



HAL
open science

Troubles de la kaliémie et iatrogénie médicamenteuse

Angélique Dubreuil

► **To cite this version:**

Angélique Dubreuil. Troubles de la kaliémie et iatrogénie médicamenteuse. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02019112

HAL Id: dumas-02019112

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02019112>

Submitted on 14 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 6 Avril 2018

par

DUBREUIL Angélique

TROUBLES DE LA KALIÉMIE
ET
IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

JURY:

-Président: Madame SIX Isabelle, Maître de Conférences à l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens

-Membres: Madame LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie, Maître de Conférences- Praticien hospitalier à l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens

Madame GHIGHI Alice, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire

Thèse n°

A Madame LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie,

Maître de Conférences-Praticien hospitalier à l'Université de Picardie Jules Verne.

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans ce travail et de m'avoir fait confiance.

A Madame SIX Isabelle,

Maître de Conférences à l'Université de Picardie Jules Verne.

Merci d'avoir accepté si rapidement de présider ce jury, et pour votre passion communicative envers votre métier.

A Madame GHIGHI Alice,

Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire.

Merci de m'avoir transmis les bases et l'amour pour votre métier au cours de mon stage de 6^{ème} année dans votre officine. Vous êtes un exemple à suivre dans ma pratique au quotidien.

A mon père,

Merci de m'avoir toujours encouragé dans mes études. Cela a nécessité beaucoup de moments studieux et peu de temps passé ensemble, j'espère que nous allons enfin pouvoir nous rattraper.

A ma mère,

Merci pour ton soutien moral et ton aide (culinaire entre autre...) si précieuse durant mes études. Merci d'avoir toujours eu confiance en moi.

A Valentin,

Merci pour ta patience, ta compréhension, ton accompagnement et ton implication durant mes dernières années de fac, en particulier ces deux derniers mois ! C'est un bonheur de partager ta vie.

A la famille POCHART,

Je vous remercie de m'avoir si bien accueilli dans votre famille, de m'avoir encouragé et soutenu en période de révisions.

A ma « belle sœur » Aline,

Docteur en chirurgie dentaire.

Merci pour ton énergie positive. Tu es un exemple de courage ! Félicitations pour ta réussite professionnelle.

A ma cousine Noémie,

Médecin urgentiste.

Merci pour ton intérêt porté à mon sujet de thèse. Je suis fière d'être ta cousine.

A ma tante Christine,

Docteur en pharmacie.

Merci pour nos échanges et tes encouragements.

A ma sœur Stéphanie,

Masseur kinésithérapeute.

Merci pour tous les bons moments partagés pendant notre adolescence, même si on s'est un peu éloignée ces dernières années, le temps devrait nous rapprocher.

A mes grands parents,

Merci pour vos encouragements. Prenez soins de vous.

A mes amies, Adèle, Héloïse, Fanny, Lucie et Clémence.

A mes proches partis trop tôt, Hugo et Loïc.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	9
I- INTRODUCTION	10
II- L'HOMEOSTASIE POTASSIQUE	12
1. L'Equilibre interne du potassium.....	13
a- Transport actif : régulation de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase.....	13
b- Transport passif : les canaux potassiques	16
2. L'Equilibre externe du potassium	19
a- Les apports exogènes du potassium.....	19
b- Le métabolisme rénal du potassium	19
III- LES DYSKALIEMIES	23
1. L'hypokaliémie	23
a- Les signes cliniques.....	23
b- Les principales causes non médicamenteuses de l'hypokaliémie.....	25
c- La prise en charge de l'hypokaliémie	27
2. L'hyperkaliémie	28
a- Les signes cliniques.....	28
b- Les principales causes non médicamenteuses de l'hyperkaliémie.....	29
c- La prise en charge de l'hyperkaliémie	30
IV- LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE	38
1. Les facteurs de risque de dyskaliémies.....	39
a- Le sujet âgé	39
b- L'insuffisance rénale chronique	40
c- Le diabète	42
d- L'insuffisance cardiaque	43
2. Les étiologies médicamenteuses de l'hypokaliémie.....	44
a- Perte digestive de potassium.....	44
b- Perte rénale de potassium	45
c- Accumulation au niveau intracellulaire	53
3. Les étiologies médicamenteuses de l'hyperkaliémie	56

a- L'excès d'apports.....	56
b- Le transfert cellulaire de potassium.....	59
c- Phénomène de rhabdomyolyse avec les statines et les fibrates.....	61
d- L'action au niveau rénal.....	62
V- ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	67
1. Dispensation au comptoir.....	68
2. Conseils hygiéno-diététiques.....	74
VI-CONCLUSION	76
VII- BIBLIOGRAPHIE.....	77
VIII- ANNEXES.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH : Hormone antidiurétique ou vasopressine
ADP : Adénosine diphosphate
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ARA II : Antagoniste de l'angiotensine II
ATP : Adénosine triphosphate
Ca²⁺ : Ion calcium
CHMP : Comité des médicaments à usage humain
Cl⁻ : Ion chlore
CKD-EPI : Chronic kidney disease-epidemiology collaboration
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DP : Dossier pharmaceutique
EMA : Agence européenne du médicament
H⁺ : Ion hydrogène
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HCl : Acide chlorhydrique
HCO₃⁻ : Ion bicarbonate
HN : Héparine non fractionnée
HTA : Hypertension artérielle
IC : Insuffisance cardiaque
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRF : Insuffisance rénale fonctionnelle
IV : Intraveineux
K⁺ : Ion potassium
Ku : Kaliurèse
KCl : Chlorure de potassium

MDRD : Modification of diet in renal disease

Na⁺ : Ion sodium

NaCl : Chlorure de sodium

NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium

OMS : Organisation mondiale de la santé

pH : potentiel hydrogène

RCP : Résumé des caractéristiques des produits

SC : Sous-cutanée

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

TCD : Tube contourné distal

ZS-9 : Sodium zirconium cyclosilicate

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme du potassium	12
Figure 2 : Mécanisme de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase	13
Figure 3 : Mécanisme d'action de l'insuline à l'origine des mouvements de K ⁺ à travers la membrane cellulaire	14
Figure 4 : Mécanisme d'action des catécholamines à l'origine des mouvements de K ⁺ à travers la membrane cellulaire	15
Figure 5 : Canaux ioniques	16
Figure 6 : Variations du potassium plasmatique en fonction de l'effort physique	17
Figure 7 : Principaux facteurs influents sur la balance interne du potassium	18
Figure 8 : Unité glomérulo-tubulaire ou néphron.....	20
Figure 9 : Réabsorption du K ⁺ au niveau de l'anse de Henlé.....	20
Figure 10 : Sécrétion passive du K ⁺ au niveau du tube collecteur cortical	21
Figure 11 : Signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie	23
Figure 12 : Signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie	28
Figure 13 : Structure chimique du patiromer sorbitex calcium	34
Figure 14 : Structure chimique du ZS-9.....	35
Figure 15 : Spécificité du K ⁺ vis à vis de la structure poreuse du ZS-9	36
Figure 16 : Etude des facteurs de risque d'hyperkaliémie sur 3 ans à Stockholm	38
Figure 17 : Mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques	45
Figure 18 : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse de Henlé	46
Figure 19 : Réaction enzymatique de l'anhydrase carbonique	49
Figure 20 : Rôle physiologique des enzymes HSD11β-2 (11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-2) et HSD11β-1 (11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-1)	52
Figure 21 : Mécanisme d'action de la digoxine sur les cellules cardiaques	61
Figure 22 : Mécanisme d'action des diurétiques hyperkaliémians	62
Figure 23 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	64
Figure 24 : Pourcentage d'hyperkaliémie entre les patients traités par IEC/ARAII et β-bloquants en fonction du DFG	65
Figure 25 : Les objectifs du Dossier Pharmaceutique	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs physiologiques déterminants la sécrétion distale de potassium	22
Tableau 2 : Principales étiologies des hypokaliémies (Ku : kaliurèse).....	26
Tableau 3 : Traitements d'urgence utilisés en cas d'hyperkaliémie aiguë (>6,0mmol/l)	31
Tableau 4 : Traitements de l'hyperkaliémie chronique et/ou traitements complémentaires aux traitements d'urgence	32
Tableau 5 : Effets indésirables du patiromer retrouvés chez plus de 2% des patients....	35
Tableau 6 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique	40
Tableau 7 : Quantité apportée par le potassium en tant que principe actif	56
Tableau 8 : Exemples de spécialités contenant du potassium comme excipient	59
Tableau 9 : Mécanisme d'action des principaux traitements pouvant induire une hypokaliémie.....	70
Tableau 10 : Mécanisme d'action des principaux traitements pouvant induire une hyperkaliémie.....	71
Tableau 11 : Associations médicamenteuses à risque d'hypokaliémie.....	71
Tableau 12 : Associations médicamenteuses à risque d'hyperkaliémie	72
Tableau 13 : Aliments plus ou moins riches en potassium.....	75

I- INTRODUCTION

Le potassium (K⁺) est le cation principal du milieu intracellulaire (1). En effet, plus de 90% du potassium de l'organisme est retrouvé au niveau intra-cellulaire, et particulièrement au niveau des cellules musculaires (2). Il participe à de nombreux rôles tels que : la croissance, la division cellulaire, la régulation de l'activité enzymatique, le maintien du volume de la cellule et du potentiel de repos membranaire (1). Il est apporté par l'alimentation à hauteur de 70 à 150 mmol/j dans un régime type occidental (2).

La kaliémie définit la concentration de potassium dans le sang, c'est à dire dans le milieu extracellulaire. Une kaliémie normale est comprise entre 3,5 et 4,5 mmol/l.

Cette concentration plasmatique nécessite une régulation très fine, possible grâce à l'homéostasie potassique.

Les troubles de la kaliémie ou dyskaliémies, regroupent les hypokaliémies et les hyperkaliémies. Elles peuvent être pathologiques ou d'origines médicamenteuses. Lorsque la cause est médicamenteuse, on parle de « iatrogénie médicamenteuse ».

Le terme « iatrogénie » est issu du grec « iatros » et « genesis » qui signifient respectivement médecin et origine. La iatrogénie renvoie donc à ce « qui est provoqué par le médecin ». Par extension, elle désigne l'ensemble des affections liées à une prescription médicale, telles que les effets indésirables qui peuvent survenir lorsque le médicament est pris dans des conditions optimales d'utilisation ; ou lors de surdosage/sous dosage lié à un facteur physiopathologique ou provoqué par des interactions médicamenteuses. Un oubli ou une prise de médicament doublée par le patient, et entraînant un ou des effets indésirables peuvent aussi être considérés comme un effet iatrogène (3) ;(4).

De nombreux médicaments peuvent s'avérer à risque d'accidents iatrogéniques, par exemple les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, colchicine...), ainsi que certaines classes thérapeutiques comme les anti-vitamines K, les anti-inflammatoires et les psychotropes.

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser aux médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie ou une hypokaliémie, aux interactions possibles et rappeler qui sont les patients les plus à risque de présenter un trouble de la kaliémie.

Nous verrons également la place du pharmacien d'officine pour prévenir ce risque iatrogène et les conseils qu'il peut apporter au comptoir pour une meilleure prise en charge du patient.

J'ai choisi de développer ce sujet face aux nombres importants d'interactions médicamenteuses au comptoir, notamment entre médicaments hyperkaliémisants chez des patients traités pour de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque. Devant certaines prescriptions comportant plus de trois médicaments hyperkaliémisants, je me suis alors questionnée sur la pertinence de ces associations thérapeutiques, dans quelle circonstance fallait-il joindre le médecin ?

Cette thèse a pour but de nous aider à répondre à ces questions en tant que pharmacien et de savoir réagir face à des ordonnances présentant des interactions médicamenteuses à risque d'hyper ou d'hypokaliémie.

II- L'HOMÉOSTASIE POTASSIQUE

L'homéostasie définit un processus de régulation, initialement élaboré par Claude Bernard. Elle caractérise la capacité que peut avoir un système (ouvert ou fermé) à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures. Autrement dit, l'homéostasie permet le maintien de l'ensemble des paramètres physico-chimiques pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme (5). L'homéostasie potassique résulte d'un équilibre à deux niveaux (6) :

- un équilibre dit « externe » : entre les apports exogènes en K^+ (alimentaires) et son élimination, essentiellement rénale.
- un équilibre dit « interne » : rapport de K^+ entre le milieu intra et extracellulaire.

L'équilibre entre le milieu intra et extracellulaire est primordial pour garantir un potentiel membranaire stable (Figure 1)(7). Le potentiel membranaire de repos est de -90mV (polarisé négativement vers l'intérieur de la cellule)(8).

Un déséquilibre de K^+ entre ces deux milieux peut être à l'origine d'une hyperexcitabilité des cellules. Or K^+ est présent essentiellement au niveau des cellules musculaires, il peut donc entraîner des troubles qui peuvent engager le pronostic vital, en agissant au niveau des cellules myocardiques notamment (6).

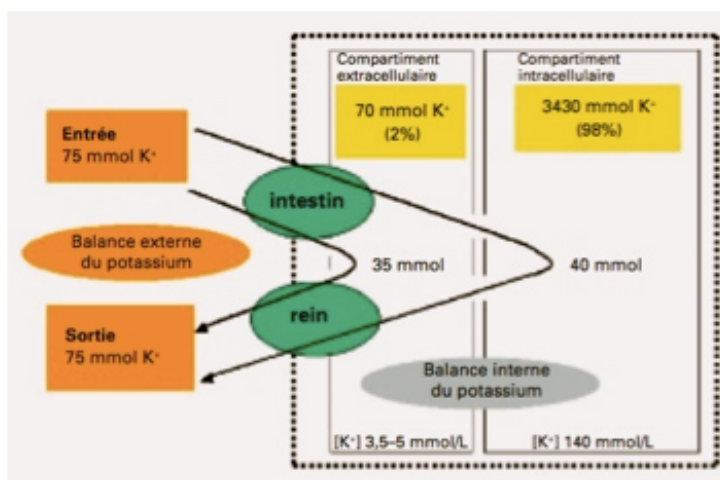


Figure 1 : Métabolisme du potassium

1. L'Equilibre interne du potassium

Différents facteurs interviennent dans la régulation de la balance interne du potassium.

En effet, le flux de potassium transmembranaire est assuré par deux mécanismes (7) :

- un transport actif du milieu extracellulaire vers l'intracellulaire, assuré par une pompe Na^+/K^+ ATPase
- un transport passif, du milieu intracellulaire vers l'extracellulaire, assuré principalement par des canaux membranaires

Ces deux « transporteurs » sont eux même régulés (activés ou inhibés) par différents processus physiologiques ou pathologiques.

a- Transport actif : régulation de la pompe Na^+/K^+ ATPase

La pompe Na^+/K^+ ATPase est un système actif qui permet le passage des ions à travers la membrane plasmique. Son activation permet l'entrée de 2 K^+ dans la cellule et la sortie de 3 Na^+ , suite à une transformation d'énergie de l'ATP en ADP (Figure 2)(9).

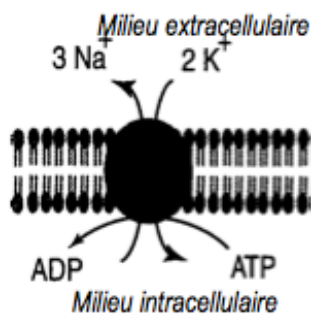


Figure 2 : Mécanisme de la pompe Na^+/K^+ ATPase

Elle est stimulée par l'insuline, les catécholamines, l'alcalose métabolique et l'aldostérone. A l'inverse, elle est inhibée par le glucagon, les α -adrénergiques et l'état d'acidose (8).

- L'insuline

Elle permet l'entrée du potassium dans la cellule en activant indirectement la pompe Na^+/K^+ ATPase, par stimulation d'une autre pompe : la pompe Na^+/H^+ . En effet, l'activation de la pompe Na^+/H^+ par l'insuline va permettre l'entrée de sodium à l'intérieur de la cellule. L'augmentation du sodium intracellulaire va alors stimuler la pompe Na^+/K^+ ATPase pour faire sortir cet excès de sodium, d'où une entrée de potassium (sortie de 3Na^+ et entrée de 2K^+) (Figure 3) (10) ;(11).

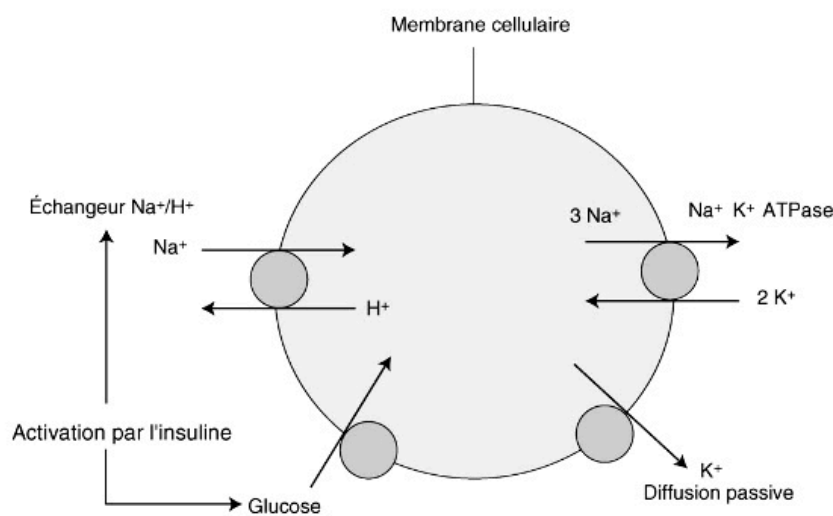


Figure 3 : Mécanisme d'action de l'insuline à l'origine des mouvements de K^+ à travers la membrane cellulaire

L'entrée du glucose dans la cellule se fait de façon indépendante par rapport à l'action de l'insuline sur la kaliémie. En revanche, nous allons voir que l'insuline fait partie des traitements d'urgence en cas d'hyperkaliémie, l'apport d'insuline sera alors associé à une solution glucosée pour prévenir le risque d'hypoglycémie.

- Les catécholamines

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sont des hormones sécrétées en situation de stress par l'organisme. Ces hormones sont capables de stimuler plusieurs récepteurs en fonction du type de cellule visée (α -1, α -2, β -1, β -2 et β -3).

L'activation des récepteurs β -2 (récepteurs adrénérgiques) au niveau des cellules musculaires permet l'entrée du potassium dans la cellule via (Figure 4)(10) ;(11) :

- une stimulation directe : en activant la pompe Na^+/K^+ ATPase
- une stimulation indirecte : en activant la sécrétion d'insuline (augmentation du glucose sanguin par activation de la glycolyse)

Cependant, l'activation des récepteurs α -1 et α -2 au niveau du pancréas, entraîne l'effet inverse et inhibe l'insulino-sécrétion.

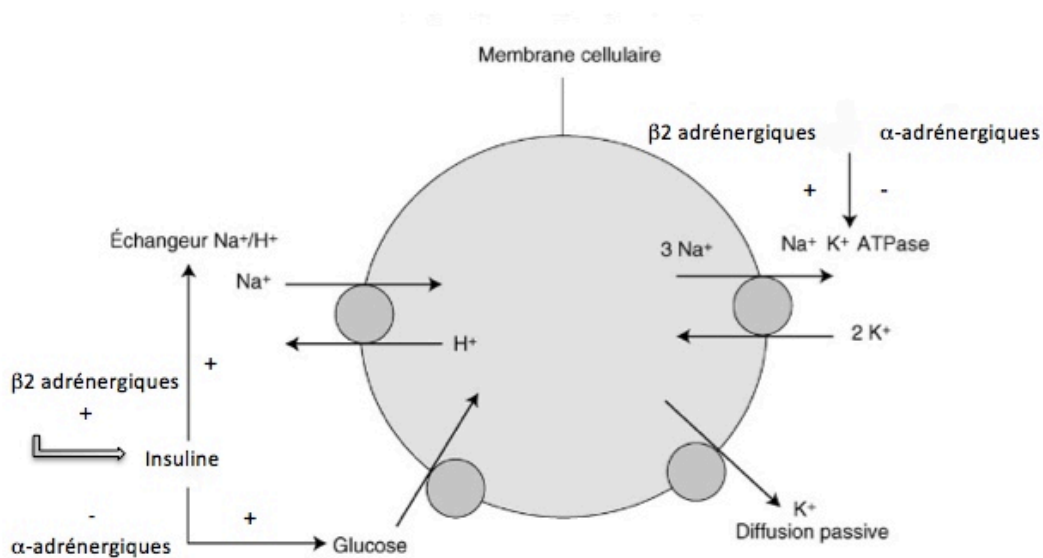


Figure 4 : Mécanisme d'action des catécholamines à l'origine des mouvements de K^+ à travers la membrane cellulaire

C'est pourquoi, dans certaines situations de stress organique telles que l'infarctus du myocarde ou le traumatisme crânien, la sécrétion de catécholamines peut entraîner une forte élévation de potassium intracellulaire et provoquer une hypokaliémie (8).

- L'alcalose

L'équilibre acide-base joue un rôle important dans les mouvements de potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire. En effet, il existe un échange transmembranaire entre les ions H^+ et K^+ afin de garantir le maintien du pH extracellulaire à une valeur constante.

Par exemple, en cas d'alcalose métabolique, caractérisée par une augmentation de bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) en extracellulaire, l'ion HCO_3^- ne peut pas diffuser à l'intérieur de la cellule ce qui entraîne une sortie de H^+ , elle même suivi d'une entrée de K^+ à l'intérieur de la cellule pour rétablir l'électroneutralité, via la pompe Na^+/K^+ ATPase (10). L'alcalose métabolique peut être due par exemple à des vomissements abondants.

- L'aldostérone

Elle stimule la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau rénal en cas d'hyperkaliémie. Cette régulation est détaillée dans la partie « métabolisme rénal du potassium ».

b- Transport passif : les canaux potassiques

Les canaux potassiques sont des canaux ioniques spécifiques du potassium, situés sur la membrane plasmique. On parle de transport passif car il n'utilise pas l'énergie de l'ATP. Le transport passif permet la diffusion des ions dans le sens du gradient de concentration (du plus concentré vers le moins concentré) (Figure 5)(9). La vitesse de transport dépend de ce gradient de concentration mais aussi du potentiel de membrane (équilibre des charges positives et négatives de part et d'autre de la membrane cellulaire). On parle de gradient électrochimique (12).

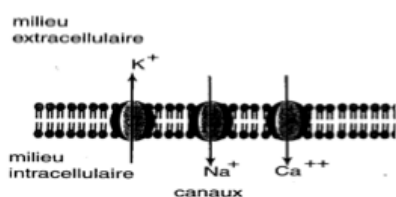


Figure 5 : Canaux ioniques

Les principaux facteurs provoquant l'ouverture des canaux potassique sont :

- L'acidose métabolique aiguë minérale

Elle est caractérisée par une accumulation d'acide chlorhydrique (HCl) à l'extérieur de la cellule. L'acide (H⁺) va être tamponné à l'intérieur de la cellule, mais l'anion chlore (Cl⁻) diffuse peu vers l'intérieur des cellules. Pour équilibrer les charges de part et d'autre de la membrane cellulaire, le potassium K⁺ va alors sortir de la cellule via les canaux potassiques (10) ;(11). Elle se produit par exemple en cas de fortes diarrhées.

- L'hyperosmolalité

L'hyperosmolalité va entraîner une sortie d'eau de la cellule entraînant en même temps une fuite de potassium. C'est le cas par exemple lors d'une forte hyperglycémie, le passage d'eau vers l'extérieur de la cellule en vue de compenser l'hyperosmolalité va engendrer un « courant » capable de faire sortir le potassium dans l'espace extracellulaire. Ce phénomène (appelé aussi « solvent drag ») entraîne une hyperkaliémie transitoire, puis secondairement une hypokaliémie due à l'élimination rénale de potassium et suite à l'administration d'insuline (7).

- L'effort physique

L'effort physique génère une série de potentiels d'actions cellulaires, caractérisée par une entrée rapide de Na⁺ dans la cellule (la dépolarisation) suivie d'une lente sortie de K⁺ afin de rétablir le potentiel de repos de la cellule (la repolarisation) (Figure 6)(7).

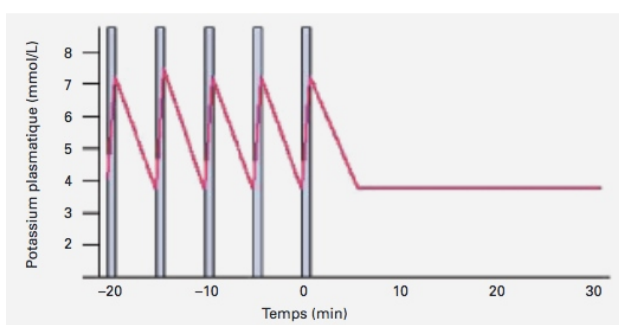


Figure 6 : Variations du potassium plasmatique en fonction de l'effort physique

L'activation de la pompe Na^+/K^+ ATPase va entraîner une augmentation de K^+ à l'intérieur de la cellule, à l'inverse l'ouverture des canaux membranaires entraîne une augmentation du K^+ à l'extérieur de la cellule.

Ces deux mécanismes sont finement liés car une forte hausse de K^+ à l'extérieur de la cellule va stimuler la pompe Na^+/K^+ ATPase pour faire rentrer le K^+ à l'intérieur de la cellule.

L'insuline et les catécholamines sont les deux principales hormones régulant la balance interne du potassium. En situation pathologique, des troubles de l'équilibre acide-base s'ajoutent et compliquent la régulation interne du potassium (Figure 7)(7).

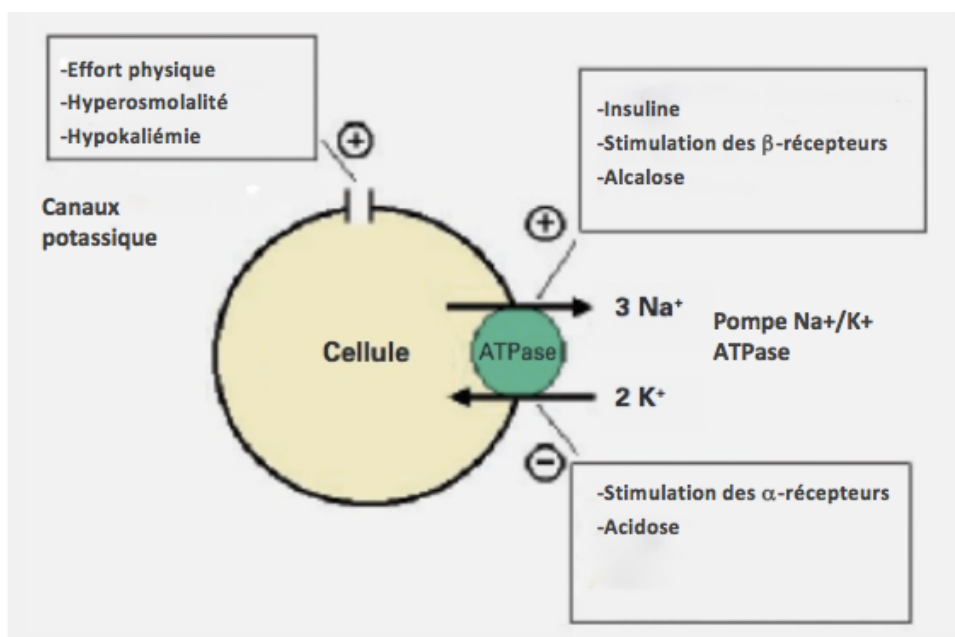


Figure 7 : Principaux facteurs influents sur la balance interne du potassium

2. L'Equilibre externe du potassium

L'équilibre externe se joue entre les entrées de potassium dans l'organisme (sources alimentaires notamment, mais nous verrons ensuite la part des médicaments) et son élimination par voie rénale.

a- Les apports exogènes du potassium

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS), l'apport alimentaire nécessaire en potassium chez l'adulte serait de 3,5g/j (13).

Les aliments les plus riches en K⁺ sont : les fruits secs, les légumes (haricot, épinard, chou, persil, carotte, betterave, oignon), les céréales et certains fruits (banane, avocat, kiwi...)(14).

Le potassium apporté par l'alimentation est absorbé au niveau intestinal, puis il est stocké dans le compartiment intracellulaire notamment au niveau du muscle à 70%, ainsi que dans les os, les globules rouges, le foie et la peau où il subit une régulation à court terme (balance interne du K⁺)(2).

b- Le métabolisme rénal du potassium

Environ 90% du potassium apporté par l'alimentation quotidienne va être métabolisé par le rein, seul 10% est éliminé dans les selles (sorties digestives extrarénales non régulées)(15);(2). Le rein est responsable de la régulation du potassium à moyen ou long terme (2);(8).

L'excrétion rénale du potassium est basée sur trois processus (Figure 8) (16); (17) :

- une filtration glomérulaire
- une réabsorption au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé
- une sécrétion et une réabsorption au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur

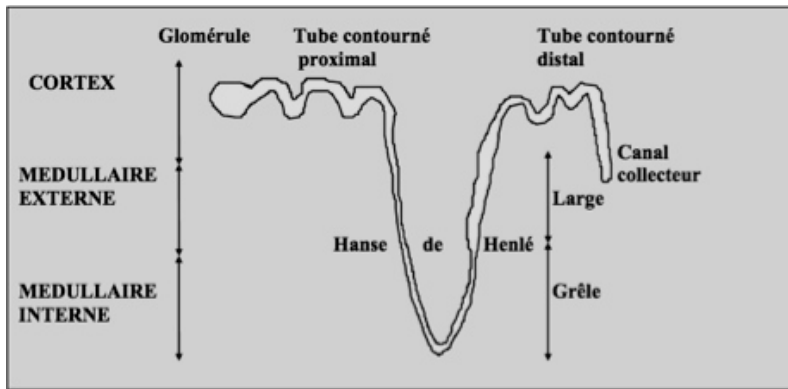


Figure 8 : Unité glomérulo-tubulaire ou néphron

Le potassium est d'abord filtré au niveau du glomérule. Cependant, seul 5 à 15% de la quantité filtrée est excrétée directement dans les urines car une grande partie est réabsorbée et sécrétée au niveau tubulaire (15).

Environ 60% du K^+ est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal, par diffusion passive ou « solvent drag ». Cette réabsorption est dépendante du sodium, elle se fait uniquement par voie para-cellulaire et ne subit pas de mécanisme de régulation.

Puis 30% sont réabsorbés au niveau de l'anse de Henlé (Figure 9). Cette réabsorption se fait par voie transcellulaire, via le cotransport $Na^+/K^+/2Cl^-$ au niveau apical, le cotransport K^+/Cl^- au niveau basolatéral et par les canaux potassiques ; et par diffusion passive para-cellulaire (différence de potentiel transtubulaire)(8) ;(7) ;(6) ;(10).

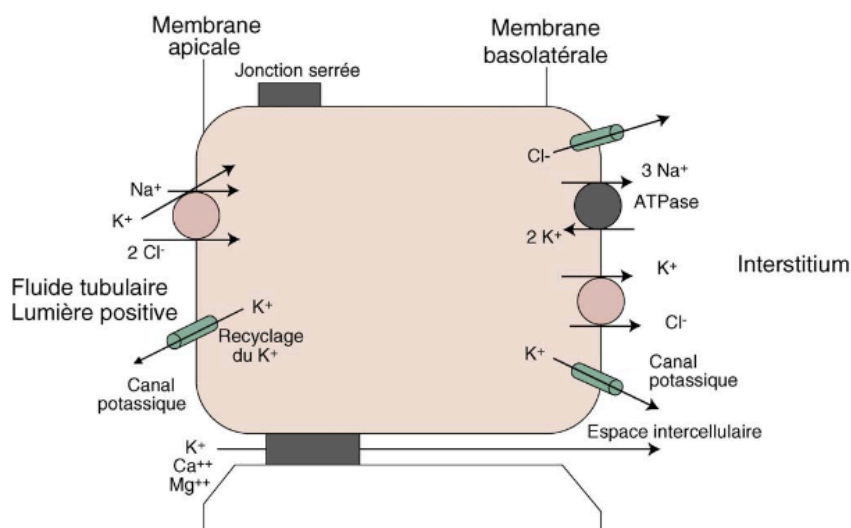


Figure 9 : Réabsorption du K^+ au niveau de l'anse de Henlé

Les 10% restants sont réabsorbés au niveau du tube collecteur cortical si l'apport en K^+ est faible. Cette réabsorption se fait par les cellules intercalaires du tubule collecteur, via la pompe H^+/K^+ ATPase : les protons H^+ sont sécrétés dans le fluide tubulaire en échange de la réabsorption de K^+ .

Cependant, en cas d'apport dit « standard » ou élevé en potassium, une sécrétion plus ou moins importante a lieu par les cellules principales du tube collecteur cortical. Cette sécrétion est finement régulée par l'aldostérone et l'ADH (vasopressine) (Figure 10).

L'aldostérone est une hormone sécrétée par les glandes corticosurrénales. En cas d'hyperkaliémie, l'aldostérone va stimuler l'ouverture des canaux sodiques et potassiques au niveau apical; et renforcer le fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau basolatéral. Son rôle est de maintenir une concentration élevée de K^+ au niveau intracellulaire afin de favoriser une réabsorption de sodium et une excrétion du potassium (7) ;(2).

Quant à l'ADH, elle favorise l'ouverture de certains canaux potassiques au niveau apical par l'intermédiaire de l'AMPc (10).

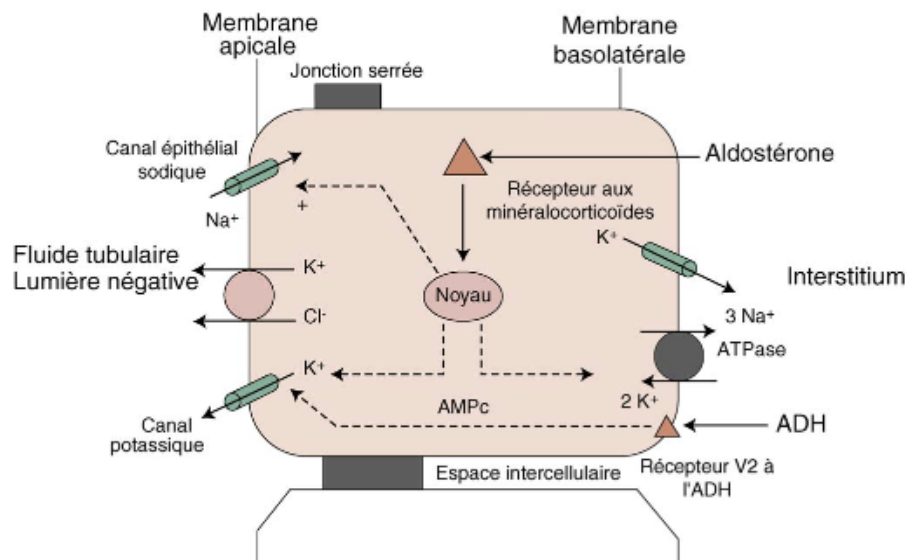


Figure 10 : Sécrétion passive du K^+ au niveau du tube collecteur cortical

La sécrétion distale de potassium dépend aussi d'autres facteurs (Tableau 1) (2) :

- du débit tubulaire : une diminution du débit tubulaire, rencontrée par exemple en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, entraîne une augmentation de la concentration luminale en potassium, ce qui diminue le gradient de concentration à travers la membrane apicale stimulant la sécrétion de potassium.
- des apports en sodium : une diminution de la réabsorption apicale en sodium a pour conséquence une diminution de la sécrétion distale en potassium. Mais en réalité, cela influence peu l'excrétion urinaire en potassium car l'aldostérone est alors activée et stimule la kaliurèse. En revanche, en cas d'apports sodés importants, la sécrétion d'aldostérone est inhibée (10).
- le pH extracellulaire : les troubles acido-basiques influent sur la sécrétion de potassium. L'acidose métabolique aiguë inhibe la sécrétion distale de potassium.

Stimulation	Inhibition
<ul style="list-style-type: none"> - Hyperkaliémie - Aldostérone - Débit de sodium élevé dans le tube distal - Alcalose métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en K⁺ - Débit de sodium bas dans le tube distal - Débit urinaire bas - Acidose métabolique aiguë

Tableau 1 : Facteurs physiologiques déterminants la sécrétion distale de potassium

Les transferts cellulaires de potassium sont complexes et dépendent de nombreux facteurs physiologiques.

La kaliémie comme nous venons de le voir dépend à la fois d'une régulation à court terme (balance interne du K⁺) et d'une régulation à moyen ou long terme (balance externe du K⁺) pour garantir l'homéostasie potassique.

III- LES DYSKALIEMIES

Une perturbation au cours de la régulation potassique peut conduire à des troubles appelés dyskaliémies (hypokaliémies ou hyperkaliémies). Leurs conséquences sont essentiellement musculaires, le potassium étant majoritairement présent au niveau des muscles squelettiques, lisses et cardiaques.

1. L'hypokaliémie

L'hypokaliémie est définie pour une concentration sanguine en K⁺ inférieure ou égale à 3,5mmol/l.

L'hypokaliémie chronique modérée est souvent de découverte fortuite (suite à une prise de sang), tandis que l'hypokaliémie aiguë sévère peut conduire à des troubles plus ou moins graves.

a- Les signes cliniques

- Troubles cardiovasculaires

Les signes cardiovasculaires sont les plus courants. En cas d'hypokaliémie chronique, une HTA est fréquente (apports sodés élevés).

Le risque majeur en cas d'hypokaliémie aiguë est représenté par la torsade de pointe (élargissement des complexes QRS) qui peut se produire notamment en cas de carence en magnésium ou d'anomalies myocardiques associées (Figure 11)(2);(8) ;(18).

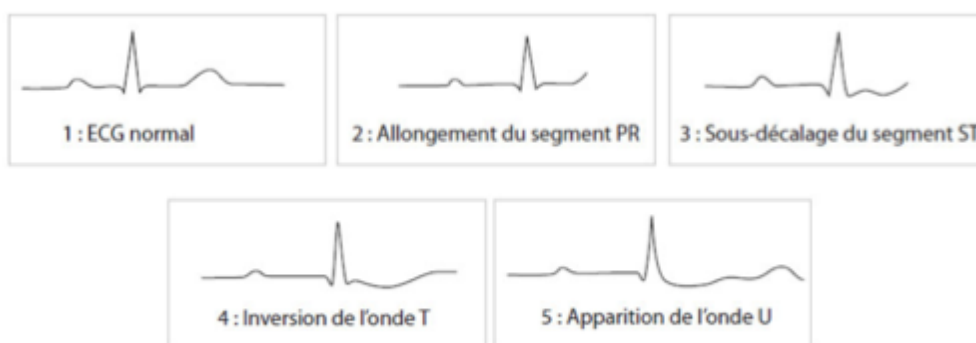


Figure 11 : Signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie

- Troubles neuromusculaires

Une faiblesse musculaire, des crampes, des paresthésies peuvent être des signes évocateurs d'une hypokaliémie. Une parésie (perte partielle des capacités motrices), voire une paralysie à partir des membres inférieurs (signe du tabouret : difficulté à se lever lorsque le patient est en position assise), une rhabdomyolyse (suite à des efforts intenses), ou encore une atteinte des muscles respiratoires est possible en cas d'hypokaliémie sévère (2) ;(8) ;(18).

L'atteinte des fibres musculaires lisses peut entraîner un ralentissement du transit, une constipation voire parfois des états sub-occlusifs (Syndrome de Ogilvie)(18).

- Troubles métaboliques

L'hypokaliémie peut entraîner une alcalose métabolique (sortie de K⁺ vers le milieu extracellulaire, lui-même remplacé par les ions H⁺ en intracellulaire) ; ainsi qu'une perturbation de la glycorégulation avec une baisse de l'insulino-sécrétion (18).

- Troubles rénaux

Une hypokaliémie chronique peut aboutir à des troubles rénaux parfois sévères (2) ;(8) ;(18) :

- une diminution de la filtration glomérulaire
- un syndrome polyuropolydipsique (trouble de la concentration des urines)
- une perturbation de l'équilibre acide-base, notamment une alcalose métabolique

b- Les principales causes non médicamenteuses de l'hypokaliémie

Une hypokaliémie peut survenir en cas d'apports journaliers insuffisants en potassium. En effet, une baisse des apports en potassium (environ 1g/j), peut conduire à une hypokaliémie transitoire, car l'adaptation rénale est une régulation à plus long terme. Bien qu'une carence en potassium reste rare (apports <3g/j), on peut la rencontrer au cours d'un trouble du comportement alimentaire comme l'anorexie, une alimentation parentérale exclusive ou encore dans l'alcoolisme chronique (19) ;(20).

Un déficit important en magnésium, peut aussi être une cause d'hypokaliémie. En l'effet, l'hypomagnésémie entraîne un dysfonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. La conséquence est une augmentation du taux de potassium au niveau extracellulaire, qui est ensuite compensé par une élimination importante dans les urines, responsable d'une hypokaliémie secondaire (19) ;(21).

D'autre part, certaines pathologies peuvent être responsables d'un transfert du potassium vers le milieu intracellulaire et entraîner une hypokaliémie, c'est le cas par exemple avec (2) :

- La paralysie périodique familiale. C'est une maladie responsable de paralysie des membres inférieurs et du tronc, d'apparition brutale, qui est favorisée par un repas riche en glucose ou après un effort physique intense.
- Une forte stimulation de l'hématopoïèse, rencontrée en cas d'anémie mégalo-blastique ou au cours de leucémies d'évolution rapide.

La cause la plus fréquente reste une perte accrue de potassium d'origine digestive ou rénale.

Au niveau digestif, en situation physiologique normale, la concentration quotidienne de potassium dans les selles est de 10mmol/l. En cas de diarrhées abondantes, l'augmentation du volume des selles peut induire une baisse importante de potassium. L'hypokaliémie peut aussi être causée par des vomissements, due en partie à une alcalose métabolique, qui majore le transfert intracellulaire du potassium (19).

Au niveau rénal, une perturbation du système rénine-angiotensine-aldostérone peut conduire à une hypokaliémie. C'est le cas dans les hyperaldostéronismes primaires (taux de rénine bas et aldostérone élevé), rencontrés lors d'un adénome ou d'une

hyperplasie bilatérale des surrénales. L'excrétion urinaire de potassium est souvent supérieure à 30mmol/j. Des troubles acido-basiques, peuvent aussi perturber le système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, en cas d'alcalose métabolique (rencontrée lors de vomissements importants), la perte de chlore et la déplétion volémique entraînent une hypokaliémie (hyperaldostéronisme secondaire : taux de rénine et d'aldostérone augmenté).

De plus, certaines maladies génétiques rares, comme le syndrome de Liddle, le syndrome de Bartter ou le syndrome de Gittelman, responsables de mutations sur les transporteurs du potassium au niveau rénal, sont aussi responsables d'une hypokaliémie (Tableau 2)(19) ;(8) ;(11) ;(22).

Pertes digestives (Ku<20mmol/l)	Pertes rénales (Ku>20mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> -diarrhées aiguës et chroniques (infectieuses, tumeurs pancréatiques, maladies des laxatifs) -Fistules digestives 	<ul style="list-style-type: none"> -Métaboliques : hypomagnésémie, alcalose métabolique - Vomissements et aspiration gastrique (pertes des ions H⁺, Cl⁻, hypovolémie) -Hyperaldostéronismes primaires ou secondaires, hyperaldostéronisme « like » (Syndrome de Cushing : effet minéralocorticoïde du cortisol) -Pathologies rénales : syndrome de Liddle, syndrome de Bartter, syndrome de Gittelman -Polyurie : hypercalcémie, reprise d'une diurèse chez un anurique

Tableau 2 : Principales étiologies des hypokaliémies (Ku : kaliurèse)

c- La prise en charge de l'hypokaliémie

Le traitement de l'hypokaliémie dépend du trouble acido-basique qui lui est associé (8) ; (18). En effet, s'il s'agit d'une alcalose métabolique (déficit en Cl⁻ associé): seul le chlorure de potassium est indiqué ; à l'inverse s'il s'agit d'une acidose métabolique (plus rare, l'anion citrate est métabolisé en bicarbonate pour corriger l'acidose) : le citrate ou le bicarbonate de potassium sont les plus indiqués.

▪ L'hypokaliémie aiguë

En cas d'hypokaliémie légère, le traitement peut se faire par voie orale. Les formes à libérations prolongées sont mieux tolérées: le chlorure de potassium en microcapsules (Diffu-K®, Kaleorid LP®) et une alimentation enrichie en potassium seront conseillées.

En cas d'hypokaliémie sévère, un retour rapide de la kaliémie à une valeur supérieure à 3mmol/l est indispensable. Le traitement se fait donc par voie intraveineuse.

Cependant la voie intraveineuse bien qu'elle soit la plus efficace, et aussi la plus dangereuse. Ainsi, l'ANSM rappelle les règles de bon usage pour le chlorure de potassium injectable à diluer le 30/05/2017 (Annexe 1).

De plus, il est préférable de diluer le sel de potassium dans du chlorure de sodium (NaCl) plutôt que dans du glucose, car ce dernier entraîne une libération d'insuline qui stimule l'entrée du K⁺ dans les cellules et retarde ainsi la correction de l'hypokaliémie (8) ;(18).

Un contrôle par électrocardiogramme est préférable et des dosages répétés de la kaliémie doivent être effectués.

▪ L'hypokaliémie chronique

Dans le cadre d'une hypokaliémie chronique, le traitement se fera de la même façon qu'au cours d'une hypokaliémie aiguë, et parfois un traitement par un diurétique d'épargne potassique sera associé: amiloride (Modamide®), spironolactone (Aldactone®), éplérénone (Inspra®).

2. L'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est définie pour une concentration sanguine supérieure à 5,0mmol/l.

Le prélèvement doit être réalisé sans garrot et de préférence au laboratoire pour éviter les fausses hyperkaliémies (libération de K⁺ du milieu intra vers le milieu extra cellulaire lors de la lyse des éléments figurés du sang) (2) ;(18).

Il est important d'écarter aussi les « pseudo-hyperkaliémies » que l'on retrouve lors de thrombocytémies (> 1 000 000/mm³) ou d'hyperleucocytoses (>100 000/mm³).

a- Les signes cliniques

L'hyperkaliémie reste asymptomatique tant que le taux de potassium dans le sang est inférieur à 6,0mmol/l (18). Au-delà de cette valeur, les conséquences peuvent engager le pronostic vital.

En effet, comme nous l'avons vu en deuxième partie, le potentiel membranaire de la cellule est diminué entraînant une hyperexcitabilité des cellules. Le potassium étant majoritairement présent au niveau des cellules musculaires, les signes cliniques sont représentés par des faiblesses musculaires, des paresthésies, une para-parésie voir une paraplégie. Les signes musculaires précèdent en général les signes cardiaques.

On retrouve des modifications importantes à l'électrocardiogramme (Figure 12)(2) :

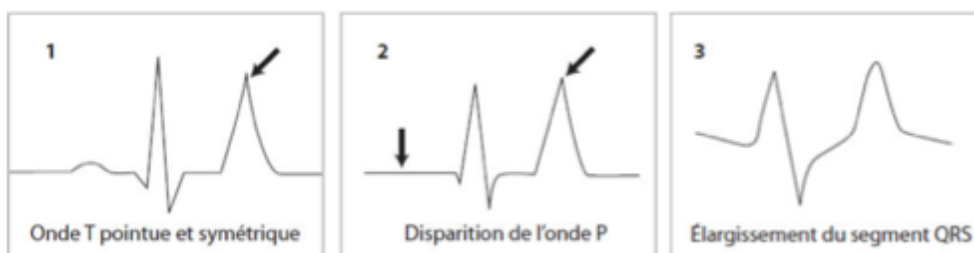


Figure 12 : Signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie

2 : anomalies de conduction auriculaire

3 : anomalies de conduction intra-ventriculaire

Ces anomalies de l'électrocardiogramme peuvent entraîner un arrêt cardiaque.

b- Les principales causes non médicamenteuses de l'hyperkaliémie

A l'inverse de l'hypokaliémie, l'hyperkaliémie va être causée par un excès d'apport, un transfert anormal du potassium vers le milieu extracellulaire ou encore une diminution de son excrétion rénale (2) ;(6) ;(8).

L'hyperkaliémie par excès d'apports alimentaires est très rare, on peut néanmoins la retrouver chez les insuffisants rénaux. Elle peut aussi être causée par la consommation de sels de substitution, lors d'une supplémentation en IV ou lors de transfusions sanguines rapides.

Une lyse cellulaire aigue conduit à un passage important du potassium vers le milieu extracellulaire. Ce phénomène se produit au cours d'une destruction cellulaire massive anormale, comme par exemples lors de brûlures sur une surface corporelle étendue, d'une rhabdomyolyse (lyse des cellules musculaires due à un traumatisme) ou encore suite à des séances de chimiothérapie (lyse tumorale).

Comme nous l'avons vu dans la partie sur la régulation des canaux potassiques, un effort physique intense et prolongé peut entraîner une libération de potassium par les cellules musculaires. Cela est lié à une sécrétion de glucagon et à une inhibition de la sécrétion d'insuline.

De même, l'insulinopénie retrouvée dans le diabète peut être source d'hyperkaliémie. Des troubles acido-basiques, notamment l'acidose métabolique aigue qui survient en cas de diarrhées sévères, peut provoquer une augmentation de la kaliémie (une diminution du pH artériel de 0,1 entraîne une hausse de 0,5mmol/l environ de potassium).

Au niveau rénal, une insuffisance rénale aigue ou chronique est une cause fréquente d'hyperkaliémie, car le potassium est métabolisé par le rein. En cas d'insuffisance rénale aigue, le pronostic vital est sérieusement engagé. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'hyperkaliémie apparaît tardivement car l'homéostasie est maintenue assez longtemps par adaptation des excrétions rénales et digestives. Cette partie sera développée dans les facteurs de risques des troubles de la kaliémie.

Un déficit en minéralocorticoïdes, que l'on retrouve dans l'insuffisance surrénalienne (par exemple avec la maladie d'Addison) et dans le syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme, peut aussi entraîner une hyperkaliémie. Ce syndrome est retrouvé principalement dans les néphropathies interstitielles et les néphropathies diabétiques.

c- La prise en charge de l'hyperkaliémie

Face au risque vital d'une hyperkaliémie supérieure à 6,0mmol/l, le patient doit être orienté vers un service d'urgence pour la mise en place rapide d'un traitement. Celui-ci repose dans un premier temps sur l'administration d'une ampoule de gluconate de calcium afin d'assurer la protection du myocarde contre les effets délétères de l'hyperkaliémie (23). Ensuite un traitement hypokaliémiant est instauré pour pallier à l'excès de potassium dans le sang (18).

La prise en charge dépend alors du taux de potassium en excès et de sa cause :

- En cas d'hyperkaliémie de transfert, on utilisera un traitement capable de faire pénétrer le K⁺ à l'intérieur de la cellule (Tableau 3)(11) ;(24) tel que :
 - L'insuline associée à un soluté glucosé à 10%
 - Les agonistes β-2 adrénergiques : le salbutamol, l'adrénaline
 - Le bicarbonate de sodium

Traitements	Mécanisme d'action	Avantages	Limites aux traitement
Gluconate de calcium	Stabilisation du potentiel de membrane (pour pallier à l'hyperexcitabilité induite par l'excès de potassium)	Efficacité en 1 à 3 minutes, surveillance sous ECG, la dose est répétée en l'absence d'amélioration	Courte durée d'action (30 à 60 minutes)- Pas d'impact sur le taux de K ⁺ dans l'organisme Risque de toxicité cardiaque (troubles du rythme) chez les patients sous digoxine Risque d'hypercalcémie
Insuline associée à un soluté glucosé	K ⁺ redistribué dans le milieu intracellulaire (action indirecte sur la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase)	Efficacité en 30 minutes Durée d'action de 4 à 6h	Risque d'hypoglycémie (diminué par l'association obligatoire à la solution glucosée) Ne permet pas de diminuer suffisamment les taux de K ⁺ (0,5 à 1,5mmol/l)
Agonistes des récepteurs β2 adrénergiques (voie inhalée ou IV)	K ⁺ redistribué dans le milieu intracellulaire (activation de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase)	Efficacité en 30 minutes Action indépendante de l'insuline et de l'aldostérone	Courte durée d'action (2 à 4h) Ne permet pas de diminuer suffisamment les taux de K ⁺ A utiliser avec précaution en cas de maladie cardiaque (risque de tachycardie) Voie IV peu utilisée risque d'effets indésirables graves
Bicarbonate de sodium	K ⁺ redistribué dans le milieu intracellulaire En perfusion de 4 à 6h, il peut améliorer l'élimination urinaire de K ⁺	Efficacité non réellement démontrée Recommandé en cas d'hyperkaliémie liée à une acidose (métabolique)	Effets retardés (observés après 4 à 6h) Risque d'alcalose métabolique

Tableau 3 : Traitements d'urgence utilisés en cas d'hyperkaliémie aiguë (>6,0mmol/l)

- En cas d'hyperkaliémie d'apport, sans trouble de la fonction rénale, un traitement permettant d'éliminer l'excès de K⁺ sera instauré (Tableau 4)(11) ;(24) tel que :
 - Les résines échangeuses d'ions. Ces molécules ne sont pas absorbées au niveau du tube digestif, elles permettent de fixer le K⁺ contre du Na⁺ (Kayexalate de sodium®) ou du Ca²⁺ (Resikali®) au niveau des intestins. Le K⁺ est ensuite éliminé dans les selles.
Ces traitements peuvent être administrés par voie orale ou en lavement.
Le lavement permet une réponse plus rapide qu'en utilisation per os, mais cette voie d'administration est très peu utilisée car elle présente un risque d'hémorragie gastro-intestinale, de nécrose du colon ou encore d'iléus en cas de surdosage.
 - Les diurétiques hypokaliémiants (de l'anse ou thiazidiques) peuvent être utilisés pour augmenter l'excrétion urinaire de K⁺. Par exemple, le furosémide en per os ou en IV.

Traitements	Mécanisme d'action	Avantages	Limites aux traitement
Résines échangeuses d'ions	Elimination de K ⁺	Efficacité pendant 4 à 6h	Quelques cas de nécrose intestinale (notamment lorsqu'elles sont administrées avec du sorbitol) Surveillance de la charge sodée, chez les patients hypertendus ou en cas d'œdèmes pour le Kayexalate
Diurétiques de l'anse et thiazidiques	Elimination rénale de K ⁺	Efficacité dépend de la fonction rénale : -Diurétiques thiazidiques et apparentés efficaces si DFG>30ml/min -Diurétiques de l'anse : efficaces tant qu'une diurèse est possible	

Tableau 4: Traitements de l'hyperkaliémie chronique et/ou traitements complémentaires aux traitements d'urgence

- En cas d'hyperkaliémie associée à une insuffisance rénale grave, ou si les traitements énoncés ci-dessus n'ont pas permis une baisse suffisante du taux de potassium, une épuration extrarénale est parfois nécessaire, telle que:
 - la dialyse péritonéale
 - l'hémodialyse

En revanche, en cas d'hyperkaliémie faible à modérée sans retentissement clinique, une prise en charge de ville par un médecin généraliste est suffisante.

Le traitement repose alors sur l'arrêt des médicaments hyperkaliémiant, des mesures diététiques (diminution des apports potassiques), et un traitement hypokaliémiant. Par exemple le polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) administré en général per os: une à deux cuillères mesures (15 à 30g) toutes les 4h à 6h selon les besoins, permet une baisse de la kaliémie de 0,5 à 1,0 mmol/l. Le polystyrène sulfonate de calcium (Résikali®), plus récent sur le marché, est indiqué chez les insuffisants rénaux ou les patients dialysés. Par voie orale, la posologie est de une cuillère mesure (20g) une à trois fois par jour.

Parfois une augmentation du taux de bicarbonate dans le sang est nécessaire, notamment en cas d'acidose métabolique associée, on peut alors voir prescrit : 2 à 4 g de bicarbonate par jour (préparation officinale ou 500mL d'eau Vichy Célestins) (23).

Cependant, depuis plus de 50 ans, aucun nouveau traitement n'a vu le jour pour traiter l'hyperkaliémie chronique modérée. Alors que les mesures diététiques, l'ajout de diurétiques hypokaliémiant et l'arrêt des médicaments hyperkaliémiant ne suffisent généralement pas pour contrôler une hyperkaliémie chronique, chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (24).

Actuellement deux molécules sont en cours d'études pour une mise sur le marché au niveau européen.

Depuis octobre 2015, un nouveau traitement est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Veltassa® (patiromer) par le laboratoire Relypsa (25). L'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis favorable en mai 2017 pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2018 (26).

Il s'agit d'un polymère échangeur de cations (patiromer anion), et d'un contre ion (calcium-sorbitol counterion). Le patiromer se lie au potassium en échange de calcium dans la lumière du tube digestif, puis l'ensemble patiromer-potassium est éliminé au niveau rénal (Figure 13)(27).

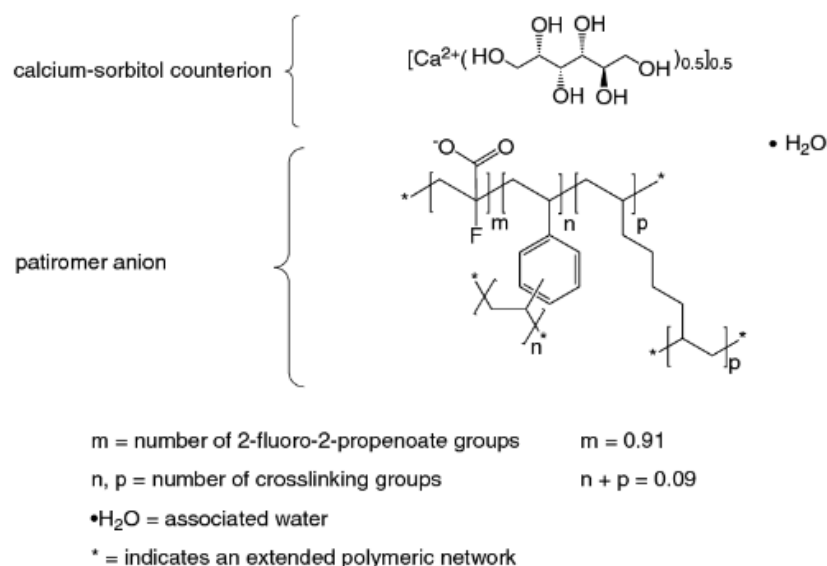


Figure 13 : Structure chimique du patiromer sorbitex calcium

Cette spécialité est indiquée pour la prise en charge de l'hyperkaliémie chronique de l'adulte chez les patients atteints de maladie rénale chronique et/ou d'insuffisance cardiaque (24).

Le patiromer ne doit pas être utilisé comme traitement d'urgence (délai d'action retardé de 7h). Il s'agit d'une poudre pour suspension buvable, à diluer dans l'eau. La dose initiale est de 8,4g en une prise par jour. La posologie peut être augmentée selon les besoins, par intervalles d'une semaine (dosages disponibles en sachets : 8.4g ; 16.8g ; 25.2g). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux (27). Cependant, il doit être administré à distance des autres médicaments pris par voie orale (3h avant ou après), car il diminue l'absorption et donc l'efficacité de certaines molécules (ciprofloxacine, metformine et lévothyroxine) (24).

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des troubles digestifs (constipation ou diarrhées), un déficit en magnésium, des nausées et des ballonnements (Tableau5) (27).

Effets indésirables	Patients traités par Veltassa (N=666)
Constipation	7,2%
Hypomagnésémie	5,3%
Diarrhées	4,8%
Nausées	2,3%
Douleurs abdominales	2,0%
Gaz	2,0%

Tableau 5 : Effets indésirables du patiromer retrouvés chez plus de 2% des patients

Dans une autre étude, 237 patients atteints de maladie rénale chronique, traités par des inhibiteurs du SRAA, et présentant un taux de potassium entre 5,1 et 6,5 mmol/l ont reçu le patiromer. A la 4^{ème} semaine 76% ont atteint un taux de potassium inférieur à 5,1mmol/l. Parmi ces patients, 52 ont ensuite reçu le placebo durant 4 semaines, une rechute a été constatée chez 60% du groupe placebo avec une kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l, tandis que dans le groupe de patients ayant continué le patiromer, seuls 15% ont été concernés par cette hausse de potassium. L'effet indésirable le plus fréquent était la constipation retrouvée chez 11% des patients, et une hypokaliémie est survenue dans 3% des cas (28).

Une autre molécule, le sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) ou Lokelma® est en cours d'étude (Figure 14) (29). Elle fixe sélectivement le potassium grâce à des micropores, en échange de protons (H+) et de sodium (Na+), puis l'ensemble est éliminé dans les selles. Il s'agit d'une structure cubique microporeuse composée d'atomes de zirconium (Zr) et de silicium (Si) coordonnés à des atomes d'oxygènes.

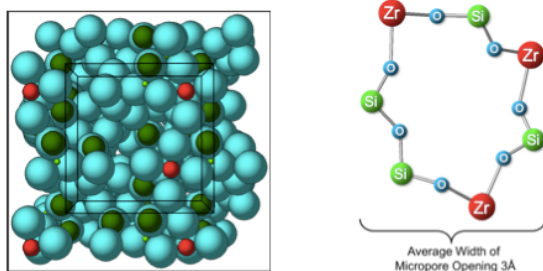


Figure 14 : Structure chimique du ZS-9

La structure du ZS-9 s'apparente à celle des canaux potassiques présents dans notre organisme, qui utilisent un filtre de sélectivité. En effet, pour passer à travers ce filtre, l'ion doit d'abord perdre sa sphère hydrique afin d'interagir avec les molécules de carbonyl-oxygènes. La taille du cation K^+ déshydraté permet ensuite une interaction efficace avec les atomes d'oxygène pour entraîner l'ouverture des pores de la structure. Les atomes d'oxygène vont alors imiter l'enveloppe hydrique du K^+ . Alors que les cations hydratés Na^+ et Ca^{2+} ont des diamètres plus grand, ils nécessitent plus d'énergie pour évacuer leur enveloppe hydrique par rapport au K^+ , puis une fois déshydratés ils sont trop petits pour interagir avec les atomes d'oxygène et permettre l'ouverture des pores de ZS-9 (Figure 15) (29).

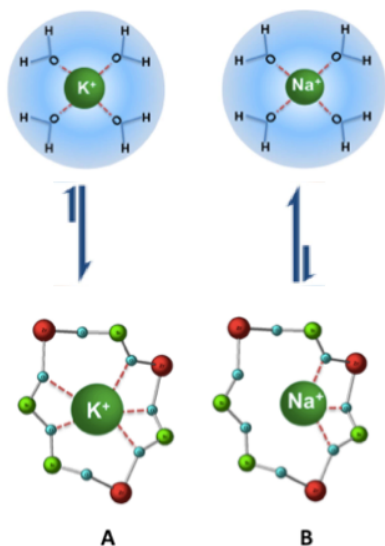


Figure 15 : Spécificité du K^+ vis à vis de la structure poreuse du ZS-9

D'après les données *in vitro*, le ZS-9 permettrait une absorption du K^+ tout le long du tractus gastro-intestinal, nécessitant une concentration plus importante en ZS-9 lorsque le pH diminue (le pH de la lumière stomacale varie entre 1 et 3)(29).

Au cours d'une étude multicentrique en double aveugle de phase 3, 753 patients atteints d'hyperkaliémie (entre 5,0 et 6,5mmol/l) ont reçu soit le ZS-9 (dosé à 1,25g ; 2,5g ; 5g ou 10g) soit le placebo, 3x/j pendant 48h. Une baisse du taux de K^+ rapide et significative est observée dès la 1^{ère} heure suivant l'administration du ZS-9, avec une baisse plus prononcée chez les patients présentant un taux de K^+ plus élevé au départ.

Les patients recevant le traitement pendant 14 jours, ont présenté un retour à une kaliémie normale.

L'effet indésirable le plus fréquent au cours de l'étude, quelque soit la dose de ZS-9 est la diarrhée (plus importante dans le groupe placebo que chez les sujets traités par ZS-9, en phase initiale : 1,8% (ZS-9) et 2,5% (placebo) ; en phase d'entretien 1,7% (ZS-9) et 2.2% (placebo)). Un cas de gastro-entérite a été rapporté, potentiellement lié à la prise du ZS-9. Et deux cas d'hypokaliémie transitoire ont été constatés pour une dose de 10g en phase initiale (3,4mmol/l) et une dose de 2,5g en phase de maintenance (3,1mmol/l), hypokaliémie résolue sans apport en potassium. De plus, une augmentation dose-dépendante du bicarbonate dans le sang a été retrouvée, correspondant à la diminution du taux de K⁺. Il n'a pas été observé d'augmentation de la tension artérielle au cours de l'étude (30).

D'après l'ANSM, le Lokelma® a obtenu un avis favorable en mars 2017 par le CHMP et l'EMA pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (31).

Ces nouvelles molécules seront peut être bientôt commercialisées en France pour proposer une alternative dans la prise en charge des patients atteints d'hyperkaliémie chronique. Il semblerait que le ZS-9 soit 9 fois plus spécifique du K⁺ par rapport au Kayexalate (30). De plus, le zirconium est déjà largement utilisé dans le domaine médical (implants dentaires, hémodialyse et dialyse péritonéale) en raison d'une très faible toxicité et d'une biocompatibilité importante (29).

D'après son mécanisme d'action, le patiromer présente l'intérêt de ne pas augmenter la teneur en sodium, contrairement au Kayexalate, ce qui semble intéressant pour traiter les patients hypertendus.

De plus, le patiromer semble diminuer l'excrétion urinaire d'albumine et faire baisser le taux d'aldostérone. Or des taux élevés d'aldostérone augmentent le risque de maladies cardiovasculaires et rénales (liaison aux récepteurs minéralocorticoïdes) (32). Il mimerait ainsi l'action cardio-protectrice des inhibiteurs du SRAA tout en protégeant la fonction rénale.

Les dyskaliémies comme nous venons de le voir peuvent être dues à diverses causes physiopathologiques, mais certains médicaments peuvent aussi entraîner des troubles de la kaliémie.

IV- LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

Dans une étude réalisée dans la région de Stockholm (Suède) sur une période de 3 ans (2009 à 2011), incluant 364 955 patients âgés de 18 ans et plus, ont été évalués l'incidence des hypokaliémies et des hyperkaliémies, ainsi que les principaux facteurs de risque. D'après les données, une hypokaliémie (<3,5mmol/l) est survenue chez 13,6% des patients (dont 33% de récurrence), une hyperkaliémie (>5mmol/l) est survenue chez 7% des patients (dont 35,7% de récurrence), et une hyperkaliémie sévère (>5,5mmol/l) est survenue chez 2,5% des patients (dont 28% de récurrence).

La proportion d'hyperkaliémie serait plus importante chez des patients âgés (>75ans), en insuffisance rénale (DFG <30ml/min), porteurs de diabète, en cas d'infarctus du myocarde et lors d'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (Figure 16) (33).

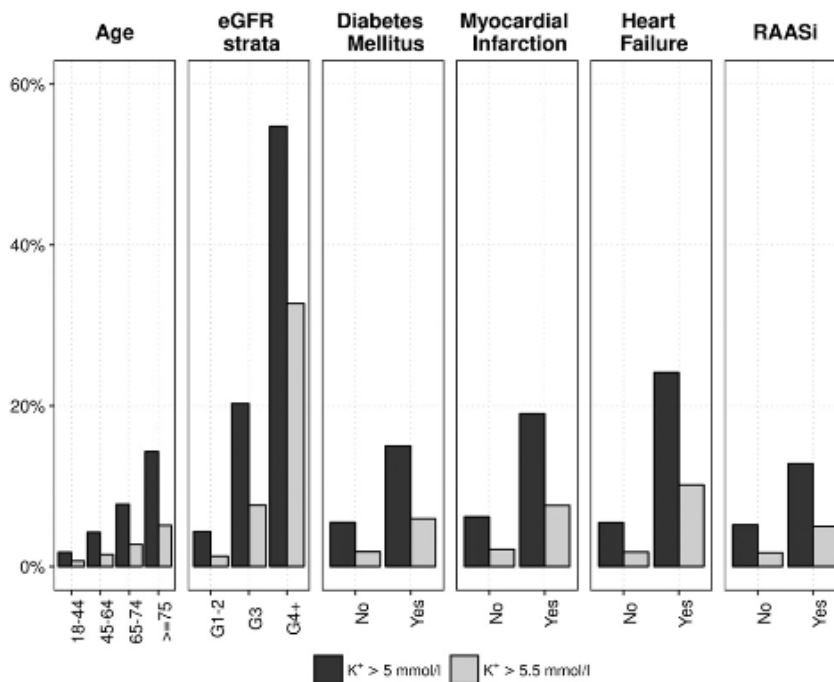


Figure 16 : Etude des facteurs de risque d'hyperkaliémie sur 3 ans à Stockholm

En revanche, des patients plus jeunes avec un débit de filtration glomérulaire plus élevé et traités par des diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse et thiazidiques) ont été associés à un risque plus important d'hypokaliémie.

1. Les facteurs de risque de dyskaliémies

a- Le sujet âgé

Environ 10% des patients de plus de 75 ans sont considérés polypathologiques, or une pathologie s'accompagne souvent d'une prescription médicale, ce qui entraîne une polymédication. Selon l'OMS, il s'agit de l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée (>10 principes actifs). La polymédication diminue la qualité de l'observance thérapeutique et favorise les interactions médicamenteuses (34).

Ce risque iatrogène s'ajoute aux altérations organiques que présente la personne âgée :

- une *fonction rénale altérée* : la diminution du nombre de néphrons et du débit de perfusion rénale peut aboutir chez certains sujets âgés à une altération de la fonction rénale. La demi-vie des médicaments à élimination rénale se voit alors augmentée, ce qui est notamment le cas pour les médicaments hydrosolubles (IEC, ARAII...), ces médicaments hyperkaliémiants peuvent alors entraîner ou aggraver une hyperkaliémie.
- une *diminution de la sécrétion d'insuline* de 40% environ (or l'insuline active indirectement la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, comme nous l'avons vu en 2^{ème} partie, pour faire rentrer le potassium à l'intérieur de la cellule), ce qui peut augmenter la concentration du potassium dans le sang et favoriser une hyperkaliémie.
- une *dénutrition*, en cause une perte d'appétit de la personne âgée (augmentation du seuil olfactif et gustatif) et des problèmes de dentition (difficultés à la mastication). De ce fait, il consomme moins de fruits, de légumes et de viandes, ce qui diminue les apports alimentaires sources de potassium.
En ce qui concerne les patients sous nutrition parentérale, ils sont exposés à un risque de troubles de la kaliémie lorsque le taux de potassium n'est pas bien équilibré.
- une *déshydratation* associée à une perte de la sensation de soif et à une perte d'autonomie (difficultés à se déplacer). Un trouble de l'hydratation peut alors

entraîner une insuffisance des apports ioniques (NaCl, KCl), ce risque est augmenté en cas de canicule ou de forte fièvre (infections).

- un *ralentissement de la vidange gastrique*, ce qui augmente le temps de contact du médicament avec la muqueuse gastrique et *du transit intestinal*, favorisant une constipation chronique et une utilisation de certains laxatifs, or l'abus de laxatifs peut conduire à une hypokaliémie (partie qui sera développée dans « les étiologies médicamenteuses de l'hypokaliémie »).

b- L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique chez l'adulte est diagnostiquée à partir de la créatinémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'équation CKD-EPI ou MDRD (calculs disponibles sur le site de la Société Française de Néphrologie : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>)(35).

La créatinémie est la concentration plasmatique de la créatinine. Il s'agit d'un produit de dégradation de la créatine, qui se situe à 98% dans le muscle. Cette molécule est de très petite taille, elle est donc librement filtrée au niveau glomérulaire. Toute augmentation de la créatinémie traduit une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG).(36) Selon la valeur du DFG, on distingue différents stades dans l'insuffisance rénale chronique (Tableau 6)(35).

Stades de l'IRC	DFG (mL/min/1,73m²)	Définition
1	>90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 6 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

*Les marqueurs de l'atteinte rénale sont : l'albuminurie, l'hématurie, la leucocyturie, ou des anomalies morphologiques/histologiques ; ou des marqueurs de dysfonction tubulaire persistants depuis plus de 3 mois (35).

Une altération de la fonction rénale, peut entraîner une réduction de l'excrétion de potassium.

D'après une étude réalisée dans le nord du Danemark, plus d'un patient sur quatre atteint d'insuffisance rénale chronique (DFG<60ml/min) serait à risque de développer une hyperkaliémie (>5,0mmol/l) (37). En effet, sur 157 766 patients atteints d'IRC suivis durant une année, 28% ont souffert d'hyperkaliémie dont :

- 9% étaient atteints d'IRC de stade 3A
- 18% étaient atteints d'IRC de stade 3B
- 31% étaient atteints d'IRC de stade 4
- 42% étaient atteints d'IRC de stade 5

Les facteurs de risque associés chez ces patients étaient : le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'utilisation de suppléments potassiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la spironolactone (37).

c- Le diabète

On distingue le diabète de type 1 (insulinodépendant) du diabète de type 2 (non-insulinodépendant).

Le diabète de type 1 est une maladie qui se déclare chez le sujet jeune, il est caractérisé par la destruction des cellules responsables de la sécrétion de l'insuline (les cellules bêta des îlots de Langerhans).

Le diabète de type 2 se déclare beaucoup plus tard (après 50 ans). Il s'agit d'une insulino-résistance (une résistance des tissus cibles à l'action de l'insuline), ce qui force le pancréas à produire davantage d'insuline pour maintenir une glycémie normale, à terme, les patients développent une insulinopénie (déficit en insuline).

L'insulinopénie développée au cours du diabète est associée à une hyperglycémie. Cette hyperglycémie entraîne une hyperosmolarité favorisant une hyperkaliémie par transfert du potassium à l'extérieur de la cellule.

La néphropathie diabétique, une des complications vasculaires du diabète, peut aussi provoquer à terme une hyperkaliémie. En effet, la néphropathie diabétique concerne 25 à 50% des patients en insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux. L'hyperkaliémie est secondaire à l'hypoaldostéronisme-hyporéninémie. Ce phénomène est souvent la conséquence des médicaments utilisés comme néphroprotecteurs chez les diabétiques (IEC et ARAII) (38).

De plus, il semblerait que l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase soit diminuée chez les patients diabétiques (type 1 et type 2 traités sous insuline) par rapport à des sujets sains (39).

d- L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une pathologie qui survient le plus souvent chez le sujet âgé (>75 ans), caractérisée par une anomalie de la fonction cardiaque. Le cœur ne parvient plus à fournir les apports en oxygène nécessaires aux besoins des différents tissus périphériques de l'organisme. Elle se manifeste par une asthénie, une dyspnée et des oedèmes.

A terme, en l'absence de traitement, l'insuffisance cardiaque évolue vers un état d'hypokaliémie. C'est pourquoi, l'un des traitements de base est l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou ARA2, médicaments hyperkaliémiants.

Pour traiter les oedèmes, retrouvés fréquemment dans le contexte de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques thiazidiques ou de l'anse, médicaments hypokaliémiants sont souvent prescrits.

L'insuffisance cardiaque par elle-même, ainsi que les traitements utilisés pour la traiter peuvent entraîner des troubles de la kaliémie.

Dans une étude internationale menée sur 15 954 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigue, ils ont évalué à 90 jours le taux de mortalité en lien avec une hyper ou une hypokaliémie. Le risque de décès lié à une hyperkaliémie (>4,5mmol/l) serait de 1,46 et de 1,22 pour l'hypokaliémie (<3,5mmol/l).

D'après cette étude, l'hyperkaliémie serait liée à la prise chronique de médicaments (notamment les ISRAA). Une kaliémie supérieure à 4,5mmol/l représenterait un facteur de risque de décès chez l'insuffisant cardiaque. Le risque de décès augmenterait de 3% par ajout de 0,1 mmol/l du taux de potassium dans le sang, chez des patients en insuffisance rénale chronique modérée (DFG<30ml/min). En revanche, l'étude suggère que les bêtabloquants auraient un effet protecteur sur l'hyperkaliémie chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque.

L'hypokaliémie apparait comme un facteur de gravité associé à l'insuffisance cardiaque, mais elle n'exposerait pas les patients à un risque de décès à court terme (40).

2. Les étiologies médicamenteuses de l'hypokaliémie

Au niveau pharmacologique, l'hypokaliémie peut être induite soit par une perte accrue de potassium (perte digestive et/ou rénale), soit par une accumulation au niveau cellulaire.

a- Perte digestive de potassium

Les laxatifs sont des médicaments favorisant le transit intestinal, utilisés en cas de constipation. On distingue plusieurs types de laxatifs : de lest, osmotiques, lubrifiants, stimulants, locaux par voie rectale et les lavements.

L'abus de laxatifs peut provoquer une hypokaliémie due à une acidose métabolique (perte fécale de bicarbonates) ou à une alcalose métabolique (par hypovolémie) (41).

On retrouve cet abus notamment chez le sujet âgé qui présente un ralentissement du transit intestinal. Le risque d'hypokaliémie est d'autant plus important chez ces patients puisqu'ils sont souvent traités par d'autres médicaments à risque d'hypokaliémie (par exemples : les diurétiques thiazidiques ou de l'Anse, les digitaliques (digoxine) ou encore les antiarythmiques retrouvés chez l'insuffisant cardiaque).

Les laxatifs les plus à risque d'hypokaliémie sont ceux à base de (42) :

- Sorbitol : il s'agit d'un polyol de la classe des laxatifs osmotiques. Par voie orale, Sorbitol Delalande® n'est plus trop utilisé, ou par voie rectale avec le Microlax®. Le Microlax® se présente sous forme de gel rectal, efficace en 5 à 20minutes selon le RCP. Il favorise une hyperhydratation intestinale et accélère le transit.
- Dérivés de phénolphthaléine (diphénylméthane), avec le bisacodyl (Dulcolax®). Il appartient à la classe des laxatifs stimulants. Son action est ciblée au niveau du côlon, il réhydrate les selles et augmente la motilité intestinale. Il existe sous forme orale (prise le soir, efficacité 10h après ou prise le matin, efficacité 5h après) ou rectale (efficacité en 30 à 60minutes).
- Phosphates de sodium en solution hypertonique (Normacol®). C'est un laxatif de lest, un lavement irritant avec une action très rapide (5minutes).

Son mécanisme d'action s'explique par sa propriété hygroscopique : il absorbe l'eau du milieu intestinal, il gonfle sous forme de gel ce qui rend les selles plus volumineuses accélérant le péristaltisme intestinal. Il est contre-indiqué en cas de désordres hydro-électrolytiques.

b- Perte rénale de potassium

- Les diurétiques thiazidiques et apparentés, diurétiques de l'anse

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont prescrits essentiellement dans l'HTA chez des patients présentant une fonction rénale correcte ($DFG > 30 \text{ ml/min}$). Ils agissent au niveau du tube contourné distal en inhibant la réabsorption de Na^+ et Cl^- (Figure 17) (43). Ils augmentent ainsi l'excrétion de NaCl , entraînant une diminution de la réabsorption d'eau et une augmentation de la sécrétion de K^+ . Au niveau systémique, ils induisent une hypokaliémie associée à une hyponatrémie.

La spécialité fréquemment prescrite est l'hydrochlorothiazide, mais elle est souvent retrouvée en association avec des molécules hyperkaliémiantes. On retrouve aussi l'indapamide (Fludex®) et le ciclétanine (Tenstaten®).

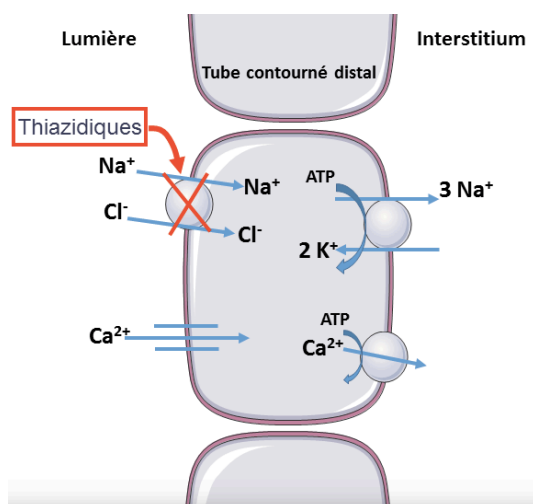


Figure 17 : Mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (Figure 18)(44). Leur action est plus puissante que les diurétiques thiazidiques et ils peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale (DFG<30ml/min).

Ils inhibent le cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Ils bloquent ainsi la réabsorption de sodium, de potassium et de chlore. Au niveau du tube distal, l'augmentation de sodium entraîne une sécrétion importante de potassium (8).

Ils ont essentiellement un effet natriurétique (excrétion de sodium) et kaliurétique (excrétion de potassium), augmentant le risque d'hypokaliémie et d'hyponatrémie.

Le diurétique de l'anse le plus souvent prescrit est le furosémide (Lasilix®), dont l'indication principale est l'œdème d'origine cardiaque, rénale ou hépatique.

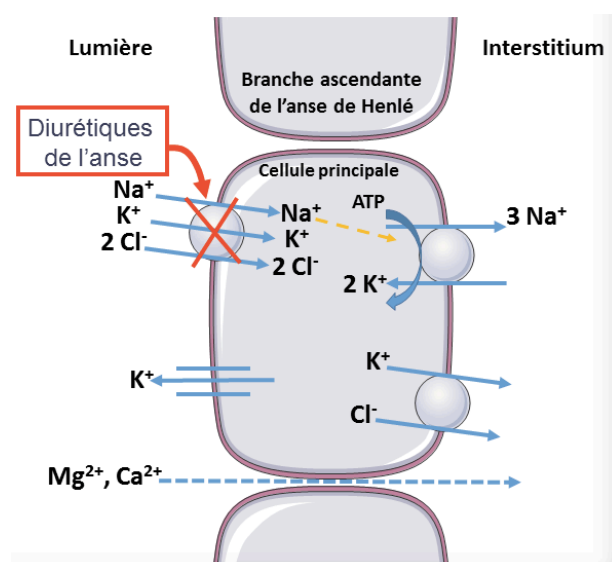


Figure 18 : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse de Henlé

La prise de diurétiques thiazidiques ou de l'anse est la cause la plus fréquente d'hypokaliémie d'origine iatrogène, chez les patients âgés.(8) En effet, dans une étude sur 631 patients âgés de plus de 70 ans, 16,2% des patients traités par des diurétiques thiazidiques associés à des diurétiques distaux ont présenté une hypokaliémie (<3,5mmol/l) et 20% en l'absence de diurétiques épargneurs potassiques (45).

Une surveillance régulière de la kaliémie est nécessaire en début de traitement ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale.

Lors d'épisodes de forte fièvre ou de troubles digestifs (diarrhées, vomissements), il est important de réévaluer le bénéfice-risque du traitement.

Le risque d'hypokaliémie sous ces diurétiques peut être majoré par la prise concomitante d'autres médicaments hypokaliémisants.

- Les anti-infectieux : les aminosides, l'amphotéricine B IV, les pénicillines

Les médicaments néphrotoxiques, dont les aminosides, entraînent une baisse du DFG. Ils peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale fonctionnelle et une nécrose tubulaire est possible (lésions des cellules tubulaires proximales) pouvant entraîner une fuite de potassium. Cette toxicité rénale est réversible à l'arrêt du traitement. Les aminosides (gentamicine, tobramycine...) sont des antibiotiques bactéricides utilisés en première intention par voie parentérale en milieu hospitalier pour traiter des infections sévères à germes Gram négatifs aérobies. Une surveillance de la fonction rénale et une adaptation des concentrations plasmatiques sont nécessaires pendant le traitement (traitement limité le plus souvent à 5 jours)(46).

L'amphotéricine B est un antifongique délivré en officine uniquement sous forme orale (Fungizone®), car sous cette forme elle est peu absorbée et ne présente pas d'effets indésirables notables. Cependant, l'amphotéricine B utilisée par voie intraveineuse est néphrotoxique et à risque d'hypokaliémie : elle entraîne une fuite tubulaire de potassium et de magnésium (11). Son usage est réservé à l'hôpital, il nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale et de l'équilibre électrolytique (47).

Les pénicillines administrées par voie intraveineuse à hautes doses, peuvent aussi provoquer une perte rénale de potassium par augmentation du flux tubulaire distal (19).

- Les corticoïdes

Un « corticoïde » est le terme employé en langage courant pour parler des glucocorticoïdes. Ils font partie de la classe des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils existent sous différentes voies d'administration selon leur indication : voie orale, inhalée, cutanée, nasale, oculaire, rectale, parentérale...

Les corticoïdes naturels sont composés par l'aldostérone (voie des minéralocorticoïdes), et par le cortisol (voie des glucocorticoïdes). Ici nous parlons des glucocorticoïdes de synthèse qui proviennent de l'hormone naturelle, développés pour les effets glucocorticoïdes recherchés en médecine (notamment l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur intéressant dans les maladies auto-immunes), en essayant de réduire les effets minéralocorticoïdes (souvent responsable des effets indésirables)(48).

Ils sont très utilisés dans les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques (par exemples dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn...), dans l'asthme, dans les atopies cutanées (l'eczéma, le psoriasis...), dans les allergies ou encore comme adjuvant dans certains protocoles de chimiothérapie (ils stimulent la production des leucocytes et des plaquettes).

Les glucocorticoïdes interviennent dans un grand nombre de métabolismes, c'est pourquoi ils peuvent entraîner certains effets indésirables lors d'une utilisation prolongée. En effet, ils participent au métabolisme glucidique (activation de la néoglucogénèse, favorisant un diabète iatrogène), lipidique (modification de la répartition des graisses), ils stimulent le catabolisme protéique et le catabolisme osseux favorisant l'ostéoporose. Ils agissent aussi au niveau de l'équilibre hydro-électrolytique du à l'activité minéralocorticoïde résiduelle. Ils peuvent entraîner une rétention sodée responsable d'une prise de poids, d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie.

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

C'est une classe médicamenteuse que l'on retrouve dans le traitement du glaucome à angle ouvert (voie locale et orale) et fermé (voie injectable). Ils diminuent la pression intraoculaire par inhibition de l'anhydrase carbonique, une enzyme qui intervient dans la sécrétion de l'humeur aqueuse, présente dans le corps ciliaire.

L'anhydrase carbonique est présente dans toutes les cellules, elle est responsable de la transformation du gaz carbonique, par ajout d'une molécule d'eau, en acide carbonique, qui se dissocie au pH physiologique en bicarbonate et en proton. La présence d'un atome de zinc est nécessaire à son activité, selon la réaction suivante (Figure 19) (49) :

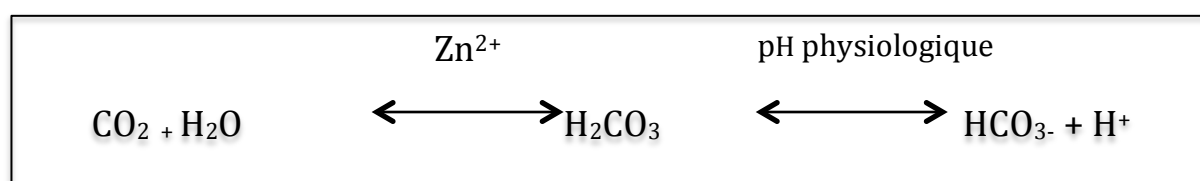


Figure 19 : Réaction enzymatique de l'anhydrase carbonique

Cependant, cette enzyme est présente également au niveau du tubule rénal. A ce niveau, l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique se comporte comme un diurétique lorsque 99% de l'activité enzymatique est inhibée. Il en résulte une augmentation de l'élimination urinaire de bicarbonates et de potassium, éliminés à la place des protons (H⁺)(11).

Les collyres utilisés dans le traitement du glaucome à angle ouvert (par exemple le brinzolamide Azopt®, le dorzolamide Trusopt®) ne sont pas concernés par le risque d'hypokaliémie car le passage systémique reste faible. En revanche, par voie orale et injectable l'acétazolamide (Diamox®) peut induire une hypokaliémie associée à une acidose métabolique. La voie orale est indiquée lorsque la forme collyre ne suffit pas à stabiliser le glaucome à angle ouvert, et la voie injectable est nécessaire en situation d'urgence dans le glaucome à angle fermé. L'acétazolamide peut aussi être utilisé en cas de crise d'épilepsie ou encore dans la prévention du mal des montagnes, tous deux causés par une alcalose métabolique.

- Les cytotoxiques émétisants : la cisplatine

La cisplatine est une chimiothérapie anticancéreuse apparentée aux agents alkylants. Elle est utilisée dans le traitement de nombreux cancers, seule ou en association avec d'autres chimiothérapies (50).

Elle présente une toxicité rénale, un dosage de la créatininémie est nécessaire avant chaque cure de chimiothérapie. Elle peut également induire des nausées et des vomissements dans les heures et les jours qui suivent le traitement.

La cisplatine serait une cause de déficit sévère en magnésium et en potassium.

Dans une étude comportant 18 patients (8 hommes et 10 femmes), âgés de 30 à 75ans, atteints de différents cancers, 95% ont présenté une hypokaliémie et 60% un déficit en magnésium (associé à une hypocalcémie et hypophosphatémie) après 5 cures de cisplatine (51). Dans un autre article, il est évoqué qu'une supplémentation en potassium seule ne permettait pas de rétablir le taux de potassium à une valeur normale, tant que l'hypomagnésémie persistait, chez deux patients traités par cisplatine. Cela évoque l'importance du magnésium dans le maintien du taux de potassium (52).

Dans une autre étude incluant 32 enfants traités par cisplatine, 38% ont présenté une diminution du débit de filtration glomérulaire, 60% une baisse du taux de magnésium et 40% une hypokaliémie après la cure (53).

La toxicité rénale peut être prévenue par un apport d'eau et de sel suffisant avant et après chaque cure, soit par voie orale (ex : l'eau de Vichy Célestin) soit par perfusion.

- Un antiviral : foscarnet Foscavir®

Le foscarnet est un antiviral utilisé pour traiter des infections disséminées à cytomégalovirus (infections digestives, rétiniennes, pulmonaires et encéphaliques) ; et des infections muco-cutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir, chez des patients immunodéprimés (54).

Au cours des essais cliniques, effectués sur 188 patients, et après commercialisation du médicament, des effets indésirables ont été rapportés parmi lesquels des troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypocalcémie, hypophosphatémie et hypokaliémie) avec un caractère « très fréquent ». En effet la molécule chélate les ions métalliques : Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} . L'hypomagnésémie entraîne alors une fuite urinaire de potassium, responsable de l'hypokaliémie. Ce type de traitement impose une surveillance de la créatinémie et une hydratation par chlorure de sodium isotonique (55).

Comme nous venons de le voir certains médicaments peuvent entraîner une hypokaliémie en augmentant la perte de potassium au niveau rénal, mais il existe aussi une plante capable d'induire une fuite rénale de potassium : il s'agit de la réglisse.

La réglisse du nom latin *Glycyrrhiza glabra*, est utilisée en phytothérapie comme traitement symptomatique des troubles digestifs (ballonnements, digestion difficile...) et de la toux (effet antalgique dans les affections buccales).

En effet, la racine et les stolons séchés contiennent environ 4% d'acide glycyrrhizique (ou glycyrrhizine) et des flavonoïdes. La glycyrrhizine possède une activité anti-inflammatoire, en augmentant le taux de cortisol au niveau rénal par inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-2, une enzyme qui a pour fonction d'oxyder le cortisol en cortisone inactive selon la réaction (Figure 20)(56) :



Figure 20 : Rôle physiologique des enzymes HSD11 β -2 (11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-2) et HSD11 β -1 (11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-1)

Cette enzyme (HSD11 β -2) est principalement localisée au niveau du rein, elle joue un rôle primordial dans la régulation des récepteurs aux minéralocorticoïdes. En effet, un défaut de conversion du cortisol en cortisone inactive entraîne une activation « illicite » des récepteurs minéralocorticoïdes par le cortisol, et reproduit les symptômes de l'hyperaldostéronisme (élimination rénale de potassium et rétention hydrosodée) (20) ;(57).

Des mutations du gène codant pour cette enzyme, ont été mis en évidence dans le syndrome d'excès apparent des minéralocorticoïdes entraînant une hypertension artérielle avec hypokaliémie (20).

La glycyrrhizine présente dans la réglisse en inhibant cette enzyme reproduit ce syndrome pouvant être responsable à fortes doses d'une hypokaliémie.

Les premiers cas d'intoxications ont été rapportés suite à l'utilisation de pansements gastriques à base de dérivé de la réglisse. Ces médicaments ont alors été déglycyrrhinisés. A l'heure actuelle, les intoxications sont dues à une consommation excessive au long cours de réglisse, que l'on retrouve dans les confiseries ou dans le pastis sans alcool consommé chez des patients en sevrage éthylique.

La dose toxique de glycyrrhizine serait de 0,7 à 1,4g par jour, consommée pendant une période de 2 à 3 mois. Cependant, des cas d'intoxications chez des patients cirrhotiques ont été rapportés pour des doses de 0,25 à 0,38g sur une période de 10jours (58) ;(59).

c- Accumulation au niveau intracellulaire

- L'insuline

Comme nous l'avons vu dans la partie sur la régulation de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, l'insuline fait rentrer le potassium à l'intérieur de la cellule en stimulant indirectement la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, c'est d'ailleurs pour cela qu'elle fait partie des traitements d'urgence de l'hyperkaliémie. L'insuline peut provoquer une hypokaliémie en cas de surdosage, par voie intraveineuse ou encore dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

- Les agonistes des récepteurs β2 adrénergiques: le salbutamol et la terbutaline

De même, l'activation des récepteurs β2 adrénergiques déclenche l'entrée de potassium à l'intérieur de la cellule via la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, et par stimulation de la sécrétion d'insuline.

Le salbutamol (Ventoline®) et la terbutaline (Bricanyl®) sont des bronchodilatateurs, agonistes sélectifs des récepteurs β2 adrénergiques au niveau des bronches. Ils présentent une action rapide en quelques minutes et une durée d'action de 4 à 6h. Ils sont indiqués dans le traitement de l'asthme aigu grave et dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. La prescription de salbutamol et de terbutaline pour inhalation par nébuliseur est réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. En effet, à fortes doses ils peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie pouvant entraîner un trouble du rythme cardiaque. Il est recommandé de surveiller la kaliémie, notamment lorsque le patient est traité par d'autres médicaments à risque d'hypokaliémie ou de torsade de pointe (60) ;(61).

Le salbutamol fait d'ailleurs partie des traitements d'urgence de l'hyperkaliémie, par voie inhalée ou IV. Cependant, la voie IV est rarement utilisée en raison du risque d'hypokaliémie, mais elle peut être envisagée en fonction de la situation clinique (62).

- Les xanthines : la théophylline

La théophylline (Euphylline®, Theostat LP®, Tedralan LP®) est un médicament à marge thérapeutique étroite, peu utilisé, indiqué dans le traitement de l'asthme persistant et dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Il entraîne la libération de substances sympathicomimétiques, des catécholamines qui stimulent les récepteurs β_2 adrénergiques, pouvant être à l'origine d'une hypokaliémie. Une intoxication aiguë par la théophylline est très souvent à l'origine d'une hypokaliémie sévère. En effet, d'après une étude réalisée sur 88 patients hospitalisés suite à une intoxication à la théophylline, 60% ont présenté une hypokaliémie. Les patients atteints d'une intoxication aiguë avaient un taux de potassium d'environ 2,94mmol/l, tandis que les patients atteints d'une intoxication chronique avaient une concentration de potassium moyenne de 3,83mmol/l (63).

- Le vérapamil

Le vérapamil (Isoptine®) est un inhibiteur sélectif des canaux calciques lents, voltages dépendants. Il inhibe le passage membranaire du calcium au niveau des cellules du muscle lisse. Il présente une spécificité vasculaire et cardiaque (effet inotrope négatif).

Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor.

C'est le seul inhibiteur calcique pouvant induire une hypokaliémie par accumulation intracellulaire en cas de surdosage (64) ;(11).

Un cas de découverte fortuite a été décrit chez un homme de 29 ans hospitalisé en soins intensifs de cardiologie pour perte de connaissance, hypotension et anomalies du rythme cardiaque. Le bilan biologique réalisé à son admission a rapporté une hypokaliémie à 2,9mmol/l, une insuffisance rénale (créatinémie à 180 μ mol/l) et une hypocalcémie (2,08mmol/l). L'analyse sanguine a révélé une concentration toxique en vérapamil (1,7mg/l) (valeurs thérapeutiques comprises entre 0,02 et 0,25mg/l). (65)

D'autres cas d'hypokaliémie ont été rapportés dans la littérature à propos d'un surdosage en vérapamil (66) ;(67).

- La chloroquine

La chloroquine (Nivaquine®) est un antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Cette molécule est utilisée dans diverses indications : le paludisme (traitement prophylactique et accès palustre), la polyarthrite rhumatoïde, le lupus (érythémateux et systémique) et les lucites.

De nombreux cas de suicides avec des doses « supra-thérapeutiques » de chloroquine ont été constatés dans les années 80. Cela s'expliquait par une obtention possible sans ordonnance de cette molécule et un conditionnement de 100 comprimés (soit deux fois la dose mortelle). Elle est désormais accessible uniquement sur ordonnance (médicament liste II) mais le conditionnement reste le même.

La chloroquine est aussi un antiarythmique (de classe I), elle présente une activité similaire aux quinidines : blocage des canaux sodiques, potassiques et calciques des cellules cardiaques.

Une intoxication sévère à la chloroquine s'accompagne d'une hypokaliémie pouvant aller jusqu'à 0,8mmol/l. Cela s'explique par un transfert intracellulaire du potassium. On y retrouve d'ailleurs les signes cliniques de l'hypokaliémie : cardio-vasculaires (un élargissement du complexe QRS, visible à l'électrocardiogramme selon la gravité de l'intoxication, pouvant conduire à une torsade de pointe), neurologiques (troubles de la conscience), digestifs (vomissements) et respiratoires (hypoxie) (68).

Comme nous l'avons vu, l'hypokaliémie peut entraîner des troubles notamment cardiaques avec le risque de torsade de pointe, musculaires et rénaux. Le risque de torsade de pointe est augmenté si le patient est traité avec des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT (Annexe 2) et les troubles rénaux avec des médicaments néphrotoxiques (risque de surdosage et néphrotoxicité)(3).

3. Les étiologies médicamenteuses de l'hyperkaliémie

A l'inverse de l'hypokaliémie, les médicaments à risque d'hyperkaliémie vont induire soit un excès d'apports directs en potassium, soit un transfert de potassium vers le milieu extracellulaire, soit une action au niveau rénal entraînant une diminution de son excrétion rénale.

a- L'excès d'apports

L'excès d'apports en potassium peuvent être dus par exemple à une prescription de DiffuK®, de Kaleorid LP® que l'on retrouve dans le traitement de l'hypokaliémie sous forme orale (Tableau 7)(11). La voie intraveineuse est plus à risque d'hyperkaliémie aiguë, elle nécessite une rigueur importante lors de l'administration au patient.

Par voie orale, ces traitements sont parfois associés à d'autres médicaments hyperkaliémisants notamment les diurétiques d'épargne potassique. Une hyperkaliémie par excès d'apports peut survenir chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Spécialités	Forme de potassium	Galénique	Quantité de K+ par unité	Posologie usuelle	Quantité totale de K+ par 24h00
Diffu-K®	Chlorure de potassium	gélule	312mg	Préventif : 1 à 3gélules/j	312 à 936mg
				Curatif : en moyenne 6gélules/j	1872mg
KaleoridLP®	Chlorure de potassium	comprimé	LP600mg : 312mg	1cp 6x/j	1872mg
			LP1000mg : 520mg	1cp 4x/j	2080mg
Nati-K®	Tartrate de potassium	Comprimé gastro-résistant	166mg	3 à 6cps/j	498 à 996mg

Tableau 7 : Quantité apportée par le potassium en tant que principe actif

De plus, le potassium est souvent présent en tant qu'excipient dans de nombreux médicaments. Cette source d'apports est souvent négligée, mais elle peut augmenter la kaliémie, en particulier chez des patients à risque ou déjà traités par des médicaments hyperkaliémisants (Tableau 8)(11).

Les principaux médicaments contenant du potassium apporté par les excipients ont été référencés dans les deux tableaux ci-dessous selon la base de données « Thériaque ».

Spécialités	Indications	Formes	Quantité de K+ par unité en tant qu'excipient	Posologie usuelle	Quantité totale de K+ par 24h00 en tant qu'excipient
ActonelCombi®	Ostéoporose post-ménopausique	granulés effervescents en sachet	163mg	1 sachet/j 6/7jours	163 mg
Aldactazine®	Œdème d'origine hépatique	comprimé sécable	5mg	1 à 2 cps/j en entretien	5 à 10mg
AspirineUPSA® 1g	Etat fébrile - douleurs	comprimé effervescent	20mg	1cp/prise Max : 3cps/j	60mg
Augmentin® 1g/125mg	Infections (abcès, cystite, sinusite...)	sachet et comprimé (équivalent pour 2 comprimés)	24,54mg	Max : 3prises/j	73,62mg
Berocca®	Carence en magnésium	comprimé effervescent	20mg	1 à 2cps/j	40mg
Dafalgan® 1g	Etat fébrile-douleurs	comprimé effervescent	9,5mg	1cp/prise Max : 4cps/j	38mg
Fungizone® 10%	Candidoses	suspension buvable	100mg pour 100ml	3 à 4 càc/j	20mg
Gavisonell® (passion sans sucre)	RGO	sachet	10mg	1 à 2/prise Max : 4/j	40mg
Laroscorbine® 1g	Asthénie fonctionnelle	comprimé effervescent	15mg	1cp/j	15mg
Lescol LP® 80mg	Hypercholestérolémie	comprimé à libération prolongée	8,42mg	1cp/j	8,42mg
Micropaque scanner®	Opacification du tube digestif	poudre pour suspension buvable	140mg pour 100ml	500ml	700mg
Movicol® chocolat	Constipation	poudre pour suspension buvable	50mg	1 à 2 sachets/j	100mg
Moviprep®	Lavage colique	poudre pour suspension buvable	117mg	1prise unique	117mg
Nalgescic® 300mg	Douleur	comprimé pelliculé	12,5mg	1cp/prise Max: 3 à 4x/j	50mg
Nurofencaps® 400mg	Douleur	capsule	44,82mg	1cp/prise Max: 3cps/j	134,46mg
Picoprep®	Lavage colique	poudre pour solution buvable	500mg	2sachets/24h	1000mg
Rocgel®	RGO	sachet	23,2g	1sachet/prise Max : 6sachets/j	139,2g

Spécialités	Indications	Formes	Quantité de K ⁺ par unité en tant qu'excipient	Posologie usuelle	Quantité totale de K ⁺ par 24h00 en tant qu'excipient
Toplexil®	Toux sèche	sirop	100mg pour 100ml	10ml/prise Max: 4x/j	40mg
Transipeg® 5,9g	Constipation	sachet	82,5mg	1 à 2 sachets/j	165mg
Tranxène® 20mg	Anxiété	gélule	10mg	25 à 90mg/j selon le cas soit Max : 4gélules/j	40mg
Veinobiase®	Insuffisance veino-lymphatique	comprimé effervescent	391mg	2 à 4cps/	1 564mg

Tableau 8 : Exemples de spécialités contenant du potassium comme excipient

Les spécialités surlignées en jaune, contiennent également des traces de potassium dans leurs principes actifs (par exemples : l'Augmentin® contient du clavulanate potassique, le Moviprep® et le Movicol® du chlorure de potassium et le Tranxène® du clorazepate dipotassique)(11).

La spécialité Colopeg® indiquée pour le lavage colique avant une coloscopie, apporte également une grande quantité de potassium. En effet, un sachet contient 746mg de chlorure de potassium en tant que principe actif, la posologie correspond à 3 à 4 sachets/24 (chaque sachet est à diluer dans 1L d'eau).

b- Le transfert cellulaire de potassium

- Les médicaments hyperglycémiant

Comme nous l'avons vu dans la partie sur la régulation des canaux potassiques, une hyperglycémie provoque une hyperosmolarité qui entraîne une sortie d'eau importante de la cellule emmenant avec elle un flux de potassium, responsable d'une hyperkaliémie transitoire.

Les principaux médicaments hyperglycémisants sont représentés par : les glucocorticoïdes utilisés au long cours, les oestroprogestatifs, les progestatifs, certains neuroleptiques et certains antirétroviraux utilisés dans l'hépatite C (les interférons alpha).

- Les β -bloquants

Les bêta-bloquants représentent une famille d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques. Ils sont essentiellement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, en prophylaxie dans la crise d'angor et dans la prise en charge en post IDM. Le choix d'une molécule par rapport à une autre dépend de leur cardio-sélectivité (sélectivité pour les récepteurs β -1) et du fait qu'il possède ou non une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).

Les bêta-bloquants non sélectifs ont une action à la fois sur les récepteurs β -1 (cœur, rein, hypophyse) et β -2 (muscle lisse, foie et bronche).

A l'inverse des bêta-2 agonistes (comme le salbutamol et la terbutaline) qui stimulent la pompe Na^+/K^+ ATPase pour faire rentrer le potassium à l'intérieur de la cellule ; les bêta-bloquants non sélectifs inhibent le fonctionnement de cette pompe pouvant favoriser une hyperkaliémie, notamment en cas d'insuffisance rénale, par sortie de potassium vers le milieu extracellulaire. Une augmentation de 0,5mmol/l de potassium a été constatée sous bêta-bloquants non sélectifs (69).

Voici quelques exemples de bêta-bloquants non sélectifs les plus prescrits : propranolol (Avlocardyl®), sotalol (Sotalex®), labétolol (Trandate®) et nadolol (Corgard®).

- Les digitaliques : la digoxine

La digoxine est un puissant inhibiteur de la pompe Na^+/K^+ ATPase. En effet, elle se lie de façon réversible à la sous-unité alpha de la pompe Na^+/K^+ ATPase en compétition avec le potassium pour augmenter la concentration de sodium en intracellulaire. L'augmentation du sodium dans la cellule va alors stimuler un autre transporteur : le $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pour faire sortir l'excès de sodium de la cellule et faire rentrer du calcium. L'augmentation du calcium intracellulaire est à l'origine de l'effet inotrope positif qui va

stimuler la contraction du myocarde, indiqué dans l'insuffisance cardiaque (Figure 21) (70).

Cependant, l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase a pour conséquence une augmentation du potassium extracellulaire. Une intoxication à la digoxine peut entraîner une hyperkaliémie.

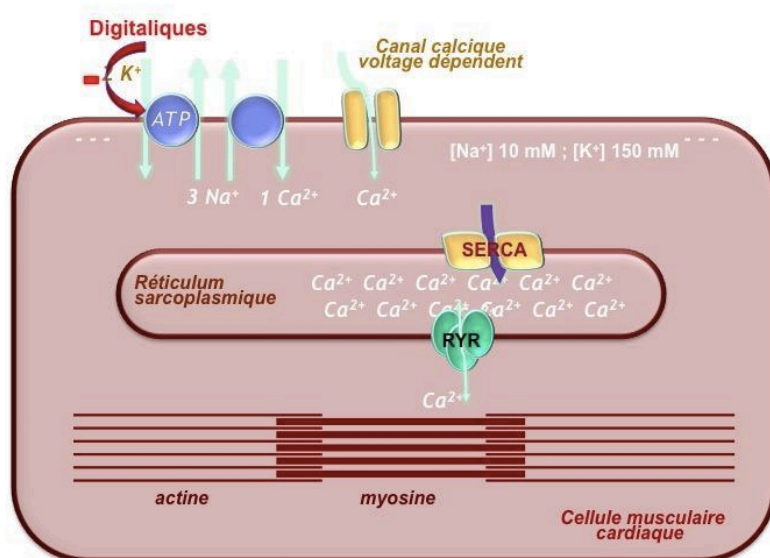


Figure 21 : Mécanisme d'action de la digoxine sur les cellules cardiaques

c- Phénomène de rhabdomyolyse avec les statines et les fibrates

Nous avons vu dans la partie sur les causes non médicamenteuses, que la rhabdomyolyse est susceptible d'augmenter la kaliémie. Elle peut être due à un traumatisme musculaire important ou d'origine médicamenteuse. Les statines et les fibrates indiqués dans l'hypercholestérolémie, sont susceptibles d'entraîner une rhabdomyolyse lors d'un surdosage ou en cas d'interactions avec des molécules inhibant leur métabolisme. Un suivi biologique est nécessaire et des douleurs musculaires doivent faire arrêter le traitement.

d- L'action au niveau rénal

- Les diurétiques hyperkaliémiants

Les diurétiques hyperkaliémiants sont utilisés l'insuffisance cardiaque et parfois dans l'hypertension artérielle. Ils sont aussi indiqués dans l'hyperaldostéronisme primaire et secondaire.

On distingue les diurétiques « anti-aldostérone » qui augmentent la sécrétion de potassium par action antagoniste vis à vis du récepteur à l'aldostérone au niveau du tube contourné distal ; et les apparentés qui agissent directement au niveau du transporteur luminal de sodium (Figure 22) (71).

L'effet diurétique s'explique par une diminution de la réabsorption de sodium et l'hyperkaliémie par une sécrétion de potassium.

Les principaux médicaments représentant cette classe sont : la spironolactone (Aldactone®), l'éplérénone (Inspra®) pour les diurétiques anti-aldostérone ; l'amiloride (Modamide®) et le triamtérène (Prestol®) pour les diurétiques apparentés.

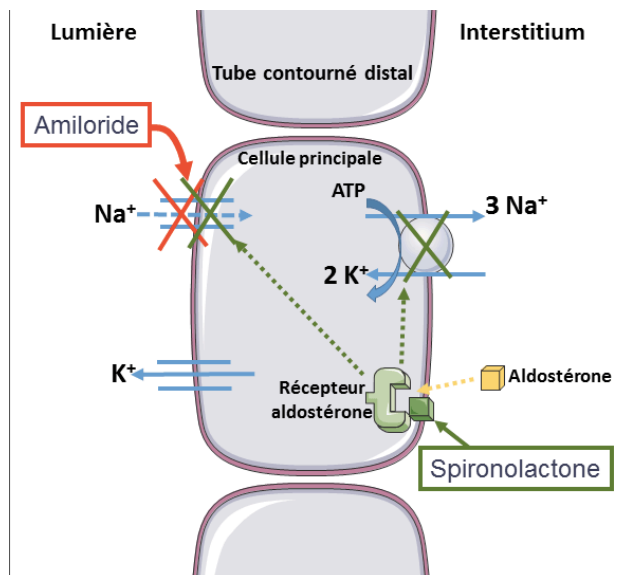


Figure 22 : Mécanisme d'action des diurétiques hyperkaliémiants

L'étude RALES (1995 à 1999), comprenant 1 663 patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III et IV, a évalué le taux d'hyperkaliémie suite à la prise de spironolactone en comparaison avec la prise de placebo.

Après un mois de traitement, les patients traités par spironolactone avaient un risque plus important d'hyperkaliémie par rapport au groupe placebo, mais présentaient un risque plus faible d'hypokaliémie liée à l'insuffisance cardiaque (72).

En effet, les diurétiques épargneurs de potassium permettent d'améliorer le taux de survie chez les insuffisants cardiaques, mais ces traitements nécessitent un contrôle régulier de la kaliémie et de la créatinémie.

- Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système hormonal localisé dans le rein, dont le rôle est le maintien de l'homéostasie hydrosodée.

Les inhibiteurs de ce système agissent à 3 niveaux différents selon la classe médicamenteuse (73).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) utilisés dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, en post infarctus du myocarde et dans les néphropathies diabétiques inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.

Les antagonistes des récepteurs AT1 (ARA II), souvent utilisés comme alternative aux IEC, sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

L'inhibiteur de la rénine, représenté par l'aliskiren (Rasilez®) agit en amont des deux autres classes, en inhibant directement la rénine responsable de la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I.

Chacune de ces classes, quelque soit leur niveau d'action sur la voie de transformation de l'angiotensinogène en angiotensine II (Figure 23) (74), va être à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales ; responsable d'une hyperkaliémie et d'une diminution de la perfusion rénale pouvant conduire à une insuffisance rénale.

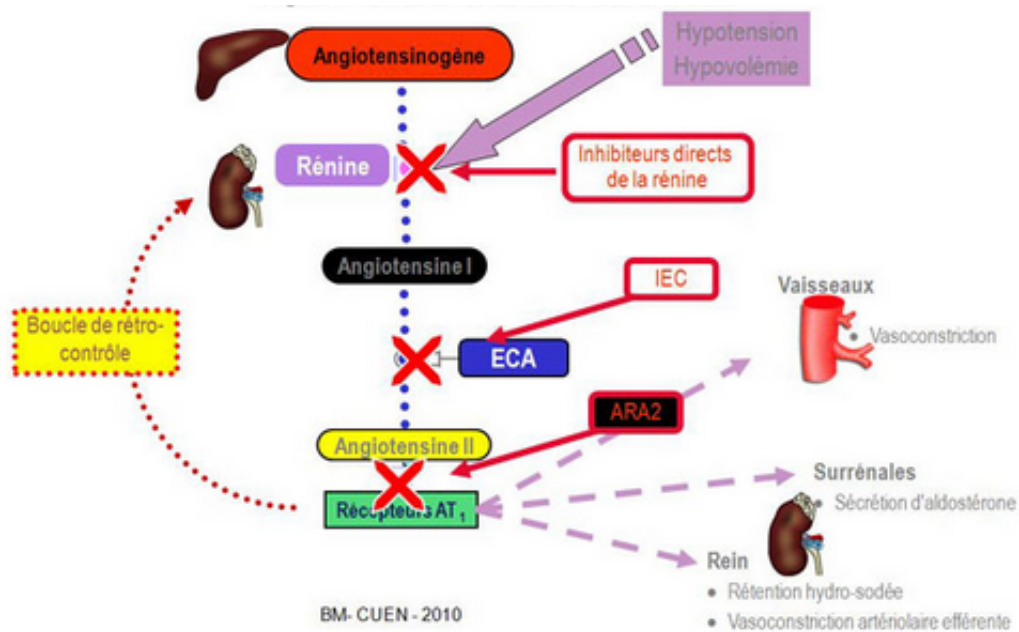


Figure 23 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Le projet SCREAM (Stockholm Creatinine Measurements) a étudié sur trois ans (2007 à 2010) le taux d'hyperkaliémie chez des patients en initiation de traitement sous IEC/ARA II et sous β -bloquants. Sur les 69 426 patients traités par IEC/ARAII, 76% ont suivi un contrôle de la kaliémie au cours de la première année, parmi eux 5,6% ont présenté un taux de potassium supérieur à 5,0mmol/l et 1,7% avaient un taux supérieur à 5,5mmol/l. Sur les 20 186 patients traités par β -bloquants, environ 64% ont suivi un contrôle de la kaliémie.

Chez les patients avec un DFG>60ml/min, le taux d'hyperkaliémie était assez faible et sensiblement le même entre les deux groupes. En revanche, pour un DFG<60ml/min, le taux d'hyperkaliémie était plus important chez les patients sous IEC/ARAII par rapport aux patients sous β -bloquants (Figure 24) (75).

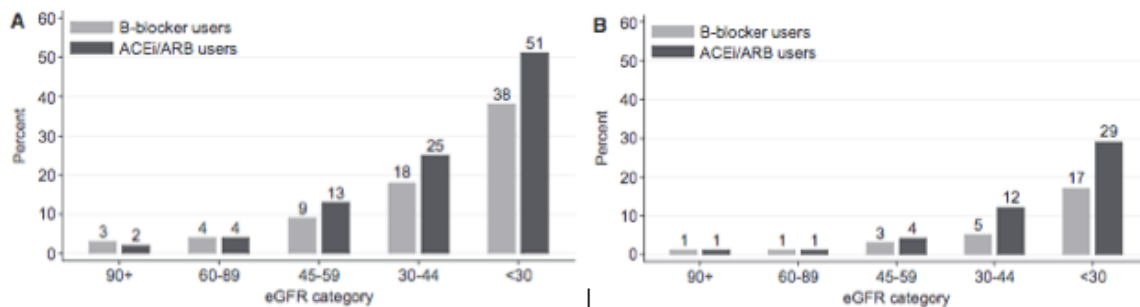


Figure 24 : Pourcentage d’hyperkaliémie entre les patients traités par IEC/ARAII et β -bloquants en fonction du DFG

Cette étude montre que les IEC/ARAII augmentent le risque d’hyperkaliémie, en particulier chez les patients en insuffisance rénale avec un DFG<60ml/min.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens induisent aussi un état d’hypoaldostéronisme pouvant être à l’origine d’une hyperkaliémie. En effet, cela s’explique par l’inhibition des cyclo-oxygénases (cox-1 et cox-2) responsables de la synthèse des prostaglandines. Or, les prostaglandines interviennent dans la libération de rénine au niveau rénal. L’hyporéninisme-hypoaldostéronisme induit par une utilisation abusive des anti-inflammatoires peut entraîner une hyperkaliémie et une diminution de la filtration glomérulaire (11) ;(76).

- Les héparines

Les héparines représentent une classe d’anticoagulants utilisées par voie sous-cutanée dans le traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses profondes.

Elles bloqueraient une étape enzymatique nécessaire à la synthèse de l’aldostérone, et diminueraient l’affinité de l’angiotensine II pour les récepteurs AT1 ; ainsi que le nombre de ces récepteurs, dont l’activation est responsable de la sécrétion d’aldostérone.

Cependant l'hyperkaliémie sous héparine est un effet indésirable assez rare, rencontré chez des patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques, et lorsque le traitement serait supérieur à 5 jours (77) ;(8).

- Les anti-calcineurines : ciclosporine et tacrolimus

Les anti-calcineurines sont des immunosuppresseurs indiqués dans la prévention de rejet de greffe chez les transplantés rénaux, hépatiques, cardiaques....

Bien qu'ils permettent d'augmenter le taux de survie chez les patients transplantés, ils présentent une grande toxicité rénale.

La toxicité rénale s'explique par plusieurs mécanismes complexes, mais l'hyperkaliémie serait due, en plus du fait d'une diminution de la fonction glomérulaire, à une inhibition de l'expression rénale des cyclooxygénases-2 (cox-2), mécanisme similaire à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (78).

- Le Bactrim® (triméthoprime-sulfaméthoxazole= co-trimoxazole)

Le Bactrim® est un antibiotique utilisé dans plusieurs infections : respiratoires, ORL, digestives, urinaires ou prostatiques. Il est aussi indiqué dans le traitement de la pneumocystose chez les patients immunodéprimés.

Selon le RCP, l'hyperkaliémie est possible à des doses thérapeutiques chez des patients présentant des facteurs de risque ou lors d'une association avec d'autres médicaments hyperkaliémisants. En effet, le triméthoprime a une structure chimique proche de celle de l'amiloride, diurétique hyperkaliémiant. D'après une étude canadienne menée sur 4148 patients traités par IEC ou ARAII, 9% ont été hospitalisés dans les 14 jours suivant l'administration d'un antibiotique. Une hospitalisation suite à une hyperkaliémie était sept fois supérieure avec le co-trimoxazole qu'avec l'amoxicilline (79).

Ainsi, un certain nombre de médicaments peuvent perturber l'homéostasie potassique en agissant notamment au niveau de la balance interne ou externe. Un accompagnement du patient est important afin de détecter les facteurs de risque et d'éviter les effets iatrogènes à risque de dyskaliémie.

V- RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Face aux risques de dyskaliémies d'origine médicamenteuse, le pharmacien d'officine a un rôle majeur. En effet, le pharmacien est au cœur de l'ensemble des prescriptions médicales se référant à un même patient et pouvant provenir de différents médecins (généralistes, spécialistes, médecins hospitaliers...). Il a pour rôle d'analyser la prescription médicale qui lui est adressée mais aussi de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses avec un éventuel traitement en cours. C'est pourquoi il est important de contrôler l'historique médicamenteux du patient à chaque délivrance. L'utilisation du DP (Dossier Pharmaceutique) via la carte vitale est un bon moyen pour limiter le risque iatrogène (Figure 25)(80). En effet, le DP est une base de données qui recense, pour chaque patient qui souhaite le créer, tous les traitements délivrés au cours des quatre derniers mois (exception pour les vaccins: 21 ans, et les médicaments biologiques: 3ans). Le DP a été instauré par la loi du 30 janvier 2007 dans le but d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé et de sécuriser la dispensation des médicaments (80). A l'heure actuelle, 99,9% des officines sont raccordées aux DP soit environ 21 877 pharmacies en France, et plus de 41 070 000 DP patients ont été créés (dont 10 700 000 pour les plus de 60 ans) (80) ;(81).



Figure 25 : Les objectifs du Dossier Pharmaceutique

Le pharmacien d'officine doit être attentif à chaque délivrance que ce soit sur prescription médicale ou lors d'une demande spontanée à l'initiative du patient pour limiter le risque de troubles de la kaliémie.

1. Dispensation au comptoir

Les principaux traitements à risque d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie évoqués dans la partie « iatrogénie médicamenteuse » ont été résumés dans les tableaux ci-dessous (Tableau 9 ; Tableau 10) afin d'aider le pharmacien d'officine dans son analyse lors de la dispensation.

Traitements	Mécanisme d'action à risque d'hypokaliémie	Situations à risque
	<i>Perte digestive</i>	
Laxatifs stimulants, à base de sorbitol ou de phosphate de sodium (41) ;(42)	Elimination intestinale de bicarbonates responsable d'une acidose métabolique ; ou hypovolémie responsable d'une alcalose métabolique	<i>Usage abusif</i>
	<i>Perte rénale</i>	
Diurétiques thiazidiques-apparentés	Excrétion de NaCl au niveau du TCD, entraînant une sécrétion de K+	<i>Association de traitements antihypertenseurs</i>
Diurétiques de l'anse	Inhibition de la réabsorption du Na+, K+ et Cl- au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé	
Anti-infectieux en IV: aminosides, pénicillines, amphotéricine B (11) ;(19) ;(46) ;(47)	Diminution du DFG entraînant une IRF et une fuite de potassium	<i>Usage hospitalier</i> <i>Surveillance de la fonction rénale</i>
Glucocorticoïdes (48)	Activité minéralocorticoïde résiduelle (action de l'aldostérone)	<i>Traitements au long cours</i>

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide (11) ;(49)	Activité diurétique lorsque 99% de l'anhydrase carbonique est inhibée	<i>Voie orale (glaucome à angle ouvert, en cas d'échec du traitement par voie oculaire) ou injectable (glaucome à angle fermé en situation d'urgence)</i> <i>Ces voies d'administrations sont peu utilisées en pratique</i>
Cytotoxique émétisant en chimiothérapie : cisplatine (50) ;(51) ;(52) ;(53)	Toxicité rénale Nausées et vomissements pouvant être responsables d'un déficit sévère en magnésium et en potassium	<u><i>Usage hospitalier</i></u> <i>Surveillance de la fonction rénale, apport d'eau et de sel avant chaque cure</i>
Antiviral : foscarnet (55)	Troubles électrolytiques : chélation des ions Mg ²⁺ entraînant une baisse de potassium	<i>Surveillance de la fonction rénale et hydratation par NaCl</i>
Plante : Réglisse (20) ;(57) ;(58) ;(59)	Inhibition de la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-2 au niveau rénal et activation des récepteurs minéralocorticoïdes	<i>Facteurs de risque d'hypokaliémie</i> <i>Surdosage</i>
	<i>Accumulation intracellulaire</i>	
Insuline	Stimulation indirecte de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase	<i>Voie SC (surdosage)</i> <i>Voie IV (usage hospitalier)</i>
Agonistes des récepteurs β ₂ adrénergiques : salbutamol, terbutaline (60) ;(61) ;(62)	Activation de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase et stimulation de la sécrétion d'insuline	<i>Voie IV (peu utilisée) ou inhalée (prescription restreinte aux pneumologues et pédiatres)</i>
Xanthine : théophylline (63)	Libération de catécholamines qui stimulent les récepteurs β ₂ adrénergiques	<i>Surdosage. Médicament à marge thérapeutique : contre-indiquée avec l'enoxacine, déconseillée avec l'érythromycine</i>

Inhibiteurs calciques : vérapamil (64) ;(65) ;(66) ;(67)	Effet inotrope négatif	<i>Surdosage</i>
Chloroquine (68)	Blocage des canaux sodiques, potassiques et calciques au niveau cardiaque	<i>Surdosage (tentative de suicides)</i>

Tableau 9 : Mécanisme d'action des principaux traitements pouvant induire une hypokaliémie

Traitements	Mécanisme d'action à risque d'hyperkaliémie	Situations à risque
	<i>Accumulation extracellulaire</i>	
Médicaments hyperglycémiant (Ex : <i>neuroleptiques atypiques, oestroprogestatifs, progestatifs....)</i>	Hyperosmolarité entraînant une hyperkaliémie transitoire	<i>Associations de médicaments hyperglycémiant</i>
β -bloquants non sélectifs (69)	Inhibition de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase	<i>En cas d'insuffisance rénale (une augmentation de 0,5mmol/l de K⁺ est possible)</i>
Digitaliques : Digoxine®(70) ;(71)	Inhibition de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase	<i>En cas de surdosage</i>
Statines et Fibrates	Rhabdomyolyse entraînant une augmentation du potassium extracellulaire	<i>En cas de surdosage, d'insuffisance rénale ou d'intolérance à la molécule</i>
	<i>Au niveau rénal</i>	
Diurétiques épargneurs potassique (72)	Augmentent la sécrétion de potassium au niveau du TCD	<i>DFG<60ml/min Surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie (75)</i>
IEC/ARAII/ Inhibiteurs de la rénine (75)	Inhibition du système rénine- angiotensine-aldostérone	

AINS (11) ;(76)	Inhibition des cyclo-oxygénases responsables de la synthèse des prostaglandines intervenant dans la libération de rénine rénale	<i>Usage abusif des AINS ou en cas d'insuffisance rénale</i>
Héparines (8) ;(77)	Hypothèse : Blocage enzymatique nécessaire à la synthèse de l'aldostérone et diminution de l'affinité de l'angiotensine II pour les récepteurs AT1	<i>Effet indésirable rare</i>
Les anti-calcineurines : ciclosporine, tacrolimus (78)	Toxicité rénale et inhibition des cyclo-oxygénases 2	<i>Surveillance de la fonction rénale</i>
Co-trimoxazole (79)	Le triméthoprime a une structure chimique proche de l'amiloride (diurétique hyperkaliémiant)	<i>Hyperkaliémie possible à des doses thérapeutiques (facteurs de risque physiopathologiques ou médicamenteux)</i>

Tableau 10 : Mécanisme d'action des principaux traitements pouvant induire une hyperkaliémie

Au comptoir, il est important de rester vigilant face aux médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie (Tableau 11) ou une hyperkaliémie (Tableau 12). Voici les principales interactions médicamenteuses selon la base de données Thériaque :

Médicaments hypokaliémiants	Association faisant l'objet de précautions d'emploi
Diurétiques hypokaliémiants : diurétiques thiazidiques et apparentés, diurétiques de l'anse	Diurétiques hypokaliémiants
	Médicaments torsadogènes
	Laxatifs stimulants
	Glucocorticoïdes au long cours
	L'Amphotéricine B (IV)

Tableau 11 : Associations médicamenteuses à risque d'hypokaliémie

Médicaments hyperkaliémiants	Contre-indiquées	Déconseillées	Précautions d'emploi
Sels de potassium	Diurétiques épargneurs de potassium	IEC, ARAII Ciclosporine, tacrolimus	
Diurétiques épargneurs de potassium	Sels de potassium Autres diurétiques épargneurs de potassium	IEC (<i>sauf pour la spironolactone à des doses entre 12,5 et 50mg/j dans l'IC</i>), ARAII, ciclosporine, tacrolimus	AINS, Acide acétylsalicylique (≥ 1g/prise ou 3g/j)
AINS (≥ 1g/prise ou 3g/j)			IEC, ARA II, Diurétiques épargneurs de potassium

Tableau 12 : Associations médicamenteuses à risque d'hyperkaliémie

Les HBPM ou les HN ainsi que le triméthoprime peuvent aussi favoriser une hyperkaliémie lorsqu'ils sont associés aux : sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, IEC, ARAII, AINS, ciclosporine ou tacrolimus, mais l'interaction médicamenteuse n'est pas classée en contre indication, déconseillée ou à précaution d'emploi.

Il est préférable d'éviter l'association de ces médicaments sauf en cas d'hypokaliémie préalable chez le patient. En cas de doute, le pharmacien doit contacter le prescripteur et s'assurer d'un contrôle régulier de la kaliémie.

Le conseil du pharmacien est aussi important lors d'une demande par un patient, pour laquelle il faut rester vigilant face au contexte clinique et aux médicaments à risque d'effets iatrogènes. Quelques exemples sont présentés dans le chapitre ci-dessous (82) ; (11) :

➤ « Auriez-vous du veinobiase ? »

Le veinobiase est un médicament à base de plantes contenant du cassis et du petit houx. Il est indiqué dans les troubles de la circulation veineuse ou lymphatique (jambes

lourdes) et dans les crises hémorroïdaires. Cependant, le veinobiase est riche en potassium. En effet, un comprimé contient 391mg de bicarbonate de potassium (excipient permettant l'effervescence du comprimé), cette quantité de potassium est supérieure à celle présente dans une gélule de Diffu-K: 312mg. La posologie usuelle est de 2 à 4 comprimés par jour, et pour un traitement de crise hémorroïdaire le patient peut prendre jusqu'à 6 comprimés par jour (soit 2,346g de potassium). Face à cette demande, il est important de demander pour quelle indication, de vérifier l'absence de facteurs de risque d'hyperkaliémie (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, diabète...) et de contrôler l'historique médicamenteux du patient à la recherche de médicaments hyperkaliémisants. En cas de risque, orienter le patient vers un autre traitement (Daflon, Ginkor Fort...)

➤ *« Je voudrais un traitement naturel pour la constipation, j'ai vu sur internet qu'il existe des tisanes pouvant avoir des propriétés laxatives » :*

Les tisanes apparaissent aux yeux des patients sans risque pour la santé. Cependant, la plupart contiennent des dérivés anthraquinoniques (boldo, bourdaine, séné, rhubarbe, cascara, ricin) qui agissent à des doses thérapeutiques comme des laxatifs stimulants. Or une utilisation prolongée de laxatifs stimulants peut aboutir à la « maladie des laxatifs » qui se traduit par une dépendance associée à une constipation chronique. De plus, ils exposent à un risque d'hypokaliémie (42). Selon les facteurs de risque, le pharmacien doit adapter le conseil, et orienter vers un laxatif osmotique doux en attendant une consultation chez le médecin.

Cet exemple nous rappelle l'intérêt du conseil du pharmacien en phytothérapie, en effet, un grand nombre d'extraits de plantes peuvent présenter des interactions ou des contre-indications selon le profil du patient et des traitements associés.

➤ *« Vous n'auriez pas quelque chose contre les crampes ? » :*

Une crampe est une contraction musculaire involontaire, qui dure en général de quelques secondes à quelques minutes. Elle se manifeste par une douleur brutale et une raideur du muscle, le plus souvent localisée au niveau des pieds et des jambes. Elle peut survenir durant un effort ou au repos. Les principales causes sont la déshydratation ainsi qu'un déficit en sels minéraux (calcium, magnésium, potassium...) (83).

Elle peut être due à une carence alimentaire ou à la prise de médicaments hypokaliémisants. Il est important de poser des questions et de regarder l'historique médicamenteux afin de rechercher un facteur de risque d'hypokaliémie. Si un traitement hypokaliémisant peut être en cause, il est préférable d'orienter le patient vers le médecin traitant.

En l'absence de facteurs de risque, le pharmacien peut conseiller au patient une bonne hydratation, surtout avant ou après un effort physique (certaines eaux sont plus riches en K+) (Annexe 4) et une alimentation enrichie en fruits et légumes (Annexe 3). Une cure de magnésium peut également être bénéfique.

2. Conseils hygiéno-diététiques

D'après les recommandations de l'OMS, l'apport alimentaire en potassium devrait être de 90mmol/jour (soit environ 3510mg/jour) chez l'adulte, pour faire baisser la tension artérielle et diminuer le risque de maladie cardio-vasculaire (84).

Au comptoir il peut être intéressant de remettre une fiche nutritionnelle sur les principaux aliments riches en potassium (Annexe 3).

Comme nous l'avons vu, le potassium est présent essentiellement dans les fruits et légumes. On le trouve également dans la viande, le poisson, les céréales et dans le chocolat. En revanche, les aliments transformés contiennent moins de potassium en raison d'une forte quantité de sodium (conserves de légumes, fruits en boîtes, noix et graines salées...) (11).

Un excès de boissons gazeuses contenant de la caféine ou du cola peut aussi diminuer le taux de potassium. En cas de consommation excessive, une hypokaliémie parfois sévère est possible (diarrhées, hyper-insulinémie secondaire à l'hyperglycémie) (85) ;(86).

De plus, selon le mode de cuisson, la teneur en potassium peut varier. En effet, une cuisson dans un grand volume d'eau peut entraîner une perte potassique de 40 à 70% (diffusion du potassium dans l'eau)(86). Cette méthode de cuisson est d'ailleurs indiquée chez les patients dialysés qui doivent limiter leurs apports en potassium. On peut aussi leur conseiller de bien éplucher les légumes, les couper en morceaux avant de les cuire et de les égoutter après la cuisson. Cela permet d'éliminer environ la moitié du

potassium des aliments. En revanche, ils doivent éviter la cuisson à la vapeur, à l'étouffée, au four à micro-onde ou en friture.

Il est important pour ces patients en insuffisance rénale terminale de connaître les aliments plus ou moins riches en potassium, afin d'adapter leur alimentation entre les séances de dialyse (Tableau 13)(87). De plus, les sels de régime, très riches en potassium leurs sont fortement déconseillés.

Aliments moins riches en potassium	Aliments riches en potassium
-Céréales raffinées (riz, pâte, semoule)	-Fruits secs et fruits oléagineux
-Haricots verts cuits	-Légumes secs
-Carottes cuites	- Banane, Avocat
-Poireaux cuits	-Cacao et dérivés
-Courgettes cuites	-Steak soja, frites
-Navet cuit	-Blettes, épinards cuits
-Poivron cuit	-Fenouil cru, Topinambour cuit
-Oignon cuit	-Champignons crus, Quinoa cru
	-Pomme de terre bouillies

Tableau 13 : Aliments plus ou moins riches en potassium

Face à un patient à risque d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie, il est important de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses sources de dyskaliémies, ou si un traitement s'avère nécessaire qu'un contrôle régulier de la kaliémie est réalisé. Le pharmacien d'officine peut également apporter des conseils pour favoriser une alimentation plus ou moins enrichie ou appauvrie en potassium, notamment chez les dialysés, afin d'aider le patient à garder une alimentation équilibrée.

VI-CONCLUSION

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les mécanismes de régulation du potassium dans l'organisme. Dans la plupart des cas, ils agissent au niveau de la balance interne (pompe Na⁺ /K⁺ ATPase, canaux potassiques), ou au niveau de la balance externe (en diminuant ou en augmentant l'élimination rénale du potassium), ou encore en provoquant des troubles acido-basiques.

Les sujets âgés poly-médicamentés, les insuffisants rénaux, les diabétiques et les insuffisants cardiaques sont les plus à risque de développer un trouble de la kaliémie.

L'hypokaliémie est souvent associée à des diurétiques hypokaliémisants chez le sujet âgé, tandis que l'hyperkaliémie est fréquemment liée à l'emploi de médicaments bloquants le système rénine-angiotensine-aldostérone chez les insuffisants cardiaques et les insuffisants rénaux. De nouveaux traitements chélateurs du potassium (patiromer et ZS-9) permettront peut être d'éviter une hyperkaliémie et d'optimiser l'emploi de ces traitements néphroprotecteurs.

Le pharmacien doit être vigilant face aux interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine de dyskaliémies et s'assurer que les patients à risque bénéficient d'un contrôle régulier de la kaliémie.

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. Flamant M. Hypokaliémie: Comportement renal du potassium-démarche diagnostique, CUEN. [Internet]. [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: http://cuen.fr/powerpoint/seminaire_decembre_2009/5M.FLAMANT_HYPOKALIEMIE.pdf
2. Moulin B, François H. Bilan du potassium et comportement rénal du potassium, CUEN. [Internet]. [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article70>
3. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème ed. Paris (FR), Elsevier.2012; 10-12.
4. Prévenir l'iatrogénie à l'officine. Le Moniteur des Pharmacies. 2011; (2900).
5. Homéostasie - Définitions et synonymes de homéostasie dans le dictionnaire français [Internet]. [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.education/fr/homeostasie>
6. Rougier H. Hyperkaliémie en milieu hospitalier: Quelle part est liée aux médicaments? Une étude de cohorte historique sur quatre ans Th.: Méd.:Lille: 2016.
7. Pasch A. La régulation de l'équilibre potassique. Forum Med Suisse. 2006; 6: 468-473.
8. Garcia P, Belhoula M, Grimaud D. Les dyskaliémies, Conférences d'actualisation Elsevier, Paris et SFAR. 1999. [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca99/html/ca99_26/99_26.htm
9. Chillon M. Pharmacologie des transferts ioniques. Cours de 3ème année de Pharmacie à l'Université Picardie Jules Verne.
10. Dussol B. Equilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. Néphrologie Thérapeutique. 2010; 6 (3): 180-99.
11. Cunin I. Les dyskaliémies: sources cachées de potassium et iatrogénie médicamenteuse Th.: Pharm Bourgogne: 2010.
12. Transport à travers les membranes cellulaires, Cours de biologie. [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ebiologie.fr/cours/s/15/transport-a-travers-les-membranes-cellulaires>
13. Alimentation saine-OMS-septembre 2015 [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/fr/>
14. Le potassium. Le Moniteur des Pharmacies, n° 2986, Juin 2013.
15. Navarro MP, Vaquero MP. Potassium: Physiology. In Encyclopedia of Food and Health. Elsevier. 2016; 432-8. In.
16. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. Am J Physiol 1998; 274(5Pt2): F817-33.
17. Métabolisme rénal. [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://www.ff-handball.org/fileadmin/GED/11111.ALL.VALIDEUR/FFHB/Commissions/physiologie_1_e_rein.pdf
18. Dequiedt P. Equilibre Hydro-Electrolytique:Physiologie-Physiopathologie-Pratique clinique. Lavoisier. 2011.
19. Katerinis I, Fumeaux Z. Hypokaliémie: diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse. 2007; 3 (32113). Disponible sur: <https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2009/11/hypokaliemie.pdf>
20. Vantyghe M-C, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, Wemeau J-L. 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. Ann Endocrinol. 2007; 68

(5):349–56.

21. Huang C-L, Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (10):2649-52.
22. Dyskaliémies. Item 265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques. [Internet]. [cité 8 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/metabo/dyskaliemie.pdf>
23. Boucher R. La prise en charge par les médecins généralistes picards d'un trouble de la kaliémie prélevée à domicile Th. : Méd. : Amiens: 2016.
24. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, Pitt B, Lafayette R, Butler J, et al. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(4–a Suppl):S10–9.
25. Veltassa (patiromer) for oral suspension Initial U.S. Approval: 2015 [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.veltassa.com/pi.pdf>
26. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé- Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour 11 nouveaux médicaments : retour sur la réunion de mai 2017 du CHMP [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-11-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-mai-2017-du-CHMP-Point-d-Information>
27. VELTASSA (patiromer) for oral suspension Initial U.S. Approval: 2015 [Internet]. [cité 4 août 2017]. Disponible sur: <https://www.veltassa.com/pi.pdf>
28. Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors - *NEJMoa1410853* [Internet]. [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1410853>
29. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K⁺ Selective Ion Trap. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114686.
30. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015; 372(3):222-31.
31. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour six nouveaux médicaments: retour sur la réunion de février 2017 du CHMP. [Internet]. [cité 25 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-six-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-fevrier-2017-du-CHMP-Point-d-Information>
32. Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int.* 2016; 90 (3): 696–704.
33. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 2017; 245:277–84.
34. La personne âgée. *Le Moniteur des pharmacies.* 2017; (3173).
35. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatinémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.has->

- Biomed. 2012; 2 (8):640-4.
52. Rodriguez M, Solanki DL, Whang R. Refractory potassium repletion due to cisplatin-induced magnesium depletion. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (11):2592-4.
 53. Finkel M, Goldstein A, Steinberg Y, Granowetter L, Trachtman H. Cisplatinum nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2014; 29 (12):2421-4.
 54. Résumé des Caractéristiques du Produit du Foscavir 6g/250ml, solution injectable pour perfusion en flacon. ANSM Août 2012. [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213300.htm>
 55. Anti herpesviridae (aciclovir, famciclovir, ganciclovir, foscarnet, docosanol...) [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-herpesviridae-aciclovir-famciclovir-ganciclovir-foscarnet-docosanol>
 56. 11 β -Hydroxystéroïde déshydrogénase 1. In 2016. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=11%CE%B2-Hydroxyst%C3%A9ro%C3%AFde_d%C3%A9hydrog%C3%A9nase_1&oldid=128453796
 57. Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of Glycyrrhiza glabra (Licorice): A Review: Toxicology of Licorice. *Phytother Res* 2017; 31 (11): 1635-50. *Phytother Res.* 1 nov 2017;31(11):1635-50.
 58. Labro G, Marcu E, Dupond A.S, Bernard C. A consommer avec modération...Société de médecine de Franche-Comté.Service de néphrologie. Cas clinique. [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr/smfc/pdf201004/10-04-05.pdf>
 59. Descotes J, Payen C, Pulce C, Testud F, Vial T. Intoxication par la glycyrrhizine.Centre Antipoison-Centre de Pharmacovigilance de Lyon. *VIGITox* 2009; (39).
 60. HAS: Sortie de la réserve hospitalière-Ventoline(salbutamol) [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ventoline_srh_2008-08-07_14-50-33_189.pdf
 61. HAS: sortie de la réserve hospitalière du Bricanyl, Terbutaline. [Internet]. [cité 24 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/bricanil_terbutaline_srh.pdf
 62. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
 63. Shannon M, Lovejoy FH. Hypokalemia after theophylline intoxication. The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (12): 2725-9.
 64. Veltri KT, Mason C. Medication-Induced Hypokalemia. *Pharm Ther.* 2015; 40 (3): 185-90.
 65. Machon C, Bourdin G, Manchon M, Leray V, Guitton J, Cohen S. Découverte fortuite d'une intoxication aiguë par vérapamil forme à libération prolongée : intérêt du criblage toxicologique. *Ann Toxicol Anal.* 2012; 24 (2):97-10. Disponible sur: www.ata-journal.org
 66. Oe H, Taniura T, Ohgitani N. A case of severe verapamil overdose. *Jpn Circ J.* 1998; 62 (1):72-6.
 67. Below E, Bockholdt B, Hoffmann U. Fatal overdose with sustained-release and

- opipramol: a case report. *Toxichem Krimtech*. 2011; 78:347-352.
68. Riou B, Barriot P. Intoxication aigüe par la Chloroquine. *John Libbey*. 1999; 5 (1): 37-43.
69. Fumeaux Z. Hyperkaliémie. *Rev Med Suisse* 2007; 3 (32093).
70. Digitaliques [Internet]. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/digitaliques>
71. Anti-aldostérone et apparentés [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-aldosterone-et-apparentes>
72. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014; 7 (4):573-9.
73. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
74. Fonctions endocrines du rein-Physiologie et physiopathologie rénales. CUEN. [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique70>
75. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017; 6 (7).
76. Clinical Update on Hyperkalemia-National Kidney Foundation [Internet]. [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-6785_HBE_Hyperkalemia_Bulletin.pdf
77. Bengalorkar GM, Sarala N, Venkathamma PN, Kumar TN. Effect of heparin and low-molecular weight heparin on serum potassium and sodium levels. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011; 2 (4):266-9.
78. Glowacki FX. Susceptibilité individuelle à la néphrotoxicité du Tacrolimus après transplantation rénale Th.: Biologie Santé. :Lille: 2012.
79. Co-trimoxazole et hyperkaliémie — Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/co-trimoxazole-et-hyperkaliemie-risque-majore-avec-un-iec-ou-un-ara-ii>
80. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
81. Le Dossier Pharmaceutique: rapport d'activité 2015. [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/294338/1518413/version/1/file/DP-Rapport%20d%27activit%20C3%25A9%202015-VF.pdf>
82. Insuffisance cardiaque et angor. *Le Moniteur des pharmacies*. 2010; (2854).
83. Aïe, une crampe ! Quelles solutions ? [Internet]. *Pharmacien Giphar*. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmacienghiphar.com/bien-etre/forme/aie-une-crampe-queles-solutions>
84. Organisation mondiale de la Santé: Directives sur l'apport en potassium chez l'adulte et chez l'enfant. Résumé d'orientation. [Internet]. Disponible sur: www.who.int/nutrition

85. Sharma R, Guber HA. Cola-induced hypokalemia-a case report and review of the literature. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2013; 19 (1):e21-23.
86. Packer CD. Chronic hypokalemia due to excessive cola consumption: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):32.
87. Le Potassium. Diététique-France Rein. [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/files/MEDIAS/Fiches%20pratiques/DIETETIQUE/2b-fiche-pratique-france-rein-le-potassium.pdf>
88. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Chlorure de potassium par voie intraveineuse et erreurs médicamenteuses : rappel des règles de bon usage. [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chlorure-de-potassium-par-voie-intraveineuse-et-erreurs-medicamenteuses-rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>
89. Les médicaments torsadogènes. [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.deberly.fr/pdf/torsadogenes.pdf>
90. Fiche nutritionnelle Potassium. [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.aprifel.com/fiche-nutri-composant-potassium,16.html>
91. Dans quels aliments trouve-t-on du potassium ? [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.thierrysouccar.com/nutrition/info/dans-quels-aliments-trouve-t-du-potassium-605>
92. Les eaux minérales - On mange quoi ? - La Mutuelle Générale. [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://onmangequoi.lamutuellegenerale.fr/encyclopedie/les-aliments/boissons/les-eaux-minerales>

VIII- ANNEXES

ANNEXE 1 : ANSM-RAPPEL DES REGLES DE BON USAGE DU CHLORURE DE POTASSIUM PAR VOIE INTRAVEINEUSE (88)



K⁺

SOLUTION HYPERTONIQUE

Chlorure de Potassium injectable à diluer

Attention aux erreurs : risque de décès

PRESCRIPTION : DES RÈGLES À RESPECTER

- ◆ Privilégier la voie orale (hypoK légère à modérée)
- ◆ Voie IV uniquement pour les hypoK sévères (K⁺ < 3 mmol/L) et patients ne pouvant pas avaler
- ◆ Préférer des poches pré-diluées
- ◆ Vérifier l'apport total en KCl et les médicaments hyperkaliémiants

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA PRESCRIPTION

- ◆ Posologie en quantité: adultes en gramme, enfants en mmol/kg/j
- ◆ Volume total de diluant: NaCl 0,9% ou glucose 5%
- ◆ Débit de perfusion: ne jamais dépasser 1 g/heure de KCl ou 13,4 mmol/h
- ◆ Perfusion par voie IV lente

PRÉPARATION : SOLUTIONS À DILUER

1. Lire toutes les mentions de l'étiquetage
2. Préparer sans interruption de tâche et si possible **double contrôle**
3. Diluer la solution ou utiliser une poche pré-diluée
4. Étiqueter la préparation: dose et volume total

ADMINISTRATION : PERFUSION IV LENTE

- ◆ Concentration max finale : **4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L de K⁺**
- ◆ Après dilution, à perfuser lentement : 1 g/h
- ◆ Surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques

STOCKAGE DÉDIÉ

Différencier le stock par des moyens adaptés :

- ◆ Étiquetage d'alerte
- ◆ Ranger à distance des autres électrolytes
- ◆ Restreindre les stocks selon les besoins des services

AIDE À LA PRÉPARATION ET À L'ADMINISTRATION

Quantité de KCl	Quantité de potassium (K ⁺)	Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9% ou G5%	Durée minimale de perfusion
1 g	13,4 mmol	250 mL	1 h
2 g	26,8 mmol	500 mL	2 h
3 g	40,2 mmol	1 000 mL	3 h
4 g	53,6 mmol	1 000 mL	4 h

Attention : à adapter aux enfants, aux patients en réanimation, en restriction hydrique, en insuffisance rénale.

MÉMO

Mai 2017

ANNEXE 2 : LISTE DES MEDICAMENTS TORSADOGENES PAR ALLONGEMENT DE L'ESPACE QT (89)

DCI	Spécialités
Amiodarone	CORDARONE
Amisulpride	SOLIAN
Artemimol	EURARTESIM
Chloroquine	NIVAQUINE, SAVARINE
Chlorpromazine	LARGACTIL
Citalopram	SEROPRAM
Cyamémazine	TERCIAN
Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN
Dolasétron (IV)	ANZEMET
Dompéridone	MOTILUM, OROPERIDYS, PERIDYS
Dronédarone	MULTAQ
Erythromycine (IV)	ERYTHROCINE
Escitalopram	SEROPLEX
Flupentixol	FLUANXOL
Halofantrine	HALFAN
Haloperidol	HALDOL
Hydroquinidine	SERECORT
Hydroxyzine	ATARAX
Lécomépromazone	NOZINAN
Luméfántrine	RIAMET
Méquitazine	PRIMALAN
Méthadone	METHADONE
Mizolastine	MIZOLLEN
Moxifloxacine	IZILOX
Pentamidine	PENTACARINAT
Pimozide	ORAP
Pipampérone	DIPIPERON
Pipotiazine	PIPORTIL
Prucalopride	RESOLOR
Sotalol	SOTALEX
Spiramycine (IV)	ROVAMYCINE
Sulpiride	DOGMATIL, SYNEDIL
Tiapride	TIAPRIDAL
Zudopenthixol	CLOPIXOL

ANNEXE 3 : PRINCIPAUX ALIMENTS RICHES EN POTASSIUM (90) ;(91)

Aliments	Teneur en potassium (pour 100g)
Légumes	
Topinambour	452mg
Artichaut cuit/cru	427mg/ 387mg
Epinard cuit	396mg
Champignon	364mg
Brocoli cru/cuit	357mg/ 125mg
Céleri rave cru/cuit	343mg/ 306mg
Avocat	343mg
Betterave rouge	305mg
Carotte crue/cuite	301mg/ 96,4mg
Chou fleur cuit	238mg
Lentille cuite	229mg
Pommes de terre et apparentés	
Pomme de terre cuite au four/cuite à l'eau	391mg/ 363mg
Patate douce cuite	353mg
Viandes et poisson	
Lapin, mouton	380mg
Bœuf, poulet	360mg
Maquereau	350mg
Veau	330mg
Poisson maigre	295mg
Fruits	
Datte séchée	750mg
Banane	360mg
Fruits de la passion	348mg
Avocat	343mg
Melon	335mg
Cassis	330mg
Kiwis	297mg

Groseille	269mg
Grenade	248mg
Figue	232mg
Abricot	229mg
Raisin blanc	200mg
Graines oléagineuses	
Amande	668mg
Pignon de pin	662mg
Noix de coco	647mg
Noisette	551mg
Noix	471mg
Marron/châtaigne	359mg
Herbes	
Thym	609mg
Persil	598mg
Cerfeuil	597mg
Coriandre	521mg
Menthe	514mg
Ail (cru)	401mg
Gingembre	320mg

ANNEXE 4 : TENEUR EN POTASSIUM DE QUELQUES EAUX MINERALES (92)

Eaux	Teneur en potassium (pour 100ml)
<i>Eaux minérales plates</i>	
Evian	0,08mg
Contrex	0,26mg
Hépar	0,32mg
Volvic	0,59mg
<i>Eaux minérales gazeuses</i>	
Perrier	0,04mg
Badoit	1,01mg
Quézac	4,97mg
Vichy Célestin	6,55mg

DUBREUIL Angélique

Troubles de la kaliémie et iatrogénie médicamenteuse

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2018

Mots clés: potassium, hypokaliémie, hyperkaliémie, iatrogénie

RÉSUMÉ

La kaliémie dépend à la fois d'une régulation à court terme et d'une régulation à plus long terme pour garantir l'homéostasie potassique. Une dyskaliémie peut être d'origine pathologique ou médicamenteuse, on parle alors de iatrogénie. Le principal risque est une hypokaliémie ou une hyperkaliémie aiguë, avec une atteinte cardiaque nécessitant une prise en charge rapide du patient.

Un certain nombre de traitements peuvent conduire à une dyskaliémie, notamment en cas de surdosage et/ou d'interactions médicamenteuses ; et en cas de maladie associée augmentant le risque (insuffisance rénale chronique par exemple).

Dans cette thèse, seront rappelés les principes de régulation du potassium dans l'organisme, les personnes les plus à risque de développer une hypokaliémie ou une hyperkaliémie, et les principaux traitements capables de perturber l'homéostasie potassique. La cause médicamenteuse est souvent retrouvée comme facteur de risque de dyskaliémie, le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans la prévention des hypokaliémies et hyperkaliémies d'origine iatrogène. En effet, il doit rester vigilant lors de la dispensation des ordonnances et donner des conseils appropriés, notamment sur les apports alimentaires plus ou moins enrichis en potassium.

JURY:

-Président: Madame SIX Isabelle, Maître de Conférences à l'Université de Picardie Jules Verne

-Membres: Madame LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie, Maître de Conférences-Praticien hospitalier à l'Université Picardie Jules Verne

Madame GHIGHI Alice, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire