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_3, Ca, P, Mg + π osmotique
- Gazométrie
- Ionogramme urinaire + π 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	≥ 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.

The American Journal of Medicine (2006) 119, 71.e1-71.e8

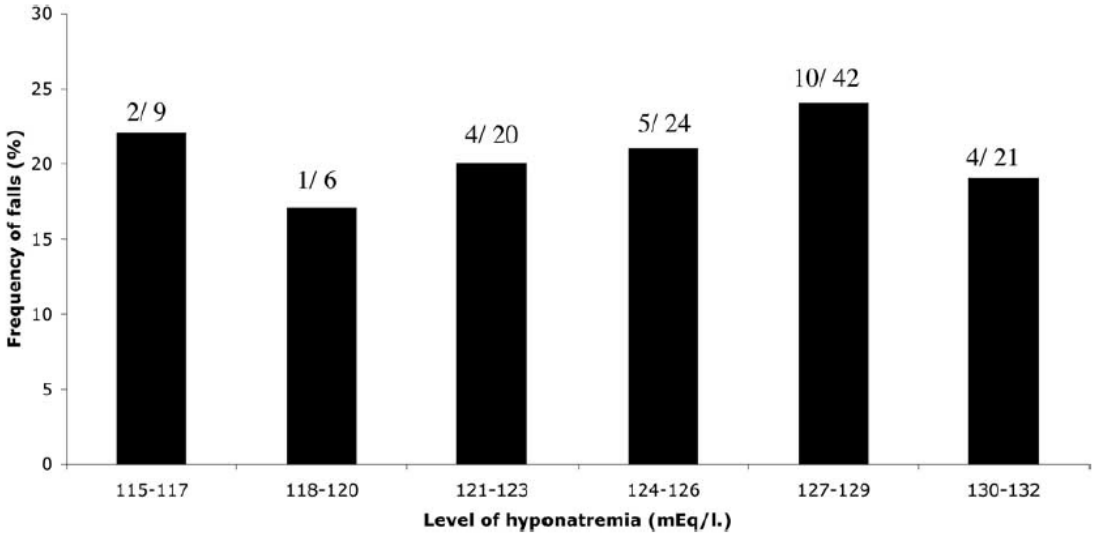


Figure 2 Distribution of the frequency (%) of falls according to the level of hyponatremia among 122 patients presenting with asymptomatic hyponatremia between 115 and 132 mEq/L. The numbers on top of bars are absolute number of falls (numbers on top of bars) per number of patients in subgroup of cohort. 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 → voir 2e étape

Osmolalité calculée = 2 x (natrémie+kaliémie) + glycémie (mg/dl)/18 + Urémie (mg/dl)/1,4

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

- adaptée : OsmU/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 : OsmU/OsmP > 1 : voir 3ème étape

3. Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement

augmenté (œdèmes cliniques) : excès d'eau et de Na (eau > 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 sévère
  - Hypocortisolémie

diminué (signes cliniques de déshydratation) : déficit en eau et Na (Na > eau) = déshydratation extracellulaire et hyponatrémie de déplétion → voir 3ème 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; sulfonylurées, 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 transsphenoidal pituitary surgery; a rare but treatable cause of rapidly progressive dementia, anti-LGI1 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, LGI1 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.

N Engl J Med 2023;389:1499-509.
DOI: 10.1056/NEJMcp2210411

Les 4 types de SIADH

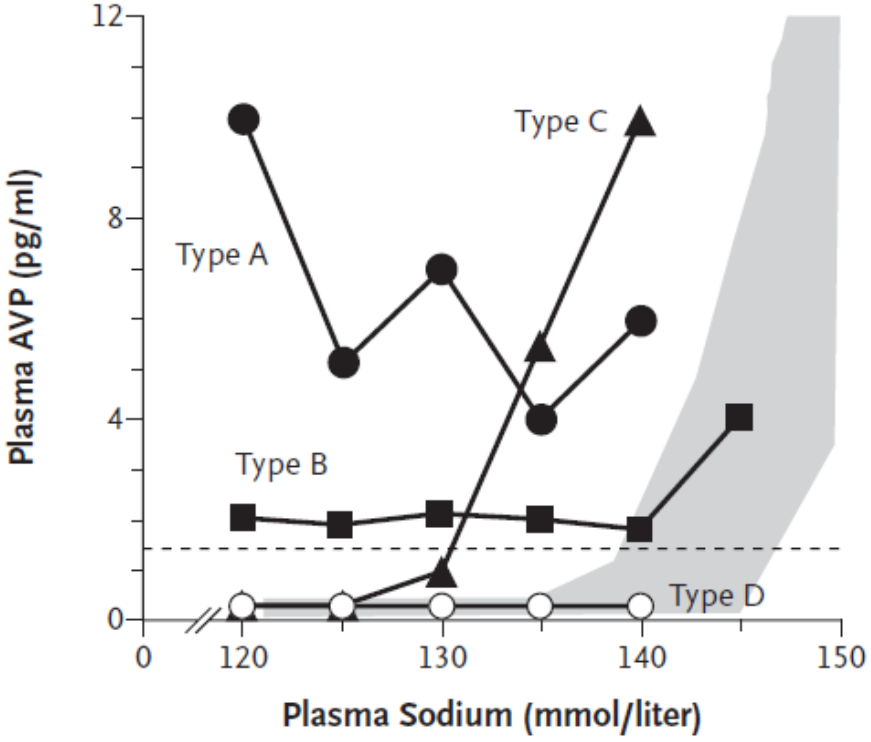


Figure 1. Types of the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD).

- 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.

- 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 hypoosmolalité.

	Diurèse appropriée		**Diurèse inappropriée**
	Hypervolémique (↑↑VEC[a];↓VSAE[b])	**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	↑	↑	↑ (↓[J])
Na	↓	↓	↓
Urée	NL[c]-↑	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[h]	> 30[k]
FE.Na[d] (%)	< 0.5	< 0.5	> 0.5[k]
FE.K[e] (%)	< 15 %	< 15 %	< 15 %
FE.urée[f] (%)	↓-NL (< 50)	↓-NL (< 50)	NL-↑
FE.acide urique[g] (%)	↓-NL (< 12 %)	↓-NL (< 12)[i]	> 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_2O Excrétion sodée rapide (ΔFE.Na t24hr-t0 > 0.5 %)

[a]VEC : volume extracellulaire ; [b]VSAE : volume sanguin artériel efficace ; [c]NL : Normal ; [d]FE.Na : fraction d'excrétion du sodium ; [e]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)) ; [f]FE.urée : fraction d'excrétion de l'urée ; [g]FE.acide urique : fraction d'excrétion de l'acide urique (<16 % chez les personnes âgées) ; [h]Sauf si la déplétion sodée est d'origine rénale ; [i]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) ; [j]L'ADH est basse dans le NSIAD ou le SIADH de type D ; [k]Si la prise de sel est normale.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 117-126
Doi : 10.30637/2022.21-064

4. Mesurer la natriurèse

- basse (< 10 mEq/l) :
  - pertes digestives : diarrhées, fistules, vomissements
  - pertes cutanées : brûlures, sudations
  - 3ème 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, hémorragie, 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 Brimioulle et al. [48]

Intensive Care Med (2014) 40:320–331
DOI 10.1007/s00134-014-3210-2

Une autre approche

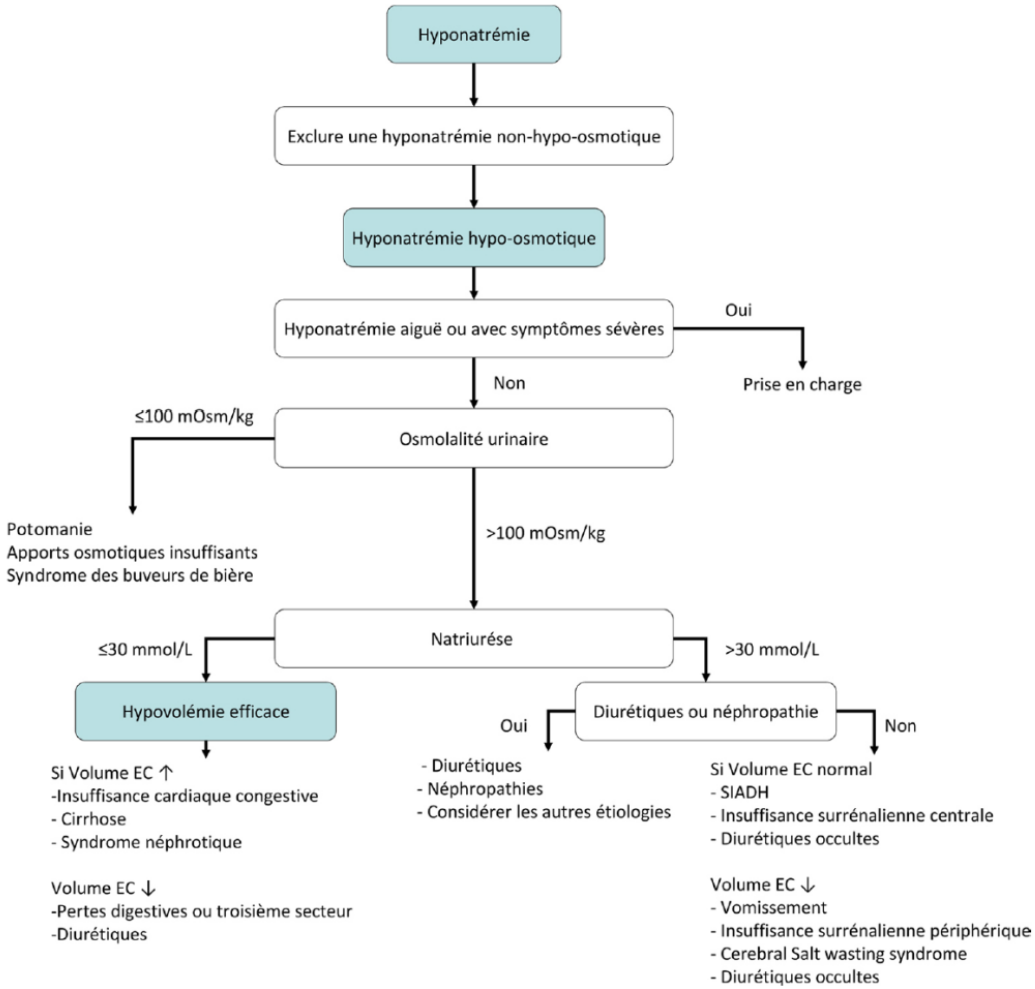


Fig. 1 Arbre diagnostique proposé par la conférence de consensus de 2014 et adapté de G. Spasovski et al. [4]. EC : extracellulaire ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Réanimation (2014) 23:638-644
DOI 10.1007/s13546-014-0930-9

Lavoisier

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, etopside, 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^2	1	6 days (2-day course)	Persistent hypernatriuresis	16
NSCLC, SCLC, Adenocarcinoma Nasopharynx	cDDP cDDP/FU cDDP/MMC	100–200 mg/m^2	7	2.7 months (2–4 months)	Oral natrium supplement always needed	31
Sarcoma	cDDP	15 mg/m^2/5 days	1	5 days (5th course), hypotension (4th course)	NA	36
Renal carcinoma	cDDT/CTA	120 mg	1			
Teratoma	BVP	20 mg/m^2/5 days	1	3 days (3-day course)	10 days	37
NSCLC	MVP	–	43%	–	–	38
Ovarian, NSCLC	PDCH PDCE	100 mg/m^2	3	1–3 days	7–16 days	41
Uterine adenocarcinoma	cDDP/Epi	50 mg/m^2	1	NA[1] (2-day course)	No recovery	48

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

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^2	1	2 days	3–4 days	4
NSCLC	cDDP/VDS	–	1	–	4 days	22[a]
Thymoma	cDDP	3 mg/kg	1	2 days	4 days	40
Ovarian/germ cell	cDDP/CTA	80 mg/m^2	2	2 days	NA	43
Ovarian	cDDP	145 mg	1	5 days (?)	NA	49
Glioblastoma	cDDP	35 mg/m^2/3 days	1	4 days	3 days	54

[a] In this case, VDS can also be incriminated

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

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-Methyleendioxymethamfetamine (MDMA, XTC)
Colonoscopy preparation
Cyclophosphamide (intravenous)
Oxytocin
Recently started desmopressin therapy
Recently started terlipressin, vasopressin

Intensive Care Med (2014) 40:320–331
DOI 10.1007/s00134-014-3210-2

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.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 117-126
Doi : 10.30637/2022.21-064

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)[17].
- 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).

- ΔSNa doit rester inférieur à 10-12 mmol/24 h.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 117-126
Doi : 10.30637/2022.21-064

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^{R} : 1 amp. s.c.)
- évaluation de l'excès d'eau : 60 % x poids du corps x (natrémie observée/140)

Myélinolyse centrale du pont

J Neurol (1999) 246 : 700–705
© Steinkopff Verlag 1999

- Délai de survenue: 1à 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

SYMPTOMATIQUE

↓

CORRECTION RAPIDE MAIS LIMITEE

- Perfusion de bolus de 100-150 ml de NaCl 3 % répétée toutes les 10 à 20 minutes si pas d'amélioration (ΔSNa de 5 mmol/1 h est suffisant pour diminuer la pression intracrânienne).

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 ΔSNa/24h excessif, administrer sous DDAVP (5-10 µg 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, éthylisme, 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

N Engl J Med 2023;389:1499-509.
DOI: 10.1056/NEJMcp2210411

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

DISORDERS OF FLUIDS AND ELECTROLYTES
Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

Vasopressin Antagonists

Tomas Berl, M.D.

AMPLE 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.

N Engl J Med 2015;372:2207-16.
DOI: 10.1056/NEJMra1403672
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

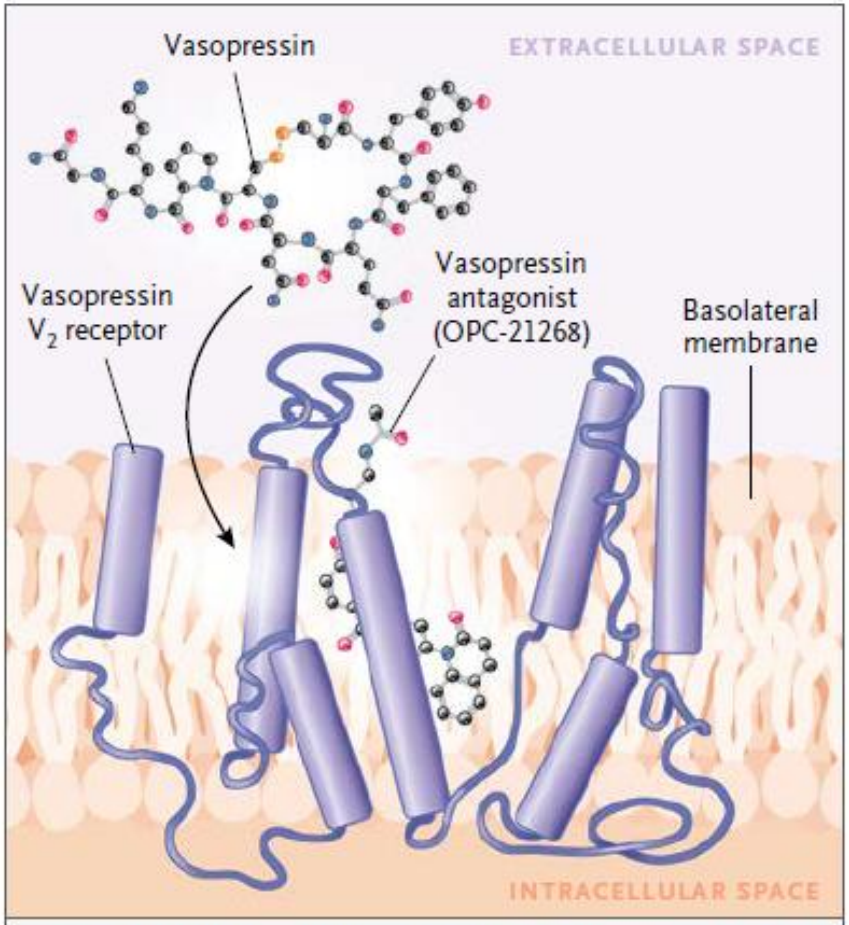


Figure 1. Binding of Vasopressin to Its Receptor and Location of Antagonist.

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.[22]

N Engl J Med 2015;372:2207-16.
DOI: 10.1056/NEJMra1403672

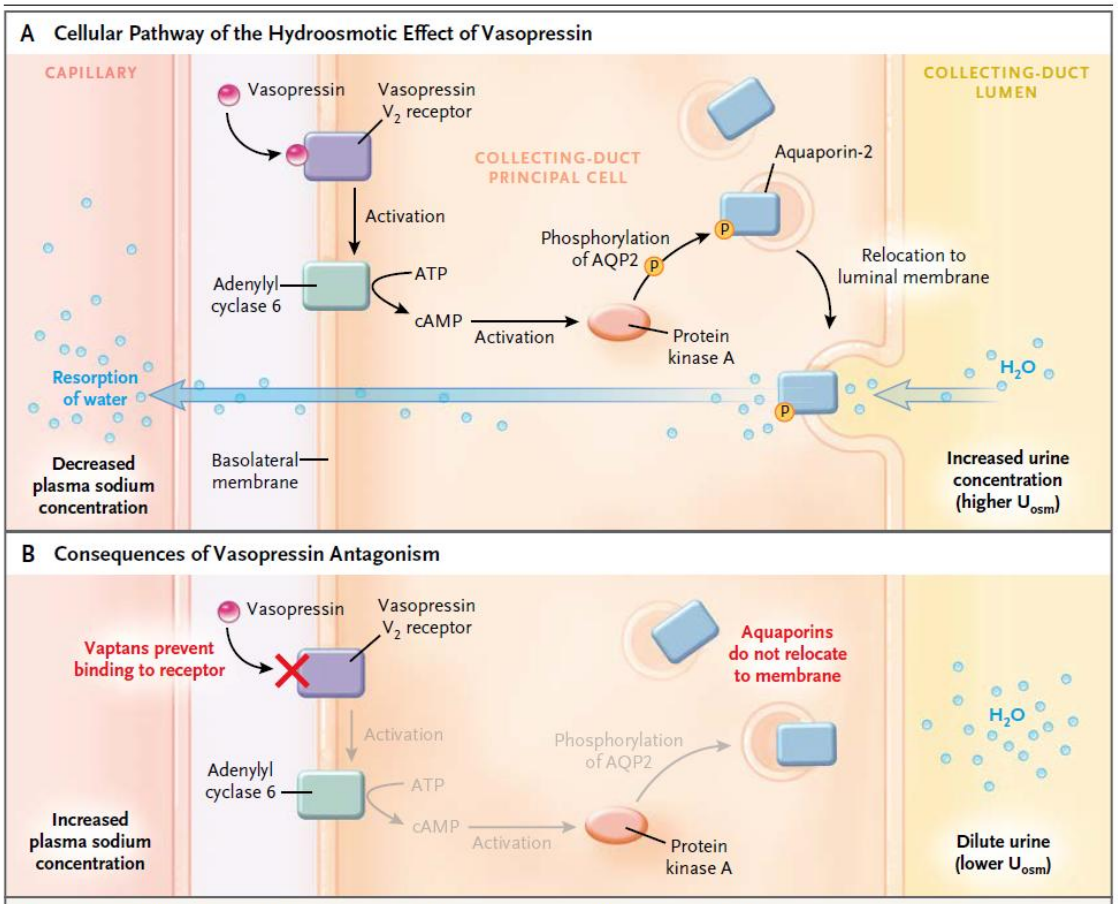


Figure 2. Cellular Effects of Vasopressin and Consequences of Vasopressin Antagonism.

Panel A shows the cellular pathway of the hydroosmotic effect of vasopressin. The binding of the hormone to the V_2 receptor on the basolateral membrane of the principal cell of the collecting duct activates adenylyl cyclase and generates cyclic AMP (cAMP) from adenosine triphosphate (ATP). In turn, cAMP activates protein kinase A, which phosphorylates aquaporin water channels (AQP2) and induces them to relocate to the luminal membrane. This promotes the reabsorption of water from tubular fluid to blood, rendering the tubular fluid more concentrated (increased osmolality). Panel B shows the consequences of vasopressin antagonism. In the presence of a vasopressin antagonist, the signaling pathway that is described in Panel A is not activated. As a consequence, the water permeability of the cell remains high and water is not reabsorbed, causing the excretion of dilute urine (decreased osmolality) and thereby increasing the level of sodium in the blood compartment.

N Engl J Med 2015;372:2207-16.
DOI: 10.1056/NEJMra1403672

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

Variable	Conivaptan	Tolvaptan
Inhibitory constant of vasopressin antagonist*		
V_1 receptor — nM	6.3	12.3
V_2 receptor — nM	1.1	0.4
V_2:V_1 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.[25] and Yamamura et al.[26] The inhibitory constant (Ki) is the inhibitor level that produces half the maximal rate, so a smaller Ki value indicates a more potent inhibitor.

† Data are adapted from Costello-Boerrigter et al.[27]

N Engl J Med 2015;372:2207-16.
DOI: 10.1056/NEJMra1403672

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

Hyponatremia Classification	Expert Panel Recommendation*	European Clinical Practice Guideline†
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.[53]

† Data are adapted from Spasovski et al.[32] 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.

N Engl J Med 2015;372:2207-16.
DOI: 10.1056/NEJMra1403672

Hypernatrémies

Déshydratation : un diagnostic difficile

Des signes cliniques peu sensibles et peu spécifiques. Divers signes cliniques sont classiquement associés à une déshydratation, notamment : soif ; diminution du volume urinaire ; persistance du pli cutané* ; sécheresse des muqueuses et des aisselles ; fatigue extrême ; confusion ; tachycardie ; hypotension artérielle ; fièvre (1à5,7,12). Chez les personnes âgées, ces signes semblent peu sensibles et peu spécifiques (3,5,6).

Signes de gravité. Certains signes cliniques semblent être associés à une déshydratation majeure : l'apparition récente d'une confusion ou de difficultés d'élocution, des orbites creusées, une sécheresse de la muqueuse buccale observée au niveau du sillon gingivolabial ou sous la langue (15).

En l'absence de ces signes, et en l'absence de signe de collapsus cardiovasculaire, il paraît acceptable de considérer que la déshydratation est modérée et d'envisager la réhydratation à domicile ou en institution.

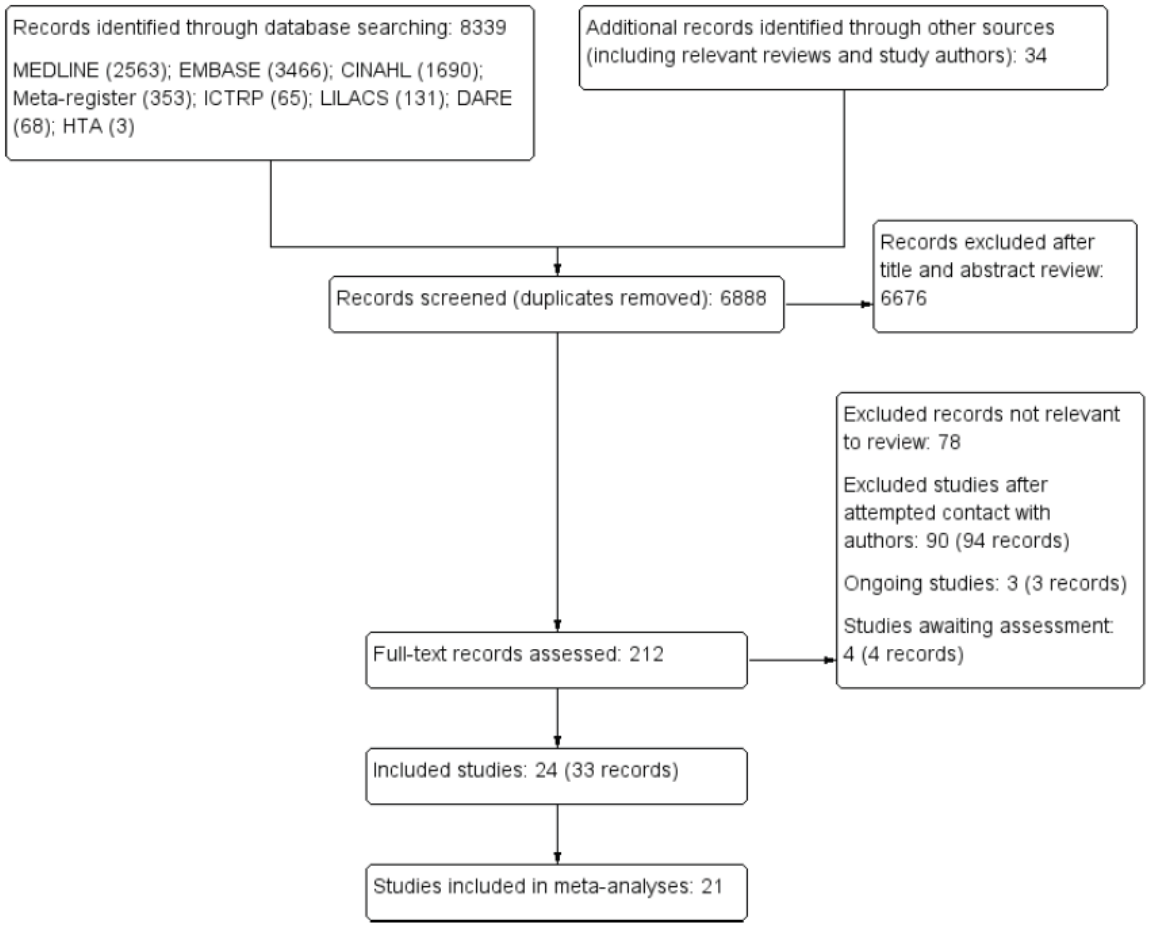
Cochrane Library

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, Mentes 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

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 proditémie 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, 3ème espace, tumeur villeuse
  - cutanées : fièvre
- pertes rénales : natriurie > 20 mEq/l
  - insuffisance rénale chronique (atteinte interstitielle)
  - stade polyurique des levées d'obstacle et de nécroses tubulaires aigües
  - 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 (Na ≤ 135 mmol/l)
- 0,6% : hyponatrémie critique (≤ 120 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.

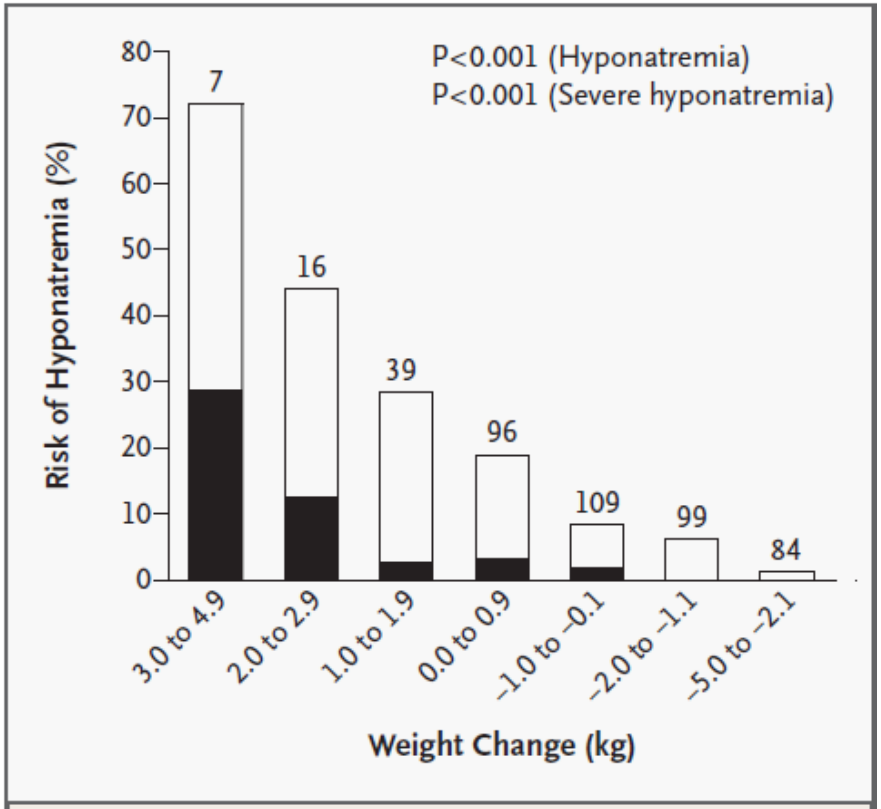


Figure 1. Risk of Hyponatremia and Severe Hyponatremia According to Weight Change among Runners in the 2002 Boston Marathon.

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, ≤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, ≤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 osm > 1, natriurèse < 10 mEq/l
- pertes rénales (diurèse osmotique, hypercalcémie) : U/Posm = 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 osm > 1
- pertes rénales (diabète insipide central ou néphrogénique comme par hypercalcémie ou traitement à l'amphotéricine B) : U/P 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

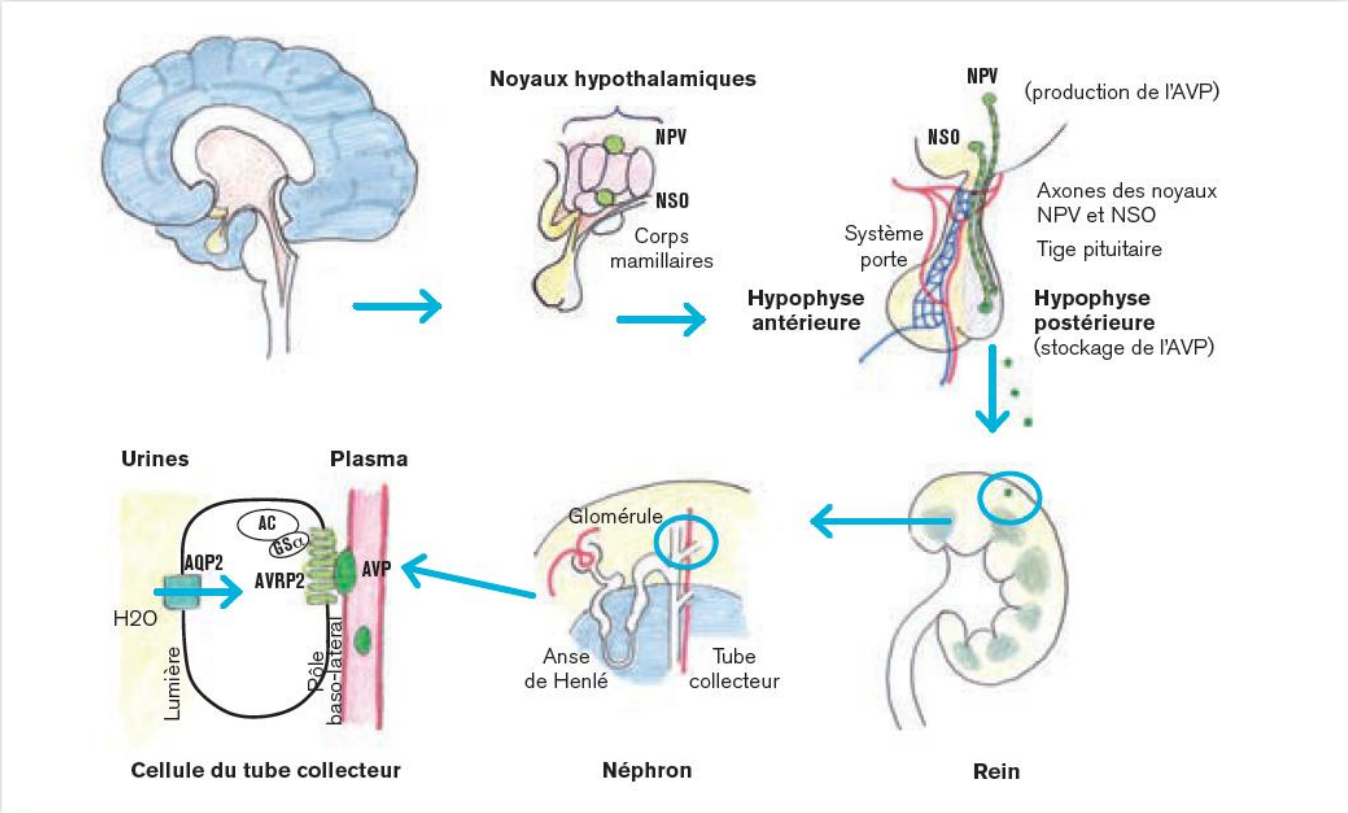
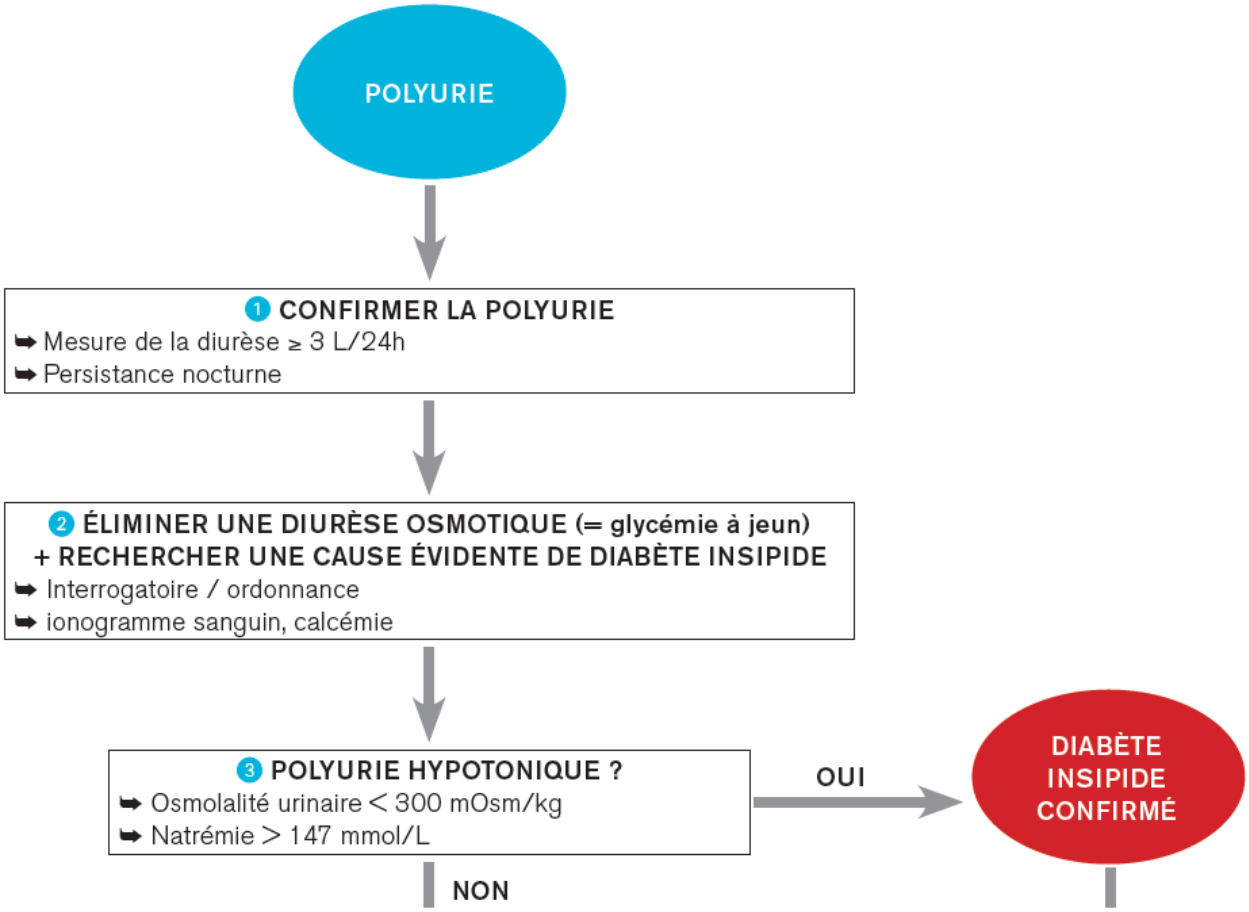
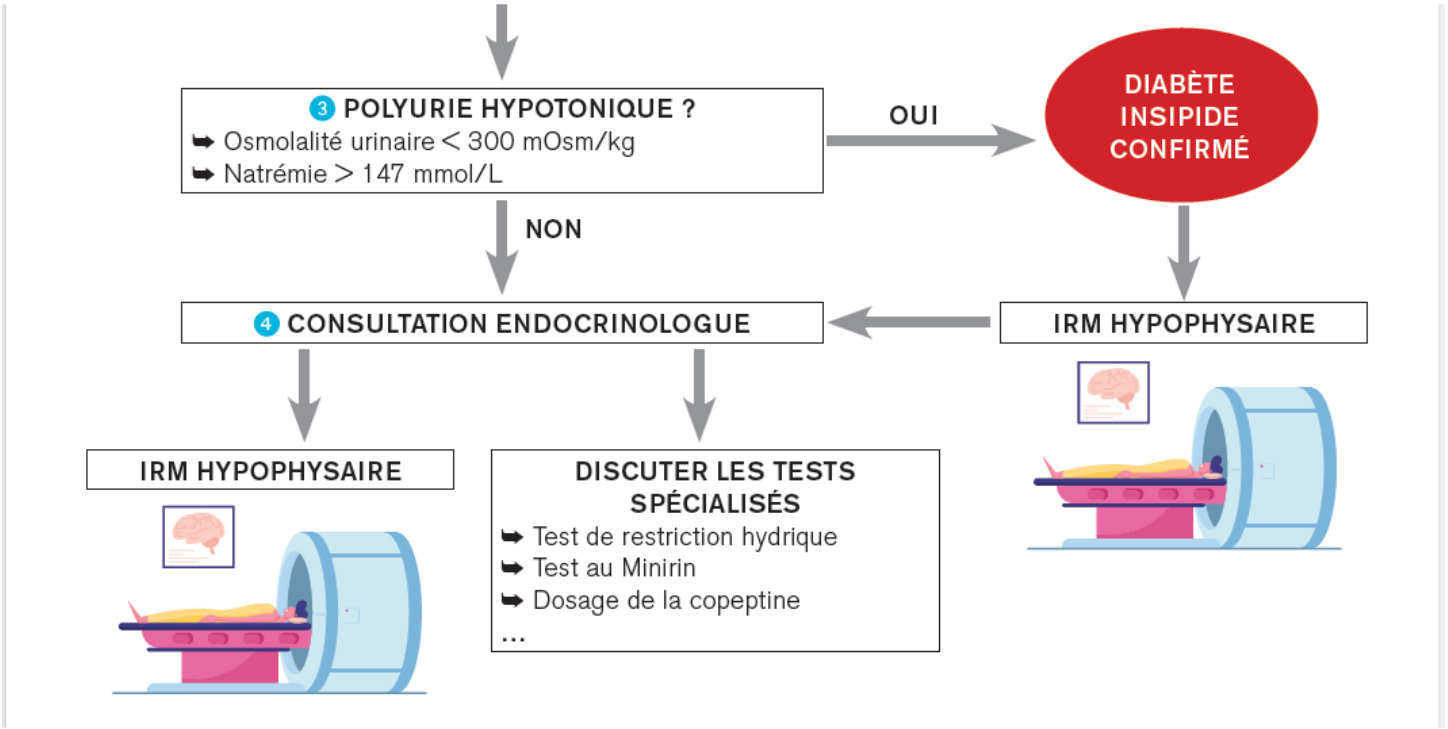


Figure 1. Schéma simplifié de la sécrétion de vasopressine et de ses cibles physiologiques. AVP : vasopressine, AVPR2 : récepteur 2 de la vasopressine arginine, AQP2 : aquaporine 2, AC : adényl-cyclase, GSα: sous-unité alpha de la protéine G, H_2O : eau, NPV : noyau paraventriculaire, NSO : noyau supraoptique.


POLYURIE
1 CONFIRMER LA POLYURIE
➥ Mesure de la diurèse ≥ 3 L/24h
➥ Persistance nocturne
2 ÉLIMINER UNE DIURÈSE OSMOTIQUE (= glycémie à jeun)
+ RECHERCHER UNE CAUSE ÉVIDENTE DE DIABÈTE INSIPIDE
➥ Interrogatoire / ordonnance
➥ ionogramme sanguin, calcémie
3 POLYURIE HYPOTONIQUE ?
➥ Osmolalité urinaire < 300 mOsm/kg
➥ Natrémie > 147 mmol/L
OUI
DIABÈTE INSIPIDE CONFIRMÉ
NON


3 POLYURIE HYPOTONIQUE ?
➥ Osmolalité urinaire < 300 mOsm/kg
➥ Natrémie > 147 mmol/L
OUI
DIABÈTE INSIPIDE CONFIRMÉ
NON
4 CONSULTATION ENDOCRINOLOGUE
IRM HYPOPHYSAIRE
IRM HYPOPHYSAIRE
DISCUTER LES TESTS SPÉCIALISÉS
➥ Test de restriction hydrique
➥ Test au Minirin
➥ Dosage de la copeptine
...

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 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_2–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 $NaHCO_3$ 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

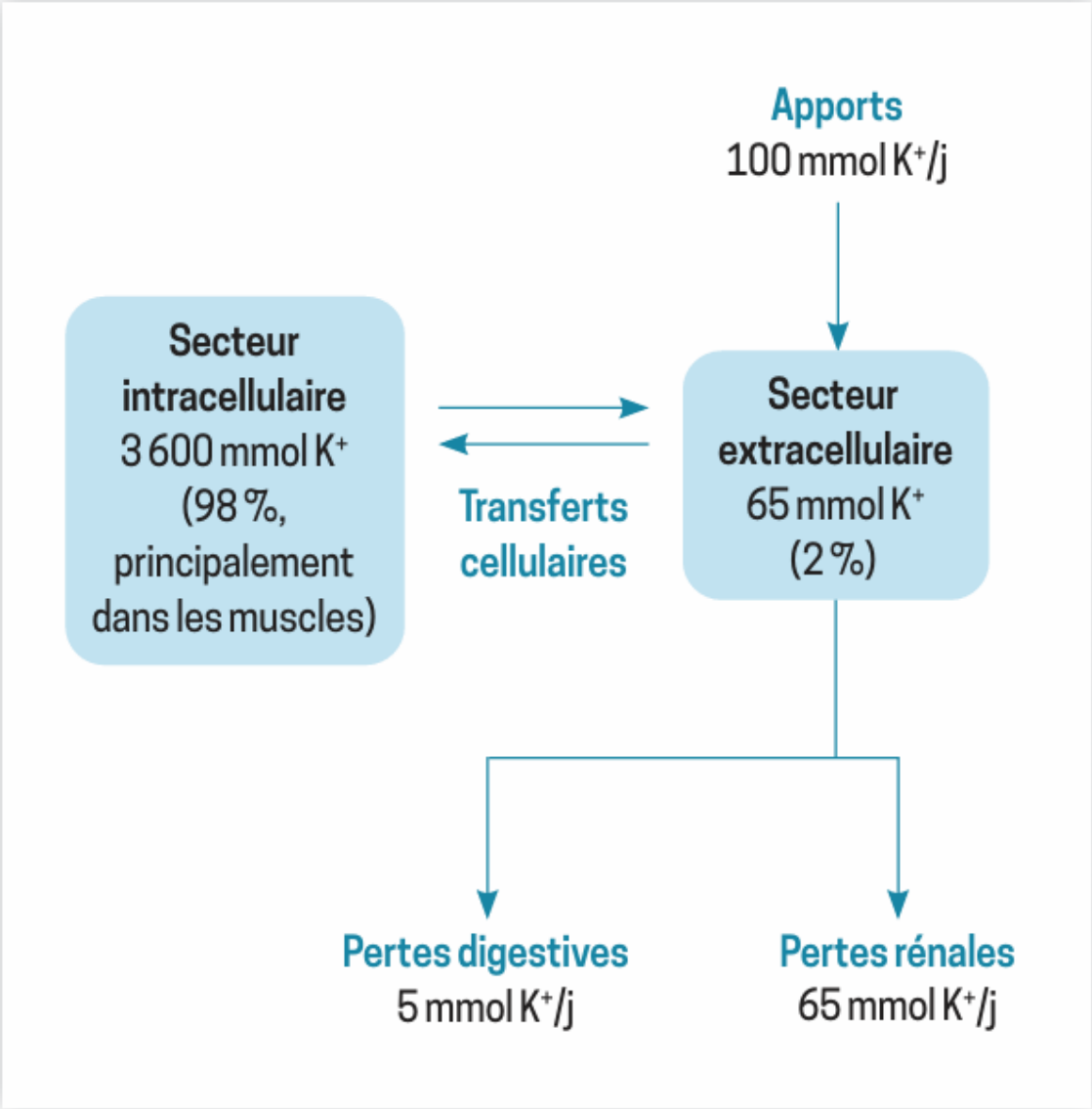


Figure 1. Distribution du potassium dans l'organisme.

Définition

Hypokaliémie si K+ < 3,5 mmol/L

- légère (souvent asymptomatique) : K+ entre 3 et 3,4 mmol/L
- moyenne : K+ entre 2,5 et 2,9 mmol/L
- sévère : K+ < 2,5 mmol/L

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+)

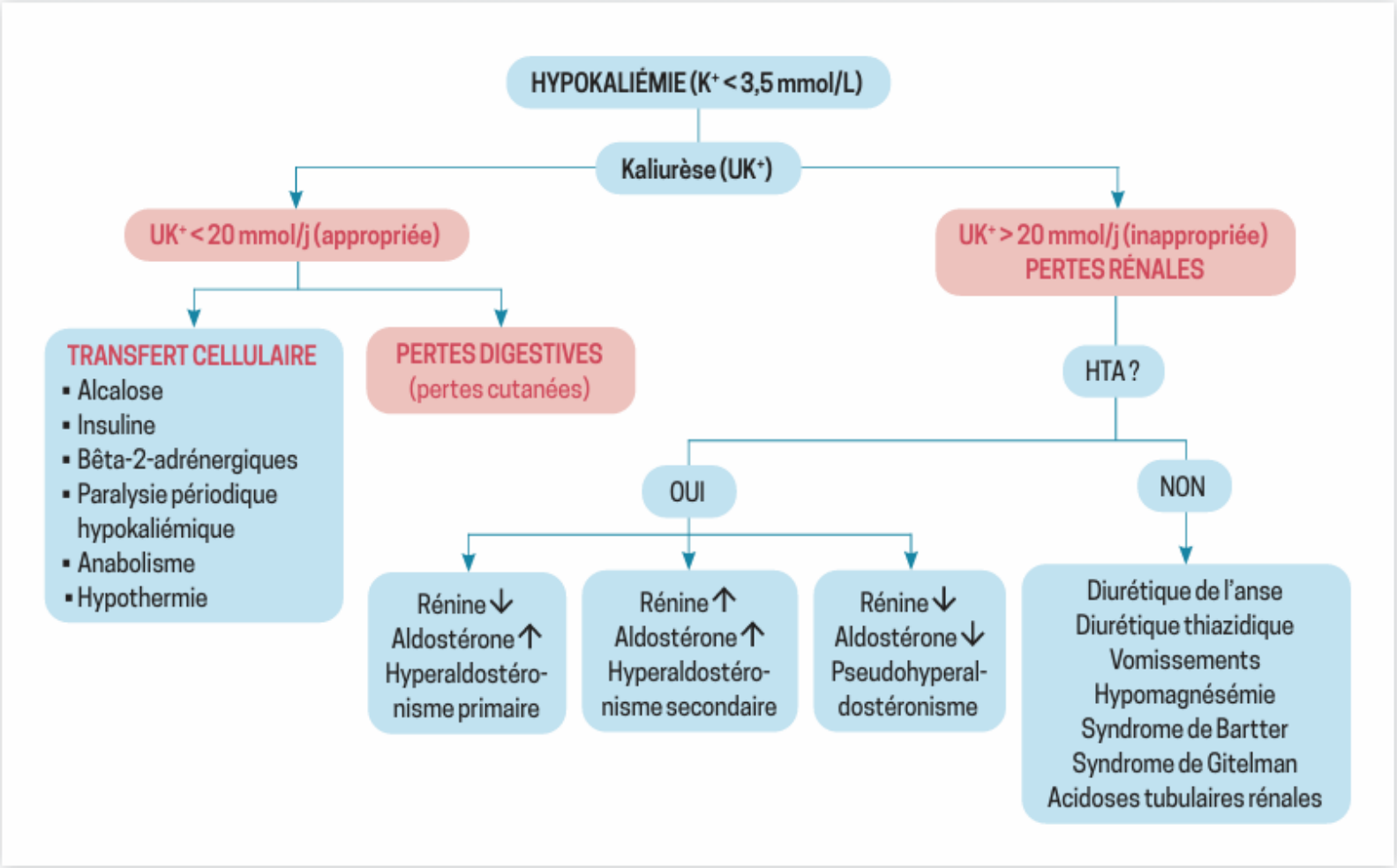


Figure 2. Démarche diagnostique devant une hypokaliémie.

défaut génétique du transport de sodium dans l'anse de Henle (syndrome de Bartter) ou dans le tube contourné distal (syndrome de Gitelman)

Hyperaldostéronisme

- primaire (rénine plasmatique basse, aldostérone plasmatique augmentée) : adénome de Conn, hyperplasie bilatérale des surrénales
- secondaire (rénine et aldostérone plasmatiques augmentées) : sténose d'une artère rénale, HTA maligne, infarctus rénal, tumeur à rénine
- pseudohyperaldostéronisme (rénine et aldostérone plasmatiques basses) : excès de glucocorticoïdes (syndrome de Cushing, exposition aux corticoïdes), intoxication à l'acide glycyrrhizique (réglisse, pastis sans alcool), rares causes génétiques

Vipome

TABLEAU

Tumeurs neuro-endocrines du pancréas
Caractéristiques épidémiologiques et sémiologiques

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

* *Rapportée à la population française*
** *Syndrome de Zollinger-Ellison*
*** *Rarement utile en pratique*

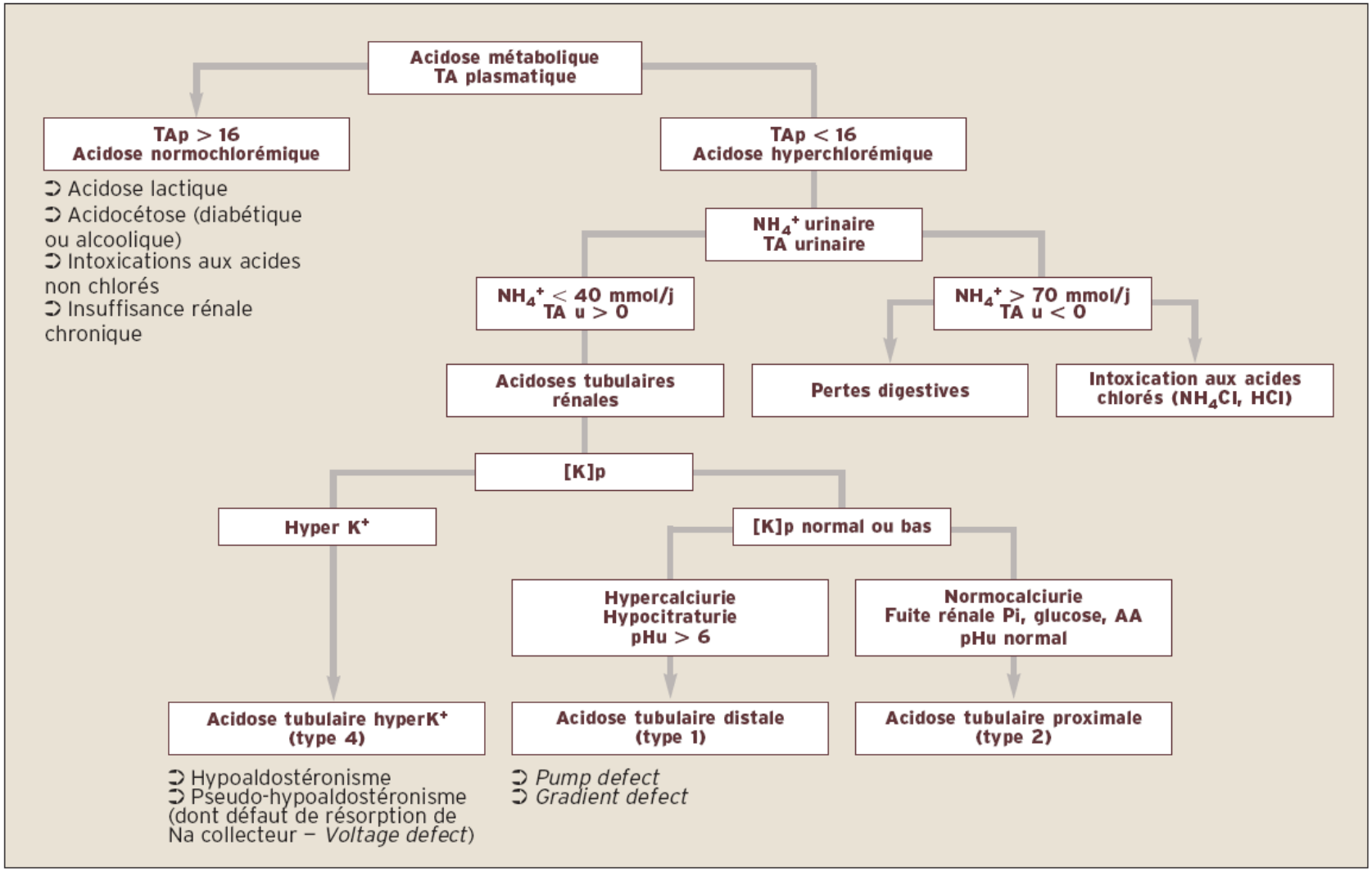


Figure 3 Démarche diagnostique mécanistique de l'acidose métabolique.

$$TA\ u = Na^+ + K^+ - Cl^-.$$

Tableau 2 Principales causes d'acidoses tubulaires distales (AT1)

Maladies systémiques
- Maladie de Sjögren (AT1 → AT2)
- Sarcoïdose
- Drépanocytose

Maladies génétiques
- H^+ ATPase avec surdité (AR)
- Ovalocytose héréditaire (AD)

Toxiques
- Amphotéricine B

Néphropathie
- Uropathies obstructives
- Néphrocalcinose
- Autres néphropathies interstitielles

conséquence de l'incapacité du rein à abaisser le pH urinaire dans le canal collecteur (pHu à jeun > 6)

- associées à une hypokaliémie (ce qui est inhabituel en présence d'une acidose profonde), à une hypercalciurie et à une hypocitraturie.
- avec risque lithiasique majeur.

Tableau 1 Principales causes d'acidoses tubulaires proximales (AT2)

Maladies systémiques

- Myélome à chaînes légères
- Hyperparathyroïdie primitive
- Maladie de Sjögren (atteinte distale plus fréquente)

Maladies génétiques

- Cystinose (AR)
- Maladie de Wilson (AR)
- Ostéopétrose par mutation du gène *ACII* (AR)

Toxiques

- Chimiothérapie par Ifosfamide
- Métaux lourds (Pb, Cu, Hg)
- Inhibiteur de l'AC (acétazolamide)
- Ténofovir

par atteinte primitive des transports proximaux d'origine génétique, ou secondaire

- conséquence d'une anomalie de réabsorption des bicarbonates dans le tube contourné proximal.
- principal élément : association variable avec une atteinte d'autres transports proximaux, pouvant réaliser au maximum un syndrome de Fanconi (diabète phospho-gluco-aminé).
- tendance à l'hypokaliémie

Tableau 3 Principales causes d'acidoses tubulaires distales de type 4 (AT1)

Hypoaldostéronisme « primaire » (rénine élevée)

Insuffisance surrénalienne
- Tuberculose
- Auto-immune
- Amylose
- Blocs enzymatiques (21OHase, 11OHase, 17OHase)

Toxiques
- IEC et ARA II
- Héparine

Hypoaldostéronisme secondaire (rénine basse)

Maladies génétiques
- Syndrome de Gordon (AD)

Maladies systémiques
- HIV
- Diabète

Toxiques
- Bêtabloquants
- AINS et Coxib
- Inhibiteurs de la calcineurine

Pseudohypoaldostéronisme (rénine et aldostérone élevées)

Maladies génétiques
- PHA de type 1a par mutation inhibitrice de ENaC (AR)
- PHA de type 1b par mutation inhibitrice de MR (AD)

Toxiques
- Antialdostérone (Aldactone)
- Amiloride
- Inhibiteurs de la calcineurine
- Bactrim

conséquence d'une anomalie de l'effet rénal de l'aldostérone

- associée à une hyperkaliémie
- en rapport à la fois avec une diminution de la sécrétion distale d'H+, hormono-dépendante, et avec une inhibition de la synthèse rénale de NH3 par l'hyperkaliémie.

Traitement

- équivalence à connaître : 1 g KCl = 13 mEq K
- arrêt des traitements hypokaliémiants et des éventuels digitaliques
- si hypokaliémie asymptomatique modérée (> 2 mEq/l) : apports per os
- si hypokaliémie symptomatique (troubles ECG, troubles fonctionnels) ou profonde (< 2mEq/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 $MgCl_2$ ou $MgSO_4$ 2 à 3 g i.v. en 30 min puis 1g/h pendant 12 à 24 h

Hyperkaliémies

Définition

- K + > 5 mmol/l : faire ECG
- menaçante si > 6 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, HCO3, gazométrie artérielle, CPK, sGOT, LDH, ionogramme urinaire
- en médecine interne générale :
  - insuffisance rénale
  - insuffisance surrénalienne aiguë
  - diurétiques épargneurs de K+
  - hypoaldostéronismes (! IEC, AINS)
  - apport excessif de K+
  - acidoses métaboliques
  - rhabdomyolyse
  - diabète insulinoprive
  - intoxication digitalique sévère
- en oncologie :
  - lyse tumorale
  - cyclosporine
  - microangiopathie thrombotique (MMC, intensification, greffe)

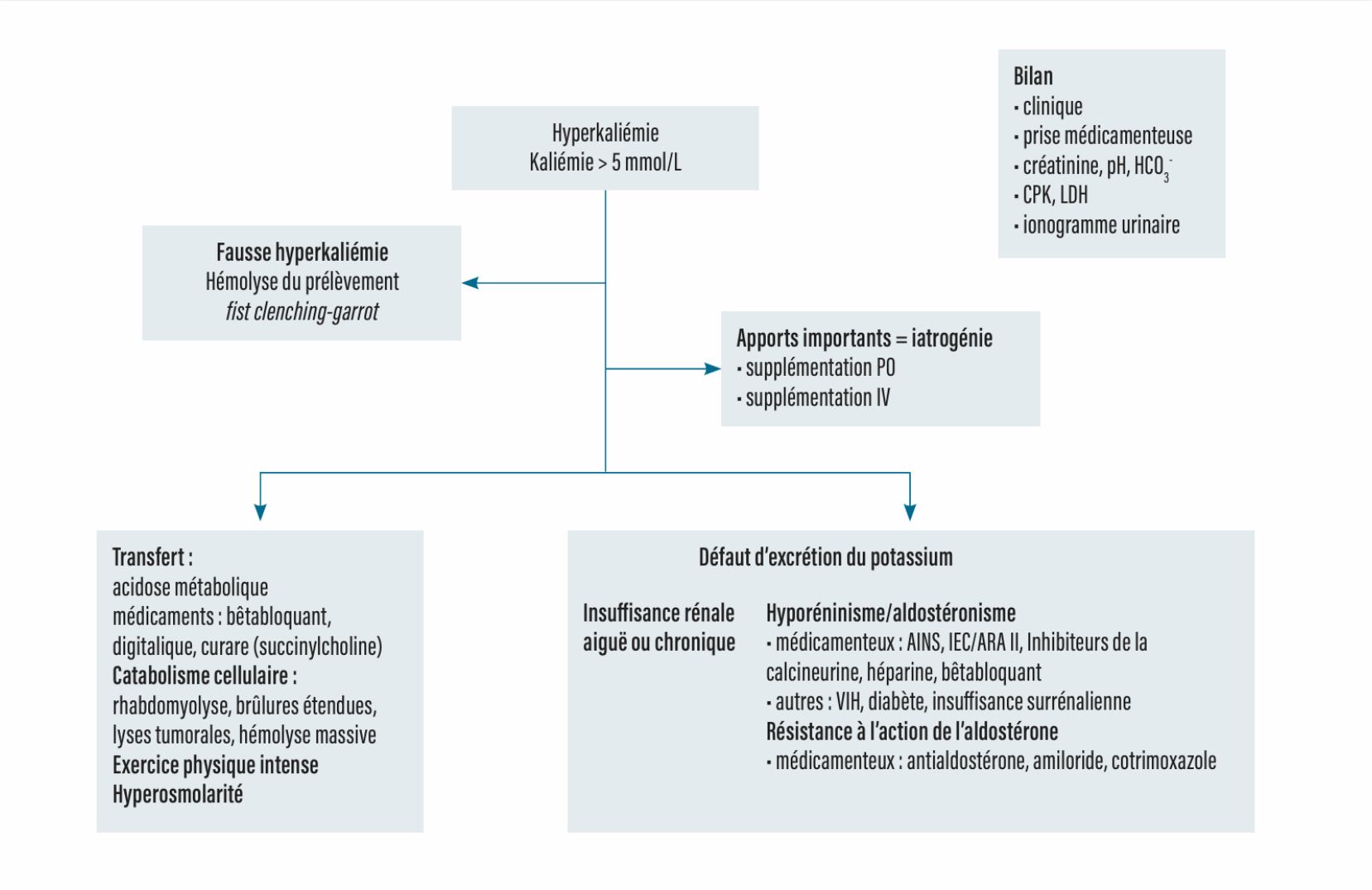


Figure 3. Algorithme diagnostique devant une hyperkaliémie. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CPK : créatine phosphokinase ; HCO_3^- : bicarbonate ou hydrogénocarbonate ; IEC/ARA II : inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ; IV : par voie intraveineuse ; LDH : lactatedéshydrogénase ; PO : *per os* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Traitement

- arrêt apport K+ et traitement hyperkaliémiant
- si K+ > 5 mmol/l: Kayexalate^{R} 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)
    ° <u>ou</u> 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^{R} en 30 min. : efficace en 15 à 30 min (durée 4 à 6 h)
    ° à 10 % + 10 U Actrapid^{R} en 30 min : mêmes délais mais moins efficace
  - en cas d'échec : épuration extrarénale

Tableau 2 Thérapeutiques disponibles dans l'hyperkaliémie

Agents et posologies	Délai d'action	Durée d'action	Delta K^+ (60 min) en mmol/l
Gluconate de calcium 1 ampoule de 10 % (1 g) IVL à répéter si besoin	1–3 min	30–60 min	0
Lactate de sodium molaire Flacon à 11,3 %, 100 à 250 ml en 15-30 min à renouveler si besoin sans dépasser 750 ml	5 min	30–60 min	0
Chlorure de magnésium Bolus de 4 g IV sur 60 secondes puis 10 g IVSE les 24e heures	5 min	–	0
Insuline-Glucose* 10 UI + G10 % 500 ml en IVL en 15 min ou bolus de 0,15 UI/kg IV puis 0,1 UI/kg par heure pour l'hyperkaliémie hyperglycémique du dialysé	15–60 min	4–6 h	0,65–1
Bêta-2 agonistes 20 mg en nébulisation ou 4 µg/kg en IV sur 20 min	30 min	2–4 h	0,8–1,4
Hémodialyse intermittente Q_b = 300 ml/min, Q_d = 500 ml/min, K^+_d = 2 mmol/l	10 min	2–3 h	1,2–1,5 (selon bains)
Polystyrène de sodium 30 g	4 h	24 h	ND
Silicate de zirconium 10 g	4 h	24 h	0,7

Q_b : débit sanguin ; Q_d : débit du dialysat ; K^+_d : concentration du potassium dans le dialysat.

*La thérapeutique par « G30 %, 30UI en 30 min IVL » n'est validée par aucune étude clinique et s'associe à une hyperglycémie donnant lieu à un hyperosmolalité extracellulaire limitant le transfert de K+ vers l'intracellulaire. Il existe aussi un risque de nécrose cutanée si le G30 % est passé sur une voie périphérique. Au-delà de 16 UI d'insuline, on n'observe pas d'effet hypokaliémiant supplémentaire chez un sujet normal de 70 kg.

Réanimation (2015) 24:688-712
DOI 10.1007/s13546-015-1125-8

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

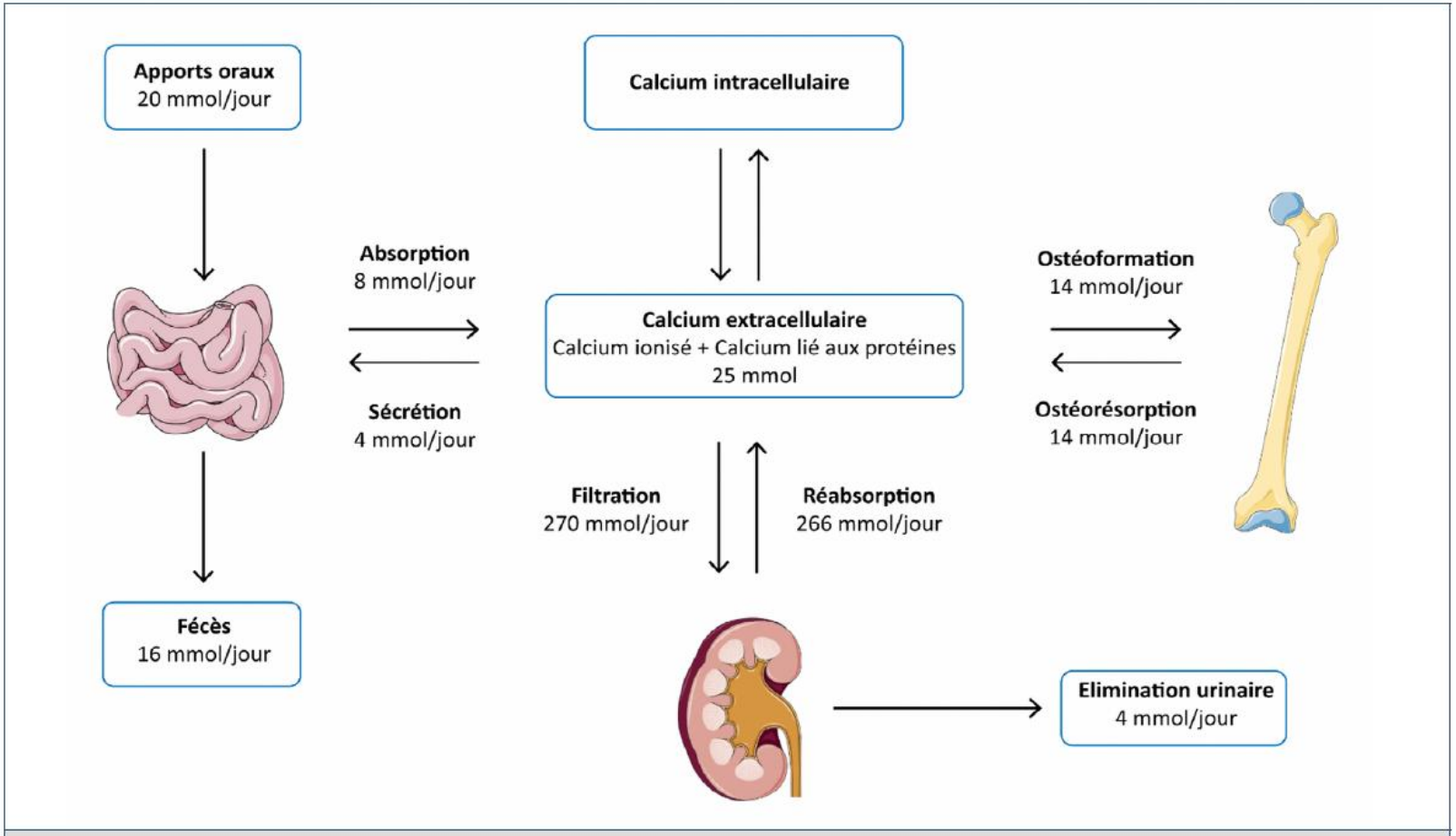


Figure 1 - Homéostasie du calcium

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

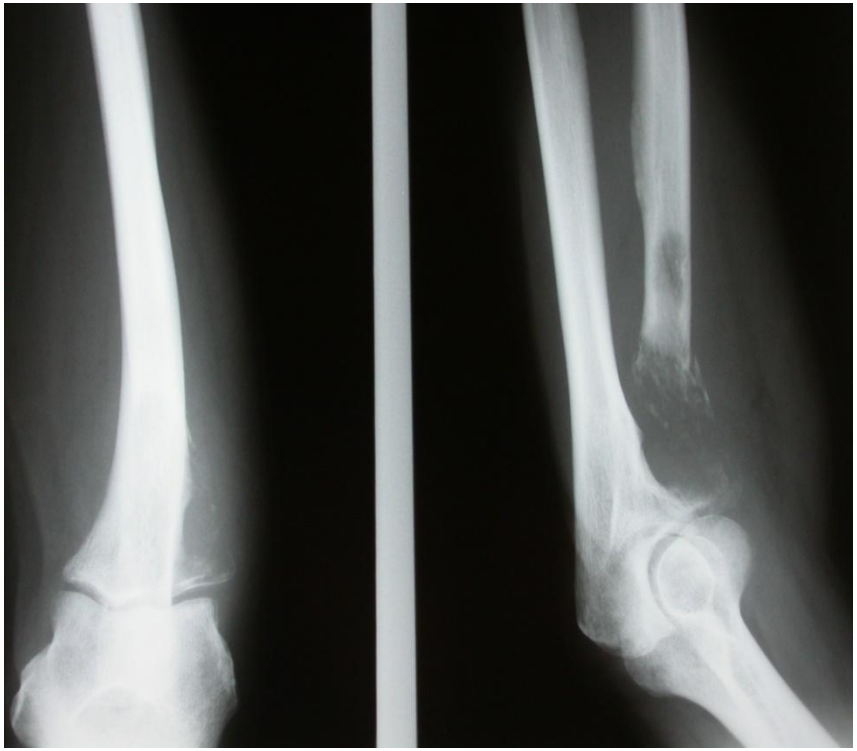
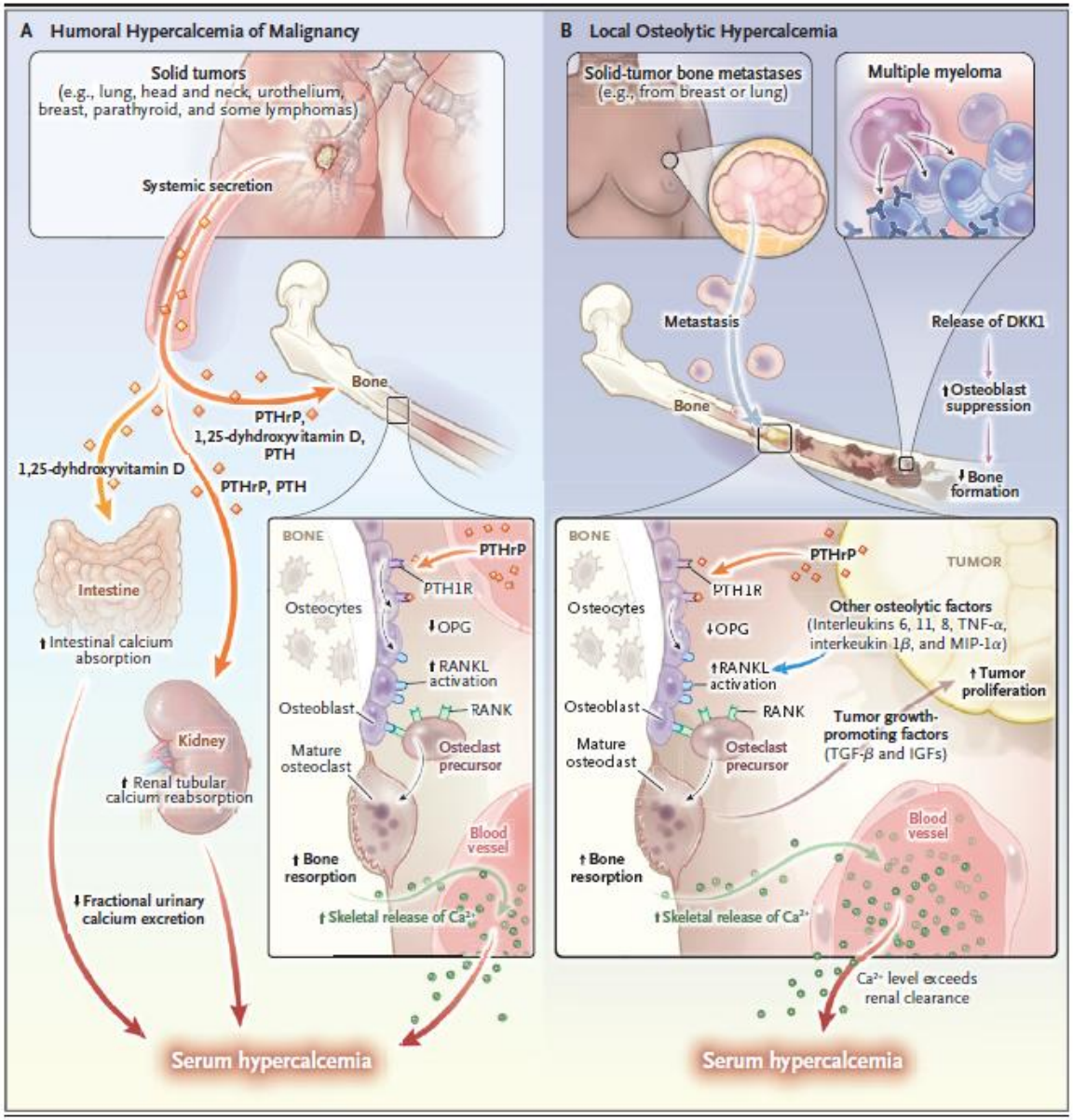


Tableau 3 - Mécanismes spécifiques de l'HCM liés aux cancers

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

Méd. Intensive Réa. 30(1):31-42
DOI : 10.37051/mir-00050



N Engl J Med 2022;386:1443-51.
DOI: 10.1056/NEJMcp2113128

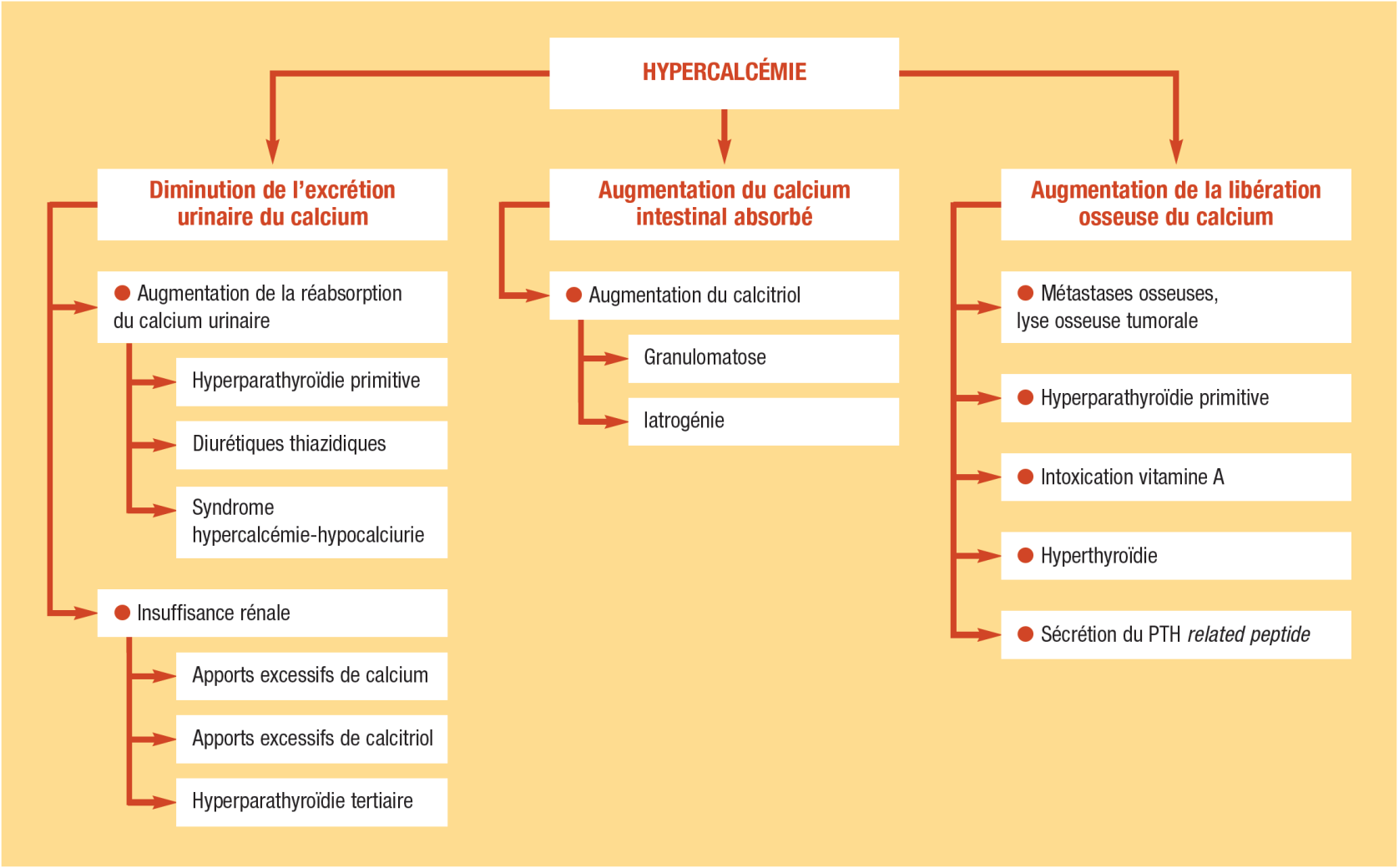


FIGURE **Mécanismes physiopathologiques de l'hypercalcémie.**

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

TABLEAU 1

Profil biologique des hypercalcémies en fonction de leur cause

Hypercalcémies	Malignes ou myélome	Hypercalcémie paranéoplasique	Hyperparathyroïdie primitive	Granulomatoses Intoxication vitamine D
Calcémie	↑	↑	↑	↑
Phosphatémie	N ou ↑	N ou ↑	↓	↑
Calciurie	↑	↑	↑	↑
PTH (parathormone)	↓	↓	↑	↓
PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*)	N ou ↑	↑	N	N
1-25-(OH) $_2$D*	↓	↓	↑	↑ 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, bérylliose • Iatrogène – Diurétiques thiazidiques – Lithium – Syndrome des buveurs de lait – Vitamine A • Autres – Hypercalcémie hypocalciurique familiale – Immobilisation prolongée

DOI : 10.37051/mir-00050

TABLEAU 2

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 hypercalcémiants 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[1,2], B. Couturier[3], E. Cogan[3] et F. Vandergheynst[3]
[1]Service d'Ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, [2]Service d'Ophtalmologie, CHU Brugmann, [3]Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 87-92 - doi:10.30637/2018.17-044

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

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

Hypocalcémie

- calcémie totale < 2,2 mmol/L
  - tenir compte de l'albuminémie : calcium corrigé = (40 – albumine) × 0,025 + Ca total (mmol/L)
- calcémie ionisée <1,15 mmol/L

Manifestations cliniques

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

TABLEAU. TABLEAU CLINIQUE DE L'HYPOCALCÉMIE		
Installation aiguë	**Manifestations neuromusculaires** - signe de Chvostek (contraction des muscles du visage, notamment de la partie médiane et latérale de la lèvre supérieure, après percussion du nerf facial au niveau de la pommette) - crampes - spasmes laryngés et bronchiques - signe de Trousseau (déclenchement d'un spasme carpien [main d'accoucheur] en réduisant l'apport sanguin dans la main au moyen d'un garrot ou d'un tensiomètre [gonflé à une pression supérieure à 20 mmHg de la pression artérielle systolique] appliqué au niveau de l'avant-bras durant 3 minutes) - paresthésies distales	**Manifestions cardiaques** - allongement du QT - troubles du rythme - hypotension artérielle - insuffisance cardiaque
Installation chronique	Xérose cutanée Syndrome extrapyramidal Démence Cataracte sous-capsulaire (Calcification des noyaux gris centraux)	

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

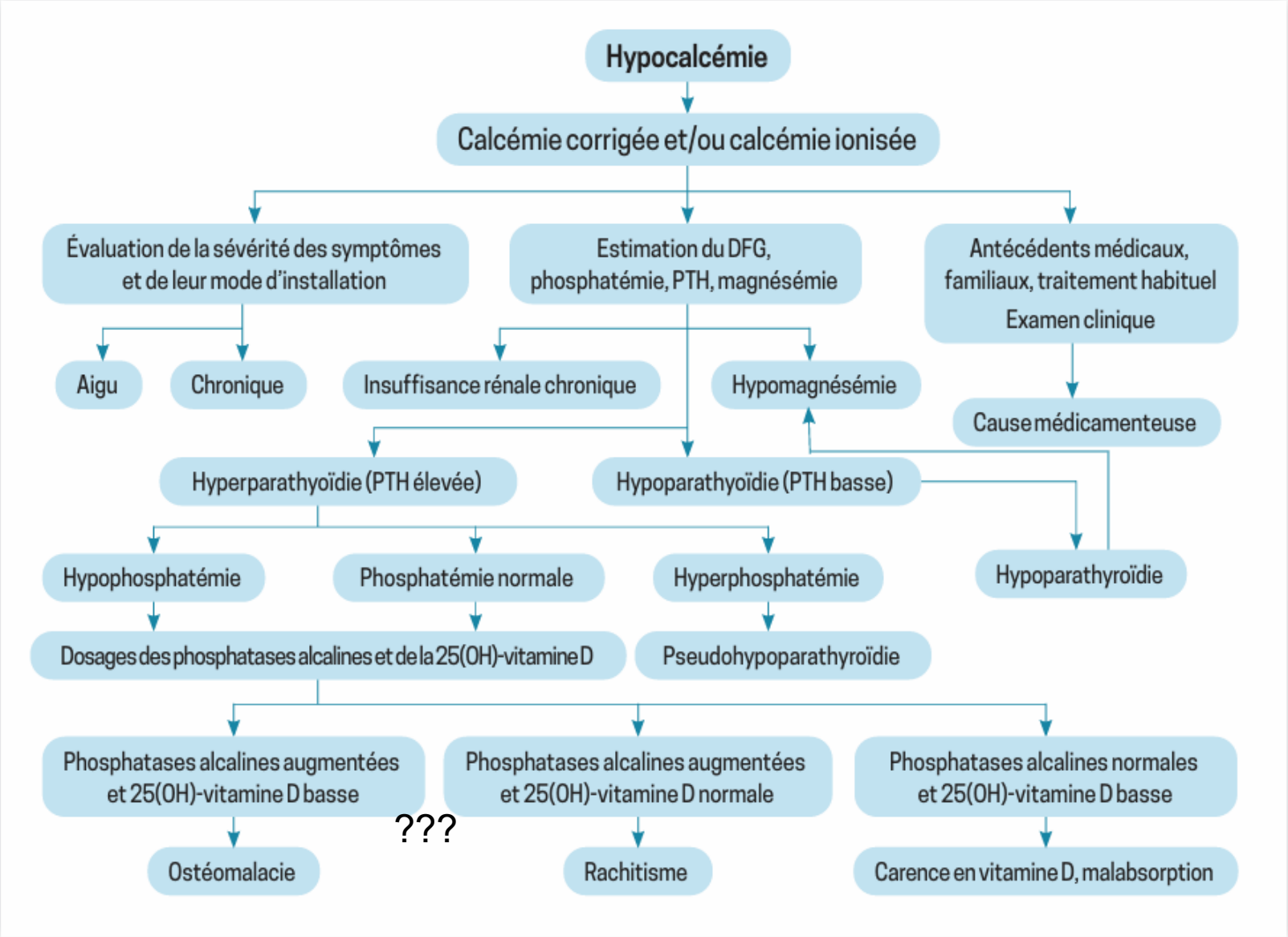


Figure. Arbre diagnostique en cas d'hypocalcémie. DFG : débit de filtration glomérulaire ; PTH : hormone parathyroïdienne.

Thyroïdectomie totale

The Oncologist®

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

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	
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 ± 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 ± 1	18/61	5 (6.3)	74 (93.7)	79 (100)	0 (0)	0 (0)	NA[a]
Tartaglia et al. [20]	417	51.5 ± 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 ± 12	14/28	11 (26.2)	31 (73.8)	42 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Uruno et al. [23]	547	51 ± 14	74/473	427 (78)	120 (22)	120 (22)	427 (78)	0 (0)	Yes, if needed
Roh et al. [9]	90	47 ± 2	17/73	75 (83.3)	15 (16.7)	71 (79)	0 (0)	19 (21)	19 (21)
Kurukahvecioglu et al. [24]	487	47.4 ± 12	86/401	76 (15.6)	411 (84.4)	487 (100)	0 (0)	0 (0)	
Roh et al. [18]	197	48.5 ± 12	38/159	197 (100)	0 (0)	49 (25)	112 (57)	36 (18)	16 (8)
Choe et al. [25]	306	48.5 ± 10	76/230	306 (100)	0 (0)	0 (0)	306 (100)	0 (0)	123 (40.2)
Total	2,285	50 ± 8	394/1,891	1,183 (51.8)	982 (43)	1,265 (55.4)	845 (37)	55 (2.4)	>158

[a]The number was not reported, but the mean number of parathyroid autotransplantations was 3.5 ± 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		
	n	Hypocalcemia symptoms (%)	*n*	Hypocalcemia symptoms (%)	*p* value
Vitamin D and calcium vs. no intervention					
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
Calcium vs. vitamin D and calcium					
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
Calcium vs. no intervention					
Bellantone et al. [19]	26	9 (34.6)	27	11 (24.4)	.78
Uruno et al. [23]	243[a]	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
Vitamin D vs. no intervention					
Testa et al. [22]	22	1 (5)	20	10 (50)	.001

p values were calculated using Fisher's exact test.
[a]Intravenous calcium.

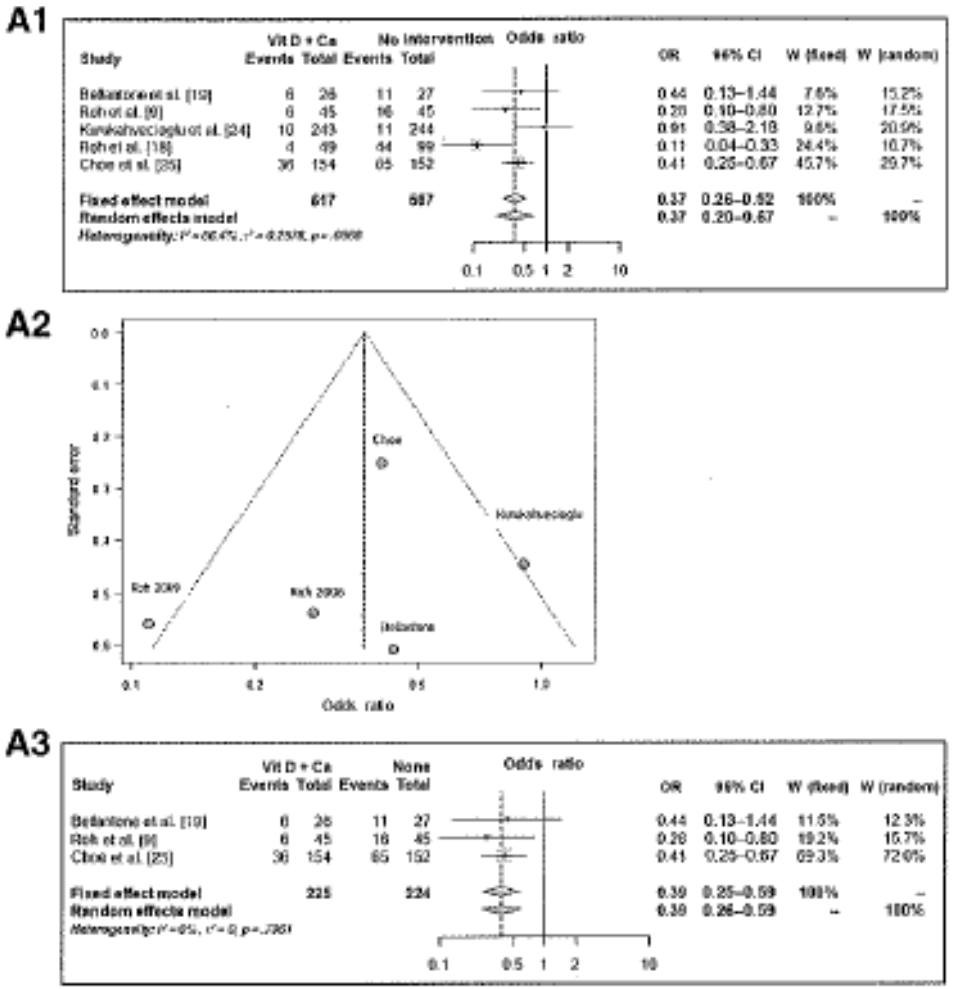


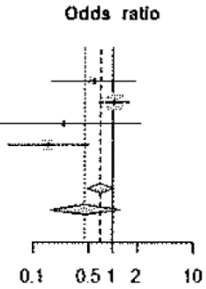
Figure 2. **(A1):** Vitamin D and calcium versus no intervention. **(A2):** Funnel plot for heterogeneity. **(A3):** Vitamin D and calcium versus no intervention, excluding the studies with high heterogeneity. **(B1):** Vitamin D and calcium versus calcium. **(B2):** Funnel plot for heterogeneity. **(B3):**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

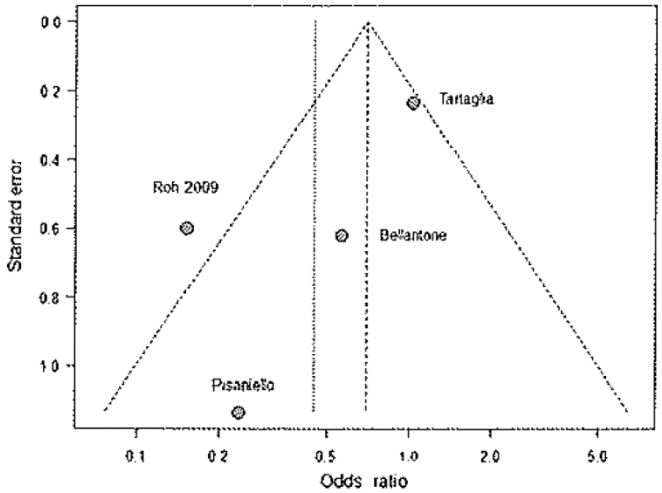
B1

Study	Vit D + Ca Events	Vit D + Ca Total	Ca Events	Ca Total	OR	95% CI	W (fixed)	W (random)
Bellantone et al. [19]	6	26	9	26	0.57	0.17–1.92	11.0%	24.9%
Tartaglia et al. [20]	49	215	45	202	1.03	0.65–1.63	56.7%	35.8%
Pisaniello et al. [21]	1	60	4	60	0.24	0.03–2.19	6.2%	13.7%
Roh et al. [18]	4	49	18	49	0.15	0.05–0.50	26.2%	25.6%
Fixed effect model		**350**		**337**	**0.70**	**0.48–1.03**	**100%**	--
Random effects model					**0.46**	**0.16–1.24**	--	**100%**

Heterogeneity: *$I^2 = 70.4\%$, $\tau^2 = 0.7069$, $p = .0173$*



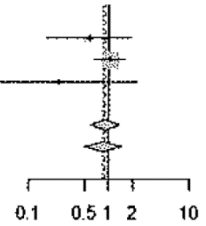
B2



B3

Study	Vit D + Ca Events	Vit D + Ca Total	Ca Events	Ca Total	OR	95% CI	W (fixed)	W (random)
Bellantone et al. [19]	6	26	9	26	0.57	0.17–1.92	14.8%	17.8%
Tartaglia et al. [20]	49	215	45	202	1.03	0.65–1.63	76.7%	76.4%
Pisaniello et al. [21]	1	60	4	60	0.24	0.03–2.19	8.4%	5.8%
Fixed effect model		**301**		**288**	**0.89**	**0.59–1.36**	**100%**	--
Random effects model					**0.85**	**0.49–1.47**	--	**100%**

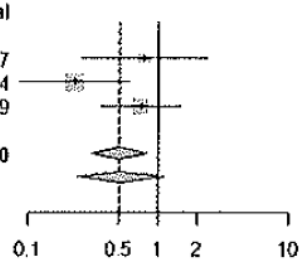
Heterogeneity: *$I^2 = 11.9\%$, $\tau^2 = 0.0461$, $p = .3213$*



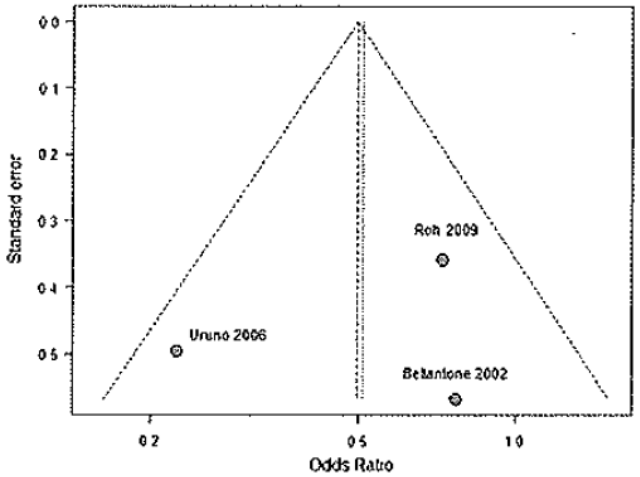
C1

Study	Ca Events	Ca Total	No intervention Events	No intervention Total	OR	95% CI	W (fixed)	W (random)
Bellantone et al. [19]	9	26	11	27	0.77	0.25–2.35	14.7%	27.2%
Uruno et al. [23]	5	243	26	304	0.22	0.08–0.59	47.0%	31.5%
Roh et al. [18]	18	49	44	99	0.73	0.36–1.47	38.3%	41.3%
Fixed effect model		**318**		**430**	**0.60**	**0.30–0.81**	**100%**	--
Random effects model					**0.51**	**0.24–1.11**	--	**100%**

Heterogeneity: *$I^2 = 53.2\%$, $\tau^2 = 0.2485$, $p = .1183$*



C2



Dénosumab

RAYON DES NOUVEAUTÉS EN AMBULATOIRE

dénosumab et métastases osseuses (XGEVA°)

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.

velle 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	• *dénosumab* (**c**) • *acide zolédronique* (**d**)	non atteint *+ 26,4 mois	259 p = 0,08 226
20050244 (2,4)	1 776	tumeur solide ou myélome	• *dénosumab* (**c**) • *acide zolédronique* (**d**)	20,6 mois * 16,3 mois	169 p = 0,02 143
20050103 (2,5)	1 901	cancer de la prostate	• *dénosumab* (**c**) • *acide zolédronique* (**d**)	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 REVUE PRESCRIRE MARS 2012/ TOME32 N° 341
•PAGE 175

● 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°)

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 : hypocalcémies graves, voire mortelles

Deux études menées à partir d'une même base de données montrent un risque d'hypocalcémie grave, voire mortelle, plus grand sous *dénosumab* que sous diphosphonate oral ou injectable. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, traités ou non par dialyse, sont particulièrement à risque.

l'albuminémie, inférieure à 7,5 mg/dl (1,87 mmol/l) ou par une hypocalcémie documentée dans un service hospitalier ou d'urgences. Après les 12 premières semaines de traitement, l'incidence cumulée des hypocalcémies graves a été de 41 % avec le *dénosumab* versus 2 % avec un diphosphonate par voie orale, soit un risque environ 20 fois plus grand avec

1ère étude

- Étude de cohorte (base de données d'assurance maladie étatsunienne) chez des patientes âgées de 65 ans ou plus qui étaient hémodialysées et traitées en prévention de fractures ostéoporotiques : 1.523 patientes traitées par des injections sous-cutanées de 60 mg de dénosumab tous les 6 comparées à 1.281 patientes traitées par un diphosphonate par voie orale
- hypocalcémie grave : définie par une calcémie <7,5 mg/dl (1,87 mmol/l)
- Après les 12 premières semaines de traitement : incidence cumulée des hypocalcémies graves = 41 % avec le dénosumab versus 2 % avec un diphosphonate par voie orale, soit un risque environ 20 fois plus grand avec le dénosumab

2ème étude

- même base de données portant sur les hypocalcémies graves ayant entraîné un traitement en urgence
- 361.453 patientes traitées par dénosumab versus 829.044 patientes traitées par un diphosphonate par voie orale versus 160.413 patientes traitées par un diphosphonate injectable
- traitement en urgence recensé chez 201 patientes traitées par dénosumab (0,060 %), versus 46 patientes traitées par un diphosphonate injectable (0,010 %), versus 16 patientes traitées par un diphosphonate par voie orale (0,004 %)
- principaux facteurs de risque sous dénosumab : sévérité de l'insuffisance rénale chronique et 'existence d'un trouble de la minéralisation osseuse lié à la maladie rénale
- 16 patientes ont eu des convulsions ou des troubles du rythme cardiaque et 9 patientes sont mortes (versus aucune dans les groupes diphosphonate oral ou injectable)

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

Iatrogène

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

Tumorale : adénocarcinomes pancréatiques, tumeurs intracanalaires 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, hypoglycémiants 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 $CaCl_2$ = 5,5 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 Mg SO_4 permet habituellement de corriger l'hypocalcémie

Hypophosphatémie

Etiologies

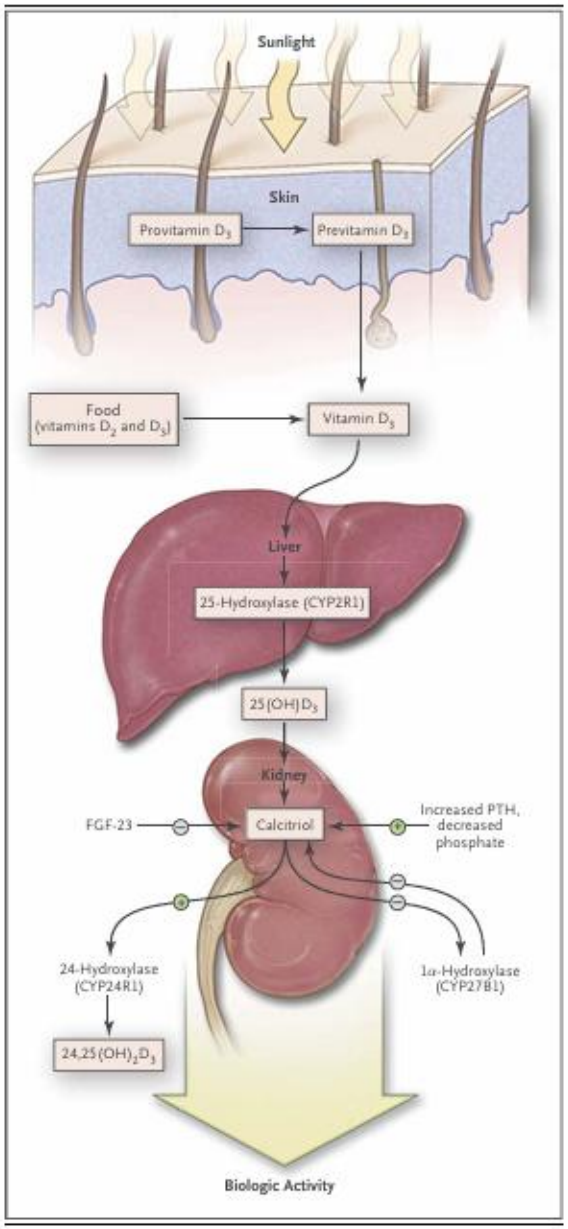
- conséquences de situations chroniques:
  - insuffisance d'apport prolongée : anorexie, malnutrition
  - carence en vitamine D
  - diminution absorption intestinale : vomissements, aspiration gastriques, antiacides, corticothérapie, sucralfate
  - augmentation pertes urinaires : diurétiques, polyurie 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 : éthylisme 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

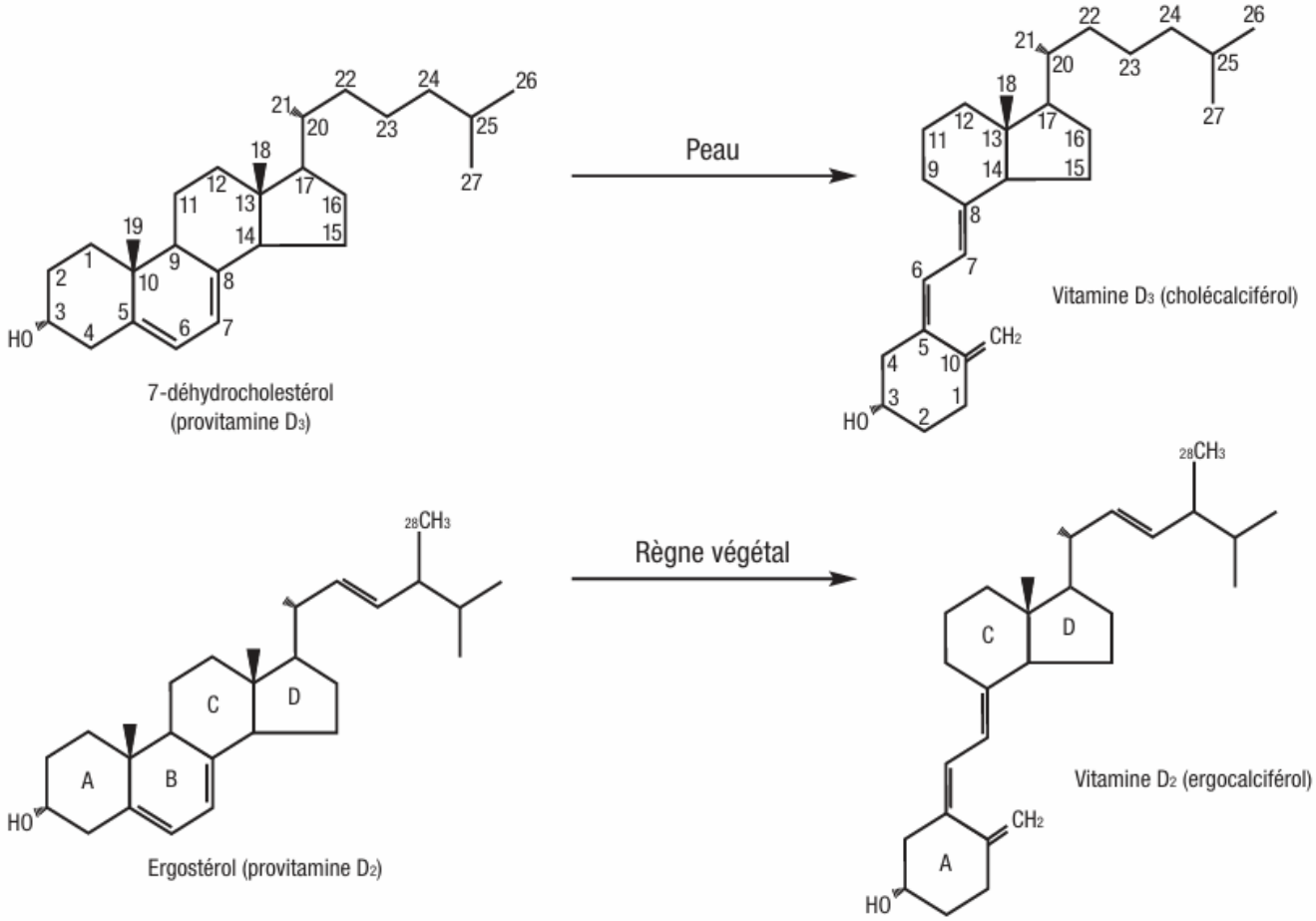
Carence en vitamine D

- rachitisme chez l'enfant : déformations osseuses avec retard de l'ossification, troubles de la marche, tétanie
- ostéomalacie chez l'adulte :
  - douleurs osseuses diffuses
  - Radiographies : microfissures (côtes, les branches ilio- et ischio-pubiennes, tiers supérieur des fémurs) aspect flou de la trame osseuse
  - altération de l'état général, sensibilité accrue aux infections, déficit musculaire proximal.



N Engl J Med 2011;364:248-54.

FIGURE 1 **Structure de la vitamine D_2, de la vitamine D_3 et de leur précurseur.**



Biologie

- hypocalcémie avec hypocalciurie
- hypophosphorémie
- augmentation des phosphatases alcalines
- dosage vitamine D

TABLEAU 1

Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, le taux optimal et les taux associés à une toxicité

	IOM (2011) Réf. 2	GRIO (2011) Réf. 13	*US Endocrine Society* (2011) Réf. 14	Académie nationale de médecine (2012) Réf. 16
Carence	-	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	-	de 25 à 75	de 50 à 75	-
Taux optimal	> 50	> 75	> 75	50* 75 à 80**
Toxicité	125	> 375	> 250	> 250

* Si apports calciques moyens de l'ordre de 1 200 à 1 500 mg/j.
** Si apports calciques moyens de l'ordre de 700 à 1 000 mg/j.
GRIO : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses ; **IOM :** *Institute of Medicine.*

Etiologie carence

- exposition solaire insuffisante (latitude > 42° parallèle N, saison, port de vêtements couvrants pour des raisons culturelles ou religieuses, pollution atmosphérique), forte pigmentation de la peau, régime végétalien, obésité (stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux), âge (diminution de la synthèse cutanée, exposition solaire insuffisante si dépendance)
- chirurgie bariatrique (diminution de l'absorption intestinale),
- syndrome de malabsorption (mucoviscidose, maladie de Crohn, maladie de Whipple, hépatopathies, diarrhées chroniquesà
- prise de médicaments perturbant l'activation de la vitamine D (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine) ou son absorption intestinale (huiles minérales laxatives, cholestyramine)
- syndrome néphrotique (perte urinaire car fuite de vitamine D binding protein)
- insuffisance rénale chronique (initialement, l'hyperphosphatémie réduit l'activité de la 1-α-hydroxylase et ainsi la synthèse de la 1,25-(OH)2D, qui induit une hypercalcémie associée à une hyperparathyroïdie secondaire).

Causes héréditaires

TABLEAU 2

Intérêt du dosage de 25-(OH)D et de 1,25-$(OH)_2$D pour le diagnostic étiologique des rachitismes

	Rachitisme carentiel	Rachitisme par déficit en 1α-OHase (VDDR1)	Rachitisme par déficit de VDR (VDDR2)	Rachitisme hypophosphatémique
Calcémie	→ ou ↓	↓	↓	→
Phosphatémie	→ ou ↓	↓	↓	↓
Phosphatases alcalines	↑	↑	↑	↑
Parathormone	↑	↑	↑	→
25-(OH)D	↓	→	→	→
1,25-$(OH)_2$D	↓ ou → ou ↑*	↓	↑	→

* Cette incohérence peut être expliquée par une conversion immédiate en 1,25-$(OH)_2$D par les enzymes « hyperstimulées » en particulier lorsque des sujets carencés sont traités par une dose physiologique de vitamine D. VDDR1 = *Vitamin D dependent rickets* type I ; **VDDR2 :** *Vitamin D dependent rickets* type II. D'après la réf. 23.

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^{R}), 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

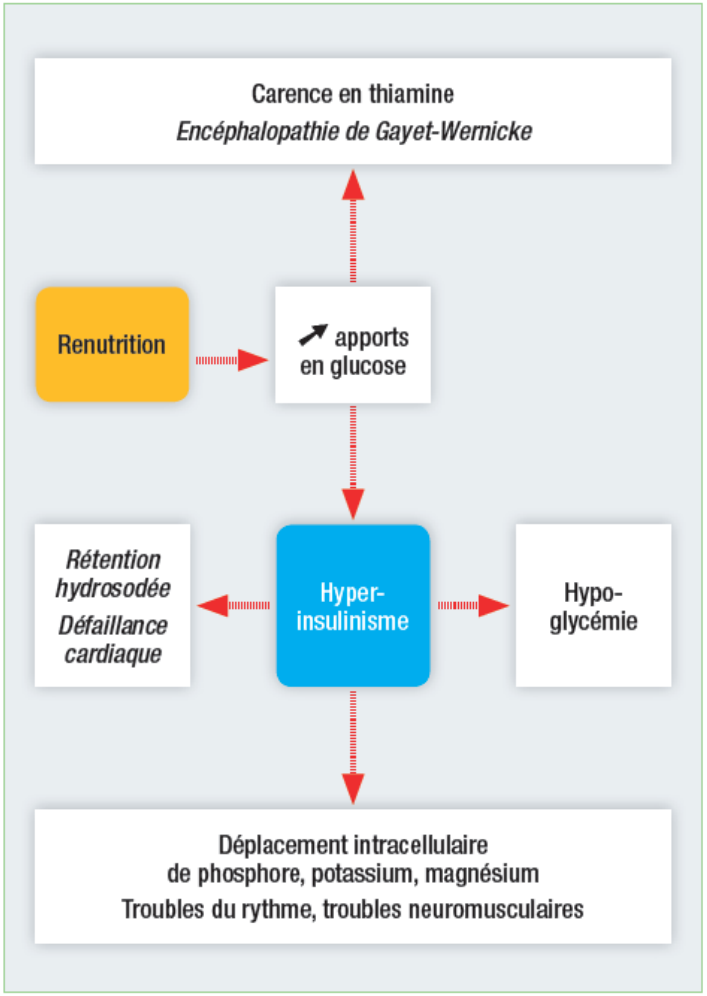


FIGURE Physiopathologie simplifiée du syndrome de renutrition.
En italique sont indiquées les potentielles conséquences cliniques des anomalies biologiques.

TABLEAU

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 kg/m²
- 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 kg/m²
- 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 [134]

- 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)

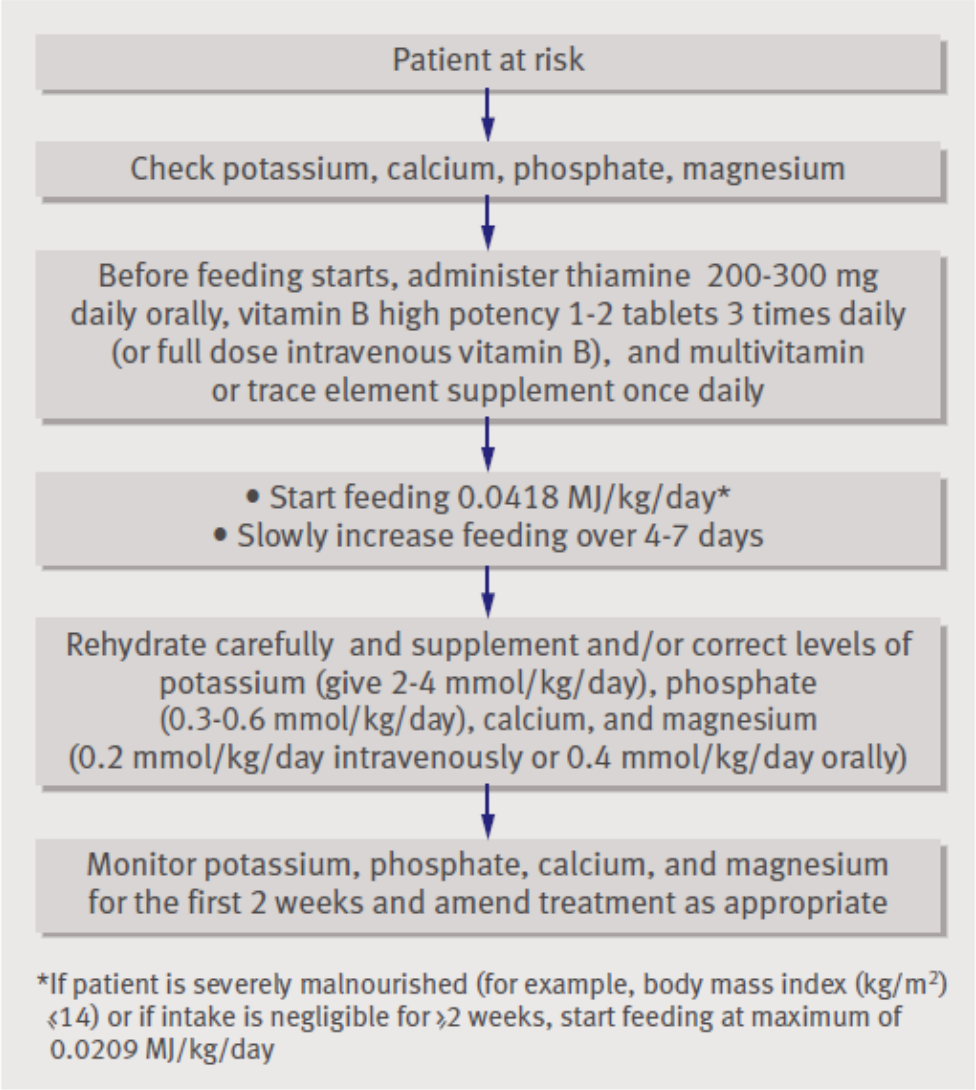
For the full versions of these articles see bmj.com

CLINICAL REVIEW

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

Hisham M Mehanna,[1,2] Jamil Moledina,[3] Jane Travis[4]

BMJ 2008;336:1495-8
doi:10.1136/bmj.a301



Guidelines for management. Adapted from the guidelines of NICE[3] and the British Association of Parenteral and Enteral Nutrition[4]

Recommendation for phosphate and magnesium supplementation[3 4 6 13]

Mineral	Dose
Phosphate	
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
Magnesium	
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 mg/dl (< 0,05 mml/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'*Epidermal Growth Factor* ou EGF (cétuximab, panitumumab)
	Immunosuppresseurs	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), mycophénolate, rapamycine

Traitement

- Equivalences : 1 g $MgSO_4$ = 98 mg = 4,06 mmol = 8,12 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 $MgSO_4$) puis 16-24 J2-5 (4-6 g $MgSO_4$)
  - 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

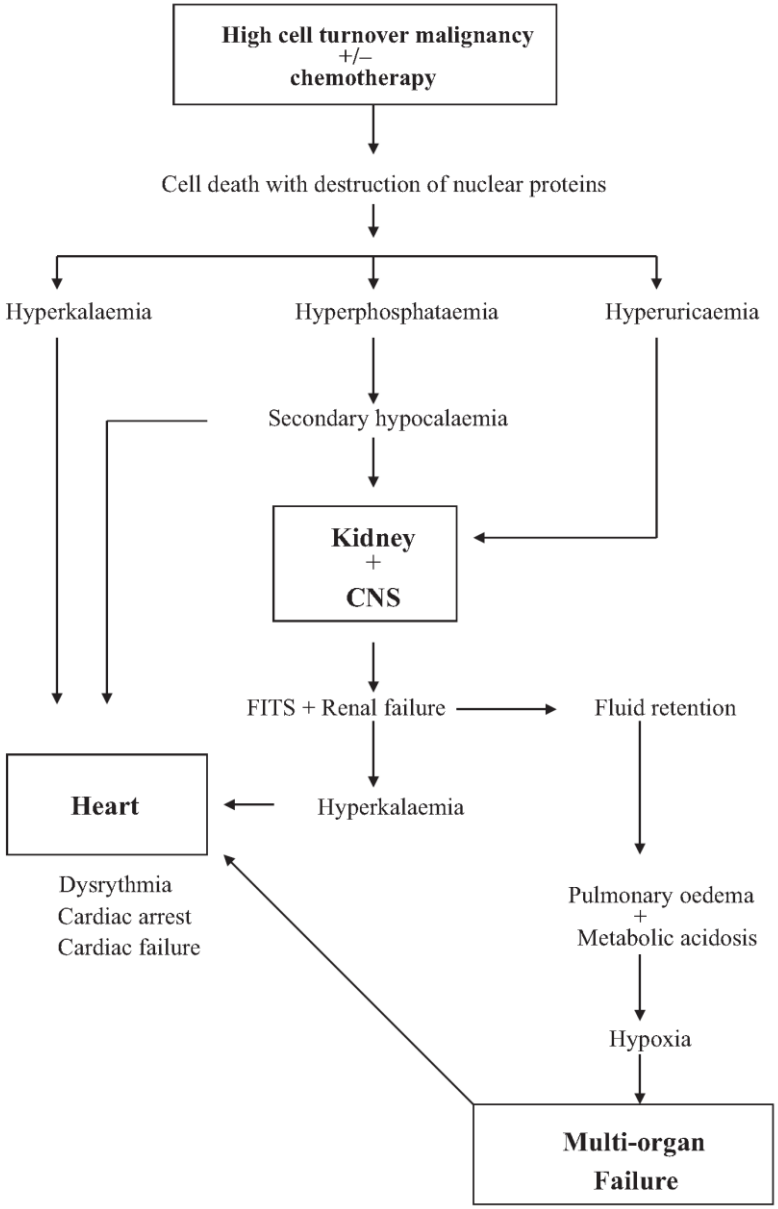
Syndrome de lyse tumorale

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


High cell turnover malignancy
+/–
chemotherapy
Cell death with destruction of nuclear proteins
Hyperkalaemia
Hyperphosphataemia
Hyperuricaemia
Secondary hypocalaemia
Kidney
+
CNS
FITS + Renal failure
Fluid retention
Heart
Hyperkalaemia
Dysrythmia
Cardiac arrest
Cardiac failure
Pulmonary oedema
+
Metabolic acidosis
Hypoxia
Multi-organ
Failure

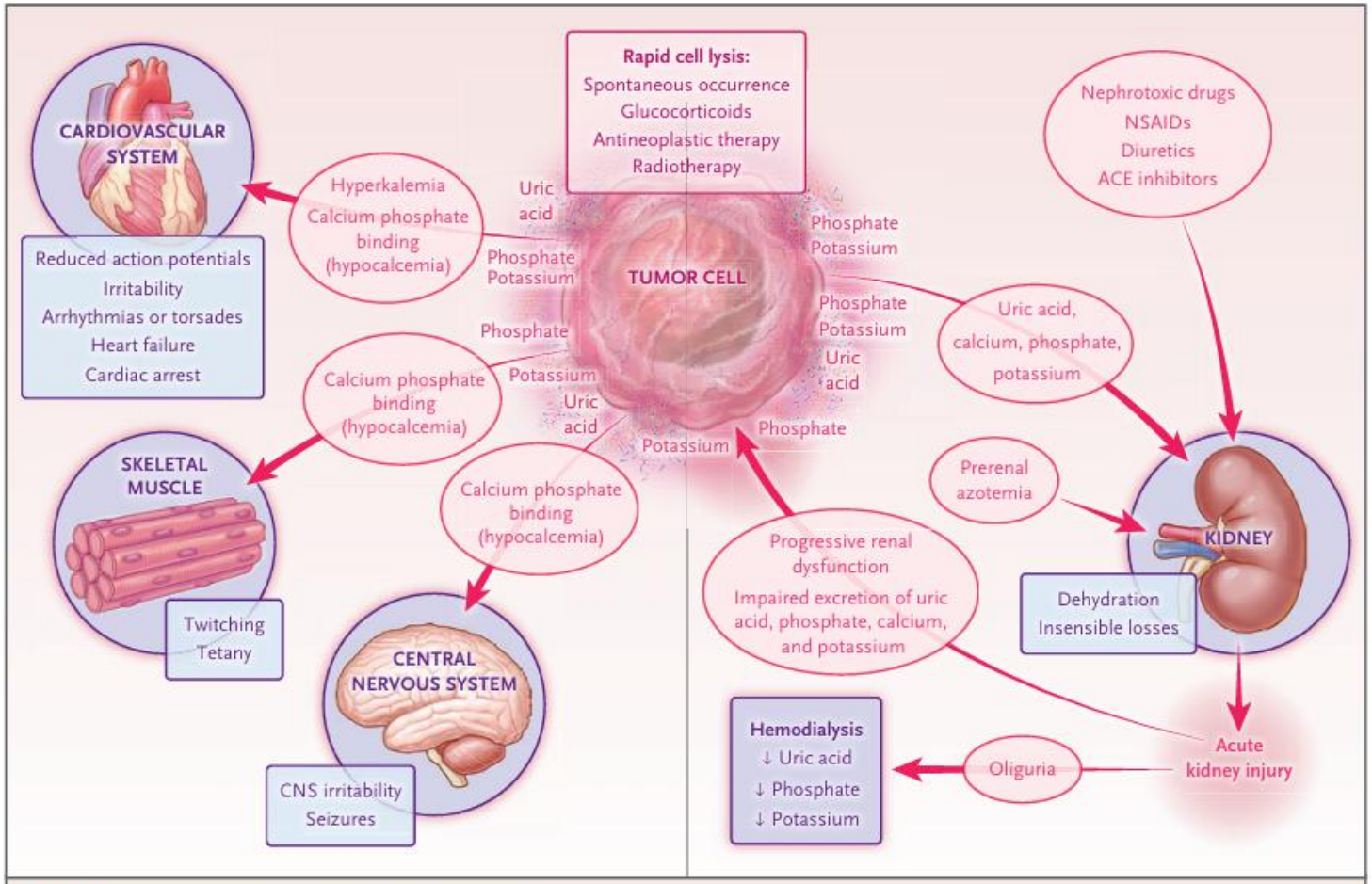


Figure 1. Pathophysiology of Tumor Lysis Syndrome.

Rapid lysis of cells leads to the release of intracellular substances (principally uric acid, potassium, and phosphorus) into the serum, with effects on the cardiovascular system, skeletal muscles, central nervous system, and kidneys. The effects on the kidney may be exacerbated by the presence of prerenal azotemia plus concurrent treatment with nephrotoxic medications. Acute kidney injury may lead to oliguria, which impairs the ability to manage fluid and electrolyte balance. Progressive renal injury or the inability to rapidly clear potassium, phosphorus, and uric acid may lead to an indication for renal replacement therapy. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, CNS central nervous system, and NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs.

N Engl J Med 2025;393:1104-16.
DOI: 10.1056/NEJMra2300923

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

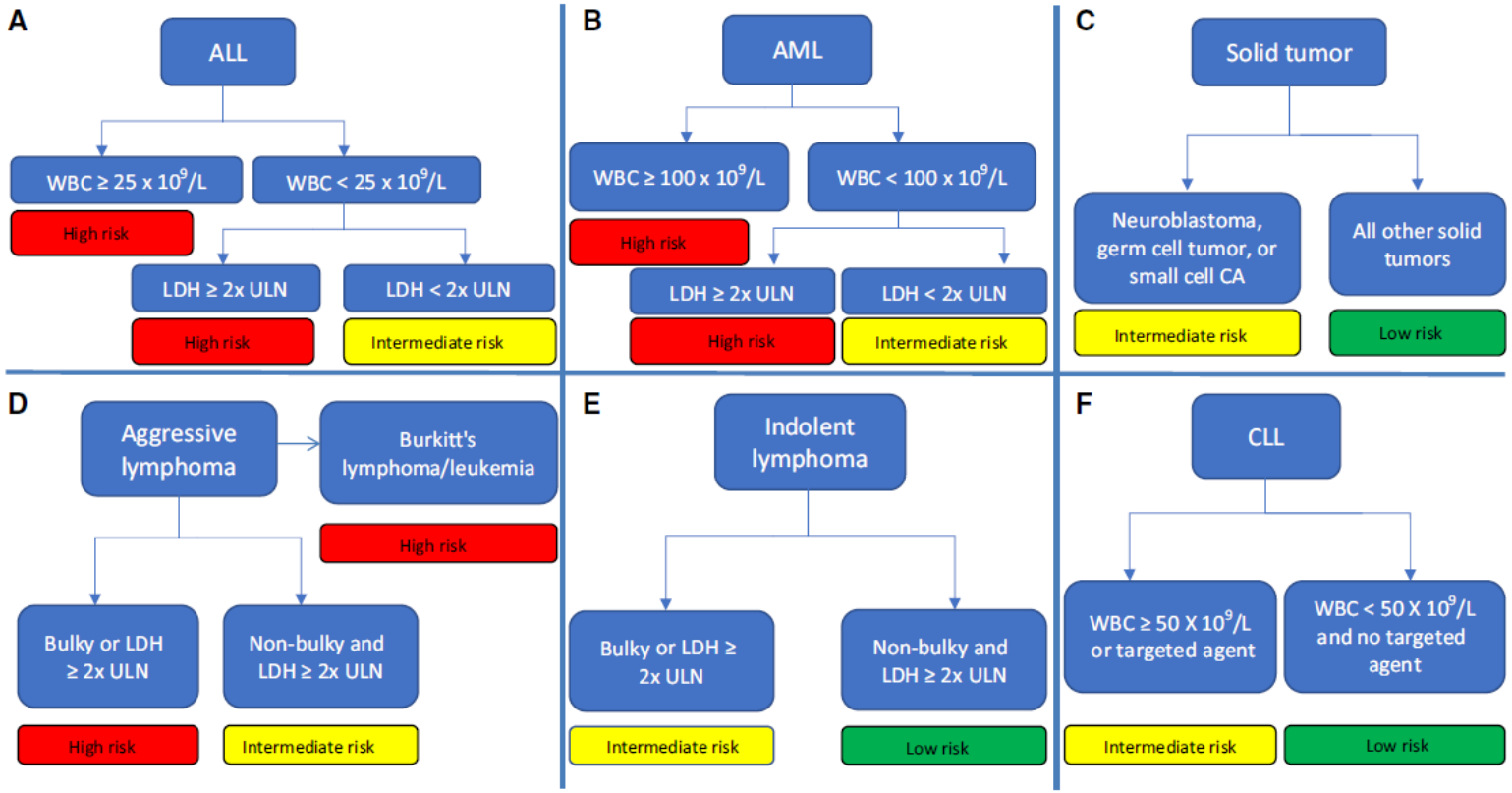


Fig 1. Risk stratification of TLS by tumour type and disease burden (adapted from Cairo *et al.*, 2010).(A) Acute lymphoblastic leukemia (B) Acute myeloid leukemia (C) Solid tumor (D) Aggressive lymphoma (E) Indolent lymphoma (F) Chronic lymphocytic leukemia. Chronic myeloid leukemia and multiple myeloma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

© 2019 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

Table 1. Cancers and Therapies Most Commonly Associated with Tumor Lysis Syndrome.

Cancer	Therapy	Evidence
Acute myeloid leukemia	Intensive induction chemotherapy (e.g., cytarabine- or anthracycline-based regimens)	Razis et al.,[5] Mato et al.[6]
Acute lymphoblastic leukemia or lymphoma	Anthracycline-based induction chemotherapy	Rios-Olais et al.[7]
Burkitt's lymphoma	Intensive induction therapy (e.g., CODOX-M or IVAC)*	Wössmann et al.,[4] Barnes et al.[8]
Advanced-stage, aggressive lymphomas (e.g., diffuse large B-cell lymphoma)	Intensive induction therapy	Calvache et al.[11]
Chronic lymphocytic leukemia with nodal masses of ≥10 cm or nodal masses of ≥5 cm and peripheral lymphocytosis (lymphocyte count of ≥25,000/μl)	Venetoclax	Roberts et al.,[21] AbbVie[22]

* CODOX-M denotes cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and methotrexate, and IVAC ifosfamide, etoposide, and cytarabine.

N Engl J Med 2025;393:1104-16.
DOI: 10.1056/NEJMra2300923

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

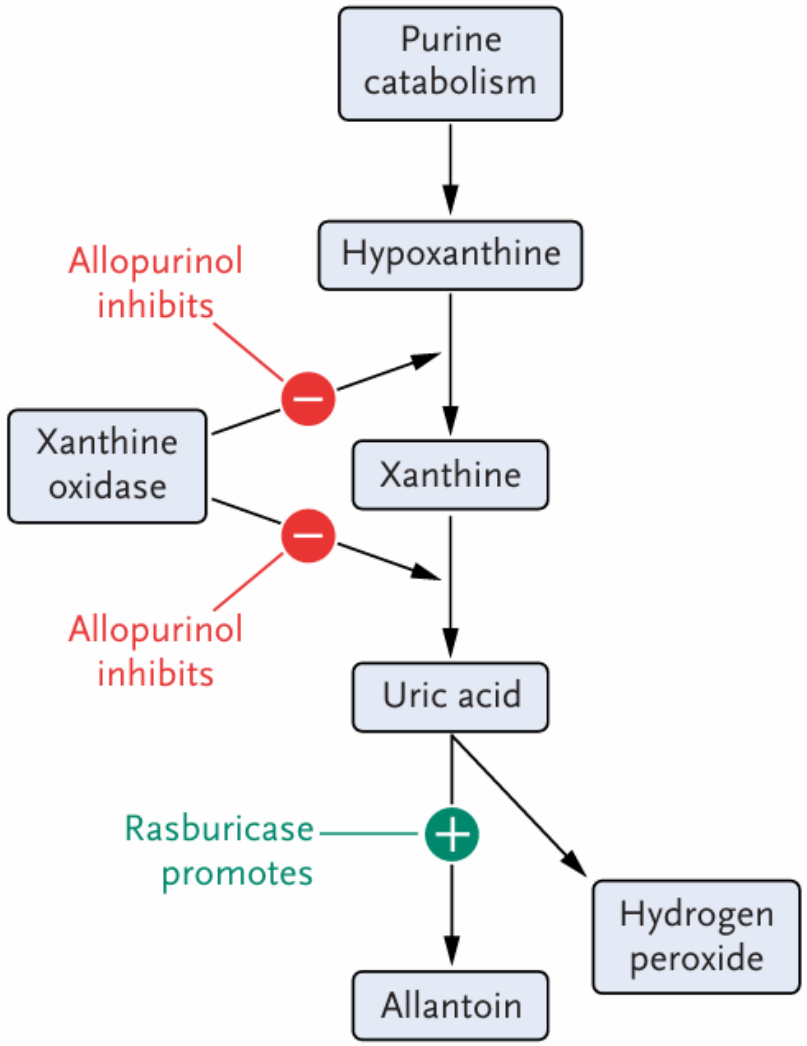


Figure 2. Purine Metabolism Pathway.

N Engl J Med 2025;393:1104-16.
DOI: 10.1056/NEJMra2300923

1. Combattre l'hyperuricémie : phase initiale

- hyperdiurèse sodée (NaCl 0,9 %)

  diurèse > 2,5 l /m²/24 h

  éviter l'alcalose systémique (**ne pas alcaliniser**)
- hypouricémiant : **urate-oxydase** (rasburicase ou Fasturtec^{R} 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 débuter 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. Epuration extrarénale

indications :

- rétention hydrosodée
- hyperphosphatémie non rapidement réversible : produit [P x 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)