

L'HYPERKALIÉMIE, CE NOUVEAU TUEUR ?

J.M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : L'hyperkaliémie devient un trouble ionique assez habituel suite à la conjonction du vieillissement de la population avec un fond d'insuffisance rénale, de l'épidémie de diabète, d'insuffisance cardiaque et des nouvelles stratégies thérapeutiques prônant notamment l'usage de spironolactone. Le recours aussi fréquent aux anti-inflammatoires expose ces patients à un risque aigu d'élévation de la kaliémie pouvant conduire au décès (surtout les nouveaux COX2 inhibiteurs sélectifs). Cette revue insiste sur la prévention de ce risque vital.

INTRODUCTION

Il y a quelques années, en collaboration avec I. Neven, j'avais rédigé dans les rubriques "Comment j'explore ..." et "Comment je traite les troubles de la kaliémie", deux articles faisant le point sur la régulation de cet ion essentiel dans l'excitabilité neuro-musculaire (1,2).

Depuis quelques mois, l'hyperkaliémie sévère est détectée très couramment au service des urgences de notre hôpital, relevant souvent d'une prise en charge immédiate. Ce trouble ionique est donc devenu un motif commun d'hospitalisation, de traitements parfois invasifs (hémodialyse) et, même parfois, une menace vitale sérieuse.

Parallèlement, un article original et un article de revue dans le même numéro du célèbre "New England Journal of Medicine" (3,4) ainsi qu'un éditorial tout récent de "Nephrology Dialysis Transplantation" (5) m'ont suggéré d'aborder à nouveau ce problème préoccupant.

Il m'est en effet paru indispensable de rappeler au corps médical les grands principes animant sa mission de thérapeute en se focalisant sur ce trouble ionique iatrogène. L'adage "primum non nocere" s'applique parfaitement à la prévention d'une élévation dangereuse, parfois fatale de la kaliémie.

HOMÉOSTASIE POTASSIQUE (1,4)

Le potassium, principal cation intracellulaire, se trouve pour 2% dans le compartiment extracellulaire. Cette concentration extracellulaire varie, en aigu, en fonction de la présence d'insuline, de catécholamines ou d'une alcalose stimulant l'entrée de potassium dans les cellules.

A côté de ces adaptations aiguës, le contrôle du potassium total dépend de l'équilibre entre les

HYPERKALEMIA : THE NEW KILLER?

SUMMARY : Hyperkalemia is now commonly observed due to several associated factors such as old age, diabetes, congestive heart failure, renal insufficiency and drugs such as spironolactone used to improve cardiac function. Moreover, the easily prescribed new antiinflammatory drugs COX2 selective inhibitors in these patients lead to a very acute risk for vital hyperkalemia development. This review insists on the prevention of such potentially reversible disorder.

KEYWORDS : *Hyperkalemia - K sparing drugs - Antiinflammatory drugs - Renal failure - Heart failure - Drug interactions.*

apports et les éliminations de ce cation de l'organisme (sorties pour plus de 90% par la voie rénale, beaucoup moins via le tube digestif ou la transpiration).

Si la filtration glomérulaire du potassium est libre et sa réabsorption s'effectue pour plus de 90% en amont du tubule distal, l'excrétion urinaire finale du potassium dépend essentiellement de sa sécrétion au niveau de la partie terminale du tubule contourné distal et du tubule collecteur, liée à cet endroit à l'équilibre acido-basique, au flux urinaire d'eau et d'ions, et notamment du sodium, et à la présence d'aldostérone.

L'élimination urinaire de potassium augmente en présence d'une hyperkaliémie, mais aussi d'une alcalose métabolique ou d'une élévation de sodium délivré au niveau du tube distal. L'aldostérone joue un grand rôle dans cette élimination potassique en favorisant la réabsorption de sodium via une stimulation de l'activité du canal sodé épithélial du tubule distal et du tubule collecteur cortical, et une augmentation de la perméabilité au potassium de la membrane luminale avec, ainsi, excrétion accrue de potassium dans la lumière tubulaire.

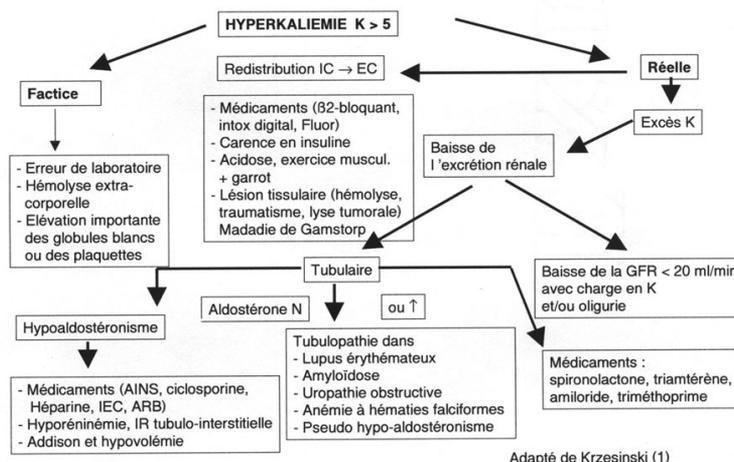
L'hyperkaliémie stimule normalement la sécrétion d'aldostérone qui va ainsi en limiter l'élévation sérique.

CAUSES D'HYPERKALIÉMIE

L'hyperkaliémie définie par un potassium > 5 mmol/l peut être factice, liée à une erreur de laboratoire, à une hémolyse secondaire aux conditions de prélèvement ou apparaître lorsque les taux de globules blancs ou de plaquettes sont fort élevés (Fig.1)(1). L'hyperkaliémie peut aussi être liée à un passage du potassium de l'intracellulaire vers l'extracellulaire en présence de substances bloquant les récepteurs β_2 adréner-

(1) Docteur en Médecine, Chargé de cours et Chef de Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège

IC-EC : intra- et extracellulaire
 GFR : filtration glomérulaire
 AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
 IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion
 ARB : bloqueur du récepteur de l'angiotensine II
 IR : insuffisance rénale



Adapté de Krzesinski (1)

Figure 1 : Classification diagnostique des hyperkaliémies

riques, notamment les β -bloquants non sélectifs, lorsqu'il y a carence en insuline, acidose ou, encore, lors d'une lésion membranaire cellulaire suite à une hémolyse, un traumatisme, une lyse tumorale.

L'hyperkaliémie réelle est liée plus souvent cependant à une baisse de l'excrétion rénale dans des conditions associées à un apport en potassium accru. C'est le cas notamment lorsque la filtration glomérulaire est abaissée en dessous de 20 ml/min et, surtout, en présence d'une oligo- ou d'une anurie.

Mais, la baisse de l'excrétion rénale potassique est, en dehors d'une insuffisance rénale sévère, encore plus souvent d'origine tubulaire, dans des situations de tubulopathie, par exemple suite à un lupus érythémateux avec atteinte interstitielle, dans l'amyloïdose, dans certaines uropathies obstructives ou encore dans l'anémie à hématies falciformes.

L'excrétion de potassium peut aussi être bloquée par un empêchement de l'action de l'aldostérone : lors de la prise de spironolactone (antagoniste compétitif de l'aldostérone) ou encore de médicaments qui bloquent l'activité du canal sodé épithélial, mimant ainsi l'effet d'un hypoaldostéronisme, tels que le triamterène, l'amiloride ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole. Enfin, un hypoaldostéronisme peut être induit par certains médicaments comme les anti-inflammatoires, la ciclosporine et le tacrolimus (deux immunosuppresseurs), l'héparine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARB), dans l'insuffisance surrénalienne ou en présence d'une atteinte rénale associée à une acidose et une hyperchlorémie (acidose tubulaire

de type IV souvent rencontrée dans le diabète de type II compliqué par exemple de pyélonéphrite chronique). Il existe, dans ce cas, une hyporénémie et un hypoaldostéronisme (syndrome de Schambelan).

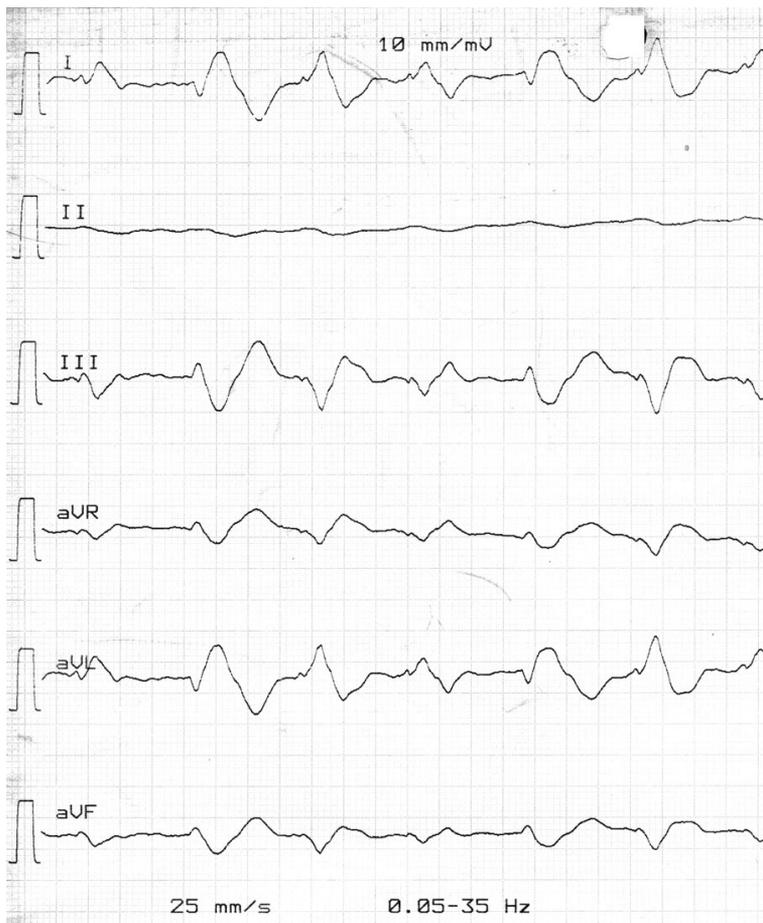
SIGNES CLINIQUES (1)

Les signes alertant le clinicien sont le plus souvent tardifs. Il s'agit surtout des modifications de l'électrocardiogramme apparaissant habituellement pour des kaliémies supérieures à 6 mmol/l. Si l'hyperkaliémie dépasse 7 mmol/l, un risque rapidement vital est présent avec trouble grave de conduction ou du rythme, pouvant se terminer par une fibrillation ventriculaire (Fig. 2).

Les autres signes de l'hyperkaliémie sont accessoires et peu spécifiques : paresthésies, parésie flasque, goût métallique, syndrome gripal sans température.

CIRCONSTANCES DE DÉVELOPPEMENT D'UNE HYPERKALIÉMIE DANGEREUSE

A la suite du vieillissement de la population, la prévalence de la décompensation cardiaque augmente. Parallèlement, une insuffisance rénale parfois sous-estimée est présente. Ces patients souffrent aussi souvent d'arthrose et/ou de diabète. Toutes ces pathologies occasionnent des prescriptions simultanées de divers agents médicamenteux qui empêcheront la balance correcte du potassium entre les entrées (alimentation) et les sorties, notamment par altération de la formation de l'urine définitive.



Rythme irrégulier, idioventriculaire,
complexes QRS fort élargis

Figure 2 : Electrocardiogramme à l'admission d'un patient avec 9 mmol/l de potassium, diabétique de type II, hypertendu sous β -bloquant (bisoprolol 5 mg), inhibiteur d'enzyme de conversion (Captopril® 150 mg) et spironolactone 100 mg. Ce patient avait reçu un anti-inflammatoire non stéroïdien pour un lumbago.

Comme rappelé dans l'éditorial de *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004 (5), l'étude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) publiée en 1999 a changé la politique de la décompensation cardiaque. Ceci est aussi démontré par l'étude de Juurlink et al. (3) menée au Canada avant et après la publication de RALES. Il a été constaté une augmentation significative des prescriptions de spironolactone engendrant un nombre impressionnant d'hyperkaliémies dangereuses (5,6). Aux IEC, a donc été systématiquement ajoutée de la spironolactone (diurétique d'épargne potassique s'opposant à l'action de l'aldostérone). Cette thérapeutique a amélioré considérablement la morbi- et mortalité des patients dans l'étude RALES. Cependant, la dose de spironolactone utilisée dans cette étude n'a jamais été supérieure à 25 mg/jour. L'incidence d'hyperkaliémie n'a pas dépassé 2%. Ce faible pourcentage est probablement lié à la posologie relativement faible de spironolactone, mais également au fait que les patients recevaient des

diurétiques de l'anse de Henlé favorisant la fuite urinaire de potassium.

En 2003, l'éplerénone, une nouvelle molécule apparentée à la spironolactone, mais sans les effets sexuels désagréables tels que la gynécomastie, a aussi amélioré le pronostic des patients en décompensation cardiaque après infarctus du myocarde (7). Le pourcentage d'hyperkaliémie était plus significatif, atteignant 5,5%. Il s'agissait pourtant aussi de patients sélectionnés et surveillés de façon très régulière sur le plan biologique.

Progressivement et insidieusement, une dérive s'est installée dans l'application pratique de ces conseils thérapeutiques. La posologie de la spironolactone a été augmentée, associée d'ailleurs à de plus en plus de combinaisons entre un IEC et un ARB. En effet, plusieurs travaux dans la décompensation cardiaque ou dans l'insuffisance rénale avec protéinurie, ont montré l'intérêt d'associer IEC et sartan pour améliorer le pronostic. Ceci a conduit bien sûr à aggraver le risque d'hyperkaliémie dangereuse.

C'était aussi sans compter sur l'usage de plus en plus large des nouveaux inhibiteurs COX2 très sélectifs dont l'effet anti-inflammatoire est remarquable et la tolérance digestive excellente, réduisant la limitation d'utilisation de ces médicaments en raison de la crainte de complication hémorragique digestive. Il faut rappeler, comme mentionné dans notre article avec P. Piront, que ces nouveaux traitements anti-inflammatoires ont des effets rénaux d'inhibition d'élimination de potassium tout à fait similaires à ceux des inhibiteurs non sélectifs de la cycloxygénase (8), suite à la chute de synthèse des prostaglandines, et à la diminution de l'activité rénine-angiotensine-aldostérone. Le danger est particulièrement important chez les patients avec insuffisance rénale, décompensation cardiaque ou diabète de type II qui reçoivent éventuellement déjà un supplément oral en potassium et/ou un diurétique d'épargne potassique.

QUEL EST LE PATIENT TYPE EXPOSÉ À UN RISQUE D'HYPERKALIÉMIE (TABLEAU I)

Il convient donc de se rappeler, lors de la prescription de médicaments, les interactions potentielles entre ces molécules : un IEC ou un sartan et un anti-inflammatoire entraînent une menace importante d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. La prise de spironolactone et d'anti-inflammatoire entraîne de même un risque significatif d'hyperkaliémie, notamment chez le patient âgé avec une insuffisance rénale. Chez ce sujet âgé, il y a souvent une atteinte fonctionnelle rénale, mal appréciée par la simple détermination du taux plasmatique de la créatinine. Chez ce type de malade, il est nécessaire, pour mesurer le débit de filtration rénale glomérulaire, d'utiliser des formules, soit celle de Cockcroft et Gault, soit celle du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), ou mieux encore de calculer la clairance de créatinine basée sur la récolte d'urines de 24 heures (9).

Une autre situation potentielle à risque d'hyperkaliémie est rencontrée chez le patient diabétique de type II avec une néphropathie tubulo-interstitielle qui présente, déjà, un potassium sérique à la limite supérieure de la normale (par hyporénine hypoaldostéronisme) et qui se voit prescrire un anti-inflammatoire et/ou un IEC.

Un autre risque provient de la dose de spironolactone utilisée.

Dans une étude pilote préalable à l'étude RALES, le danger de survenue d'hyperkaliémie, lors de l'introduction de spironolactone, était, dans ce contexte d'insuffisance cardiaque déjà

traitée par IEC, proportionnel à la dose du médicament diurétique d'épargne potassique. Ainsi, l'hyperkaliémie, définie dans ce cadre par un potassium sérique $> 5,5$ mmol/l, atteignait 5% lorsque la dose de spironolactone était de 12,5 mg/jour, 13% lorsque cette dose était de 25 mg/jour, 20% lorsqu'on utilisait 50 mg/jour et 24% pour 75 mg/jour (5).

Il est donc conseillé chez des patients en décompensation cardiaque recevant un IEC et souvent un β -bloquant, de ne pas dépasser 25 mg de spironolactone avec une mesure régulière, hebdomadaire ou au moins toutes les 2 semaines, de la kaliémie. Dans l'étude RALES (6), comme déjà rappelé, ces patients ne devaient pas avoir au départ une créatinine sérique supérieure à 25 mg/l et un potassium supérieur à 5 mmol/l. Ils recevaient en outre un diurétique de l'anse à posologie adéquate qui permettait de contrôler la volémie et d'éliminer, par ailleurs, plus de potassium au niveau urinaire.

Il faut enfin, pour l'avenir, se souvenir que de plus en plus de travaux publiés démontrent l'intérêt des inhibiteurs de l'aldostérone dans la lutte contre la fibrose tissulaire observée dans diverses pathologies qu'elles soient cardiaques ou rénales. L'utilisation probablement de plus en plus large de ces inhibiteurs de l'aldostérone nous fait penser à un risque futur d'hyperkaliémie de plus en plus courant et sévère. Il faut donc déjà (ré)apprendre les bons réflexes dès maintenant pour maintenir ce risque à un niveau acceptable.

DE QUELS MÉDICAMENTS FAUT-IL DONC SE MÉFIER ET QUE FAIRE? (2,4)

L'hyperkaliémie risque d'apparaître en cas de prise de sels de potassium, d'IEC, d'ARB, d'antagoniste de l'aldostérone sous forme de spironolactone, d'éplerénone et aussi d'autres diurétiques d'épargne potassique (association sous forme de Dytenzide®, Dyta-Urèse®, Modurétic®), des anti-

TABLEAU I : QUELQUES EXEMPLES DE CAS CLINIQUES DÉVELOPPANT UNE HYPERKALIÉMIE SÉRIEUSE

1. Sujet > 70 ans, décompensé cardiaque sous IEC et β -bloquant non sélectif, introduction de spironolactone 50 mg/jour.
2. Diabétique de type 2, goutteux, hypertendu traité par ARB, thiazides + aldactone
Crise de goutte \rightarrow introduction d'AINS
3. Patient âgé arthrosique traité par AINS, hypertendu systolique sous spironolactone 100 mg/jour.
Développement d'une phlébite superficielle traitée par HBPM.
4. Patient diabétique protéinurique recevant une association d'IEC - ARB, présentant des oedèmes réfractaires traités par spironolactone 100 mg/jour.

inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs ou sélectifs, des héparines et des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), du triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®, Eusaprim®) ou de la pentamidine (substance beaucoup utilisée en hématologie dans la prévention du *Pneumocystis carinii*), de certains immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) et aussi les β -bloquants non sélectifs comme le carvedilol (Kredex®, Dimitone®).

En présence d'une hyperkaliémie menaçante ($K > 6,0$ mmol/l, reconstruée dans de bonnes conditions de prélèvement), le traitement sera considéré comme une urgence. Les médicaments tenus responsables seront arrêtés (en se rappelant la longue durée d'effet hyperkaliémiant de la spironolactone estimée à environ 2 jours) et un suivi quotidien du potassium assuré avec traitement initié, si nécessaire. Si les valeurs sont très élevées ($K > 8$ mmol/l), associées à des troubles électrocardiographiques (1), le traitement sera aigu et comprendra du gluconate calcique (10 ml en I.V. d'une solution à 10%), puis une perfusion d'insuline (10 U en I.V. d'insuline à action rapide) associée à celles de glucosé 50% à raison de 50 ml, et de bicarbonate de soude (solution unimolaire 50 ml en I.V.). Un β_2 -stimulant tel que le salbutamol (0,5 mg en I.V.) pourrait être administré et une hémodialyse démarrée dans la foulée de ces traitements.

Si l'hyperkaliémie est moins sévère ou chronique, l'utilisation d'une résine échangeuse de potassium (Kayexalate de sodium ou de calcium), le recours à un diurétique de l'anse, l'utilisation d'un minéralocorticoïde (9 alpha-fluoro cortisone) associés à l'éviction maintenue des suppléments potassiques ou agents médicamenteux causaux s'imposent.

EN CONCLUSION

L'hyperkaliémie est dangereuse, malheureusement de plus en plus souvent rencontrée en raison d'associations médicamenteuses potentialisant ce risque vital. Il existe des profils de patient à risque type et des médicaments particulièrement générateurs de ce trouble ionique si utilisés en association.

Il est nécessaire d'être attentif à ce risque à chaque introduction d'une nouvelle substance thérapeutique.

L'art du médecin est d'améliorer le patient en l'exposant à un risque faible et en ne déplaçant pas les problèmes. Les progrès de la médecine ne doivent pas nous faire oublier que nous soignons des patients et pas seulement des pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Neven I, Krzesinski JM.— Comment j'explore ... un trouble de la kaliémie. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 12, 943-947.
2. Neven I, Krzesinski JM.— Comment je traite ... un trouble de la kaliémie. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 1, 4-7.
3. Juurlink D, Mamdani M, Lee D. et al.— Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 543-551.
4. Palmer B.— Current concepts : hyperkaliemia due to inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 585-592.
5. Gross P, Pistrosch F.— Hyperkalaemia : again. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 2163-2166.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.—The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 709-717.
7. Pitt B, Remme WJ, Zannad F et al.— Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1309-1321.
8. Krzesinski JM, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 9, 582-586.
9. Delanaye P, Chapelle JP, Ferir AM et al.— La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 2, 95-100.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège