation des microtubules de tubuline.

- Inhibiteurs de la tyrosine kinase :

- Dasatinib (Sprycel[®]), Imatinib (Glivec[®]) : Ils inhibent la tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl des cellules tumorales.

- Erlotinib (Tarceva[®]) : Il inhibe la tyrosine kinase de l'EGFR. L'hypokaliémie provoquée est la conséquence des diarrhées.

- Anti-métabolites :

- Azacytidine (Vidaza[®]) : C'est un analogue de la pyrimidine qui est antinéoplasique par de multiples mécanismes. Il est utilisé dans le traitement du syndrome myélodysplasique, de la leucémie myélomonocytaire chronique et de la leucémie aiguë myéloïde.

- Capécitabine (Xeloda[®]) : C'est un antimétabolite pyrimidique, qui agit sur plusieurs étapes des synthèses de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Il est indiqué dans le traitement des certains types de cancers du sein, du côlon ou colorectal.

- Fludarabine (Fludara[®]) : C'est un inhibiteur de la synthèse des bases puriques, ayant des mécanismes d'action complexes et seulement partiellement élucidés. Il est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

- Mercaptopurine (Purinethol[®]) : C'est un inhibiteur de la synthèse de la guanine (une des bases puriques de l'ADN). Il est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, de la leucémie aiguë myéloïde et de la leucémie chronique myéloïde.

- Anticorps monoclonaux :

Ils se lient spécifiquement à des cibles. Ce sont des thérapies ciblées.

- Anticorps anti EGFR : Cetuximab (Erbix[®])

L'hypokaliémie est la conséquence de la diarrhée.

- Anticorps anti HER 2 : Trastuzumab (Herceptin[®])

Il est utilisé dans le traitement des cancers ayant une surexpression de la protéine HER 2 (cancer du sein, adénome de l'estomac).

- Anticorps anti VEGF : Bevacizumab (Avastin[®])

Il inhibe la néoangiogénèse, ce qui permet de diminuer la vascularisation de la tumeur. Il est utilisé en cancérologie et en ophtalmologie (DMLA).

- ❖ Les immuno-modulateurs :

- Anticorps anti TNF α : Adalimumab (Humira[®])

Ils se lient au TNF dont il inhibe la fonction biologique. Ils sont utilisés dans le traitement de fond de certaines maladies rhumatismales (polyarthrite chronique juvénile, arthrite avec entésite), de certaines maladies dermatologiques sévères (psoriasis), de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

- Immunosuppresseurs :

- Aziathioprine : Imurel[®]

C'est un analogue des bases puriques inhibant la synthèse des nucléotides normaux mais le mécanisme n'est pas totalement élucidé. L'effet immunosuppresseur n'apparaît qu'après plusieurs mois de traitement. Il est utilisé dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques (lupus érythémateux disséminé, hépatite auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique idiopathique, dermatomyosite, polymyosite, formes sévères de pemphigus vulgaire, formes sévères de vascularite, anémie hémolytique auto-immune, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et dans le traitement du rejet du greffon.

- Everolimus : Certican[®], Sirolimus : Rapamune[®]

Ces molécules agissent en inhibant la protéine mTOR avec blocage de la prolifération des lymphocytes. Ils sont utilisés dans le traitement du rejet du greffon.

- Leflunomide : Arava[®]

Il a des propriétés antiprolifératives et des propriétés anti-inflammatoires. Il est utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique.

▪ Interférons :

Ce sont des cytokines à activité antivirale, à actions immuno-modulatrice et action antiproliférative.

- Interféron α -2a recombinant : Roferon-A[®]

Il permet d'induire une résistance cellulaire aux infections virales et de moduler les effecteurs du système immunitaire, ce qui permet de contenir ou d'éliminer les cellules infectées par le virus. Le mécanisme de l'activité anti-tumorale n'est pas totalement élucidé.

Il est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, de la leucémie myéloïde chronique, du sarcome de Kaposi, du lymphome cutané à cellules T, de l'hépatite B chronique, de l'hépatite C chronique, du lymphome folliculaire non hodgkinien, du cancer du rein dans les formes avancées et du mélanome malin.

- Interféron α -2b recombinant : Introna[®]

Il semble modifier la réponse de la cellule infectée en déclenchant une cascade de réactions dans la cellule.

Il est indiqué dans le traitement des hépatites B et C chroniques, de la leucémie myéloïde chronique, de la leucémie à tricholeucocytes, du myélome multiple, d'une tumeur carcinoïde, du mélanome malin disséminé et du lymphome folliculaire non hodgkinien.

- Interféron α -2a pégylé recombinant : Pegasys®

Il est indiqué dans le traitement des hépatites B et C chroniques. La forme pégylée permet de se limiter à une injection par semaine.

- Interféron α -2b pégylé recombinant : Viraferonpeg®

Il est indiqué dans le traitement des hépatites C chroniques en monothérapie, en association à la ribavirine ou en polythérapie. La forme pégylée permet de se limiter à une injection par semaine.

- Interféron β -1a recombinant : Avonex®

Il déclenche une cascade d'évènements intracellulaires habituellement déclenchés par l'interféron naturel. Cela potentialise la réponse de l'interféron naturel.

Il est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques (formes évoluant par poussées, formes récurrentes) et dans certaines affections démyélinisantes inflammatoires sévères.

- Interféron β -1b recombinant : Bétaferon®

Il présente une activité antivirale et immuno-régulatrice. Il est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques (formes évoluant par poussées, formes récurrentes) et dans certaines affections démyélinisantes inflammatoires sévères.

- Interféron γ -1b recombinant : Imukin®

Il augmenterait la production d'anions superoxyde de la cellule. Ce sont des métabolites toxiques de l'oxygène. Ils permettraient la destruction des micro-organismes intracellulaires. Il augmenterait aussi la production de certains anticorps.

Il est utilisé pour réduire les infections dans la granulomatose septique chronique, dans l'ostéopétrose maligne sévère.

❖ Les dérivés de la quinine :

- Chlorhydrate de quinine, Chloroquine (Nivaquine®), Chloroquine/Proguanil (Savarine®), Quinine/Quinidine/Cinchonine/Cinchonidine (Quinimax®) :

Ils sont utilisés en chimio-prophylaxie ou en traitement curatif du paludisme. Le surdosage peut provoquer une hypokaliémie et nécessite une prise en charge hospitalière.

- Hydroxychloroquine : Plaquenil®

Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux subaigu, du lupus systémique, de la lécithose.

Une hypokaliémie peut survenir en cas de surdosage (dose supérieure à 25 mg/kg en une prise).

- Quinine/Thiamine (Hexaquine®), Quinine/Aubépine (Okimus®) :

Ils sont utilisés dans le traitement d'appoint des crampes musculaires.

❖ Insulines :

Une hypokaliémie de transfert peut survenir après une injection d'insuline. La perfusion de solutés glucosés entraîne une sécrétion d'insuline endogène et peut provoquer une hypokaliémie. L'insuline est utilisée pour ses propriétés hypokaliémiantes en cas d'hyperkaliémie (solution polarisante).

❖ Les médicaments cardiotoniques :

- Adrénaline (Anapen®, Jext®), Epipen®) : Ils sont utilisés dans le traitement du choc anaphylactique, en cas d'arrêt cardiovasculaire, en cas de détresse cardio-circulatoire.

- Noradrénaline : Elle est utilisée pour maintenir une tension artérielle efficace en cas d'hémorragie, de collapsus ou d'hypotension artérielle menaçant le pronostic vital. Elle provoque une hausse tensionnelle 1,5 fois plus intense que l'Adrénaline.

- Milrimone (Corotrope®) : C'est un inhibiteur de la phosphodiesterase, utilisé dans les insuffisances cardiaques congestives aiguës et les syndromes de bas débit

après une chirurgie. Elle doit être utilisée sur une courte période, selon les recommandations.

- Isoprénaline (Isuprel[®]) : C'est un β -mimétique mixte utilisé dans le traitement des torsades de pointe (potentiellement provoquées par une hypokaliémie), du syndrome d'Adams-Stokes, de la bradycardie sinusale, du syndrome de bas débit et en cas de d'arrêt cardiovasculaire.

❖ β 2 mimétiques :

- Bambutérol : Oxeol[®]
- Formotérol : Foradil[®]
- Salbutamol : Ventoline[®]
- Salmétérol : Serevent[®]

Ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO. La Terbutaline et le Salbutamol peuvent être utilisés en obstétrique (menace d'accouchement prématuré) sous forme injectable.

A fortes doses, ils peuvent provoquer une hypokaliémie de transfert.

❖ Les médicaments à base de pseudo-éphédrine :

- Paracétamol et pseudo-éphédrine : Dolirhume[®], Humex rhume[®]
- Ibuprofène et pseudo-éphédrine : Rhinureflex[®]

Ils peuvent provoquer une hypokaliémie. Ils peuvent provoquer une hypertension, des troubles cardiaques chez des personnes prédisposées. Ils sont à utiliser avec précaution et en l'absence de contre-indications.

❖ Xanthines :

- Théophylline (Euphylline[®]) : elle est utilisée dans le traitement de l'asthme, de la BPCO. A fortes doses, elle peut induire une hypokaliémie de transfert.
- Caféine : A très fortes doses, la caféine peut induire une hypokaliémie de transfert. Les grands buveurs de café peuvent avoir une hypokaliémie.

❖ Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

- Esomeprazole : Nexium®
- Lansoprazole : Ogest®, Ogestoro®, Lanzor®
- Omeprazole : Mopral®
- Pantoprazole : Eupantol®, Inipomp®, Pantoloc®
- Rabéprazole : Pariet®

Ils sont utilisés dans le traitement de l'œsophagite par RGO, de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (avec une antibiothérapie associée), en prévention lors de la prise d'AINS, dans le syndrome de Zollinger-Ellison (hypersécrétion gastrique acide).

❖ Antidépresseurs :

- Miansérine : C'est un antidépresseur imipraminique, non IMAO qui inhibe la recapture de la noradrénaline. Il est indiqué en cas d'épisode dépressif majeur.
- Citalopram (Seropram®) : C'est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Il est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs, les attaques de panique.

❖ Antiépileptiques :

- Carbamazépine (Tegretol®) : C'est un antiépileptique, normothymique, antalgique (douleurs neuropathiques). Une hypokaliémie peut survenir en cas de surdosage.
- Prégabaline (Lyrica®) : C'est une molécule analogue à l'acide gamma-aminobutyrique. Elle agit au niveau du SNC. Elle est utilisée dans le traitement de l'épilepsie partielle, dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte et dans le traitement de l'anxiété généralisée.
- Topiramate (Epitomax®) : C'est une molécule à activité anti-convulsivante et à activité prophylactique dans la migraine. Le mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Il est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles, des épilepsies généralisées, dans le syndrome de Lennox-Gastaut (maladie rare provoquant des crises d'épilepsies répétées et rapprochées), dans certains cas de migraines de l'adulte. L'hypokaliémie peu fréquente, est plus marquée chez l'enfant.

❖ Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire : Ticlopidine (Ticlid®)

Il inhibe la liaison du fibrinogène à la membrane plaquettaire. Il est utilisé en traitement préventif des complications thrombo-emboliques, des accidents ischémiques (dans les formes sévères) en cas d'AOMI, des thromboses itératives des abords artério-veineux chez le patient hémodialysé et de thrombose sur une endoprothèse coronaire.

❖ Inhibiteur du facteur de coagulation Xa : Fondaparinux (Arixtra®)

Il inhibe un facteur de la cascade de la chaîne de séquences de la coagulation.

Il est utilisé en traitement préventif et en traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

❖ Biphosphonates :

- Acide alendronique : Fosamax®, Fosavance®
- Acide zoledronique en solution à perfuser
- Pamidronate sodique injectable

Ils diminuent la résorption osseuse, donc le remodelage osseux.

Ils sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose liée à l'âge, liée à la prise prolongée de cortisone ou dans le traitement de la maladie de Paget. Les troubles de la kaliémie peuvent être liés à une maladie sous-jacente.

❖ La vitamine B12 :

Elle est nécessaire à l'hématopoïèse.

Les carences en vitamine B12 sont plutôt rares. Elles se voient dans la maladie de Biermer (défaut d'absorption de la vitamine B12), ou chez les végétariens exclusifs au long cours. Dans ces deux situations, la vitamine B12 exogène est apportée par voie orale ou parentérale.

Une hypokaliémie de transfert peut avoir lieu après l'administration.

❖ La réglisse :

L'acide glycyrrhizique contenue dans la réglisse entraîne un blocage réversible de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. On peut avoir une HTA avec une hypokaliémie

chez de grands consommateurs de réglisse (bâtons de réglisse, Cachou[®]), de pastis sans alcool.

II.3.D- Traitement

En l'absence de signes de gravité (ECG normal, pas de signes neuromusculaires ni de prise concomitante de toxiques), le traitement n'est pas urgent et repose sur une alimentation équilibrée et l'apport de sels de potassium par voie orale. Il faut néanmoins rechercher la cause si l'hypokaliémie persiste.

En présence de signes de gravité (troubles à l'ECG, signes neuromusculaires, kaliémie < 2,5 mmol/L, intolérance digestive), le potassium est perfusé par voie veineuse, toujours dilué et avec une surveillance clinique et biologique. L'utilisation de chlorure de potassium non dilué par voie veineuse est mortelle. Le contrôle biologique sert à adapter la posologie et à éviter l'hyperkaliémie.

❖ Les sels de potassium :

Les sels de potassium ont la propriété d'être corrosif et ulcérogènes pour l'estomac. C'est pour cela qu'on conseille de les prendre à la fin des repas avec beaucoup d'eau.

▪ Forme liquide buvable :

- Glycérophosphate de potassium 3 % (sirop ou sachet dose sirop) : La posologie maximale est de 8 sachets par jour ou 8 cuillères à soupe (15 mL) par jour.
- Gluconate de potassium 15% : 1 cuillère à soupe (15 mL) en 2 à 4 prises chez l'adulte ; 1 cuillère à café (5 mL) une à 8 fois par jour chez l'enfant de préférence à la fin d'un repas.

▪ Forme solide :

- Bicarbonate de potassium 1 g AP-HP : Il est utilisé en cas d'acidose hyperchlorémique hypokaliémique en traitement préventif et curatif.
- Citrate de potassium 1 g AP-HP, Foncitril 4000[®] (sachets) : Il est utilisé en traitement préventif de l'acidose métabolique hypokaliémique et en tant qu'alcalinisant urinaire.

- Chlorure de potassium : Diffu K[®] 600 mg, Kaleorid LP[®] 600 mg ou 1000 mg

La dose initiale est de 4000 mg à répartir en 2 ou 3 prises et à prendre en fin de repas. La dose d'entretien est prescrite en fonction de la kaliémie. La posologie maximale pour Diffu K[®] est de 12 gélules par jour. Les comprimés de Kaleorid[®] sont radio-opaques (il faut que le patient prévienne le radiologue de la prise de Kaleorid[®] si un examen radiologique doit être effectué).

- Forme injectable :

Le chlorure de potassium injectable est irritant pour les veines. Il doit donc être utilisé dilué et perfusé dans une veine de bonne qualité pour éviter une douleur au point d'injection (utilisation d'un cathéter de gros calibre ou pose d'une voie centrale).

- Chlorure de potassium seul : ampoules de chlorure de potassium concentré à 10%, 15% ou 20% à utiliser dilué dans du sérum physiologique, en perfusion ou au pousse-seringue électrique.



- Chlorure de potassium associé à d'autres éléments : Bionolyte[®], Plasmalyte[®], Polyionique G5, Ringer lactate

Ils sont utilisés pour la réhydratation en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale ou en supplément de la voie orale.

- ❖ Les diurétiques épargneurs de potassium :

Ils sont utilisés seuls ou en association pour limiter la fuite rénale de potassium.

- Amiloride : Modamide[®]

Il a une activité natriurétique, diurétique et anti-hypertensive modérée. Il intervient au niveau des échanges sodium/potassium dans le TCD du néphron.

Il est indiqué dans les œdèmes d'origine cardiaque, d'origine cirrhotique, en cas d'ascite cirrhotique (accumulation d'eau au niveau de la cavité péritonéale), et dans le traitement de l'HTA en complément d'autres molécules.

- Amiloride et Hydrochlorothiazide : Moduretic®

Il est indiqué dans le traitement de l'HTA, dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque ou hépatique, dans le traitement de l'ascite cirrhotique.

- Amiloride/Hydrochlorothiazide/Timolol : Moducron®

L'Hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique et le Timolol est β -bloquant.

Il est indiqué en cas d'HTA en cas d'échec à d'autres thérapeutiques.

- Amiloride/Furosémide : Logirene®

Il est indiqué dans le traitement d'œdèmes d'origine cardiaque.

- Triamterène/Méthylclothiazide : Isobar®

Il est indiqué dans le traitement de l'HTA.

Le Triamterène est un diurétique épargneur de potassium. Il inhibe la fonction d'échange ionique du TCD, réduisant l'excrétion du potassium, tout en augmentant l'excrétion du sodium, du chlore et des bicarbonates.

Le Méthylclothiazide est un diurétique thiazidique qui agit au niveau du TCD.

- Triamterène/Hydrochlorothiazide : Prestole®

Il est indiqué dans le traitement de l'HTA. Bien que contenant un diurétique épargneur de potassium, il y a un risque élevé d'hypokaliémie.

- Spironolactone : Aldactone®, Spiroctan®

Elle antagonise les effets de l'aldostérone, et a un effet hyperkaliémiant.

Elle est indiquée dans le traitement de l'hyperaldostéronisme, dans le traitement de l'HTA, dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, dans les ascites dues à une insuffisance cardiaque ou à une insuffisance hépatique, dans le traitement de l'œdème cyclique idiopathique, dans le traitement du syndrome néphrotique.

La Spironolactone est également utilisée dans le traitement de la myasthénie afin de maintenir le capital potassique et de diminuer les besoins exagérés en potassium mais elle n'est plus remboursée dans cette indication (SMR insuffisant).

- Altizide/Spironolactone : Aldactazine®

L'Altizide est un diurétique apparenté aux thiazidiques. Il entraîne donc une fuite potassique. La Spironolactone permet de limiter cette fuite potassique.

Il est indiqué dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique ou rénale et dans le traitement de l'HTA.

- Furosémide/Spironolactone : Aldalix®

C'est une association diurétique de l'Anse (Furosémide) et Spironolactone. Ce médicament a été retiré du marché le 1^{er} Février 2013 en raison d'un mésusage (non-respect strict des indications) et du risque mortel d'hyperkaliémie (deux cas rapportés d'évolution fatale).

III – HYPOKALIEMIES LIEES A DES MALADIES RARES

Ces hypokaliémies sont diagnostiquées grâce à la notion de cas déjà existants dans la famille. La transmission de l'anomalie se fait généralement par un chromosome non sexuel (autosome), de manière récessive ou dominante.

Lorsque la transmission se fait de manière dominante, une seule copie du gène suffit pour que la maladie s'exprime.

Lorsque la transmission se fait de manière récessive, la présence de deux copies du gène est nécessaire pour que la maladie s'exprime.

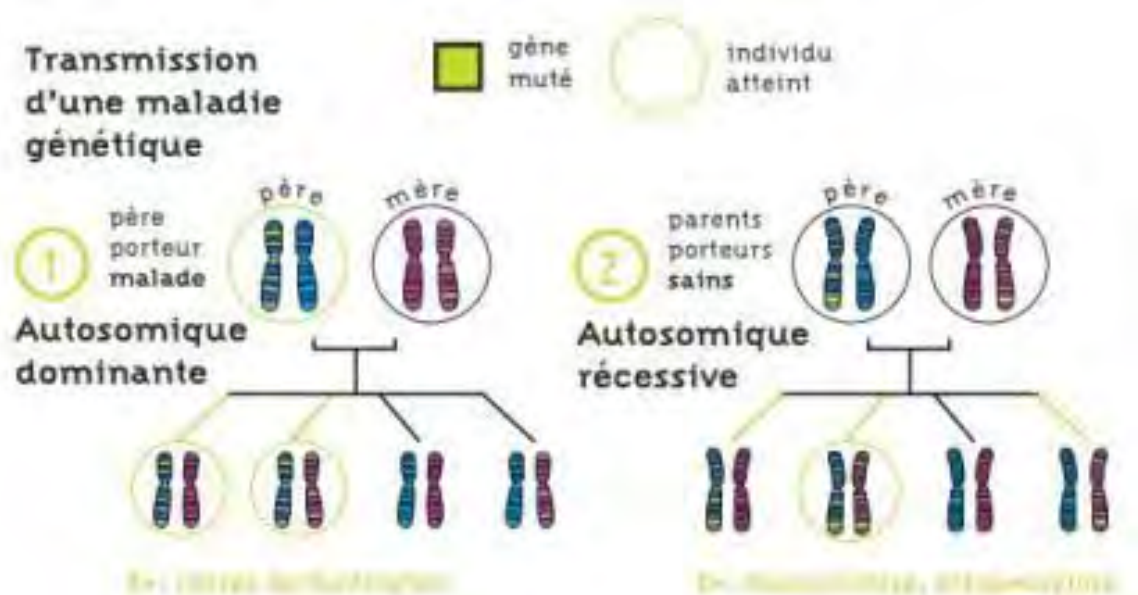


Figure 16 : La transmission des maladies génétiques⁸⁶

Le premier paramètre orientant le diagnostic étiologique est la valeur de la kaliurèse. Ensuite, c'est la présence ou l'absence d'une HTA qui permet de différencier les hypokaliémies.

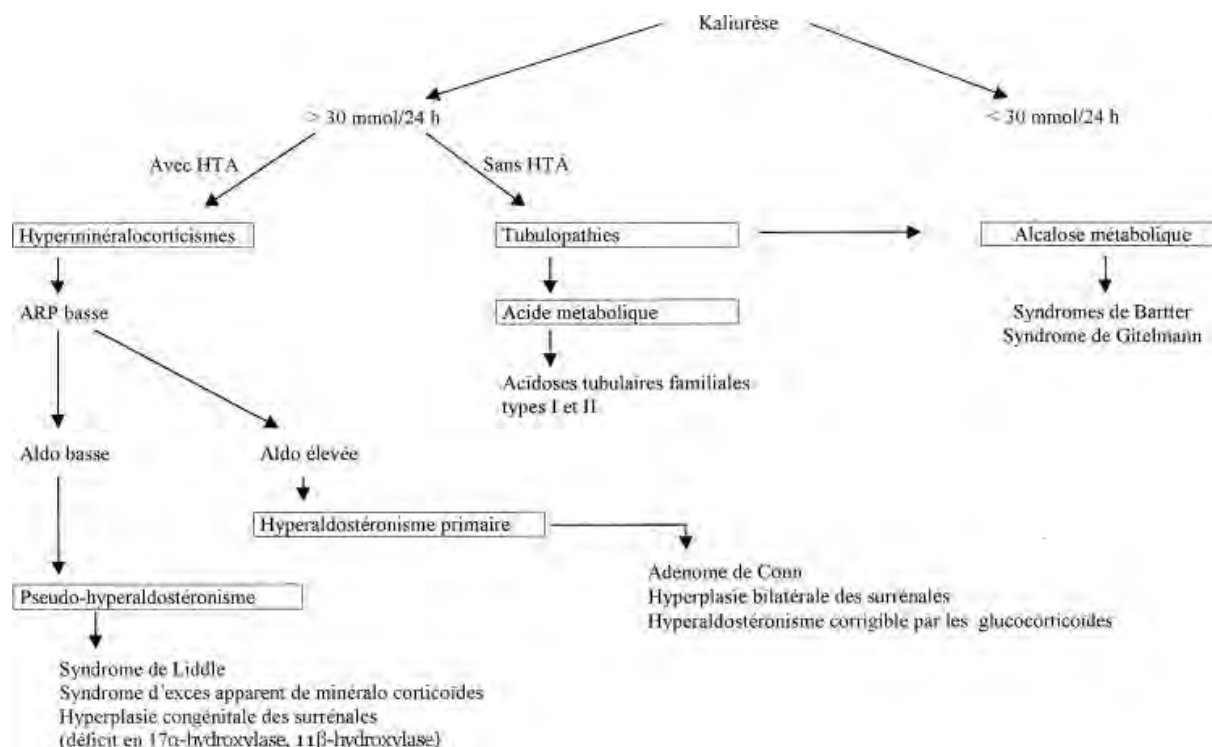


Figure 17 : Diagnostic étiologique d'hypokaliémie évoluant dans un contexte familial⁵⁷ (Aldo : aldostérone, ARP : Activité Rénine Plasmatique)

III.1- Hyperaldostéronismes primaires (HAP)

Ce sont des maladies où le signe d'appel peut être l'HTA ou une des conséquences cliniques de l'hypokaliémie (crampes, paresthésies, troubles cardiaques).

L'HAP représente la cause la plus fréquente des causes endocriniennes d'HTA secondaire. Cette HTA peut être quelquefois résistante aux traitements habituels et doit faire l'objet d'un bilan plus approfondi pour rechercher la meilleure thérapeutique. Le diagnostic d'hyperaldostérisme primaire est à évoquer devant une HTA et/ou une kaliémie < 3,9 mmol/L avec une rénine basse. L'hypokaliémie ou l'HTA peuvent être absentes, ce qui rend le diagnostic encore plus difficile. Le patient est alors orienté vers un service spécialisé.

Il y a une sécrétion excessive d'aldostérone, soit par un adénome, soit par toute la zone glomérulée de la surrénale. La sécrétion de rénine diminue par rétrocontrôle.

❖ Conséquence de l'excès d'aldostérone :

L'excès d'aldostérone entraîne une expansion volémique, une diminution de la production de rénine (par rétrocontrôle) et d'angiotensine I et II ainsi qu'une augmentation du peptide natriurétique (ANF). L'HTA est favorisée par l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et du chlore. Il y a ensuite une normalisation de la balance sodée mais il n'y a pas de normalisation de la balance potassique, ce qui conduit à une kaliopénie (baisse de la réserve potassique de l'organisme). La kaliopénie peut être aggravée par l'utilisation de diurétiques en tant que traitement antihypertenseur et les régimes riches en sel. Ils favorisent en effet une sécrétion de potassium par le rein. Des crises de tétanie ou de pseudo-paralysies peuvent survenir dans ce contexte.

❖ Les explorations biologiques : mesures de l'aldostérone, de la concentration de la rénine active plasmatique et de l'activité de la rénine plasmatique.

Les explorations sont très dépendantes des conditions de réalisation. Elles sont réalisées lors d'une hospitalisation courte (2 à 3 jours). En effet, il faut que les prélèvements soient réalisés entre 8 et 10 h du matin. Le premier prélèvement se fait lorsque le patient est encore couché, le second est réalisé après une heure d'orthostatisme (le patient reste en position debout). Il faut que le régime soit normosodé (6 à 9 g de chlorure de sodium par jour) les jours précédents l'examen et que le patient soit normokaliémique pour ne pas stimuler la sécrétion d'aldostérone. La conservation de la kaliurèse atteste une fuite rénale de potassium. Le traitement par Spironolactone doit être interrompu 6 semaines avant les explorations. Le traitement par Amiloride doit être interrompu 3 semaines avant les explorations. Les autres diurétiques (β -bloquants, IEC, Sartans, Aliskiren) 2 semaines avant les explorations. Ils peuvent être remplacés par les antihypertenseurs centraux, les inhibiteurs calciques.

❖ Des tests dynamiques peuvent être réalisés : test de freinage au Captopril

❖ L'imagerie : permet de différencier adénome de Conn et hyperplasie des surrénales, un écho-doppler des artères rénales est effectué à la recherche d'un rétrécissement, d'une sténose.

❖ Le cathétérisme simultané des veines surrénaliennes : Il permet de mesurer la quantité de cortisol et d'aldostérone à la sortie de chaque veine surrénalienne et d'objectiver l'hypersécrétion unilatérale d'aldostérone.

III.1.A- L'adénome de Conn

C'est à Jérôme Conn que l'on doit la description de l'hyperaldostéronisme primaire tumoral en 1955.

C'est une tumeur généralement bénigne présente dans une des glandes surrénales, sécrétant de l'aldostérone en excès. Cette production reste dépendante de l'ACTH. Pour vérifier cela, on dose le cortisol et l'ACTH dans des prélèvements sanguins effectués à 8h, à 12h, à 16h et à minuit car la sécrétion de cortisol dépend du cycle nyctéméral (variation au cours de la journée). C'est une tumeur unique mais des cas de tumeurs bilatérales ou multiples ont été décrits.

Il peut faire partie d'une manière plus rare des néoplasies endocriniennes de type 1 (NEM).

On le retrouve surtout chez des personnes de 30 à 50 ans.

Le traitement est chirurgical. L'HTA n'est guérie que dans 50% des cas.

III.1.B- L'hyperplasie bilatérale des surrénales

Cette situation est aussi appelée hyperaldostéronisme idiopathique. Le processus hyperplasique est localisé à la zone glomérulée.

Le traitement est médicamenteux (Spironolactone) et non chirurgical. La Spironolactone antagonisera l'aldostérone au niveau de ces récepteurs.

III.1.C- L'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone

Ce type d'hyperaldostéronisme a été décrit par Sutherland et al. en 1966 mais son mécanisme a été élucidé en 1992 par Lifton et al.

Elle associe une HTA avec hypokaliémie et une alcalose métabolique. Des complications à type d'hémorragies cérébrales par rupture d'anévrismes justifient un dépistage. Le diagnostic prénatal de cette maladie est possible.

C'est une maladie transmise selon un mode autosomique dominant. La production excessive d'aldostérone est liée à un gène chimérique (*CYP11B1/CYP11B2*).

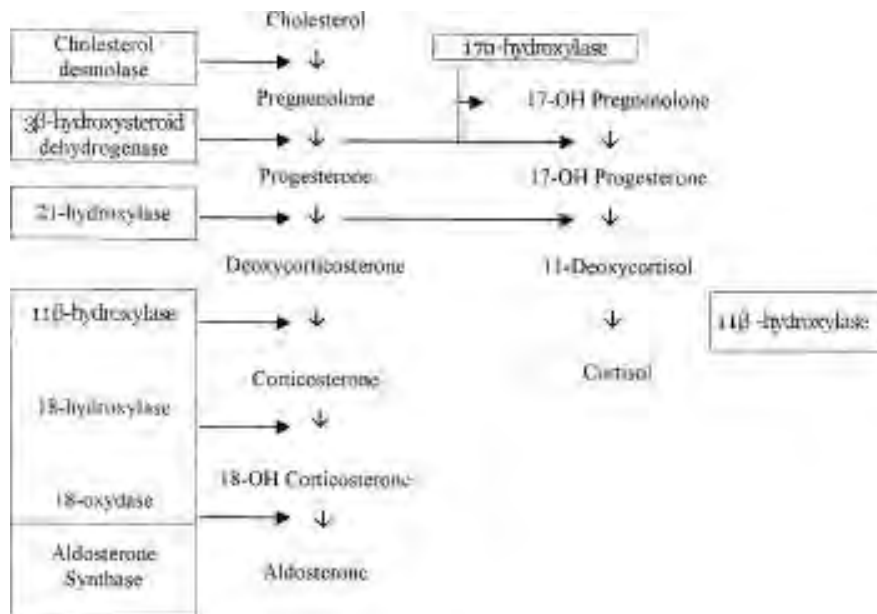


Figure 18 : Voies de synthèse de l'aldostérone et du cortisol⁵⁷

CYP11B1 code pour la 11 β-hydrolase, qui permet la transformation de la déoxycorticostérone en corticostérone et la transformation de 11-deoxycortisol en cortisol. Cette enzyme reste sous le contrôle de l'ACTH et son expression est limitée à la zone fasciculée de la corticosurrénale.

CYP11B2 code pour l'aldostérone synthase qui permet la transformation de la 18-OH-corticostérone en aldostérone

L'expression du gène chimérique aboutit à une enzyme qui va permettre la synthèse d'aldostérone dans la zone fasciculée sous la dépendance de l'ACTH plutôt que sous la dépendance de l'angiotensine II. Il existe un registre international de cette affection, montrant une très grande variabilité de la symptomatologie.

L'administration de dexaméthasone permet de corriger les anomalies cliniques et biologiques. La dexaméthasone agit en inhibant la sécrétion d'ACTH et inhibe la sécrétion d'aldostérone (qui est sous sa dépendance dans ce cas précis).

III.2- Pseudo-hyperaldostéronismes

Dans ce groupe de pathologies, la rénine et l'aldostérone sont basses.

III.2.A- Le syndrome d'Excès Apparent de Minéralo-corticoïdes (EAM)/Syndrome d'Ulick

Ce syndrome est caractérisé par un début très précoce (durant la première année de vie). Il y a une HTA sévère avec de faibles taux de rénine, un hypoaldostéronisme, une polyurie, une polydipsie, une hypokaliémie profonde avec une alcalose métabolique, un retard de croissance, et souvent une néphrocalcinose. Un accident vasculaire cérébral peut survenir chez des enfants non traités avant l'âge de 10 ans.

Ce syndrome est dû à des mutations « perte de fonction » homozygotes ou hétérozygotes composites ou à des délétions au niveau du gène *HSD11B2*. Ces mutations conduisent à une réduction marquée de l'activité de la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Or au niveau rénal, la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase convertit le cortisol en cortisone. Le cortisol accumulé stimule anormalement le récepteur de l'aldostérone.

Une forme modérée existe également (EAM2).

Le mode de transmission est autosomique récessif. Un diagnostic prénatal est possible lorsqu'un premier enfant a présenté un EAM compromettant son pronostic vital.

Le traitement repose sur le blocage du récepteur des minéralocorticoïdes par la Spironolactone et des diurétiques thiazidiques pour normaliser la tension artérielle et pour réduire la calciurie (afin de limiter la néphrocalcinose).

Il existe une seconde stratégie complémentaire consistant à administrer des glucocorticoïdes afin de freiner la sécrétion de cortisol endogène et d'ACTH. Cela inhibe la sécrétion endogène de cortisol. Cette stratégie est efficace sur la tension sanguine, les taux de rénine et d'aldostérone mais a peu d'effet sur les concentrations urinaires de cortisol, de cortisone et corticostérone.

En l'absence de traitement, le pronostic est sombre en raison de l'HTA sévère, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux.

Ce syndrome est acquis lors d'une intoxication à l'acide glycyrrhizique (régliasse) chez l'adulte suite à une exposition chronique et soutenue ou aiguë et importante. Ces intoxications sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne pourrait le croire.

III.2.B- Le syndrome de Cushing

Il existe surtout des syndromes de Cushing iatrogènes induits par la prise de glucocorticoïdes au long cours.

❖ Syndromes de Cushing ACTH-dépendants :

La maladie de Cushing est due à une hypersécrétion d'ACTH. Cette hypersécrétion peut être provoquée par un adénome, très rarement par un adénocarcinome hypophysaire.

Le syndrome de production ectopique d'ACTH est dû à des tumeurs malignes non hypophysaires. Le début est plus brutal que pour la maladie de Cushing et l'aggravation rapide.

Une sécrétion tumorale de CRH peut stimuler la production hypophysaire d'ACTH.

Il existe une HTA, des œdèmes, une hypokaliémie avec une alcalose métabolique. Le traitement repose soit sur l'exérèse de ces tumeurs (chirurgie) soit sur de la chimiothérapie.

❖ Syndromes de Cushing ACTH-indépendants :

Le syndrome de Cushing peut être indépendant de l'ACTH. Il est surtout provoqué par un adénome surrénalien, plus rarement par un adénocarcinome primaire surrénalien ou par des lésions bilatérales des surrénales.

Le patient présente une obésité centrale, un faciès lunaire, une bosse de bison, un comblement des fosses supra-claviculaires. Les muscles proximaux des membres sont atrophiques et faibles. La peau est fragile et atrophique. Des vergetures pourpres peuvent se développer ainsi qu'une hyperpigmentation mélanique modérée. Les cheveux sont fins, secs et cassants avec une tendance à friser. Le squelette est affaibli par l'hypercortisolisme avec un retard de croissance chez l'enfant et des douleurs, des fractures, de l'ostéoporose chez l'adulte. Des troubles psychiatriques et comportementaux sont souvent observés.

❖ Diagnostic :

La dépendance ou non par rapport à la sécrétion d'ACTH sera recherchée. Le diagnostic est effectué par la mesure des concentrations plasmatiques de cortisol tout au long de la journée (toutes les 4 heures) et d'ACTH. Le cortisol libre urinaire sur 24 heures permet de confirmer le diagnostic. Un dosage du cortisol sanguin ou salivaire à minuit est effectué. Des tests de freinage à la Dexaméthasone peuvent être également effectués afin de préciser l'origine de la maladie (freinage faible en test de dépistage, freinage fort pour la confirmation). L'étiologie sera précisée grâce à d'autres examens (imagerie).

❖ Traitement :

L'hypercortisolisme peut être réduit par des médicaments (Kétoconazole, Mitotane), par une surrénalectomie (unilatérale ou bilatérale). En cas de surrénalectomie, une substitution par Fludrocortisone (Flucortac[®]) doit être mise en place pour pallier à l'insuffisance surrénalienne.

III.2.C- Le syndrome de Liddle

Le premier cas décrit par Liddle en 1963 était celui d'une jeune fille de 16 ans présentant une HTA sévère avec une hypokaliémie et une alcalose métabolique. La pathologie a régressé sous Triamtérendine et restriction sodée. Elle était insensible à la Spironolactone. En 1989, la patiente a bénéficié d'une greffe rénale suite à une insuffisance rénale et ne présentait plus aucun signe de ce syndrome. Le syndrome est donc curable par greffe rénale.

Le tableau clinique associe HTA, hypokaliémie, alcalose métabolique, hyporéninisme (rénine basse) et hypoaldostéronisme (aldostérone basse).

Ce sont des patients qui présentent des cas similaires dans leur famille. Le diagnostic sera alors plus facile évoquer qu'en l'absence de cas familiaux.

C'est une maladie transmise selon un mode autosomique dominant. Le mécanisme a été élucidé en 1994 par la démonstration d'un gain de fonction du canal épithélial sodique du tubule rénal distal (ENaC). Ce gain de fonction est dû à des mutations des gènes codant pour les sous-unités β (SCNN1B) et γ (SCNN1G) de ce canal. Les mutations entraînent une mauvaise liaison entre ENaC et sa protéine de liaison, qui

aboutit à une anomalie de sa dégradation. Cela conduit à une surexpression de canaux d'ENaC dans la membrane, induisant une réabsorption de sodium (HTA) et une sécrétion de potassium (hypokaliémie).

Le traitement repose sur l'administration d'Amiloride (bloquant ce canal) et un régime appauvri en sodium. Les troubles métaboliques (hypokaliémie et alcalose) sont corrigés ainsi que l'HTA.

III.2.D- L'hyperplasie congénitale des surrénales

Ce terme regroupe différentes entités selon le gène atteint.

❖ Déficit en 21-hydroxylase :

C'est la forme la plus courante de ces maladies. Les manifestations sont liées surtout à l'hyperandrogénie et à une perte de sel sans hypokaliémie.

❖ Déficit en 17 α -hydroxylase :

Le déficit en 17 α -hydroxylase entraîne une HTA et une hypokaliémie. L'excès de déoxycorticostérone (excès d'une molécule glucocorticoïde) va provoquer une sécrétion réponse d'ACTH. Il y aura une anomalie de la synthèse des stéroïdes sexuels responsables de troubles du développement des caractères sexuels (aménorrhée primaire chez la femme, hypospadias et hypotrophie testiculaire chez l'homme). Ces anomalies permettent d'évoquer le diagnostic. La maladie est due à une mutation au niveau du gène *CYP17A1*. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif.

❖ Déficit en 11 β -hydroxylase :

Le déficit en 11 β -hydroxylase stéroïdienne entraîne une HTA et une hypokaliémie. Il existe un excès de déoxycorticostérone (excès d'une molécule glucocorticoïde) qui va provoquer une sécrétion réponse d'ACTH. Il existera une hyperandrogénie dès l'enfance (signes de virilisation chez la fille, puberté précoce chez le garçon). La maladie est due à une mutation au niveau du gène *CYP11B1*. La maladie se transmet selon un mode autosomique récessif.

❖ Dépistage :

Le dépistage néonatal est effectué pour l'hyperplasie congénitale des surrénales. Il est effectué pour cette maladie, mais également pour la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale et la mucoviscidose afin de pouvoir mettre en place rapidement des traitements permettant le développement du nouveau-né. Le dépistage de la drépanocytose est également proposé pour les populations à risque.

Le dépistage consiste à prélever quelques gouttes de sang par une piqûre au niveau du talon sur un papier buvard. Il se fait avant la sortie de la mère et de l'enfant de la maternité.

Un diagnostic prénatal est possible et un traitement peut être donné dès le début de la grossesse.

❖ Traitement :

Le traitement se compose de Fludrocortisone (pour pallier au manque d'aldostérone), d'Hydrocortisone (pour pallier au manque de cortisol). Un régime riche en sel peut être conseillé jusqu'à l'âge de 2 ans pour éviter de graves déshydrations.

En cas de puberté précoce, un traitement à base d'analogues de la LHRH permet de ralentir cette phase et d'éviter un arrêt de la croissance. Ce traitement bloque la production d'hormones par les ovaires et les testicules.

Une chirurgie peut être proposée avant l'âge de un an chez la petite fille afin de féminiser et de corriger les anomalies génitales. Une seconde opération sera réalisée à la puberté.

L'hyperminéralocorticisme pourrait s'exprimer tardivement dans cette maladie.

III-3. Les tubulopathies hypokaliémiantes

Les tubulopathies sont plus rares que les atteintes glomérulaires⁸⁰.

III.3.A- Le syndrome de Gitelman

III.3.A.a- Symptomatologie

C'est en 1966 que l'équipe de Gitelman rapporte les observations de quatre jeunes adultes sans retard de croissance ayant une alcalose métabolique et une hypomagnésémie sans hypertension artérielle.

Ce syndrome se révèle dans l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les symptômes peuvent associer des crampes, des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire, parfois des crises de pseudo-paralysies, des crises de tétanie, voire des épisodes de rhabdomyolyse. Il peut y avoir une constipation. La sévérité est variable mais peut affecter quelquefois réellement la qualité de vie⁶⁷. Il peut y avoir de longues périodes sans aucune plainte chez les patients atteints.

Il peut être découvert suite à des cas existants au sein d'une famille ou suite à un bilan biologique de routine.

Il n'est généralement pas associé à un retard de croissance. Le retard de taille est inconstant et se manifeste après l'âge de 5 ou 6 ans.

Une chondrocalcinose peut être le signe révélateur de la maladie. C'est une calcification des cartilages et des fibro-cartilages au niveau des articulations. Elle peut toucher l'œil au niveau de la scléroïde. Cette atteinte est visible lors d'un examen radiologique ou échographique. Elle est probablement la conséquence de l'hypomagnésémie.

Ce syndrome peut être confondu avec le syndrome de Bartter, mais s'en distingue par des caractéristiques biologiques et génétiques. Il peut être aussi confondu avec l'hypomagnésémie-hypocalciurie familiale où l'hypokaliémie est absente.

III.3.A.b- Biologie

C'est une tubulopathie (pathologie des tubules rénaux) rare avec perte de sel. L'anomalie se situe au niveau du tubule distal.

Elle associe une alcalose hypokaliémique, une hypomagnésémie, une hypocalciurie et une polyurie variable. L'hypomagnésémie est fréquente mais inconstante et non spécifique⁵⁷. Elle est secondaire à une perte urinaire de magnésium. Il n'y a pas d'autres troubles associés.

Il existe un hyperaldostéronisme secondaire à la contraction du volume extracellulaire (par la perte de sel). La fonction rénale est conservée (clairance de la créatinine normale).

L'expression biologique de cette maladie est identique à une prise de diurétiques thiazidiques.

L'interrogatoire du patient à la recherche d'une prise cachée de ce type de diurétiques doit être effectué.

III.3.A.c- Génétique et physiopathologie

C'est une affection transmise selon le mode autosomique récessif. La majorité des patients ont une mutation du gène *SLC12A3* qui code pour le co-transporteur Na-Cl sensible aux thiazides. Cent quarante altérations ont été répertoriées. Une minorité de patients présente une mutation au niveau du gène *CLCNKB*, codant pour le canal chlore Clc-Kb⁷⁰. Il en résulte une diminution du transport du sodium dans le TCD. C'est l'augmentation du flux de sodium qui est responsable d'une augmentation de la concentration urinaire de potassium. Un hyperaldostéronisme secondaire s'installe, ce qui stimule l'excrétion de potassium et l'excrétion de protons, d'où une alcalose métabolique qui entretient l'hypokaliémie.

Il n'y a pas de corrélation particulière entre la sévérité de l'expression du phénotype et le type de mutation.

Cette affection peut être dans certains cas acquise, suite à une maladie auto-immune⁶⁸.

III.3.A.d- Diagnostic

Il est effectué devant le tableau hypokaliémie-hypomagnésémie-hypocalciurie, associé à une pression artérielle normale ou basse.

La présence simultanée d'une hypovolémie clinique et/ou d'un hyperaldostéronisme secondaire (sans traitement stimulant la rénine et l'aldostérone) et d'une sécrétion de sodium urinaire > 30 mmol par 24 heures permet d'affirmer l'existence d'une perte rénale de chlorure de sodium. Dans les situations intermédiaires (sodium urinaire légèrement inférieur à 30 mmol par 24 heures), il faut apporter du chlorure de sodium dans un premier temps pour corriger la déshydratation extracellulaire puis restreindre les apports (20 mmol par 24 heures) pour vérifier si la natriurèse (quantité de sodium

dans les urines) est verrouillée ou non. Le rein adapte la natriurèse en deux à quatre jours chez le sujet normal⁷³.

La chlorurie (quantité de chlore dans les urines) doit aussi être mesurée afin de savoir si l'hypokaliémie est d'origine rénale ou non. Elle est effondrée en cas d'origine digestive (vomissements abondants), elle est conservée en cas d'origine rénale.

Des tests plus complets (explorations rénales) peuvent être effectués (cf. *Exploration des dyskaliémies*). Une analyse génétique peut être effectuée, ce qui permet de confirmer ou d'infirmer formellement la maladie.

III.3.A.e- Traitement

Le traitement reste symptomatique.

Il repose sur une supplémentation en magnésium et en chlorure de potassium. La supplémentation en magnésium permet de corriger l'hypokaliémie et permet de retarder l'apparition d'une chondrocalcinose. L'Amiloride, la Spironolactone ou l'Eplérénone en tant que diurétiques d'épargne potassique peuvent être prescrits. Un enrichissement en chlorure de sodium est conseillé pour pallier à la perte de sel.

Si le diagnostic est réalisé dans l'enfance, il faudra surveiller attentivement la courbe poids/taille.

Le pronostic est bon sous traitement. Une surveillance annuelle par un néphrologue est recommandée, de même que le suivi par un ophtalmologue et un rhumatologue pour les atteintes liées à la chondrocalcinose.

III.3.B- Les syndromes de Bartter

C'est en 1962 que Bartter et al. décrivent le cas de deux patients présentant une alcalose hypokaliémique avec hyperaldostérionisme et sans hypertension artérielle.

Dans les années 1980, des cas sévères de ce syndrome ont été rapportés chez des nouveaux-nés. Leur pronostic vital était engagé.

Avec les techniques de biologie moléculaire, cinq types de syndromes de Bartter ont été mis en évidence en fonction du gène muté. La distinction se fait surtout entre la forme néonatale/infantile et la forme adulte.

III.3.B.a- Biologie

Ce sont des tubulopathies rares avec perte de sel. Les anomalies sont situées au niveau de la branche large de l'Anse de Henlé.

Les syndromes de Bartter associent une alcalose hypokaliémique, une hyponatrémie (diminution du taux de sodium dans le sang), un hyperaldostéronisme et une résistance à l'angiotensine II. Les excrétions urinaires de sodium, de potassium et de chlore sont inappropriées. L'hypercalciurie est habituelle. La pression artérielle est basse.

Les explorations doivent être réalisées en régime normosodé. En cas de résultats douteux, on peut faire une supplémentation en chlorure de sodium puis une restriction pour vérifier si le rein adapte la natriurèse.

III.3.B.b- Le syndrome de Bartter néonatal

Il s'agit de la forme la plus sévère de ce syndrome. Il y a également une sécrétion augmentée des prostaglandines E dans les urines.

Il en existe deux types selon le transporteur en cause.

Une fois la période néonatale passée, l'évolution de la maladie se rapproche de celle du syndrome de Bartter classique.

❖ Type I :

Avant la naissance, entre la 24^{ème} et 30^{ème} semaine d'aménorrhée ou parfois en fin de grossesse, il existe un polyhydramnios (trop de liquide amniotique). Le polyhydramnios est une conséquence directe de la fuite sodée fœtale. Il y a un retard de croissance intra-utérin et les nouveaux-nés sont souvent prématurés.

Pendant la période néonatale, il y a toujours perte de sel avec des épisodes de déshydratation, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La prise de poids est retardée et il y a une polyurie (12 à 50 mL/kg/jour). La polyurie persiste pendant un à deux mois et s'atténue par la suite.

Il y a une hypercalciurie, qui est responsable d'un développement rapide d'une néphrocalcinose (calcifications dans les reins). Des calcifications dans la choroïde de l'œil ont été également décrites⁶⁹. Une lithiase rénale précoce peut s'y associer.

Les nouveaux-nés peuvent présenter un faciès particulier : faciès triangulaire, grands yeux, front proéminent, petit menton, bouche tombante, oreilles décollées. Ils sont hypotrophiques et maigres.

Des accès de fièvre et une sensibilité accrue aux infections ont été rapportés.

Le gène en cause est *SCL12A1* qui code pour le transporteur NKCC2. Ce transporteur permet l'entrée de sodium au niveau apical dans la cellule de la branche large de l'Anse de Henlé. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif.

❖ Type II :

Il partage les éléments biologiques du type I mis à part l'hypokaliémie profonde. En période néonatale, une hyperkaliémie transitoire peut être observée.

Ce type a un mode de révélation moins aigu que le type I.

Le gène en cause est *KCNJ*, qui code pour le canal ROMK. Ce canal permet le recyclage du potassium, nécessaire au bon fonctionnement du co-transporteur codé par le gène *NKCC2*. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif.

❖ Traitement :

Le traitement peut se faire dès la période anténatale par des amniocentèses de décompression (on prélève le liquide amniotique en excès). Un traitement par Indométacine (AINS) peut être proposé mais expose le fœtus à de graves complications (entérocolite nécrosante, fermeture du canal artériel, insuffisance rénale).

En période postnatale immédiate, les apports hydriques et en sel se font par une voie veineuse centrale afin de pallier efficacement les pertes. Un relai par une sonde nasogastrique, voire une gastrostomie (accès direct à l'estomac) peut être effectué.

A l'âge de un ou deux mois, un traitement par Indométacine ou Ibuprofène peut être instauré, ce qui permet une amélioration clinique. Les apports sodés et en potassium seront adaptés pour avoir une biologie satisfaisante. Une alimentation riche en sel et en potassium est conseillée.

III.3.B.c- Le syndrome de Bartter classique ou type III

❖ Clinique :

L'âge, la présentation et la sévérité sont variables. Cette forme du syndrome de Bartter peut être confondue avec le syndrome de Gitelman. La biologie est la même que lors de la prise d'un diurétique de l'Anse (Furosémide). Il peut être aussi provoqué par une prise inavouée de ces mêmes diurétiques (pseudo syndrome de Bartter).

Chez le nourrisson, il peut se révéler par des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) avec une déshydratation. Chez l'enfant, il peut se révéler par des troubles de la croissance, un syndrome polyuro-polydipsique, un retard psychomoteur ou des symptômes dus à l'hypokaliémie. L'hypercalciurie peut être absente mais une hypomagnésémie peut exister.

❖ Génétique :

Le gène en cause est *CLCNKB*, qui code pour le canal ClC-kb, qui code pour un canal chlore. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Dans quelques familles, aucune mutation de ce gène n'est retrouvée malgré la présence du syndrome. Cela laisse supposer l'intervention d'autres gènes.

❖ Traitement :

Le traitement consiste à corriger l'hypokaliémie chronique par une supplémentation en chlorure de potassium. Cela reste peu efficace, du fait de la kaliurèse inappropriée. Les AINS présentent une efficacité inconstante. De plus, leur prise au long cours favorise les effets indésirables des AINS (ulcère gastroduodéal). Les diurétiques d'épargne potassique peuvent être utiles (Amiloride, Spironolactone). Une alimentation riche en sel et en potassium est conseillée.

III.3.B.d- Le syndrome de Bartter avec une surdité de perception (type IV)

Cette forme se caractérise par une surdité, une sévérité inhabituelle du syndrome de perte de sel et une résistance à l'Indométacine. Il n'y a pas d'hypercalciurie, ni de néphrocalcinose.

Le gène en cause est *BSND*, qui code pour une protéine : la barttine (sous-unité du canal chlore). Ce canal est présent dans les cellules rénales mais aussi dans les cellules de l'oreille interne. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Le traitement est également symptomatique. Une alimentation riche en sel et en potassium est conseillée.

III.3.B.e- Le syndrome de Bartter de type V

Il est associé à une hypocalcémie. Les symptômes vont découler de cette hypocalcémie, qui peut être profonde (crampes, crises de tétanie).

Le gène en cause est *CaSR*, qui code pour un récepteur de calcium. La transmission se fait selon un mode autosomique dominant.

III.3.C- Les acidoses tubulaires

C'est un groupe hétérogène de maladies congénitales ou acquises caractérisées par une anomalie de sécrétion des ions hydrogènes ou des ions bicarbonates. Les acidoses tubulaires sont classées en fonction de la zone du tubule concernée par l'anomalie.

Les acidoses hypokaliémiques sont l'acidose tubulaire distale (ou acidose de type 1), l'acidose tubulaire proximale (ou acidose de type 2), et l'acidose mixte tubulaire proximale et distale (ou acidose de type 3).

Une acidose tubulaire est suspectée lorsque l'ionogramme sanguin et la gazométrie (gaz du sang) mettent en évidence une acidose hyperchlorémique à trou anionique normal. Le trou anionique normal témoigne de l'absence d'accumulation d'acides anormaux (acide lactique, intoxication à l'aspirine, intoxication à l'éthylène glycol).

Le pH plasmatique est régulé par trois systèmes :

- le système tampon localisé dans les compartiments intra et extra cellulaire : il régule immédiatement la variation du pH plasmatique
- les poumons : en adaptant la ventilation, la régulation s'effectue en quelques minutes
- les reins : la régulation se fait sur plusieurs jours.

Pour poser le diagnostic d'acidose tubulaire rénale, il convient d'éliminer d'abord toutes les autres causes d'acidoses : perte digestive de bicarbonates par diarrhée, acidose métabolique, insuffisance rénale. Le diagnostic peut se révéler difficile en situation aiguë.

III.3.C.a- Acidoses tubulaires distales (acidoses de type 1)

On peut séparer les patients en deux groupes selon le mécanisme de l'acidose tubulaire :

- il y a des patients qui présentent un déficit du gradient de protons par une perméabilité tubulaire accrue de la membrane luminale aux protons sécrétés par des pompes qui sont normalement fonctionnelles
- il y a des patients qui ont un déficit net de la sécrétion de protons par déficit qualitatif ou quantitatif des pompes H^+ /ATPase.

L'acidose se complique d'une diminution de la réabsorption de sodium au niveau proximal, ce qui entraîne une hypovolémie et une augmentation de la quantité de sodium délivrée au TCD. Il y a un hyperaldostérionisme secondaire à la contraction du volume extracellulaire. L'hypokaliémie sera entretenue par cet hyperaldostérionisme.

L'acidose tubulaire de type 1 se caractérise dans sa forme complète par un pH urinaire élevé et inadapté (supérieur à 5,5), même en présence d'une acidose plasmatique. Il y a une hypercalciurie, une hypocitraturie (baisse d'excrétion de citrate dans les urines). La kaliémie peut être normale ou abaissée.

L'acidose est chronique et persistante. Elle n'est pas limitée par la réabsorption des bicarbonates.

Un retard de croissance staturo-pondéral peut être observé lorsque l'acidose tubulaire est d'origine génétique.

Le signe d'appel chez l'adulte jeune peut être une maladie lithiasique récidivante, des douleurs osseuses avec des pseudos fractures symptomatiques d'une ostéomalacie.

Les acidoses tubulaires de type 1 ont de nombreuses étiologies :

- Prise de xénobiotiques : Amphotéricine B, Toluène, lithium, analgésiques
- Maladies auto-immunes : Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé, Hépatite chronique active
- Maladies héréditaires : mutation du gène *SLC4A1* (type 1a), mutation du gène *ATP6V1B1* (type 1b), mutation du gène *ATP6V0A4* (type 1c) .La symptomatologie débutera dans l'enfance, une surdité peut être associée.

- Néphrocalcinose : hypercalciurie, intoxication par la vitamine D
- Maladies systémiques : Drépanocytose, Maladie de Fabry

Le traitement repose sur le traitement de la cause et sur l'administration de bicarbonate ou de citrate de potassium (Foncitril 4000®) pour corriger l'acidose et l'hypokaliémie. C'est un équilibre difficile à atteindre car il faut des bicarbonates pour corriger l'acidose et la prise de ces bicarbonates creuse l'hypokaliémie. Un traitement bien équilibré permet chez l'enfant de rattraper une courbe de croissance, de prévenir la néphrocalcinose.

III.3.C.b- Acidoses tubulaires proximales (acidoses de type 2)

La forme la plus commune est associée à un syndrome de Fanconi, lui-même étant acquis ou héréditaire.

Le pH urinaire reste inférieur à 5,5, le trou anionique est négatif. La kaliémie peut être normale ou abaissée. Les excrétions de calcium, de citrate et d'ammonium sont normales.

L'acidose est autolimitée par le taux de réabsorption des bicarbonates. Les états cliniques seront variables selon ce taux.

Il n'y a pas de néphrocalcinose.

Les acidoses tubulaires de type 2 ont pour étiologie :

- Une prise médicamenteuse : Gentamicine, Cisplatine, Valproate de sodium, Acétalozamide, inhibiteurs de protéases
- Une mutation du gène *SLC4A4* de transmission autosomique récessive : c'est une forme où une atteinte oculaire (glaucome, kératopathie, cataracte), une insuffisance pancréatique et un retard mental seront associés à l'atteinte rénale.
- Une mutation d'un gène non connu de transmission autosomique dominante : il y a dans cette forme une petite taille isolée associée à l'atteinte rénale.

Le but du traitement est de corriger le taux plasmatique de bicarbonates. L'alcalinisation provoquant une élimination urinaire de potassium, du citrate de potassium (Foncitril 4000®) est utilisé plutôt que le chlorure de potassium. Un diurétique épargneur de potassium peut être utilisé si la supplémentation alcaline est inefficace ou mal tolérée.

Chez l'enfant, du calcium et de la vitamine D seront prescrits de même que du phosphore en cas d'hyperphosphaturie associée.

III.3.C.c- Acidose tubulaire mixte (acidose de type 3)

Le pH urinaire est élevé (supérieur à 5,5). La kaliémie peut être normale ou abaissée. Il y a une hypercalciurie, une hypocitraturie et une diminution de l'excrétion des ions ammonium.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit en anhydrase carbonique par une mutation du gène CA2. Cette enzyme est également présente dans le cerveau, ce qui entraîne des calcifications cérébrales et un retard mental variable. Elle est présente au niveau de l'os, ce qui provoque une ostéopétrose (augmentation de la densité osseuse).

Le diagnostic du déficit enzymatique peut être fait sur les globules rouges.

Le traitement est une greffe de moelle osseuse.

III.3.D- Les syndromes de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est une pathologie métabolique définie par une anomalie de fonctionnement du tubule rénal proximal (ce qu'il lui vaut d'être rattaché aux acidoses tubulaires proximales).

Il se manifeste par une glycosurie sans diabète sucré, une hyperphosphaturie, une aminoacidurie, une perte urinaire excessive de bicarbonates, d'acide urique et de potassium. Lorsque tous ces critères biologiques sont présents, on parle de syndrome de Fanconi complet.

Il peut être d'origine génétique et se manifestera dès l'enfance.

Il peut être secondaire à une maladie (syndrome néphrotique, myélome multiple, cystinose), ou à une prise de médicaments (tétracyclines périmées, Cisplatine).

Le traitement repose sur celui de la cause lorsqu'il en existe une et sur la correction des anomalies biologiques.

III.3.E- Hypokaliémie de transfert ou maladie de Westphall

C'est une affection très rare, souvent révélée par une crise. Une fiche résumant les caractéristiques de la maladie ainsi que la conduite à tenir en cas d'urgence est disponible sur le site Orphanet (annexe).

C'est une canalopathie de transmission autosomique dominante. Deux gènes peuvent être en cause : le gène *SCN4A* (codant pour le canal sodium) ou le gène *CACLN1A3* (codant pour le canal calcium musculaire).

Le diagnostic repose sur des épisodes récurrents de paralysie allant de la para/tétraparalysie jusqu'à des troubles de la déglutition et de la respiration. Une hypokaliémie de transfert est présente au moment des accès de paralysie. Il existe une histoire familiale avec des cas similaires.

Les crises apparaissent au cours de la seconde décennie avec une fréquence élevée jusqu'à 40 ans, puis elles sont de moins en moins fréquentes. Elles durent de 24 à 48 heures.

Les facteurs déclenchant sont une immobilité prolongée, des repas riches en glucides et à un moindre degré en sel, un repos après un effort physique intense ou inhabituel. Les crises surviennent souvent la nuit.

Le traitement curatif repose sur l'administration intraveineuse de chlorure de potassium tout en surveillant régulièrement la kaliémie pour éviter une hyperkaliémie de rebond.

Le traitement est surtout préventif par l'éviction des facteurs déclenchant les crises, l'apport de potassium par voie orale dans les situations à risque, l'Acétalozamide (lorsque le gène *SCN4A* est responsable) ou les diurétiques épargneurs de potassium.

CONCLUSION

Le pharmacien est le premier professionnel de santé auquel un patient parlera de sa fatigue, de ses douleurs musculaires, de ses douleurs articulaires pour avoir son avis sur ses problèmes quotidiens qui le gênent.

Grâce à la connaissance de son patient, de ses traitements habituels, il peut instaurer au comptoir un dialogue avec le patient sur sa pathologie, sur les moyens pour optimiser son traitement. Il pourra également conseiller des suppléments vitaminiques ou des formules à base d'oligo-éléments et de vitamines en l'absence de contre-indications.

Le pharmacien peut dépister des conduites dangereuses pour le patient : abus de laxatifs, cures de jeûne autogérées, exercice physique en pleine chaleur. Il pourra lui rappeler quelques conseils.

En fonction de ses réponses, le pharmacien peut, si nécessaire, l'orienter vers son médecin traitant afin de rechercher d'éventuelles modifications biologiques ou de ré-évaluer les médicaments prescrits ainsi que leur posologie.

Le pharmacien peut encore être amené à dispenser des conseils à des sportifs occasionnels ou à des marathoniens. Il peut leur conseiller des suppléments adaptés à base de potassium, de magnésium, de chlorure de sodium pour lutter contre les crampes. Tout cela à condition que le patient n'ait aucune contre-indication.

Quelquefois, le pharmacien peut être amené à rassurer un patient qui lui montre des analyses sanguines qu'il juge « très inquiétantes ».

Le travail quotidien du pharmacien est la délivrance des ordonnances. Certaines peuvent présenter des interactions qui normalement devraient faire refuser la délivrance mais en posant quelques questions, le pharmacien peut comprendre que l'ordonnance est bien adaptée au patient concerné, par exemple : association amiloride et chlorure de potassium chez un patient hypokaliémique. En l'interrogeant sur la valeur de sa kaliémie, il permet ainsi au patient de mieux s'impliquer dans sa thérapie.

Aujourd'hui, les maladies rares liées à des hypokaliémies ne se traitent que symptomatiquement. A l'avenir, la thérapie génique permettra peut-être un jour de les guérir.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KANFER A., KOURILSKY O., PERALDI M.-N. *Néphrologie et troubles hydro-électrolytiques*. Paris : Masson, 1997, 2001, 389p
- [2] DEQUIEDT P. *Equilibre hydro-électrolytiques*. Paris : Lavoisier, 2011, 211p
- [3] COLLEGE UNIVERSITAIRE DES ENSEIGNANTS DE NEPHROLOGIE (CUEN) *Néphrologie* 5^{ème} édition. Paris : Ellipses, 2012, 394p
- [4] DUSSOL B. *Equilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie*. Néphrologie et thérapeutique, 2010, Vol. 6, 180-199
- [5] LEVRAUT. J. *Les dyskaliémies*. Journal Européen des Urgences 20, 2007, 83-85
- [6] HOUILLIER P., BLANCHARD A., PAILLARD M. *Métabolisme du potassium*. EMC-Endocrinologie 1, 2004, 138-157
- [7] GARCIA P., BELHOULA M., GRIMAUD D. M. *Les dyskaliémies*. Conférence d'actualisation. Elsevier, Paris, et SFAR 1999, 407-433
http://new.sfar.org/acta/dossier/archives/ca99/html/ca99_26/99_26.htm (consulté le 25 Novembre 2014)
- [8] *Le potassium*.
<http://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/potassium.html> (consulté le 27 Août 2013)
- [9] AFFSA. Saisine n°2006-SA-0358. *Avis de l'AFSSA relatif à l'évaluation des justificatifs concernant le dépassement des doses maximales admises par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans les compléments alimentaires pour le potassium à la dose de 800 mg (élément) sous forme de bicarbonate ou citrate au lieu de 80 mg autorisé*.
<https://www.anses.fr> (consulté le 27 Août 2013)
- [10] BERTHELEMY S. *Les oligoéléments, généralités et macroéléments*. Actualités Pharmaceutiques. Elsevier : 2008, n°472, 24-29

- [11] HENNEN G. *Endocrinologie*. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519p (Sciences médicales-Série Claude Bernard)
- [12] *Sel sans sodium*.
<http://www.dietetique-bouillet.fr/hypertension/17-sel-sans-sodium.html> (consulté le 30 Août 2013)
- [13] APFELBAUM M., ROMON M., DUBUS M. *Diététique et nutrition 7^{ème} édition*. Paris : Elsevier Masson, 2009, 516p (Abrégés)
- [14] GOUGOUX A. *Physiologie des Reins et des liquides corporels*. Canada : Editions MultiMondes, 2005, 336p
- [15] *Maintien des concentrations ioniques*.
http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_3.html (consulté le 4 Novembre 2014)
- [16] WEIL J. *Biochimie générale 9^{ème} édition*. Paris : Dunod, 2001, 655p
- [17] MAILLET M. *Biologie cellulaire 9^{ème} édition*. Paris : Masson, 2002, 557p
- [18] The New England Journal of Medicine. *Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events*, p.612-623, 14 Août 2014 (consulté le 4 Novembre 2014)
- [19] *Pharmaco-thérapeutique-Diurétiques, Pré-requis*.
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2012_Angers_Faure_Diuretiques/co/diuretiques_1.html (consulté le 22 Novembre 2014)
- [20] *Débit de filtration glomérulaire-Débit sanguin rénal*. CUEN.
<http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique28> (consulté le 2 Décembre 2014)
- [21] *Le rein et ses fonctions*. FNAIR.
<http://www.fnair.asso.fr/rein.htm> (consulté le 2 Décembre 2014)
- [22] *Appareil urinaire*.
<http://www.chu-lyon.fr/web/3740> (consulté le 2 Décembre 2014)

[23] *Eléments de physiologie rénale*. CUEN.

<http://cuen.fr/umvf/spip.php?article274> (consulté le 2 Décembre 2014)

[24] *Anatomie et physiologie rénale*.

<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/kidney/anatomy-and-physiology/?region=qc> (consulté le 2 Décembre 2014)

[25] PAILLARD M. *Physiologie rénale et des désordres électrolytiques*. Paris : Editions Hermann, 1992, 304 p

[26] *Cancer du rein*.

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-rein/maladie/un-peu-de-physiologie.html> (consulté le 9 Décembre 2014)

[27] GUEUTIN V., DERAY G., ISNARD-BAGNIS C., JANUS N. *La physiologie rénale*. Journal de Pharmacie clinique, 2011, 30 (4), 209-214

[28] *Les secteurs dans l'organisme*. CUEN.

<http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?article246> (consulté le 11 Décembre 2014)

[29] SUC J.-M., DURAND D. *Manuel de Néphrologie clinique*. Paris : Ellipses, 2001, 527p

[30] *Place de la vitamine D, du sevelamer, du cinacalcet dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale*. Revue médicale suisse, numéro 3147

<http://www.revmed.ch/rms/2008/RMS-147/Place-de-la-vitamine-D-du-sevelamer-et-du-cinacalcet-dans-la-prise-en-charge-des-patients-en-insuffisance-renal> (consulté le 28 Janvier 2015)

[31] *Débit de filtration glomérulaire*. CUEN.

<http://cuen.fr/lmd/spip.php?article37> (consulté le 28 Janvier 2015)

[32] BERTRAND Y., DUSSOL B. *Néphrologie pour l'interne*, Tome 4, Faculté de Médecine de Marseille. Paris : Elsevier, 2003, 386p

[33] SECK M., BRUDER N., COURTINAT C., PELLISSIER D., FRANCOIS G.

Hypokaliémie de transfert induite par la perfusion de noradrénaline. Ann Fr Anesth Réanim, Paris : Elsevier, 1996, 15 : 204-206

- [34] BALDE M.C., ADRAR E.H., BECHARA K., PRINSEAU J., BAGLIN A., HANSLIK T. *Hypokaliémie et paralysie : penser à la thyroïde*. La Revue de médecine interne : 29, 2008, 155-157
- [35] GAZ DU SANG.
<http://infdesendos.over-blog.fr/article-12105548.html> (consulté le 25 Octobre 2015)
- [36] HADDAD V., MAS R. *PHARMA-MEMO Biochimie Clinique*. Paris : Vernazobres-Grego, 2008, 281p
- [37] PRUDHOMME C. *URGENCES 7^{ème} édition*, guide poche. Paris : Maloine, 2014, 535 p
- [38] *Hypokaliémie d'origine médicamenteuse*. Centre belge d'information pharmacothérapeutique. <http://www.cbip.be/Folia/1999/F26F02E.cfm> (consulté le 28 Octobre 2015)
- [39] FAUR. S. *Les aminosides*. Actualités Pharmaceutiques. Elsevier : 2009, n°482, 51-55
- [40] LE JEUNNE C., ASLANGUL E. *Corticothérapie prolongée et alimentation*. La Revue de médecine interne : 2013, 34, 284-286
- [41] ESCUDIER B. *Tolérance rénale du Cisplatine*. Revue de médecine interne : 17, 1996, 450-451
- [42] KARIE S. et al. *Toxicité rénale des médicaments*. Néphrologie et Thérapeutique : 2010, 6, 58-74
- [43] *Préparation colique pour la coloscopie totale chez l'adulte*.
http://www.sfed.org/sites/sfed.prod/files/documents_sfed/files/recommandations/Preparation_endodigbasse_v2.pdf (consulté le 12 Novembre 2015)
- [44] *VIDAL RECOS 2016 6^{ème} édition*. Issy les Moulineaux: Vidal France : 2015, 2799 p.
- [45] CNER. *Réanimation et urgences, 4^{ème} édition*. Paris : Elsevier, 2012, 605 p

[46] VISSEAU C. *PHARMA-MEMO Médicaments*. Paris : Vernazobres-Grego, 2008, 226 p

[47] DOROSZ Ph. *GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS 30^{ème} EDITION*. Paris : Maloine, 2011, 1892 p

[48] *Arrêt de commercialisation du médicament ALDALIX*. Site de l'ANSM.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Arret-de-commercialisation-du-medicament-ALDALIX-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 15 Novembre 2015)

[49] *CT HAS Aldactone 16/11/2011*.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/aldactone_16-11-2011_avis_ct-10924.pdf (consulté le 15 NOvembre 2015)

[50] AFSSAPS. *Compte rendu de la réunion de pharmacovigilance du mardi 5 Juillet 2011*.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f9987e3cbf70bf11e5463267a854b74.pdf (consulté le 15 Novembre 2015)

[51] *Base de données Thériaque*. www.theriaque.org

[52] *Hypertension artérielle de l'adulte*. SFendocrino.org
<http://www.s fendocrino.org/article/389/item-130-ndash-hypertension-arterielle-de-l-rsquo-adulte> (consulté le 18 Novembre 2015)

[53] AMAR L., PLOUIN P.-F., STEICHEN O. *Adénome producteur d'aldostérone*. Orphanet (ORPHA85142).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11627&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=85142&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Adenome-producteur-d-aldosterone&title=Adenome-producteur-d-aldosterone&search=Disease_Search_Simple (consulté le 18 Novembre 2015)

[54] *Hypertension artérielle par hyperaldostéronisme primaire*. Communications de C. Douillard et B. Soudan, lors du 38^{ème} CNBH, Montpellier, Octobre 2009

- [55] MORAITIS A., SRATAKIS C. *Adrenocortical Causes of Hypertension*. International Journal of Hypertension, 2011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057029/> (consulté le 18 Novembre 2015)
- [56] WEMEAU J.-L., MOUNIER-VEHIER C., CARNAILLE B., DOUILLARD C. *Hyperaldostéronismes primaires : du diagnostic au traitement*. Presse Med. 2009, 38 : 633-642
- [57] GOICHOT B. *Hypokaliémies génétiques*. Rev Méd Interne 2001, 22 : 255-264
- [58] VARGAS-POUSSOU R. *Syndrome de Liddle*. Orphanet (ORPHA526).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=927&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=526&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Liddle&title=Syndrome-de-Liddle&search=Disease_Search_Simple (consulté le 18 Novembre 2015)
- [59] GIMENEZ-ROQUEPLO A.-P, PERSU A., JEUNEMAITRE X. *Le syndrome de Liddle*. Médecine thérapeutique/Endocrinologie, Volume 2, Numéro 4, Juillet Aout 2000 : 296-300
- [60] LEGER J. *Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 17-alpha-hydroxylase*. Orphanet (ORPHA90793).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12096&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=90793&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales-par-deficit-en-17-alpha-hydroxylase&title=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales-par-deficit-en-17-alpha-hydroxylase&search=Disease_Search_Simple (consulté le 18 Novembre 2015)

[61] LEGER J. *Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11-béta-hydroxylase*. Orphanet (ORPHA90795).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12098&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=90795&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales-par-deficit-en-11-beta-hydroxylase&title=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales-par-deficit-en-11-beta-hydroxylase&search=Disease_Search_Simple (consulté le 18 Novembre 2015)

[62] JEUNEMAITRE X. *Excès apparent de minéralocorticoïdes*. Orphanet (ORPHA320).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8740&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Exces-apparent-de-mineralocorticoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Exces-apparent-de-mineralocorticoides&title=Exces-apparent-de-mineralocorticoides&search=Disease_Search_Simple (consulté le 18 Novembre 2015)

[63] *HTA d'origine endocrinienne : syndrome de Cushing*. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.11.3.html#ID-248> (consulté le 19 Novembre 2015)

[64] *Le syndrome de Cushing*. Orphanet encyclopédie grand public.
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cushing-FRfrPub8667v01.pdf (consulté le 19 Novembre 2015)

[65] *Syndrome de Cushing : Protocole national de diagnostic et de soins*. HAS, Septembre 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf (consulté le 19 Novembre 2015)

- [66] BRIOT K. *Complications rhumatologiques du syndrome de Gitelman*. 2011.
<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/euro/reference/marhea/journees/2011/09-briot.pdf> (consulté le 23 Novembre 2015)
- [67] CRUZ DINNA N. et al. *Gitelman's syndrome revisited : An evaluation of symptoms and health-related quality of life*. *Kidney international* : 2001, 59, 710-717
<http://www.nature.com/ki/journal/v59/n2/full/4492074a.html> (consulté le 23 Novembre 2015)
- [68] HINSCHBERGER O., MARTZOLFF L., IOANNOU G., BAUMANN D., JAEGER F., KIEFFER P. *Syndrome de Gitelman acquis au cours d'un syndrome de Gougerot-Srögren associé à une sclérodémie*. *La Revue de médecine interne*, 2011, 32 : 96-98
- [69] DESCHENES G., FELDMANN D., DOUCET A. *Altérations moléculaires primaires et troubles biologiques secondaires des syndromes de Bartter et de Gitelman*. *Arch Pédiatr* 2002, 9 : 406-416
- [70] KNOERS N., LEVTCHENKO E. *Syndrome de Gitelman*. Orphanet (ORPHA358).
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=358 (consulté le 23 Novembre 2015)
- [71] BLANCHARD A., POUSSOU R., PAILLARD M. *Syndromes de Gitelman et Bartter : deux syndromes, quatre gènes*. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, volume 2, numéro 4, 301-3140, Juillet-Aout 2000
http://www.jle.com/fr/revues/mte/e-docs/syndromes_de_gitelman_et_bartter_deux_syndromes_quatre_genes_190001/article.phtml (consulté le 23 Novembre 2015)
- [72] VARGAS-POUSSOU R. *Aspects moléculaires des tubulopathies*. *Arch Pédiatr* 2002, 9 Suppl 2 :163-166
- [73] BLANCHARD A., POUSSOU R., HOUILLIER P. *Explorations des fonctions tubulaires rénales*. *Néphrologie et thérapeutique*, 2009, 5 : 68-83
- [74] LLANAS B. *Les syndromes de Bartter et de Gitelman*.
https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Les_syndromes_de_Bartter_et_de_Gitelman-2.pdf (consulté le 24 Novembre 2015)

- [75] BROYER M. *Tubulopathies congénitales*. EMC-Pédiatrie, 2004, 1:59-72
- [76] BERTRAND Y., DUSSOL B. *Néphrologie pour l'interne*, Tome 3, Faculté de Médecine de Marseille. Paris : Elsevier, 2000, 391p
- [77] COLUSSI G. *Syndrome de Bartter*. Orphanet (ORPHA112).
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=112 (consulté le 24 Novembre 2015)
- [78] VARGAS-POUSSOU R. *Syndrome de Bartter (fiche pathologie génétique en pratique)*. Correspondances en Métabolisme Hormones Diabète Nutrition, Vol. XVI, numéro 3, Mars 2012, 85-87.
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18349.pdf> (consulté le 24 Novembre 2015)
- [79] FONTAINE B. *Paralysie périodique hypokaliémique*. Orphanet (ORPHA681).
http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=FR&data_id=211&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Westphall&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Paralysie-periodique-hypokaliemique&title=Paralysie-periodique-hypokaliemique&search=Disease_Search_Simple (consulté le 24 Novembre 2015)
- [80] BAUDIN B. *Acidoses tubulaires rénales et tubulonéphrites chroniques*. Rein et pathologies. Revue Francophone des Laboratoires, Septembre-Octobre 2013, n°455 : 57-65
- [81] SEIDOSWKY A. et al. *Les acidoses tubulaires rénales*. La Revue de médecine interne, 2014, 35 : 45-55

[82] SAVARIRAYAN R. *Ostéopétrose avec acidose tubulaire rénale*. Orphanet (ORPHA2785).

http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=555&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Acidose-tubulaire-renale-type-3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Osteopetrose-avec-acidose-tubulaire-renale&title=Osteopetrose-avec-acidose-tubulaire-renale&search=Disease_Search_Simple (consulté le 24 Novembre 2015)

[83] NIAUDET P. *Acidose tubulaire rénale distale*. Orphanet (ORPHA18).

http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3621&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Acidose-tubulaire-renale-distale&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Acidose-tubulaire-renale-distale&title=Acidose-tubulaire-renale-distale&search=Disease_Search_Simple (consulté le 24 Novembre 2015)

[84] PHAM T. et al. *Polyarthralgies bilatérales et symétriques révélant un syndrome de Fanconi*. Rev Rhum [Ed Fr] 2002, 69 : 302-307

[85] *Grossesse : l'accouchement et les premiers jours de bébé*. L'assurance maladie (ameli-sante.fr).

<http://www.ameli-sante.fr/grossesse-laccouchement-et-les-premiers-jours-de-bebe/a-la-maternite.html> (consulté le 29 Novembre 2015)

[86] INSTITUT DES BIOTHERAPIES. AFM TELETHON. *Comprendre les maladies génétiques*.

<http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/maladie-genetique-et-maladie-rare/cest-quoi-une-maladie-genetique/maladie-genetique-1/> (consulté le 30 Novembre 2015)

[87] FONTAINE B. *Urgences Orphanet Paralysie périodique hypokaliémique*.

https://www.orpha.net/data/patho/FR/Urgences_HypoPP-frPro681.pdf (consulté le 24 Novembre 2015)

ANNEXE

Fiche sur la conduite à tenir en cas d'urgence d'un patient atteint de la maladie de Westphall

urgences

orphanet



:: Paralysie périodique hypokaliémique

Synonymes : maladie de Westphall, HypoPP

Définition :
La paralysie périodique hypokaliémique (hypoPP) est une affection rare, le plus souvent primitive d'origine génétique : c'est une canalopathie musculaire de transmission autosomique dominante, due à des mutations du gène *SCN4A* (codant le canal sodium musculaire) ou du gène *CACLN1A3* (codant le canal calcium musculaire). Elle se manifeste par la survenue d'accès récurrents de paralysie, durant quelques heures à quelques jours, allant d'une para/tétraparésie à une paralysie complète des 4 membres avec risque de troubles respiratoires et de la déglutition. Les accès sont habituellement déclenchés par l'immobilité prolongée, le repos après un effort intense ou inhabituel, les repas riches en glucides et, à un moindre degré, en sel. Leur fréquence et leur sévérité sont variables mais s'estompent généralement avec l'âge. Certains patients peuvent développer, à partir de 30-40 ans, un déficit plus permanent des ceintures dû à une myopathie vacuolaire.

Pour en savoir plus :
[Consulter la fiche Orphanet](#)

Menu

Fiche de régulation SAMU	Recommandations pour les urgences hospitalières
Synonymes	Problématiques en urgence
Mécanisme	Recommandations en urgence
Risques particuliers en urgence	Orientation
Traitements fréquemment prescrits au long cours	Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi
Pièges	Précautions anesthésiques
Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière	Mesures préventives à prendre
En savoir plus	Mesures thérapeutiques complémentaires en hospitalisation
	Don d'organes
	Numéros en cas d'urgence
	Ressources documentaires

Fiche de régulation SAMU

Appel pour un patient atteint de paralysie périodique hypokaliémique

Synonymes

- maladie de Westphal, hypoPP
- ne pas confondre avec 2 autres maladies : paralysie périodique hyperkaliémique et maladie périodique

Mécanisme

- canalopathie musculaire due à une mutation dominante d'un des gènes codant le canal sodium ou le canal calcium musculaire ; se manifestant par des accès, souvent nocturnes et prolongés (>2h), de parésie ou de paralysie des membres déclenchés par l'immobilité, le repos après un effort intense ou inhabituel, les repas riches en glucides et à un moindre degré en sel, la fièvre ou le stress

Risques particuliers en urgence

- hypokaliémie sévère
- troubles du rythme cardiaque
- troubles respiratoires
- troubles de la déglutition

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- conseils hygiéno-diététiques
- éventuellement : potassium et acétazolamide (par ex. : Diamox®)
- éventuellement : potassium seul
- éventuellement : diurétiques épargneurs de potassium

Pièges



- tableau neurologique particulier et évocateur** : paralysie flasque progressant des ceintures vers les extrémités (régressant en sens inverse), sans atteinte sensitive, pyramidale, cérébelleuse, oculomotrice ni trouble de conscience

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- suspicion d'hypokaliémie devant les signes cliniques et ECG
- chez les patients dont le diagnostic est connu et dont le tableau clinique est celui d'une crise habituelle, on peut proposer une recharge potassique orale rapidement assimilable (3g de KCl), si possible après un prélèvement sanguin pour mesurer la kaliémie de départ
- contre-indication des solutés glucosés (qui aggravent l'hypokaliémie)
- se méfier des corticoïdes, des diurétiques et du calcium intraveineux
- éviter la succinylcholine (possible risque majoré d'hyperthermie maligne)
- admission en réanimation, soins intensifs ou service d'urgence selon la présence de signes de gravité et les conséquences cliniques et ECG de l'hypokaliémie

En savoir plus

- Centre de Référence des Canalopathies Musculaires : Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris. Tél. : 01 42 16 16 91
- www.orphanet-urgences.fr
- <http://asso.orpha.net/CRCM>

Recommandations pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

HypoPP connue

- ☐ risque de troubles du rythme
- ☐ crises sévères avec signe de gravité (troubles de la déglutition, respiratoires)

HypoPP non diagnostiquée : peut être **primitive ou secondaire**, rechercher une cause **sans retarder le traitement urgent** (thyrotoxicose, acidose tubulaire rénale, syndromes de Bartter, de Liddle, de Gitelman, diarrhée sévère, prise de diurétiques, ingestion de toxiques...). L'hypokaliémie est **souvent sévère**.

Recommandations en urgence

Eléments diagnostiques en urgence

☐ Antécédents :

- Personnels : rechercher
 - y une pathologie endocrinienne (thyroïdienne, surrénalienne)
 - y une pathologie rénale
 - y une pathologie digestive
 - y une prise médicamenteuse ayant pu favoriser une hypokaliémie : diurétique thiazidique, bêta-2 agonistes, théophylline, vérapamil, insuline, chloroquine, pénicilline, glucocorticoïdes, laxatifs, chimiothérapie, lithium
 - y une prise toxique ayant pu favoriser une hypokaliémie : glycyrrhizine (régliste, pastis)
- Familiaux : si maladie connue dans la famille
- Diagnostic déjà établi si le patient connaît sa maladie

☐ Caractéristiques de l'accès d'hypoPP :

- horaire : début souvent nocturne avec des crises constatées le matin au réveil
- durée : en règle supérieure à 2 heures
- facteurs déclenchants : repos après un effort intense ou inhabituel, immobilité prolongée (long trajet en voiture par exemple), repas riche en glucides (quel que soit l'index glycémique) et / ou en sel, stress, fièvre, grossesse, glucocorticoïdes, cycle menstruel, anesthésie, perfusion glucosée
- Para/tétraparésie ou para/tétraplégie (rarement monoparésie) flasque, progressant des ceintures vers les extrémités, transitoire, régressant en sens inverse de façon spontanée
- **PARALYSIE ISOLEE** : sans atteinte sensitive, pyramidale, cérébelleuse, oculomotrice, conscience, etc. mais avec signes associés (asthénie, myalgies, etc.)

☐ Critères de gravité

- Cliniques
 - y troubles respiratoires
 - y troubles de la déglutition
- ECG : évaluer le retentissement de l'hypokaliémie si profonde :
 - y troubles diffus de la repolarisation ventriculaire : ondes T aplaties ou négatives, apparition d'ondes U, sous-décalage de ST
 - y troubles du rythme (TDR) supraventriculaires (TA, ACFA) ou ventriculaires (ESV, TV, FV), si hypokaliémie profonde
- Biologie :
 - y kaliémie percritique : à prélever au début d'un accès +++, gravité si $\leq 2,5$ mmol/L

☐ **Bilan d'une hypokaliémie** (sang et urines) :

- ionogramme sanguin et urinaire, créatinine sang et urines
- calcémie, phosphorémie, magnésémie, glycémie, T₃, T₄, TSH
- gaz du sang (GDS, équilibre acido-basique)

N.B. La recherche d'une cause ne doit pas retarder le traitement urgent

Mesures thérapeutiques immédiates = Recharge potassique orale :

☐ **Amélioration rapide**, en général, de l'accès par **administration orale de sels de chlorure de potassium**

- Administrer un sel de potassium per os (PO) rapidement assimilable ; éviter les formes « retard » (à meilleure tolérance digestive mais non adaptées dans cette indication)
- 3 g de KCl, en comprimé ou solution aqueuse à 10 ou 20 % de KCl
- Renouveler la prise 4 h après uniquement (si nécessaire)

☐ **Persistance des signes et/ou signes de gravité clinique et /ou kaliémie $\leq 2,5$ mmol/L :**

- Prise en charge en milieu hospitalier, voire en réanimation, surveillance **sous scope**
- Les règles d'administration sont celles de la **correction d'une hypokaliémie grave** :
 - y Solution de **KCl ≤ 40 mEq/L** pour ne pas induire une thrombophlébite (un cathéter central est d'indication excessive)
 - y **Apport intraveineux (IV)** continu à la seringue électrique à un débit $\leq 0,3$ mmol/kg/h (risque de TDR voire d'arrêt cardiaque au-delà de ce débit)
 - y **Sous contrôle ECG continu** des signes de surdosage (ondes T amples et pointues)
 - y Avec contrôles répétés de la kaliémie : **1 dosage/h**
 - y **Proscrire le sérum glucosé** (G5 % et surtout G10 %) comme garde veine car l'apport glucidique aggrave l'hypokaliémie et donc la paralysie
 - y Mettre en place un **garde veine à base de sérum physiologique isotonique ou de mannitol** et brancher en Y la seringue électrique contenant la solution de potassium

Orientation

- **Crise typique** : prise en charge à domicile et transport au service d'accueil des urgences (SAU) le plus proche, surveillance jusqu'à récupération du déficit puis retour à domicile
- **Crise sévère avec signes de gravité ou persistance des signes malgré la recharge potassique orale** : transport au SAU le plus proche par SAMU avec scope et voie veineuse périphérique (**pas de sérum glucosé**) et hospitalisation pour **recharge potassique IV** éventuellement en réanimation médicale.

Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions d'emploi

- **éviter tout apport sucré** PO ou IV pendant la recharge potassique : aggrave l'hypokaliémie
- **attention aux corticoïdes** : risque accru d'accès paralytiques sévères dès la première prise
- **attention aux diurétiques** : pas de calcium IV

Précautions anesthésiques

- **Pas de contre-indication** à une anesthésie par voie péridurale ou par voie générale
- **Mais prendre un certain nombre de précautions** chez les patients atteints de canalopathie musculaire pour prévenir la survenue d'un possible accès paralytique au réveil d'une anesthésie :
 - ☐ **Surveiller** la constance de la kaliémie, des GDS (équilibre acido-basique) et de la **température** corporelle en per et postopératoire
 - ☐ **Proscrire** les perfusions de **sérum glucosé** (l'hyperglycémie induite aggrave une éventuelle hypokaliémie)

- Les patients atteints de canalopathies musculaires ont été considérés particulièrement à risque d'hyperthermie maligne (cela n'a pas été démontré)
- Par principe : éviter les produits anesthésiques volatiles, la succinylcholine et les agents dépolarisant la membrane musculaire.

Mesures préventives à prendre

- Mesures hygiéno-diététiques** : régime contrôlé en sel (2 à 3 g/j) et hypoglucidique
- Eviter les facteurs déclenchants/aggravants les crises d'hypoPP**

Mesures thérapeutiques complémentaires en hospitalisation

- Prévention de la thrombose veineuse profonde : héparines de bas poids moléculaire (HBPM) jusqu'à récupération de la marche
- Prévention des escarres : installation, mobilisation, soins des points de contacts
- Alimentation par sonde naso-gastrique jusqu'à récupération d'une déglutition normale
- Mobilisation quotidienne dès que possible, idéalement par un kinésithérapeute, pour éviter l'immobilité prolongée (facteur aggravant)

Don d'organes

- Le don d'organe est possible.

Numéros en cas d'urgence

- Centre de Référence des Canalopathies Musculaires, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
Téléphone : 01 42 16 16 91
E-mail : sec-neurologie.crcm@psl.aphp.fr

Ressources documentaires

- Levitt JO: **Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis.** *J Transl Med* 2008, 6:18.
- Sternberg D, Tabti N, Hainque B, Fontaine B: **Hypokalemic Periodic Paralysis.** In *GeneReviews*. Edited by Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K. Seattle (WA): University of Washington; 2009.
- Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, Tristani-Firouzi M, Tawil R, Griggs RC: **The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment.** *Brain* 2006, 129:8-17.
- Site internet du centre de référence des canalopathies musculaires : <http://asso.orpha.net/CRCM>

Ces recommandations ont été réalisées avec la collaboration du docteur Savine VICART et du professeur Bertrand FONTAINE – Centre de référence des canalopathies musculaires–, et du docteur Gilles BAGOU – SAMU 69, Lyon.

Date de réalisation : 6 avril 2011

RESUME en français

Le potassium est le cation intracellulaire le plus abondant dans l'organisme. L'équilibre potassique de l'organisme est indispensable à son bon fonctionnement.

Une hypokaliémie est une baisse de la concentration de potassium dans le sang en dessous de 3,5 mmol/L. Une hypokaliémie peut avoir de nombreuses conséquences sur le fonctionnement de tous les muscles. Le principal risque des hypokaliémies est cardiaque. Ce risque est d'autant plus important que l'hypokaliémie est profonde et d'installation brutale.

Les hypokaliémies peuvent avoir de nombreuses causes : carence d'apport, perte digestive, perte rénale, prise de xénobiotiques. Elles peuvent être aiguës ou chroniques. Les hypokaliémies peuvent être également dues à des mutations génétiques.

Le traitement des hypokaliémies repose principalement sur la correction du déficit. La thérapie génique pourra peut-être à terme guérir certaines formes d'hypokaliémies génétiques.

Titre et résumé en Anglais : HYPOKALIEMIAS : DIAGNOSTIC, TREATMENTS AND ADVICES

Potassium is the most intracellular cation in the organism. The well potassium's balance is indispensable for the body.

Hypokaliemia is a decrease of concentration of potassium in the blood under 3,5 mmol/L. Hypokaliemia may have a lot of consequences on the operating of all muscles. The principal risk of hypokaliemias is cardiac. This risk is very important than the hypokaliemia is deep and explosive onset.

Hypokaliemias have several causes: deficiency due to inadequate intake, digestive loss, renal loss, substance use disorder. They can be acute or chronic. Hypokaliemias can also due to a genetic mutation.

The treatment of hypokaliemias is to cure the potassium's deficit. The gene therapy will perhaps to cure finally these genetic hypokaliemias.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES :

Hypokaliémie- Physiologie rénale- Diagnostic et causes des hypokaliémies-Traitements

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
35 CHEMIN DES MARAICHERS
TOULOUSE

Directeur de thèse : CAMPISTRON Gérard