

Troubles ioniques

Quand y penser ?

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

Données à avoir

- Ionogramme sanguin: Na, K, Cl, HCO_3 , Ca, P, Mg + π osmotique
- Gazométrie
- Ionogramme urinaire + π osmotique urinaire
- Fonction rénale : urémie, créatininémie

Hyponatrémie

Points à garder à l'esprit

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

Tableau clinique

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

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

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

Type d'hyponatrémie

Aiguë < 48 heures

Chronique \geq 48 heures

Symptomatologie

Modérée Nausées, vomissements

Confusion

Céphalées

Sévère Détresse respiratoire

Dysfonction cardiaque

Somnolence profonde

Crises convulsives

Coma (*Glasgow Coma Scale* < 8)

Hyponatrémie chronique légère (126 ± 5 mEq/L)

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

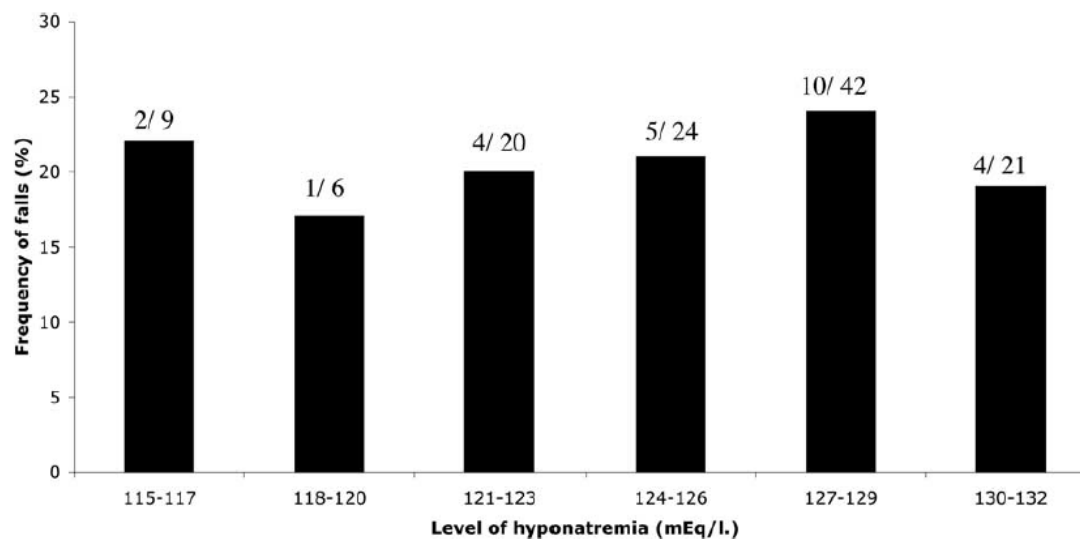


Figure 2 Distribution of the frequency (%) of falls according to the level of hyponatremia among 122 patients presenting with asymptomatic hyponatremia between 115 and 132 mEq/L. The numbers on top of bars are absolute number of falls (numbers on top of bars) per number of patients in subgroup of cohort.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

Diagnostic

en 4 étapes:

1. Mesurer l'osmolalité plasmatique

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

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

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

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

3. Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement

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

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

normal : excès d'eau isolé = hyperhydratation intracellulaire

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

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

SIADH : principales étiologies

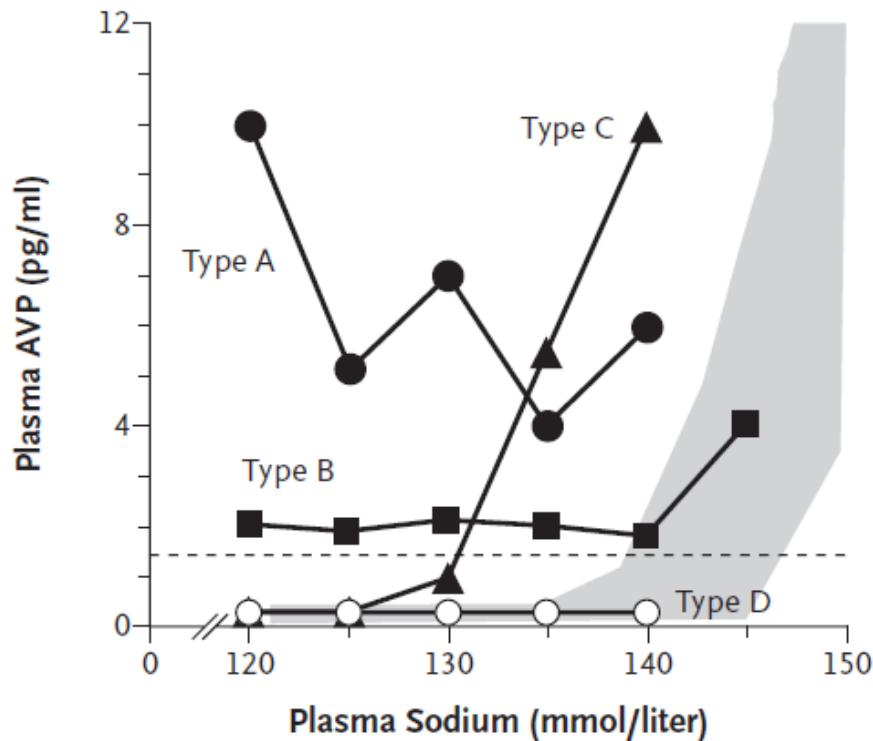
- tumeurs malignes (dont le CBPC)
- affections du SNC : infections, processus expansif (tumeur primitive, métastases cérébrales), douleur, stress émotionnel
- affections intrathoraciques : infections, IPPV, CPPV; ↓ Pression OG (pneumothorax, atélectasie ...)
- sécrétion peptide natriurétique auriculaire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

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

Malignant Diseases	Pulmonary Disorders	Disorders of the Central Nervous System	Drugs	Other Causes
Carcinoma	Infections	Infection	Drugs that stimulate release of AVP or enhance its action	Hereditary (gain-of-function mutations in the vasopressin V ₂ receptor)
Lung	Bacterial pneumonia	Encephalitis	Chlorpropamide	
Small-cell	Viral pneumonia	Meningitis	SSRIs	Idiopathic
Mesothelioma	Pulmonary abscess	Brain abscess	Tricyclic antidepressants	Transient
Oropharynx	Tuberculosis	Rocky Mountain spotted fever	Clofibrate (Atromid-S, Wyeth–Ayerst)	Endurance exercise
Gastrointestinal tract	Aspergillosis	AIDS	Carbamazepine (Epitol, Lemmon; Tegretol, Ciba–Geigy)	General anesthesia
Stomach	Asthma	Bleeding and masses	Vincristine (Oncovin, Lilly; Vincasar, Pharmacia and Upjohn)	Nausea
Duodenum	Cystic fibrosis	Subdural hematoma	Nicotine	Pain
Pancreas	Respiratory failure associated with positive-pressure breathing	Subarachnoid hemorrhage	Narcotics	Stress
Genitourinary tract		Cerebrovascular accident	Antipsychotic drugs	
Ureter		Brain tumors	Ifosfamide (Ifex, Bristol-Myers Squibb)	
Bladder		Head trauma	Cyclophosphamide (Cytosan, Bristol-Myers Squibb; Neosar, Pharmacia and Upjohn)	
Prostate		Hydrocephalus	Nonsteroidal antiinflammatory drugs	
Endometrium		Cavernous sinus thrombosis	MDMA (“ecstasy”)	
Endocrine thymoma		Other	AVP analogues	
Lymphomas		Multiple sclerosis	Desmopressin (DDAVP, Rhone–Poulenc Rorer; Stimat, Centeon)	
Sarcomas		Guillain–Barré syndrome	Oxytocin (Pitocin, Parke–Davis; Syntocinon, Novartis)	
Ewing’s sarcoma		Shy–Drager syndrome	Vasopressin	
		Delirium tremens		
		Acute intermittent porphyria		

* AIDS denotes the acquired immunodeficiency syndrome, AVP arginine vasopressin, SSRI selective serotonin-reuptake inhibitor, and MDMA 3,4-methylenedioxymethamphetamine.

Les 4 types de SIADH



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

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

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

4. *Mesurer la natriurèse*

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

Syndrome de perte de sel d'origine cérébrale

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

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

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

Une autre approche

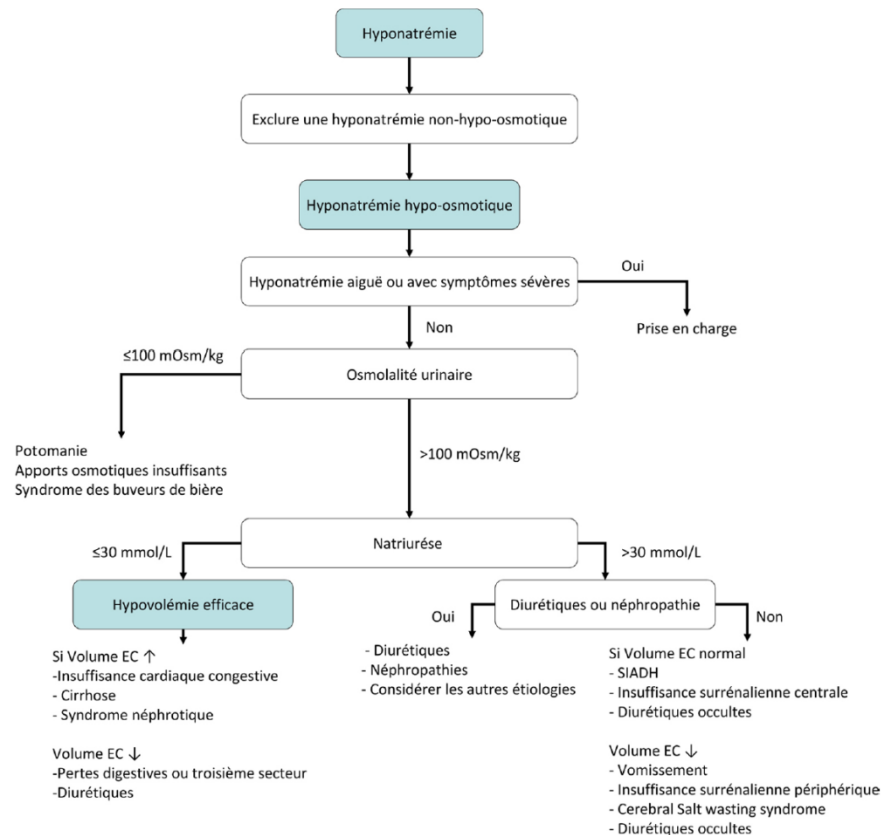


Fig. 1 Arbre diagnostique proposé par la conférence de consensus de 2014 et adapté de G. Spasovski et al. [4]. EC : extracellulaire ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Le cisplatine

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

REVIEW ARTICLE

T. Berghmans

Hyponatremia related to medical anticancer treatment

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

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

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

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

^a In this case, VDS can also be incriminated

Traitement: hyponatrémie aiguë

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

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

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

Postoperative phase

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

Polydipsia

Exercise

Recent thiazides prescription

3,4-Methyleendioxymethamphetamine (MDMA, XTC)

Colonoscopy preparation

Cyclophosphamide (intravenous)

Oxytocin

Recently started desmopressin therapy

Recently started terlipressin, vasopressin

Traitement : hyponatrémie chronique

installée en plus de 48 h

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

En pratique

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

Myélinolyse centrale du pont



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

REVIEW ARTICLE

DISORDERS OF FLUIDS AND ELECTROLYTES

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

Vasopressin Antagonists

Tomas Berl, M.D.

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

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

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

DOI: 10.1056/NEJMr1403672

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

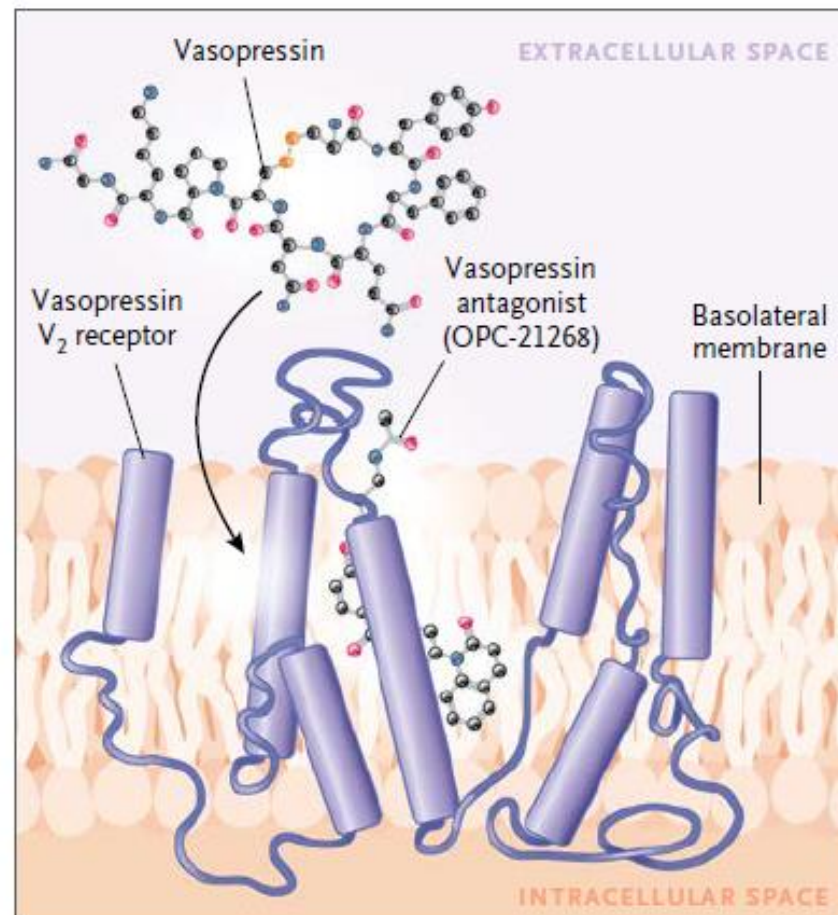
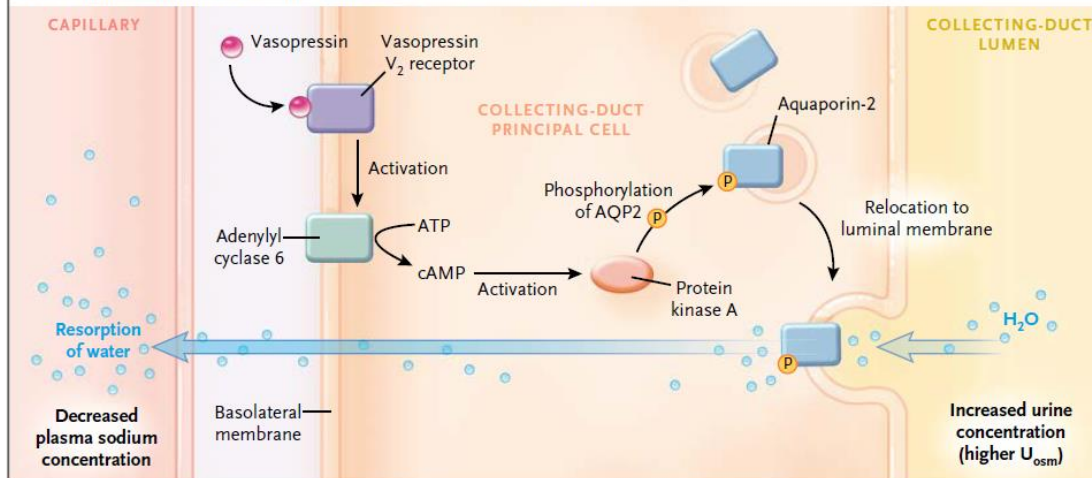


Figure 1. Binding of Vasopressin to Its Receptor and Location of Antagonist.

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

A Cellular Pathway of the Hydroosmotic Effect of Vasopressin



B Consequences of Vasopressin Antagonism

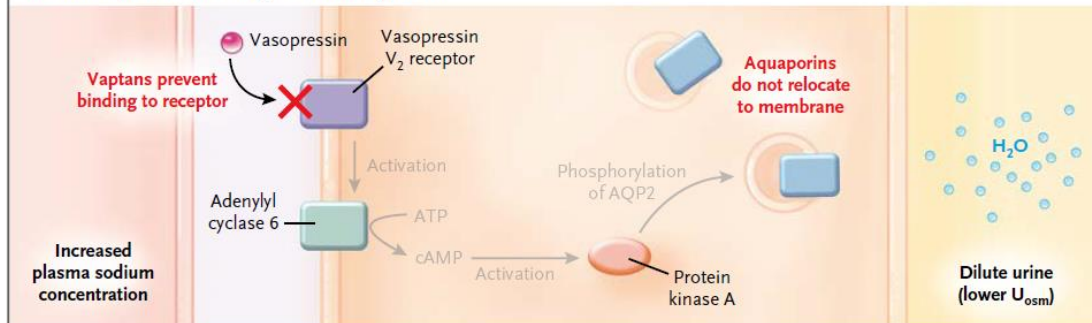


Figure 2. Cellular Effects of Vasopressin and Consequences of Vasopressin Antagonism.

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

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

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

* Data are adapted from Tahara et al.²⁵ and Yamamura et al.²⁶ The inhibitory constant (K_i) is the inhibitor level that produces half the maximal rate, so a smaller K_i value indicates a more potent inhibitor.

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

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

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

* Data are adapted from Verbalis et al.⁵³

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

Hypernatrémies



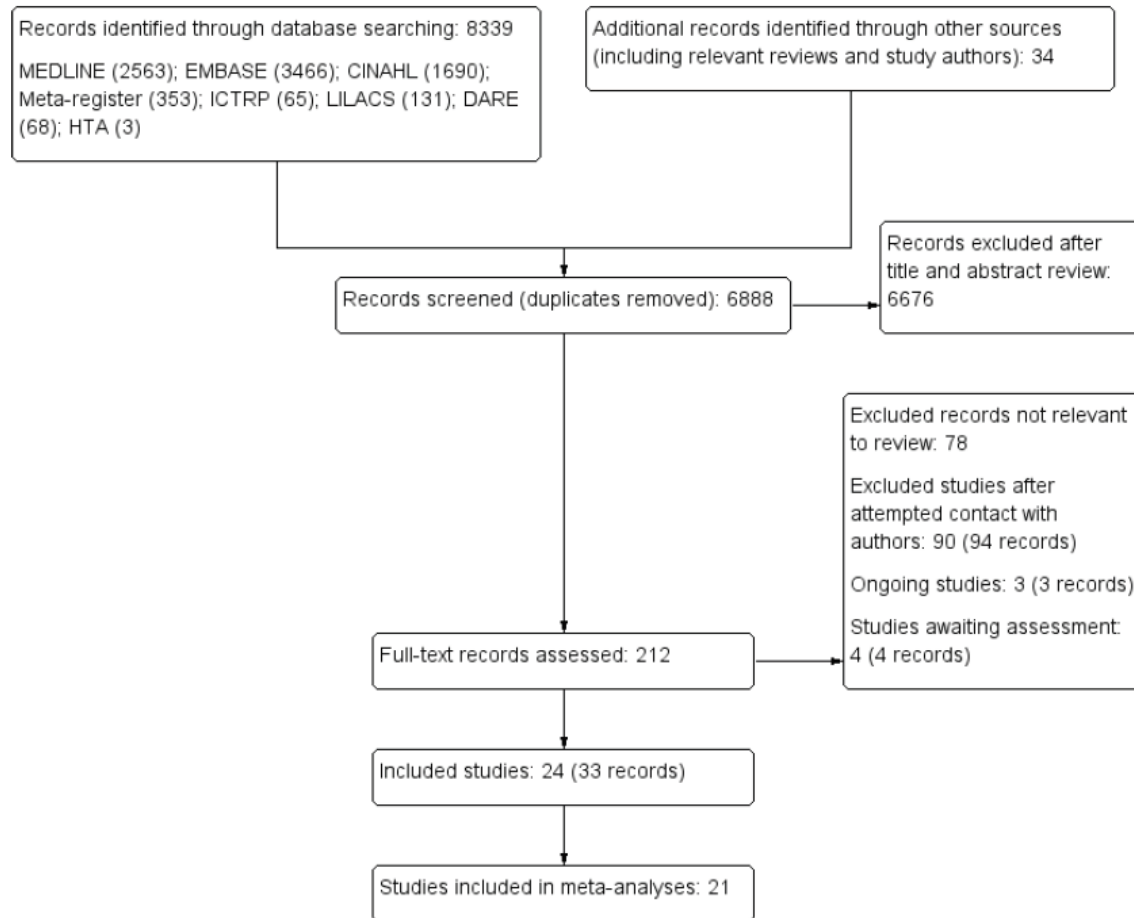
**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

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

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

Figure 1. Study flow diagram



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

Symptômes, signes et tests



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Summary of findings table

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

BIA - bioelectrical impedance analysis; USG - urine specific gravity

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

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

Les déshydratations

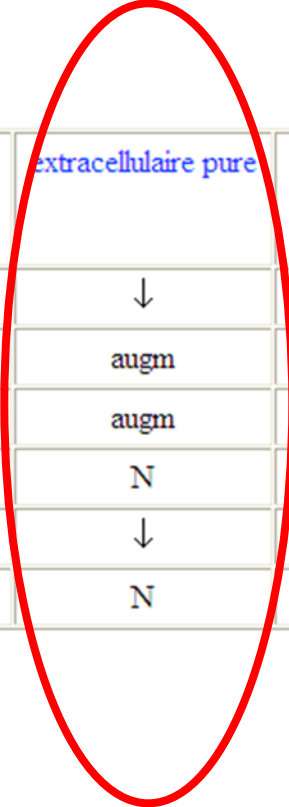
	extracellulaire pure	extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire	globale	intracellulaire pure	intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire
poids	↓	↓ ou N	↓↓	↓	N
hématocrite	augm	augm	augm	N	↓
protidémie	augm	augm	augm	N	↓
natrémie	N	↓	augm	augm	augm
volémie	↓	↓	↓	N	augm
osmolalité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

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

Déshydratations extracellulaires pures

diminution parallèle des stocks sodé et d'eau :

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



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

Déshydratations extracellulaires avec hyperhydratation intracellulaire

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

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

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon

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

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

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

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

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

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

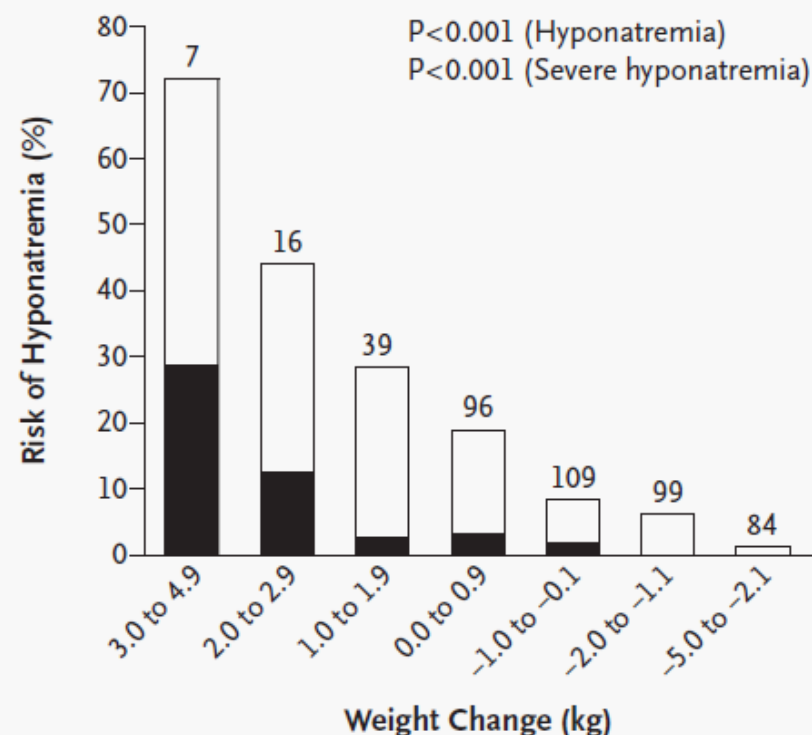


Figure 1. Risk of Hyponatremia and Severe Hyponatremia According to Weight Change among Runners in the 2002 Boston Marathon.

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

Déshydratations globales

par perte liquidienne à faible concentration de sodium

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

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

Polyuries osmotiques

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

Déshydratations intracellulaires pures

par perte d'eau sans perte d'électrolytes associée

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

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

Déshydratations intracellulaires avec hyperhydratation extracellulaire

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

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

TABLE 1. CAUSES OF HYPERNATREMIA.

Net water loss

Pure water

- Unreplaced insensible losses (dermal and respiratory)
- Hypodipsia
- Neurogenic diabetes insipidus
 - Post-traumatic
 - Caused by tumors, cysts, histiocytosis, tuberculosis, sarcoidosis
 - Idiopathic
 - Caused by aneurysms, meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrome
 - Caused by ethanol ingestion (transient)
- Congenital nephrogenic diabetes insipidus
- Acquired nephrogenic diabetes insipidus
 - Caused by renal disease (e.g., medullary cystic disease)
 - Caused by hypercalcemia or hypokalemia
 - Caused by drugs (lithium, demeclocycline, foscarnet, methoxyflurane, amphotericin B, vasopressin V₂-receptor antagonists)

Hypotonic fluid

Renal causes

- Loop diuretics
- Osmotic diuresis (glucose, urea, mannitol)
- Postobstructive diuresis
- Polyuric phase of acute tubular necrosis
- Intrinsic renal disease

Gastrointestinal causes

- Vomiting
- Nasogastric drainage
- Enterocutaneous fistula
- Diarrhea
- Use of osmotic cathartic agents (e.g., lactulose)

Cutaneous causes

- Burns
- Excessive sweating

Hypertonic sodium gain

- Hypertonic sodium bicarbonate infusion
 - Hypertonic feeding preparation
 - Ingestion of sodium chloride
 - Ingestion of sea water
 - Sodium chloride-rich emetics
 - Hypertonic saline enemas
 - Intrauterine injection of hypertonic saline
 - Hypertonic sodium chloride infusion
 - Hypertonic dialysis
 - Primary hyperaldosteronism
 - Cushing's syndrome
-

Attitude thérapeutique

1. Traitement étiologique

2. Réhydratation

1. Déshydratation extracellulaire :

- en cas de choc hypovolémique : colloïdes ou NaCl 0,9 % (500 ml en 15 min jusqu'à remontée de la TA)
- perfusion NaCl 0,9 % (ou NaHCO₃ 1/6e M selon iono) i.v. (ou à défaut par sonde gastrique) dont la quantité est appréciée par la perte de poids (moitié du volume à donner pendant les 12 à 24 premières heures selon l'état clinique)

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

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

3. Déshydratation globale :

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

Hypokaliémie

Conséquences cliniques

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

Principales étiologies

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

Traitement

- équivalence à connaître : $1 \text{ g KCl} = 13 \text{ mEq K}$
- arrêt des traitements hypokaliémiants et des éventuels digitaliques
- si hypokaliémie asymptomatique modérée ($> 2 \text{ mEq/l}$) : apports per os
- si hypokaliémie symptomatique (troubles ECG, troubles fonctionnels) ou profonde ($< 2 \text{ mEq/l}$) :
 - monitorer
 - apports i.v. : 6 à 12 g KCl/24h, sans dépasser un débit de 1,5 g KCl/h
 - en cas de troubles du rythme : associer MgCl_2 ou MgSO_4 2 à 3 g i.v. en 30 min puis 1g/h pendant 12 à 24 h

Hyperkaliémies

Définition

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

Étiologie

- faire Na, Cl, urée, créat, HCO_3 , gazométrie artérielle, CPK, sGOT, ionogramme urinaire
- en médecine interne générale :
 - insuffisance rénale
 - insuffisance surrénalienne aiguë
 - diurétiques épargneurs de K^+
 - hypoaldostéronismes (! IEC, AINS)
 - apport excessif de K^+
 - acidoses métaboliques
 - rhabdomyolyse
 - diabète insulino-prive
 - intoxication digitalique sévère
- en oncologie :
 - lyse tumorale
 - cyclosporine
 - microangiopathie thrombotique (MMC, intensification, greffe)

Traitement

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

Hypercalcémie

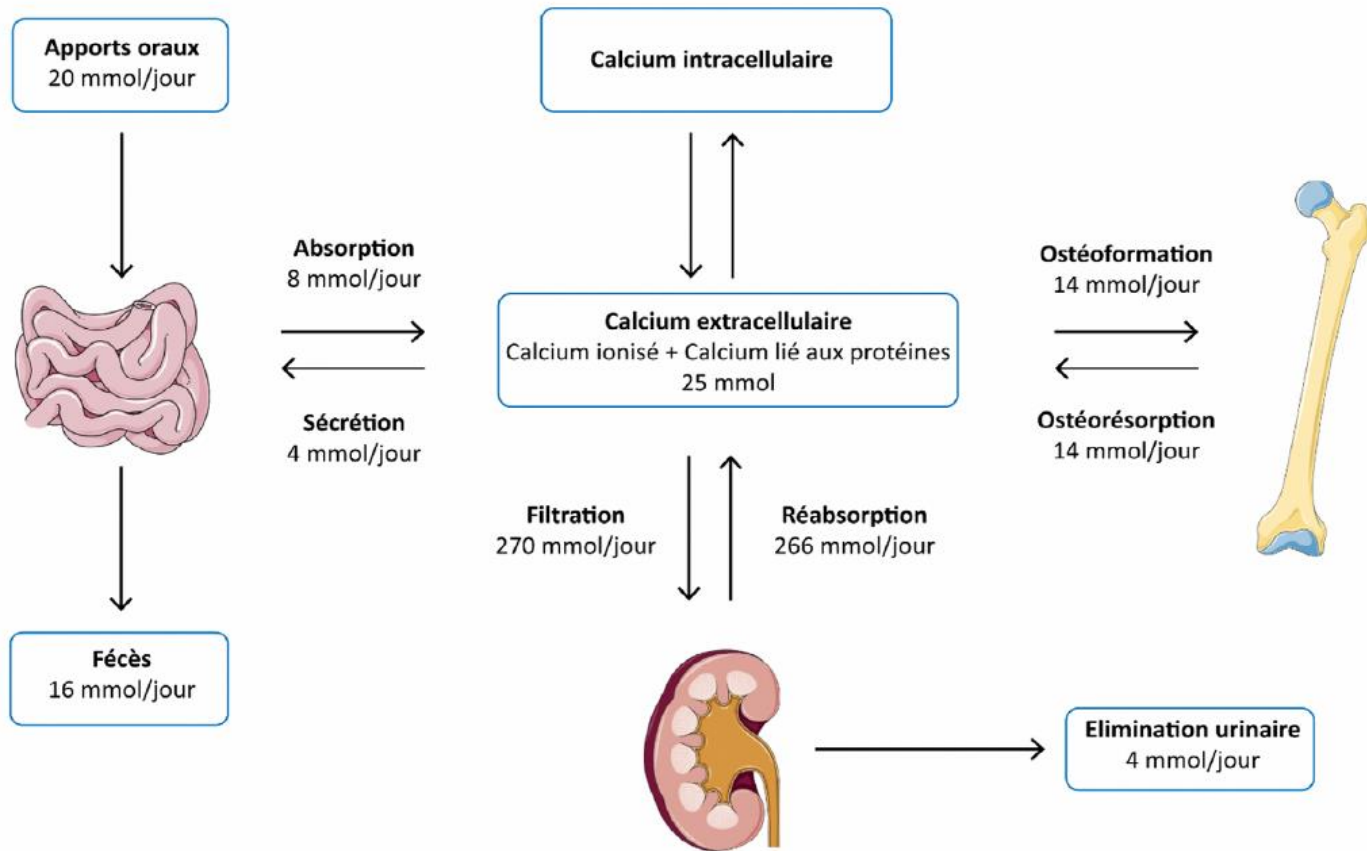


Figure 1 - Homéostasie du calcium

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

Tableau clinique

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

TABLEAU III

**Manifestations cliniques possibles
d'une hypercalcémie****Gastro-intestinales**

- ☐ anorexie
- ☐ nausées, vomissements
- ☐ pancréatite aiguë

Neuropsychiatriques

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

Cardiovasculaires

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

Rénales

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

Calcifications des tissus mous

Principales causes

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

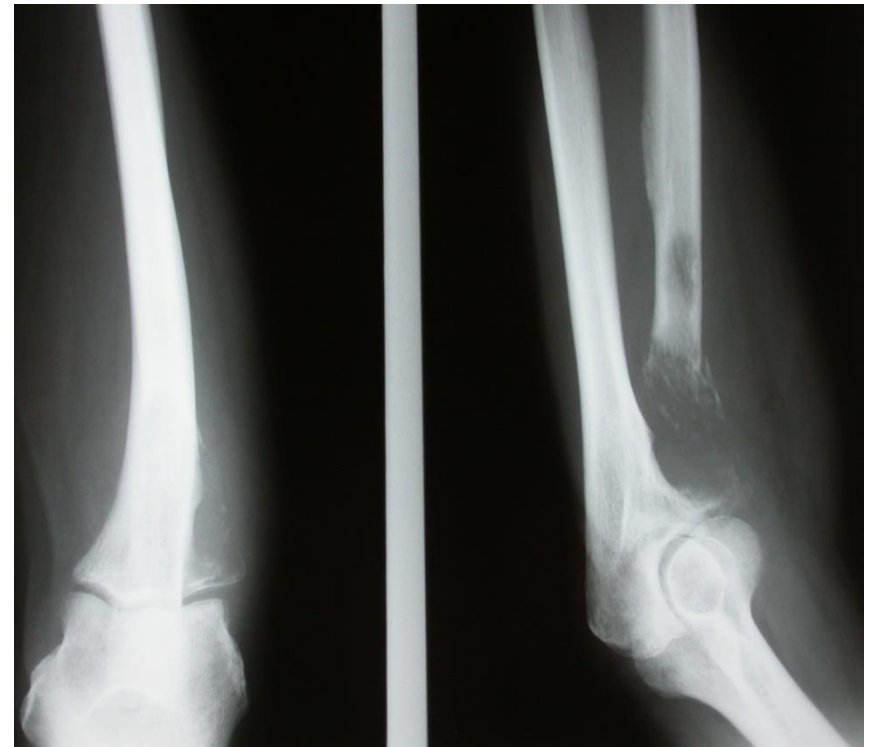


Tableau 3 - Mécanismes spécifiques de l'HCM liés aux cancers

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

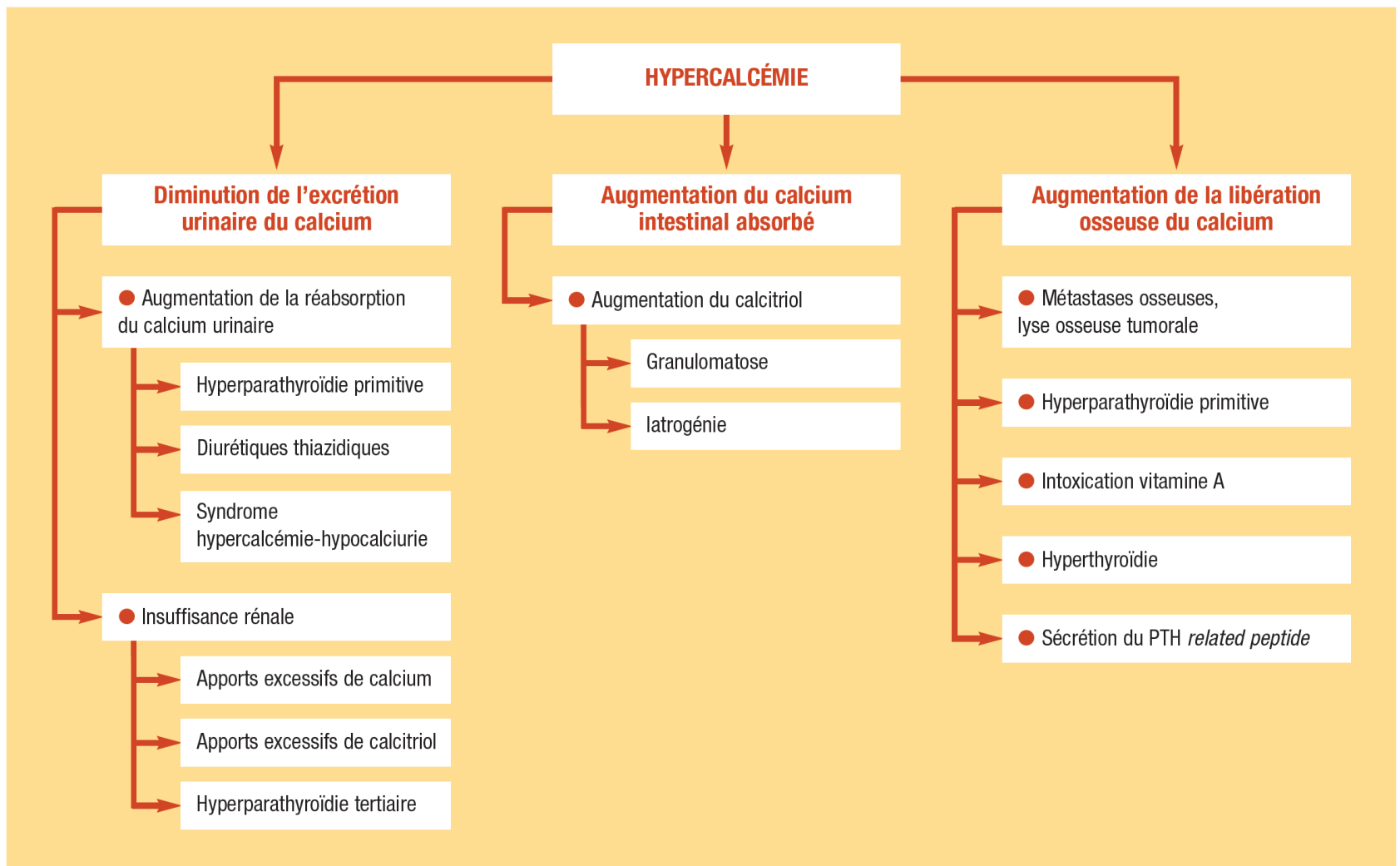


FIGURE Mécanismes physiopathologiques de l'hypercalcémie.

Bilan

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

Profil biologique des hypercalcémies en fonction de leur cause

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

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

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

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

Tableau 1 - Causes d'HCM

Causes dépendantes de la PTH

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

Causes indépendantes de la PTH

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

Principes thérapeutiques de l'hypercalcémie aiguë*

Hypercalcémies aiguës graves - Réanimation

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

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

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

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

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

Transfert en réanimation

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

Traitement

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

Association hypercalcémie – hyponatrémie

ARTICLE ORIGINAL

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

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

A. Le^{1,2}, B. Couturier³, E. Cogan³ et F. Vandergheynst³

¹Service d'Ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, ²Service d'Ophtalmologie, CHU Brugmann,

³Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

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

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

Hypocalcémie

Manifestations cliniques

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

Causes à envisager

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

- hypomagnésémie

Thyroidectomy totale

The
Oncologist[®]

Endocrinology

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

AMAL ALHEFDHI, HAGGI MAZEH, HERBERT CHEN

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

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

The Oncologist 2013;18:533–542 www.TheOncologist.com

Table 2. Randomized controlled trials included in meta-analysis

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

Table 3. Demographic data

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

^aThe number was not reported, but the mean number of parathyroid autotransplantations was 3.5 \pm 0.7.

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

Table 4. Hypocalcaemia incidence

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

p values were calculated using Fisher's exact test.

^aIntravenous calcium.

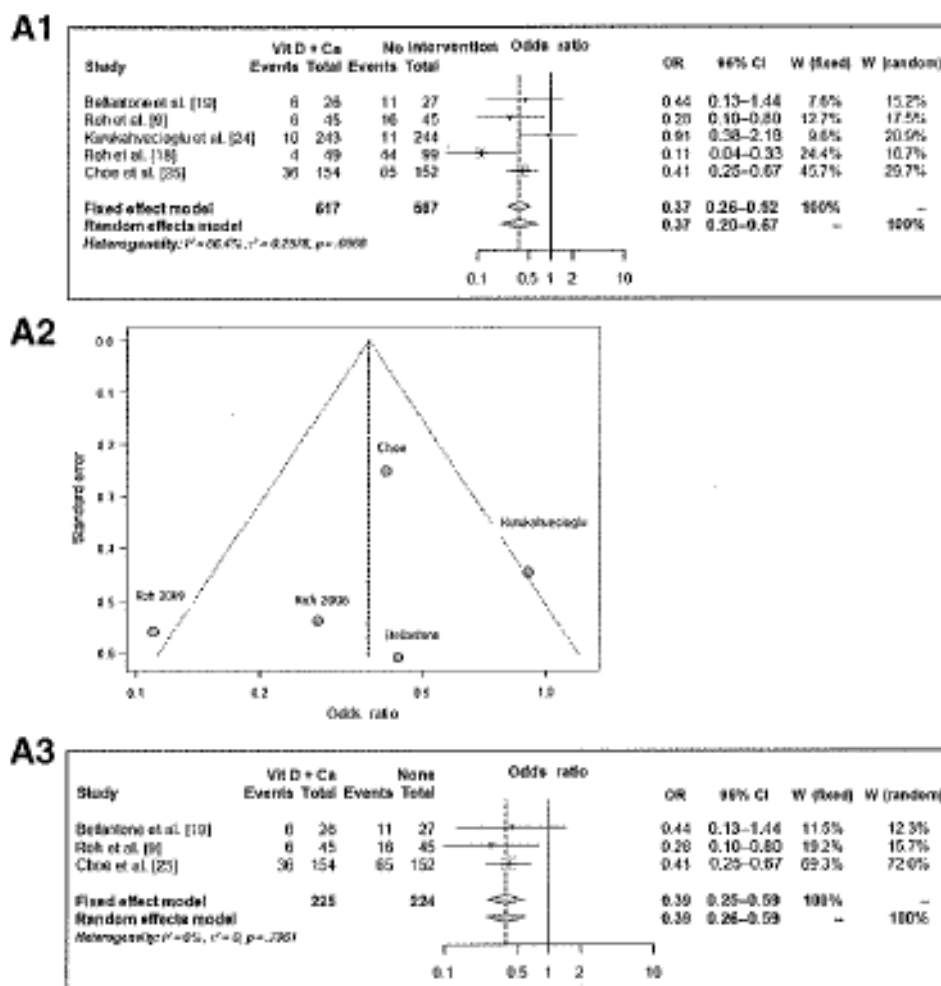
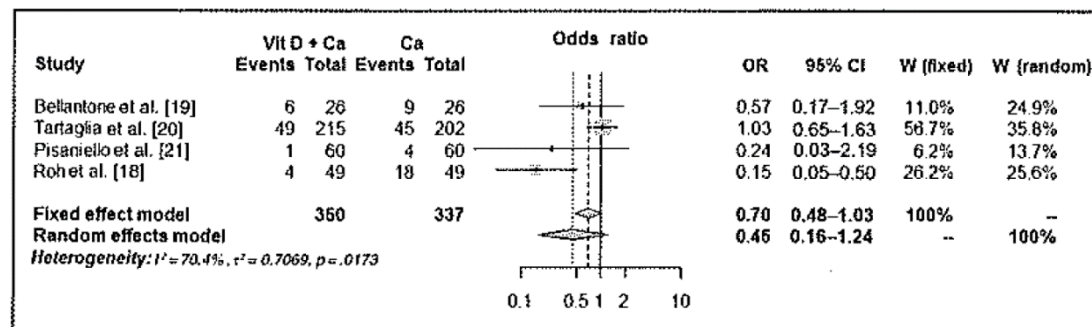


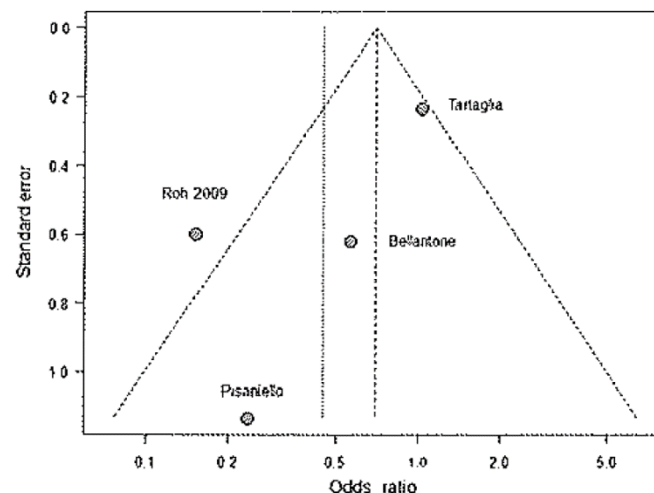
Figure 2. (A1): Vitamin D and calcium versus no intervention. (A2): Funnel plot for heterogeneity. (A3): Vitamin D and calcium versus no intervention, excluding the studies with high heterogeneity. (B1): Vitamin D and calcium versus calcium. (B2): Funnel plot for heterogeneity. (B3): Vitamin D and calcium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

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

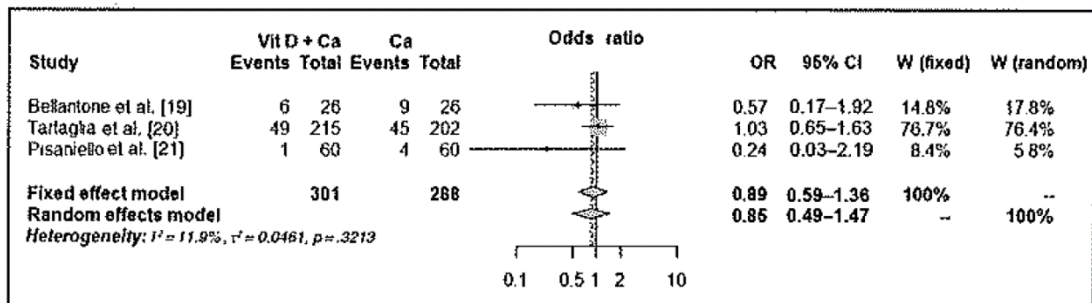
B1



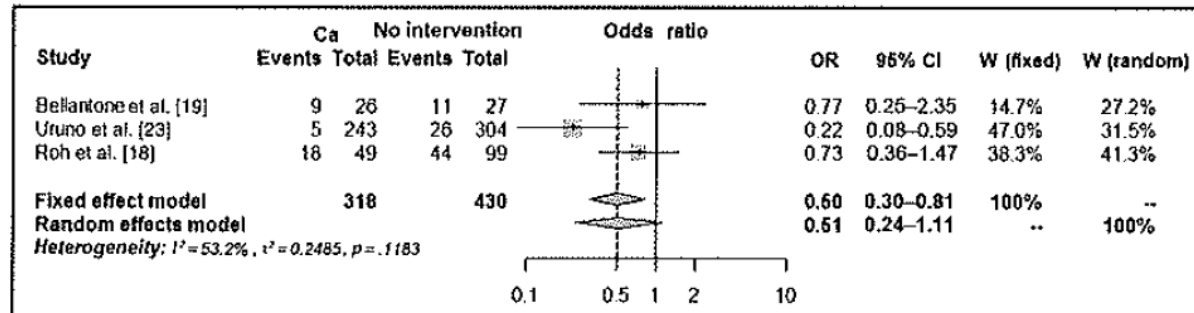
B2



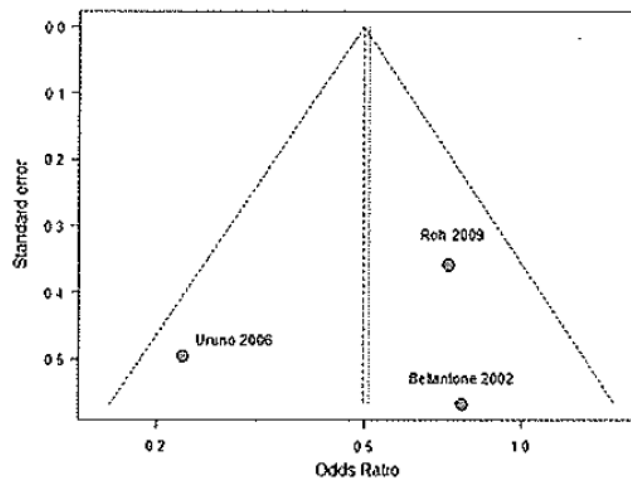
B3



C1



C2



Dénosumab



RAYON
DES NOUVEAUTÉS EN AMBULATOIRE

dénosumab et métastases osseuses (XGEVA[®]) Pas mieux qu'un diphosphonate

Résumé

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

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU



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

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

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

Efficacité voisine de celle de l'*acide zolédronique*

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

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

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

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

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

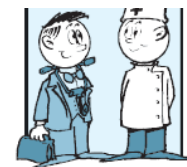
c- La posologie de dénosumab était de 120 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée.

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

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

+ Différence statistiquement significative pour le test de supériorité.

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



dénosumab (PROLIA[®])

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

Résumé

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

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

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

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

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

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


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

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

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

Ostéoporose postménopausique

PAS D'ACCORD




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

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

Perte osseuse au cours du cancer de la prostate

PAS D'ACCORD



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

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



Dénosumab : perturbations immunitaires

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

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

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

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

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

Perturbations immunitaires:

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

Traitement

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

- iv :
ampoule de 10 ml de chlorure de calcium à 8 % (803 mg de $\text{CaCl}_2 = 5,5 \text{ mmol}$ ou 11 mEq de calcium élément/10 ml)
posologie : en perfusion continue, sous monitoring ECG (en cas de troubles du rythme et de la conduction) : 100 à 200 mg de calcium élément (2,5 à 5 mmole) en infusion rapide (10-20 min)
puis 15 mg/kg de calcium élément en 10 h, à adapter à l'évolution de la calcémie (0,5 à 1,5 mg/kg/h)
- relais per os : 2 à 6 g de calcium élément/j (ex carbonate de calcium: une gélule de 1,25 g = 500 mg de Ca élément)
- en cas d'hypomagnésémie : l'administration de Mg SO_4 permet habituellement de corriger l'hypocalcémie

Hypophosphatémie

Etiologies

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

Conséquences cliniques

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

Traitements

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

Syndrome de renutrition

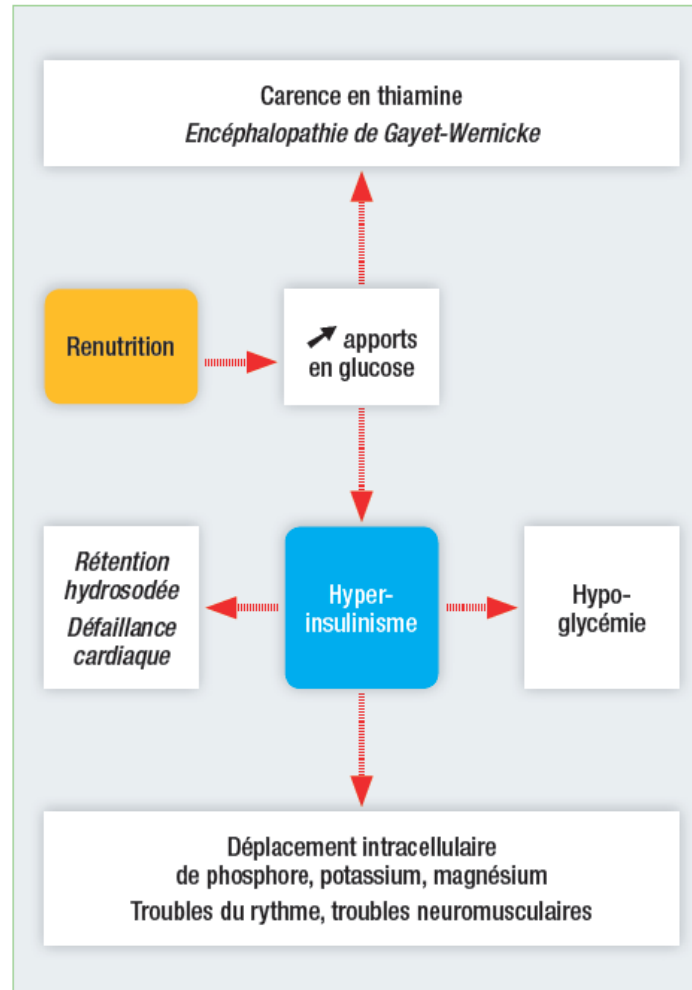


FIGURE Physiopathologie simplifiée du syndrome de renutrition.

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

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

National Institute of Health and Clinical Excellence, 2006

Critères majeurs (un seul suffit)

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

Critères mineurs (au moins deux)

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

Box 2 Patients at high risk of refeeding syndrome¹³⁴

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

For the full versions of these articles see bmj.com

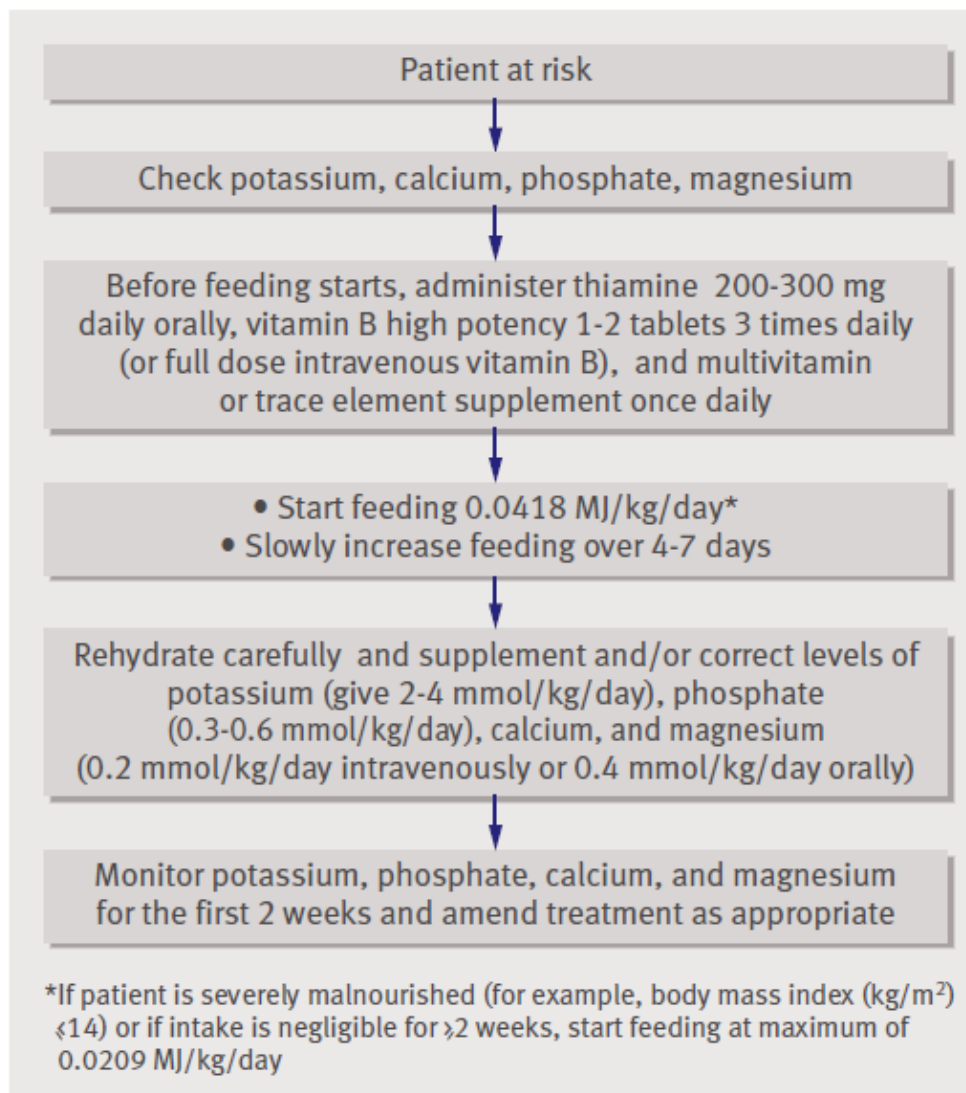
CLINICAL REVIEW

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

Hisham M Mehanna,^{1,2} Jamil Moledina,³ Jane Travis⁴

BMJ 2008;336:1495-8

[doi:10.1136/bmj.a301](https://doi.org/10.1136/bmj.a301)



Guidelines for management. Adapted from the guidelines of NICE³ and the British Association of Parenteral and Enteral Nutrition⁴

Recommendation for phosphate and magnesium supplementation^{3 4 6 13}

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

Hyperphosphatémie

Manifestations cliniques

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

Etiologie

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

Hypomagnésémie

Définition

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

Manifestations cliniques

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

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

Principales causes

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

TABLEAU. PRINCIPAUX MÉDICAMENTS INDUISANT DES HYPOMAGNÉSÉMIES

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

Traitement

- Equivalences : $1 \text{ g MgSO}_4 = 98 \text{ mg} = 4,06 \text{ mmol} = 8,12 \text{ mEq de Mg}$
- Traitement iv d'urgence : 8 à 12 mmol Mg en 1 à 2 min puis 40 mmol en 5 h
- Traitement en réanimation :
 - iv : 40 mmol Mg J1 (8-12 g MgSO_4) puis 16-24 J2-5 (4-6 g MgSO_4)
 - po : 12-24 mmol par jour

Hypermagnésémie

Risques de l'hypermagnésémie

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

Etiologies

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

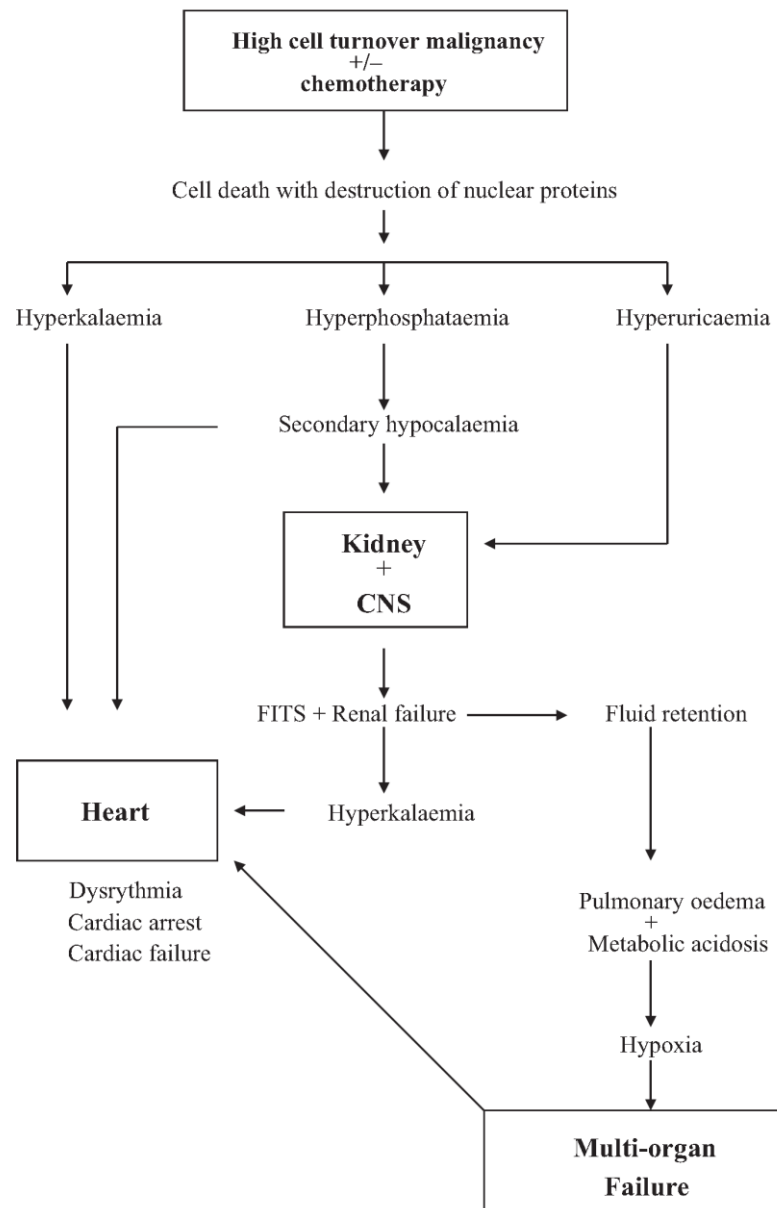
Syndrome de lyse tumorale

Tableau

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

risques:

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



Autres complications de la lyse tumorale aiguë

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

Facteurs déclenchants

dans un contexte de cancer très sensible

a) lyse spontanée : anoxie, nécrose

b) traitement :

- chimiothérapie
- corticothérapie
- radiothérapie

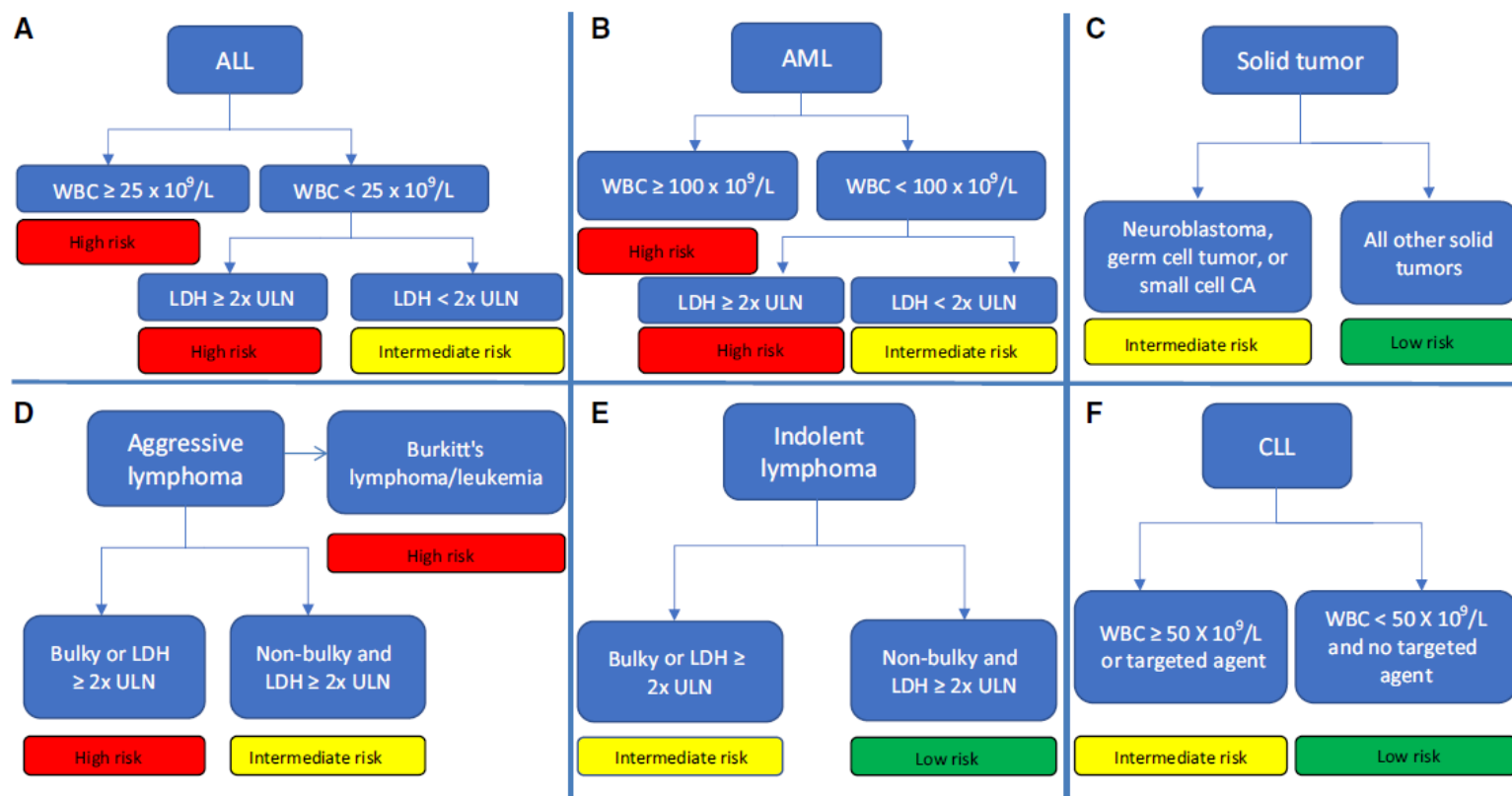


Fig 1. Risk stratification of TLS by tumour type and disease burden (adapted from Cairo *et al.*, 2010). (A) Acute lymphoblastic leukemia (B) Acute myeloid leukemia (C) Solid tumor (D) Aggressive lymphoma (E) Indolent lymphoma (F) Chronic lymphocytic leukemia. Chronic myeloid leukemia and multiple myeloma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

Traitement

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

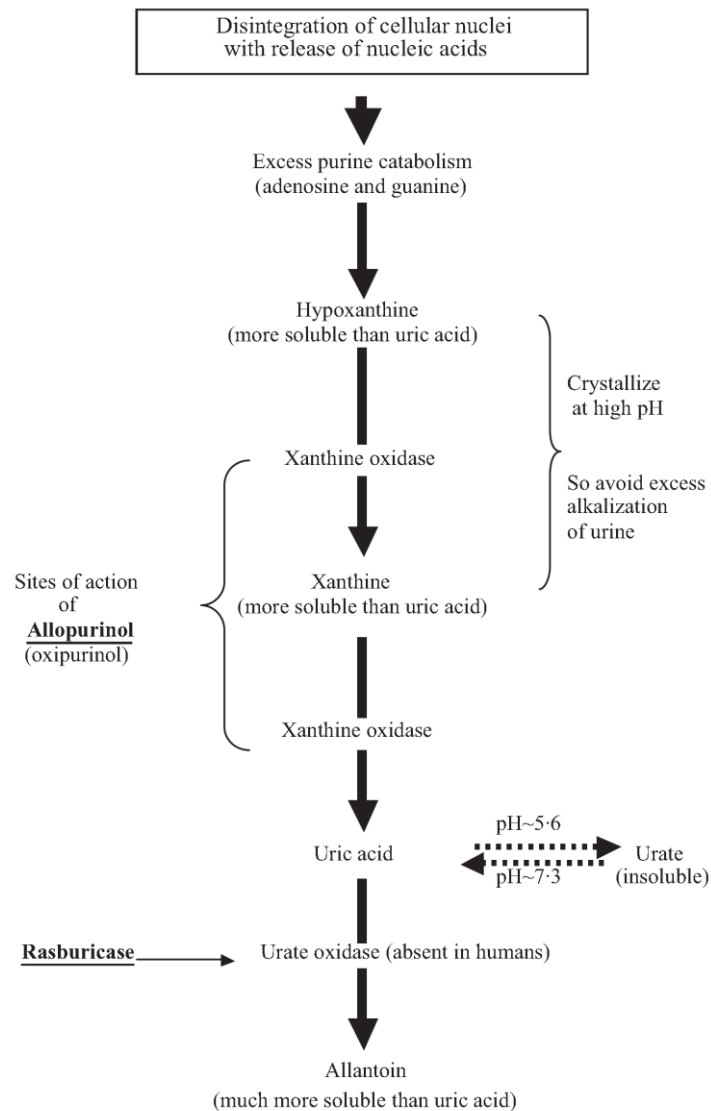


Fig 2. Mechanisms of action of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) and exogenous urate oxidases (rasburicase).

1. Combattre l'hyperuricémie : phase initiale

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

2. Traitement cytotoxique (antitumoral)

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

3. Combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie

en fin de traitement cytotoxique

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

4. Epuration extrarénale

indications :

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

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