

Hyperkaliémie sévère ou menaçante : le diable est dans les détails

Acute and Severe Hyperkalemia: Pathophysiological Approach

T. Robert · V. Algalarrondo · L. Mesnard

Reçu le 2 juillet 2015 ; accepté le 2 octobre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Une hyperkaliémie aiguë avec des signes électrocardiographiques (ECG) peut mettre en jeu le pronostic vital. Malgré une littérature importante, les différents mécanismes physiopathologiques menant à l'hyperkaliémie restent complexes et n'ont pas encore été complètement élucidés. Dans cette revue de la littérature, nous avons intégré de nombreux articles permettant de comprendre l'impact de l'hyperkaliémie sur les cellules musculaires, cardiaques et squelettiques. L'intégration physiopathologique par le clinicien des modifications engendrées par l'hyperkaliémie est indispensable à la bonne compréhension de ses manifestations cliniques, notamment ECG. Nous discutons aussi des traitements spécifiques de l'hyperkaliémie, en insistant sur l'utilisation du sodium. Nous espérons aussi que le lecteur sera en mesure de discuter, d'un point de vue physiopathologique, l'importance du contexte clinique face à une hyperkaliémie biologique. Cette approche est discutée notamment chez le patient insuffisant rénal chronique. Les situations cliniques d'hyperkaliémie, chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou dans un contexte préopératoire, sont aussi détaillées.

Mots clés Hyperkaliémie · Physiopathologie · Électrophysiologie · Sodium

Abstract Acute hyperkalemia with electrocardiogram (ECG) changes can be a life-threatening situation. Despite a large body of literature, the complex pathophysiology of

hyperkalemia is not fully described or even explained at the molecular level in many textbooks. In this review, we specifically integrated a large body of clinical and experimental works describing how hyperkalemia impacts differently the cellular membrane potential in heart and muscle tissues. Integrating this knowledge appears relevant to the understanding of peculiar hyperkalemia-induced EKG changes that clinicians should be aware of. We discuss how some specific therapeutics (sodium salt infusion, in particular) might be reappraised in today's practice. We also challenge the clinical relevance of isolated biological hyperkalemia. From a pathophysiological standpoint, we believe that hyperkalemia should be treated in regard to a specific clinical context more than based on potassium levels alone. This approach should be debated, especially in chronic renal failure patients. Clinical situations such as hyperkalemia occurring in patients with pacemaker devices, and hyperkalemia in preoperative settings are also discussed here.

Keywords Hyperkalemia · Pathophysiology · Electrophysiology · Calcium salt

Introduction

La létalité du potassium est connue depuis 1839, lorsque Blake constata le décès de chiens ayant reçu une injection intraveineuse de soluté riche en potassium [1]. Le potassium est le principal ion positif intracellulaire (30 fois la concentration de l'espace extracellulaire), alors que le sodium est le principal ion positif extracellulaire (dix fois la concentration de l'espace intracellulaire) [2]. Cette différence de répartition Na^+/K^+ induit une polarisation membranaire à l'origine d'un potentiel de repos membranaire (PRM), dont le niveau diffère d'un type cellulaire à l'autre. Le PRM est indispensable au fonctionnement cellulaire et à l'activité électrique des cellules excitables. Ce gradient électrochimique est maintenu par une pompe

T. Robert · L. Mesnard (✉)
Urgences néphrologiques et transplantation rénale,
hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, F-75020 Paris, France
e-mail : Laurent.mesnard@tnn.aphp.fr

Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-VI, F-75005 Paris, France

V. Algalarrondo
Service de cardiologie, hôpital Antoine-Béclère,
F-92140 Clamart, France

électrogénique membranaire échangeuse de cation distribuée de manière ubiquitaire, la Na^+/K^+ -ATPase. Elle transporte trois ions sodium dans l'espace extracellulaire en échange de deux ions potassium dans l'espace intracellulaire. Elle utilise 23 % de l'énergie cellulaire via l'adénosine triphosphate (ATP) pour maintenir le PRM. L'action de la Na^+/K^+ -ATPase est à l'origine de la répartition essentiellement intracellulaire du potassium [3–5]. Elle joue un rôle important dans le maintien de la kaliémie. Lors de l'exercice physique chez l'homme sain, la kaliémie peut atteindre 8,5 mmol/l en quelques minutes, sans effet observable sur l'électrocardiogramme (ECG). Une relation proportionnelle entre l'intensité de l'effort et le pic de kaliémie est même documentée [6]. Le potassium est relargué dans la circulation par le muscle squelettique lors de l'effort. Cette hyperkaliémie « physiologique » se normalise très rapidement à l'arrêt de l'effort en moins de trois minutes par un effet dépendant de la Na^+/K^+ -ATPase [6]. L'absence d'anomalie ECG dans ce contexte est expliquée par la présence en grande quantité des catécholamines qui protégeraient le cœur de l'hyperkaliémie. Cela suggère que la kaliémie per se n'est qu'une partie du problème dans la prise en charge clinique des hyperkaliémies [7].

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les modifications ECG typiques, voire atypiques, d'une hyperkaliémie, les conditions pouvant modifier l'effet cardiotoxique du potassium. L'idée est d'apporter un regard physiopathologique sur la prise en charge clinique des hyperkaliémies par les réanimateurs et les urgentistes.

Contexte physiopathologique

La kaliémie normale varie entre 3,5 et 5,5 mmol/l. La prévalence de l'hyperkaliémie chez les patients hospitalisés est comprise entre 1 à 10 % et est associée à une augmentation de la mortalité [8–14]. Plusieurs mécanismes peuvent être intriqués dans la survenue d'une hyperkaliémie :

- l'excès d'apport en potassium ;
- le défaut d'élimination rénale (insuffisance rénale aiguë, médicaments perturbant le système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA], voire toutes les causes d'hypoaldostéronisme ;
- le transfert du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (effort, ischémie, lyse tumorale, traumatismes sévères, hypothermie, certaines acidoses métaboliques, médicaments dits dépolarisants ou interférant avec les catécholamines).

La détérioration de la fonction rénale est le marqueur prédictif le plus fort d'une hyperkaliémie [15].

Effet du potassium sur le potentiel de repos membranaire et le potentiel d'action (PA) cardiaque

Le cœur est constitué de plusieurs types de cellules, mais trois prédominent sur le plan anatomique et fonctionnel :

- les cellules myocardiques contractiles formant les parois des oreillettes et des ventricules. Elles représentent 40 % des cellules cardiaques et fournissent le travail mécanique de la « pompe cardiaque » : ce sont les myocytes auriculaires et ventriculaires ;
- les cellules nodales douées d'automatisme intrinsèque (le nœud sino-auriculaire et le nœud auriculoventriculaire), elles sont spécialisées dans l'initiation et la propagation du PA, lui-même responsable de la contraction des cellules myocardiques ;
- les cellules du tissu spécialisé de conduction, responsables de la propagation du PA, semblables aux myocytes sur le plan structurel et s'en distinguant par le fait qu'elles sont douées d'automaticité, ce qui en fait des pacemakers accessoires : les voies de conduction sinoventriculaires, le faisceau de His et le réseau de Purkinje.

La vitesse de conduction du tissu nodal est lente (0,002 m/s) et augmente jusqu'à 5 m/s dans le réseau de His-Purkinje et les cardiomyocytes. Ces trois types cellulaires ont des PA de morphologies différentes, et ce en raison de différences qualitatives et quantitatives de l'équipement en canaux ioniques potentiel-dépendants (Fig. 1).

La genèse du PA implique trois grandes familles de canaux potentiel-dépendants : les canaux sodiques, les canaux calciques et les canaux potassiques. Soumis à un stimulus électrique d'intensité suffisante, ceux-ci sont à l'origine de courants qui modifient le potentiel membranaire et génèrent le PA. Ils induisent par leur ouverture et leur fermeture une perméabilité ionique sélective de la membrane et des modifications temporaires de la conductance globale. Une fois ouverts, les canaux engendrent des mouvements transmembranaires ioniques passifs (qui suivent le gradient de concentration). Des pompes et des échangeurs ioniques maintiennent les gradients de concentration ioniques en transportant les ions en sens inverse. Ce transport est passif pour les échangeurs (par exemple : l'échangeur $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ -NCX) et actif pour les pompes.

Les cellules nodales (nœud sinusal, nœud AV) sont douées d'automaticité générant un PA divisé en trois grandes phases :

- la phase initiale de dépolarisation lente spontanée secondaire à :
 - l'activation du courant I_f (canal sodique HCN4).
 - l'activation du courant calcique transitoire I_{CaT} à partir de -60 à -50 mV.

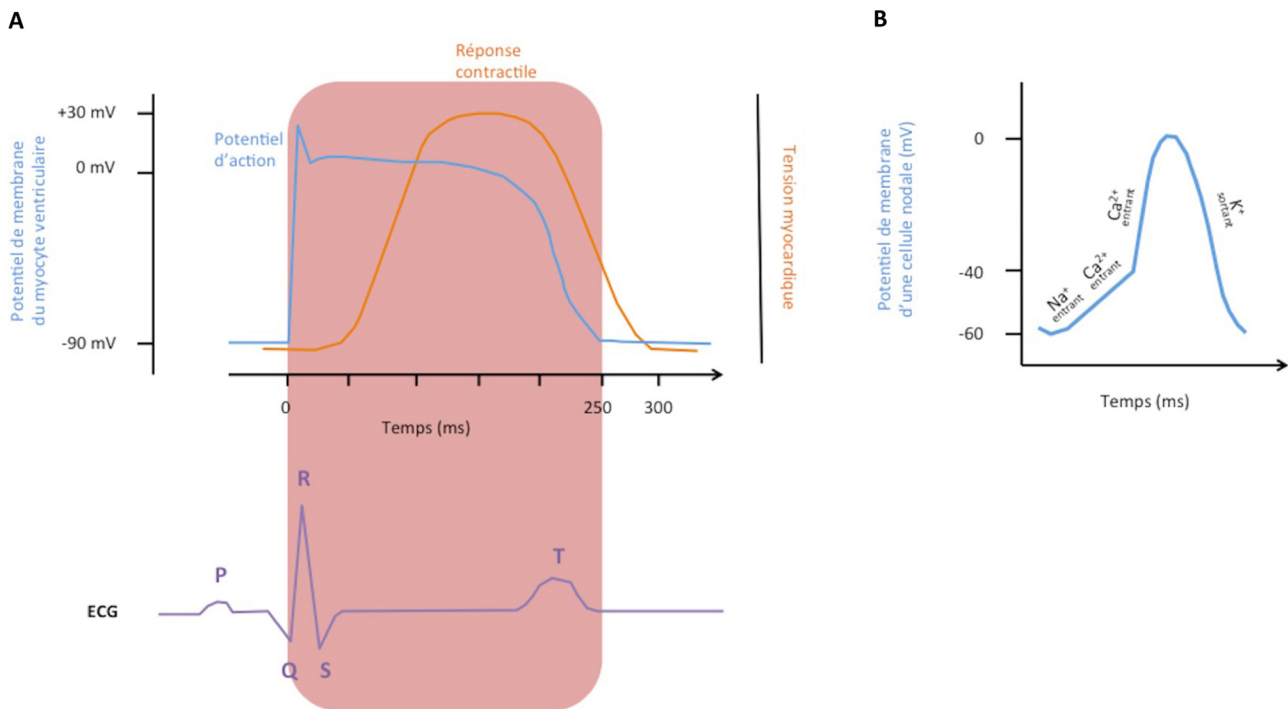


Fig. 1 Les potentiels d'actions (PA) cardiaques. La morphologie des PA et l'équipement en canaux ioniques diffèrent entre les cardiomyocytes et les cellules nodales. **A.** Relations entre le PA myocardique ventriculaire, la réponse contractile ventriculaire et l'électrocardiogramme. **B.** Représentation des courants ioniques membranaires impliqués dans le PA d'une cellule nodale du nœud sinoatrial auto-entraînée.

À un moindre degré, l'augmentation du calcium intracellulaire active l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -NCX, qui fait entrer trois ions sodium et sortir un ion calcium, cela a un effet dépolarisant modeste. Ce surplus de charge positive permet d'atteindre le seuil du potentiel de membrane suffisant pour déclencher un PA ;

- survient alors la phase de dépolarisation rapide qui est générée par le courant calcique lent I_{CaL} provenant du pool calcique sarcoplasmique pour atteindre le niveau de dépolarisation maximal ;
- enfin survient la phase de repolarisation membranaire due à des courants potassiques sortants et à l'arrêt des courants dépolarisants. Le potentiel de membrane atteint alors son niveau maximal de repolarisation autour de -60 mV, où un nouveau cycle électrique démarre. Dans le même temps, le calcium est externalisé de la cellule contre du sodium (échangeur NCX) et internalisé dans le réticulum sarcoplasmique par la pompe Ca^{2+} -ATPase SERCA. Les gradients de sodium et de potassium sont maintenus par la pompe. Na^+/K^+ -ATPase.

Le PA généré par les cellules nodales est transmis de proche en proche aux cardiomyocytes à l'aide de structures spécialisées. Ces structures connectent électriquement les cardiomyocytes par des protéines spécifiques formant des pores perméables aux ions chargés électriquement : les

connexines. Les gaps junctions sont répartis de manière asymétrique dans la cellule cardiaque et favorisent la progression longitudinale du courant (dans le grand axe des fibres cardiaques) aux dépens de la conduction transverse. La conduction au sein du syncytium myocardique est donc deux à trois fois plus rapide dans le grand axe des fibres myocardiques que dans l'axe perpendiculaire (phénomène d'anisotropie). Le PA des cardiomyocytes se distingue de celui des cellules nodales :

- le potentiel de repos est plus important (-70 à -80 mV), et la cellule présente pas ou peu de dépolarisation spontanée ;
- la dépolarisation observée en phase 0 est rapide (dV/dt élevée) et dépend du courant sodique (protéine Nav1.5) ;
- les phases de repolarisation (1–3) résultent de l'interaction entre les courants potassiques et le courant calcique (Fig. 2).

L'hyperkaliémie induit plusieurs modifications du PA et du PRM. Le PRM augmente (dépolarisation : potentiel devenant moins négatif) parallèlement à l'augmentation de la kaliémie. Cette hausse du PRM est responsable d'une diminution du nombre de canaux sodiques recrutés en phase 0. Cet effet sur la phase 0 engendre une diminution de la vitesse de dépolarisation (appelée dV/dt) et conduit à un

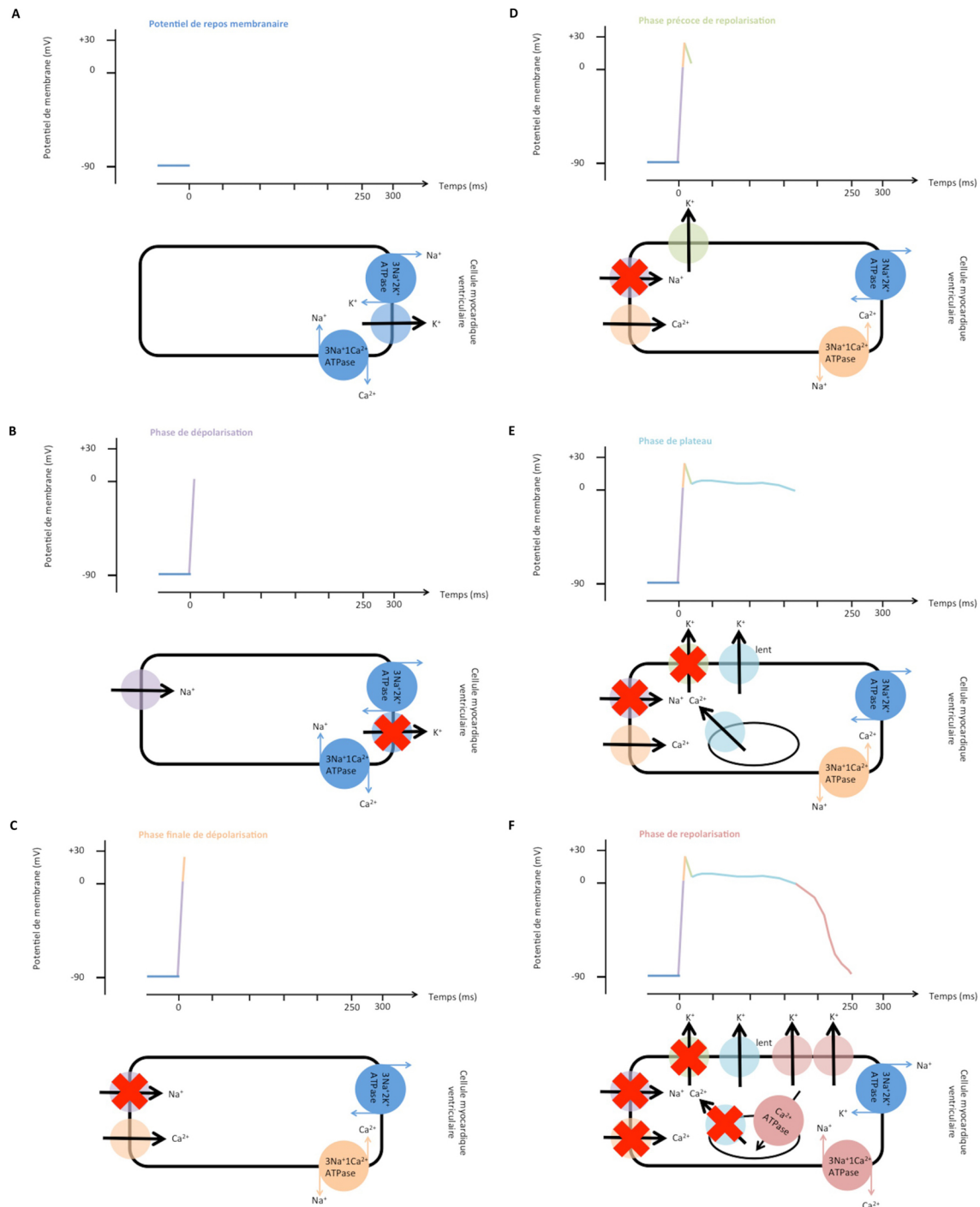


Fig. 2 Le potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire : **A**. Le potentiel de repos membranaire (PRM) est entretenue est en partie par la Na^+/K^+ -ATPase. Le PA du myocyte ventriculaire est engendré par l'alternance de courants ioniques qui diff  rent des cellules du tissu nodal : **B**. Phase de dépolarisation : ouverture du canal sodique entraînant un influx intracellulaire massif de sodium dépolarisant la membrane cellulaire autour de -90 à -80 mV à 0 mV. **C**. Puis ouverture des canaux calciques membranaires voltage-dépendants (I_{CaL}) et activation de l'échangeur membranaire NCX (sodium-calcium) permettant un influx intracellulaire de calcium. **D**. Repolarisation

précoce transitoire : activation des canaux potassiques calcium-dépendants entraînant une sortie nette, importante et transitoire de potassium abaissant le PA à 0 mV où ces mêmes canaux sont aussitôt désactivés. Cette phase participe au couplage excitation-contraction. **E.** La phase plateau secondaire à l'entrée continue et lente de calcium. L'augmentation micromolaire du calcium intracellulaire active : – les récepteurs à la ryanodine présents sur la membrane du réticulum sarcoplasmique permettant la sortie de calcium du réticulum vers le cytosol ; associée à une diminution de la perméabilité membranaire des canaux potassiques impliqués dans le PRM permettant au PA de rester stable de 0 à –10 mV pendant quelques centaines de millisecondes. C'est durant cette phase que le complexe tropomyosine-troponine est activé par le calcium. **F.** Phase de repolarisation tardive rapide couplée avec la relaxation mécanique. Elle fait intervenir différents canaux potassiques qui provoquent des courants potassiques sortants dits retardés (IKs [lent], IKr [rapide], IKur [ultrarapide]) associés à une fermeture des canaux calciques, l'inversion de l'échangeur membranaire $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -NCX et au restockage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique via une pompe Ca^{2+} -ATPase SERCA, le tout ayant pour résultat une prédominance intracellulaire de charge négative [16–18]. Le sodium entré lors de la dépolarisation est externalisé en permanence par la pompe membranaire Na^+K^+ -ATPase

ralentissement de la conduction intermyocytaire et à une diminution secondaire de l'amplitude du PA. Par ailleurs, la durée du PA étant raccourcie et la vitesse de repolarisation accélérée, la période réfractaire effective est augmentée, diminuant le risque d'extrasystole ventriculaire (effet R/T) [19–21]. Sur l'ECG de surface, la diminution de la vitesse de conduction intermyocytaire augmente la largeur du QRS parallèlement à l'augmentation de la kaliémie (Fig. 3) [7,22].

ECG et hyperkaliémies « menaçantes »

L'ECG est toujours réalisé pour rechercher des signes d'hyperkaliémie et semble être un témoin bien plus fidèle du risque vital que ne l'est le chiffre de kaliémie en lui-même. L'ECG intègre la propagation globale de l'activité électrique du myocarde contractile pendant la dépolarisation et la repolarisation. Il peut être considéré comme une représentation physiopathologique de l'effet délétère du potassium sur le cœur. L'onde P représente la dépolarisation atriale, le complexe QRS la dépolarisation ventriculaire, le segment ST la période pendant laquelle les ventricules sont complètement dépolarisés et exercent alors seulement leurs forces contractiles, coïncidant avec la phase de plateau du PA. L'onde T reflète la repolarisation ventriculaire, alors que le segment TP coïncide avec la relaxation ventriculaire et leur remplissage rapide.

Les modifications électrocardiographiques de l'hyperkaliémie sont connues depuis la première moitié du xx^{e} siècle [23,24]. Les modifications de l'ECG en fonction de la kaliémie varient d'un individu à un autre [25]. Une seule étude semble pourtant être à l'origine des bornes utilisées aujourd'hui pour définir une hyperkaliémie sévère. Une kaliémie de 5,6 mmol/l est le seuil minimum documenté comme pouvant induire des modifications visibles à l'ECG [26]. D'au-

tres rapportent l'absence de modification significative de l'ECG avant 6,5 mmol/l [27,28]. Ce seuil est celui pour lequel 100 % des patients développent des modifications variables à l'ECG sans que celles-ci soient forcément qualifiées de « menaçantes ». Il a été établi par une étude menée sur des volontaires sains ayant ingéré des sels de potassium [26,28]. Inversement, il est important de savoir qu'en présence d'une kaliémie supérieure à 8 mmol/l, les modifications ECG peuvent être minimes, bien que présentes [29–31]. Le seuil de 6,5 mmol/l peut être décalé jusqu'à 7,6 mmol/l en présence d'une insuffisance rénale chronique sous-jacente [32,33]. Einhorn et al. ont démontré par ailleurs que le risque de mortalité lié à l'hyperkaliémie est plus important en l'absence de maladie rénale chronique et qu'il diminue avec la progression de la maladie rénale chronique [12,33]. Cela peut s'expliquer par des mécanismes compensateurs non encore élucidés aujourd'hui préservant le PRM.

La cinétique de l'hyperkaliémie, la recherche de signes ECG et le contexte clinique sont donc des éléments clés pour interpréter une hyperkaliémie [34].

Effets cardiotoxiques du potassium et relation avec l'électrocardiogramme

Le premier arrêt cardiaque hyperkaliémique a été observé en 1907 par Hering [35]. Les effets électrocardiographiques de l'hyperkaliémie ont commencé réellement à être compris lorsque les voies de conduction spécifiques ont été mises en évidence [36]. C'est la propagation du PA au sein du myocarde contractile qui est ralentie en premier lieu. Le myocarde auriculaire, devant le myocarde ventriculaire, est le plus sensible à l'hyperkaliémie. Le tissu conducteur est le moins sensible en raison d'un équipement différent en canaux ioniques [37,38].

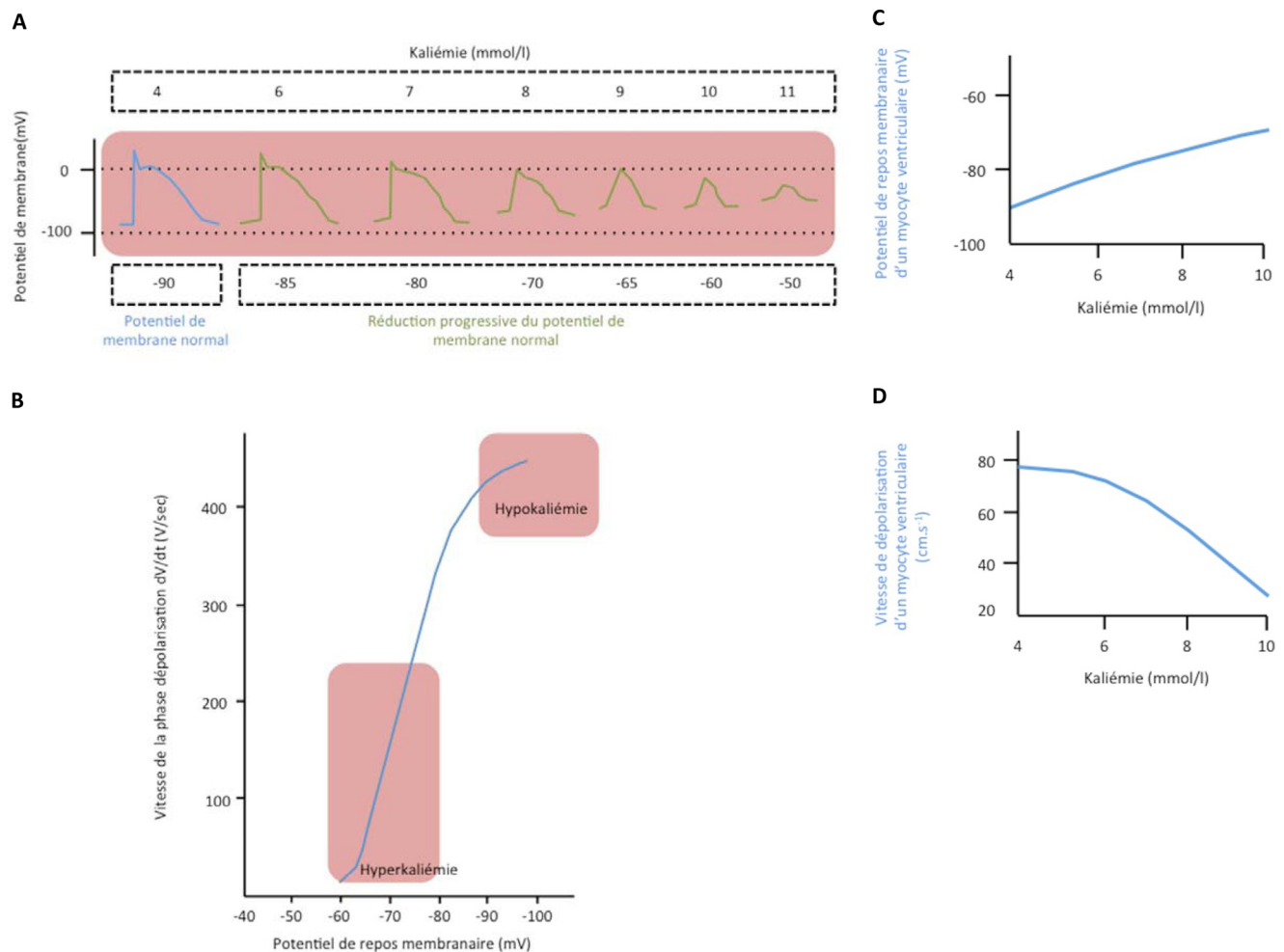


Fig. 3 Relation entre le potentiel de repos membranaire, le potentiel d'action et la kaliémie. **A.** L'élévation du PRM dans l'hyperkaliémie entraîne une altération du PA. **B.** La vitesse de dépolarisation appelée dV/dt est d'autant plus importante que le PRM est négatif. L'hyperkaliémie rapproche le PRM de 0 et engendre une diminution de dV/dt . **C.** L'élévation de la kaliémie entraîne une élévation du PRM. **D.** L'élévation de la kaliémie entraîne une diminution de dV/dt .

Ondes T modifiées : signe d'alerte de l'hyperkaliémie

La morphologie normale de l'onde T est asymétrique, avec une pente ascendante douce puis avec un sommet arrondi suivi d'un décrochage abrupt [39]. L'amplitude maximale normale ne dépasse pas deux tiers de la taille d'une onde R dans les dérivations antérieures. L'onde T d'hyperkaliémie a été décrite pour la première fois par Winkler et al. en 1938 chez le chien [40]. Classiquement, il est enseigné que l'onde T d'hyperkaliémie est étroite et pointue avec une amplitude augmentée, pouvant dépasser le sommet de l'onde R, dans les dérivations antérieures (V2 à V4) et postérieures (DII et DIII) [41]. L'onde T modifiée semble survenir entre 5,6 et 7,8 mmol/l et représente le signe ECG le plus précoce de l'hyperkaliémie, reflétant une repolarisation ventriculaire accélérée [40,42]. La modification de l'onde T est d'autant plus marquée que la kaliémie est élevée, de

manière aiguë et supérieure à 6,5 mmol/l [27,32,42,43]. Une étude portant sur plus de 663 ECG confirme ces données, la kaliémie allant de 4 mmol/l à plus de 9 mmol/l [27]. Montague et al. montrent que ce signe n'est pas suffisamment sensible pour détecter une hyperkaliémie à moins de 6,5 mmol/l [44]. Cette étude comprenait 47 % de patients insuffisants rénaux chroniques, une population caractérisée par des seuils plus élevés de kaliémie comme pouvant modifier l'ECG [32,33,44]. L'onde T ample et pointue n'est pas retrouvée dans d'autres troubles hydroélectrolytiques et est spécifique de l'hyperkaliémie en dehors d'épisodes d'ischémie sous-endocardique [27].

Une autre modification moins fréquente de l'onde T, mais tout aussi spécifique de l'hyperkaliémie, a été rapportée. Il s'agit d'une onde T symétrique avec une base élargie donnant un aspect dit en « toit de tente », dont l'amplitude reste normale. Cet aspect semble être particulièrement associé aux

troubles hydroélectrolytiques mixtes associant une hyperkaliémie, une hyponatrémie et/ou une hypocalcémie [39,45]. Cet aspect est souvent oublié et confondu dans une définition télescopant ces deux modifications distinctes. Enfin, il a été rapporté dans certains rares cas une inversion des ondes T, auparavant négatives, séquellaires d'une ischémie sous-épicaudique [45-48].

Les modifications de l'onde T ne sont pas associées à des manifestations hémodynamiques et reflètent seulement une hyperkaliémie sévère. Le réanimateur et l'urgentiste doivent donc avoir une bonne connaissance de ces modifications ECG pour une prise en charge précoce.

Disparition de l'onde P et signes de gravité

L'hyperkaliémie altère le PA des cellules myocardiques contractiles et dans une moindre mesure celui du tissu nodal en modifiant leurs PRM. Winkler et al. ont montré que la culture de tissu myocardique embryonnaire dans un milieu très riche en potassium n'entrave pas la croissance cellulaire, mais inhibe l'apparition de toute activité électrique [49]. Chez l'homme, l'hyperkaliémie peut s'accompagner de la disparition de l'onde P sur l'ECG de surface. Celle-ci s'aplatit progressivement avec l'augmentation d'amplitude de l'onde T tout en allongeant sa durée pour finalement disparaître [49-52]. L'absence de l'onde P a longtemps été considérée à tort comme étant secondaire à un passage en fibrillation atriale [53]. En réalité, l'activité musculaire atriale disparaît et correspond à une paralysie atriale pouvant être

mal tolérée sur le plan clinique. L'oreillette droite semble plus sensible que l'oreillette gauche à ce phénomène. En revanche, le nœud sinoatrial et les cellules spécialisées du tissu conducteur atrial conservent leur automaticité électrique, mais celle-ci n'est pas détectable sur un ECG de surface et n'est visible que par enregistrement endocavitaire. Les troubles de conduction intra-atriaux « étalent » et font disparaître l'onde P de l'ECG de surface, alors même que la conduction atrioventriculaire peut être encore préservée. Ce phénomène de transmission de l'influx sinusal aux ventricules sans onde P visible sur l'ECG a été décrit comme une conduction sino-atriale [54,55]. De fait, l'absence d'onde P ne signifie donc pas que le rythme cardiaque est entraîné par le nœud atrioventriculaire. Pour un même degré d'hyperkaliémie, l'excitabilité des myocytes auriculaires disparaît, alors que les myocytes ventriculaires restent excitables et conservent encore leur activité contractile. Les troubles conductifs myocardiques rendent impossible la propagation d'un rythme idioventriculaire [54]. Le rythme cardiaque est dit sinoventriculaire, puisqu'il reste donc rythmé par le nœud sino-auriculaire, et ce jusqu'à un certain niveau de kaliémie. L'onde P disparaît pour des kaliémies élevées et précède donc toutes les anomalies de conduction ventriculaire sévères (Fig. 4) [36,57].

Espace PR

Le nœud sino-auriculaire garde donc une activité électrique malgré une kaliémie élevée [58]. La conduction intra-atriale

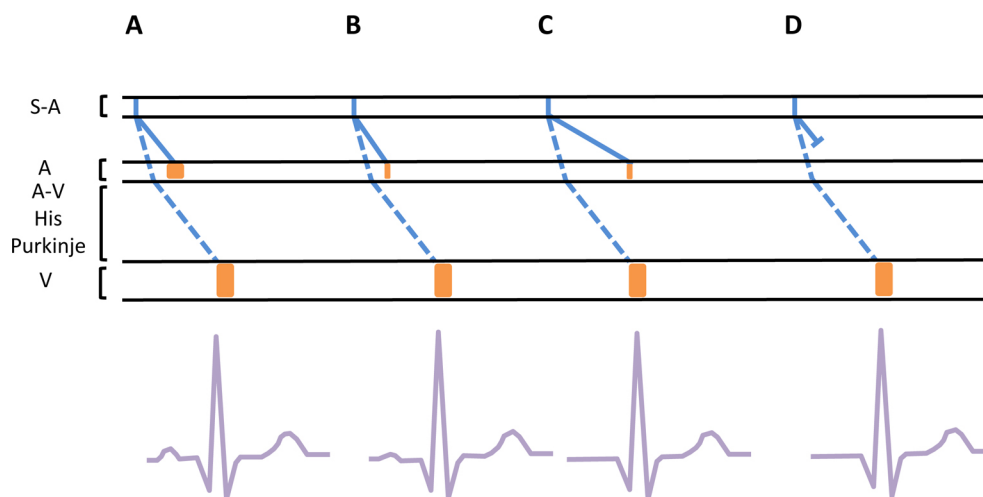


Fig. 4 Relation entre l'ECG et une représentation du PA se propageant dans le tissu nodal, les voies de conduction, les muscles auriculaires et ventriculaires au cours d'une hyperkaliémie. Ligne pleine, propagation du PA du nœud sinoatrial (S-A) au muscle atrial (A) ; ligne pointillée, conduction à partir du nœud S-A via les voies de conduction spécialisées au nœud atrioventriculaire (A-V) puis via le faisceau de His et le réseau de Purkinje au muscle ventriculaire; rectangle orange, contraction auriculaire et ventriculaire (V). **A.** Conduction physiologique. **B.** Diminution de la contraction du muscle atrial associée à une diminution de l'amplitude de l'onde P. **C.** Allongement du temps de conduction à du PA du nœud sino-auriculaire au muscle atrial incluant l'onde P dans le QRS. **D.** Inhibition de la contraction du muscle atrial et disparition totale de l'onde P. À partir de [56]

peut être très ralentie et peut entraîner un intervalle PR court, qui lui-même peut faire évoquer un syndrome de préexcitation. Ce phénomène a été décrit par Condorelli au début du xx^e siècle et a été ensuite expliqué par Fisch et al. [56,59–63]. Il est inconstant, peut s'observer pour une kaliémie entre 5 et 7 mmol/l et est faussement attribué à un raccourcissement du délai de conduction entre le nœud atrioventriculaire et le tissu myocardique ventriculaire (Fig. 5) [64].

Lorsque l'onde P reste présente, on peut observer des blocs atrioventriculaires. Tous les degrés de blocs peuvent être observés : simple allongement de l'intervalle PR (bloc du premier degré), bloc du deuxième degré Mobitz 2, bloc du troisième degré. Les blocs atrioventriculaires du troisième degré surviennent chez les chiens pour une kaliémie moyenne supérieure à 8,4 mmol/l, avec des écarts allant de 7,1 à 10,4 mmol/l [65].

L'élévation du potassium ralentit l'automatisme du pacemaker primaire (nœud sino-auriculaire), mais paradoxalement peut parfois accélérer l'automatisme des pacemakers secondaires comme le nœud auriculoventriculaire et le faisceau de His, et conduire à un phénomène « d'overdrive », coiffant l'activité du nœud sino-auriculaire pour un certain degré de kaliémie [66,67]. Le tissu conducteur le plus résistant à l'hyperkaliémie étant le faisceau de His, celui-ci reste excitable alors même que tous les autres tissus sont inexcitables en cas d'hyperkaliémie sévère [68]. Les données expérimentales animales endocavitaires montrent que pour une kalié-

mie supérieure ou égale 10 mmol/l, il existe un retentissement majeur sur le nœud sino-auriculaire et que le rythme est alors d'origine jonctionnelle, pris en charge soit par le nœud auriculoventriculaire, soit par le faisceau de His [64]. Il n'existe plus aucune conduction sinoventriculaire pour une kaliémie supérieure à 10 mmol/l.

Parfois, des blocs du troisième degré sont observés (rythme lent, QRS larges). Dans de rares cas, le rythme d'échappement issu de pacemakers secondaires peut ne pas être accéléré et donner lieu à un rythme à QRS peu élargi [69,70].

Complexes QRS

Les difficultés de propagation du PA à travers le myocarde ventriculaire entraînent un élargissement des complexes QRS. Ces changements brutaux de morphologie peuvent être difficiles d'interprétation. Ainsi, une tachycardie supraventriculaire pourra présenter des QRS larges et être diagnostiquée à tort comme une tachycardie ventriculaire.

L'élargissement du QRS devient significatif ($> 0,08$ s) pour une kaliémie supérieure à 8,5 mmol/l et suit une relation exponentielle avec celle-ci [24]. Autour de 10 mmol/l, les QRS sont très élargis, avec des intervalles R–R qui peuvent être irréguliers, mais ne correspondant pas à un rythme ventriculaire. Les enregistrements endocavitaires démontrent que le rythme reste supraventriculaire (présence d'un

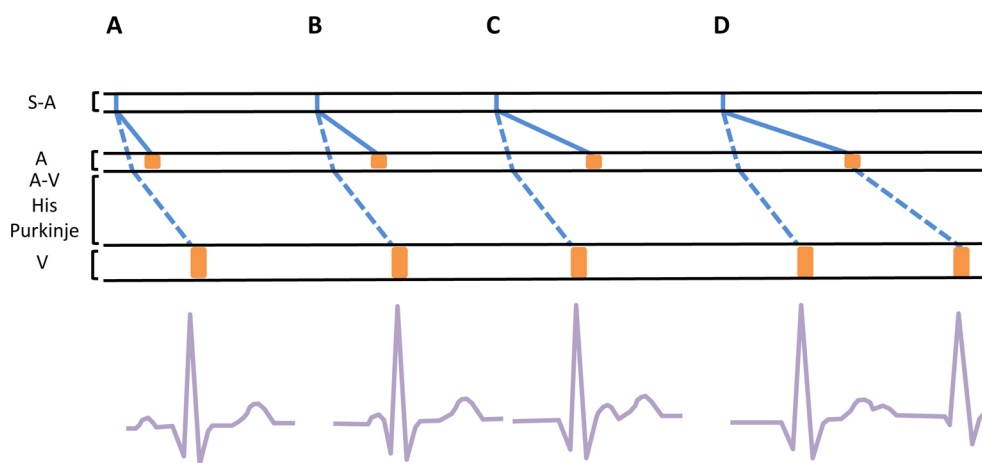


Fig. 5 Hyperkaliémie et aspect de préexcitation à l'électrocardiogramme et diagramme représentant le potentiel d'action se propageant dans le tissu nodal, les voies de conduction, les muscles auriculaires et ventriculaires. Ligne pleine, propagation du PA du nœud sinoauriculaire (S-A) au muscle atrial ; ligne pointillée, conduction à partir du nœud S-A via les voies de conduction spécialisées au nœud atrioventriculaire (A-V) puis via le faisceau de His et le réseau de Purkinje au muscle ventriculaire ; rectangle orange, contraction atriale (A) et ventriculaire (V). **A.** Conduction physiologique. **B.** Allongement du temps de conduction du PA du nœud S-A au muscle atrial raccourcissant de l'espace PR. **C.** Allongement plus important du temps de conduction du PA du nœud S-A au muscle atrial avec une onde P survenant après le QRS. **D.** Allongement très important du temps de conduction du PA à travers le muscle atrial, l'onde P n'apparaît qu'après la période réfractaire ventriculaire et entraîne un second QRS, phénomène de double réponse, pour une seule activation du nœud S-A. (Reproduit d'après [56])

potentiel hisien) et que l'élargissement des QRS est secondaire à un ralentissement de la conduction dans le myocarde ventriculaire, et dans une moindre mesure dans le tissu conducteur spécialisé [71]. Toutes les morphologies de bloc de conduction intraventriculaire ont été décrites (bloc de branche typique comme trouble conducteur aspécifique) [23,65,72].

Lorsque l'hyperkaliémie est très sévère, les QRS élargis fusionnent avec les ondes T pour donner un aspect de tracé « sinusoïdal » à l'ECG, une caractéristique de l'hyperkaliémie avec menace du pronostic vital [73–76]. L'asystolie annoncée par l'onde sinusoïdale est due à un blocage complet de la conduction à la jonction entre le réseau de Purkinje et le myocarde. L'activité électrique du faisceau de His et du réseau de Purkinje persiste, mais les cardiomyocytes deviennent inexcitables [77].

Plus rarement, les signes ECG peuvent faire faussement suspecter un infarctus du myocarde avec des ondes Q de séquelles de nécrose transmurale transitoires. Des sus-décalages du segment ST ont aussi été rapportés [78–88].

Dispositifs cardiaques implantables et hyperkaliémie

Les patients porteurs de dispositifs électriques cardiaques peuvent aussi être mis en danger par une hyperkaliémie. Les patients atteints d'une cardiopathie rythmique et/ou ischémique bénéficient de la mise en place d'un pacemaker. L'appareillage peut aussi être proposé dans le but d'une resynchronisation cardiaque ou comme défibrillateur automatique implantable. Plusieurs modifications liées à l'hyperkaliémie peuvent être vues sur l'ECG électroentraîné :

- modification de morphologie et élargissement des QRS électroentraînés ;
- augmentation des seuils de stimulation des cavités cardiaques pouvant entraîner un défaut de capture. Le défaut de capture (absence de déclenchement d'une contraction myocardique après stimulation par le pacemaker) est généralement constaté lorsque la kaliémie dépasse 7 mmol/l [89]. Dans les hyperkaliémies sévères, un défaut de capture ventriculaire peut mettre en jeu le pronostic vital [90]. Dans la resynchronisation cardiaque, le bénéfice de la stimulation ventriculaire gauche, dont les seuils de stimulation sont classiquement plus élevés qu'avec des sondes classiques, peut être perdu avec un risque accru d'insuffisance cardiaque [91]. Dans l'attente de la normalisation de la kaliémie, l'énergie et le vecteur de stimulation doivent être adaptés en reprogrammant le défibrillateur pour obtenir une capture ventriculaire constante [91] ;
- dans le cas des défibrillateurs cardiaques, les ondes T amples peuvent être détectées à tort comme des événements ventriculaires et induire des thérapies inappropriées (stimulations antitachycardiques, chocs internes perçus

par le malade) [92]. Ces situations sont totalement réversibles avec la correction de l'hyperkaliémie [93–97]. En urgence, lorsque l'hémodynamique du patient est compromise, l'utilisation de sel de calcium permettrait d'améliorer la vitesse de dépolarisation dV/dt à la phase 0 du PA favorisant un retour en rythme électroentraîné pouvant participer à l'amélioration de l'hémodynamique [98].

Hyperkaliémie et arythmies ventriculaires (fibrillation et tachycardie ventriculaire)

Surawicz a introduit la notion de fibrillation et de tachycardie ventriculaire au cours de l'hyperkaliémie dans une revue de la littérature [23]. Celle-ci, aujourd'hui citée plus de 296 fois, propose que l'hyperkaliémie donne lieu à une fibrillation ventriculaire [23,55,99,100]. Pourtant, en dehors d'une étude faite par Surawicz lui-même, citée dans sa revue, aucune étude expérimentale induisant une hyperkaliémie ne rapporte l'apparition d'une fibrillation ventriculaire au cours de l'hyperkaliémie. Plus précisément, l'application pratique et clinique de l'étude menée par Surawicz reste discutable [23,99]. En effet, elle décrit les effets de perfusions intraveineuses extrêmement rapides de grandes quantités de potassium (0,03 mmol/kg par seconde). Il constate le décès de neuf chiens sur dix par fibrillation ventriculaire après que la kaliémie fut passée en moyenne de 4,5 à 10 mmol/l en dix secondes [34].

Plus tard, dans les années 1990, les données électrophysiologiques de Podrid démontreront que les arythmies ventriculaires restent anecdotiques chez l'homme lors d'une hyperkaliémie [101]. Elles semblent très exceptionnelles chez les patients présentant des hyperkaliémies isolées. L'induction brutale d'une hyperkaliémie permettrait même de stopper les fibrillations ventriculaires chez l'homme [102,103]. Des arythmies ventriculaires (rythme ventriculaire idiopathique, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) peuvent cependant survenir dans le contexte d'une hyperkaliémie si elle est associée à une ischémie myocardique, une hypocalcémie, une hypothermie, une acidose, une intoxication aux digitaliques ou une stimulation vagale [53,104–106].

Effet toxique du potassium sur les muscles squelettiques

La paralysie hyperkaliémique primitive est une maladie génétique survenant dans les deux premières décennies de la vie. Elle se distingue des paralysies hyperkaliémiques secondaires par l'absence de trouble électrocardiographique. La paralysie flasque est une manifestation rencontrée aussi bien dans l'hyperkaliémie que dans l'hypokaliémie [107]. La paralysie flasque est inconstante et souvent absente

jusqu'à l'arrêt cardiaque [108]. La paralysie hyperkaliémique peut mimer un syndrome de Guillain-Barré avec une paralysie ascendante et symétrique s'installant progressivement sur plusieurs jours [109–112]. À l'inverse, l'installation en quelques minutes d'une quadriplégie flasque est aussi décrite. Elle peut s'étendre jusqu'aux muscles cervicaux avec l'impossibilité de maintenir la tête droite et atteindre les muscles respiratoires, menant à une défaillance respiratoire [43,109,113–121]. Des paralysies périodiques ont aussi été décrites au cours de l'insuffisance surrénale périphérique durant les mois précédant le diagnostic. Elles sont résolutes sous hormonothérapie substitutive [122,123]. La sensibilité superficielle peut être atteinte avec des anomalies de la sensibilité pallesthésique ou de la sensibilité thermoalgique à type de brûlures ou de paresthésies des extrémités [43,114,124,125]. En pratique, l'apparition d'une paralysie flasque hyperkaliémique secondaire s'accompagne toujours d'anomalie électrocardiographique et annonce un arrêt cardiaque imminent. Elle doit être un signe d'alerte majeur et faire débiter le plus rapidement possible un traitement hypokaliémiant. Cette paralysie flasque n'est pas due à un défaut de contractilité musculaire, puisque les réflexes idiomusculaires sont conservés [43]. Il semblerait que l'hyperkaliémie induise des déficits sensitivomoteurs dont l'origine est en amont de la jonction neuromusculaire, avec parfois la perte des réflexes ostéotendineux [43,125]. Les rares études électroneurophysiologiques semblent montrer que l'hyperkaliémie induit des blocs de conduction ainsi qu'une diminution des vitesses de conduction du système nerveux périphérique. Le potassium agit aussi sur l'excitabilité des cellules musculaires squelettiques en diminuant leur PA. Cela permet d'expliquer la faiblesse musculaire décrite par les patients [126]. Une revue de la littérature a identifié 73 cas de paralysies flasques hyperkaliémiques secondaires [127]. Cinquante pour cent d'entre elles survenaient pour une kaliémie supérieure à 9 mmol/l. L'hyperkaliémie était généralement secondaire à une insuffisance rénale aiguë isolée et plus rarement à une insuffisance surrénalienne périphérique.

Approche physiopathologique du traitement de l'hyperkaliémie

Le traitement de l'hyperkaliémie en présence ou en l'absence de signe ECG dépend du contexte clinique et de son caractère aigu ou chronique. Les traitements actuellement disponibles visent soit à antagoniser les effets électrophysiologiques, soit à corriger l'hyperkaliémie par transfert intracellulaire ou par élimination rénale, voire digestive.

Sels de calcium

L'utilisation des sels de calcium permettrait une amélioration des signes électrocardiographiques et donc de la tolérance

clinique de l'hyperkaliémie, sans toutefois corriger cette dernière. Ces données reposent sur de faibles niveaux de preuve [40,49]. La contraction des myocytes survient lorsque le calcium intracellulaire augmente entre 0,3 et 1,4 μ mol/l [128]. La dépolarisation membranaire active un canal calcium membranaire voltage-dépendant lorsque le PA approche de -40 mV permettant un influx intracellulaire du calcium extracellulaire déclenchant la libération du stock de calcium sarcoplasmique par des canaux calciques implantés dans la membrane du réticulum sarcoplasmique. Ces canaux sont les récepteurs à la ryanodine [129]. L'inhibition de ce récepteur par la ryanodine entraîne l'ouverture non réversible du canal provoquant une contraction musculaire irréversible. Le relargage du calcium à partir du réticulum dans le cytosol représente 90 % du calcium nécessaire pour activer la contraction des sarcomères myocardiques via le complexe troponine-tropomyosine menant à la contraction cardiaque [130–132]. Mais sans influx de calcium extracellulaire, le récepteur à la ryanodine reste inactif. De fait, le couplage excitation-contraction lié au calcium est en majeure partie supprimé lorsque le calcium extracellulaire est absent. Winkler et al. furent les premiers à montrer que l'élévation du calcium pourrait permettre de retarder l'apparition des signes ECG vers des seuils de kaliémie plus élevés [49,133]. Durant la guerre de Corée, en 1954, Meroney et Herndon rapportèrent l'efficacité des sels de calcium intraveineux dans le traitement de l'hyperkaliémie avec signes ECG au cours de l'insuffisance rénale aiguë [134]. Cependant, les résultats de cette étude restent difficiles à interpréter, car les perfusions contenaient aussi du sodium et du glucose. Chamberlain rapporta l'efficacité des sels de calcium chez cinq patients hyperkaliémiques avec des signes ECG majeurs [135]. Il soutenait l'idée que le calcium agit non pas en diminuant la kaliémie, mais en antagonisant les effets du potassium sur le PRM.

À l'heure actuelle, l'implication du calcium dans la régulation du rythme cardiaque reste controversée. Le calcium extracellulaire semble n'avoir que peu d'influence sur le fonctionnement électrique du tissu nodal [136]. Selon l'équation de Nernst (potentiel électrochimique pour chaque composé ionique), l'ajout de sel de calcium dans l'espace extracellulaire devrait même théoriquement aggraver l'augmentation du potentiel de membrane (moins négatif) observée au cours d'une hyperkaliémie. Or, l'inverse est observé ex vivo par Hoffman et Suckling [137]. L'ajout de calcium dans l'espace extracellulaire permet de rétablir un PRM dans le myocarde ventriculaire à -90 mV, corrigeant ainsi les troubles ECG induits par l'hyperkaliémie. En pratique, les effets bénéfiques des sels de calcium dans le contexte d'hyperkaliémie ne sont pas compris du point de vue moléculaire mais pourrait faire intervenir des courants potassiques dépendant à la fois du voltage et de la concentration intracellulaire de calcium (calcium activated potassium channels). Le canal au

calcium Cav1.2 et l'échangeur NCX sont sensibles à la concentration de calcium extracellulaire et modifient la vitesse de dépolarisation dV/dt de la phase 0 du PA. Le canal sodique Nav 1.5 responsable du courant sodique I_{Na} est dérecruté au cours de l'hyperkaliémie du fait de l'augmentation du PRM. L'expression membranaire et le recrutement de Nav1.5 à la membrane sont régulés par la calmoduline dont l'activité est liée au calcium [138–141]. Une étude *ex vivo* faite sur des myocytes de cochons d'Inde montre que l'élévation extracellulaire du calcium lors d'une hyperkaliémie permet de rétablir l'activité des canaux sodiques membranaires, rétablissant la vitesse de dépolarisation membranaire indépendamment du PRM [142]. Plus le PRM est diminué (plus négatif), plus la vitesse de dépolarisation est rapide du fait d'une disponibilité accrue des canaux sodiques activables et d'un gradient électrochimique favorable. Or, l'augmentation extracellulaire du potassium augmente le PRM (moins négatif) et diminue la quantité de canaux sodiques activables, rendant la vitesse de dépolarisation lente, ce qui diminue donc la vitesse de conduction.

Les traités de néphrologie ou de réanimation recommandent l'utilisation de gluconate de calcium par voie intraveineuse en première intention lorsqu'il existe des signes ECG d'hyperkaliémie, en attendant la mise en place d'autres thérapeutiques. Pour des raisons éthiques, il n'existe aucune étude prospective étayant son efficacité [100]. Son délai d'action est de l'ordre de la minute et sa durée d'action de 30 à 60 minutes. Étant donné que l'action du calcium intervient principalement durant la phase 0, il semble logique de proposer ce traitement seulement lorsqu'il existe des anomalies de conduction (disparition de l'onde P et/ou élargissement du QRS). Empiriquement, les ondes T amples et pointues isolées ne sont pas une indication aux sels de calcium. Son administration peut être répétée si aucun changement électrocardiographique n'est obtenu. Si le calcium est extravasé du système circulatoire lors de la perfusion, un risque de nécrose cutanée existe. Cela a conduit à préférer le gluconate de calcium contenant moins de calcium (2,25 mmol dans une ampoule de 10 ml) par rapport au chlorure de calcium (6,8 mmol dans une ampoule de 10 ml), surtout lorsque l'accès veineux est précaire [143].

Cas particulier : hyperkaliémie et digitalique

Dans les hyperkaliémies secondaires à l'intoxication aux digitaliques, le calcium intracellulaire est déjà très augmenté. L'injection de calcium dans ce contexte serait délétère, majorant le risque de troubles du rythme cardiaque [144–146]. Dans cette situation, l'apparition d'une hyperkaliémie est le principal facteur de risque de mortalité. Ce risque augmente par paliers de 1 mmol/l à partir de 5,5 mmol/l de potassium [147,148]. L'hyperkaliémie induite par les digitaliques s'explique par le blocage de la Na^+K^+ -ATPase. Ce blocage

provoque par ailleurs une augmentation de sodium intracellulaire, qui elle-même donne lieu à une augmentation du calcium cytosolique via l'échangeur Na^+/Ca^{2+} -NCX. La perfusion du fragment Fab des anticorps spécifiques de la digoxine permet d'antagoniser cette intoxication et de restaurer l'activité de la pompe Na^+/K^+ -ATPase. Par ailleurs, il augmente aussi l'élimination urinaire de la digoxine [149–152]. Dans les situations d'urgence associées à une hyperkaliémie, la notion d'intoxication aux digitaliques peut parfois être méconnue [147,148,153,154]. Le sel de calcium peut être alors remplacé par un sel de magnésium.

Magnésium

Le magnésium a trouvé sa place dans le cadre du traitement de l'hyperkaliémie depuis qu'il est rapporté qu'une surcharge en magnésium diminue significativement l'incidence de la toxicité cardiaque du potassium [155]. Son utilisation a ensuite été instaurée avec succès dans le traitement des tachycardies à QRS large et constitue la première ligne de traitement des torsades de pointe dans les recommandations nord-américaines, y compris lorsque la magnésémie est normale [156]. Un bolus intraveineux en 60 secondes de 4 g de chlorure de magnésium permet d'atteindre une magnésémie supérieure à 9 meq/l [157]. La magnésémie se normalise dans l'heure suivant l'injection. Elle doit donc être entretenue par une perfusion continue de 10 g de chlorure de magnésium les 24 premières heures, puis 6 grammes par 24 heures les jours suivants [158]. Ce protocole peut être utilisé aussi bien dans l'hypo- que dans l'hyperkaliémie. Dans l'hypokaliémie, il favorise la repolarisation, alors que dans l'hyperkaliémie le magnésium semble rétablir la vitesse de dépolarisation dV/dt . L'efficacité du magnésium dans le traitement d'une hyperkaliémie associée à une intoxication aux digitaliques est également bien documentée [159–161]. Du point de vue électrophysiologique, une étude sur les myocytes de cochons d'Inde montre qu'une élévation extracellulaire du magnésium dans des conditions hyperkaliémiques rétablit la vitesse de dépolarisation dV/dt de la phase 0 en recrutant les canaux sodiques Nav1.5 sans que le mécanisme soit connu [162]. Le sulfate ou le chlorure de magnésium peuvent donc être recommandés en première intention comme une alternative utile dans l'hyperkaliémie symptomatique en présence de digitaliques, ces derniers contre-indiquant l'administration de sels de calcium [163].

Agonistes des récepteurs β_2 et insuline

L'implication du système adrénergique dans l'homéostasie du potassium a été évoquée au début du xx^e siècle par Baehromejew puis D'Silva [164,165]. L'injection d'épinéphrine est suivie d'une hyperkaliémie initiale et transitoire secondaire au relargage hépatique du potassium à travers

différents canaux potassiques dépendant du calcium, activés par les récepteurs α adrénergiques. Puis survient une hypokaliémie profonde et durable secondaire à la formation d'AMPc via l'activation des récepteurs β_2 adrénergiques qui stimulent la pompe Na^+/K^+ -ATPase des cellules musculaires squelettiques, provoquant alors l'internalisation cellulaire massive du potassium [165–168]. Les autres récepteurs β ne jouent aucun rôle dans ce phénomène. Cela explique pourquoi les β -bloquants non sélectifs bloquent ce mécanisme, contrairement aux β -bloquants sélectifs des récepteurs β_1 adrénergiques [169]. Ces phénomènes sont totalement indépendants des autres systèmes entrant en jeu dans la régulation de l'homéostasie du potassium. Cela explique pourquoi l'hypokaliémie est constatée dans les situations de stress important comme l'infarctus du myocarde, les traumatismes crâniens, le delirium tremens, où la concentration d'adrénaline est entre cinq et dix fois sa concentration de basale [166,170–173]. C'est dans cette optique que Wang et Clausen ont testé l'efficacité du salbutamol dans le traitement des paralysies périodiques familiales hyperkaliémiques et qu'ils constatèrent l'effet hypokaliémiant de celui-ci [174].

Utilisation de salbutamol

Brown et al. proposèrent l'utilisation des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques, le salbutamol ou l'albutérol, dans le traitement de l'hyperkaliémie associée à des signes ECG avec une efficacité prouvée en moins de 30 minutes [171,175,176]. Montoliu et al. montrèrent une diminution en moyenne de 1,1 mmol/l 30 minutes après l'injection de 0,5 mg de salbutamol en intraveineux chez des patients anuriques [175,177]. Concernant le mode d'administration du salbutamol, la voie intraveineuse semble avoir un effet maximum plus précoce (30 minutes) que la nébulisation (90 minutes) sur la kaliémie, sans différence en revanche sur le delta maximal de diminution du potassium et sur la persistance de l'effet hypokaliémiant qui dure plus de trois heures en moyenne [178–180]. La posologie usuelle est de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur 20 minutes en intraveineux [181]. Certains ont utilisé 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur 40 minutes permettant de diminuer la kaliémie de 0,9 mmol/l en moyenne [182]. La forme pharmacologique en aérosol est cependant la seule disponible aux États-Unis. Allon a montré que l'utilisation en aérosol est aussi efficace que la voie intraveineuse. Un aérosol de 10 mg durant dix minutes diminue la kaliémie de 0,6 mmol/l, et 20 mg de 1 mmol/l en moyenne [183]. Liou et al. ont utilisé 10 mg en nébulisation sur 15 minutes en une seule dose versus 500 μg en intraveineux montrant une diminution équivalente de kaliémie d'environ 0,9 mmol/l [180]. L'effet indésirable observé est une tachycardie modérée chez certains patients en dépit de la spécifi-

cité β_2 du salbutamol [180]. Cependant, aucune étude ne rapporte de douleur thoracique ou d'arythmie.

Une réponse altérée aux agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques existe chez certains patients du fait du polymorphisme génétique de ces récepteurs [184]. La résistance est en revanche mieux documentée lors de l'insuffisance rénale chronique où il existe un déséquilibre en faveur de l'effet α adrénergique (hyperkaliémiant) par rapport à l'effet β adrénergique (hypokaliémiant). Cet effet est démontré par la perfusion concomitante d'adrénaline et de β -bloquant non sélectif type propranolol. Celle-ci induit une augmentation de la kaliémie chez les patients dialysés (0,7 mmol/l) et les patients sains (0,3 mmol/l), alors que la perfusion d'adrénaline seule induit une baisse de la kaliémie chez les patients sains et une augmentation chez les patients dialysés [185]. Cette résistance propre aux patients insuffisants rénaux chroniques disparaît après la transplantation rénale [186]. La proportion de patients résistants à l'effet de l'adrénaline ou des β_2 agonistes varie de 20 à 40 % selon les études [177,179,187,188]. C'est pour cette raison que l'association de l'insuline-glucose avec les β_2 agonistes devrait être recommandée chez les patients insuffisants rénaux chroniques afin de maximiser les chances d'induire un effet hypokaliémiant. Chez les patients hémodialysés non diabétiques, le jeûne est un facteur de résistance aux β_2 agonistes [189]. Enfin, les patients traités par β -bloquants ou par digoxine ont logiquement une sensibilité diminuée aux β_2 agonistes dans le traitement de l'hyperkaliémie.

Utilisation de l'insuline-glucose

L'insuline agit en se fixant sur son récepteur membranaire spécifique tyrosine-kinase et active, via un second messenger intracellulaire, la pompe Na^+/K^+ -ATPase permettant l'internalisation du potassium. L'insuline est un des premiers traitements recommandés dans l'hyperkaliémie depuis l'observation de Fenn en 1939 [190]. La vitesse de transfert intracellulaire du potassium est de 0,36 mmol par gramme de glucose entrant dans la cellule [191]. En 1944, Bywater et Joekes, travaillant sur les conséquences des *crush syndromes*, proposèrent les premiers l'utilisation de l'insuline et du glucose pour traiter les hyperkaliémies avec des modifications à l'ECG [192]. Merrill montra que ce traitement était efficace pour contrôler l'hyperkaliémie sans avoir à recourir à l'épuration extrarénale [114,190]. Gatenby et Edwards rapportèrent aussi l'efficacité de l'insuline dans le cas d'une patiente souffrant d'hyperkaliémie avec des signes ECG, chez qui l'utilisation préalable de calcium avait été un échec [193]. L'efficacité de l'insuline dans le traitement de l'hyperkaliémie est identique, quelle que soit la fonction rénale [194]. En pratique, l'injection de dix unités d'insuline dans 50 ml d'une solution de glucose à 50 % en intraveineux en

cinq minutes est le seul protocole à avoir été validé par une étude prospective [188]. Le délai d'action est d'environ 15 minutes, avec une efficacité maximale à 60 minutes. En fonction du protocole utilisé, la diminution maximale de la kaliémie varie de 0,65 mmol/l à 1 mmol/l [195]. L'hypoglycémie est le principal effet indésirable qui survient lorsque l'insuline est associée à moins de 30 g de glucose.

Il faut aussi éviter d'induire une hyperosmolalité extracellulaire par le biais de l'hyperglycémie. L'hyperosmolalité favorise le transfert de potassium vers l'espace extracellulaire, en particulier chez le patient anurique. Il existe une relation curvilinéaire chez ces patients entre le glucose et le potassium (Fig. 6) [196]. La correction de l'hyperglycémie par l'injection d'insuline est donc le traitement de choix de l'hyperkaliémie chez les patients dialysés chroniques avec hyperglycémie. Dans ce contexte, le protocole qui a montré son efficacité et sa sécurité est un bolus d'insuline de 0,15 unités/kg puis de 0,1 unité/kg par heure jusqu'à normalisation de la glycémie [196]. Il est aussi démontré que le jeûne chez les patients hémodialysés chroniques entraîne une hyperkaliémie par insulino-pénie [197].

Le système adrénergique et le métabolisme glucidique interagissent ensemble. Brown et al. montrèrent que l'injection intraveineuse d'adrénaline diminuait significativement la sécrétion endogène d'insuline durant toute la durée de la perfusion en supprimant sa sécrétion pancréatique du fait de sa fixation sur les adréno-récepteurs des cellules alpha des îlots de Langerhans [171,198]. Puis Mikhailidis et Dandona

démontrèrent que l'utilisation de propanolol, un β -bloquant non cardiosélectif, inhibait l'effet hypokaliémiant de l'insuline [199]. Allon et Copkney confirmèrent l'effet synergique proposé dix ans plus tôt par Flatman et al. entre les agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques et l'insuline dans le traitement de l'hyperkaliémie [188,200]. Cette action synergique a lieu en potentialisant l'activation de la pompe Na^+/K^+ -ATPase. L'injection de dix unités d'insuline dans 50 ml d'une solution de glucose à 50 % en intraveineux sur cinq minutes, associée à un aérosol de 20 mg d'albutérol pendant dix minutes, permet une diminution de la kaliémie de 0,6 mmol/l en 15 minutes avec un effet maximum de 1,2 mmol/l à 1,5 mmol/l en une heure. Par ailleurs, l'activation de la néo-glucogenèse par les agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques permet de prévenir l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'insuline. Malgré ces résultats, cette association n'apparaît dans aucune des recommandations européennes, nord-américaines ou françaises [183,201,202]. Cette association devrait être proposée en première ligne thérapeutique dans le traitement de référence de l'hyperkaliémie avec signe ECG après l'injection d'un sel de calcium.

Hyperkaliémie, sodium et équilibre acidobasique

L'hyponatrémie augmente le risque d'anomalies ECG liées à l'hyperkaliémie, avec parfois des aspects ECG particuliers (cf. supra). La correction de l'hyponatrémie par du sérum salé hypertonique permet de faire disparaître les anomalies ECG d'hyperkaliémie. En cas d'hyperkaliémie seule, l'utilisation de sel de sodium molaire est efficace et permet de juguler les signes électrocardiographiques et musculosquelettiques [114,203,204]. En effet, le sodium joue un rôle majeur dans la génération d'un PA membranaire lors de la phase de dépolarisation, qui influence la conductivité et le maintien du PRM ainsi que l'excitabilité cardiaque [205,206]. Une étude du PA lors d'hyperkaliémie sur des myocytes ventriculaires montre que l'apport de sodium rétablit la vitesse de dépolarisation et l'amplitude du PA altérées par l'hyperkaliémie [207]. Ces effets sont à rapprocher de ceux rencontrés dans les intoxications aux antidépresseurs tricycliques, où le lactate de sodium molaire permet de lever l'effet stabilisant de membrane de l'intoxication. L'apport massif de sodium par du lactate de sodium molaire, voire du bicarbonate de sodium molaire, est le traitement de référence des troubles ECG au cours de l'intoxication aux tricycliques [207]. À noter que le terme « stabilisant de membrane » reste très imprécis pour décrire les modifications du PRM. Fitzhugh et Doyle constatèrent chez le chien que l'injection concomitante de sodium et de potassium permet de conserver un tracé ECG normal pour des kaliémies allant jusqu'à 15 mmol/l [208]. Chez le chien hyperkaliémique, les

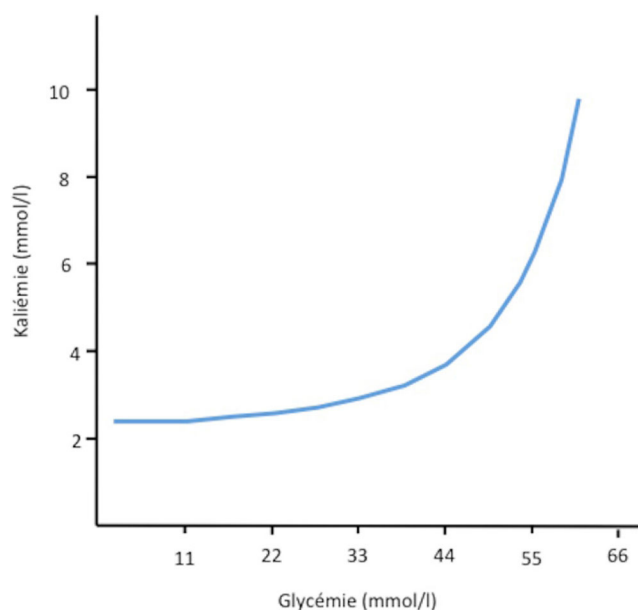


Fig. 6 Courbe représentant la relation entre la glycémie et la kaliémie chez les patients dialysés chroniques ou anuriques. (Reproduit d'après [196])

troubles majeurs de conduction à l'ECG disparaissent suite à l'injection de chlorure de sodium hypertonique (8,4 %) à un débit de 2 mmol/kg par minute durant cinq minutes, avec un délai maximal d'efficacité de 15 minutes sans modifier la kaliémie [209].

L'acidose sévère a pour effet de ralentir la conduction, voire de diminuer l'inotropisme cardiaque [43,206,210–212]. En présence d'une acidose hyperkaliémique, la correction de celle-ci a pour but de faire baisser la kaliémie par transfert intracellulaire de potassium. Ce sont Burnell et al. qui ont décrit les premiers la relation entre le pH sanguin et le potassium [213]. Cette relation n'est pas vérifiée en cas d'acidose inorganique ou hypochlorémique. En effet, la perfusion d'acide organique (acide lactique, acide acétique, β -hydroxybutyrate) n'induit pas d'hyperkaliémie de transfert, à la différence de l'acide chlorhydrique [214–219]. Ainsi, en cas d'acidocétose diabétique, l'hyperkaliémie (lorsqu'elle est présente) est secondaire à l'insulinopénie et non à l'acidose [214,220,221]. Les acidocétoses alcooliques n'induisent pas d'hyperkaliémie [219]. L'utilisation du bicarbonate de sodium chez l'insuffisant rénal hyperkaliémique repose sur trois études anciennes n'incluant que 17 patients [213,222,223]. L'une d'entre elles montrait une disparition des signes ECG de l'hyperkaliémie attribuée à un apport massif de sodium. La perfusion de bicarbonate de sodium pourrait diminuer la kaliémie de façon lente (0,6 mmol/l à la sixième heure) avec un protocole administrant 4 mmol/minute de bicarbonate de sodium à 8,4 % la première heure puis 0,5 mmol/minute les cinq heures suivantes avec cette fois du bicarbonate de sodium à 1,4 %. Au total, 390 mmol de sodium ont été apportés [224,225]. Une étude comparant le bicarbonate de sodium au lactate de sodium montre une supériorité du lactate de sodium dans le traitement de l'hyperkaliémie [226]. Il semblerait que l'échange cellulaire de sodium joue un rôle aussi important que le potassium dans la régulation acidobasique [227]. Leibman et Edelman ont démontré qu'il existe une relation étroite entre le potassium et l'équilibre acido-basique et que le sodium est invariablement impliqué dans cette relation, expliquant probablement l'effet bénéfique d'une solution riche en sodium dans l'hyperkaliémie [228]. L'utilisation de bicarbonate de sodium isotonique ne permet pas de corriger efficacement les troubles ECG de l'hyperkaliémie. L'effet alcalinisant semble efficace seulement en présence d'une acidose minérale [202, 222,229]. Il est donc déconseillé de traiter une hyperkaliémie menaçante en utilisant du bicarbonate de sodium en première ligne thérapeutique [230]. L'injection de bicarbonate de sodium ne doit pas être faite de manière concomitante au sel de calcium en raison du risque de précipitation. Enfin, en cas de surcharge extracellulaire, il existe un risque majeur d'œdème pulmonaire aigu par l'apport de sodium. L'utilisation de bicarbonate de sodium devrait être

réservée aux situations d'acidose métabolique minérale d'origine endogène [231]. Les dernières recommandations anglo-saxonnes dans le traitement de l'hyperkaliémie ne citent d'ailleurs pas l'utilisation de bicarbonate de sodium [232,233]. Le lactate de sodium molaire (11,3 %) semble donc avoir toute sa place thérapeutique dans le traitement de l'hyperkaliémie associée à une hyponatrémie, lorsque le pronostic vital est mis en jeu, tout en veillant à une correction lente de la natrémie.

Épuration extrarénale

L'hémodialyse intermittente est tout particulièrement indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie dans un contexte d'anurie. Il n'existe aucune recommandation concernant le délai d'initiation de l'hémodialyse. Une étude rapporte l'efficacité de l'hémodialyse au cours d'arrêt cardiaque hyperkaliémique réfractaire au panel complet des thérapeutiques médicamenteuses avec massage cardiaque externe [234]. Chez les patients avec une hyperkaliémie menaçante, l'hémodialyse intermittente est la thérapeutique abaissant le plus rapidement la kaliémie d'environ 1 mmol/l en 30 minutes jusqu'à un maximum de 1,6 mmol/l en une heure [202]. La baisse de la kaliémie est maximale durant la première heure de dialyse et d'autant plus importante que la kaliémie est élevée et que les thérapeutiques visant un transfert intracellulaire sont arrêtées. Au-delà de trois heures, la kaliémie tend à se stabiliser, et l'extraction du potassium provient du pool intracellulaire [235]. L'hémodialyse intermittente est d'autant plus efficace que le dialysat ne contient pas de glucose [236]. Les échanges diffusifs du potassium entre le bain de dialyse et le sang du patient sont plus rapides la première heure lorsque le bain de dialyse est pauvre en potassium, que la surface d'échange de la membrane de dialyse est grande et que le débit sanguin et le débit de dialysat sont élevés [237–240]. La quantité totale de potassium extraite après quatre heures de dialyse peut être multipliée par deux ou trois en fonction du réglage de ces différents paramètres [239]. En revanche, la solution tampon utilisée pour le bain de dialyse (bicarbonate et acétate, l-lactate ou acétate pur) importe peu et ne modifie pas la quantité de potassium extraite [241,242]. Lors de la première heure de dialyse, une conductivité élevée entre 145 et 150 permettra d'optimiser le courant sodique entrant du PA, limitant l'effet cardiotoxique de l'hyperkaliémie. Concernant les différentes techniques d'épuration extrarénale continues, les débits de pompes à sang et de dialysat sont trop faibles pour être efficaces en urgence. L'hémofiltration n'est absolument pas indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie du fait du caractère convectif pur de cette méthode. Les réanimations ne sont pas toutes équipées d'un circuit spécifique permettant la réalisation de séances

d'hémodialyses intermittentes. Cependant, des systèmes portatifs de filtration et d'osmose existent et peuvent être installés sur des machines de dialyses intermittentes classiques pouvant être utilisées en réanimation. Ces systèmes portatifs génèrent un dialysat à partir de l'eau de ville. Les échanges par diffusion lors d'une technique de type hémodiafiltration continue, technique souvent utilisée en réanimation, ne sont pas optimaux en raison d'un débit de dialysat allant à un maximum de 60 ml/minute (versus 500–700 ml/minute pour une technique intermittente). Le débit de dialysat est l'un des facteurs impliqués dans la qualité et la vitesse des échanges diffusifs. En hémodiafiltration, le débit est donc très insuffisant pour faire diminuer rapidement la kaliémie dans la première heure de « dialyse ».

Résines échangeuses d'ions

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude permettant de juger de l'efficacité des résines échangeuses d'ions dans le traitement de l'hyperkaliémie aiguë symptomatique. Le polystyrène de sodium est la résine la plus largement employée. Il agit en se liant au potassium en échange d'un ion sodium relâché dans la lumière de l'intestin grêle. Il peut être administré par voie orale ou rectale, où théoriquement la captation de potassium serait maximale. En 1961, deux études portant sur un faible nombre de patients suggèrent que le polystyrène de sodium est efficace dans le traitement de l'hyperkaliémie (aiguë ou chronique). Flinn et al. montrent une diminution significative de la kaliémie chez des patients anuriques lorsque le polystyrène de sodium est associé au sorbitol [243]. L'étude de Scherr et al. indique que la kaliémie baisse d'environ 1 mmol/l sur une période de 24 heures, l'effet maximal survenant quatre heures après l'ingestion [244]. Dans cette étude princeps, 17 des 32 patients inclus avaient une explication alternative à l'amélioration de la kaliémie. Il n'existe à ce jour aucune preuve forte démontrant l'efficacité du polystyrène de sodium dans l'hyperkaliémie aiguë ou chronique [245]. Des effets indésirables, allant de la simple ulcération intestinale jusqu'à la perforation et la nécrose intestinale dont le taux mortalité est de 33 %, sont bien documentés lors d'un traitement par polystyrène de sodium [246,247]. La nécrose intestinale semble être favorisée par la présence d'une insuffisance rénale et l'administration concomitante de sorbitol à 20 % pour éviter la constipation. D'autres facteurs de risque sont associés à ce risque de complications digestives : le contexte postopératoire, l'hypotension artérielle et l'hypovolémie modifiant l'hémodynamique digestive et enfin la transplantation rénale [248,254]. Une étude prospective comparant le polystyrène de sodium à un placebo chez des patients insuffisants rénaux chroniques est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov, NCT : 02065076). En l'état

actuel des connaissances, le polystyrène de sodium ne doit être utilisé qu'en dernier ressort dans le traitement de l'hyperkaliémie [245,247,255].

Une nouvelle génération de chélateurs du potassium, le silicate de zirconium, semble avoir peu d'effets indésirables, notamment sur le plan digestif [256,257]. Le silicate de zirconium est un composé inorganique biocompatible qui n'est pas absorbé par le tube digestif. Il est capable de lier les cations et notamment le potassium pour lequel il a la plus grande affinité [258]. Dans un sous-groupe de patients ayant une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/l sans signe ECG, le silicate de zirconium baisse la kaliémie dès la première heure avec un maximum de 0,7 mmol/l observée à la quatrième heure [259]. Ce chélateur pourrait donc entrer dans l'arsenal thérapeutique des hyperkaliémies sans signe ECG, mais il nécessite un essai prospectif dans le cadre du traitement de l'hyperkaliémie aiguë, notamment en réanimation.

Le patiomer est un autre polymère échangeur de cations non absorbables. Le côlon est son site d'action où il lie le potassium et augmente son excrétion fécale. L'étude princeps menée chez des patients insuffisants rénaux chroniques hyperkaliémiques traités par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone montre une réduction de 1 mmol/l de la kaliémie au troisième jour avec comme principal effet indésirable la constipation chez 47 % des patients [260]. Cette étude ne permet pas d'inclure ce traitement dans les thérapeutiques d'urgence de l'hyperkaliémie en l'absence d'études de la kaliémie dans les heures suivant son administration dans un contexte d'hyperkaliémie aiguë.

Diurétiques et augmentation de l'excrétion rénale du potassium, expression du canal sodique épithélial (EnaC)

Les diurétiques ne font pas partie des traitements d'urgence de l'hyperkaliémie, puisque leurs effets vont largement dépendre de l'état de la volémie, du débit de filtration glomérulaire, de l'état d'activation du SRAA et in fine du niveau d'EnaC au niveau des cellules du tube collecteur.

Les processus bloquant le canal épithélial sodique sont associés à l'apparition d'une hyperkaliémie. Parmi eux, on compte des médicaments comme les diurétiques dits épargneurs potassiques, l'amiloride, mais aussi un antibiotique, le triméthoprim-sulfaméthoxazole et un antiparasitaire, la pentamidine. La plupart sont contre-indiqués lors d'une insuffisance rénale. L'héparine, notamment à dose curative, peut aussi induire des hyperkaliémies en créant un hypoaldostéronisme en bloquant la synthèse de l'aldostérone, surtout lorsqu'elle est utilisée dans un contexte polypathologique avec insuffisance rénale, diabète ou prise de médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Dans l'insuffisance rénale aiguë d'origine prérénale accompagnée d'une hyperkaliémie, l'augmentation de la natriurèse favorise la correction de l'hyperkaliémie par augmentation secondaire de la kaliurèse. Pour y parvenir, plusieurs moyens sont disponibles en fonction du contexte : optimiser l'hémodynamique rénale en arrêtant les traitements interférant (AINS, IEC, ARA2, inhibiteur de la rénine), corriger l'insuffisance rénale, corriger un état de déshydratation, prescrire une supplémentation hormonale dans le contexte d'insuffisance surrénale périphérique (Fig. 7).

Pseudohyperkaliémies

Ce phénomène est lié in vitro à une augmentation du potassium mesuré dans le sérum, alors que celui-ci est normal dans le plasma in vivo [261]. Ainsi, les éléments constitués du sang (globules rouges, plaquettes et globules blancs)

sont le plus fréquemment à l'origine d'un relargage de potassium dans des circonstances pathologiques particulières [262–265]. Singh a donc proposé de définir le cadre nosologique de pseudohyperkaliémie par toute élévation de plus 0,4 mmol/l du potassium in vitro dans le sérum par rapport à celui du plasma in vivo. Les causes de pseudohyperkaliémie sont liées à un stress mécanique sur les globules rouges soit au moment de la ponction, soit durant le transport du tube au laboratoire, soit secondairement à un temps de garrot trop prolongé ou au serrement du poing [266–268]. La lyse de globules blancs est rarement à l'origine d'une pseudohyperkaliémie [269]. Un délai prolongé entre le prélèvement et l'analyse à température ambiante, ou de prélèvement conservé au froid avant l'analyse entraîne une sidération de la pompe Na^+/K^+ -ATPase membranaire soit par manque d'énergie, soit due aux conditions de conservation engendrant une sortie du potassium cellulaire sans réentrée via la Na^+/K^+ -ATPase [270]. Toutes les

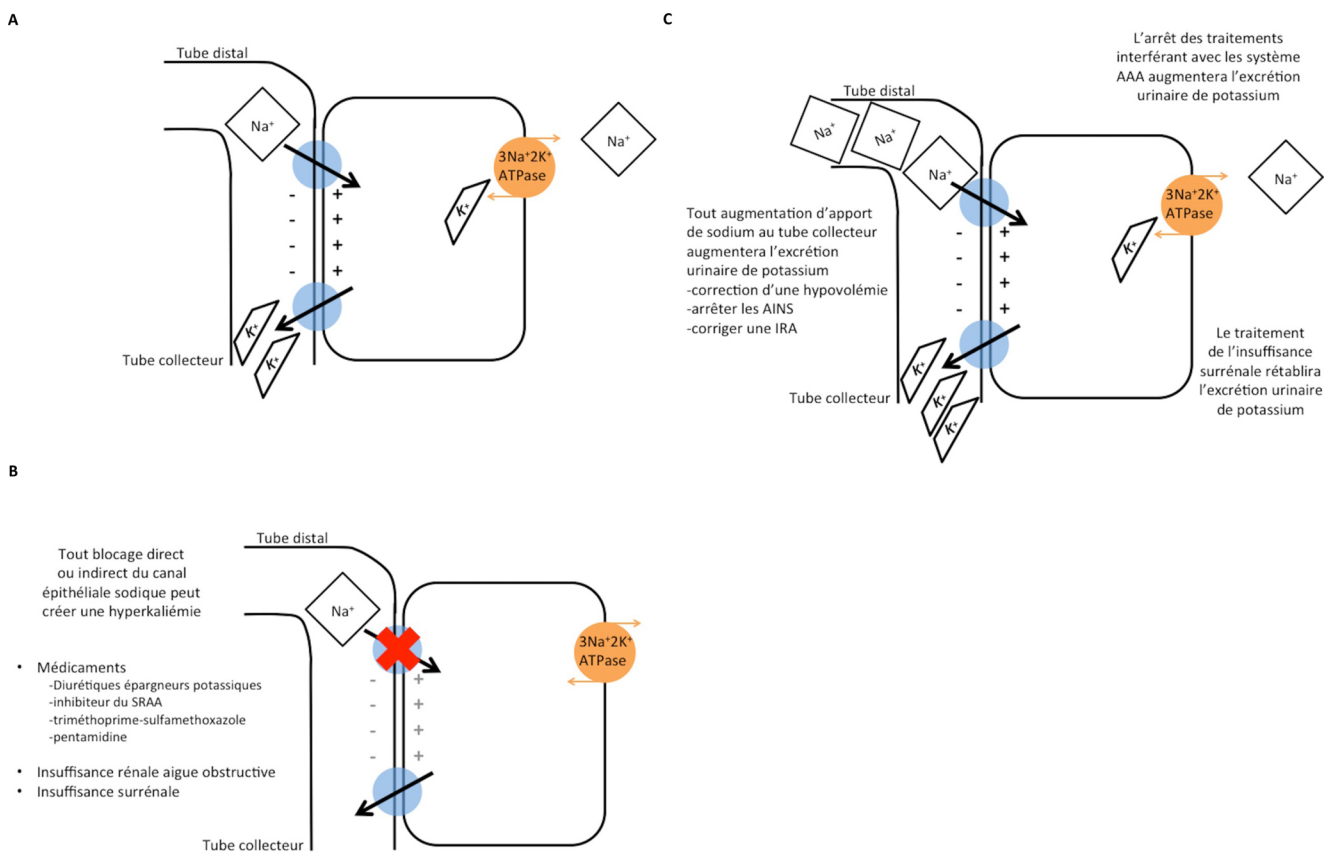


Fig. 7 Représentation schématique de l'excrétion urinaire du potassium par la cellule principale du tube collecteur d'un néphron rénal. **A.** Fonctionnement physiologique : la réabsorption urinaire du sodium par le canal épithélial sodique entraînée par la pompe électrogénique Na^+/K^+ -ATPase induit un gradient électrochimique dans la lumière tubulaire aussitôt compensé par l'arrivée de potassium à travers le canal au potassium. **B.** Le blocage direct ou indirect de la réabsorption du sodium entraîne une hyperkaliémie. **C.** L'excrétion urinaire du potassium est rétablie par l'apport de sodium au tube collecteur, le rétablissement du fonctionnement physiologique du SRAA et la substitution d'une insuffisance surrénalienne périphérique.

hémopathies malignes de haut grade (leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, lymphome) et les syndromes myéloprolifératifs peuvent être aussi à l'origine d'une pseudohyperkaliémie par augmentation de la perméabilité membranaire et perte de l'intégrité membranaire de la cellule [271–273].

Curares dépolarisants et potassium

Le curare naturel agit à la jonction neuromusculaire des nerfs moteurs en épargnant les nerfs sensitifs [274]. Le suxaméthonium (ou succinylcholine) est un curare dit « dépolarisant » d'action rapide, de l'ordre de la minute, et dont la durée d'action est de dix minutes [275–277]. Les curares dépolarisants agissent en se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine, dits nicotiniques, modulant la transmission d'un PA à la jonction neuromusculaire. Ces récepteurs permettent l'entrée dans la cellule, de sodium et de calcium lors de la dépolarisation et de la sortie de potassium pendant la repolarisation. Chez un individu sain, ces récepteurs sont implantés dans la membrane des cellules musculaires situées autour de la jonction neuromusculaire. Ils peuvent aussi être exprimés par toutes les cellules musculaires dans certaines circonstances comme la dénervation ou le repos musculaire survenant lors d'un alitement de plus de quatre ou cinq jours (Tableau 1) [278]. Chez le patient sain, la libération de potassium est minime et engendre une augmentation transitoire de la kaliémie entre 0,5 et 1 mmol/l. En revanche, dans les conditions d'hypersensibilité au suxaméthonium (ou succinylcholine) (Tableau 1), toutes les cellules musculaires expriment le récepteur à l'acétylcholine et sont alors capables de libérer de façon synchrone dans les deux à cinq minutes qui suivent l'injection des quantités importantes de potassium dans l'espace extracellulaire (Fig. 8). Cela est à l'origine de l'hyperkaliémie de transfert pouvant aller à plus de 10 mmol/l. Les troubles ECG mettant en jeu le pronostic vital du patient durent en général moins de 10 à 15 minutes

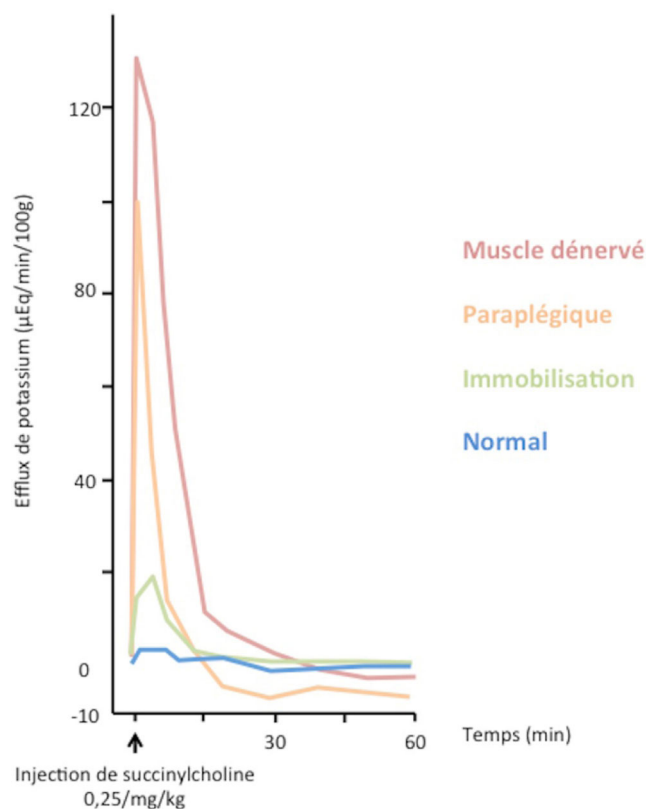


Fig. 8 Courbes représentant la quantité de potassium libérée dans l'espace extracellulaire par un muscle gastrocnémien de chien en fonction du temps de réponse à la succinylcholine dans différentes conditions : chien sain, chien avec section du nerf sciatique, chien paraplégique, chien immobilisé. (Reproduit d'après [279])

grâce à des systèmes adaptatifs de réentrée cellulaire du potassium [279,280]. Certains patients peuvent présenter des hyperkaliémies plus prolongées, dont l'explication n'est pas élucidée. Plusieurs facteurs sembleraient être impliqués : le collapsus concomitant limitant l'internalisation cellulaire du potassium, la diminution de l'activité des cholinestérases ; enfin, l'expression de l'isoforme $\alpha 7\text{AChR}$ rend certains patients sensibles aux métabolites de la succinylcholine contrairement aux autres isoformes classiques du récepteur AChR [278,281]. Dans ce contexte, la prise en charge consiste à utiliser des traitements repolarisant la membrane cellulaire (sodium, calcium, magnésium) et augmentant le transfert intracellulaire du potassium par les traitements qui ont fait l'objet de cette revue.

Hyperkaliémies périopératoires

La situation d'une hyperkaliémie préopératoire est souvent rencontrée lors de la prise en charge en urgence des patients insuffisants rénaux chroniques ou lors d'une insuffisance

Tableau 1 Circonstances favorisant les hyperkaliémies avec l'utilisation de succinylcholine

Pathologies touchant le motoneurone
Dénervations chimiques prolongées (myorelaxant), brûlures
Traumatisme musculaire, tumeur musculaire, inflammation musculaire chronique
Atrophie musculaire
Dystrophies musculaires congénitales
Sepsis sévère et processus inflammatoire systémique
Alitement prolongé et neuropathie de réanimation

rénale aiguë obstructive nécessitant une prise en charge urologique. Du fait de l'urgence, l'induction rapide est encore réalisée à l'aide d'un curare dépolarisant, avec le risque de majorer la kaliémie préopératoire, soit un risque théorique d'hyperkaliémie fatale. En pratique, contrairement aux sujets sains, les malades IRC et hyperkaliémiques ne présentent pas de majoration significative de l'hyperkaliémie [30,282]. Cela peut s'expliquer par la tolérance particulière des IRC comme décrit plus haut [30]. Un seuil de 6 mmol/l sans signe ECG a même été fixé par une étude clinique ancienne [283]. Aujourd'hui, arguant du principe de précaution maximal, une kaliémie normale est souvent exigée par l'anesthésiste, avec parfois comme conséquence un impact significatif sur la prise en charge chirurgicale (greffe rénale, drainages urologiques). A fortiori, une induction anesthésique, ventre vide, par un curare non dépolarisant de courte durée d'action (ex. : rocuronium, Esmeron® dont l'effet peut potentiellement être antagonisé au besoin) ne devrait pas être retardée par la présence d'une hyperkaliémie biologique isolée, quel qu'en soit le chiffre.

Il existe des situations particulières, lors de la revascularisation du greffon hépatique, donnant lieu à un relargage massif de potassium extracellulaire en peropératoire. Cette situation doit être anticipée par l'anesthésiste et est traitée avec succès par les sels de calcium et l'insuline [284,285].

Conclusion

L'hyperkaliémie est un événement biologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, dont les subtilités cliniques et thérapeutiques doivent être connues du réanimateur et de l'urgentiste. Les traitements consistent en trois types d'actions : accélération de la vitesse de dépolarisation en phase 0 et normalisation du PRM, transfert intracellulaire de potassium et augmentation de l'excrétion rénale du potassium (Tableau 2 et algorithme Fig. 9). Chacun de ces traitements est à adapter en fonction de la situation clinique et de la physiopathologie.

Tableau 2 Thérapeutiques disponibles dans l'hyperkaliémie

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

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

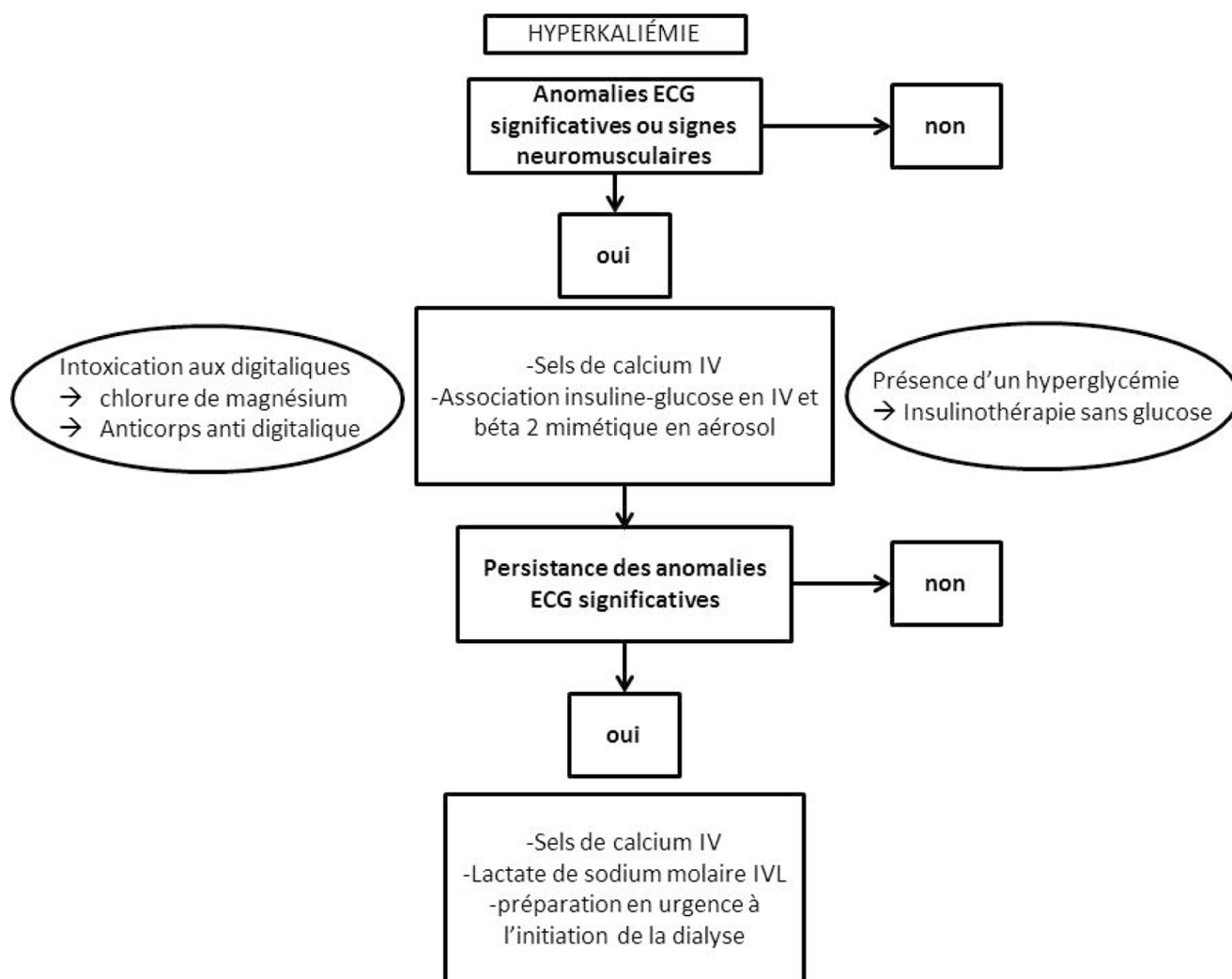


Fig. 9 Arbre décisionnel et thérapeutique proposé en cas d'hyperkaliémie

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Blake J (1839) Observations on the physiological effects of various agents introduced into the circulation, as indicated by the haemadynamometer. *Edinb Med Surg J* 51:330–45
- Halperin ML, Kamel KS (1998) Potassium. *Lancet* 352:135–40
- Sheng H (2000) Sodium, chloride and potassium. Biochemical and physiological aspects of human nutrition Philadelphia. WB Saunders Company, pp. 686–710
- Peterson LN (1997) Potassium in nutrition. O'Dell BL, Sunde RA (eds) *Handbook of nutritionally essential minerals* New York. Marcel Dekker, Inc., pp. 153–83
- De Weer P (1985) Cellular sodium-potassium transport. The kidney: physiology and pathophysiology, vol. 1, pp. 31–42
- Medbø J, Sejersted O (1990) Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J Physiol* 421:105–22
- Paterson DJ, Rogers J, Powell T, et al (1993) Effect of catecholamines on the ventricular myocyte action potential in raised extracellular potassium. *Acta Physiol Scand* 148:177–86
- Moore M, Bailey R (1989) Hyperkalaemia in patients in hospital. *N Z Med J* 102:557–8
- Paice B, Gray JM, McBride D, et al (1983) Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286:1189–92
- Borra S, Shaker R, Kleinfeld M (1988) Hyperkalemia in an adult hospitalized population. *Mt Sinai J Med* 55:226–9
- Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, et al (2014) Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Arch Med Sci* 10:251–7
- Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al (2009) The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169:1156–62
- Uijtendaal EV, Zwart-van Rijkom JE, van Solinge WW, et al (2011) Frequency of laboratory measurement and hyperkalaemia in hospitalised patients using serum potassium concentration increasing drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 67:933–40
- An JN, Lee JP, Jeon HJ, et al (2012) Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care* 16:R225

15. Henz S, Maeder MT, Huber S, et al (2008) Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15,000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant* 23:3939–45
16. Bers DM (2002) Calcium and cardiac rhythms physiological and pathophysiological. *Circ Res* 90:14–7
17. Barry DM, Nerbonne JM (1996) Myocardial potassium channels: electrophysiological and molecular diversity. *Annu Rev Physiol* 58:363–94
18. Akar FG, Wu RC, Deschenes I, et al (2004) Phenotypic differences in transient outward K⁺ current of human and canine ventricular myocytes: insights into molecular composition of ventricular Ito. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H602–9
19. Einthoven W (1903) Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers in der Physiologie. *Pflügers Archiv European J Physiol* 99:472–80
20. Weidmann S (1956) Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity. *J Physiol* 132:157–63
21. Keith A, Flack M (1907) The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol* 41:172
22. Singer DH, Ten Eick RE (1971) Aberrancy: electrophysiologic aspects. *Am J Cardiol* 28:381–401
23. Surawicz B (1967) Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 73:814–34
24. Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA (1974) Hyperkalemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: a review. *Am Heart J* 88:360–71
25. Wrenn KD, Slovis CM, Slovis BS (1991) The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG. *Ann Emerg Med* 20:1229–32
26. Dreifus LS, Pick A (1956) A clinical correlative study of the electrocardiogram in electrolyte imbalance. *Circulation* 14:815–25
27. Herndon RF, Meroney WH, Pearson CM (1955) The electrocardiographic effects of alterations in concentration of plasma chemicals. *Am Heart J* 50:188–202
28. Thomson WA (1939) The effect of potassium on the heart in man. *Br Heart J* 1:269
29. Martinez-Vea A, Bardaji A, Garcia C, et al (1999) Severe hyperkalemia with minimal electrocardiographic manifestations: a report of seven cases. *J Electrocardiol* 32:45–9
30. Szerlip HM, Weiss J, Singer I (1986) Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis* 7:461–5
31. Currens JH, Crawford JD (1950) The electrocardiogram and disturbance of potassium metabolism. *N Engl J Med* 243:843–50
32. Tarail R (1948) Relation of abnormalities in concentration of serum potassium to electrocardiographic disturbances. *Am J Med* 5:828–37
33. Elkins JR, Tarail R, Peters JP (1949) Transfers of potassium in renal insufficiency. *J Clin Invest* 28:378
34. Surawicz B, Chlebus H, Mazzoleni A (1967) Hemodynamic and electrocardiographic effects of hyperpotassemia. Differences in response to slow and rapid increases in concentration of plasma K. *Am Heart J* 73:647–64
35. Hering HE (1907) Demonstration der aufhebung des flimmers durch injektion von KC1 losungen. *Dtsch med Wchnschr* 33:1567
36. Vassalle M, Hoffman BF (1965) The spread of sinus activation during potassium administration. *Circ Res* 17:285–95
37. de Mello WC, Hoffman BF (1960) Potassium ions and electrical activity of specialized cardiac fibers. *Am J Physiol* 199:1125–30
38. de Mello WC (1961) Some aspects of the interrelationship between ions and electrical activity in specialized tissue of the heart. The specialized tissues of the heart: 95–107
39. Levine HD, Vazifdar JP, Lown B, et al (1952) “Tent-shaped” T waves of normal amplitude in potassium intoxication. *Am Heart J* 43:437–50
40. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK (1938) Electrocardiographic changes and concentration of potassium in serum following intravenous injection of potassium chloride. *Am J Physiol* 124:478–83
41. Somers MP, Brady WJ, Perron AD, et al (2002) The prominent T wave: electrocardiographic differential diagnosis. *Am J Emerg Med* 20:243–51
42. Thomson WAR (1939) Potassium and the T wave of the electrocardiogram. *Lancet* 233:808–12
43. Finch CA, Sawyer CG, Flynn JM (1946) Clinical syndrome of potassium intoxication. *Am J Med* 1:337–52
44. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK (2008) Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:324–30
45. Alan SL, Chir B (1996) Atypical electrocardiographic changes in severe hyperkalemia. *The American journal of cardiology* 77:906–8
46. Dodge HT, Grant RP, Seavey PW (1953) The effect of induced hyperkalemia on the normal and abnormal electrocardiogram. *Am Heart J* 45:725–40
47. Boyadjian N, Dechamps G, Van Dooren F (1958) Effect of massive ingestion of potassium for the diagnosis of negative T waves. *Acta cardiologica* 13:607
48. Wasserburger RH, Corliss RJ (1962) Value of oral potassium salts in differentiation of functional and organic T wave changes. *Am J Cardiol* 10:673–87
49. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK (1939) Factors affecting the toxicity of potassium. *Am J Physiol* 127:430–6
50. Nicholson WM, Soffer LJ (1935) Cardiac arrhythmia in experimental suprarenal insufficiency in dogs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 56:236–243
51. Chamberlain F, Scudder J, Zwemer R (1939) Electrocardiographic changes associated with experimental alterations in blood potassium in cats. *Am Heart J* 18:458–70
52. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK (1941) The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J Clin Invest* 20:119
53. Levine HD, Merrill JP, Somerville W (1951) Advanced disturbances of the cardiac mechanism in potassium intoxication in man. *Circulation* 3:889–905
54. Vassalle M, Greenspan K, Jomain S, et al (1964) Effects of potassium on automaticity and conduction of canine hearts. *Am J Physiol* 207:334–40
55. Hoffman BF (1964) The pathophysiology of failure of impulse transmission to the ventricles Sudden Cardiac Death. Grune and Stratton New York, pp 78–89
56. Bellet S, Jedlicka J (1969) Sinoventricular conduction and its relation to sinoatrial conduction. *Am J Cardiol* 24:831–5
57. Gettes L, Surawicz B (1968) Effects of low and high concentrations of potassium on the simultaneously recorded Purkinje and ventricular action potentials of the perfused pig moderator band. *Circ Res* 23:717–29
58. Lemery R, Guiraudon G, Veinot JP (2003) Anatomic description of Bachmann’s bundle and its relation to the atrial septum. *Am J Cardiol* 91:1482–5, A1488
59. Condorelli L (1930) Ricerche sperimentali sulla conduzione sinodale. *Cuore* 14:221
60. Lepeschkin E, Surawicz B, Herrlich H (1960) Differences in the effect of electrolytes on the atrial and ventricular action potentials of isolated, perfused rabbit hearts. In: Editor (ed) (eds) Book Differences in the effect of electrolytes on the atrial and ventricular

- action potentials of isolated, perfused rabbit hearts. Federation Amer Soc Exp Biol 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814-3998, City, pp. 112
61. Sano T, Iida Y, Yamagishi S (1967) Changes in the spread of excitation from the sinus node induced by alterations in extracellular potassium. *Electrophysiol Ultrastructure Heart*: 127
 62. de Carvalho AP, Langan WB (1963) Influence of extracellular potassium levels on atrioventricular transmission. *Am J Physiol* 205:375–81
 63. Fisch C, Knoebel SB, Feigenbaum H, et al (1966) Potassium and the monophasic action potential, electrocardiogram, conduction and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 8:387–418
 64. Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA, et al (1974) Ventricular conduction delay and asystole during systemic hyperkalemia. *American J Cardiol* 33:876–886
 65. Fisch C, Feigenbaum H, Bowers JA (1963) The effect of potassium on atrioventricular conduction of normal dogs. *Am J Cardiol* 11:487–92
 66. Pick A, Langendorf R, Katz LN (1961) AV nodal tachycardia with block. *Circulation* 24:12–22
 67. Pick A (1966) Arrhythmias and potassium in man. *American Heart J* 72:295–306
 68. Vassalle M, Greenspan K, Jomain S, et al (1964) Effects of potassium on automaticity and conduction of canine hearts. *Am J Physiol* 207:334–40
 69. Kim N, Oh S, Jeong J (2005) Hyperkalaemia induced complete atrioventricular block with a narrow QRS complex. *Heart* 91:e5
 70. Kim YK, Kim NH, Park EM, et al (2005) A case of hyperkalemia-induced complete atrioventricular block with a narrow QRS complex. *Korean J Med* 68:562–5
 71. Fisch C, Feigenbaum H, Bowers JA (1964) Nonparoxysmal AV nodal tachycardia due to potassium. *Am J Cardiol* 14:357–61
 72. Bashour T, Hsu I, Gorfinkel HJ, et al (1975) Atrioventricular and intraventricular conduction in hyperkalemia. *Am J Cardiol* 35:199–203
 73. Petrov DB (2012) An electrocardiographic sine wave in hyperkalemia. *N Engl J Med* 366:1824–4
 74. Pluijmen MJ, Hersbach FM (2007) Images in cardiovascular medicine. Sine-wave pattern arrhythmia and sudden paralysis that result from severe hyperkalemia. *Circulation* 116:e2–4
 75. Scarabeo V, Baccillieri MS, Di Marco A, et al (2007) Sine-wave pattern on the electrocardiogram and hyperkalaemia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 8:729–31
 76. Surawicz B, Lepschkin E (1961) The electrocardiogram in hyperpotassemia. *Heart Bull* 10:66
 77. Mendez C, Mueller WJ, Urguiaga X (1970) Propagation of impulses across the Purkinje fiber-muscle junctions in the dog heart. *Circ Res* 26:135–50
 78. Chaithiraphan S, Sahasakul Y (1977) Electrocardiographic changes of hyperkalemia simulating acute myocardial infarction. A report of two cases. *J Med Assoc Thai* 60:389
 79. Sweterlitsch EM, Murphy GW (1996) Acute electrocardiographic pseudoinfarction pattern in the setting of diabetic ketoacidosis and severe hyperkalemia. *Am Heart J* 132:1086–9
 80. Burris A, Chung E (1980) Pseudomyocardial infarction associated with acute bifascicular block due to hyperkalemia. *Cardiology* 65:115–20
 81. Amsdorf MF (1976) Electrocardiogram in hyperkalemia: electrocardiographic pattern of anteroapical myocardial infarction mimicked by hyperkalemia-induced disturbance of impulse conduction. *Arch Intern Med* 136:1161–3
 82. Gelzayd EA, Holzman D (1967) Electrocardiographic changes of hyperkalemia simulating acute myocardial infarction: Report of a case. *Chest J* 51:211–2
 83. Levine HD, Wanzer SH, Merrill JP (1956) Dialyzable currents of injury in potassium intoxication resembling acute myocardial infarction or pericarditis. *Circ* 13:29–36
 84. Chawla KK, Cruz J, Kramer NE, et al (1978) Electrocardiographic changes simulating acute myocardial infarction caused by hyperkalemia: report of a patient with normal coronary arteriograms. *Am Heart J* 95:637–40
 85. Sims DB, Sperling LS (2005) ST-segment elevation resulting from hyperkalemia. *Circulation* 111:e295–e6
 86. Jayawardena S, Burzyantseva O, Shetty S, et al (2008) Hyperkalaemic paralysis presenting as ST-elevation myocardial infarction: a case report. *Cases J* 1:232
 87. DePasquale NP, Burch GE, Phillips JH (1964) Electrocardiographic alterations associated with electrically “silent” areas of myocardium. *American Heart J* 68:697–709
 88. Bellazzini MA, Meyer T (2010) Pseudo-myocardial infarction in diabetic ketoacidosis with hyperkalemia. *J Emerg Med* 39:e139–41
 89. Barold SS, Herweg B (2014) The effect of hyperkalaemia on cardiac rhythm devices. *Europace* 16:467–76
 90. Barold SS, Leonelli F, Herweg B (2007) Hyperkalemia during cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 30:1–3
 91. Khoo C, Bennett M, Chakrabarti S, et al (2013) Using left-ventricular-only pacing to eliminate T-wave oversensing in a biventricular implantable cardiac defibrillator. *Can J Cardiol* 29:254.e255–e7
 92. Arthur W, Kaye GC (2001) Hyperkalemia diagnosed by implantable cardioverter defibrillator T wave sensing. *Pacing Clin Electrophysiol* 24:908–909
 93. Kahloon MU, Aslam AK, Aslam AF, et al (2005) Hyperkalemia induced failure of atrial and ventricular pacemaker capture. *Int J Cardiol* 105:224–6
 94. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, et al (1987) Hyperkalemia-induced failure of atrial capture during dual-chamber cardiac pacing. *J Am Coll Cardiol* 10:467–9
 95. N’Guetta R, Mansencal N, Digne F, et al (2011) Acute hyperkalemia and failure of pacemaker stimulus. *Int J Cardiol* 150:e32–3
 96. Ortega-Camicer J, Benezet J, Benezet-Mazuecos J (2004) Hyperkalaemia causing loss of atrial capture and extremely wide QRS complex during DDD pacing. *Resuscitation* 62:119–20
 97. O’Reilly MV, Murnaghan DP, Williams MB (1974) Transvenous pacemaker failure induced by hyperkalemia. *JAMA* 228:336–7
 98. Schiraldi F, Guiotto G, Paladino F (2008) Hyperkalemia induced failure of pacemaker capture and sensing. *Resuscitation* 79:161–4
 99. Surawicz B (1964) Methods of production of ventricular fibrillation. Sudden cardiac death. Grune & Stratton, New York
 100. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al (2005) Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003235
 101. Podrid PJ (1990) Potassium and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 65:33E–44E; discussion 52E
 102. Watanabe Y, Toda H, Uchida H (1987) Electrophysiological mechanisms for the initiation and maintenance of ventricular fibrillation in nonischemic rabbit hearts. *Heart Vessels Suppl* 2:69–87
 103. Coronel R, Fiolet JW, Wilms-Schopman FJ, et al (1988) Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation* 77:1125–38
 104. Surawicz B (1971) Ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 28:268–87
 105. Jin PY, Zhang HS, Guo XY, et al (2014) Glucose-insulin-potassium therapy in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 14:169

106. Peng Y, Huang FY, Liu W, et al (2015) Relation between admission serum potassium levels and long-term mortality in acute coronary syndrome. *Intern Emerg Med* 10:1–15
107. Freeman SJ, Fale AD (1993) Muscular paralysis and ventilatory failure caused by hyperkalaemia. *Br J Anaesth* 70:226–7
108. Marchand JF, Finch CA (1944) Fatal spontaneous potassium intoxication in patients with uremia. *Arch Intern Med* 73:384–90
109. Livingstone IR, Cumming WJ (1979) Hyperkalaemic paralysis resembling Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2:963–4
110. Naumann M, Reiners K, Schalke B, et al (1994) Hyperkalaemia mimicking acute Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1436–7
111. Walter E, Gibbins N, Vandersteen A, et al (2004) Hyperkalaemic ascending paralysis. *J R Soc Med* 97:330–1
112. Kimmons LA, Usery JB (2014) Acute ascending muscle weakness secondary to medication-induced hyperkalemia. *Case Rep Med* 789529
113. Kolff W (1950) Serum potassium in uremia; report of sixteen cases, some with paralysis. *J Lab Clin Med* 36:719
114. Merrill JP, Levine HD, Somerville W, et al (1950) Clinical recognition and treatment of acute potassium intoxication. *Ann Intern Med* 33:797–830
115. Oliver J, Macdowell M, Tracy A (1951) The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 30:1307–439
116. Diez JJ, Sastre J, Iglesias P (1993) Hyperpotassemic paralysis: a rare complication of Addison's disease. *Med Clin (Barc)* 101:759
117. Gledhill RF (1998) Secondary hyperkalaemic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:614
118. Maury E, Lemant J, Dussault JC, et al (2002) A reversible paralysis. *Lancet* 360:1660
119. Garg SK, Saxena S, Juneja D, et al (2014) Hyperkalemia: a rare cause of acute flaccid quadriplegia. *Indian J Crit Care Med* 18:46–8
120. Cumberbatch GL, Hampton TJ (1999) Hyperkalaemic paralysis—a bizarre presentation of renal failure. *J Accid Emerg Med* 16:230–2
121. Braun CT, Srivastava DS, Engelhardt BM, et al (2014) Lazy lips: hyperkalemia and acute tetraparesis—a case report from an urban emergency department. *Case Rep Emerg Med* 2014:160396
122. Sowden JM, Borse DQ (1989) Hyperkalaemic periodic paralysis: a rare presentation of Addison's disease. *Postgrad Med J* 65:238–40
123. Agrawal P, Chopra D, Patra SK, et al (2014) Periodic paralysis: an unusual presentation of drug-induced hyperkalemia. *J Pharmacol Pharmacother* 5:63–6
124. Arden F (1934) Experimental observations upon thirst and on potassium overdosage. *Australian J Exper Biol & M Sc* 12:121–2
125. Bull GM, Carter AB, Lowe KG (1953) Hyperpotassemic paralysis. *Lancet* 265:60–3
126. Naik KR, Saroja AO, Khanpet MS (2012) Reversible electrophysiological abnormalities in acute secondary hyperkalemic paralysis. *Ann Indian Acad Neurol* 15:339–43
127. Panichpisal K, Gandhi S, Nugent K, et al (2010) Acute quadriplegia from hyperkalemia: a case report and literature review. *Neurologist* 16:390–3
128. Portzehl H, Caldwell P, Ru JC (1964) The dependence of contraction and relaxation of muscle fibres from the crab *Maia squinado* on the internal concentration of free calcium ions. *Biochim Biophys Acta* 79:581–91
129. Bloomquist JR (1996) Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol* 41:163–90
130. ter Keurs HE (2012) The interaction of Ca²⁺ with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H38–50
131. Lee KS, Ladinsky H, Choi SJ, et al (1966) Studies on the in vitro interaction of electrical stimulation and Ca⁺⁺ movement in sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol* 49:689–715
132. Lee KS (1965) Effect of electrical stimulation on uptake and release of calcium by the endoplasmic reticulum. *Nature* 207:85–6
133. Govan CD, Weiseth WM (1946) Potassium intoxication: report of an infant surviving a serum potassium level of 12.27 millimoles per liter. *J Pediatr* 28:550–3
134. Meroney WH, Herndon RF (1954) The management of acute renal insufficiency. *J Am Med Assoc* 155:877–83
135. Chamberlain MJ (1964) Emergency treatment of hyperkalaemia. *Lancet* 283:464–7
136. Capel RA, Terrar DA (2015) The importance of Ca²⁺-dependent mechanisms for the initiation of the heartbeat. *Front Physiol* 6:80
137. Hoffman BF, Suckling EE (1956) Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am J Physiol* 186:317–24
138. Tan HL, Kupersmidt S, Zhang R, et al (2002) A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability. *Nature* 415:442–7
139. Wagner S, Dybkova N, Rasenack EC, et al (2006) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na⁺ channels. *J Clin Invest* 116:3127–38
140. Ashpole NM, Herren AW, Ginsburg KS, et al (2012) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) regulates cardiac sodium channel NaV1.5 gating by multiple phosphorylation sites. *J Biol Chem* 287:19856–69
141. Aiba T, Hesketh GG, Liu T, et al (2010) Na⁺ channel regulation by Ca²⁺/calmodulin and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in guinea-pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 85:454–63
142. Windisch H, Tritthart HA (1981) Calcium ion effects on the rising phases of action potentials obtained from guinea-pig papillary muscles at different potassium concentrations. *J Mol Cell Cardiol* 13:457–69
143. Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, et al (1988) Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol* 124:922–5
144. Bower JO, Mengle HK (1936) The additive effect of calcium and digitalis: a warning, with a report of two deaths. *J Am Med Assoc* 106:1151–3
145. Smith PK, Winkler AW, Hoff HE (1939) Calcium and digitalis synergism: the toxicity of calcium salts injected intravenously into digitalized animals. *Arch Intern Med* 64:322–9
146. Lown B, Black H, Moore FD (1960) Digitalis, electrolytes and the surgical patient. *Am J Cardiol* 6:309–37
147. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ (2011) The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med* 40:41–6
148. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, et al (1973) Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 6:153–62
149. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, et al (1974) Massive intravenous digoxin overdosage. *N Engl J Med* 291:777–78
150. Ochs HR, Smith TW (1977) Reversal of advanced digitoxin toxicity and modification of pharmacokinetics by specific antibodies and Fab fragments. *J Clin Invest* 60:1303–13
151. Butler VP, Schmidt DH, Smith TW, et al (1977) Effects of sheep digoxin-specific antibodies and their Fab fragments on digoxin pharmacokinetics in dogs. *J Clin Invest* 59:345–59
152. Hauptman PJ, Kelly RA (1999) Digitalis. *Circulation* 99:1265–70
153. Fenton F, Smally AJ, Laut J (1996) Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. *Ann Emerg Med* 28:440–1

154. Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ (2003) Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 41:373–6
155. Kraft LF, Katholi RE, Woods WT, et al (1980) Attenuation by magnesium of the electrophysiologic effects of hyperkalemia on human and canine heart cells. *Am J Cardiol* 45:1189–1195
156. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, et al (2004) Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 27:153–60
157. Pritchard JA (1955) The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 100:131–40
158. Flink EB (1969) Therapy of magnesium deficiency*. *An N Y Acad Sci* 162:901–5
159. Szekely P (1946) The action of magnesium on the heart. *Br Heart J* 8:115
160. Szekely P, Wynne N (1950) The effects of magnesium on cardiac arrhythmias caused by digitalis. *Clin Sci* 10:241–53
161. Neff MS, Mendelsohn S, Kim KE, et al (1972) Magnesium sulfate in digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 29:377–82
162. Kiyosue T, Arita M (1982) Magnesium restores high K-induced inactivation of the fast Na channel in guinea pig ventricular muscle. *Pflugers Arch* 395:78–80
163. McLean RM (1994) Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 96:63–76
164. Baehromejew IR (1933) Über den Komplex: innensekretion-Nerven-Ionen. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 231:426–41
165. D'Silva JL (1934) The action of adrenaline on serum potassium. *J Physiol* 82:393–8
166. Epstein FH, Rosa RM (1983) Adrenergic control of serum potassium. *N Engl J Med* 309:1450–1
167. (1983) Adrenaline and potassium: everything in flux. *Lancet* 2:1401–3
168. Moratinos J, Reverte M (1993) Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 7:143–53
169. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al (1980) Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431–4
170. Clausen T, Flatman JA (1980) Beta 2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K-transport in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol* 68:749–55
171. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB (1983) Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414–9
172. Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, et al (1983) The effects of cardioselective and non-selective beta-adrenoceptor blockade on the hypokalaemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man. *Clin Sci (Lond)* 65:143–7
173. Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, et al (1983) Effect of intravenous adrenaline on electrocardiogram, blood pressure, and serum potassium. *Br Heart J* 49:90–3
174. Wang P, Clausen T (1976) Treatment of attacks in hyperkalaemic familial periodic paralysis by inhalation of salbutamol. *Lancet* 1:221–3
175. (1984) Hypokalemia from beta-receptor stimulation by epinephrine. *N Engl J Med* 310:1329–31
176. Haalboom JR, Deenstra M, Struyvenberg A (1985) Hypokalaemia induced by inhalation of fenoterol. *Lancet* 1:1125–7
177. Martinez Vea A, Montoliu J, Andreu L, et al (1983) Beta adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal in terminal uraemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:756–760
178. Montoliu J, Lens XM, Revert L (1987) Potassium-lowering effect of albuterol for hyperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 147:713–7
179. Allon M, Dunlay R, Copkney C (1989) Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. *Ann Intern Med* 110:426–9
180. Liou HH, Chiang SS, Wu SC, et al (1994) Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: comparative study. *Am J Kidney Dis* 23:266–71
181. Murdoch IA, Dos Anjos R, Haycock GB (1991) Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. *Arch Dis Child* 66:527–8
182. McClure RJ, Prasad VK, Brocklebank JT (1994) Treatment of hyperkalaemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 70:126–8
183. Allon M (1995) Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 6:1134–42
184. Green SA, Turki J, Innis M, et al (1994) Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 33:9414–9
185. Allon M, Shanklin N (1991) Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal in men with end-stage renal disease. *Kidney Int* 40:1103–9
186. Allon M (1993) Treatment and prevention of hyperkalemia in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43:1197–209
187. Yang W, Huang T, Ho L, et al (1985) Beta-adrenergic-mediated extrarenal potassium disposal in patients with end-stage renal disease: effect of propranolol. *Miner Electrolyte metab* 12:186–93
188. Allon M, Copkney C (1990) Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 38:869–72
189. Allon M, Takeshian A, Shanklin N (1993) Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 43:212–7
190. Fenn WO (1939) The deposition of potassium and phosphate with glycogen in rat livers. *J Biological Chem* 128:297–308
191. Darrow DC (1950) Body-fluid physiology: the role of potassium in clinical disturbances of body water and electrolyte. *N Engl J Med* 242:1014–8
192. Bywaters EGL, Joekes AM (1948) The artificial kidney: its clinical application in the treatment of traumatic anuria. *Proc R Soc Med* 41:420–6
193. Gatenby PBB, Edwards GE (1959) The control of potassium intoxication. *Ir J Med Sci* 34:279–83
194. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, et al (1984) Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol* 246:E174–80
195. Ahee P, Crowe AV (2000) The management of hyperkalaemia in the emergency department. *J Accid Emerg Med* 17:188–91
196. Tzamaloukas AH, Ing TS, Elisaf MS, et al (2011) Abnormalities of serum potassium concentration in dialysis-associated hyperglycemia and their correction with insulin: review of published reports. *Int Urol Nephrol* 43:451–9
197. Gifford JD, Rutsky EA, Kirk KA, et al (1989) Control of serum potassium during fasting in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 35:90–4
198. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, et al (1980) Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 66:94–101
199. Mikhailidis DP, Dandona P (1984) Adrenaline and potassium. *Lancet* 1:170–1
200. Flatman JA, Clausen T (1979) Combined effects of adrenaline and insulin on active electrogenic Na⁺-K⁺ transport in rat soleus muscle. *Nature* 281:580–1
201. Association AH (2005) Part 10.1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 112:112–21

202. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, et al (1988) Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507–12
203. García-Palmieri MR (1962) Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *Am Heart J* 64:483–8
204. Somerville W (1951) The effect of potassium and calcium on the electrocardiogram. *Postgrad Med J* 27:296
205. Hodgkin AL, Katz B (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of giant axon of the squid. *J Physiol* 108:37–77
206. Bellet S, Wasserman F, Brody JI (1955) Treatment of Cardiac Arrest and Slow Ventricular Rates in Complete AV Heart Block Use of Molar and Half Molar Sodium Lactate: a clinical study. *Circulation* 11:685–701
207. Ballantyne F, Davis LD, Reynolds EW (1975) Cellular basis for reversal of hyperkalemic electrocardiographic changes by sodium. *Am J Physiol* 229:935–40
208. Fitzhugh FW, Doyle JT (1953) Effects of acute elevation of serum potassium and sodium concentrations on the canine electrocardiogram. *Am J Med* 14:504
209. Kaplan JL, Eynon CA, Dalsey WC, et al (2000) Hypertonic saline treatment of severe hyperkalemia in nonnephrectomized dogs. *Acad Emerg Med* 7:965–73
210. Mines GR (1913) On functional analysis by the action of electrolytes. *J Physiol* 46:188–235
211. Bellet S, Wasserman F (1957) Indications and contraindications for the use of molar sodium lactate. *Circulation* 15:591–602
212. Bellet S, Wasserman F (1957) The effects of molar sodium lactate in reversing the cardiotoxic effect of hyperpotassemia. *AMA Arch Intern Med* 100:565–81
213. Burnell JM, Villamil MF, Uyeno BT, et al (1956) The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest* 35:935
214. Magner P, Robinson L, Halperin R, et al (1988) The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11:220–4
215. Tobin RB (1958) Varying role of extracellular electrolytes in metabolic acidosis and alkalosis. *Am J Physiol* 195:685–92
216. Swan RC, Pitts RF, Madisso H (1955) Neutralization of infused acid by nephrectomized dogs. *J Clin Invest* 34:205
217. Keating R, Weichselbaum T, Alanis M, et al (1953) The movement of potassium during experimental acidosis and alkalosis in the nephrectomized dog. *Surg Gynecol Obstet* 96:323–30
218. Oster J, Perez G, Castro A, et al (1980) Plasma potassium response to acute metabolic-acidosis induced by mineral and non-mineral acids. *Miner Electrolyte Metab* 4:28–36
219. Fulop M (1979) Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *New Engl J Med* 300:1087
220. Adrogue HJ, Chap Z, Ishida T, et al (1985) Role of the endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 75: 798–808
221. Adrogue HJ, Madias NE (1981) Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456–67
222. Fraley DS, Adler S (1977) Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 12:354–60
223. Schwarz KC, Cohen BD, Lubash GD, et al (1959) Severe acidosis and hyperpotassemia treated with sodium bicarbonate infusion. *Circulation* 19:215–20
224. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, et al (1988) Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507–12
225. Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P (1992) Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 41:369–74
226. Greenstein S, Goldburgh WP, Guzman SV, et al (1960) A comparative analysis of molar sodium lactate and other agents in the treatment of induced hyperkalemia in nephrectomized dogs. *Circ Res* 8:223–33
227. Elkinton JR, Singer RB, Barker ES, et al (1955) Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and acidosis on ionic transfers in the total body fluids. *J Clin Invest* 34:1671–90
228. Leibman J, Edelman IS (1959) Interrelations of plasma potassium concentration, plasma sodium concentration, arterial pH and total exchangeable potassium. *J Clin Invest* 38:2176–88
229. Allon M, Shanklin N (1996) Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28:508–14
230. Singer RB, Clark JK, Barker ES, et al (1955) The acute effects in man of rapid intravenous infusion of hypertonic sodium bicarbonate solution. I. Changes in acid-base balance and distribution of the excess buffer base. *Medicine (Baltimore)* 34:51–95
231. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, et al (2006) Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J* 33:40–7
232. Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, et al (2013) Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Edinb* 43:246–51
233. Waters JH, Howard RS, Lesnik IK (1996) Plasma potassium response after tromethamine (THAM) or sodium bicarbonate in the acidotic rabbit. *Anesth Analg* 83:789–92
234. Lin JL, Lim PS, Leu ML, et al (1994) Outcomes of severe hyperkalemia in cardiopulmonary resuscitation with concomitant hemodialysis. *Intensive Care Med* 20:287–90
235. Williams A, Barnes J, Cunningham J, et al (1984) Effect of dialysate buffer on potassium removal during haemodialysis. In: Editor (ed) (eds) Book Effect of dialysate buffer on potassium removal during haemodialysis. City, pp. 209–214
236. Ward RA, Wathen RL, Williams TE, et al (1987) Hemodialysate composition and intradialytic metabolic, acid-base and potassium changes. *Kidney Int* 32:129–35
237. Zehnder C, Gutzwiller JP, Huber A, et al (2001) Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 16:78–84
238. Gutzwiller J, Schneditz D, Huber A, et al (2003) Increasing blood flow increases kt/V (urea) and potassium removal but fails to improve phosphate removal. *Clin Nephrol* 59:130–6
239. Hou S, McElroy PA, Nootens J, et al (1989) Safety and efficacy of low-potassium dialysate. *Am J Kidney Dis* 13:137–43
240. Redaelli B, Sforzini S, Bonoldi L, et al (1983) Potassium removal as a factor limiting the correction of acidosis during dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:366–71
241. Dalal S, Yu AW, Gupta DK, et al (1990) L-lactate high-efficiency hemodialysis: hemodynamics, blood gas changes, potassium/phosphorus, and symptoms. *Kidney Int* 38:896–903
242. Feig PU, Shook A, Sterns RH (1981) Effect of potassium removal during hemodialysis on the plasma potassium concentration. *Nephron* 27:25–30
243. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR (1961) Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol: preliminary report. *N Engl J Med* 264:111–5
244. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, et al (1961) Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. *N Engl J Med* 264:115–9
245. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al (2010) Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 21:733–5
246. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al (2012) Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 60:409–16
247. Lillemo KD, Romolo JL, Hamilton SR, et al (1987) Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol

- enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* 101:267-72
248. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R (1992) Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 20:159-61
 249. Roy-Chaudhury P, Meisels IS, Freedman S, et al (1997) Combined gastric and ileocecal toxicity (serpiginous ulcers) after oral kayexalate in sorbital therapy. *Am J Kidney Dis* 30:120-2
 250. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, et al (2001) Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol: clinical, endoscopic, and histopathologic findings. *Am J Surg Pathol* 25:637-44
 251. Gardiner GW (1997) Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol associated with intestinal necrosis in uremic patients. *Can J Gastroenterol* 11:573-7
 252. Scott TR, Graham SM, Schweitzer EJ, et al (1993) Colonic necrosis following sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate)-sorbitol enema in a renal transplant patient. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 36:607-9
 253. Perloff LJ, Chon H, Petrella EJ, et al (1976) Acute colitis in the renal allograft recipient. *Ann Surg* 183:77-83
 254. Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E, et al (2012) Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 35:32-6
 255. Harel Z, Harel S, Shah PS, et al (2013) Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 126:264.e9-24
 256. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al (2015) Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 372:222-31
 257. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al (2014) Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 312:2223-33
 258. Stavros F, Yang A, Leon A, et al (2014) Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 9:e114686
 259. Kosiborod M, Peacock WF, Packham DK (2015) Sodium zirconium cyclosilicate for urgent therapy of severe hyperkalemia. *N Engl J Med* 372:1577-8
 260. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al (2015) Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 372:211-21
 261. Hartmann R, Mellinkoff S (1955) Relationship of platelets to the serum potassium concentration. In: Editor (ed) (eds) Book Relationship of platelets to the serum potassium concentration. Rockefeller univ press 1114 first ave, 4TH FL, New York, NY 10021, City, pp 938-8
 262. Mödder B, Meuthen I (1986) Pseudohyperkalemia in the serum in reactive thrombocytosis and thrombocythemia. *Dtsch Med Wochenschr* 111:329-32
 263. Wulkan RW, Michiels JJ (1990) Pseudohyperkalemia in thrombocythemia. *J Clin Chem Clin Biochem* 28:489-91
 264. Graber M, Subramani K, Corish D, et al (1988) Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis* 12:116-20
 265. Ingram RH, Seki M (1962) Pseudohyperkalemia with thrombocytosis. *N Engl J Med* 267:895-900
 266. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al (1990) Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 322:1290-2
 267. Stankovic AK, Smith S (2004) Elevated serum potassium values: the role of preanalytic variables. *Am J Clin Pathol* 121: S105-12
 268. Sindhu SK, Hix JK, Fricke W (2011) Pseudohyperkalemia in chronic lymphocytic leukemia: phlebotomy sites and pneumatic tubes. *Am J Kidney Dis* 57:354-5
 269. Chan JS, Baker SL, Bernard AW (2012) Pseudohyperkalemia without reported haemolysis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2012
 270. Colussi G, Cipriani D (1995) Pseudohyperkalemia in extreme leukocytosis. *Am J Nephrol* 15:450-2
 271. Myerson RM, Frumin AM (1960) Hyperkalemia associated with the myeloproliferative disorder. *Arch Intern Med* 106:479-82
 272. Ruddy KJ, Wu D, Brown JR (2008) Pseudohyperkalemia in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 26:2781-2
 273. Meng QH, Krahm J (2011) Reverse pseudohyperkalemia in heparin plasma samples from a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Biochem* 44:728-30
 274. Bernard C (1857) *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Baillière eds
 275. Caldwell JE (2004) The continuing search for a succinylcholine replacement. *Anesthesiology* 100:763-4
 276. Sakles JC, Laurin EG, Rantapaa AA, et al (1998) Airway management in the emergency department: a one-year study of 610 tracheal intubations. *Ann Emerg Med* 31:325-32
 277. Bulger EM, Copass MK, Sabath DR, et al (2005) The use of neuromuscular blocking agents to facilitate prehospital intubation does not impair outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* 58:718-23; discussion 723-14
 278. Martyn JA, Richtsfeld M (2006) Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 104:158-69
 279. Gronert GA, Theye RA (1975) Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 43:89-99
 280. Cooperman LH, Strobel GE Jr, Kennell EM (1970) Massive hyperkalemia after administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 32:161-4
 281. Fischer U, Reinhardt S, Albuquerque EX, et al (1999) Expression of functional alpha7 nicotinic acetylcholine receptor during mammalian muscle development and denervation. *Eur J Neurosci* 11:2856-64
 282. Thapa S, Brull SJ (2000) Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure: an old question revisited. *Anesth Analg* 91:237-41
 283. Slawson KB (1972) Anaesthesia for the patient in renal failure. *Br J Anaesth* 44:277-82
 284. Yang SC, Wang CH, Chen CL, et al (2014) The effectiveness and impact of 10 gram glucose and 10 units insulin in treating hyperkalemia during living donor liver transplantation. *Acta Chir Belg* 114:400-3
 285. Li Q, Zhou MT, Wang Y, et al (2004) Effect of insulin on hyperkalemia during anhepatic stage of liver transplantation. *World J Gastroenterol* 10:2427-9