

# Syndrome d'Alagille, lipoprotéine X et risque de pseudo-hyponatrémie

## *Alagille syndrome, lipoprotein X, and false hyponatremia*

Jennifer Guillerme

Hélène Girot

Muriel Quillard

Valéry Brunel

Service de biochimie générale, institut de biologie clinique, CHU de Rouen, France

Article reçu le 28 février 2019, accepté le 02 avril 2019

Nous avons lu avec grand intérêt l'article de Yacine Benabed paru récemment dans les *Annales de Biologie Clinique* [1]. Cet article expose les modalités diagnostiques et les particularités physiopathologiques du syndrome d'Alagille au travers d'un cas et souligne l'importance du biologiste médical pour la prise en charge de ces patients. Lors du descriptif du cas clinique, il est évoqué la présence d'une hyponatrémie sans précision de la technique utilisée. À la lecture de cet article, il nous paraît intéressant d'apporter un complément au point de vue du biologiste concernant l'interprétation de la natrémie dans des cas d'hypercholestérolémie pouvant être majeure comme dans le syndrome d'Alagille. Les biologistes médicaux ont souvent en mémoire les cas les plus fréquents d'interférences sur la mesure du sodium par potentiométrie indirecte que sont l'hypertriglycéridémie et l'hyperprotidémie. Cependant, il ne faut pas oublier les cas, plus rares, d'hypercholestérolémie. Au sein des laboratoires, la natrémie est très souvent mesurée par une méthode de potentiométrie indirecte qui a l'avantage d'être disponible sur des automates consolidés et d'être peu consommateur en termes de volume nécessaire d'échantillon. Cette technique est sensible à la variation du pourcentage de la phase lipidoprotéique du plasma (habituellement 7 %). En cas d'augmentation de cette phase, le résultat obtenu par potentiométrie indirecte sera impacté. On obtiendra une valeur faussement diminuée de la concentration de l'analyte dans l'eau plasmatique [2].

Dans le cadre du dosage du sodium plasmatique on parlera alors de pseudo-hyponatrémie. L'hypercholestérolémie très souvent majeure observée dans le syndrome d'Alagille s'accompagne de la présence d'une lipoprotéine-X faisant partie de cette phase lipidoprotéique [3]. Cette lipoprotéine-X est une lipoprotéine anormale composée de phospholipides (66 %), de cholestérol sous sa forme libre (22 %), d'albumine (6 %) et de triglycérides (6 %). Cette lipoprotéine-X peut être retrouvée dans diverses causes de cholestase qu'elles soient intra- ou extra-hépatiques. On la retrouve possiblement chez des patients recevant des lipides par voie parentérale et plus rarement en cas de déficit en lécithine-cholestérol-acyltransférase. Dans des conditions de cholestase, la lipoprotéine-X serait formée par un complexe lipoprotéique habituellement excrété dans la bile qui, refluant dans le plasma, s'associerait aux autres composés pour former la lipoprotéine-X. Ce mécanisme de formation pourrait être considéré comme une forme ancestrale de protection contre l'effet délétère du cholestérol libre en se liant à l'albumine [4]. Cette propriété physique est possiblement la raison de la bisalbuminémie observée dans le cas publié [1]. Récemment, une revue de la littérature sur les cas de pseudo-hyponatrémies dans un contexte d'hypercholestérolémie majeure, a relevé la présence systématique de la lipoprotéine-X quand une électrophorèse des lipoprotéines avait été effectuée (9 cas sur 9). Dans ce même article, le dosage du cholestérol total variait de 9,77 g/L à 40,91 g/L et retrouvait des pseudo-hyponatrémies allant de 101 mmol/L à 129 mmol/L. Parmi les 12 cas exposés, il n'y avait pas de syndrome d'Alagille. Les causes les plus représentées étaient la cirrhose, la cholestase médicamenteuse ou toxique et les réactions du greffon contre

Correspondance : V. Brunel  
<valery.brunel@chu-rouen.fr>

l'hôte dans des greffes de moelle [5]. Ces étiologies plus fréquentes que le syndrome d'Alagille peuvent être rencontrées par tout biologiste dans sa pratique quotidienne. Face aux pseudo-hyponatrémies par diminution du pourcentage en eau plasmatique, le docteur Zelmat recommande différentes conduites à tenir qui ne sont pas toutes applicables dans le cas de la lipoprotéine-X [2]. L'ultracentrifugation n'est pas applicable dans la plupart des laboratoires qui ne sont pas équipés de tel dispositif qui n'est pas adapté à la biologie de routine, notamment concernant le délai de rendu de résultat. La centrifugation « forte » (> 3 000 g) et prolongée, habituellement efficace sur les hypertriglycéridémies dues à des chylomicrons voire des VLDL, n'aura pas d'impact pour la lipoprotéine-X aux propriétés de sédimentation proche des LDL [4]. Les formules de correction (type Waugh) sont possiblement applicables aux hyperprotidémies et triglycéridémies et ne peuvent pas s'appliquer au cas de la lipoprotéine-X. Seule l'utilisation de la potentiométrie directe, disponible sur des analyseurs type gaz du sang, permettra d'obtenir une juste valeur. En effet, cette technique n'est pas impactée par la variation du pourcentage de la phase lipidoprotéique. En l'absence de disponibilité de cette technique au laboratoire un commentaire associé devra alerter le clinicien de la sous-évaluation de la natrémie [2] afin qu'il puisse prendre les décisions thérapeutiques adaptées [6]. En l'absence de potentiométrie directe au sein du laboratoire, la sous-évaluation peut également être objectivée au travers du trou osmolaire qui sera calculé par la différence entre osmolalité mesurée par cryoscopie et l'osmolalité calculée selon la formule suivante :  $2 \times ([\text{sodium}] + [\text{potassium}]) + \text{glucose} + \text{urée}$  ; l'ensemble des résultats étant exprimés en mmol/L. En l'absence d'analytes

osmotiquement actifs non dosés (exemple : éthanol, méthanol), la valeur du trou osmolaire ainsi calculé sera proche du double de la sous-évaluation du sodium. Nous avons exposé récemment cette approche dans un cas de pseudo-hyponatrémie dans le cadre d'un syndrome d'Alagille [7].

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article

### Références

1. Benabed Y, Chaillou E, Denis MC, Simard G, Reynier P, Homedan C. Le syndrome d'Alagille : à propos d'un cas. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018 ; 76 : 675-80.
2. Zelmat MS. Potentiométries directe et indirecte : différences précisées à travers un cas de maladie de Waldenström. *Ann Biol Clin (Paris)* 2015 ; 73 : 345-52.
3. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Yanai H, Fujisawa T, Kosugiyama K, et al. Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis : two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolisms. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 329-35.
4. Fellin R, Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019 ; 29 : 4-8.
5. Hussain I, Ahmad Z, Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia - a case report and review of the literature. *J Clin Lipidol* 2015 ; 9 : 260-4.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Hyponatraemia guideline development group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 170 : G1-47.
7. Girot H, Déhais M, Fraissinet F, Wils J, Brunel V. Atypical Pseudohyponatremia. *Clin Chem* 2018 ; 64 : 414-5.