

Une hyperkaliémie pas tout à fait inattendue

# Une association médicamenteuse potentiellement fatale

Dr méd. Manuela Nickler<sup>a</sup>, Dr méd. Stephanie Lüthi<sup>b</sup>, PD Dr méd. Min Jeong Kim<sup>a</sup>

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau: <sup>a</sup> Nephrologie; <sup>b</sup> Allgemeine Innere und Notfallmedizin

### Présentation du cas

Un patient de 71 ans résidant en établissement médico-social a été amené en urgence par les services de secours en raison d'un état général diminué. Le patient a signalé des nausées, un état général détérioré et une prise alimentaire réduite depuis quatre jours, ainsi qu'un vomissement à une reprise le jour de l'admission. Il a déclaré ne pas avoir d'autres symptômes, mais le recueil de l'anamnèse était compliqué du fait d'une diminution de la vigilance.

A son admission, le patient était somnolent, désorienté et afébrile et son état général était diminué. Une bradycardie régulière de 30/min a été constatée, avec une pression artérielle de 95/50 mm Hg. Le patient présentait une hypovolémie, avec des veines jugulaires collabées en position horizontale, une absence d'œdèmes et une turgescence cutanée diminuée. Un foyer infectieux n'a pas pu être identifié.

L'ECG a révélé un bloc atrioventriculaire (AV) du 3<sup>e</sup> degré avec rythme d'échappement ventriculaire (fig. 1).

La gazométrie artérielle a montré une valeur de potassium de 8,0 mmol/l, une acidose métabolique et une valeur de créatinine de 722 µmol/l (tab. 1).



Manuela Nickler



Figure 1: ECG à l'admission montrant un bloc AV du 3<sup>e</sup> degré avec rythme d'échappement ventriculaire.

### Question 1: Laquelle des mesures suivantes ne fait pas partie du traitement aigu?

- a) Administration de calcium i.v.
- b) Implantation d'un stimulateur cardiaque provisoire
- c) Perfusion d'insuline/glucose i.v. et β<sub>2</sub>-mimétique inhalé
- d) Perfusion de bicarbonate de sodium (1,4%) i.v.
- e) Furosémide i.v.

Le bloc AV du 3<sup>e</sup> degré s'expliquait suffisamment par l'hyperkaliémie sévère et il n'y avait pas de signes évocateurs d'une genèse cardio-ischémique. L'hyperkaliémie avec troubles du rythme cardiaque est une urgence potentiellement fatale. Du calcium par voie i.v. a été immédiatement administré pour stabiliser les membranes des cardiomyocytes. En outre, nous avons administré une perfusion d'insuline/glucose, un β<sub>2</sub>-mimétique inhalé et, pour corriger l'acidose métabolique, une perfusion i.v. de bicarbonate de sodium à 1,4% afin d'obtenir une diminution rapide de la concentration sanguine de potassium (par shift intracellulaire du potassium). Il n'y avait pas d'indication aiguë à la pose d'un stimulateur cardiaque en raison de la possibilité de correction rapide de la cause du bloc AV (hyperkaliémie). Avec les mesures citées, la concentration sérique de potassium a rapidement régressé (fig. 2) et une conversion en rythme sinusal a été obtenue, avec une fréquence cardiaque de 55/min.

En parallèle, la vigilance s'est normalisée («Glasgow Coma Scale» [GCS] 15). L'administration d'un diurétique de l'anse afin d'améliorer l'excrétion rénale de potassium, en association avec une expansion volémique chez les patients hypovolémiques, peut être

Tableau 1: Analyse des gaz du sang artériel à l'admission.

Valeur de laboratoire (référence)	Résultat
pO <sub>2</sub> (83–108 mm Hg)	77 mm Hg
pCO <sub>2</sub> (35–48 mm Hg)	29 mm Hg
Bicarbonate (22–25 mmol/l)	16 mmol/l
Potassium (3,6–5,0 mmol/l)	8,0 mmol/l
Créatinine (63–106 µmol/l)	722 µmol/l
Sodium (136–146 mmol/l)	128 mmol/l

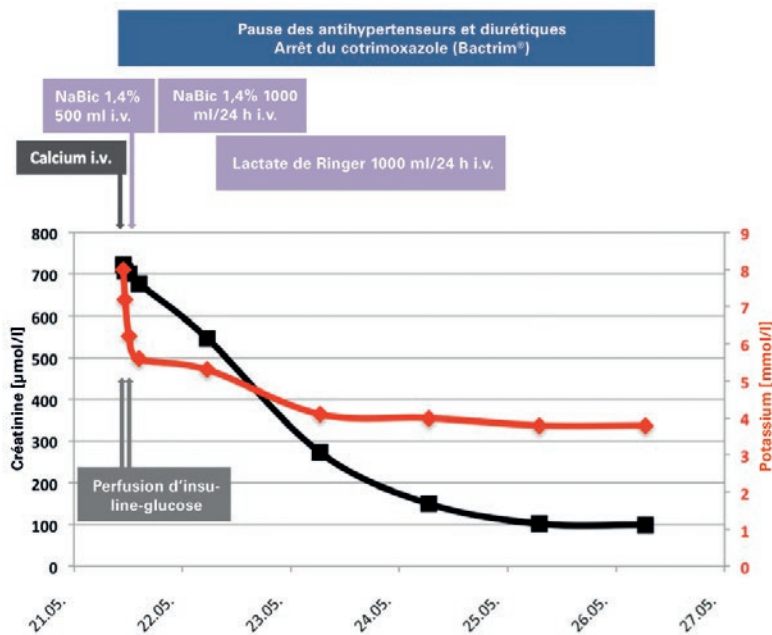


Figure 2: Evolution de la créatinine (courbe noire) et évolution du potassium (courbe rouge) durant l'hospitalisation. NaBic: bicarbonate de sodium.

évaluée. Chez notre patient, nous avons renoncé à l'administration de furosémide en raison de la diurèse déjà satisfaisante (100–150 ml/h) obtenue sous perfusion de bicarbonate de sodium et de la régression rapide de la concentration de potassium, d'autant plus que le patient était hypovolémique.

**Question 2: Laquelle des mesures suivantes n'est pas prioritaire pour l'évaluation supplémentaire de la cause de l'insuffisance rénale et de l'hyperkaliémie?**

- a) Anamnèse médicamenteuse
- b) Récupération des valeurs préalables de créatinine
- c) Evaluation des comorbidités
- d) Analyse toxicologique
- e) Hétéro-anamnèse

Selon son anamnèse, le patient a été hospitalisé jusqu'il y a deux semaines en raison d'une infection à *Staphylococcus aureus*, avec possible endocardite sur valves natives et multiples foyers septiques: omarthrite, infection de prothèse totale de hanche, spondylodiscite avec abcès épidual au niveau de C2–4 et de L4–5. Les foyers infectieux ont été éliminés chirurgicalement et le patient a reçu une antibiothérapie i.v. de quatre semaines par flucloxacilline, puis céfazoline, suivie d'un traitement de dix jours par pipéracilline/tazobactam (en raison d'une pyélonéphrite survenue par la suite, avec mise en évidence de *Pseudomonas aeruginosa*). Lors de sa sortie de l'hôpital, 13 jours avant l'hospitalisation actuelle, le patient est passé à un traitement par cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) p.o. Parmi les autres antécédents médicaux du patient, il convient de citer une maladie coronaire tritronculaire

Tableau 2: Liste des médicaments du patient à l'admission.

Médicament	Dose	
Diovan®	160 mg	1-0-0 pcs p.o.
Amlodipine	5 mg	1-0-0 pcs p.o.
Concor®	2,5 mg	1-0-0 pcs p.o.
Esidrex®	25 mg	0,5-0-0 pcs p.o.
Torem®	10 mg	2-0-0 pcs p.o.
Chlorure de potassium	10 mmol	1-1-1 pcs p.o.
Bactrim® forte (cotrimoxazole)	800/160 mg	1-1-1 pcs p.o.
Aspirine® cardio	100 mg	1-0-0 pcs p.o.
Xarelto®	20 mg	1-0-0 pcs p.o.
Rosuvastatine	10 mg	1-0-0 pcs p.o.
Biktarvy®	50/200/25 mg	1-0-0 pcs p.o.

avec fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée, une hypertension artérielle traitée par médicaments, une infection par le VIH-1 et des embolies pulmonaires. La liste des médicaments du patient au moment de son admission est présentée dans le tableau 2. L'hétéro-anamnèse réalisée à l'établissement médico-social a confirmé une prise régulière des médicaments.

La valeur de créatinine s'élevait à 105 µmol/l 13 jours avant l'admission du patient, ce qui correspond à un débit de filtration glomérulaire estimé (selon la formule CKD-EPI) de 61 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Depuis lors, des contrôles de laboratoire n'avaient plus été effectués jusqu'à la réadmission en urgence.

En l'absence d'indices évocateurs d'une intoxication à l'anamnèse/hétéro-anamnèse, une analyse toxicologique n'était pas indiquée de façon prioritaire. Face à une constellation de bradycardie, d'hyperkaliémie et de diminution de la vigilance, il convient entre autres de songer à une intoxication à la digoxine ou à d'autres glycosides cardiaques; ces substances entraînent une augmentation de la concentration extracellulaire de potassium par inhibition réversible de la pompe sodium-potassium dans les cellules musculo-squelettiques et les cardiomyocytes [1]. Etant donné qu'il n'y avait pas d'indice d'une prise de glycosides cardiaques chez notre patient et que l'hyperkaliémie était suffisamment expliquée par l'insuffisance rénale sévère en association avec les médicaments pris par le patient (tab. 2), nous avons renoncé à la réalisation d'analyses toxicologiques correspondantes.

**Question 3: Lequel des examens suivants ne fait pas partie des examens de base en cas d'insuffisance rénale aiguë?**

- a) Examen microscopique des urines
- b) Echographie des reins/voies urinaires
- c) Profil des protéines urinaires
- d) Echographie duplex des artères rénales
- e) Examen cytbactériologique des urines

Une échographie des reins/voies urinaires devrait être réalisée rapidement afin de rechercher une stase urinaire en tant que cause pouvant potentiellement être corrigée rapidement d'une insuffisance rénale aiguë. Chez notre patient, l'échographie n'a pas révélé de signe d'hydronéphrose. Une discrète leucocyturie a été constatée à l'examen cyto bactériologique des urines; l'examen microscopique des urines (sédiment) était, quant à lui, sans particularités, avec notamment une absence d'hématurie, de cylindres pathologiques et de signes de lésion tubulaire. Le rapport protéine/créatinine dans un échantillon d'urine ponctuel s'élevait à 87 mg/mmol, ce qui correspond à une protéinurie d'env. 870 mg/24 h; le profil des protéines urinaires a montré une protéinurie glomérulaire essentiellement non sélective (dont albuminurie d'env. 430 mg/24 h) et une légère protéinurie tubulaire. L'échographie duplex des artères rénales n'est généralement pas indiquée en tant qu'examen de base en cas d'insuffisance rénale aiguë, hormis en cas de suspicion d'un infarctus rénal aigu, ce qui n'était pas le cas chez notre patient qui avait une lactate déshydrogénase (LDH) normale.

En résumé, le patient présentait une insuffisance rénale aiguë de stade KDIGO 3 lors de son admission. Sur le plan étiologique, deux diagnostics différentiels étaient privilégiés. D'une part, une cause hémodynamique systémique et intra-glomérulaire entraînait en ligne de compte dans un contexte de prise alimentaire réduite, d'hypovolémie et de poursuite des médicaments antihypertenseurs et diurétiques (sartan, antagoniste calcique, thiazide, diurétique de l'anse). D'autre part, une néphrite interstitielle aiguë (NIA) d'origine médicamenteuse induite par le cotrimoxazole était envisageable, vu que le déroulement temporel était compatible.

**Question 4: Lequel des médicaments suivants n'occasionne pas d'hyperkaliémie en tant qu'effet indésirable?**

- a) Sartan
- b) Diurétique de l'anse
- c) Antagoniste de l'aldostérone
- d) Cotrimoxazole
- e) Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Chez notre patient, l'hyperkaliémie sévère est survenue en tant que complication de l'insuffisance rénale aiguë et en plus en tant que conséquence de la co-médication par sartan, cotrimoxazole et substitution potassique.

Les inhibiteurs de l'ECA, les sartans, les antagonistes de l'aldostérone et le cotrimoxazole entraînent une diminution de l'excrétion rénale de potassium: les trois premières classes de substances par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à différents niveaux, avec hypoaldostéronisme consécutif; le cotrimoxazole par inhibition directe du canal sodique

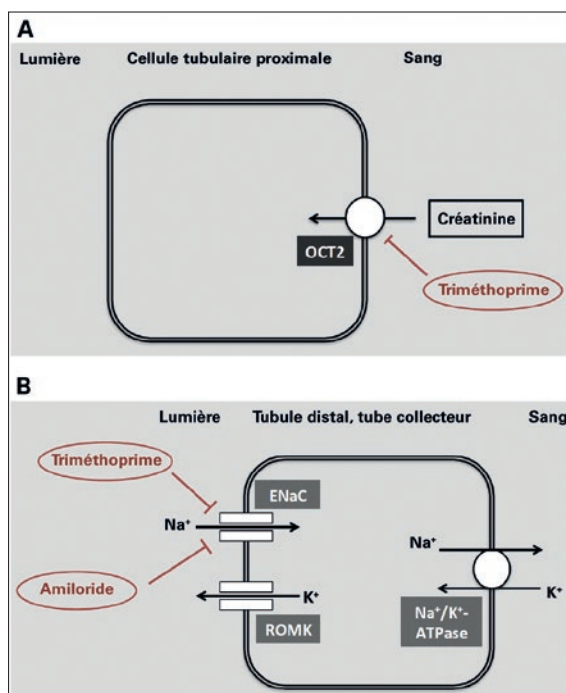
épithélial (ENaC) dans le tubule distal/ tube collecteur. Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques entraînent classiquement une hypokaliémie, mais ont potentiellement contribué à une aggravation d'origine hémodynamique de l'insuffisance rénale via hypovolémie chez notre patient.

Outre le traitement aigu mentionné, tous les antihypertenseurs et diurétiques ont été interrompus, le cotrimoxazole et la substitution potassique ont été arrêtés et une expansion volémique a été mise en place, initialement avec du bicarbonate de sodium à 1,4% et par la suite avec une solution de lactate de Ringer i.v. En cas d'hyperkaliémie sévère, une perfusion de grand volume de lactate de Ringer doit être évitée en raison de la teneur en potassium. Chez notre patient, compte tenu de la régression rapide et nette du potassium, nous avons opté pour la solution de lactate de Ringer, qui est plus physiologique que le NaCl à 0,9% et contient une concentration de chlorure nettement plus faible. Dans trois études randomisées et contrôlées intra-opératoires, une concentration sérique de potassium significativement plus élevée a été constatée après l'administration i.v. de NaCl à 0,9% par rapport à la solution de lactate de Ringer; cette dernière n'était pas associée à une augmentation de la concentration de potassium [2–4]. Avec les mesures citées, une régression de la créatinine et une diminution de la concentration de potassium à 5–5,5 mmol/l ont déjà été constatées au cours des 24 premières heures. Une récupération de la fonction rénale aux valeurs initiales a été obtenue en l'espace de quatre jours; en parallèle, le potassium sérique s'est normalisé (fig. 2) et l'état général du patient s'est amélioré. Le rétablissement rapide a confirmé la cause hémodynamique systémique et intra-glomérulaire de l'insuffisance rénale aiguë et n'était pas compatible avec une NIA induite par le cotrimoxazole.

La cause de la protéinurie glomérulaire essentiellement non sélective est restée incertaine. Dans la mesure où l'examen microscopique des urines (sédiment) était sans particularités, nous l'avons interprétée comme étant le plus vraisemblablement liée à une maladie rénale chronique préexistante, sachant qu'une néphropathie vasculaire avec glomérulosclérose focale-segmentaire (GSFS) secondaire serait envisageable sur le plan étiologique compte tenu du profil de risque cardiovasculaire accru.

## Discussion

Le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est une préparation combinée associant deux substances antimicrobiennes à action synergique, qui inhibent toutes deux la synthèse bactérienne d'acide tétrahydrofolique. Il en résulte une inhibition de la synthèse d'ADN bactérien avec un effet bactéricide [5, 6].



**Figure 3:** A) Transporteur OCT2 dans le tubule proximal. B) Inhibition de l'ENaC dans le tubule distal et dans le tube collecteur induite par le triméthoprime. ENaC: canal sodique épithélial; OCT: transporteur de cations organiques; ROMK: «renal outer medullary potassium (K<sup>+</sup>) channel» (canal potassique). [8, 11].

Dans les lignes qui suivent, nous nous concentrons sur les effets rénaux potentiels du cotrimoxazole.

**Question 5: Lequel des effets suivants n'est pas un effet potentiel du cotrimoxazole?**

- a) Inhibition de l'ENaC dans le tubule distal/ tube collecteur
- b) Trouble de la sécrétion de créatinine
- c) Néphrite interstitielle
- d) Inhibition du cotransporteur sodium-glucose dans le tubule proximal
- e) Inhibition de la synthèse d'ADN bactérien

**Trouble de la sécrétion de créatinine**

La créatinine n'est pas uniquement filtrée au niveau glomérulaire, mais elle est également sécrétée au niveau tubulaire. Le triméthoprime entraîne une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine par inhibition compétitive du transporteur de cations organiques (OCT2) au niveau de la membrane basolatérale du tubule proximal (fig. 3A). Il en résulte une augmentation rapide et réversible de la concentration sérique de créatinine, sans influence sur la fonction rénale [7, 8]. En cas de fonction rénale normale, il faut s'attendre à une légère augmentation de la créatinine d'env. 10% [7].

**Réponses:**

Question 1: b. Question 2: d. Question 3: d. Question 4: b. Question 5: d.

Chez notre patient, le pic de créatinine était plus de trois fois supérieur à la valeur initiale, ce qui ne pouvait pas s'expliquer uniquement par une inhibition de la sécrétion de créatinine. En outre, une élévation concomitante de l'urée sérique ne devrait pas se produire en cas de trouble de la sécrétion de créatinine isolé (notre patient avait une urée élevée).

**Action diurétique et hyperkaliémie**

Le triméthoprime présente une similitude structurelle avec le diurétique d'épargne potassique amiloride et il bloque l'ENaC dans le tubule distal et le tube collecteur (fig. 3B). Il en résulte une absorption lumineuse réduite de sodium dans les cellules et donc une légère action diurétique et une excrétion rénale réduite de potassium via les canaux potassiques («renal outer medullary potassium channel» [ROMK]), avec hyperkaliémie consécutive [9–11]. Une association entre le traitement par cotrimoxazole et des hyperkaliémies a été montrée dans plusieurs études [12, 13].

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sous cotrimoxazole sont le traitement à dose élevée, l'insuffisance rénale, le traitement concomitant par inhibiteurs du SRAA et l'âge avancé; dans ces situations, une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium et de créatinine est indispensable. Un contrôle de laboratoire après l'initiation du cotrimoxazole aurait permis d'interrompre rapidement la substitution potassique et le sartan chez notre patient, ce qui aurait probablement permis d'éviter cette complication dangereuse.

**Néphrite interstitielle aiguë**

Enfin, il convient encore de mentionner la NIA d'origine médicamenteuse sous sulfaméthoxazole. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité probablement rare qui, indépendamment de la dose, survient typiquement sept à dix jours après la première exposition à l'agent déclenchant (en cas de réexposition, survenue plus précoce possible). Après l'arrêt du médicament déclenchant, une stabilisation ou amélioration de la fonction rénale peut être escomptée en l'espace de trois à sept jours. La NIA est confirmée par biopsie rénale, qui montre un infiltrat inflammatoire interstitiel, une tubulite et un œdème interstitiel. L'évolution chez notre patient, avec une nette régression de la créatinine déjà au cours des 24 premières heures, n'était pas compatible avec une NIA induite par cotrimoxazole.

**Disclosure statement**

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

**Références**

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08838>.

Correspondance:  
Dr méd. Manuela Nickler  
Transplantationsimmunologie & Néphrologie  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
manuela\_nickler[at]  
bluewin.ch