

# Troubles ioniques

# Quand y penser ?

- Tableau neurologique : encéphalopathie, convulsions, parésies
- Tableau digestif: troubles transit, vomissements
- Déshydratation, œdèmes
- Troubles de la soif
- Arythmies cardiaques

# Données à avoir

- Ionogramme sanguin: Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg +  $\pi$  osmotique
- Gazométrie
- Ionogramme urinaire +  $\pi$  osmotique urinaire
- Fonction rénale : urémie, créatininémie



# Hyponatrémie

# Points à garder à l'esprit

- Peut révéler un cancer
- Marqueur de gravité dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose décompensée

# Tableau clinique

d'autant plus discret que l'hyponatrémie est chronique et d'installation lente

- asymptomatique
- nausées, vomissements, malaise
- céphalées, confusion mentale, obnubilation, coma, convulsions, décès

**Tableau 2** Classification des hyponatrémies selon la vitesse d'installation et la symptomatologie [4]

Type d'hyponatrémie

Aiguë < 48 heures

Chronique  $\geq$  48 heures

**Symptomatologie**

Modérée Nausées, vomissements

Confusion

Céphalées

Sévère Détresse respiratoire

Dysfonction cardiaque

Somnolence profonde

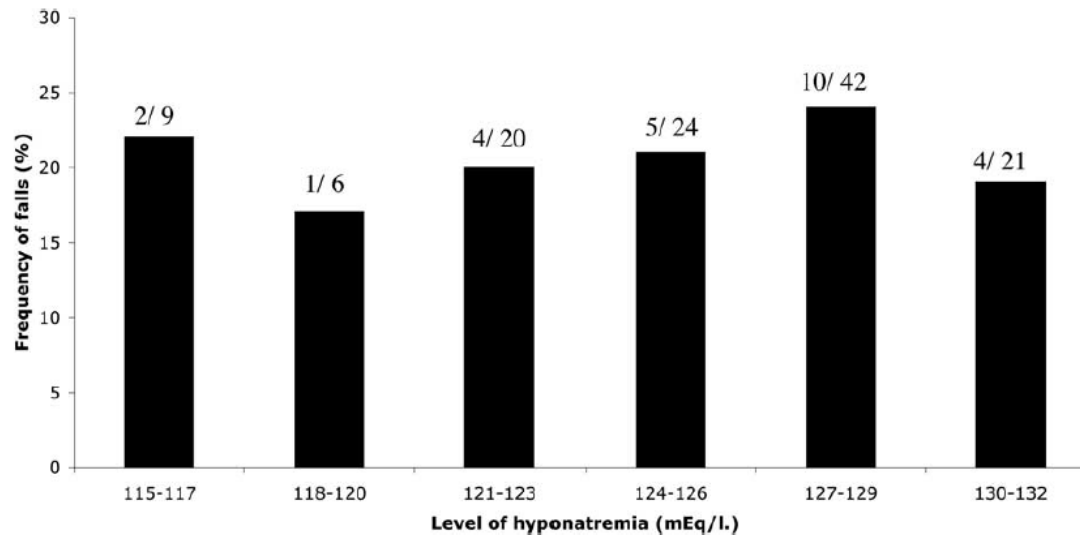
Crises convulsives

Coma (*Glasgow Coma Scale* < 8)



# Hyponatrémie chronique légère (126 +/-5 mEq/L)

- Chutes : 26 (21,3%) sur 122 admis pour des chutes, contre seulement 5,3% du groupe témoin, avec même fréquence quel que soit le niveau d'hyponatrémie.
- Marche: trajet total parcouru par le centre de gravité significativement augmenté en hyponatrémie
- Tests d'attention: temps de réponse moyen significativement plus long et nombre total d'erreurs multiplié par 1,2. Ces modifications étaient comparables à celles observées après consommation d'alcool chez 10 volontaires.



**Figure 2** Distribution of the frequency (%) of falls according to the level of hyponatremia among 122 patients presenting with asymptomatic hyponatremia between 115 and 132 mEq/L. The numbers on top of bars are absolute number of falls (numbers on top of bars) per number of patients in subgroup of cohort. No patient presented with acute organic brain disease.

# Diagnostic

en 4 étapes:

# *1. Mesurer l'osmolalité plasmatique*

- normale (280-290 mosmol/kg) :  
hyperprotidémie, hyperlipidémie
- élevée ( $> 290$  mosmol/kg) : hyperglycémie,  
mannitol
- basse ( $< 280$  mosmol/kg) : hyponatrémie  
hypoosmotique  $\rightarrow$  voir 2e étape

Osmolalité calculée =  $2 \times (\text{natrémie} + \text{kaliémie}) + \text{glycémie (mg/dl)}/18 + \text{Urémie (mg/dl)}/1,4$

## 2. *Evaluer la réponse rénale par la mesure de l'osmolalité urinaire*

- adaptée :  $\text{OsmU}/\text{OsmP} < 1$  : intoxication par l'eau (potomanie, buveurs de bière)
  - ingestion de grandes quantités de bière avec peu de nourriture pendant des périodes prolongées. Même si le volume de liquide ingéré peut ne pas sembler suffisamment excessif pour submerger les mécanismes de dilution rénale, dans ces cas, **l'excrétion d'eau sans soluté est limitée par une très faible excrétion de soluté urinaire en raison de la faible teneur en soluté de la bière**, car 50 mOsmol d'excrétion urinaire de soluté est nécessaire pour excréter chaque litre d'urine diluée au maximum. Pour cette raison, une rétention d'eau et une hyponatrémie se produiront lorsque l'apport hydrique dépasse le volume maximal d'urine pouvant être excrété en fonction du soluté urinaire disponible.
  - régime à très faible teneur en protéines ou se limitant à un régime «thé et pain grillé», régimes faibles en solutés...
- inadaptée :  $\text{OsmU}/\text{OsmP} > 1$  : voir 3<sup>ème</sup> étape

### 3. Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement

**augmenté** (œdèmes cliniques) : excès d'eau et de Na ( $\text{eau} > \text{Na}$ ) = hyperhydratation extracellulaire

- Insuffisance cardiaque congestive
- Cirrhose et insuffisance hépatocellulaire
- Syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale
- Hypoalbuminémie

**normal** : excès d'eau isolé = hyperhydratation intracellulaire

- **SIADH (syndrome de Schwartz-Bartter)**: sécrétion inappropriée d'ADH (arginine-vasopressine AVP)
- Exclure:
  - Hypothyroïdie
  - Hypocortisolémie
  - Diurétiques

**diminué** (signes cliniques de déshydratation) : déficit en eau et Na ( $\text{Na} > \text{eau}$ ) = déshydratation extracellulaire et hyponatrémie de déplétion → voir 3e étape

# SIADH : principales étiologies

- tumeurs malignes (dont le CBPC)
- affections du SNC : infections, processus expansif (tumeur primitive, métastases cérébrales), douleur, stress émotionnel
- affections intrathoraciques : infections, IPPV, CPPV; ↓ Pression OG (pneumothorax, atélectasie ...)
- sécrétion peptide natriurétique auriculaire
- médicaments : VCR, VBL, CDDP, CPA, melphalan; lévamisole, aminogluthéthimide; sulfonyles, thiazides, carbamazépine, morphine, tricycliques, nicotine

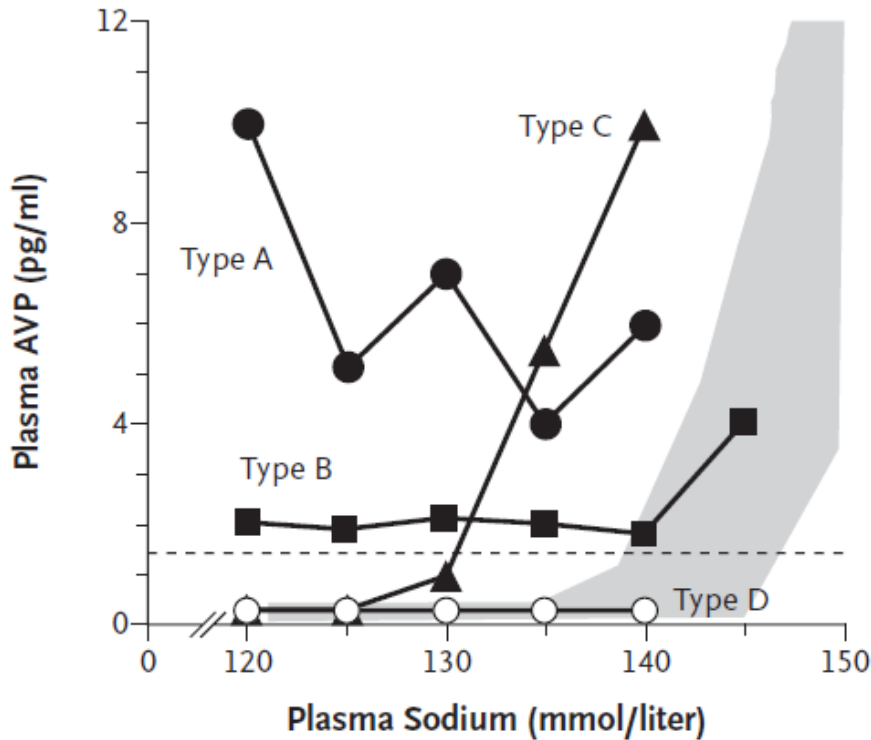
**Table 1. Causes of the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD).\***

Categories	Causes	Comments
Cancer	Pulmonary and mediastinal, nasopharyngeal, gastrointestinal, genitourinary	Most commonly observed in small-cell lung cancer (approximately 25% of the cases of SIAD that are caused by cancer), followed by head and neck cancer and olfactory neuroblastoma; ectopic production of AVP by some cancers has been documented (e.g., small-cell lung cancer and its metastases and olfactory neuroblastoma); tumor regression can reverse SIAD
Pulmonary conditions	Infections, asthma, acute respiratory failure	Most commonly seen in pneumonia of all causes; observed with positive-pressure ventilation
Central nervous system disorders	Mass lesions, infections, cerebrovascular accident, head trauma, pituitary surgery, acute psychosis	Develops in up to 56% of patients with subarachnoid hemorrhage and up to 35% of those with trans-sphenoidal pituitary surgery; a rare but treatable cause of rapidly progressive dementia, anti-LG11 limbic encephalitis, leads to SIAD in 60 to 90% of patients
Drug-related	Stimulants of AVP release (e.g., opiates, ifosfamide, MDMA [also known as “ecstasy”], vincristine, and platinum compounds), enhancers of AVP effects (e.g., NSAIDs), AVP analogues (e.g., desmopressin and oxytocin), and stimulants of V2R (e.g., SSRIs, haloperidol, carbamazepine, cyclophosphamide, and chlorpropamide)	MDMA intoxication can result in severe hyponatremia because AVP stimulation is coupled with excessive ingestion of fluids on the users’ belief that they can avoid the characteristic hyperthermia; desmopressin, prescribed for enuresis (nocturnal polyuria), can cause severe hyponatremia and occasionally osmotic demyelination syndrome; antidepressants are among the most common causes, especially in underweight older women (risk is highest with SSRIs and lowest with mirtazapine); high-dose intravenous cyclophosphamide can result in severe hyponatremia if large amounts of fluid are prescribed for prevention of hemorrhagic cystitis
Other	Exercise-associated, pain, stress, severe nausea, general anesthesia, postoperative state, gain-of-function variants in V2R gene (nephrogenic SIAD)	Prevention of exercise-associated hyponatremia requires that athletes drink only in response to thirst and avoid weight gain during exercise; in postoperative state, hyponatremia reflects combined effects of pain, stress, nausea, anesthesia, opiates, and hypotonic fluids; most cases of hereditary SIAD feature persistent activation of V2R (gene located on the X chromosome) that is unresponsive to vaptans
Idiopathic		Widely variable prevalence (17 to 60% of cases), most commonly reported in older patients; occasionally, an apparent idiopathic case has later been found to have been caused by occult tumor

\* AVP denotes arginine vasopressin, LG11 leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies, MDMA 3,4-methylene-dioxymethamphetamine, NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSRIs selective serotonin-reuptake inhibitors, and V2R vasopressin 2 receptor.



# Les 4 types de SIADH



- type A : sécrétion non régulée de l'ADH
  - type B : sécrétion basale élevée de l'ADH malgré une régulation normale par osmolalité
  - type C : « reset osmostat »
  - type D : ADH indétectable
- Zone ombrée : valeurs normales de l'ADH plasmatique.

**Figure 1.** Types of the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD).

- type A : sécrétion hypothalamique ou ectopique de ADH indépendant de l'osmolalité
- type B: sécrétion basale élevée de l'ADH malgré une régulation normale par osmolalité
- type C : «reset osmostat» : réajustement de l'osmostat au niveau des osmorécepteurs de l'hypothalamus avec persistance régulation ADH par osmolarité (grossesse, sarcoïdose hypothalamique, psychose, encéphalite ...)
- type D : ADH indétectable (mutation récepteur V2 de l'ADH avec expression aquaporines 2 des cellules tube collecteur rendu perméable à l'eau malgré ADH indosable)

Tableau clinique et biologique permettant en général de différencier une sécrétion appropriée ou inappropriée d'hormone antidiurétique chez des patients présentant une hyposmolalité.

	Diurèse appropriée		Diurèse inappropriée
	Hypovolémique (↑↑VEC <sup>a</sup> ; ↓VSAE <sup>b</sup> )	Hypovolémique (↓VEC; ↓VSAE)	Euvolémique (↑VEC; ↑VSAE)
Contexte	Insuffisance cardiaque chronique, cirrhose, syndrome néphrotique	Perte extrarénale (digestive, brûlure, transpiration, 3ème espace, ...) Perte rénale (Addison, diurétiques, bicarbonaturie, néphropathies à perte de sel primaire ou d'origine centrale, ...)	Médicaments (ex. carbamazépine, SSRI, ...) Maladies neurologiques (ex. encéphalites, accidents vasculaires, sclérose en plaque, ...) Maladies pulmonaires (ex. tuberculoses, pneumonie, ...) Cancer (ex. cancer pulmonaire à petites cellules, ...) Endocrinien (ex. hypothyroïdie, insuffisance hypophysaire, ...)
Tension artérielle	Basse	Basse	Normal
Oedème	+	-	-
Plasma			
ADH	↑	↑	↑ (↓)
Na	↓	↓	↓
Urée	NL <sup>c</sup> -↑	NL-↑	NL-↓
Acide urique	NL-↑	NL-↑	NL-↓ (le plus souvent < 4 mg/dl)
Trou anionique	NL-↑	NL-↑	NL-↓
Urine			
Osmolalité	↑	↑	↑
Na (mEq/l)	< 30	< 30 <sup>h</sup>	> 30 <sup>k</sup>
FE.Na <sup>d</sup> (%)	< 0.5	< 0.5	> 0.5 <sup>k</sup>
FE.K <sup>e</sup> (%)	< 15 %	< 15 %	< 15 %
FE.urée <sup>f</sup> (%)	↓-NL (< 50)	↓-NL (< 50)	NL-↑
FE.acide urique <sup>g</sup> (%)	↓-NL (< 12 %)	↓-NL (< 12) <sup>i</sup>	> 12
Test de perfusion 2 l de NaCl 0.9 %/24hrs		SNa augmente généralement (ΔFE.Na t24hr-t0 < 0.5 %), diurèse aqueuse	SNa diminue si Uosm > 530 mOsm/kg/H <sub>2</sub> O Excrétion sodée rapide (ΔFE.Na t24hr-t0 > 0.5 %)

<sup>a</sup>VEC : volume extracellulaire ; <sup>b</sup>VSAE : volume sanguin artériel efficace ; <sup>c</sup>NL : Normal ; <sup>d</sup>FE.Na : fraction d'excrétion du sodium ; <sup>e</sup>FE.K : fraction d'excrétion du potassium (une valeur au-dessus de 18 % reflète en général la présence d'une hyponatrémie aiguë s'il n'y a pas de prise de diurétiques (62) ou de néphropathies à pertes de sel (63)) ; <sup>f</sup>FE.urée : fraction d'excrétion de l'urée ; <sup>g</sup>FE.acide urique : fraction d'excrétion de l'acide urique (<16 % chez les personnes âgées) ; <sup>h</sup>Sauf si la déplétion sodée est d'origine rénale ; <sup>i</sup>La clearance d'acide urique peut être augmentée dans les néphropathies à perte de sel d'origine centrale ou dans les cirrhoses du foie (64) ; <sup>j</sup>L'ADH est basse dans le NSIAD ou le SIADH de type D ; <sup>k</sup>Si la prise de sel est normale.

## 4. *Mesurer la natriurèse*

- **basse** ( $< 10$  mEq/l) :
  - pertes digestives: diarrhées, fistules, vomissements
  - pertes cutanées: brûlures, sudations
  - 3<sup>ème</sup> secteur: iléus, pancréatite, ascite
- **non basse** ( $> 20$  mEq/l) :
  - pertes rénales: diurétiques, tubulopathies avec perte de sel (levée d'obstacle, toxiques (VCR), infections ...)
  - cerebral salt wasting syndrome: lésions cérébrales (trauma, infections, tumeur, Hh, neurochirurgie)
  - insuffisance surrénale

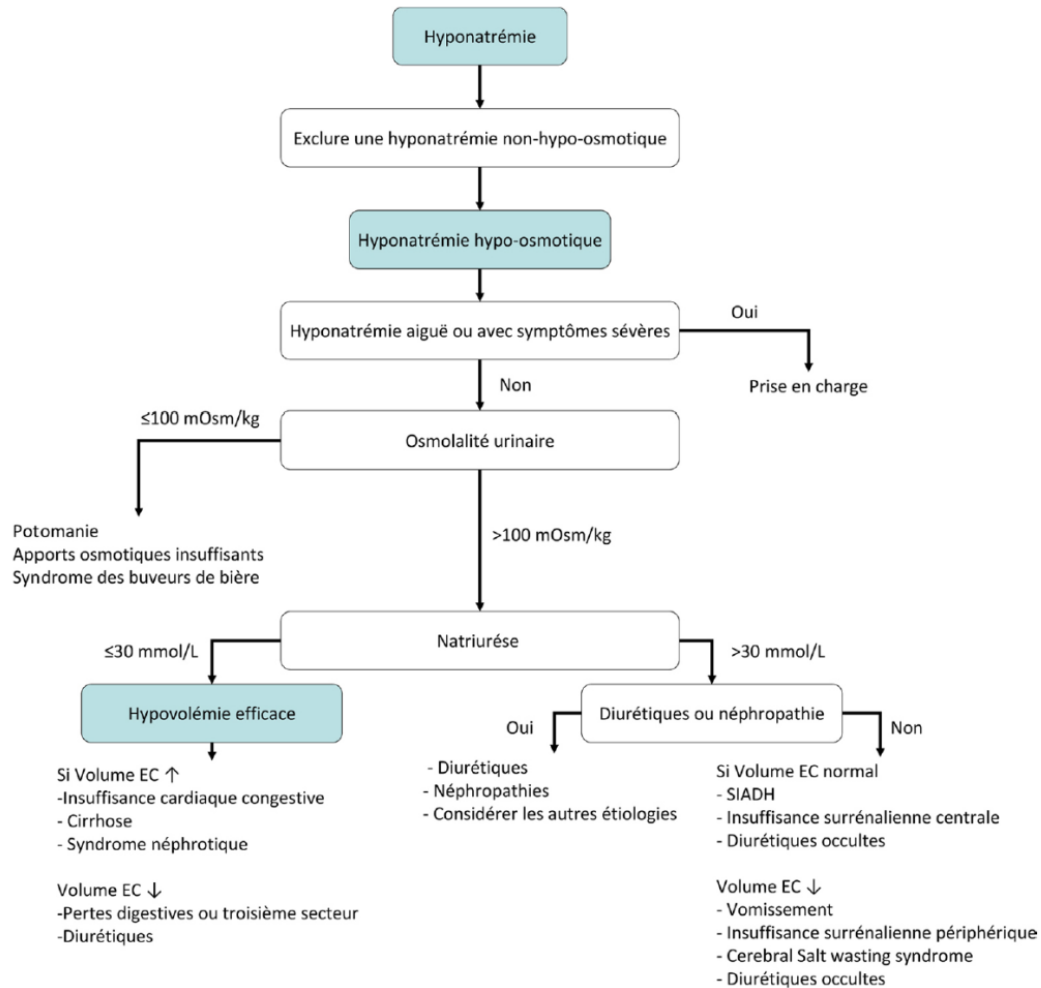
# Syndrome de perte de sel d'origine cérébrale

**Table 5** (Table 11 of the online document): differences between SIADH and cerebral salt wasting

	SIADH	Cerebral salt wasting
Serum urea concentration	Normal–low	Normal–high
Serum uric acid concentration	Low	Low
Urine volume	Normal–low	High
Urine sodium concentration	>30 mmol/ L	>>30 mmol/L
Blood pressure	Normal	Normal–orthostatic hypotension
Central venous pressure	Normal	Low

Adapted from Sherlock et al. [47] and Brimiouille et al. [48]

# Une autre approche



**Fig. 1** Arbre diagnostique proposé par la conférence de consensus de 2014 et adapté de G. Spasovski et al. [4]. EC : extracellulaire ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

# Le cisplatine

Support Care Cancer (1996) 4:341–350  
© Springer-Verlag 1996

REVIEW ARTICLE

T. Berghmans

## **Hyponatremia related to medical anticancer treatment**

**Table 3** Cisplatin and renal salt wasting (*Epi* 4-Epiadriamycin; *FU5* fluorouracil; *MMC* mitomycin-C; *MVP* mitomycin-C, etoposide, cisplatin; *NSCLC* non-small cell lung cancer; *BVP* bleomycin, vinblastine, cisplatin; *PDCH* cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, hexamethylmelamine; *PDCE* cisplatin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide)

Tumors	Schedule	Dose of cisplatin	No. of patients	Delay to appearance	Duration of hyponatremia	References
Squamous cell of tonsil	cDDF/FU	100 mg/m <sup>2</sup>	1	6 days (2-day course)	Persistent hypernatremia	16
NSCLC, SCLC, Adenocarcinoma	cDDP	100–	7	2.7 months (2–4 months)	Oral sodium supplement always needed	31
Nasopharynx	cDDP/FU	200 mg/m <sup>2</sup>				
Sarcoma	cDDP/MMC	15 mg/m <sup>2</sup> /5 days	1	5 days (5th course),	NA	36
Renal carcinoma	cDDT/CTA	120 mg	1	hypotension (4th course)		
Teratoma	BVP	20 mg/m <sup>2</sup> /5 days	1	3 days (3-day course)	10 days	37
NSCLC	MVP	–	43%	–	–	38
Ovarian, NSCLC	PDCH	100 mg/m <sup>2</sup>	3	1–3 days	7–16 days	41
Uterine adenocarcinoma	PDCE					
	cDDP/Epi	50 mg/m <sup>2</sup>	1	NA <sup>1</sup> (2-day course)	No recovery	48



**Table 4** Cisplatin and SIADH (*VDS* vindesine, *Doxo* doxorubicin)

Tumors	Schedule	Dose of cisplatin	No. of patients	Delay to appearance	Duration of hyponatremia	References
Sarcoma	cDDP/Doxo	100 mg/m <sup>2</sup>	1	2 days	3–4 days	4
NSCLC	cDDP/VDS	–	1	–	4 days	22 <sup>a</sup>
Thymoma	cDDP	3 mg/kg	1	2 days	4 days	40
Ovarian/germ cell	cDDP/CTA	80 mg/m <sup>2</sup>	2	2 days	NA	43
Ovarian	cDDP	145 mg	1	5 days (?)	NA	49
Glioblastoma	cDDP	35 mg/m <sup>2</sup> /3 days	1	4 days	3 days	54

<sup>a</sup> In this case, VDS can also be incriminated

# Traitement: hyponatrémie aiguë

installée en moins de 36 h (il faut avoir une natrémie de départ normale datant de moins de 48 h)

- **risque d'œdème cérébral mortel**
- en cause : sécrétion aiguë de ADH suite à stress, nausées, hypoxie, hypotension ... souvent dans un contexte de perfusion hypotonique
- traitement : corriger la natrémie à raison de 1 à 3 mEq/l/h avec normalisation en 12 à 24 heures, par prescription de NaCl à 3 % (hypertonique).
  - Vol en ml à perfuser : poids x (Na désiré – Na mesuré) en mEq/l (à donner en une heure)

**Table 2** (Table 8 of the online document): drugs and conditions associated with acute hyponatraemia (<48 h)

---

Postoperative phase

Post-resection of the prostate, post-resection of endoscopic uterine surgery

Polydipsia

Exercise

Recent thiazides prescription

3,4-Methyleendioxyamfetamine (MDMA, XTC)

Colonoscopy preparation

Cyclophosphamide (intravenous)

Oxytocin

Recently started desmopressin therapy

Recently started terlipressin, vasopressin

---

## AIGUË (< 48 h)

### **Généralement acquise à l'hôpital**

- Post opératoire.
- Perfusion excessive de solution en général hypotonique en présence d'une antidiurèse inappropriée (cyclophosphamide, ...).
- Résection transuréthérale de la prostate et résection endoscopique de l'endomètre utérin (glycine, ...).
- Administration d'Oxytocine.
- Prise récente de thiazides.

### **Généralement acquise en dehors de l'hôpital**

- Polydypsie
- Exercice intense (marathon, ...).
- Prise d'ectasy.
- Préparation pour une colonoscopie.
- Prise de Desmopressine pour énurésie nocturne.

## CORRECTION RAPIDE OBLIGATOIRE

---

- Infusion de bolus de 100-150 ml de NaCl 3 % répétée toutes les 10 à 20 minutes si pas d'amélioration (maximum 3 bolus en une heure)<sup>17</sup>.
  - BUT : arrêt du traitement dès que la symptomatologie régresse. (normalisation rapide de la natrémie peut être faite mais rarement utile).
- Vérifier la natrémie après 20 min, pour être certain que celle-ci s'élève (puis toutes les 2-4hr).
- $\Delta$ SNa doit rester inférieur à 10-12 mmol/24 h.

# Traitement : hyponatrémie chronique

installée en plus de 48 h

- **risque : myélinolyse centropontine** en cas de correction trop rapide car le cerveau s'est adapté à l'hypotonicité et une correction trop rapide va être toxique pour les oligodendrocytes et la myéline
- traitement : corriger la natrémie sans dépasser une vitesse de 15 mEq/l 24 h ou 0,5 mEq/l/h (10 mEq/l/24h en cas d'hypokaliémie associée qu'il conviendra de corriger également)
- en cas de correction trop rapide (évaluée par un dosage de natrémie toutes les 4 h: perfusion de glucosé 5 % (1 L en 4 h entraîne une chute de 0,5 mEq/L), évt associée à une injection de vasopressine (Minirin<sup>R</sup> : 1 amp. s.c.)
- évaluation de l'excès d'eau :  $60 \% \times \text{poids du corps} \times (\text{natrémie observée}/140)$

# Myélinolyse centrale du pont



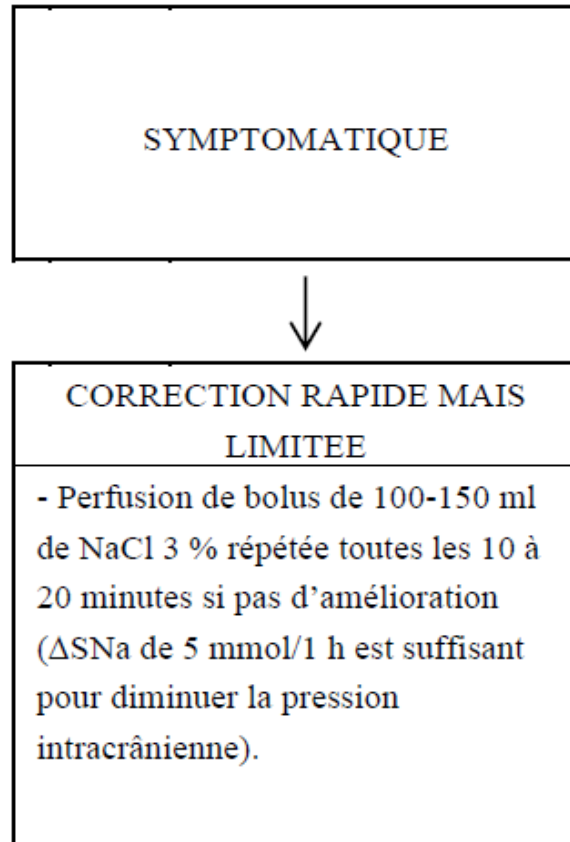
- Délai de survenue: 1 à 6 jours après la correction trop rapide de Na
- Pronostic :
  - 8 % mortalité
  - 1/3 récupération complète
  - 1/3 séquelles modérées
  - 1/3 séquelles sévères

# En pratique

- **hyperhydratation extracellulaire** : restriction hydrique (500 mL/j) et sodée; et diurétique (furosémide )
- **hyperhydratation intracellulaire** : injection de 1 g de NaCl/h (1 g = 17 mEq Na) avec évt furosémide, à adapter à la variation de la natrémie, ou urée 30 (60) g/j d'urée cristallisée dans 200 ml d'eau avec un antiacide per os en laissant boire le patient (pas de restriction hydrique car induit une diurèse osmotique)
- **déshydratation extracellulaire**: perfusion de NaCl isotonique (1 L par 24 heures)



# Patient symptomatique



OU

- 1 l NaCl 0,9 % par 12 h avec urée (par sonde gastrique si besoin) 0,5 g/kg peut être répétée après 12 h si nécessaire (sauf si hyponatrémie de déplétion) (avec ou sans DDAVP). BUT : arrêt du traitement si la symptomatologie régresse et si la correction dépasse 10 mEq/l/24h.
- Si  $\Delta SNa/24h$  excessif, administrer sous DDAVP (5-10  $\mu g$  IV//ss cut) 1 l d'eau diminuera SNa de 4 à 6 mEq/l (figure 1).

# Patient asymptomatique

## CORRECTION RAPIDE NON NECESSAIRE

---

- Mesures conservatoires :
- . Suppression du facteur causal (médicaments, ...).
- . Restriction hydrique (SIADH, états œdémateux, ...).
- . Prise orale d'urée (0,25-0,5 g/kg/24h en 1 ou 2 prises).
  
- . Vaptans (SIADH, insuffisance cardiaque).

- . Furosémide avec suppléments NaCl (SIADH).
- . Perfusion de NaCl isotonique (déplétion sodée).
- . Inhibiteurs de l'enzyme de conversion associés aux diurétiques de l'anse ascendante (insuffisance cardiaque).
- . Dialyse (insuffisance rénale, cirrhose).
- . Hormones de substitution (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire).
- . Fludrocortisone dans les néphropathies à perte de sel d'origine centrale ou rénale).
- . Hydrocortisone-Fludrocortisone dans l'insuffisance surrénalienne.

.....

Recommandations générales :

- Déplétion sodée est traitée par du sérum physiologique (2-3 l/24hr)
- Correction rapide initialement si symptômes sévères
- Correction maximale du SNa < 10 mEq/l/24hr et < 8 mEq/l/24hr si présence de facteurs de risque de myélinolyse (hypokaliémie, malnutrition, éthylysme, maladies hépatiques, brûlures, hypocorticisme) – Arrêt du traitement une fois la natrémie à 130 mmol/l
- Normaliser le potassium avant ou en même temps que la natrémie
- SNa doit être mesuré chaque 4 à 6 h en cas d'hyponatrémie sévère (< 115 mEq/l). Administration de DDAVP (Minirin) si correction trop rapide

# Treatment of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone by Urea

G. DECAUX, M.D.  
S. BRIMIOULLE, M.D.\*  
F. GENETTE, M.D.†  
J. MOCKEL, M.D., Ph.D.

*Brussels, Belgium*

Recent data have shown the role of urea in the urinary concentrating mechanism. We studied the effects of exogenous urea administration in hyponatremia associated with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). In 20 patients with SIADH, we observed a positive correlation between serum sodium and blood urea levels ( $r = 0.65$ ;  $p < 0.01$ ). In one patient with an oat cell carcinoma and SIADH-induced hyponatremia, we observed the same positive correlation ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.01$ ) but also a negative one between the excreted fraction of filtered sodium and urinary urea ( $r = -0.67$ ;  $p < 0.001$ ). The short-term administration of low doses of urea (4 to 10 g) resulted in correcting the "salt-losing" tendency of this patient. Longer term administration of high doses of urea (30 g/day) was attempted with the same patient as well as with a healthy volunteer subject with Pitressin®-induced SIADH. In both patients, urea treatment lowered urinary sodium excretion as long as hyponatremia was significant ( $<130$  meq/liter). Urea treatment also induced a persistent osmotic diuresis, allowing a normal daily intake of water despite SIADH. This was clearly shown during the long-term treatment of a third patient with SIADH who was taking 30 g urea/day during 11 weeks.

**Table 2. Treatment Approaches.**

Treatment	Mechanism	Amount or Dose	Efficacy	Adverse Effects	Comments
Fluid restriction	Reduces electrolyte-free water intake and total body water; should include all fluids, not just water	Moderate, <1.5 liters per day; severe, <1 liter per day	First-line treatment; difficult to adhere to and thus often ineffective	Increases thirst; may result in low caloric intake	Inexpensive and safe; predictors of failure at baseline include urine output of <1.5 liters per day, urine osmolality >500 mOsm per kg of water, and the sum of urine sodium and urine potassium levels exceeding the serum sodium level; contraindicated in subarachnoid hemorrhage and other intracranial processes
Sodium chloride supplement	Increases body sodium content, reduces electrolyte-free water intake, and increases water excretion	2–5 g per day (500 mg per tablet); frequently combined with furosemide 20 mg twice daily or equivalent loop diuretic to increase aquaresis	Limited long-term efficacy	Increases body sodium content, risking sodium and fluid excess; combining with furosemide can cause potassium depletion	Inexpensive; addition of sodium chloride plus furosemide to severe fluid restriction has no persistent benefit with respect to correction of serum sodium levels; contraindicated in hypertension, heart failure, and other sodium-retentive states
Urea	Increases electrolyte-free water excretion (by means of osmotic diuresis); decreases sodium excretion	15–60 g per day orally or enterally combined with moderate fluid restriction; 30 g of urea (500 mOsm) increases water excretion by 1 liter (for urine osmolality of 500 mOsm per kg of water)	Short- and long-term efficacy reported in observational studies	Nausea, diarrhea, and bitter taste; rare overly rapid correction of serum sodium, but osmotic demyelination not reported	Palatability is improved by dissolving in fruit juice or syrup (European guideline provides a recipe); citrus-flavored U.S. formulation (ure-Na) is available; initially used in Europe but more recently prescribed worldwide; contraindicated in volume depletion, kidney failure, and liver failure
Tolvaptan	Sole therapy that addresses underlying pathophysiology; competitive vasopressin receptor 2 blocker	15–60 mg per day orally combined with moderate fluid restriction; initiated in hospital to allow close monitoring of serum sodium (every 6–8 hr or more frequently depending on risk of osmotic demyelination syndrome) and dose adjustment; fluid restriction should not be used during the initial dose-finding phase to decrease risk of overly rapid correction of serum sodium; 7.5 mg per day appears as effective as 15 mg per day as a starting dose	Highly effective both in short- and long-term use; aquaretic response and increase in serum sodium correlate directly with severity of hyponatremia	Polyuria and increased thirst; overly rapid correction of serum sodium occurs in 13 to 25% of patients in real-life experience (appears to be exclusive to baseline serum sodium of <125 mmol per liter); sporadic cases of osmotic demyelination syndrome; 7.5-mg dose not associated with overly rapid correction in chronic SIAD	Food and Drug Administration warns against use for >30 days (on the basis of duration of pivotal trials) and in patients with liver disease; not recommended by the European guideline owing to risks of overly rapid correction of serum sodium level and hepatotoxicity; hepatotoxicity not observed in tolvaptan trials for hyponatremia, but reversible hepatotoxicity was reported in trials that used high doses of tolvaptan to alter course of polycystic kidney disease; cost is a barrier to use in some countries

REVIEW ARTICLE

DISORDERS OF FLUIDS AND ELECTROLYTES

Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

## Vasopressin Antagonists

Tomas Berl, M.D.

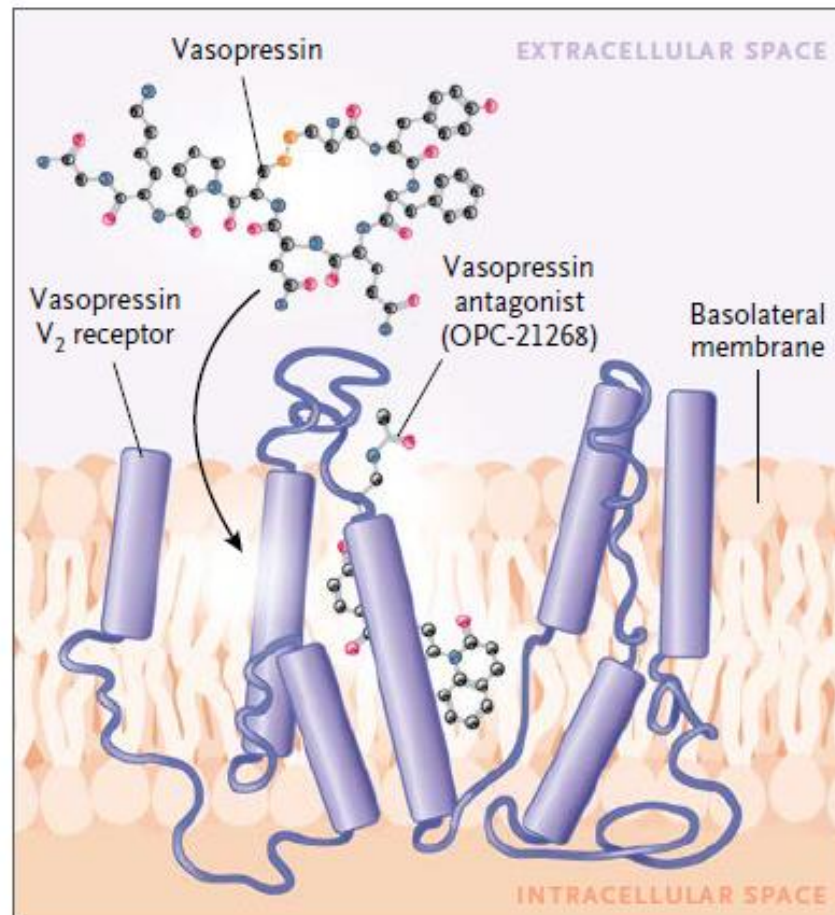
**A**MPLE EVIDENCE IS AVAILABLE TO IMPLICATE VASOPRESSIN, A SMALL polypeptide that is synthesized in the hypothalamus and secreted from the posterior pituitary, in the pathogenesis of most hyponatremic disorders. As the most common electrolyte disorder, hyponatremia is consistently associated with increased mortality and morbidity. The treatment of hyponatremia has been plagued by a paucity of controlled studies and by a lack of reliable and safe approaches. Therefore, the regulatory approval of vasopressin antagonists represents a milestone in the field. This review summarizes the salient discoveries that cul-

From the University of Colorado, Denver. Address reprint requests to Dr. Berl at the Division of Renal Diseases and Hypertension, Box C281, 12700 E. 19th Ave., Research 2, Rm. 7014, Aurora, CO 80045, or at [tomas.berl@ucdenver.edu](mailto:tomas.berl@ucdenver.edu).

N Engl J Med 2015;372:2207-16.

DOI: 10.1056/NEJMra1403672

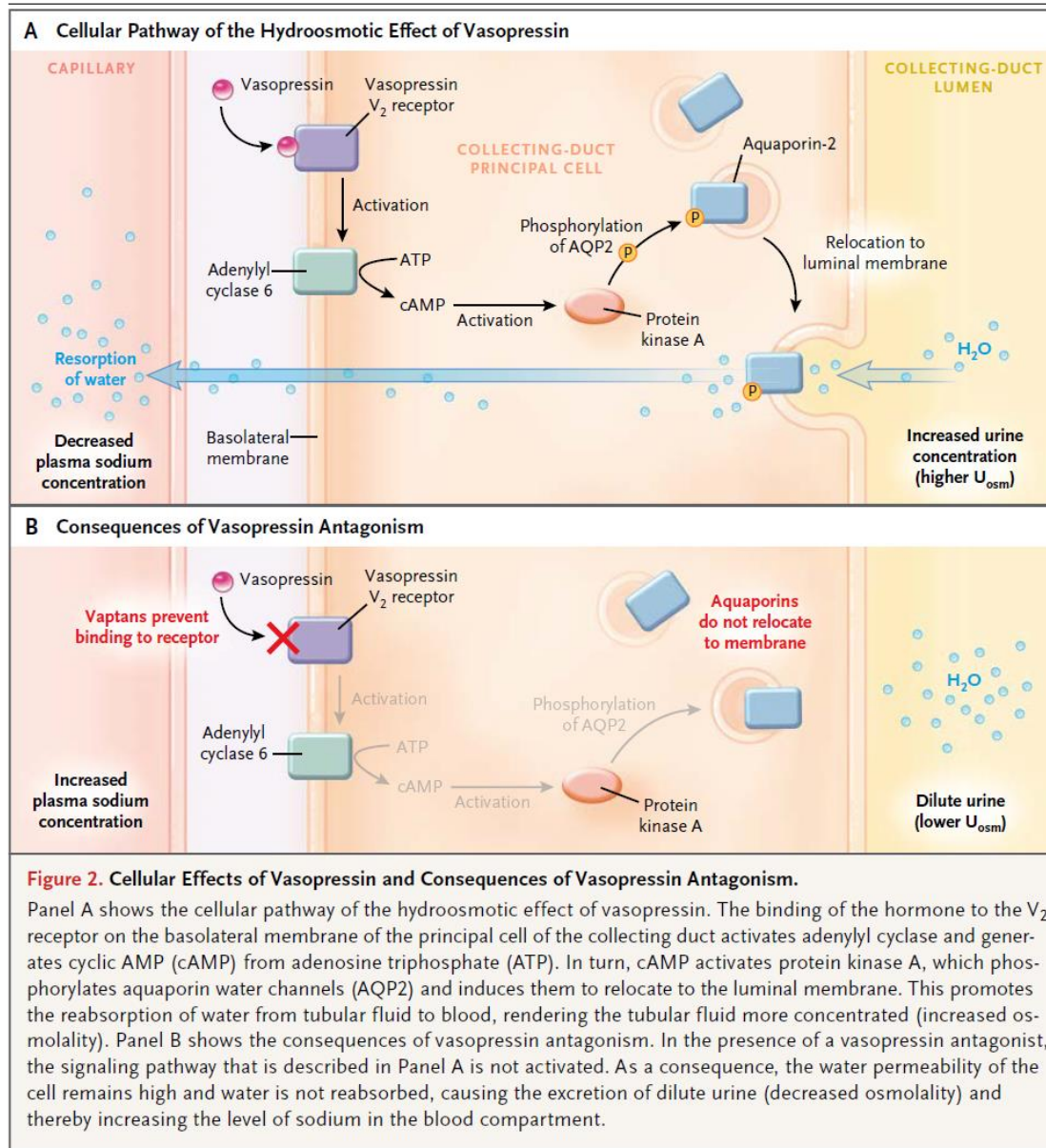
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.



**Figure 1. Binding of Vasopressin to Its Receptor and Location of Antagonist.**

The tubular segments represent the seven transmembrane portions of the receptor, and the stringlike lines represent extracellular and intracellular loops. Vasopressin and its antagonist do not occupy the same locus but are in adjacent regions. Modified and adapted from Macion-Dazard et al.<sup>22</sup>







**Table 2. Inhibitory Constants and Pharmacokinetics of Two Vasopressin Antagonists.**

Variable	Conivaptan	Tolvaptan
Inhibitory constant of vasopressin antagonist*		
V <sub>1</sub> receptor — nM	6.3	12.3
V <sub>2</sub> receptor — nM	1.1	0.4
V <sub>2</sub> :V <sub>1</sub> selectivity ratio	5.7	29.0
Pharmacokinetics of vasopressin antagonists†		
Dose	Intravenous administration, 40 mg daily for 4 days	Oral administration, 15 to 60 mg daily
Half-life — hr	6–10	6–8
Time to maximum aquaresis after administration — hr	2	2
Protein binding — %	95–99	99
Oral bioavailability — %	40–50	40–50
Primary metabolism	CYP3A4	CYP3A4
Urinary excretion — %	<1	<5

\* Data are adapted from Tahara et al.<sup>25</sup> and Yamamura et al.<sup>26</sup> The inhibitory constant (K<sub>i</sub>) is the inhibitor level that produces half the maximal rate, so a smaller K<sub>i</sub> value indicates a more potent inhibitor.

† Data are adapted from Costello-Boerrigter et al.<sup>27</sup>

**Table 3. Recommendations for the Use of Vaptans in the Treatment of Hyponatremia.**

<b>Hyponatremia Classification</b>	<b>Expert Panel Recommendation*</b>	<b>European Clinical Practice Guideline†</b>
Hypovolemic hyponatremia	Vaptan is not a treatment option.	Vaptan is not a treatment option.
Euvolemic hyponatremia		
Asymptomatic	Vaptan is a treatment option.	Vaptan is not a treatment option.
Moderate-to-severe central nervous system symptoms	Vaptan is not a treatment option.	Vaptan is not a treatment option.
Hypervolemic hyponatremia		
Asymptomatic	Vaptan is a treatment option, except in patients with liver disease.	Vaptan is not a treatment option.
Moderate-to-severe central nervous system symptoms	Vaptan is not a treatment option.	Vaptan is not a treatment option.

\* Data are adapted from Verbalis et al.<sup>53</sup>

† Data are adapted from Spasovski et al.<sup>32</sup> These guidelines were developed by members of three medical societies: the European Society of Intensive Care Medicine, the European Society of Endocrinology, and the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association.



# Hypernatrémies

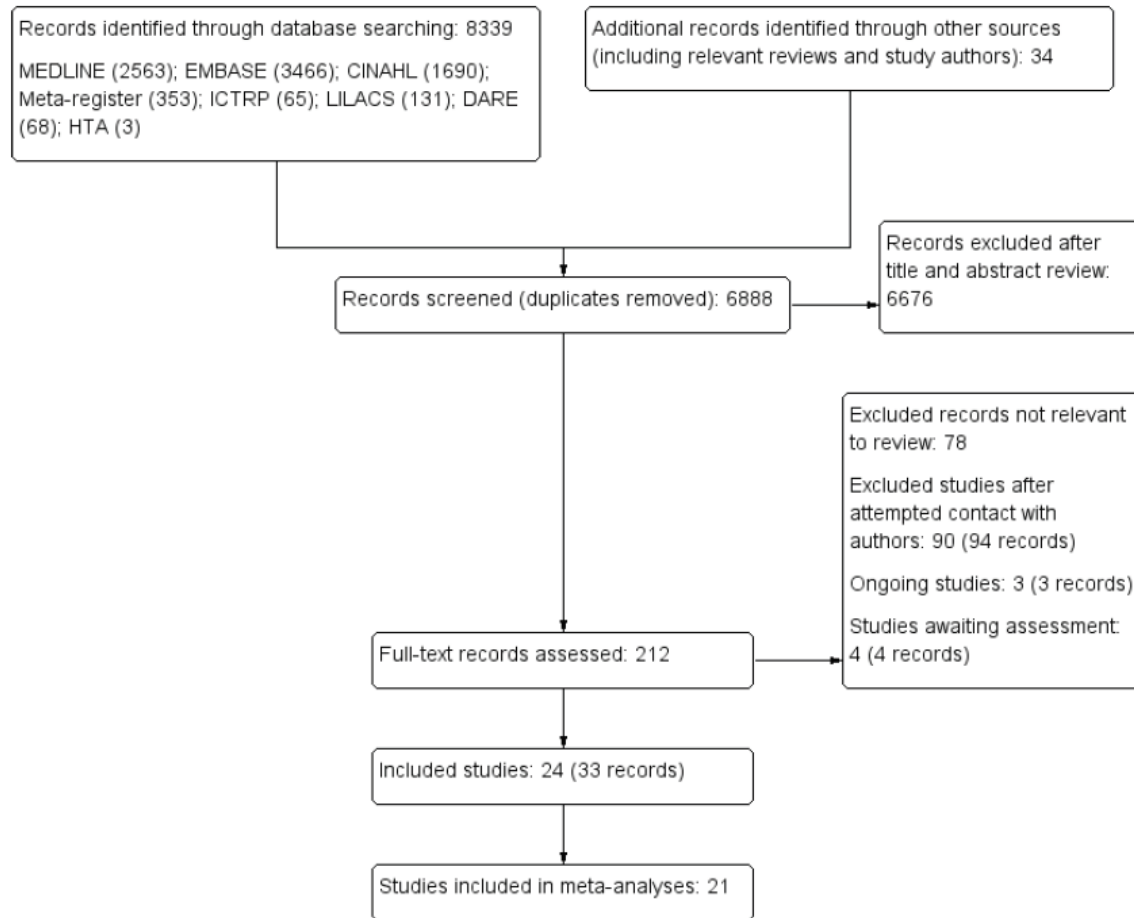


Cochrane Database of Systematic Reviews

## Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people (Review)

Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, Campbell WW, Channell AM, Chassagne P, Culp KR, Fletcher SJ, Fortes MB, Fuller N, Gaspar PM, Gilbert DJ, Heathcote AC, Kafri MW, Kajii F, Lindner G, Mack GW, Menten JC, Merlani P, Needham RA, Olde Rikkert MGM, Perren A, Powers J, Ranson SC, Ritz P, Rowat AM, Sjöstrand F, Smith AC, Stookey JJD, Stotts NA, Thomas DR, Vivanti A, Wakefield BJ, Waldréus N, Walsh NP, Ward S, Potter JF, Hunter P

**Figure 1. Study flow diagram**



Nous voulions savoir si des tests simples (comme la turgescence cutanée, la sécheresse de la bouche, la couleur de l'urine et l'impédance bioélectrique) peuvent utilement nous dire si une **personne âgée** (âgée d'au moins 65 ans) boit suffisamment. Dans le cadre de la revue, nous avons évalué 67 tests différents, mais aucun test n'a été systématiquement utile pour nous dire si les personnes âgées boivent suffisamment ou sont déshydratées. Certains tests ont semblé utiles dans certaines études, et ces tests prometteurs devraient être revérifiés pour voir s'ils sont utiles dans des populations plus âgées spécifiques. Il y avait suffisamment de preuves pour suggérer que certains tests ne devraient pas être utilisés pour indiquer une déshydratation. **Les tests à ne pas utiliser comprennent la sécheresse de la bouche, la sensation de soif, la fréquence cardiaque, la couleur de l'urine et le volume d'urine.**

# Symptômes, signes et tests



Cochrane  
Library

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

## SUMMARY OF FINDINGS

### Summary of findings 1. Summary of findings table

Tests which show some potential ability to diagnose water-loss dehydration (as stand-alone tests) in analyses of pre-defined cut-offs	Tests which show some potential ability to diagnose water-loss dehydration (as stand-alone tests) in post-hoc ROC analyses	Tests which are not useful, and should not be relied on individually as ways of assessing presence or absence of dehydration in older people (were not found to be useful in any study at either pre-specified cut-offs or in post-hoc ROC analyses)
Expressing fatigue	Urine osmolality	Urine tests: urine volume, USG, urine colour
BIA: resistance at 50 kHz	Axillial moisture	BIA: total body water, intracellular water and extracellular water
Missing some drinks between meals	Drinks intake	Other tests: heart rate, dry mouth, feeling thirsty

BIA - bioelectrical impedance analysis; USG - urine specific gravity

Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people (Review)

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



# Les déshydratations

	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

L'évolution de l'hématocrite et de la protidémie traduit l'hydratation extracellulaire et celle de la natrémie et de l'osmolalité l'hydratation intracellulaire.

# Déshydratations extracellulaires pures

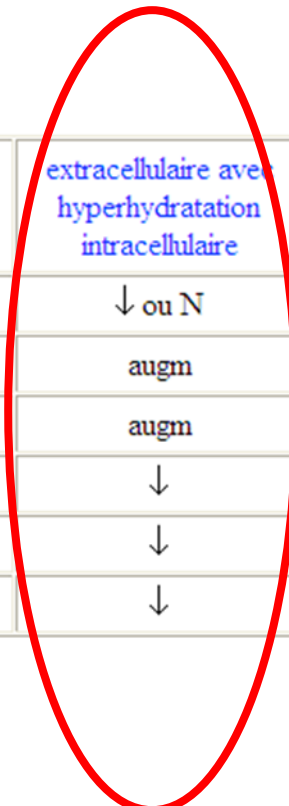
diminution parallèle des stocks sodé et d'eau :

- pertes extrarénales : natriurie  $< 20$  mEq/l
  - digestives : vomissements, aspiration digestive, diarrhée, fistule digestive, 3<sup>ème</sup> espace, tumeur villositaire
  - cutanées : fièvre
- pertes rénales : natriurie  $> 20$  mEq/l
  - insuffisance rénale chronique (atteinte interstitielle)
  - stade polyurique des lésions d'obstacle et de nécroses tubulaires aiguës
  - acidose tubulaire rénale distale
  - insuffisance surrénalienne
  - diurèse osmotique, diurétiques

	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

# Déshydratations extracellulaires avec hyperhydratation intracellulaire

- lors du remplacement total ou partiel d'une perte liquidienne riche en sodium par un apport d'eau sans ou pauvre en sodium



	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon

Christopher S.D. Almond, M.D., M.P.H., Andrew Y. Shin, M.D.,  
Elizabeth B. Fortescue, M.D., Rebekah C. Mannix, M.D., David Wypij, Ph.D.,  
Bryce A. Binstadt, M.D., Ph.D., Christine N. Duncan, M.D.,  
David P. Olson, M.D., Ph.D., Ann E. Salerno, M.D.,  
Jane W. Newburger, M.D., M.P.H., and David S. Greenes, M.D.

N Engl J Med 2005;352:1550-6.

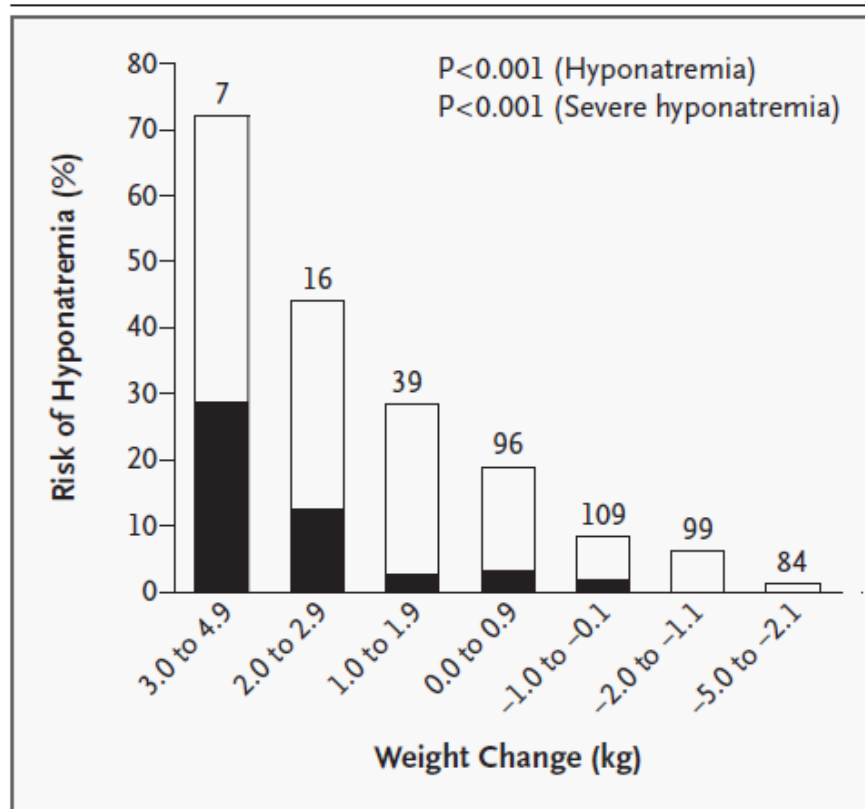
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

**Table 1. Baseline Characteristics of the 2002 Boston Marathon Study Population.\***

Characteristic	Male Runners (N=473)		Female Runners (N=293)	
	Reporting at Finish Line (N=336)	Not Reporting at Finish Line (N=137)	Reporting at Finish Line (N=175)	Not Reporting at Finish Line (N=118)
Age — yr	40.4±9.6	40.4±10.0	36.3±8.8	35.7±8.8
Nonwhite race — %	9	10	6	6
Prerace weight — kg	74.6±9.5	76.6±10.7	58.9±6.7	58.7±7.1
Body-mass index†	23.7±2.6	24.5±2.7	21.4±2.0	21.4±2.1
Training pace — min:sec/mi	7:53±1:02	8:04±1:09	8:40±1:01	8:41±1:02
Previous marathons — median no. (interquartile range)	5 (2–12)	4 (1–12)	4 (2–8)	3 (1–6)
Self-reported water loading — %‡	75	79	70	85
Self-reported use of NSAIDs — %§	51	54	60	61
Race duration — hr:min¶	3:37±0:42	3:46±0:40	4:02±0:36	4:02±0:32

- 488 (64%)/766 coureurs inscrits évaluables avec une natrémie à l'arrivée
- 13% : hyponatrémie ( $\text{Na} \leq 135 \text{ mmol/l}$ )
- 0,6% : hyponatrémie critique ( $\leq 120 \text{ mmol/l}$ )
- En analyse multivariée, l'hyponatrémie était associée à une prise de poids, un temps de course  $> 4$  heures et aux extrêmes de l'indice de masse corporelle.





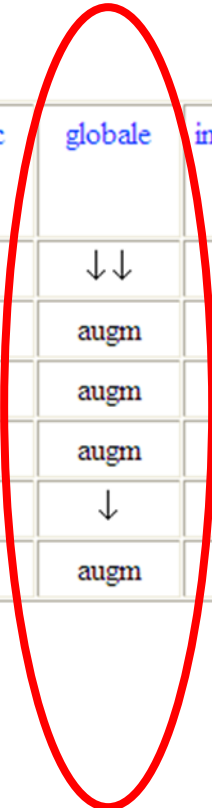
**Figure 1.** Risk of Hyponatremia and Severe Hyponatremia According to Weight Change among Runners in the 2002 Boston Marathon.

The total height of the bar represents the percentage of runners in a given stratum of weight change with hyponatremia (serum sodium concentration at race completion,  $\leq 135$  mmol per liter), whereas the black area of the bar represents the percentage of runners with severe hyponatremia (serum sodium concentration at race completion,  $\leq 130$  mmol per liter). The numbers above each bar denote the sample size in each weight-change category.

# Déshydratations globales

par perte liquidienne à faible concentration de sodium

- pertes extrarénales (sudorales, digestives) :  $U/P_{\text{osm}} > 1$ , natriurèse  $< 10$  mEq/l
- pertes rénales (diurèse osmotique, hypercalcémie) :  $U/P_{\text{osm}} = 1$ , natriurèse  $> 50$  mEq/l



	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

# Polyuries osmotiques

- Hyperglycémie (diabète sucré)
- Perfusion de mannitol
- Alimentation parentérale
- Hypercalcémie
- Syndrome de levée d'obstacle et polyuries de récupération d'une insuffisance rénale

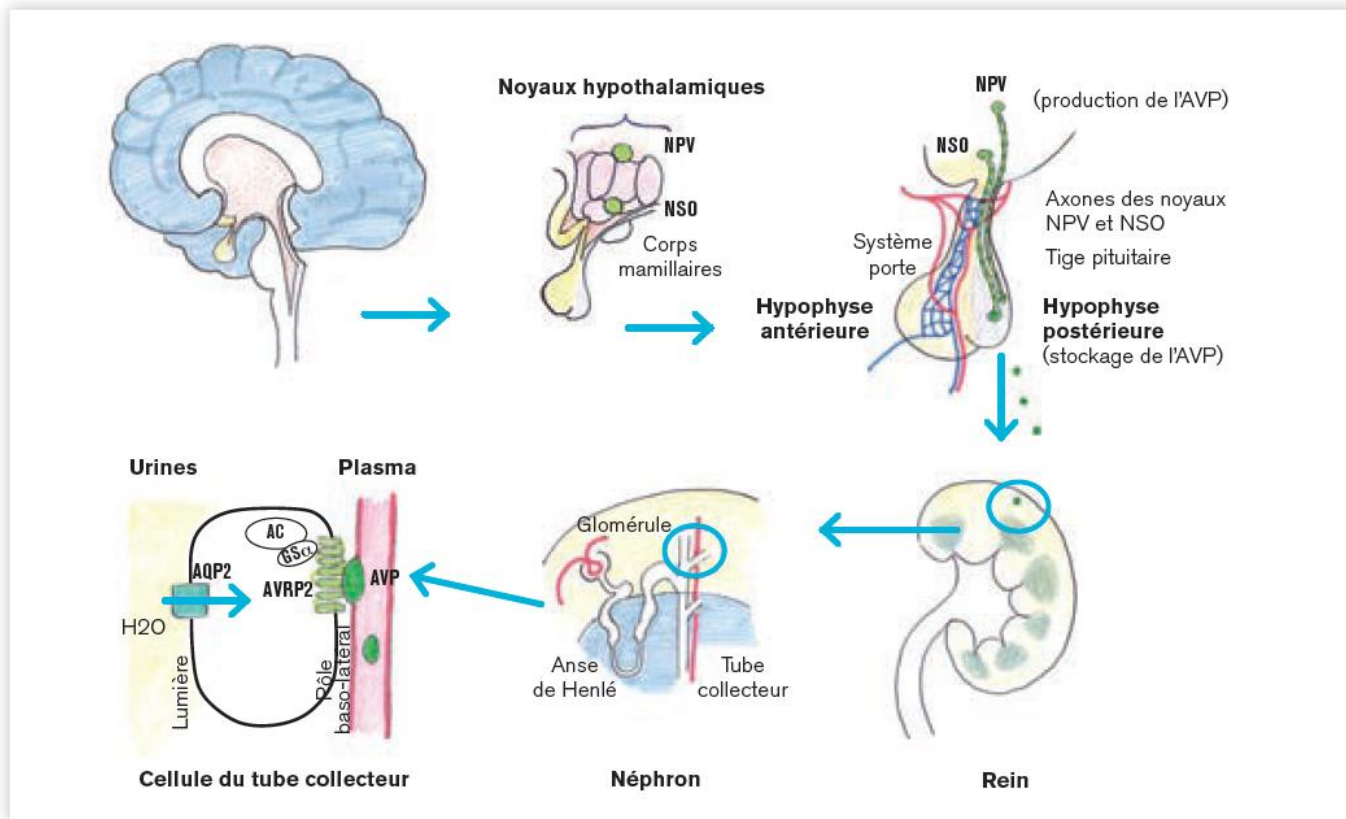
# Déshydratations intracellulaires pures

par perte d'eau sans perte d'électrolytes associée

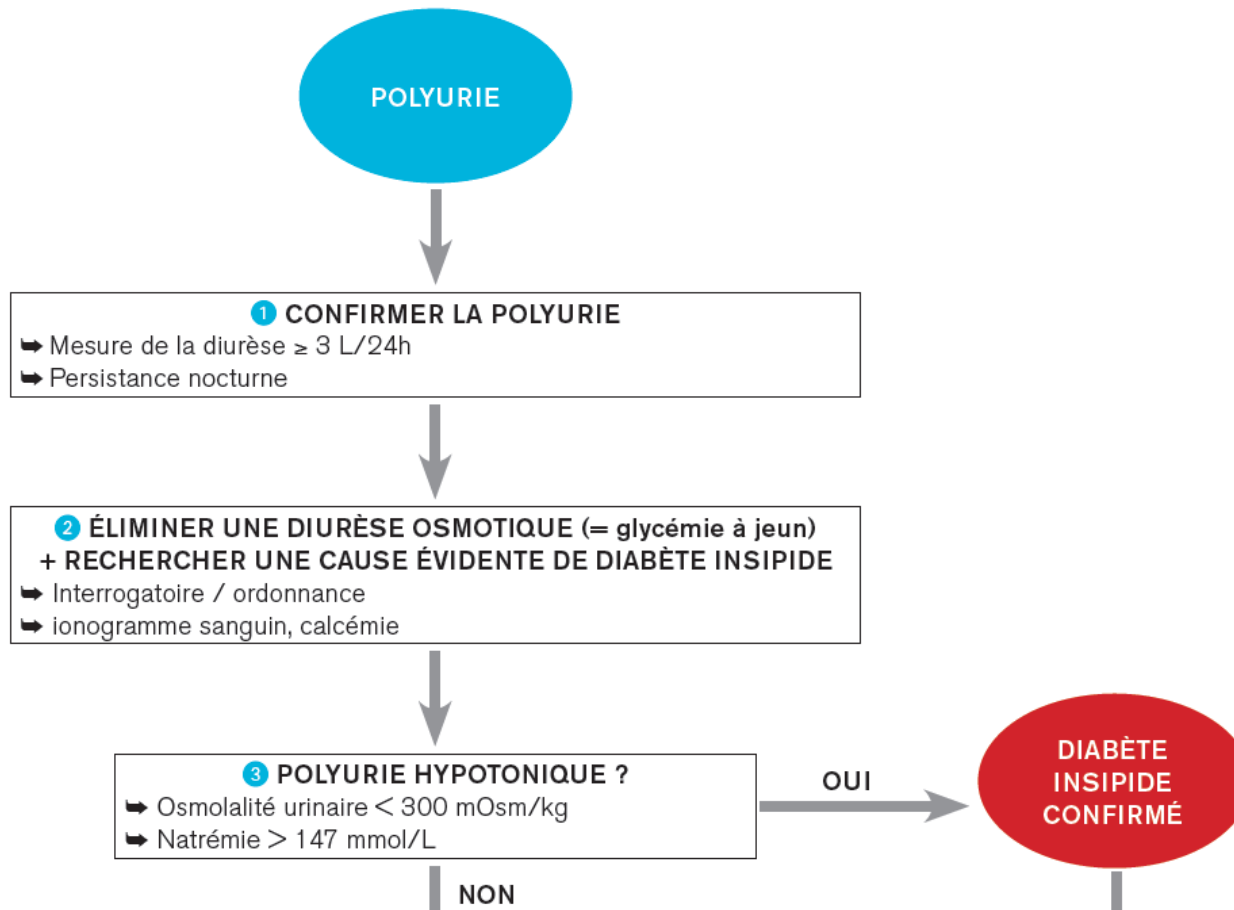
- pertes respiratoires (intubation, trachéotomie) :  
 $U/P \text{ osm} > 1$
- pertes rénales (diabète insipide central ou néphrogénique comme par hypercalcémie ou traitement à l'amphotéricine B) :  $U/P \text{ osm} < 1$   
(natriurèse variable selon les apports sodés)

	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

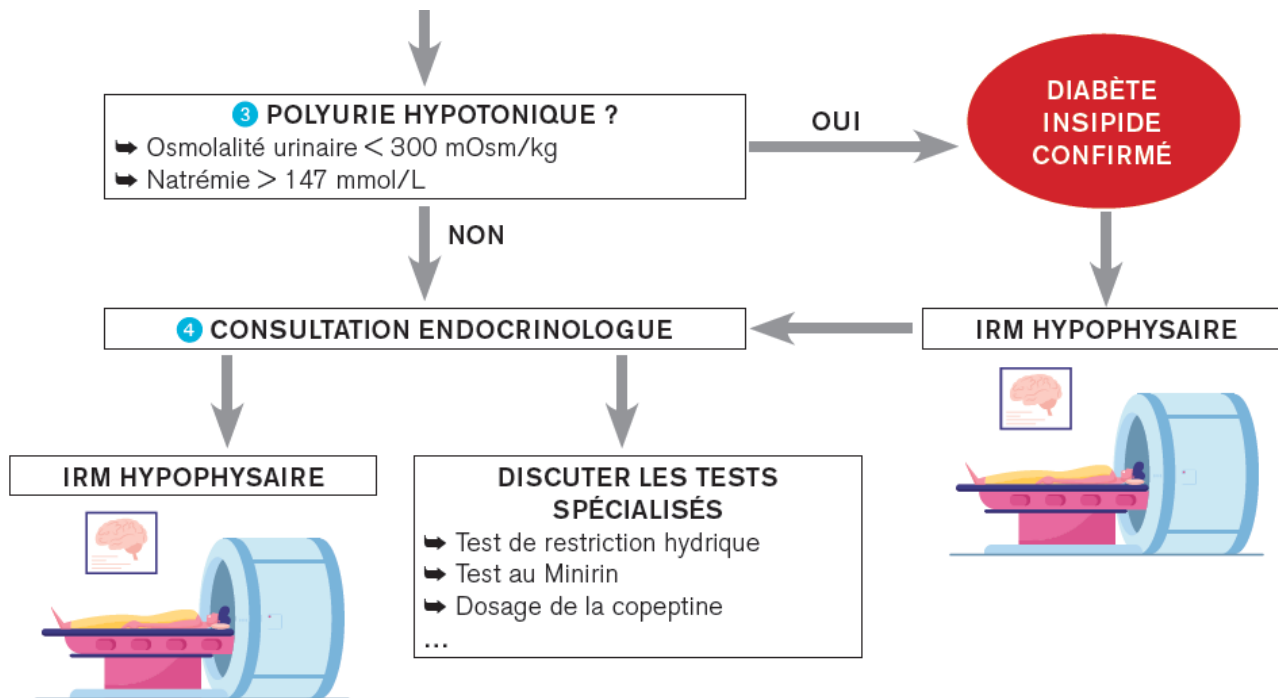
# Diabète insipide central



**Figure 1. Schéma simplifié de la sécrétion de vasopressine et de ses cibles physiologiques.** AVP : vasopressine, AVRP2 : récepteur 2 de la vasopressine arginine, AQP2 : aquaporine 2, AC : adényl-cyclase, GSc $\alpha$  : sous-unité alpha de la protéine G, H<sub>2</sub>O : eau, NPV : noyau paraventriculaire, NSO : noyau supraoptique.







## PRINCIPALES CAUSES DES DIABÈTES INSIPIDES

Diabète insipide central	Congénital (6-10 %)	Mutation du gène de l'AVP		
		Syndrome de Wolfram, holoprosencéphalie, etc.		
	Acquis (40-60 %)	Postopératoire (jusqu'à 20 % des chirurgies de la région hypothalamo-hypophysaire) [fig. 3]		
		Traumatisme crânien (2 %) : traumatismes graves/fracture de la base du crâne/décélération		
		Tumeurs hypothalamo-hypophysaires	Primitives : - craniopharyngiome (3-4 % des tumeurs intra-crâniennes, 3 pics d'âge) - germinome sellaire ou supra-sellaire (enfant/adolescent) - méningiome	
			Métastases (> 50 ans) : sein, poumon, lymphome...	
		Hypophysites	Infiltratives : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne ou non langerhansienne (fig. 4)	
			Inflammatoires/auto-immunes : hypophysite du post-partum, hypophysite à IgG4, immunothérapies anticancéreuses...	
		Infectieux : tuberculose, toxoplasmose, encéphalite, méningite, VIH...		
		Vasculaires : infarctus, hémorragie, syndrome de Sheehan (post-hémorragie du post-partum)...		
Toxiques : éthanol, diphénylhydantoïne, certains venins de serpent...				
Idiopathique (30-50 %)				

Diabète insipide néphrogénique	Congénital	Mutation du gène du récepteur V2
		Mutation de l'aquaporine 2
	Acquis	Troubles métaboliques : hypokaliémie, hypercalcémie
		Médicamenteux : lithium ++ (12-40 % des cas), cisplatine...
		Pathologie rénale : infiltratives (sarcoïdose, amylose, myélome), polykystose rénale, néphropathie obstructive...
Idiopathique		
Potomanie (diabète insipide primaire)		
Diabète insipide gestationnel (rare)		

**Tableau.** AVP : vasopressine ; VIH : virus d'immunodéficience humaine.

# Déshydratations intracellulaires avec hyperhydratation extracellulaire

créée en présence d'une rétention rénale anormale de sodium par des apports élevés en sel sans apports proportionnels d'eau (restriction hydrique chez un sujet œdémateux, augmentation brusque des entrées de sodium) :  $U/P \text{ osm} > 1$  avec natriurèse variable.

	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité	N	↓	augm	augm	augm

---

---

**TABLE 1. CAUSES OF HYPERNATREMIA.**

---

**Net water loss**

## Pure water

Unreplaced insensible losses (dermal and respiratory)

Hypodipsia

Neurogenic diabetes insipidus

Post-traumatic

Caused by tumors, cysts, histiocytosis, tuberculosis,  
sarcoidosis

Idiopathic

Caused by aneurysms, meningitis, encephalitis,  
Guillain–Barré syndrome

Caused by ethanol ingestion (transient)

Congenital nephrogenic diabetes insipidus

Acquired nephrogenic diabetes insipidus

Caused by renal disease (e.g., medullary cystic disease)

Caused by hypercalcemia or hypokalemia

Caused by drugs (lithium, demeclocycline, foscarnet,  
methoxyflurane, amphotericin B, vasopressin V<sub>2</sub>-  
receptor antagonists)

## Hypotonic fluid

## Renal causes

Loop diuretics

Osmotic diuresis (glucose, urea, mannitol)

Postobstructive diuresis

Polyuric phase of acute tubular necrosis

Intrinsic renal disease

## Gastrointestinal causes

Vomiting

Nasogastric drainage

Enterocutaneous fistula

Diarrhea

Use of osmotic cathartic agents (e.g., lactulose)

## Cutaneous causes

Burns

Excessive sweating

**Hypertonic sodium gain**

Hypertonic sodium bicarbonate infusion

Hypertonic feeding preparation

Ingestion of sodium chloride

Ingestion of sea water

Sodium chloride–rich emetics

Hypertonic saline enemas

Intrauterine injection of hypertonic saline

Hypertonic sodium chloride infusion

Hypertonic dialysis

Primary hyperaldosteronism

Cushing's syndrome

---

# Attitude thérapeutique

## 1. Traitement étiologique

## 2. Réhydratation

### 1. Déshydratation extracellulaire :

- en cas de choc hypovolémique : colloïdes ou NaCl 0,9 % (500 ml en 15 min jusqu'à remontée de la TA)
- perfusion NaCl 0,9 % (ou NaHCO<sub>3</sub> 1/6e M selon iono) i.v. (ou à défaut par sonde gastrique) dont la quantité est appréciée par la perte de poids (moitié du volume à donner pendant les 12 à 24 premières heures selon l'état clinique)

### 2. Déshydratation intracellulaire : apport d'eau sous forme de glucosé 5 %

- évaluation du déficit en eau : poids habituel x 0,6 (0,5 chez le sujet âgé) x [1-140/natrémie]
- administrer 30 à 50 % du déficit hydrique les 1ères 24 h

### 3. Déshydratation globale :

- d'abord correction volémie : colloïde ou NaCl 0,9 %
  - ensuite : réhydratation avec glucosé 5 % NaCl 0,45 % (+ 1,5 g KCl par litre)
- quantité à perfuser : selon l'évaluation du déficit en eau (cf supra)





# Hypokaliémie

# Conséquences cliniques

- ralentissement du transit, ileus paralytique, dilatation gastrique
- parésie musculaire, hypotonie, rarement paralysies vraies
- ECG :
  - diminution amplitude onde T
  - onde U
  - dépression ST
  - fusion ST avec onde U (pseudoQT prolongé avec fausse onde T grande et large)
- arythmies (favorisées par digitaliques) : FA, ESV, torsade de pointe, FV, bradycardie

# Principales étiologies

- pertes digestives (kaliurie  $< 10$  mEq/l) : vomissements, aspiration gastrique, diarrhées, fistules
- de transfert (intracellulaire du K) : alcalose, administration de glucosé ou d'insuline, libération ou administration de cathécolamines, renutrition
- par pertes rénales (kaliurie  $> 20$  mEq/24h) :
  - diurétiques, amphotéricine B, cisplatine
  - polyuries : acidocétose diabétique, coma hyperosmolaire, syndrome de levée d'obstacle
  - hyperaldostéronisme : insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique
  - hypercorticisme : corticothérapie, syndrome de Cushing
  - néphropathies tubulointerstitielles (PNC)
  - hypomagnésémie
- par carence d'apport (perfusions pauvres en K<sup>+</sup>)

# Vipome

TABLEAU I

## Tumeurs neuro-endocrines du pancréas Caractéristiques épidémiologiques et sémiologiques

	Incidence annuelle*	Principaux symptômes cliniques	Principales anomalies biologiques	Épreuve dynamique
<b>Insulinome</b>	75-100	Hypoglycémie organique : triade de Whipple	Hypoglycémie Hyperinsulinémie	Épreuve de jeûne
<b>Gastrinome</b>	50-60	Ulcère + diarrhée**	Hypersécrétion gastrique acide	Test à la sécrétine
<b>Vipome</b>	3 - 5	Diarrhée aqueuse profuse	Hypervipémie Hypokaliémie Achlorhydrie	Épreuve de jeûne négative*** : elle confirme le caractère sécrétoire de la diarrhée
<b>Glucagonome</b>	1-2	Érythème nécrolytique migrateur Diabète, thrombose	Hyperglucagonémie	
<b>Somatostinome</b>	0,1	Lithiase vésiculaire Diabète Stéatorrhée Achlorhydrie	Hypersomatostatiniémie	Épreuve à la pentagastrine ou tolbutamide ou calcium***

\* Rapportée à la population française

\*\* Syndrome de Zollinger-Ellison

\*\*\* Rarement utile en pratique

# Traitement

- équivalence à connaître :  $1 \text{ g KCl} = 13 \text{ mEq K}$
- arrêt des traitements hypokaliémisants et des éventuels digitaliques
- si hypokaliémie asymptomatique modérée ( $> 2 \text{ mEq/l}$ ) : apports per os
- si hypokaliémie symptomatique (troubles ECG, troubles fonctionnels) ou profonde ( $< 2 \text{ mEq/l}$ ) :
  - monitorer
  - apports i.v. : 6 à 12 g KCl/24h, sans dépasser un débit de 1,5 g KCl/h
  - en cas de troubles du rythme : associer  $\text{MgCl}_2$  ou  $\text{MgSO}_4$  2 à 3 g i.v. en 30 min puis 1g/h pendant 12 à 24 h



# Hyperkaliémies

# Définition

- $K^+ > 5 \text{ mmol/l}$  : faire ECG
- menaçante si  $> 6 \text{ mmol/l}$  ou si troubles ECG
  - onde T pointue
  - diminution QT
  - augmentation PR
  - élargissement QRS
  - TV
  - Asystolie
  - fibrillation ventriculaire
- exclure pseudohyperkaliémie :
  - garrot fortement et longuement serré
  - pompage avec la main
  - hémolyse du prélèvement
  - thrombocytose et leucocytose extrêmes



# Etiologie

- faire Na, Cl, urée, créat, HCO<sub>3</sub>, gazométrie artérielle, CPK, sGOT, ionogramme urinaire
- en médecine interne générale :
  - insuffisance rénale
  - insuffisance surrénalienne aiguë
  - diurétiques épargneurs de K<sup>+</sup>
  - hypoaldostéronismes (! IEC, AINS)
  - apport excessif de K<sup>+</sup>
  - acidoses métaboliques
  - rhabdomyolyse
  - diabète insulino-prive
  - intoxication digitalique sévère
- en oncologie :
  - lyse tumorale
  - cyclosporine
  - microangiopathie thrombotique (MMC, intensification, greffe)

# Traitement

- arrêt apport  $K^+$  et traitement hyperkaliémiant
- si  $K^+ > 5$  mmol/l: Kayexalate<sup>R</sup> de Na : 30 g toutes les 6 heures p.o. : efficace en 2 heures (durée : 4 à 6 h)(ou 50 g toutes les 6 h par voie rectale)
- en urgence ( $> 6$  mEq/l) :
  - si troubles ECG :
    - ° 10 à 20 ml gluconate de calcium à 10 % (contre-indiqué en cas de traitement digitalique), efficace en  $< 5$  min (durée :30 min)
    - ° ou bicarbonate de Na (50 à 100 mEq) efficace en 15-30 min (durée 1 à 2 heures)
  - dans tous les cas : 500 ml glucosé hypertonique avec insuline
    - ° à 30 % + 30 U Actrapid<sup>R</sup> en 30 min. : efficace en 15 à 30 min (durée 4 à 6 h)
    - ° à 10 % + 10 U Actrapid<sup>R</sup> en 30 min : mêmes délais mais moins efficace
  - en cas d'échec : épuration extrarénale

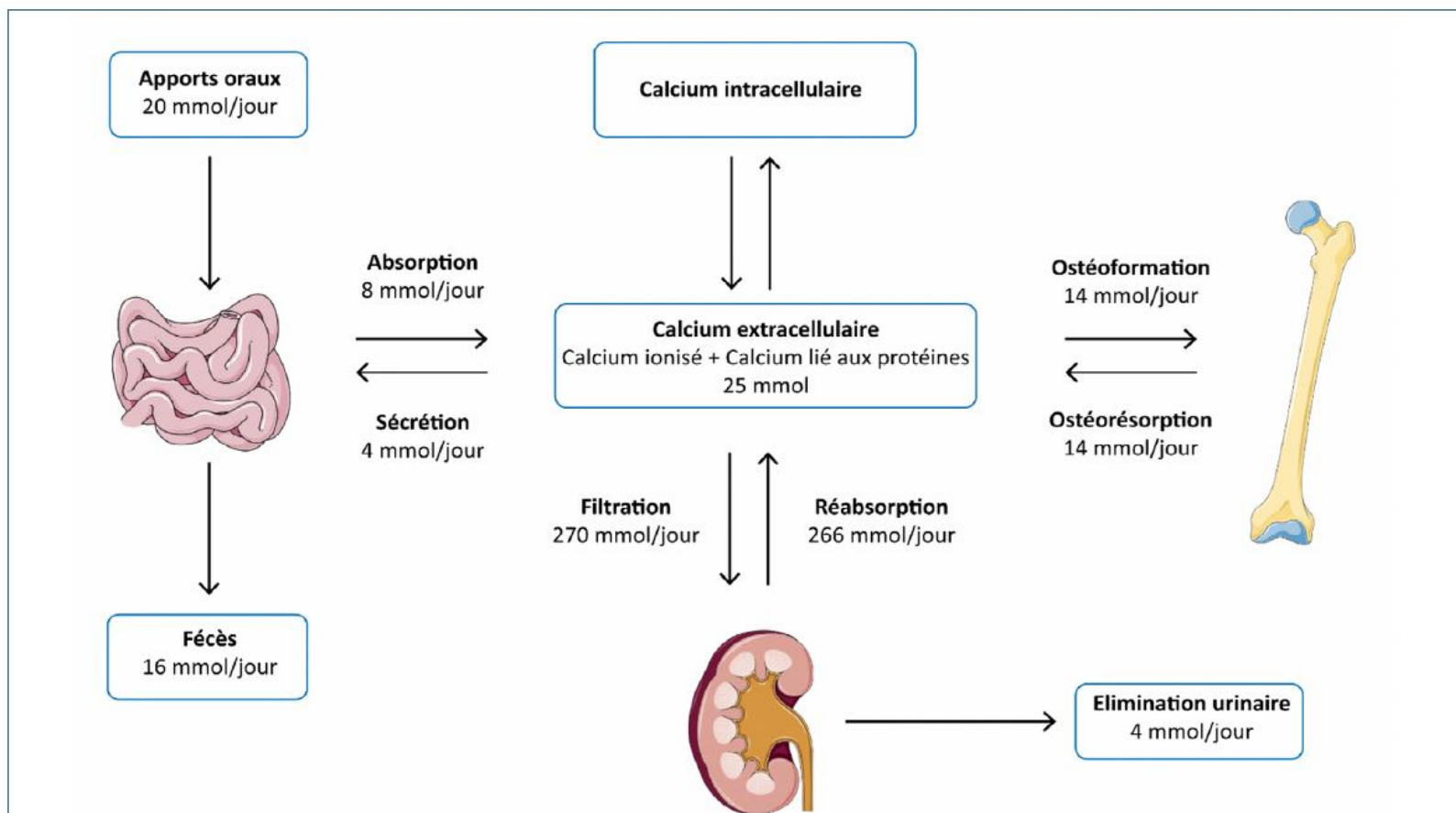


# Dyscalcémie

Deux remarques:

- Seul le Ca ionisé compte pour le tableau clinique
- L'hypoMg entraîne une hypoCa et c'est elle qu'il faut corriger

# Hypercalcémie



**Figure 1** - Homéostasie du calcium

Les apports calciques oraux quotidiens sont en moyenne de 20 mmol. Au niveau du tube digestif, l'absorption concerne environ 8 mmol/jour et 16 mmol de calcium sont éliminés dans les fèces (12 mmol non réabsorbés et 4 mmol sécrétés). En cas de débit de filtration glomérulaire normal, 98 % du calcium filtré (266 mmol/jour) est réabsorbé. Le principal site de stockage du calcium est osseux, avec un équilibre entre libération du calcium par ostéoresorption et intégration osseuse du calcium lors de l'ostéoformation. Les données chiffrées sont issues de Moe *et al* [4].

# Tableau clinique

- Polyurie, polydipsie
- Nausées, vomissements
- Déshydratation
- Troubles du comportement
- Confusion
- Troubles de la conscience

TABLEAU III

## Manifestations cliniques possibles d'une hypercalcémie

### Gastro-intestinales

---

- anorexie
- nausées, vomissements
- pancréatite aiguë

### Neuropsychiatriques

---

- asthénie
- confusion mentale, désorientation
- irritabilité, dépression
- coma

### Cardiovasculaires

---

- raccourcissement de l'intervalle Q-T
- toxicité accrue des digitaliques
- arythmies

### Rénales

---

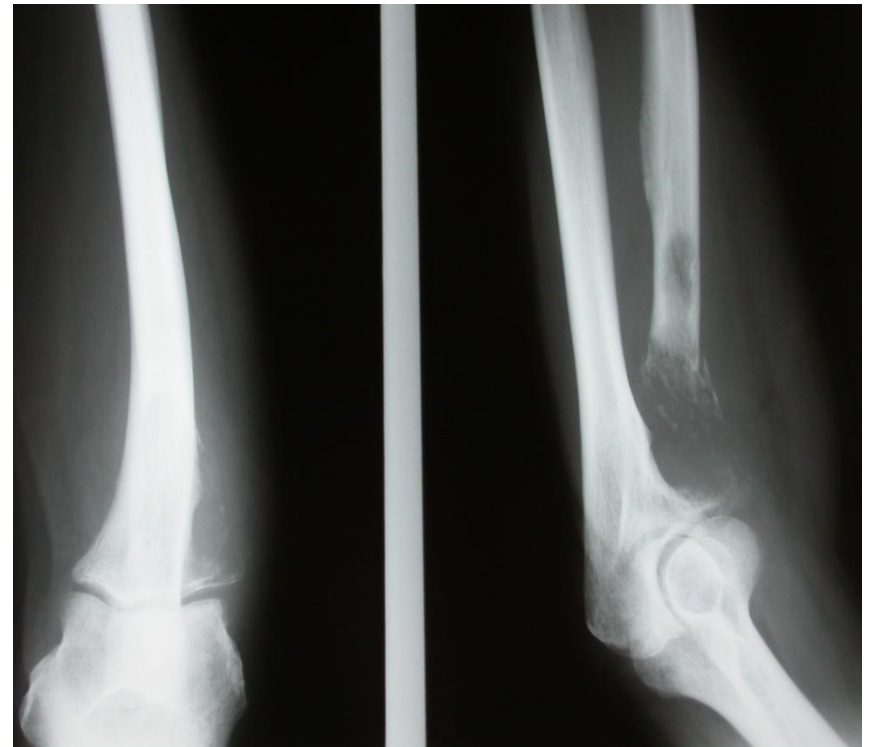
- polyurie, polydipsie
- perte rénale de NaCl
- lithiase calcique
- néphrocalcinose
- insuffisance rénale

### Calcifications des tissus mous



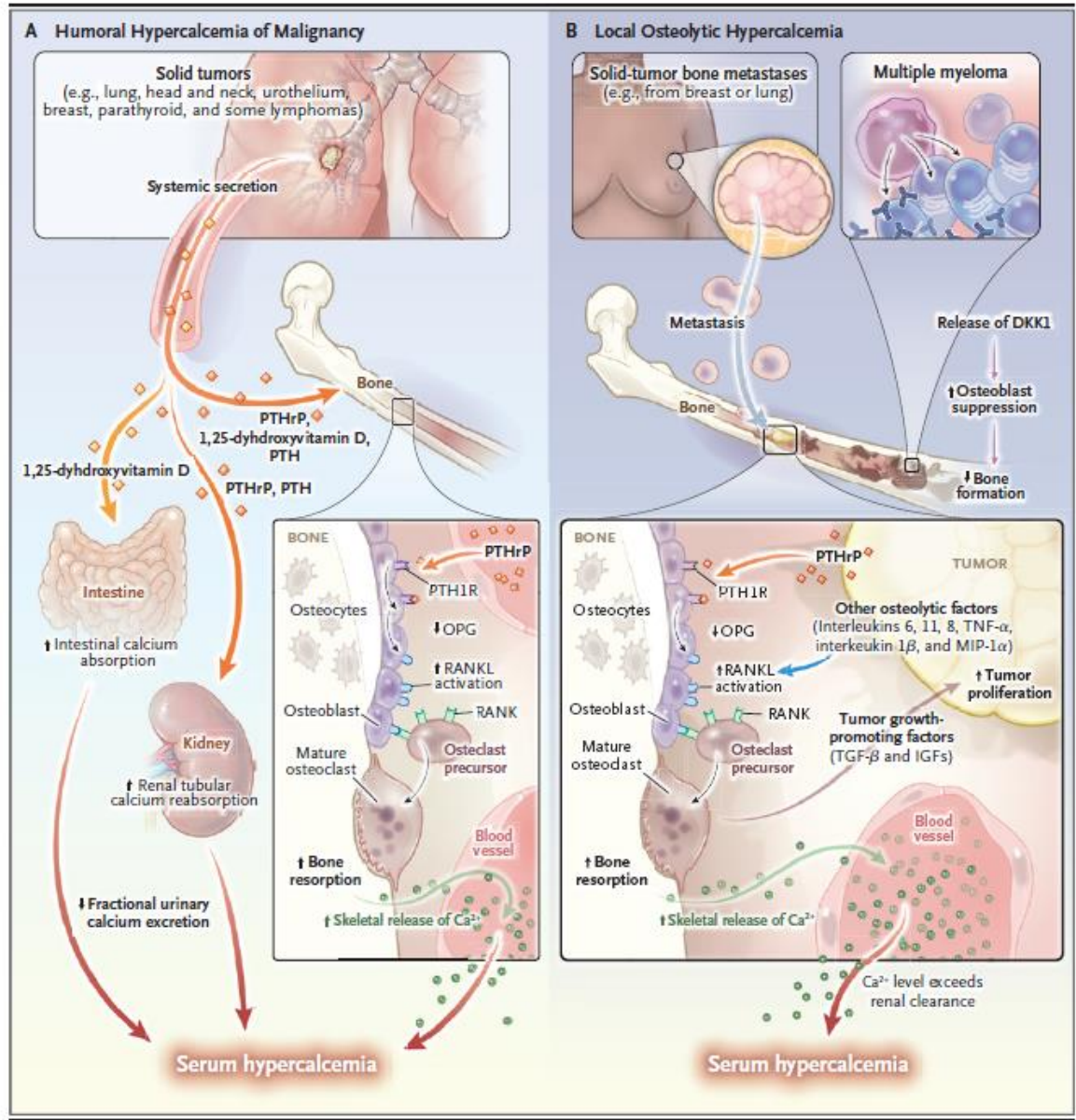
# Principales causes

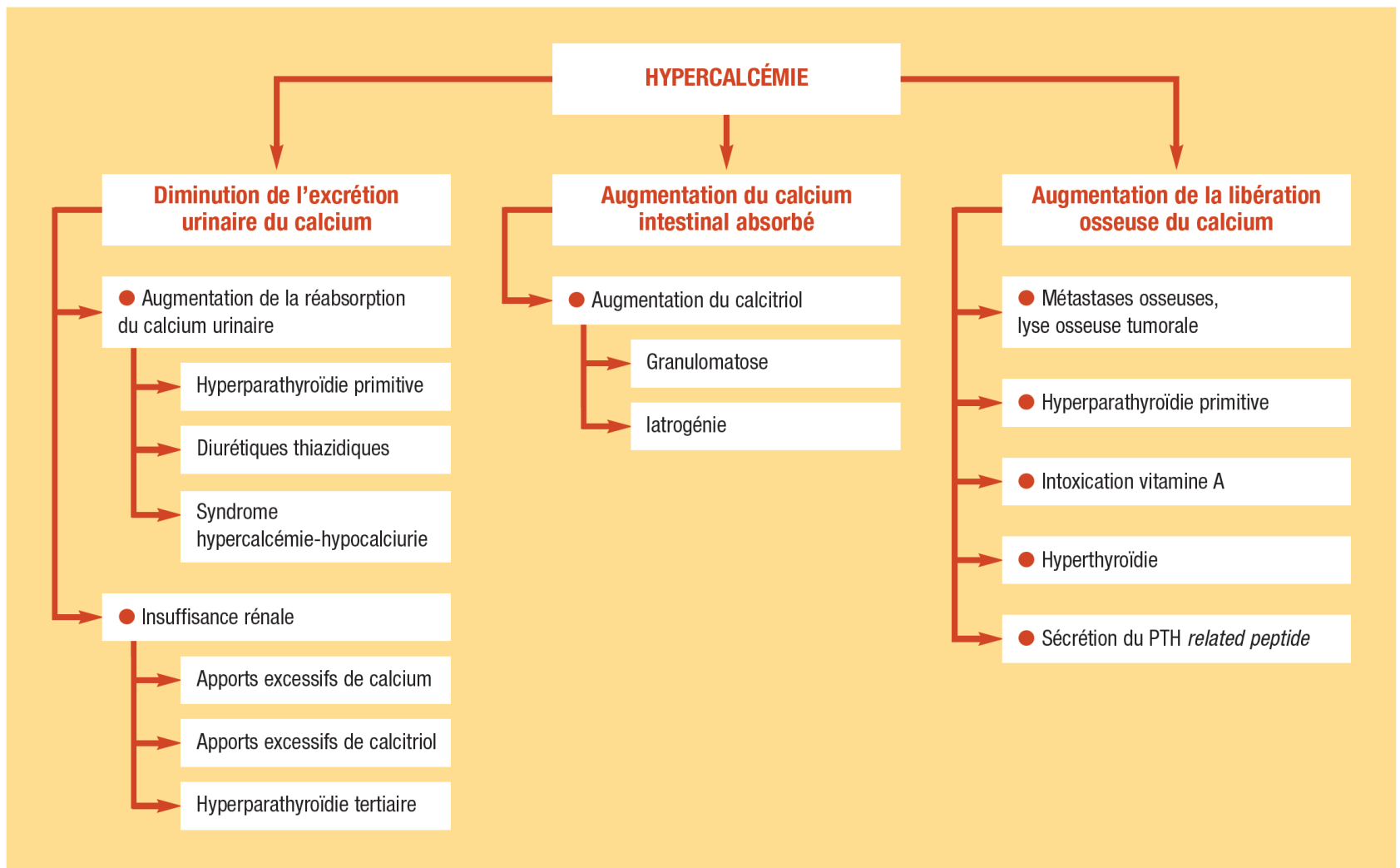
- hyperparathyroïdie primaire
- paranéoplasique (PTHrP, cytokines)
- métastases osseuses
- immobilisation
- médicaments : vitamine D, vitamine A, thiazidiques, lithium ...
- milk alkali syndrome (syndrome des buveurs de lait ou de Burnett)
- granulomatoses: tuberculose, sarcoïdose
- pathologies endocriniennes : thyrotoxicose, phéochromocytome, insuffisance surrénalienne
- hypercalcémie hypocalciurique familiale



**Tableau 3** - Mécanismes spécifiques de l'HCM liés aux cancers

Mécanisme	Type de tumeurs associées
Ostéolyse locale	Cancers du sein, myélome multiple, cancers bronchopulmonaires
Sécrétion de PTH-rp	Cancers du sein [50], cancers bronchopulmonaires, lymphomes non hodgkiniens [51]
Synthèse de 1,25 (OH) Vitamine D	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens [52]
Sécrétion de PTH	Rares cas cliniques





**FIGURE** Mécanismes physiopathologiques de l'hypercalcémie.

# Bilan

- calcémie, phosphatémie, calcium ionisé, protéinémie, ionogramme, fonction rénale
- Dosages hormonaux: PTH, PTHrp
- scintigraphie osseuse ou TEP, évt RX et TDM des aires osseuses suspectes

## Profil biologique des hypercalcémies en fonction de leur cause

Hypercalcémies	Malignes ou myélome	Hypercalcémie paranéoplasique	Hyperparathyroïdie primitive	Granulomatoses Intoxication vitamine D
<b>Calcémie</b>	↑	↑	↑	↑
<b>Phosphatémie</b>	N ou ↑	N ou ↑	↓	↑
<b>Calciurie</b>	↑	↑	↑	↑
<b>PTH</b> (parathormone)	↓	↓	↑	↓
<b>PTHrP</b> ( <i>parathyroid hormone related peptide</i> )	N ou ↑	↑	N	N
<b>1-25-(OH)<sub>2</sub>D*</b>	↓	↓	↑	↑ granulomatoses**

(\*) Le dosage du calcitriol n'est pas utilisé en pratique courante en dehors des granulomatoses car c'est le taux de 25 OH vitamine D qui est le reflet du stock de l'organisme.

(\*\*) En cas d'intoxication à la vitamine D autre que par les dérivés hydroxylés, c'est la 25-(OH) vitamine D qui est augmentée.

D'après Orcel P. In : Traité de thérapeutique rhumatologique. Eds Bardin T et Orcel P. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2007.

## Tableau 1 - Causes d'HCM

### Causes dépendantes de la PTH

- HPTI : adénome, hyperplasie des parathyroïdes, tumeur parathyroïdienne
- Hyperparathyroïdie tertiaire (autonomisation d'une glande parathyroïde dans les suites d'une hyperparathyroïdie secondaire)

### Causes indépendantes de la PTH

- Causes néoplasiques [12]
  - Sécrétion de PTH-rp (Ex : tumeurs mammaires, lymphome HTLV-1)
  - Excès d'ostéolyse : métastases osseuses, cytokines pro-ostéoclastiques (ex : IL-6 dans le myélome)
  - Hypercalcitriolémie : lymphomes
- Excès de vitamine D
  - Intoxication à la vitamine D : excès de supplémentation en 25 (OH) et/ou en 1,25 (OH) vitamine D
  - Granulomatoses (hyperproduction de 1,25 (OH) vitamine D) : lymphomes, tuberculose, sarcoïdose, béryllose
- Iatrogène
  - Diurétiques thiazidiques
  - Lithium
  - Syndrome des buveurs de lait
  - Vitamine A
- Autres
  - Hypercalcémie hypocalciurique familiale
  - Immobilisation prolongée

## Principes thérapeutiques de l'hypercalcémie aiguë\*

### Hypercalcémies aiguës graves - Réanimation

- Réhydratation
- Anti-ostéoclastiques IV
  - bisphosphonates
  - calcitonine
- ± furosémide (diurèse avec compensation des pertes)
- ± épuration extrarénale

### Hypercalcémie > 2,75 mmol/L sans signes de gravité

- Réhydratation
- Anti-ostéoclastiques IV
  - Bisphosphonates
- Puis en fonction du contexte clinique
  - ± relais bisphosphonate per os
  - ± corticoïdes

### Hypercalcémie < 2,75 mmol/L sans signes de gravité

- Hydratation
- Modération des apports calciques
- Éviction des médicaments hypercalcémisants si possible
- Surveillance



# Transfert en réanimation

- arythmies cardiaques
- calcémie  $> 14$  à  $15$  mg/dl
- insuffisance cardiaque
- troubles de la conscience

# Traitement

1. **Réhydratation** : au moins 3 l NaCl 0,9 % pendant 24 à 48 h
    - suivre la diurèse qui doit rester correcte (risque de surcharge hydrique)
    - suivre l'ionogramme (avec Ca et f. rénale) 4 x /jour avec correction hypernatrémie ou hypokaliémie
    - furosémide : à éviter tant que le patient n'est pas bien réhydraté
  2. **Biphosphonates** :
    - **acide zolédronique** 4 mg i.v. en 15 min dans 100 ml NaCl 0,9% ou glucosé 5%, à commencer après réhydratation
      - effets secondaires : syndrome grippal modéré, ostéonécrose de la mandibule
- alternative : **calcitonine** de saumon 2 à 4 U/kg/12h i.v. lent (ou IM)

# Association hypercalcémie – hyponatrémie

ARTICLE ORIGINAL

## **Etude de la valeur diagnostique de la natrémie dans une cohorte de patients hypercalcémiques**

*Study of diagnostic value of natremia in a cohort  
of patients with hypercalcemia*

**A. Le<sup>1,2</sup>, B. Couturier<sup>3</sup>, E. Cogan<sup>3</sup> et F. Vandergheynst<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, <sup>2</sup>Service d'Ophtalmologie, CHU Brugmann,

<sup>3</sup>Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

**Tableau 3 : Répartition de la population étudiée en fonction des profils natrémiques.**

<b>Sous-groupe natrémie</b>	<b>Nombre de patients et % sur population étudiée (151)</b>	<b>Etiologie de l'hypercalcémie : cancer</b>	<b>Etiologie de l'hypercalcémie : non-cancer</b>
Hyponatrémie	16 (11 %)	12	4
Normonatrémie	128 (85 %)	55	73
Hypernatrémie	7 (4 %)	4	3



# Hypocalcémie

# Manifestations cliniques

- le plus souvent asymptomatique
- hyperexcitabilité neuromusculaire : crampes, paresthésies péri-buccales, crises de tétanie
  - signe de Chvostek, signe de Trousseau
- crises convulsives
- syndrome dépressif, anxiété
- hypotension artérielle
- insuffisance cardiaque globale
- allongement QT, torsade de pointe

# Causes à envisager

- hypoparathyroïdie
  - chirurgie thyroïdienne
  - rarement auto-immune
- carences en vitamine D : malabsorption, syndrome néphrotique
- insuffisance rénale
- acidose tubulaire rénale
- médicaments : phénobarbital, diphénylhydantoïne, diphosphonate, dénosumab, sels de phosphate, furosémide
- transfusions (citrate)
- pancréatite aiguë
- hyperphosphatémie chronique, syndrome de lyse tumorale
- métastases ostéocondensantes
  
- hypomagnésémie



# Thyroidectomy totale

The  
**Oncologist**<sup>®</sup>

Endocrinology

## **Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis**

AMAL ALHEFDHI, HAGGI MAZEH, HERBERT CHEN

Section of Endocrine Surgery, Department of Surgery, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA

*Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.*

*The Oncologist* 2013;18:533–542 [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com)

**Table 2.** Randomized controlled trials included in meta-analysis

Study	Location	No. of patients	No. of patients with hypocalcemia (%)	SORT class	Hypocalcemia definition
Bellantone et al. [19]	Italy	79	26 (36.7)	II	Ca <0.8 mg/dL
Tartaglia et al. [20]	Italy	417	94 (22.5)	II	Hypocalcemia symptoms and signs
Pisaniello et al. [21]	Italy	120	5 (4.2)	I	Ca <0.8 mg/dL
Testa et al. [22]	Italy	42	11 (26.2)	I	Ca <2.10 mmol/L
Uruno et al. [23]	Japan	547	250 (45.7)	II	Ca <0.8 mg/dL or ionized calcium <1.0 mmol/L
Roh et al. [9]	Korea	90	22 (24.4)	II	Ca <0.8 mg/dL or ionized calcium <1.0 mmol/L
Kurukahvecioglu et al. [24]	Turkey	487	21 (4.3)	II	Symptoms that required calcium supplementation
Roh et al. [18]	Korea	197	66 (33.5)	I	Ca <0.8 mg/dL
Choe et al. [25]	Korea	306	101 (33)	II	Ca <0.8 mmol/L or ionized calcium <1.0 mmol/L
Total		2,285	596 (26.1)	I (n = 3); II (n = 6)	

**Table 3.** Demographic data

Study	No. of patients	Age (yrs $\pm$ SD)	Sex (male/female)	No. of patients with malignancy (%)	No. of patients with benign disease (%)	No. of TT (%)	No. of TT + CND (%)	No. of TT + MRND (%)	No. of parathyroid autotransplantations (%)
Bellantone et al. [19]	79	49 $\pm$ 1	18/61	5 (6.3)	74 (93.7)	79 (100)	0 (0)	0 (0)	NA <sup>a</sup>
Tartaglia et al. [20]	417	51.5 $\pm$ 2	71/346	86 (20.6)	331 (79.4)	417 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pisaniello et al. [21]	120	data not available.							
Testa et al. [22]	42	56.2 $\pm$ 12	14/28	11 (26.2)	31 (73.8)	42 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urano et al. [23]	547	51 $\pm$ 14	74/473	427 (78)	120 (22)	120 (22)	427 (78)	0 (0)	Yes, if needed
Roh et al. [9]	90	47 $\pm$ 2	17/73	75 (83.3)	15 (16.7)	71 (79)	0 (0)	19 (21)	19 (21)
Kurukahvecioglu et al. [24]	487	47.4 $\pm$ 12	86/401	76 (15.6)	411 (84.4)	487 (100)	0 (0)	0 (0)	
Roh et al. [18]	197	48.5 $\pm$ 12	38/159	197 (100)	0 (0)	49 (25)	112 (57)	36 (18)	16 (8)
Choe et al. [25]	306	48.5 $\pm$ 10	76/230	306 (100)	0 (0)	0 (0)	306 (100)	0 (0)	123 (40.2)
Total	2,285	50 $\pm$ 8	394/1,891	1,183 (51.8)	982 (43)	1,265 (55.4)	845 (37)	55 (2.4)	>158

<sup>a</sup>The number was not reported, but the mean number of parathyroid autotransplantations was 3.5  $\pm$  0.7.

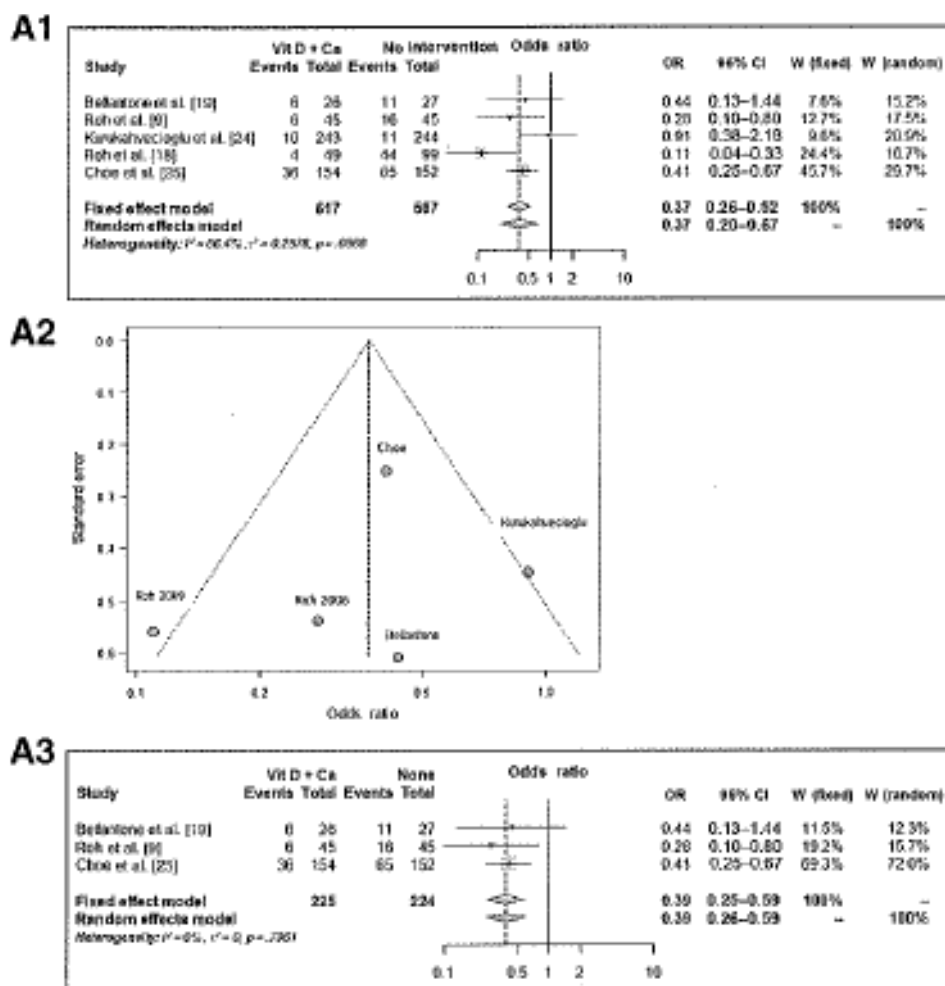
Abbreviations: CND, central neck dissection; MRND, modified radical neck dissection; NA, not available; TT, total thyroidectomy.

**Table 4.** Hypocalcaemia incidence

Study	Intervention		No intervention		<i>p</i> value
	<i>n</i>	Hypocalcemia symptoms (%)	<i>n</i>	Hypocalcemia symptoms (%)	
<b>Vitamin D and calcium vs. no intervention</b>					
Bellantone et al. [19]	26	6 (23)	27	11 (24.4)	.24
Roh et al. [9]	45	6 (13.3)	45	16 (35.5)	.03
Kurukahvecioglu et al. [24]	243	10 (4.1)	244	11 (4.5)	1.0
Roh et al. [18]	49	4 (8.2)	99	44 (44.4)	.0001
Choe et al. [25]	154	36 (23.4)	152	65 (42.8)	.0004
Total	517	62 (12)	567	147 (25.9)	.0001
<b>Calcium vs. vitamin D and calcium</b>					
Bellantone et al. [19]	26	9 (34.6)	26	6 (23)	.54
Tartaglia et al. [20]	202	45 (22.3)	215	49 (22.8)	.91
Pisaniello et al. [21]	60	4 (6.6)	60	1 (1.6)	.36
Roh et al. [18]	49	18 (36.7)	49	4 (8.2)	.003
Total	337	76 (22.6)	350	60 (17.1)	.09
<b>Calcium vs. no intervention</b>					
Bellantone et al. [19]	26	9 (34.6)	27	11 (24.4)	.78
Uruno et al. [23]	243 <sup>a</sup>	5 (2.1)	304	26 (8.6)	.001
Roh et al. [18]	49	18 (36.7)	99	44 (44.4)	.38
Total	318	32 (10.1)	430	81 (18.8)	.001
<b>Vitamin D vs. no intervention</b>					
Testa et al. [22]	22	1 (5)	20	10 (50)	.001

*p* values were calculated using Fisher's exact test.

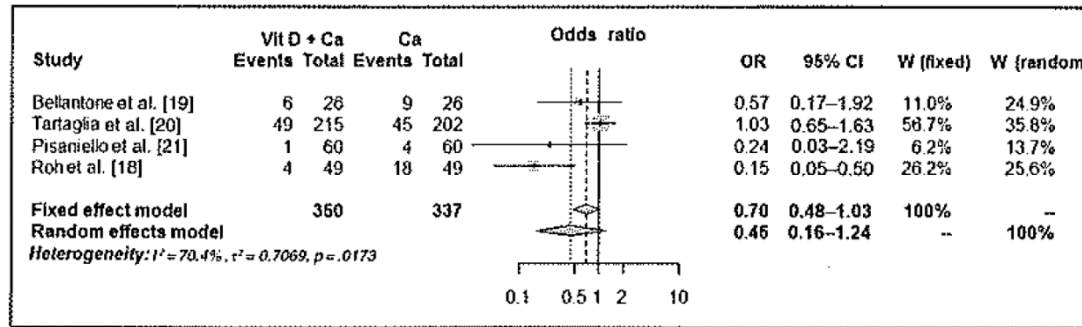
<sup>a</sup>Intravenous calcium.



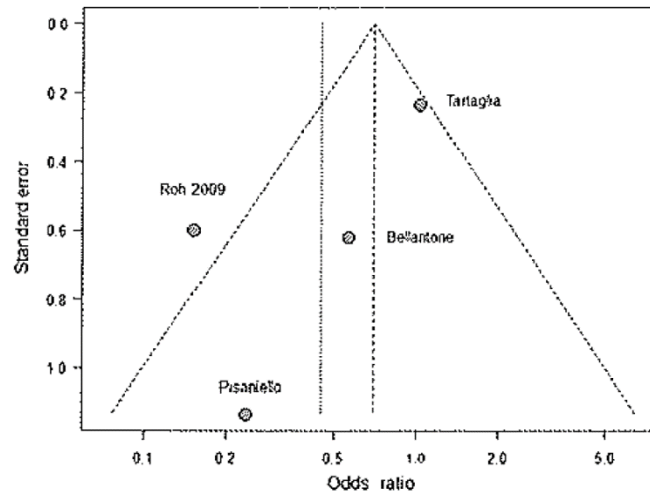
**Figure 2.** (A1): Vitamin D and calcium versus no intervention. (A2): Funnel plot for heterogeneity. (A3): Vitamin D and calcium versus no intervention, excluding the studies with high heterogeneity. (B1): Vitamin D and calcium versus calcium. (B2): Funnel plot for heterogeneity. (B3): Vitamin D and calcium versus calcium, excluding the studies with high heterogeneity. (C1): Calcium versus no intervention. (C2): Funnel plot for heterogeneity.

Abbreviations: Ca, calcium; CI, confidence interval; OR, odds ratio; Vit D, vitamin D.

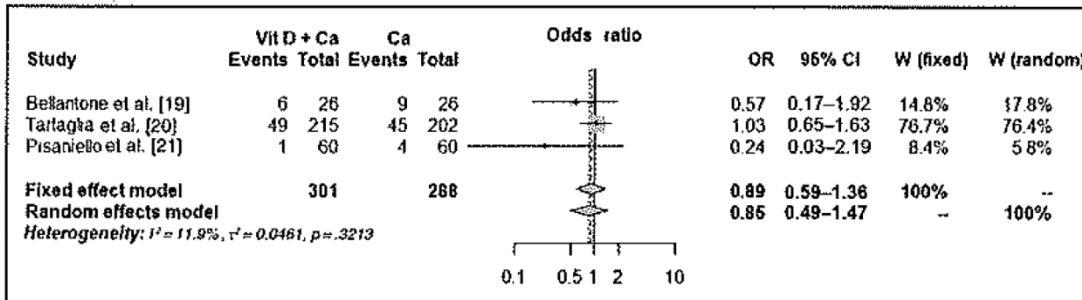
**B1**



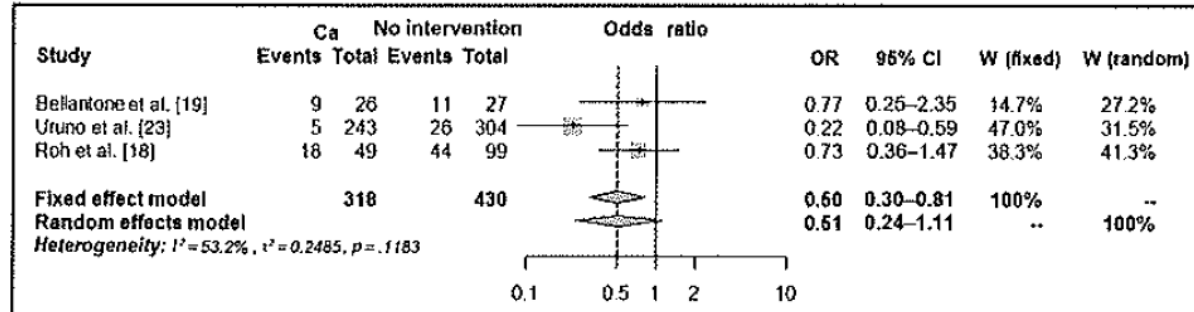
**B2**



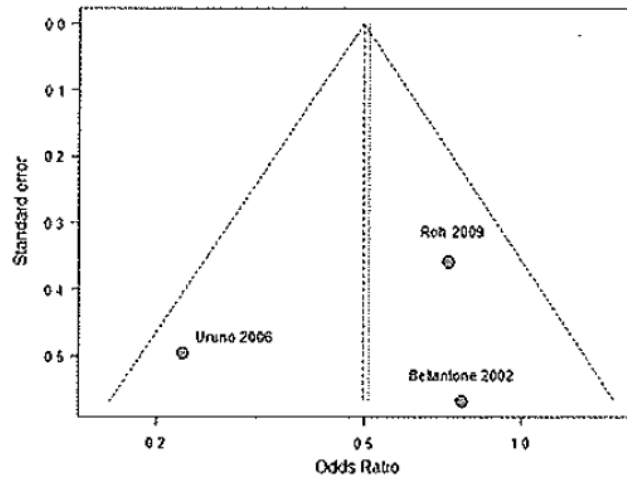
**B3**



C1



C2



# Dénosumab

 RAYON  
DES NOUVEAUTÉS EN AMBULATOIRE

## dénosumab et métastases osseuses (XGEVA<sup>®</sup>) Pas mieux qu'un diphosphonate

### Résumé

- Chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide, le traitement de référence pour prévenir leurs conséquences cliniques est un diphosphonate en perfusion intraveineuse tel l'*acide pamidronique*.
- Le *dénosumab*, un anticorps monoclonal utilisé par voie sous-cutanée, a été autorisé sur le marché de l'Union européenne pour cette situation clinique.

### N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU



Chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide, les 3 essais comparatifs disponibles ne montrent pas d'avantage clinique tangible en termes de balance bénéfices-risques du *dénosumab* par rapport à un diphosphonate.

*Rev Prescrire* 2012 ; 32 (341) : 174-176.

Quelle indication, sa balance bénéfices-risques est-elle meilleure que celle d'un diphosphonate ?

### Efficacité voisine de celle de l'*acide zolédronique*

Pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses, le dossier d'évaluation clinique du *dénosumab* est centré sur 3 essais randomisés, en double aveugle, de "non-infériorité" versus *acide zolédronique*, de protocoles semblables.



## Essais comparatifs en double aveugle évaluant le dénosumab en prévention des complications osseuses des métastases

Essai (réf.)	Malades		Traitements comparés	Délai médian de survenue d'événement osseux (mois) (a)	Délai médian d'aggravation de la douleur (jours) (b)
	Nbre	Caractéristiques			
20050136 (2,3)	2 046	cancer du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dénosumab (c)</li> <li>• acide zolédronique (d)</li> </ul>	non atteint *+ 26,4 mois	259 p = 0,08 226
20050244 (2,4)	1 776	tumeur solide ou myélome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dénosumab (c)</li> <li>• acide zolédronique (d)</li> </ul>	20,6 mois * 16,3 mois	169 p = 0,02 143
20050103 (2,5)	1 901	cancer de la prostate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dénosumab (c)</li> <li>• acide zolédronique (d)</li> </ul>	20,7 mois*+ 17,1 mois	145 p = 0,64 142

**a-** Était considéré comme "événement osseux", une fracture pathologique, une irradiation osseuse, une chirurgie osseuse, ou une compression médullaire.

**b-** La douleur était considérée comme s'aggravant si le score augmentait de 2 points ou plus sur une échelle graduée de 0 à 10 évaluant la douleur maximale quotidienne.

**c-** La posologie de dénosumab était de 120 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée.

**d-** La posologie d'acide zolédronique était de 4 mg toutes les 4 semaines en perfusion intraveineuse.

\* Différence statistiquement significative pour le test de non-infériorité.

+ Différence statistiquement significative pour le test de supériorité.

● La toxicité du traitement a été globalement voisine au cours de ces essais, sous *dénosumab* et sous *acide zolédronique*. Ont été plus fréquentes sous *dénosumab* les ostéonécroses de la mâchoire (1,8 % versus 1,3 %) et les hypocalcémies (9,3 % versus 4,7 %). À l'inverse, les insuffisances rénales ont été moins fréquentes (2,6 % versus 3,7 %).



## dénosumab (PROLIA<sup>®</sup>)

### Peu d'efficacité en termes de fractures, beaucoup trop de risques

#### Résumé

● Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques à risque élevé de fractures, outre les mesures non médicamenteuses, le médicament de référence est l'*acide alendronique*. Pour réduire le risque de fracture chez les hommes castrés pour cancer de la prostate, aucun médicament n'a d'efficacité démontrée.

● Le *dénosumab*, un anticorps monoclonal qui inhibe une cytokine agissant surtout sur les os et les lymphocytes, a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché européenne pour ces deux situations.

● On ne dispose pas d'essai versus *acide alendronique* visant à comparer l'efficacité en prévention des fractures symptomatiques. Dans les 2 essais disponibles, chez 1 189 et 504 femmes, l'incidence des fractures cliniques,

recueillies seulement parmi les effets indésirables, n'a pas été statistiquement différente entre les groupes.

● Dans un essai versus placebo chez environ 7 900 femmes âgées ostéoporotiques, le *dénosumab* a réduit de manière statistiquement significative l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques (0,8 % versus 2,6 % en 3 ans) et des fractures du col du fémur (0,7 % versus 1,2 %). Selon une comparaison indirecte, de faible niveau de preuves, il semble moins efficace que l'*acide alendronique*.

● Dans un essai versus placebo chez 1 468 hommes castrés pour cancer de la prostate, en 3 ans, le *dénosumab* n'a pas réduit l'incidence des fractures symptomatiques. Seule l'incidence des fractures vertébrales, sur des radiographies systématiques, a baissé de manière statistiquement significative (1,5 % versus 3,5 %).

● Les effets indésirables du *dénosumab* sont nombreux. Dans les essais versus placebo, il a été associé à une incidence plus élevée d'infections profondes (endocardites, etc.), de cancers, et d'éruptions cutanées.

● Les risques de pancréatites, de troubles osseux à long terme (fractures atypiques, retard de consolidation des fractures, ostéonécroses de la mâchoire), d'hypocalcémies et de cataractes sont à mieux cerner. Les résultats des essais cliniques font prévoir une augmentation sous *dénosumab*.

● En pratique, l'efficacité du *dénosumab* est trop faible en regard de ses risques établis ou potentiels pour justifier son utilisation, aussi bien chez les femmes ménopausées ostéoporotiques que chez les hommes castrés pour cancer de la prostate.

## Ostéoporose postménopausique

### PAS D'ACCORD



Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, selon une comparaison indirecte, l'efficacité du *dénosumab* en prévention des fractures est probablement inférieure à celle de l'*acide alendronique*. En revanche, il existe une augmentation du risque de cancers et d'infections, et des interrogations sur de nombreux autres effets indésirables potentiels. Autant en rester à l'*acide alendronique*.

*Rev Prescrire* 2011 ; 31 (329) : 168-172.

## Perte osseuse au cours du cancer de la prostate

### PAS D'ACCORD



Chez les hommes castrés pour cancer de la prostate, le seul essai disponible, versus placebo, ne démontre pas que le *dénosumab* soit efficace en prévention des fractures symptomatiques. Mais il expose à de nombreux effets indésirables. Il n'existe toujours pas de médicament satisfaisant dans ce domaine.

*Rev Prescrire* 2011 ; 31 (329) : 168-172.



## Dénosumab : perturbations immunitaires

● De 2010 à 2018, des milliers de cas de perturbations immunitaires parfois graves imputées au *dénosumab* ont été recensés dans le monde. Ils étaient prévisibles, au vu de son évaluation avant mise sur le marché. Ces effets indésirables s'ajoutent aux nombreux autres connus du *dénosumab*, dont des ostéonécroses, des troubles osseux et des fractures.

Le *dénosumab* est un anticorps monoclonal qui inhibe une cytokine nommée Rankl (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), en se liant à son récepteur du groupe des TNF (de l'anglais,

Environ 60 cas d'ostéomyélites et 30 de cellulites ont été rapportés dans le monde (5).

**Cancers.** Par ailleurs, au moment de la mise sur le marché, une faible augmentation de l'incidence des nouveaux cas de cancer avait été mise en évidence avec le *dénosumab*, sans qu'un lien causal ne soit établi. Il s'agissait de cancers du sein, de cancers gynécologiques ou digestifs (2).

En mai 2018, l'Agence française du médicament (ANSM) a rapporté que dans quatre essais cliniques, des cas de second cancer primitif ont été rapportés

Perturbations immunitaires:

- Infections: endocardites, arthrites, ostéomyélites, cellulites. Rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (virus JC)
- Cancers
- Réactions d'hypersensibilité
- Atteintes auto-immunes: Basedow, hépatites, sarcoïdoses, syndromes lupiques

# Pancréatite aiguë

Lithiase biliaire : 40-50 %

Consommation excessive chronique d'alcool (> 80 g/j) : 40-50 %

## Métabolique

- hypertriglycéridémie > 11 mmol/L
- hypercalcémie > 3 mmol/L

## Infectieuse

- virus : oreillons, rougeole, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), hépatites virales A-B-C, cytomégalovirus, entérovirus, coxsackies et échovirus, adénovirus, virus d'Epstein-Barr (EBV), varicelle, rubéole, virus de l'herpès, toxoplasmose
- bactéries : mycoplasme pancréatique, *Campylobacter jejuni*, légionelles, leptospirose, mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis* et *avium*), salmonelles
- parasites : ascaris, cryptosporidies

## Auto-Immune

## Idiogène

- post-cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)
- post-chirurgical

**Tumorale** : adénocarcinomes pancréatiques, tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

***Pancreas divisum*** : anomalie anatomique, toujours rechercher une autre cause !

**Génétique** : avant 30 ans, contexte familial (mutation gènes *CFTR*, *Spink1*, du trypsinogène cationique)

## Traumatique

**Médicamenteuse** : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, statines, hypoglycémisants oraux

## Ischémique

**Idiopathique** : 5-10 %

# Troubles ioniques

- Déshydratation extracellulaire par troisième espace
- Hypocalcémie : mécanisme mal connu
  - Précocement : autodigestion de la graisse mésentérique par les enzymes pancréatiques et libération d'acides gras libres, qui forment des sels de calcium, une hypoparathyroïdie transitoire et une hypomagnésémie
  - Plus tardivement : rôle du sepsis
    - Augmentation des catécholamines circulantes provoquant un déplacement du calcium circulant dans le compartiment intracellulaire conduisant à une hypocalcémie relative et une augmentation de la sécrétion de PTH par une boucle de rétroaction négative entraînant une augmentation supplémentaire de la surcharge en calcium intracellulaire, du stress oxydatif et de la mort cellulaire.
    - Autres causes possibles : sécrétion et l'action altérées de la PTH induites par l'hypomagnésémie, carence relative en PTH, carence en vitamine D



# Traitement

= apports calciques (+ traitement étiologique : vit D...)

- iv :  
ampoule de 10 ml de chlorure de calcium à 8 % (803 mg de  $\text{CaCl}_2 = 5,5 \text{ mmol}$  ou 11 mEq de calcium élément/10 ml)  
posologie : en perfusion continue, sous monitoring ECG (en cas de troubles du rythme et de la conduction) : 100 à 200 mg de calcium élément (2,5 à 5 mmole) en infusion rapide (10-20 min) puis 15 mg/kg de calcium élément en 10 h, à adapter à l'évolution de la calcémie (0,5 à 1,5 mg/kg/h)
- relais per os : 2 à 6 g de calcium élément/j (ex carbonate de calcium: une gélule de 1,25 g = 500 mg de Ca élément)
- en cas d'hypomagnésémie : l'administration de  $\text{Mg SO}_4$  permet habituellement de corriger l'hypocalcémie





# Hypophosphatémie

# Etiologies

- conséquences de situations chroniques:
  - insuffisance d'apport prolongée : anorexie, malnutrition
  - diminution absorption intestinale : vomissements, aspiration gastriques, antiacides, corticothérapie, sucralfate
  - augmentation pertes urinaires : diurétiques, polyurie osmotique, syndrome de Fanconi, hyperparathyroïdie
- hypophosphorémies de transfert
  - alcalose respiratoire (hyperventilation), potentialisation par perfusion de glucose
  - Insulinothérapie
  - syndrome de renutrition : associée à intolérance glucidique, hypokaliémie, hypomagnésémie, acidose
- éthylisme chronique
- sepsis
- postopératoire en cas de chirurgie lourde, traumatisme crânien, brûlures étendues
- hémopathies à prolifération rapide, greffe de moelle osseuse
- médicaments à toxicité rénale : ifosfamide, cisplatine, aminosides, foscarnet

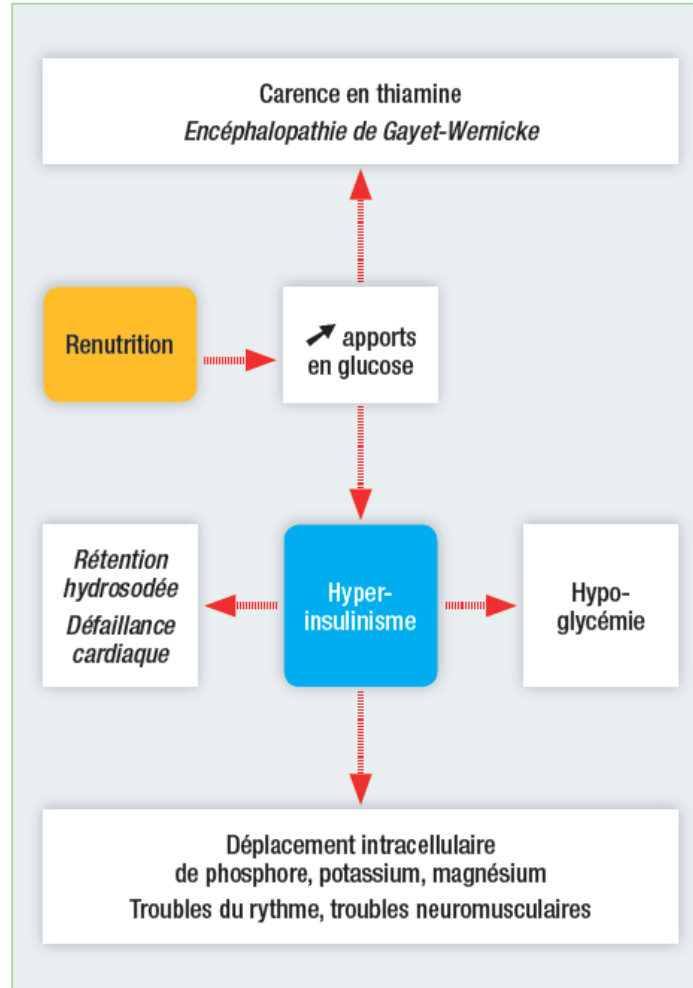
# Conséquences cliniques

- insuffisance cardiaque aiguë réversible
- tachycardies ventriculaires et supraventriculaires
- parésie musculaire, hypotonie, rarement paralysies vraies
- détresse respiratoire (surtout si insuffisance respiratoire sous-jacente) par dysfonction diaphragmatique
- rhabdomyolyse dans certaines situations : éthyliste chronique, syndrome de renutrition, syndrome malin des neuroleptiques
- troubles neurologiques : anxiété, délire et hallucinations, irritabilité, confusion mentale, ataxie, convulsions, coma, quadriplégie, tableau de polyradiculonévrite, troubles visuels...
- troubles des fonctions granulocytaires

# Traitements

- Préventif
  - supplémentation (0,2 à 0,5 mmol/kg/j) uniquement en cas d'alimentation parentérale totale ou de dénutrition grave
- Curatif
  - seulement si hypophosphorémie sévère (**phosphatémie < 1 mg/dl**)
  - contre-indication : hypercalcémie
  - préparation : glucose-phosphate (Phocytan<sup>R</sup>), phosphate disodique, phosphate dipotassique
  - posologie : 0,25 à 0,5 mmol/kg (7,5 à 15 mg/kg) en 4 heures iv

# Syndrome de renutrition



**FIGURE** Physiopathologie simplifiée du syndrome de renutrition.

En italique sont indiquées les potentielles conséquences cliniques des anomalies biologiques.

## Critères permettant d'identifier les patients susceptibles de présenter des complications liées à un syndrome de renutrition

*National Institute of Health and Clinical Excellence, 2006*

### Critères majeurs (un seul suffit)

- Indice de masse corporelle  $< 16 \text{ kg/m}^2$
- Perte non intentionnelle de poids  $> 15 \%$  en 3 à 6 mois
- Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 10 jours
- Hypokaliémie, hypophosphatémie ou hypomagnésémie

### Critères mineurs (au moins deux)

- Indice de masse corporelle  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Perte non intentionnelle de poids  $> 10 \%$  en 3 à 6 mois
- Apports nutritionnels négligeables pendant au moins 5 jours
- Alcoolisme : traitements (insuline, chimiothérapie, diurétique)

## Box 2 Patients at high risk of refeeding syndrome<sup>134</sup>

---

- Patients with anorexia nervosa
- Patients with chronic alcoholism
- Oncology patients
- Postoperative patients
- Elderly patients (comorbidities, decreased physiological reserve)
- Patients with uncontrolled diabetes mellitus (electrolyte depletion, diuresis)
- Patients with chronic malnutrition:
  - Marasmus
  - Prolonged fasting or low energy diet
  - Morbid obesity with profound weight loss
  - High stress patient unfed for >7 days
  - Malabsorptive syndrome (such as inflammatory bowel disease, chronic pancreatitis, cystic fibrosis, short bowel syndrome)
- Long term users of antacids (magnesium and aluminium salts bind phosphate)
- Long term users of diuretics (loss of electrolytes)



For the full versions of these articles see [bmj.com](http://bmj.com)

## CLINICAL REVIEW

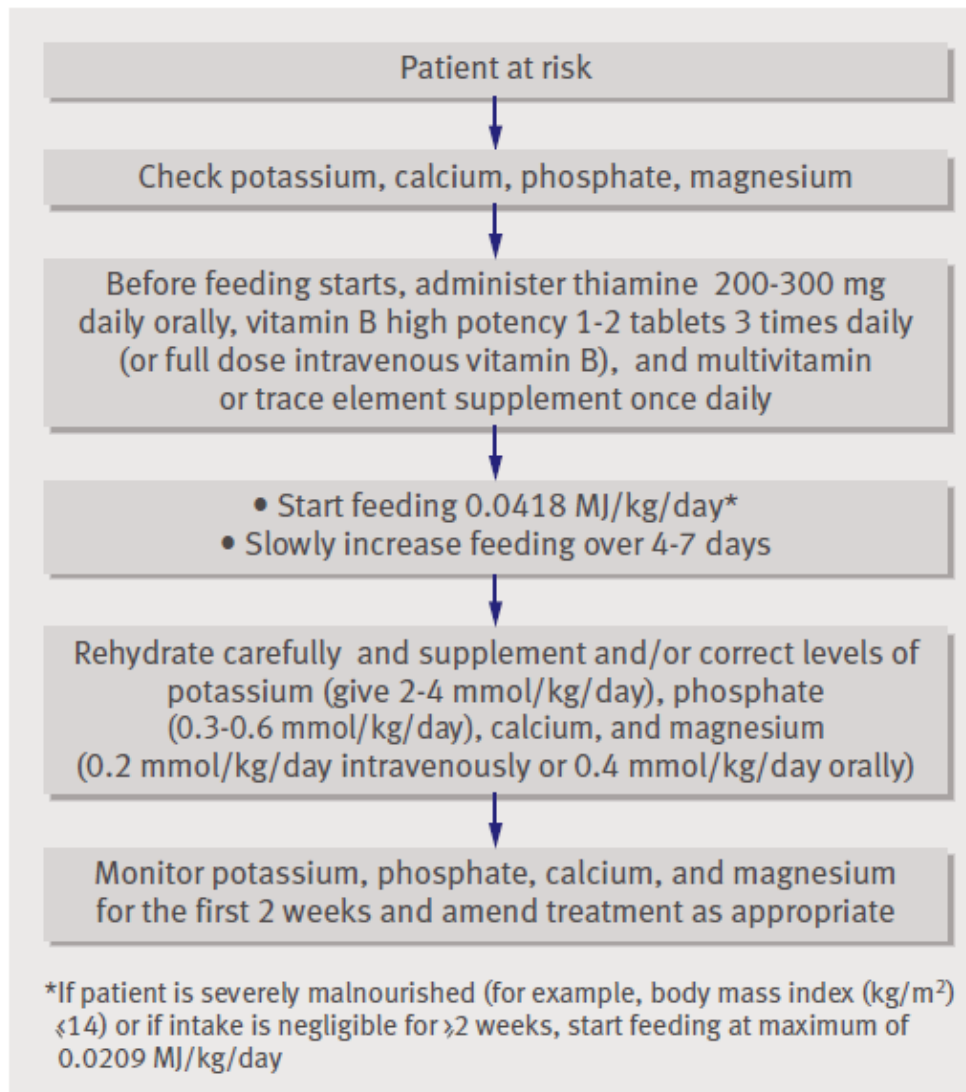
---

# Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it

Hisham M Mehanna,<sup>1,2</sup> Jamil Moledina,<sup>3</sup> Jane Travis<sup>4</sup>

**BMJ 2008;336:1495-8**

doi:10.1136/bmj.a301



Guidelines for management. Adapted from the guidelines of NICE<sup>3</sup> and the British Association of Parenteral and Enteral Nutrition<sup>4</sup>

---

## Recommendation for phosphate and magnesium supplementation<sup>3 4 6 13</sup>

Mineral	Dose
<b>Phosphate</b>	
Maintenance requirement	0.3-0.6 mmol/kg/day orally
Mild hypophosphataemia (0.6-0.85 mmol/l)	0.3-0.6 mmol/kg/day orally
Moderate hypophosphataemia (0.3-0.6 mmol/l)	9 mmol infused into peripheral vein over 12 hours
Severe hypophosphataemia (<0.3 mmol/l)	18 mmol infused into peripheral vein over 12 hours
<b>Magnesium</b>	
Maintenance requirement	0.2 mmol/kg/day intravenously (or 0.4 mmol/kg/day orally)
Mild to moderate hypomagnesaemia (0.5-0.7 mmol/l)	Initially 0.5 mmol/kg/day over 24 hours intravenously, then 0.25 mmol/kg/day for 5 days intravenously
Severe hypomagnesaemia (<0.5 mmol/l)	24 mmol over 6 hours intravenously, then as for mild to moderate hypomagnesaemia (above)

---



# Hyperphosphatémie

# Manifestations cliniques

- Le plus souvent asymptomatique
- Symptômes d'hypocalcémie
- Calcifications des tissus mous et des vaisseaux

# Etiologie

- Insuffisance rénale
- Hypoparathyroïdie secondaire
- Destruction cellulaire massive: syndrome de lyse tumorale, rhabdomyolyse
- Acidocétose diabétique, acidose lactique
- Iatrogénique
- Intoxication à la vitamine D





# Hypomagnésémie

# Définition

- Le déficit réel en magnésium est impossible à évaluer en routine. On se base, dès lors, sur la concentration sérique en magnésium qui n'en donne qu'une idée très imparfaite.
- Magnésiémie normale : 1,7 – 2,3 mg/dl (1,4 – 2,1 mEq/l)

# Manifestations cliniques

En cas de magnésémie  $< 1,2 \text{ mg/dl}$  ( $< 0,05 \text{ mmol/l}$ )

- neuromusculaires : signe de Chvostek, signe de Trousseau, spasme carpopédien (tétanie), crampes musculaires, fasciculations, tremblements, faiblesse musculaire
- neurologiques centrales : convulsions, nystagmus, apathie, délire, coma
- cardiaques : arythmies supraventriculaires et ventriculaires, torsades de pointe, susceptibilité accrue à l'intoxication digitalique
- troubles ioniques associés : hypokaliémie, hypocalcémie.

# Principales causes

- Gastro-intestinales :
  - nutritionnelles : carence d'apport
  - absorption réduite : malabsorption, grêle court, diarrhée chronique
  - pertes intestinales accrues : fistules, aspiration gastrique prolongée
  - pancréatite
- Rénales :
  - pathologie tubulaire : néphropathie interstitielle, syndrome de levée d'obstacle, phase récupération de la nécrose tubulaire aiguë
  - médicaments : diurétiques, cisplatine, cyclosporine, aminoglycosides, amphotéricine B, pentamidine, foscarnet, CSF, IPP
  - hypophosphatémie
  - hypercalcémie, hypercalciurie
- Endocrinienne :
  - SIADH
  - acidocétose diabétique
- Redistribution :
  - pancréatite aiguë
  - administration d'adrénaline
  - transfusion massive
  - " Hungry bone " syndrome
  - alcalose respiratoire aiguë.

**TABLEAU. PRINCIPAUX MÉDICAMENTS INDUISANT DES HYPOMAGNÉSÉMIES**

Pertes	Médicaments	
Extrarénales		Inhibiteurs de la pompe à protons
Rénales	Antimicrobiens	Aminosides (gentamicine, streptomycine, tobramycine), pentamidine, amphotéricine B, foscarnet, antirétroviraux
	Diurétiques	Furosémide
Rein	Antitumoraux	Cisplatine Inhibiteurs de la tyrosine kinase Antirécepteurs de l' <i>Epidermal Growth Factor</i> ou EGF (cétuximab, panitumumab)
	Immunosuppresseurs	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), mycophénolate, rapamycine

# Traitement

- Equivalences :  $1 \text{ g MgSO}_4 = 98 \text{ mg} = 4,06 \text{ mmol} = 8,12 \text{ mEq de Mg}$
- Traitement iv d'urgence : 8 à 12 mmol Mg en 1 à 2 min puis 40 mmol en 5 h
- Traitement en réanimation :
  - iv : 40 mmol Mg J1 (8-12 g  $\text{MgSO}_4$ ) puis 16-24 J2-5 (4-6 g  $\text{MgSO}_4$ )
  - po : 12-24 mmol par jour



# Hypermagnésémie



# Risques de l'hypermagnésémie

- 1,5 – 2,5 mmol/l : hypotension
- 2,5 – 5 mmol/l : troubles ECG
- 5 mmol/l : aréflexie
- 7,5 mmol/l : paralysie respiratoire
- 12,5 mmol/l : arrêt cardiaque

# Etiologies

- Insuffisance rénale
- Iatrogène
- Lavements et purges aux sels de Mg



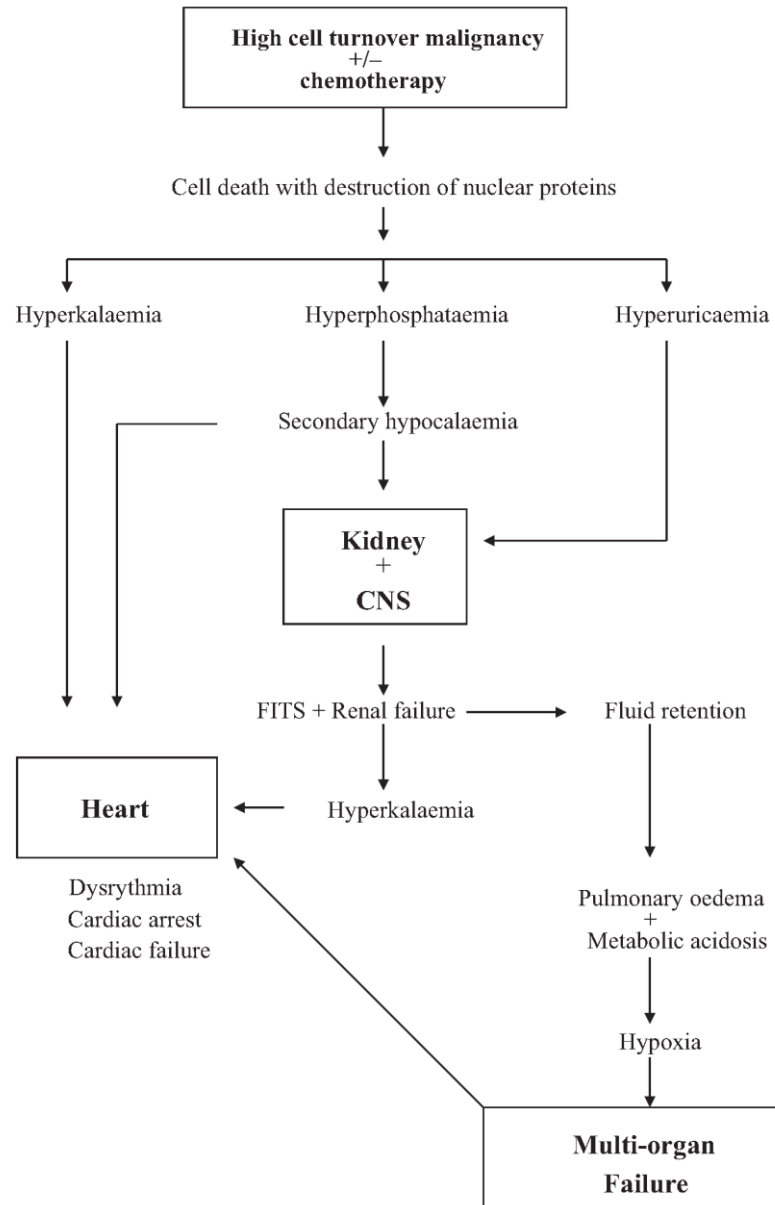
# Syndrome de lyse tumorale

# Tableau

- hyperkaliémie
- hyperuricémie
- hyperphosphatémie avec hypocalcémie
- augmentation du taux des LDH

## risques:

- précipitation de cristaux (urates, phosphates de calcium)
- insuffisance rénale aiguë
- néphrocalcinose
- lithiase urinaire
- troubles de la conduction, arrêt cardiaque



# Autres complications de la lyse tumorale aiguë

- troubles de l'hémostase secondaire à la libération d'activités procoagulantes (CIVD) ou protéolytiques (fibrinolyse primitive)
- atteintes rénales tubulaires et glomérulaires secondaires au taux élevé de lysozyme
- pneumopathies alvéolaires aiguës secondaires à la lyse blastique in situ
- perforation d'organes creux siège d'une infiltration tumorale massive

# Facteurs déclenchants

dans un contexte de cancer très sensible

a) lyse spontanée : anoxie, nécrose

b) traitement :

- chimiothérapie
- corticothérapie
- radiothérapie



Review

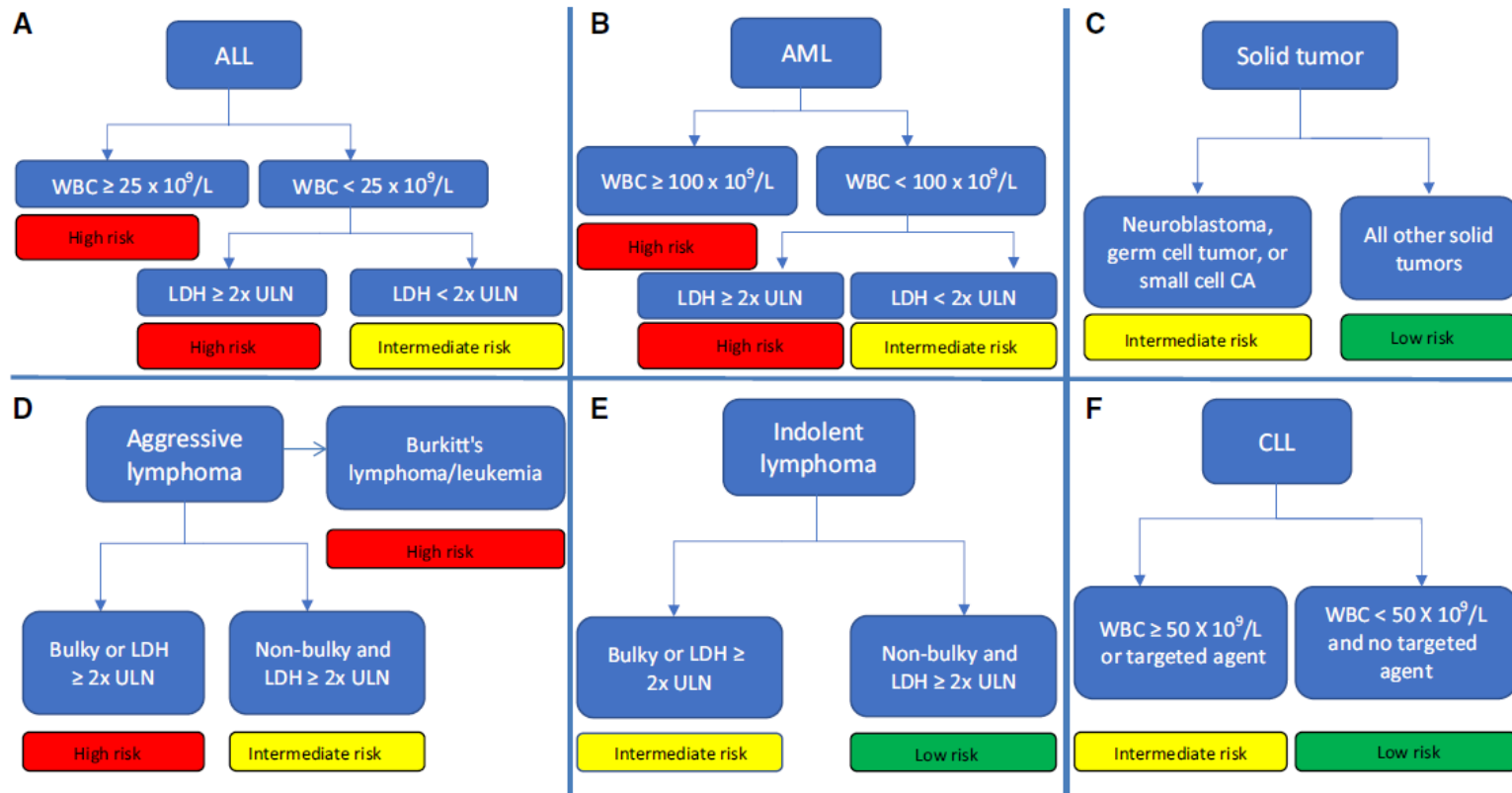


Fig 1. Risk stratification of TLS by tumour type and disease burden (adapted from Cairo *et al.*, 2010). (A) Acute lymphoblastic leukemia (B) Acute myeloid leukemia (C) Solid tumor (D) Aggressive lymphoma (E) Indolent lymphoma (F) Chronic lymphocytic leukemia. Chronic myeloid leukemia and multiple myeloma are very rarely associated with tumor lysis syndrome and thus not included.

# Traitement

- à instaurer si possible préventivement
- surveillance (2 à 4 x/j au moins) : K, P, Ca, ac. urique, urée, créatinine, pH artériel, LDH dans le sang

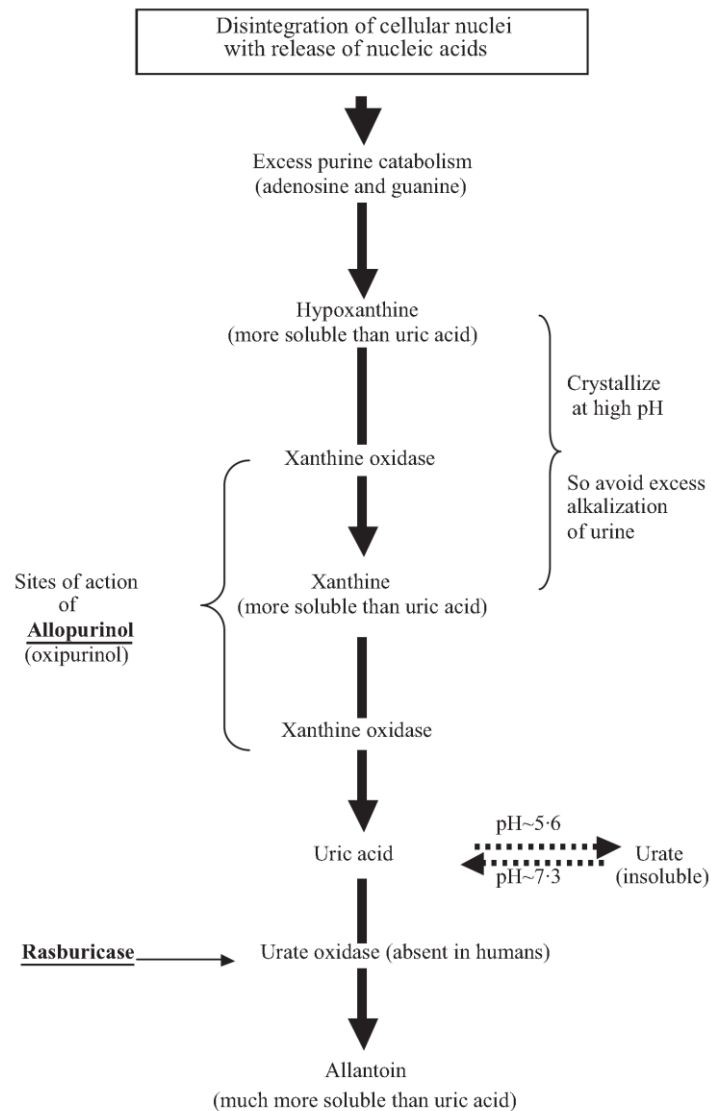


Fig 2. Mechanisms of action of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) and exogenous urate oxidases (rasburicase).

# 1. *Combattre l'hyperuricémie : phase initiale*

- hyperdiurèse sodée (NaCl 0,9 %)  
diurèse  $> 2,5 \text{ l /m}^2/24 \text{ h}$   
éviter l'alcalose systémique (**ne pas alcaliniser**)
- hypouricémiant : **urate-oxydase** (rasburicase ou Fasturtec<sup>R</sup> amp à 1,5 et à 7,5 mg)
  - effets secondaires potentiels: réactions d'hypersensibilité
  - 0,20 mg/kg une fois par jour iv
  - en Belgique: remboursé par la sécurité sociale uniquement en cas d'hémopathie maligne

## *2. Traitement cytotoxique (antitumoral)*

à débiter au mieux après contrôle de la situation métabolique initiale et obtention d'une hyperdiurèse correcte

### *3. Combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie*

en fin de traitement cytotoxique

- maintenir l'hyperdiurèse sodée, en ayant éventuellement recours au furosémide
- en cas d'hyperkaliémie ( $> 5$  mEq/L) : Kayexalate 15 g p.o. toutes les 6 à 8 h

## 4. *Épuration extrarénale*

indications :

- rétention hydrosodée
- hyperphosphatémie non rapidement réversible :  
produit  $[P \times Ca] < 4,6$  (en mmol/l)
- acidose
- hyperkaliémie
- insuffisance rénale aiguë
- hypocalcémie symptomatique

(la prise en charge sera **précoce**, avant l'apparition de l'**aplasie chimio-induite**)