

B. Hydrogénocarbonate de sodium: Emploi pour l'alcalinisation de l'urine comme mesure de décontamination secondaire

Version mars 2015

H. Kupferschmidt

voir aussi:

A. *Hydrogénocarbonate de sodium: Emploi comme antidote dans les intoxications aux antidépresseurs tricycliques*

C. *Hydrogénocarbonate de sodium: Emploi pour correction de l'acidose*

Description:	<p>NaHCO_3, PM 84.01 Dalton. CAS 144-55-8, ATC: 01B05CB04 Synonymes: bicarbonate de sodium, Natrii hydrogenocarbonas. Poudre blanche cristalline; soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol. En chauffant la substance ou une solution de la substance, on produit progressivement du carbonate de sodium (Na_2CO_3). La solution à 8.4% contient 84 g/L de bicarbonate de sodium. <u>Attention:</u> L'osmolarité de la solution est de 2000 mOsm/L (Na 1000 mOsm/L, bicarbonate 1000 mOsm/L).</p>
Effets principaux:	<ol style="list-style-type: none">1. L'alcalinisation du sang (seulement en cas d'administration en bolus) antagonise les effets toxiques des antidépresseurs tricycliques sur le myocarde.2. Le chargement de sodium antagonise les effets toxiques des antidépresseurs tricycliques sur le myocarde.3. L'alcalinisation de l'urine favorise l'élimination rénale des acides faibles.4. Correction de l'acidose.
Indications: (comme antidote)	<p>Intoxications aux salicylates (indications relatives: phénobarbital, herbicides chlorophénoxy, chlorpropamide)</p>
Disponibilité:	<p>Pharmacies d'hôpital (liste suisse des antidotes: assortiment de base pour hôpitaux)</p>



Physiologie:

Mécanisme de la régulation du pH urinaire: Dans le but de garantir une homéostasie acido-basique, les reins excrètent à l'aide de divers transporteurs dans les cellules tubulaires des ions d'hydrogène (H^+) ou du bicarbonate (HCO_3) vers le lumen tubulaire. Tandis que les poumons sont en mesure de corriger le pH momentanément par l'expiration de CO_2 , il n'en va pas de même pour la correction définitive d'une acidose métabolique, qui n'est possible que par les reins (lentement). Le gradient H^+ le plus élevé entre le plasma et l'urine se trouve à un pH urinaire de 4.5; ceci correspond de ce fait au pH urinaire minimal atteignable. L'alcalose métabolique provoquée par l'apport de bicarbonate de soude mène dans l'urine à une diminution de la sécrétion de H^+ et à une augmentation de la perte rénale de bicarbonate et de potassium avec une alcalinisation de l'urine. Il y a rétention de chlorure.

Pharmacodynamique:

Mécanisme de l'effet alcalinisant du bicarbonate de sodium: L'apport rapide de solution de bicarbonate de sodium hypertonique entraîne à part une augmentation passagère de l'osmolalité une augmentation de la concentration de bicarbonate et ensuite, d'après le principe de Henderson-Hasselbach, de CO_2 dissous, en équilibre mouvant avec le bicarbonate. Ceci va de pair avec une augmentation du pH, car l'excédent de bicarbonate se lie au H^+ . Le H_2CO_3 qui se forme se dissocie sous l'influence de la carboanhydrase en CO_2 et eau. Un excédent de CO_2 est expiré par les poumons, bien que l'alcalose inhibe l'impulsion de la respiration. Le milieu alcalotique dans le plasma inhibe la sécrétion rénale de H^+ , et l'excrétion de bicarbonate dans l'urine. Ces mécanismes conduisent à une sécrétion rénale augmentée de potassium.

Pharmacocinétique:

Suite à une administration intraveineuse, distribution rapide dans l'espace extracellulaire.

Emploi comme "antidote":

Indications:

- 1) Favorisation de l'élimination dans les intoxications aux acides faibles (particulièrement les salicylés)¹⁴.
- 2) Prévention des troubles de la fonction rénale en présence d'une myoglobinurie grave.

Sur la base des données actuellement disponibles, on ne peut pas (contrairement au cas de l'intoxication salicylée) considérer l'alcalinisation de l'urine comme seul traitement des intoxications au phénobarbital, 2,4-D, mécoprop et chlorpropamide, bien que celle-ci favorise l'élimination rénale de toutes ces substances. Dans le cas du phénobarbital, l'administration répétée de charbon est plus efficace. Dans le cas du chlorpropamide, le traitement supportif (glucose) seul est aussi efficace, et chez les herbicides phénoxy, la diurèse alcaline doit être forcée.²



Dans le but d'atteindre un pH urinaire de 8.0, on peut perfuser i.v. p.ex. la solution de bicarbonate suivante:

	Quantité (mL)	Quantité (Mol)
Glucose 5%	880 mL	244
Bicarbonate de sodium 8.4% (= 1000 mmol/L)	100 mL	Na ⁺ 100 HCO ₃ ⁻ 100
Chlorure de potassium 15% (= 20 mmol par 10 mL)	20 mL	K ⁺ 40 Cl ⁻ 40
Total	1000mL	524

Vitesse de perfusion: Commencer avec 250 mL/h, ensuite adapter selon le pH urinaire (qui doit être d'au moins 8.0). Attention à l'hypervolémie!

Effets indésirables du bicarbonate de sodium:

Surcharge en volume. Hypokaliémie par shift intracellulaire!

Catégorie de grossesse: C.

Interactions:

Un prolongement de l'effet est possible avec les substances suivantes: amphétamines, éphédrine, flécaïnide, pseudoéphédrine, quinidine et quinine (mécanisme: par l'alcalinisation de l'urine).

Une réduction de l'effet est possible avec les substances suivantes: chlorpropamide, carbonate de lithium, salicylés et tétracycline (mécanisme: élimination rénale augmentée).

Attention: Le bicarbonate du fait du pH est incompatible dans beaucoup de solutions de perfusion.

Produits en Suisse (à 8.4% uniquement):

- Bicarbonate de sodium ACS Dobfar Info[®] 8,4% ampoules.
Ampoules à 10 mL.
- Bicarbonate de sodium B. Braun[®].
Soluté perfusable 8,4%. Ampoules d'injection à 10ml et flacons de verre à 100 mL.
- Natrium bicarbonicum "Bichsel"[®]
Soluté perfusable 8,4%. Ampoules à 10 mL et flacons à 100, 250, 500 mL.

Référence bibliographiques:

1. Wax PM: Sodium bicarbonate. In: Goldfrank LR et al. (eds.): Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th Ed. McGraw-Hill, New York 2002. p. 519-27.
2. Proudfoot AT, Krenzlok EP, Vale JA. AACT/EAPCCT position paper on urine alkalization. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 310-2.
3. G. Thews: Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes; und: Lang F., Fromm M: Niere. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 28. Aufl. Springer Verlag, Berlin 2000.
4. In: Ganong WF. Review of medical physiology. 12th ed. Lange Medical Publications, Los Altos CA, 1985.
5. Vree, T.B.; Van Ewijk-Beneken Kolmer, E.W.J.; Verwey-Van Wissen, C.P.W.G.M.; Hekster, Y.A. Effect of Urinary pH on the Pharmacokinetics of Salicylic Acid, with Its Glycine and Glucuronide Conjugates in Human. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994, 32, 550-558.



6. Prescott, L.F.; Balali-Mood, M.; Critchley, J.A.J.H.; Johnstone, A.F.; Proudfoot, A.T. Diuresis or Urinary Alkalinisation for Salicylate Poisoning? *Br. Med. J.* 1982, 285, 1383–1386.
7. Frenia, M.L.; Schauben, J.L.; Wears, R.L.; Karlix, J.L.; Tucker, C.A.; Kunisaki, T.A. Multiple-Dose Activated Charcoal Compared to Urinary Alkalinization for the Enhancement of Phenobarbital Elimination. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1996, 34, 169–175.
8. Mohammed Ebid A-HI, Abdel-Rahman, H.M. Pharmacokinetics of Phenobarbital During Certain Enhanced Elimination Modalities to Evaluate Their Clinical Efficacy in Management of Drug Overdose. *Ther. Drug. Monit.* 2001, 23, 209–216.
9. Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York: McGraw-Hill, 1996.
10. Park, J.; Darrien, I.; Prescott, L.F. Pharmacokinetic Studies in Severe Intoxication with 2,4-D and Mecoprop. *Proc. EAPCCT Meet*, 1977, 18, 154–155.
11. Prescott, L.F.; Park, J.; Darrien I. Treatment of Severe 2,4-D and Mecoprop Intoxication with Alkaline Diuresis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979, 7, 111–116.
12. Durakovic, Z.; Durakovic, A.; Durakovic, S.; Ivanovic, D. Poisoning with 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Treated by Hemo-dialysis. *Arch. Toxicol.* 1992, 66, 518–521.
13. Neuvonen, P.J.; Kärkkäinen, S. Effects of Charcoal, Sodium Bicarbonate, and Ammonium Chloride on Chlorpropamide Kinetics. *Clin. Pharmacol Ther.* 1983, 33, 386–393.
14. Proudfoot AT, Krenzlok EP, Brent J, Vale JA. Does urine alkalinization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicol Rev* 2003; 22: 129-36.

Trad. JPL 18-03-2003



Appendice: Revue de la littérature (source: réf. 2)

- Salicylés**
- Dans l'étude randomisée en cross-over de Vree et al.⁵, six personnes volontaires ont reçu 0.5 g de sodium salicylate per os, avant que leur urine soit ou alcalinisée (pH urinaire moyen 7.67±0.65) ou acidifiée (pH 5.54±0.57). La concentration salicylique maximale a été en moyenne de 93.3 ± 18.6 mg/L, resp. 109.8±17.8 mg/L (non significatif). Le temps de demi-vie d'élimination sous alcalinisation a été significativement plus faible que dans le cas de l'acidification (2.50±0.41 h vs. 3.29±0.52 h; p = 0.0156). La clearance corporelle totale a été en moyenne significativement plus élevée (2.27±0.83 L/h vs. 1.38±0.43 L/h; p = 0.041).
 - Prescott et al.⁶ ont comparé six patients avec un taux salicylique à l'entrée de 439±86 mg/L, qui ont reçu 225 mmol de bicarbonate et 60 mmol de potassium (pH urinaire 8.1±0.5), avec un groupe de contrôle (n=16) de patients avec un taux salicylique de 328 ± 57 mg/L, qui n'ont reçu que des liquides per os (pH urinaire 6.1±0.4). La corrélation entre le pH urinaire et la clearance salicylique log s'est révélée hautement significative (r = +0.82; p <0.001). L'alcalinisation a entraîné une clearance salicylique rénale significativement plus élevée (23.5±13.7 mL/min vs. 1.4±1.4 mL/min; p <0.05), et le temps de demi-vie plasmatique était raccourci (9.0±6.1 h vs. 29.4±7.6 h; p <0.05).
- Phénobarbital**
- Frenia et al.⁷ ont comparé l'élimination du phénobarbital dans une étude randomisée en cross-over chez 12 personnes volontaires sous alcalinisation de l'urine (pH 7.5-8.0) et sous administration répétée de charbon après administration i.v. de 5 mg/kg de phénobarbital. L'alcalinisation a réduit significativement le temps de demi-vie (47.24±42.04 h vs. 148.1±332.1 h; p = 0.013), avec une clearance corporelle totale augmentée (8.29±8.62 mL/kg/h vs. 2.79±9.69 mL/kg/h; p <0.001). Le charbon activé cependant était plus efficace (19.95±11.55 mL/kg/h) que l'alcalinisation (p <0.0005).
 - Ebid et Abdel-Rahman⁸ ont comparé l'alcalinisation (pH urinaire 7.5-8.0, quantité d'urine >3-6 ml/kg/h) avec l'administration répétée de charbon chez des patients masculins avec intoxication au phénobarbital (n=10+10). La concentration plasmatique dans les deux groupes était de 100.6±12.6 mg/L, resp. 103.2±12.2 mg/L. Le charbon activé était supérieur à l'alcalinisation tant dans la réduction du temps de demi-vie (38.6±6.6 h vs. 81.1±14.6 h; p <0.05) que dans l'augmentation de la clearance (10.8±1.8 mL/kg/h vs. 5.1±0.9 mL/kg/h; p <0.05). Avec le charbon activé, la durée de la respiration assistée, de l'intubation et du coma était significativement plus courte (40.2±12.5 h, 29.7±10.3 h, 24.4±9.6 hr) qu'avec l'alcalinisation (79.4±20.9 h; 54.2±12.8 h; 50.6±12.5 h; p <0.05). L'alcalinisation ne parvint pas à élever la clearance du phénobarbital (en moyenne 6.34 mL/min) beaucoup au-delà de la clearance endogène (4 mL/min) relatée dans la littérature (pas de groupe de contrôle).
- Chlorpropamide**
- Neuvonen et Karkkainen¹³ ont observé dans une étude randomisée en cross-over les effets de l'alcalinisation et de l'acidification de l'urine sur la pharmacocinétique du chlorpropamide. Deux groupes de volontaires sains ont reçu les deux traitements dans l'intervalle de 2 à 3 semaines. Chaque fois, ils ont reçu d'abord 250 mg de chlorpropamide per os. Pour l'alcalinisation, le bicarbonate de sodium a été administré 1 à 64 h après le chlorpropamide dans une dose menant à un pH urinaire entre 7.1 et 8.2. L'alcalinisation a réduit l'AUC₀₋₇₂, l'UAC₀₋₁ et le temps de demi-vie d'élimination (12.8±1.1 h vs. 49.7±7.4 (SEM) h) de manière significative par rapport aux sujets de contrôle (p <0.001), et elle a augmenté la clearance (104±13 mL/h vs. 363±22 mL/h.; p=0.001). L'élimination moyenne du chlorpropamide sur 72h a été significativement plus élevée dans le cas de l'alcalinisation (213±11 mg) que chez les sujets de contrôle (50.9±7.3 mg) ou dans le cas de l'acidification (3.5±0.52 mg; p <0.001).
- Herbicides chlorophénoxy**
- Dans un cas d'intoxication au 2,4-D et au mécoprop^{10,11}, la clearance rénale du 2,4-D (corr. pour flux urinaire) était directement proportionale au pH urinaire (r=0.99). Il fut estimé que la clearance se multipliait par cinq pour chaque augmentation d'une unité de pH. Les auteurs citent une clearance rénale moyenne corrigée de 0.28 mL/min pour un pH urinaire de 5.1-6.5 et de 9.6 mL/min pour un pH de 7.55-8.80. La clearance rénale non corrigée était de 0.14 mL/min pour un pH de 5.1 et de 63 mL/min pour un pH de 8.3. Le temps de demi-vie plasmatique avant l'alcalinisation était d'environ 219 h; à un pH urinaire >8.0 il était de 3.7 h. Une augmentation importante de la clearance du 2,4-D ne fut observée qu'à un pH urinaire de >7.5, et seulement avec une quantité d'urine d'environ 200 mL/h. La clearance maximale corrigée du 2,4-D de 63 mL/min demanderait, à un pH urinaire de 8.3, une quantité d'urine de 600 mL/min. Ceci se compare à l'hémodialyse (clearance 56.3-72.9 mL/min¹²); sans grande quantité d'urine, la clearance est cependant nettement plus faible que dans le cas de l'hémodialyse. La clearance rénale corrigée du mécoprop était également directement proportionale au pH urinaire (r=0.94). Il fut estimé que la clearance doublait pour chaque augmentation d'une unité de pH. Les auteurs citent une clearance rénale moyenne corrigée de 0.38 mL/min pour un pH urinaire de 5.1-6.5, et de 2.08 mL/min pour un pH de 7.55-8.80. Le temps de demi-vie plasmatique se réduit de 39h à 14h.

Trad. JPL 24-3-2003