

Dysnatrémies

J.-C. Orban, C. Ichai

Service de réanimation médicochirurgicale, faculté de médecine, hôpital Saint-Roch,
5, rue Pierre Dévoluy, 06006 Nice cedex 1, France
e-mail : ichai@unice.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'hydratation intracellulaire dépend de la tonicité plasmatique qui détermine le gradient osmotique transmembranaire.
- Les hypernatrémies sont toujours hypertoniques, alors que les hyponatrémies peuvent être iso-, hyper- ou hypotoniques.
- La première étape du diagnostic des hyponatrémies est d'identifier les hyponatrémies hypotoniques dites « vraies hyponatrémies ».
- Lors de variations de tonicité plasmatique, le cerveau met en jeu un système de régulation de volume cellulaire appelé osmorégulation cérébrale, qui permet d'atténuer les modifications de volume cérébral.
- L'encéphalopathie hyponatrémique est plus fréquente et plus sévère chez les femmes en période d'activité génitale, les petits enfants et en situation d'hypoxie.
- La cause la plus fréquente d'hyponatrémie normovolémique est le SIADH, celle d'hyponatrémie hypervolémique est l'insuffisance cardiaque congestive.
- Le traitement des hyponatrémies aiguës repose sur l'administration de sérum salé hypertonique en corrigeant la natrémie de 2 à 4 mmol · L⁻¹ en 2 à 4 heures. La correction des hyponatrémies chroniques doit être 2 fois plus lente.
- Le risque majeur du traitement des hyponatrémies est la survenue d'une myélinolyse centropontine.
- Les antagonistes de la vasopressine semblent devenir un traitement prometteur des hyponatrémies chroniques normovolémiques du SIADH et des hyponatrémies hypervolémiques de l'insuffisance cardiaque congestive.
- Les hypernatrémies se répartissent en hypernatrémies normo-, hypo- ou hypervolémiques selon leur étiologie.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES. DÉFINITIONS

Compartiments hydriques de l'organisme

L'eau totale de l'organisme représente 50 à 70 % du poids corporel chez l'adulte. Elle se répartit en 2 secteurs principaux [1] [2] [3] :

- le *volume intracellulaire* (VIC) représente 2/3 de l'eau totale (40 à 50 % du poids du corps). Il est riche en potassium et pauvre en sodium ;
- le *volume extracellulaire* (VEC) représente 20 à 25 % du poids du corps comprenant 2 sous-secteurs : l'un plasmatique (volémie circulante), riche en sodium et en protéines qui représente 5 % du poids corporel ; l'autre interstitiel dont la composition hydroélectrolytique est proche de celle du plasma en dehors de sa grande pauvreté en protéines.

La membrane cellulaire est une membrane semi-perméable de sorte que les mouvements d'eau entre VEC et VIC dépendent du gradient osmotique transmembranaire. Le passage d'eau entre secteurs plasmatique et interstitiel à travers la paroi capillaire dépend du gradient de pression transmurale.

Osmolarités et tonicité plasmatiques

L'osmolarité plasmatique (OsmP) se définit comme la concentration de particules osmotiques (osmoles) contenues dans un litre de plasma (mosm/L). L'osmolalité plasmatique est la concentration de substances osmotiques par kilogramme d'eau plasmatique (mosm/kg). En pratique, ces deux termes sont généralement confondus car peu différents. Les mouvements d'eau transmembranaires sont passifs obéissant aux lois de l'osmose, donc du gradient osmotique. Les substances osmotiques sont de deux types :

- *passifs et libres pour les substances « diffusibles »* : ce sont les osmoles inactives représentées principalement par l'urée, le méthanol, l'éthanol et l'éthylène-glycol. Du fait de leur répartition égale entre secteurs extra- et intracellulaire, elles n'entraînent pas de gradient osmotique transmembranaire, donc pas de mouvement d'eau entre ces deux secteurs ;

- *actifs nécessitant de l'énergie pour les substances « non diffusibles »* : ce sont les osmoles actives, c'est-à-dire essentiellement sodium, glucose, mannitol et glycérol qui sont surtout extracellulaires et le potassium qui est surtout intracellulaire. Toute modification de leur concentration dans un des 2 secteurs détermine un gradient osmotique transmembranaire, donc son corollaire un mouvement d'eau à travers la membrane cellulaire du compartiment le plus dilué vers le plus concentré.

Selon le type d'osmole considéré, on définit plusieurs OsmP [3] [4] [5] [6] [7] [8] :

- l'*OsmP calculée* est la somme de toutes les osmoles plasmatiques actives et inactives dosées en routine par l'ionogramme sanguin. Elle est calculée par la formule :

$$\text{OsmPc (mosm/L)} = [(\text{natrémie} \times 2) + \text{glycémie} + \text{urée}] \text{ (mmol/L)} = 280\text{-}295 \text{ mosm/L}$$

- la *tonicité plasmatique* est la somme des seules osmoles actives dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc calculée sans tenir compte de l'urée, par la formule :

$$[(\text{natrémie} \times 2) + \text{glycémie}] \text{ (mmol/L)} = 275\text{-}290 \text{ mosm/L}$$

- l'*OsmP mesurée (OsmPm)* est déterminée par le delta cryoscopique. Elle mesure toutes les substances osmotiques actives et inactives présentes dans le plasma, y compris celles qui ne sont pas dosées par l'ionogramme sanguin. Elle est donc toujours supérieure à l'OsmPc. Cette différence entre OsmPm et OsmPc s'appelle trou osmotique (TO) (normale < 10 mosm/L).

Régulation de la balance hydrique

Malgré de nombreuses variations des entrées et des sorties journalières d'eau, le volume et la composition électrolytique de l'organisme sont maintenus dans des valeurs quasi constantes. L'équilibre de cette balance est contrôlé par un bilan hydrique nul, de façon à éviter toute variation de tonicité plasmatique. La régulation de cette balance est donc le moyen de contrôle du volume intracellulaire de l'organisme. Il faut la distinguer de la *régulation de la balance sodée* qui contrôle le pool sodé total de l'organisme, donc le volume extracellulaire. La régulation de la balance hydrique est assurée par deux mécanismes principaux : l'hormone antidiurétique et la soif [2] [6] [7] [9].

Hormone antidiurétique (ADH) ou arginine vasopressine (AVP)

L'ADH est stockée et libérée sous forme active dans l'hypophyse postérieure. Elle active différents types de récepteurs dont les sites sont variables. Au niveau rénal, elle active les récepteurs V2 (V2R) localisés au niveau de la membrane basolatérale des cellules du tube collecteur permettant l'insertion des canaux à eau aquaporine (AQP) [10] [11]. L'activation de V2R au niveau basal induit la formation d'AMPC et l'insertion des AQP3 au niveau luminal des cellules. L'effet renal terminal principal de l'ADH est d'augmenter la perméabilité à l'eau au niveau du tube collecteur, donc de diminuer les pertes hydriques en concentrant les urines, conduisant à une négativation de la clairance rénale de l'eau libre. L'AVP stimule également les récepteurs V1a localisés principalement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux et dont l'activation aboutit à une vasoconstriction. Les récepteurs V1b (V3) de l'hypophyse antérieure activent la sécrétion d'ACTH. La sécrétion d'AVP dépend de différents stimuli :

- la *stimulus osmotique* est le plus important et le plus sensible. Toute hypotonie plasmatique inhibe la sécrétion d'ADH et toute hypertonie plasmatique la stimule. Pour une tonicité plasmatique entre 280-295 mosm · L⁻¹, la quantité d'ADH libérée est linéairement corrélée à l'élévation de la tonicité plasmatique. Au

delà de $295 \text{ mosm} \cdot \text{L}^{-1}$, malgré l'augmentation d'ADH, les capacités de rétention d'eau par le rein ont atteint leur maximum ($1200 \text{ mosm} \cdot \text{L}^{-1}$) ;

- les *stimuli non osmotiques* : l'hypovolémie efficace et l'hypotension artérielle stimulent la sécrétion d'ADH par l'intermédiaire de volo- et barorécepteurs. Ces récepteurs sont moins sensibles que les osmorécepteurs. Les autres stimuli non osmotiques sont les nausées-vomissements, la douleur, l'hypoxie, le stress, les morphiniques.

Soif

La soif contrôle la balance hydrique par les apports exogènes d'eau [4] [5] [6] [12]. Il s'agit d'une sensation déclenchée par mécanisme réflexe : hypertonie plasmatique et hypovolémie efficace et hypotension artérielle. Contrairement à l'ADH, la sensation de soif n'a pas de seuil maximum de stimulation, mais elle apparaît à partir d'un seuil d'OsmP d'environ $290\text{-}295 \text{ mosm} \cdot \text{L}^{-1}$.

RÉGULATION DU VOLUME CELLULAIRE OU OSMORÉGULATION CÉRÉBRALE

Les variations de tonicité plasmatique sont particulièrement préoccupantes au niveau cérébral dont les modifications brutales de volume sont mal tolérées. En cas d'hypotonie plasmatique, l'œdème cérébral conduit à une hypertension intracrânienne. En cas d'hypertonie plasmatique, il existe une déshydratation intracérébrale avec risque d'hémorragie intracérébrale. Ces modifications de volume intracérébral sont responsables des manifestations cliniques neurologiques et de la menace vitale. Mais le cerveau possède un moyen de lutte actif appelé « osmorégulation cérébrale » ou « régulation du volume cellulaire cérébral », qui lui permet de minimiser ces variations de volume [4] [5] [13] [14] [15]. Ce processus fait appel à une modulation du contenu intracérébral en substances osmotiques actives ou molécules osmoprotectrices et qui sont de deux types :

- inorganiques : ce sont des électrolytes (Na, K, Cl) ;
- organiques : ce sont les osmoles idiogéniques qui appartiennent à trois grandes familles actuellement identifiées, les acides aminés, les polyols et les triéthylamines.

En situation d'hypotonie plasmatique, le contenu intracérébral en osmoles protectrices diminue, de sorte que le gradient osmotique transmembranaire et donc l'œdème cérébral diminuent [4] [5] [14] [15]. L'efficacité de ce mécanisme dépend surtout de la rapidité d'installation et de la durée de l'hypotonie plasmatique. Durant les premières heures, l'osmorégulation cérébrale se fait par diminution du contenu intracérébral en électrolytes, mais l'adaptation de volume reste incomplète. Ainsi l'œdème cérébral apparaît, mais il est moins important que si l'osmorégulation n'existait pas. Face à une hypotonie plasmatique qui s'installe lentement, l'osmorégulation se fait principalement par diminution du contenu intracérébral en osmoles idiogéniques. Ce mécanisme d'osmorégulation est plus lent mais plus complet que le précédent, de sorte que l'œdème cérébral est quasi inexistant. La normalisation de la tonicité cérébrale, c'est-à-dire du contenu intracérébral en osmoles protectrices est toujours retardée par rapport à la normalisation par traitement actif de la tonicité plasmatique. En cas d'hypertonie plasmatique, l'osmorégulation cérébrale fonctionne sur le même modèle mais en sens inverse (enrichissement cérébral en osmoles actives). L'efficacité de l'osmorégulation cérébrale est affectée par certains facteurs tels que l'hypoxie, l'hypoperfusion cérébrale et aussi le sexe féminin en période d'activité génitale [2] [6] [16] [17] [18].

Des données physiopathologiques récentes permettent de préciser les mécanismes de régulation du volume cellulaire [11] [14] [15]. Celle-ci se fait en 4 étapes successives. La première repose sur la détection de variation de volume cellulaire par un capteur transmembranaire. La nature précise de ces « osmorécepteurs » ainsi que leur mécanisme d'activation, restent encore mal connus. Les données expérimentales supportent le rôle de trois candidats potentiels que sont les récepteurs thyrosine kinase, récepteurs canal transitoire et l'intégrine. La deuxième étape consiste à transmettre l'information par une cascade de signalisation appelée « osmotransduction ». Ces voies de signalisation sont en cours d'identification. Elles pourraient faire intervenir l'activation du calcium intracellulaire, des protéines thyrosines kinases, des MAP-kinases, des phospholipases et des radicaux libres. L'osmotransduction doit

aboutir à la troisième étape qui régit les mouvements d'osmolytes entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. En cas d'hypotonie plasmatique, il s'agira d'une extrusion d'osmolytes de la cellule. Les 2 électrolytes concernés par ce phénomène sont le potassium et le chlore. Ces flux transmembranaires de K et Cl induits par des variations de tonicité se font par de canaux spécifiques et distincts. Un seul type de canal Cl serait impliqué, alors que différents canaux K participeraient à la régulation du volume cellulaire. L'extrusion plus tardive d'osmolytes organiques pourrait faire appel à ces mêmes canaux. Parmi eux, des études récentes supportent le rôle prévalent du myoinositol au niveau du cerveau humain [15]. Enfin, la cellule doit retrouver son volume initial et arrêter ces échanges grâce à une mémorisation de ce volume.

HYPONATRÉMIES

Épidémiologie

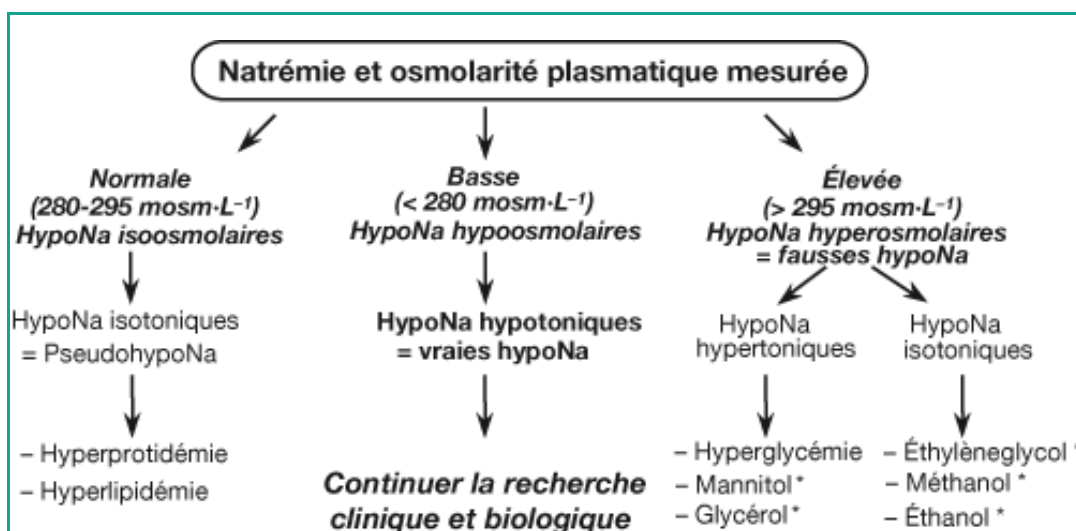
L'hyponatrémie est le trouble hydroélectrolytique le plus fréquent [19]. Hoorn et al. [20] ont montré que 30 % des patients tout venant hospitalisés présentaient au moins un épisode d'hyponatrémie, dont 3 % étaient sévères ($< 125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Les facteurs en cause les plus souvent rencontrés sont : l'administration de thiazidiques, d'analogues de l'AVP, la chirurgie, et la perfusion de solutés hypotoniques. Au sein des hyponatrémies sévères, 36 % étaient symptomatiques et seuls 20 % d'entre eux survivaient. Il a aussi été montré en réanimation que 42,6 % des patients présentaient une hyponatrémie soit à l'admission, soit lors de leur séjour en réanimation [16]. Ces hyponatrémies étaient sévères dans 6,2 % des cas. Dans une étude rétrospective menée sur cinq ans, Bennani et al. [21] ont montré que 13,7 % des patients admis en réanimation avaient une natrémie $< 130 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. L'analyse multivariée confirmait qu'une natrémie $< 125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ était un facteur indépendant de mortalité intrahospitalière

Diagnostic positif

L'hyponatrémie se définit par une valeur $< 136 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Elle n'est pas forcément le reflet d'une hypoosmolarité ou d'une hypotonie plasmatique, donc d'une hyperhydratation intracellulaire. Elle peut s'associer à une OsmP normale, élevée ou basse (figure 1) [2] [4] [6] [7] [8] [22].

Figure 1. Diagnostic positif des hyponatrémies.

* Situations dans lesquelles le trou osmotique (TO) est supérieur à 10 mosm/L.



· Les *hyponatrémies isoosmolaires* ou *pseudohyponatrémies* sont dues à la présence dans le plasma de quantités anormalement élevées de lipides ou protides et sont donc isoosmotiques et isotoniques. En pratique clinique elles sont peu sévères et ne s'observent que pour des hyperlipidémies ou des hyperprotidémies sévères. Dans ce cas, il n'existe aucun trouble de l'hydratation intracellulaire.

· Les *hyponatrémies hyperosmolaires* ou *fausses hyponatrémies* sont dues à l'accumulation dans le secteur plasmatique de substances osmotiques autres que le sodium. S'il s'agit de substances osmotiques actives telles que glucose, mannitol ou glycérol, l'hyponatrémie est hyperosmolaire et hypertonique et s'associe donc à une déshydratation intracellulaire. En cas d'accumulation de substances osmotiques

inactives (éthanol, méthanol ou éthylène glycol), l'hyponatrémie est hyperosmolaire mais isotonique et l'hydratation intracellulaire est normale. Dans le cas d'une hyperglycémie, il est possible de calculer la natrémie qu'aurait le patient si la glycémie était normale par la classique formule de Katz : $\text{Na}^+_{\text{c}} \text{ (mmol/L)} = (\text{Na}^+_{\text{labo}} + [\text{glycémie} \times 0,3]) \text{ (mmol/L)}$. Le diagnostic des autres hyponatrémies hyperosmolaires est facilement évoqué par le contexte et confirmé par l'existence d'un TO élevé.

· Les *hyponatrémies hypoosmolaires* ou *vraies hyponatrémies* sont toujours hypotoniques ($\leq 270 \text{ mosm} \cdot \text{L}^{-1}$) et donc s'associent à une hyperhydratation intracellulaire. Il existe 3 mécanismes d'apparition de ces d'hyponatrémies qui induisent différentes modifications du VEC [2] [4] [6] [7] [8] :

- les hyponatrémies hypotoniques à VEC normal ou normovolémiques sont dues à une inflation hydrique sans modification du capital sodé ;
- les hyponatrémies hypotoniques à VEC diminué ou hypovolémiques sont dues à des pertes hydrique et sodé, mais le déficit en sel excède celui en eau. L'hypovolémie qui stimule la sécrétion d'ADH associée à un apport exogène d'eau contribue à aggraver l'hyponatrémie ;
- les hyponatrémies hypotoniques à VEC augmenté ou hypervolémiques sont dues à une rétention d'eau et de sel, prédominant sur l'eau.

Diagnostic de gravité des hyponatrémies hypotoniques

La gravité des vraies hyponatrémies est liée à la sévérité de l'encéphalopathie hyponatrémique et aux risques induits par sa correction trop rapide. Classiquement, l'encéphalopathie hyponatrémique est corrélée à l'importance de l'œdème cérébral, donc de l'efficacité de l'osmorégulation cérébrale. Cette dernière est largement conditionnée par la rapidité d'installation de l'hyponatrémie. Plus la baisse de la natrémie est rapide, plus les complications neurologiques et le nombre de décès sont élevés [2] [4] [6] [8] [22]. Pour ces raisons, on distingue encore les hyponatrémies aiguës installées en moins de 48 heures qui sont symptomatiques du fait de la présence d'un œdème variable, des hyponatrémies chroniques qui sont classiquement asymptomatiques. Des données récentes soulignent le rôle d'autres facteurs que la rapidité d'installation du trouble dans la survenue de l'encéphalopathie [17]. L'influence du sexe n'est plus discutée, la morbi-mortalité des hyponatrémies étant plus importante chez les femmes en période d'activité génitale et les petits enfants. Chez la femme, le risque de survenue d'encéphalopathie hyponatrémique est multiplié par 28 par rapport aux hommes. Plus de 80 % des lésions histologiques cérébrales sont observées chez la femme. L'hypoxie est la baisse du débit sanguin cérébral semblent également jouer un rôle fondamental. Certaines études ont montré que l'hypoxie était présente chez 96 % des patients avec lésions cérébrales alors qu'une thérapeutique inappropriée n'est mise en cause que dans moins de 4 % des cas. La littérature récente montre que les manifestations cliniques des dysnatrémies en relation avec l'encéphalopathie hyponatrémique pourraient trouver d'autres raisons que le simple œdème cérébral [14]. Ainsi, l'hypotonie plasmatique pourrait activer l'exocytose présynaptique de certains neurotransmetteurs, tels que le glutamate, et induire des modifications du niveau d'excitabilité cérébral.

L'encéphalopathie hyponatrémique se traduit par des manifestations neurologiques non spécifiques. Les premiers symptômes incluent asthénie, nausées-vomissements, céphalées, fatigue et crampes musculaires et agitation. À un stade plus avancé, surviennent stupeur, obnubilation, puis coma avec mouvements de décortication et décérébration, convulsions, manifestations neurovégétatives et mydriase bilatérale [2] [4] [6] [7] [17] [22]. Le scanner cérébral peut être utile pour préciser la gravité de l'œdème cérébral.

Les hyponatrémies chroniques sont classiquement considérées comme asymptomatiques. Néanmoins, des études récentes montrent que ces dernières contribuent largement à altérer les capacités psychomotrices des patients, en particulier chez les sujets âgés [23].

Diagnostic étiologique des vraies hyponatrémies

L'approche diagnostique étiologique débute par un interrogatoire et un examen clinique soigneux. Après évaluation du statut neurologique, le diagnostic étiologique repose sur l'évaluation du VEC qui peut être normal augmenté ou diminué (tableau 1) [2] [4] [7] [8] [22].

Tableau I. Principales causes des hyponatrémies hypotoniques en fonction du volume extracellulaire.

Avec VEC normal (capital sodé normal)	Avec VEC augmenté (capital sodé augmenté) Rétention d'eau et de sel prédominant sur l'eau	Avec VEC diminué (capital sodé diminué) Perte d'eau et de sel prédominant sur le sel
<p>Rétention d'eau</p> <p>Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potomanie - Endocrinopathies : insuffisances surrénaliennes, hypothyroïdies - Thiazidiques 	<p><i>Natriurèse > 20 mmol · L⁻¹ :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale aiguë oligurique - Iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques <p><i>Natriurèse < 20 mmol · L⁻¹ :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - États œdémateux : insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique - Iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques - Dénutrition grave - Grossesse 	<p><i>Natriurèse > 20 mmol · L⁻¹ :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques (thiazidiques) - <i>Cerebral salt wasting syndrome</i> - Insuffisance surrénalienne - Néphropathie par perte de sel <p><i>Natriurèse < 20 mmol · L⁻¹ :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertes gastro-intestinales : vomissements, diarrhée - Pertes cutanées

Hyponatrémies hypotoniques à volume extracellulaire normal

Ce sont les plus fréquentes chez les patients hospitalisés [19] [20] [21] [22]. La concentration des urines est inappropriée par rapport au degré d'hypotonie plasmatique, caractérisée par une osmolarité urinaire (OsmU) < 100 mosm · L⁻¹ : ce sont les situations d'antidiurèse anormale [2] [4]. Parmi ces hyponatrémies, la cause la plus fréquente est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ou SIADH, puis viennent les anomalies endocriniennes et la potomanie (tableau I).

Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

Les critères diagnostiques du SIADH sont classiquement classés en 2 types [2] [4] [6] [22] [24] :

- *critères absolus ou essentiels* : 1) hyponatrémie hypotonique (tonicité plasmatique < 270-275 mosm · L⁻¹) ; 2) antidiurèse anormale, c'est-à-dire concentration urinaire inappropriée par rapport à la tonicité plasmatique (OsmU < 100 mosm · L⁻¹) ; 3) volémie normale (exclusion d'une hypovolémie et d'une hypervolémie clinique) ; 4) absence d'autres causes d'hypotonie plasmatique à VEC normal (fonction surrénalienne, thyroïdienne et rénale normales) ; 5) pas de prise de diurétiques ;

- *critères relatifs* : 1) correction partielle de l'hyponatrémie par simple restriction hydrique ; 2) absence de réponse normale à la charge en eau ; 3) natriurèse élevée (>20-30 mmol · L⁻¹).

L'explication simpliste d'une hyponatrémie pure de dilution au cours du SIADH est remise en question car elle ne permet pas d'expliquer le maintien d'un VEC constant. Des données récentes montrent que l'antidiurèse initiale va induire une rétention d'eau qui va augmenter à la fois le VIC mais aussi le VEC en proportion [9]. Lorsque le phénomène se poursuit, tous les mécanismes de régulation de volume intra-, comme extracellulaire, se mettent en route. Ainsi, le VIC rediminue du fait de l'extrusion cellulaire de K, Cl et des osmolytes. Le VEC va également se réguler grâce à une stimulation de la diurèse et l'activation des facteurs natriurétiques. Cette régulation est appelée « échappement rénal de l'antidiurèse », qui se traduit par une réaugmentation de la diurèse et une baisse de l'osmolarité urinaire malgré la persistance de concentrations plasmatiques élevée d'ADH [25]. Le mécanisme en jeu serait une diminution du nombre des AQP2 au niveau des tubules collecteurs secondaire à une *down regulation* transcriptionnel. Ainsi, on parle de nos jours de syndrome d'antidiurèse inappropriée ou SIAD, dont le diagnostic reste un diagnostic d'élimination avec les classiques critères observés en l'absence de toute stimulation non osmotique d'ADH [24].

La mesure du taux plasmatique d'AVP permet de distinguer 4 types de SIAD, mis en évidence lors d'une stimulation osmotique : 1) type A = sécrétion erratique d'AVP ; 2) type B = taux basal d'AVP légèrement élevé augmentant normalement lors d'une hyperosmolarité (leak) ; 3) type C = baisse du seuil de stimulation osmotique d'AVP (reset osmostat) ; 4) type D = sécrétion basse d'AVP mais activation anormale des V2R due à une mutation génétique et appelé le « syndrome néphrogénique d'antidiurèse inappropriée ».

Les principales causes de SIAD sont représentées dans le [tableau II](#). En anesthésie-réanimation, il est

fréquemment évoqué aux cours des pathologies pulmonaires, neurologiques et la période postopératoire. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont le chlorpropamide (Diabinèse®) et les thiazidiques.

Tableau II. Principales causes du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

<p><i>Lésions du système nerveux central</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Infectieuse (bactérienne, virale, fongique, tuberculeuse) : encéphalite, méningite, abcès- Traumatisme crânien : hématome extra-, sous-dural, œdème cérébral- Tumeur cérébrale primitive ou secondaire- Thrombose du sinus caveux- Atrophie cérébrale, hydrocéphalie- Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie post-anoxique- Neuropathie périphérique et syndrome de Guillain-Barré- Porphyrie aiguë, sclérose multiple- Délirium tremens <p><i>Lésions pleuropulmonaires</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Cancer anaplasique à petites cellules, mésothéliome- Infection (bactérienne, virale, fongique, tuberculeuse)- Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte- Ventilation artificielle en pression positive, BPCO- Asthme, pneumothorax <p><i>Lésions néoplasiques</i></p> <p>Poumon, tube digestif, pancréas, arbre urinaire, thymus, mésothéliome, larynx, pharynx, langue</p> <p><i>Autres</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement par ocytocine, desmopressine, chlorpropamide, carbamazépine, IMAO, antimitotiques, neuroleptiques, amitriptyline, tolbutamide, antidépresseurs, ecstasy- Postopératoire, SIDA, sevrage d'alcool, idiopathique- Exercice prolongé

Le SIADH doit être distingué d'une autre cause d'hyponatrémie hypotonique : le *cerebral salt wasting* (CSW) ou syndrome de perte de sel qui est dû à une fuite rénale de sodium et s'observe dans le contexte des pathologies cérébrales. Contrairement au SIADH, le CSW s'accompagne d'une hyponatrémie hypovolémique [8].

Potomanie ou polydipsie psychotique

Elle est présente chez 60 % des patients psychiatriques au long cours souffrant de schizophrénie ou de psychose aiguë. Ces mécanismes de survenue sont mal expliqués : absorption massive et rapide d'eau débordant temporairement les capacités rénales, sécrétion inappropriée d'ADH, sensibilité rénale accrue à l'ADH [2] [4] [6] [7] [8].

Maladies endocriniennes

L'hyponatrémie peut se rencontrer au cours des atteintes des surrénales et de la thyroïde [4] [6] [7] [8] [22]. Ces atteintes ont en commun une altération de l'excrétion rénale d'eau libre, défaut de réabsorption proximal ou distal.

Exercice ou « exercise-associated hyponatremia » (EAH)

Parmi les causes plus récentes d'hyponatrémie, l'exercice et tout particulièrement le marathon est devenu un grand classique [26] [27]. L'hyponatrémie est induite par une sécrétion non osmotique d'AVP et aggravée par une sudation profuse associée à une absorption importante de liquide hypotonique. Les athlètes qui développent une EAH prennent du poids pendant l'exercice. Les facteurs de risque sont : le faible IMC, l'effort de plus de 4 heures, l'absorption de liquides hypotoniques, une élévation de la diurèse, le sexe féminin et la prise d'AINS. La douleur, les nausées-vomissements peuvent participer à la stimulation non osmotique d'AVP. Il a été aussi montré que la déplétion glycolipidique musculaire induisait une libération d'IL6 qui stimule la sécrétion d'AVP.

Hyponatrémies à volume extracellulaire augmenté

Les mécanismes physiopathologiques de ces hyponatrémies sont complexes [28] [29] [30]. Ils ont été particulièrement étudiés au cours de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC). L'hyponatrémie résulte principalement d'une stimulation non osmotique d'AVP à partir de barorécepteurs vasculaires et cardiaques. L'activation du système sympathique en rapport avec le bas débit, stimule également le rénine-angiotensine-aldostérone, l'ensemble ayant pour effet de maintenir une pression artérielle et une rétention hydrosodée rénale. La sécrétion d'AVP ne fait qu'aggraver l'insuffisance cardiaque. En stimulant les V1R, elle accroît la postcharge et aggrave le remodelage cardiaque. En stimulant les V2R, elle augmente la rétention hydrosodée et donc la précharge. La prise de diurétiques, en particulier de

thiazidiques accroît le risque d'hyponatrémie au cours de l'ICC, préférentiellement chez la femme âgée. Dans la majorité des cas, l'hyponatrémie s'installe progressivement et les signes neurologiques sont absents. L'inflation hydrosodée interstitielle est cliniquement apparente sous forme d'œdèmes. Le diagnostic étiologique des hyponatrémies à VEC augmenté repose surtout sur le contexte. Normalement la natriurèse est basse du fait de l'hyperaldostéronisme secondaire, mais il est souvent ininterprétable du fait de la prise de diurétiques. Les causes de ces hyponatrémies sont représentées essentiellement par la décompensation œdémato-ascitique de l'insuffisance cardiaque sévère et de la cirrhose (*tableau I*). Elles peuvent aussi s'observer au cours de l'insuffisance rénale aiguë oligurique à la faveur de perfusions trop abondantes et dans le syndrome néphrotique.

Hyponatrémies à volume extracellulaire diminué

Les patients présentent des signes d'hypovolémie efficace tels qu'hypotension orthostatique, tachycardie puis chute de la pression artérielle, oligurie et baisse de la pression veineuse centrale, associés à ceux d'une hyperhydratation intracellulaire. Cependant, il n'existe aucun signe clinique, sensible et spécifique. Sur le plan biologique, à l'hyponatrémie hypotonique s'associe une insuffisance rénale fonctionnelle témoin de l'hypovolémie. La natriurèse est fonction de l'étiologie, $> 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ lorsque les pertes hydrosodées sont d'origine rénale et $< 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ lorsque ces pertes sont extrarénales. Les causes des ces hyponatrémies sont résumées dans le *tableau I*. Elles se rencontrent dans les situations d'hypovolémie par pertes hydrosodées gastro-intestinales ou cutanées, anormalement abondantes et souvent compensées par des liquides hypotoniques. Les hyponatrémies par pertes urinaires de sel s'observent lors d'un traitement par diurétiques [6] [20] [21] [22] [28] [30] thiazidiques ou plus rarement diurétiques de l'anse, au cours des tubulopathies avec perte de sel ou dans la maladie d'Addison ou encore au cours du CSW syndrome

Diagnostics particuliers

Hyponatrémies postopératoires

La période postopératoire représente la troisième cause d'hyponatrémie hospitalière (10 % des cas) [1] [2] [6] [16] [18] [20], avec une prédominance pour le sexe féminin en période d'activité génitale et les enfants.

Hyponatrémies induites par les traitements diurétiques

Les thiazidiques représentent la cause la plus fréquente d'hyponatrémie sévère médicamenteuse. Ces hyponatrémies surviennent préférentiellement chez des femmes âgées, de petites tailles, traitées pour hypertension artérielle [6]. L'hyponatrémie peut se développer en quelques heures et s'accompagne souvent d'une hypokaliémie sévère. Elle est réversible dans les 2 à 5 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Les diurétiques de l'anse sont moins fréquemment mis en cause et l'hyponatrémie a une gravité moindre.

Hyponatrémies au cours du sida

L'hyponatrémie est retrouvée chez 30 à 56 % des patients atteints du sida [2] [8]. Les trois principales causes sont la présence d'un SIADH, l'existence d'une hypovolémie par diarrhée profuse ou plus rarement secondaire à une insuffisance surrénale.

Traitement des hyponatrémies hypotoniques

Le traitement des hyponatrémies hypotoniques doit toujours s'accompagner d'un traitement étiologique. Le traitement spécifique de l'hyponatrémie hypotonique est délicat puisqu'il faut mettre en balance les risques de l'hypotonie plasmatique avec ceux du traitement qui peut être tout aussi dangereux. La conduite thérapeutique dépend donc de la gravité du tableau neurologique, ainsi que les éventuels facteurs de risque de complications [2] [4] [8] [22]. Un traitement trop tardif et/ou trop lent favorise la survenue d'un œdème cérébral aggravé par certains facteurs de risque. Au contraire, un traitement trop rapide peut entraîner le développement d'une myélinolyse centropontine qui est aussi favorisée par certains facteurs (*tableau III*).

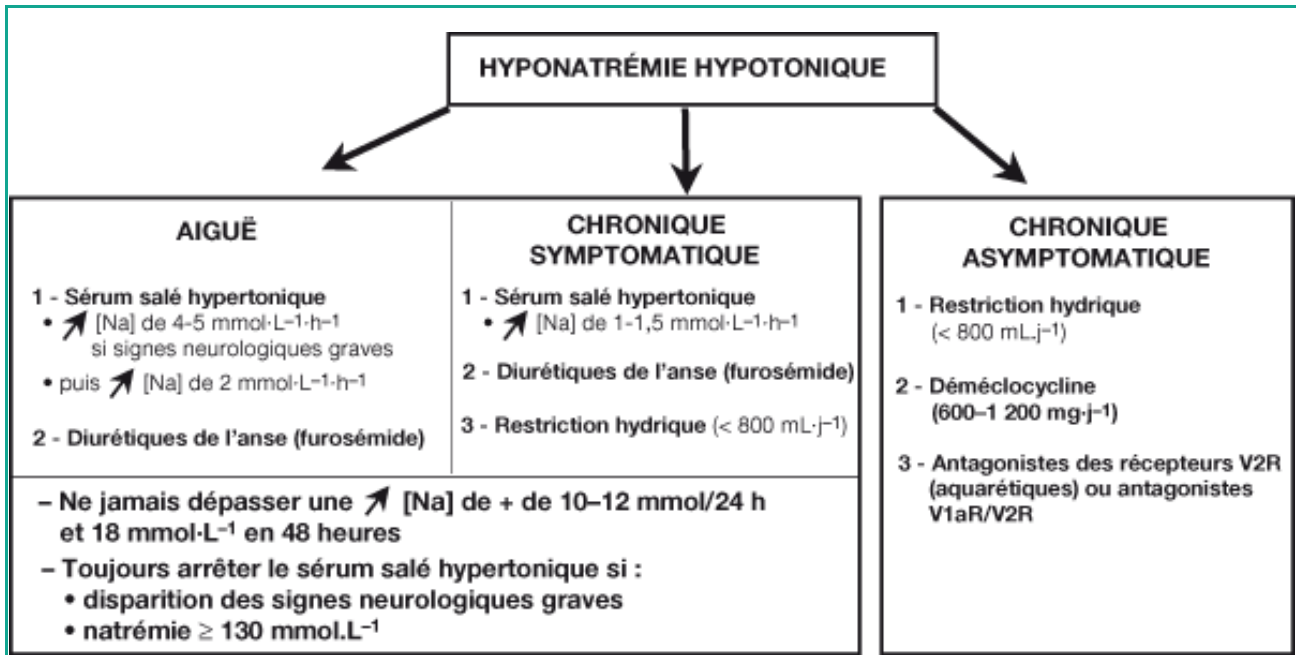
Tableau III. Facteurs de risque de survenue de

complications neurologiques au cours des hyponatrémies hypotoniques.

- Cedème cérébral aigu*
 Femme en période d'activité génitale et/ou en période postopératoire
 Femme âgée sous thazidiques
 Enfant
 Patients psychiatriques polydipsiques
 Hypoxie
- Myélinolyse centropontine*
 Alcoolisme
 Dénutrition
 Patients brûlés
 Hypokaliémie

Traitement conventionnel de l'hypotonie plasmatique (figure 2)

Figure 2. Principes thérapeutiques des hyponatrémies hypotoniques.



Les hyponatrémies aiguës et chroniques symptomatiques doivent faire appel à un traitement rapide et actif par sérum salé hypertonique pour éviter l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne [2] [4] [6] [7] [8] [22]. Leur correction se fait en deux temps avec une surveillance en unité de soins intensifs ou réanimation. Initialement, l'élévation de la natrémie doit atteindre 4-5 mmol · L⁻¹ · h⁻¹ jusqu'à disparition des signes neurologiques menaçants, puis 1 à 2 mmol · L⁻¹ · h⁻¹. Le plus pragmatique est d'exprimer l'élévation de natrémie sur des périodes plutôt qu'une moyenne par heure. Ainsi, il est recommandé de ne pas dépasser plus de 2 à 4 mmol en 2 à 4 heures, 10 à 12 mmol après 24 heures et 18 mmol · L⁻¹ après 48 heures de traitement. Dans tous les cas le traitement est stoppé dès que la natrémie atteint 130 mmol · L⁻¹. L'intubation orotrachéale, la ventilation artificielle, le traitement antiépileptique et la recharge en potassium sont des traitements symptomatiques indispensables, ainsi qu'une surveillance clinique et biologique étroite (ionogramme sanguin toutes les 2 à 4 heures). Dans les hyponatrémies chroniques asymptomatiques, il n'existe aucune urgence et le traitement fait surtout appel à la restriction hydrique (< 500 mL · j⁻¹) et au traitement étiologique qui permettent une normalisation lente de la natrémie (< 1,5 mmol · L⁻¹ · h⁻¹) et donc limite le risque de survenue de myélinolyse centropontine.

Au cours du SIADH chronique, il est possible d'utiliser certains agents pharmaceutiques. Le lithium à la posologie de 900 à 1 200 mg/j reste peu utilisé du fait d'une marge thérapeutique étroite et de sa neurotoxicité. La déméclocycline en inhibant les effets de l'ADH au niveau rénal agit en 4 à 6 jours à la posologie de 300 à 1 200 mg/j. Bien qu'efficace, les effets secondaires sont nombreux (neurotoxicité, photosensibilisation, néphrotoxicité), et rendent le patient peu compliant au traitement. Le furosémide agit rapidement.

Myélinolyse centropontine

Les mécanismes physiopathologiques de la myélinomyse centropontine se précisent, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques [31] [32] [33]. Sur le plan anatomique, il s'agit de lésions histologiques de démyélinisation axonales localisées plus particulièrement au niveau pontique, mais qui peuvent atteindre d'autres territoires du cerveau. Pendant de nombreuses années, la survenue de myélinolyse centropontine a été attribuée exclusivement à une correction trop rapide de l'hyponatrémie. Sa fréquence dans les années 1990 atteignait près de 32 % des patients traités pour hyponatrémie. Néanmoins d'autres éléments semblent favoriser sa survenue : hypoxie, alcoolisme chronique, dénutrition, brûlures, hypokaliémie, autant de situations qui peuvent engendrer une myélinolyse centropontine sans hyponatrémie associée. Des données pathogéniques récentes supportent l'existence d'une altération de la barrière hématoencéphalique [33] [34].

Cliniquement, la myélinolyse centropontine survient classiquement après correction totale ou partielle d'une hyponatrémie et après un intervalle libre d'un à plusieurs jours. Ce syndrome se caractérise par une détérioration neurologique progressive : fluctuations du niveau de conscience, convulsions, mutisme akinétique, hypoventilation, hypotension, dans les formes sévères paralysie pseudo-bulbaire, dysphagie, dysarthrie, quadriparésie, au pire « locked-in syndrome ». Le plus souvent les malades évoluent vers un coma chronique ou le décès.

Le risque de survenue de myélinolyse centropontine est plus important dans les hyponatrémies chroniques. Son traitement doit être préventif. Il passe bien sûr par la prudence dans la rapidité de correction du trouble et donc le respect des règles précédemment citées. Deux nouveaux traitements pourraient faciliter la prévention de cette complication. L'administration préventive de dexaméthasone, par ses effets protecteurs sur la barrière hématoencéphalique, semble efficace. Ainsi, chez des rats soumis à une correction rapide d'une hyponatrémie sévère, l'administration de 2 injections de 2 mg/kg de dexaméthasone permettait après 5 jours la survie de tous les animaux, alors que 77 % des animaux contrôles mouraient [34]. L'évaluation de l'intégrité de la barrière hématoencéphalique par test du Bleu Evans confirmait dans cette étude l'effet protecteur de la dexaméthasone. Ces effets n'étaient observés que si la dexaméthasone était administrée dans les 6 heures qui suivaient la correction de l'hyponatrémie. Ces résultats nécessitent confirmation dans des études cliniques. Dans un autre modèle de SIAD avec hyponatrémie chronique sévère ($< 105 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), Silver et al. [35] ont comparé deux groupes de rats : un groupe contrôle avec correction rapide de la natrémie (normalisation en 4 heures) versus un groupe traité de la même façon avec administration complémentaire intraveineuse de myoinositol pendant les 24 heures de correction de l'hyponatrémie. Leurs résultats montrent qu'alors que le rythme de correction de la natrémie est identique, la survie au septième jour est de 11 % dans le groupe contrôle versus 87,5 % dans le groupe myoinositol ($p < 0,01$). Dans une deuxième partie de l'étude, les mêmes auteurs ont comparé les effets du myoinositol à ceux du mannitol sur les lésions histologiques de myélinolyse centropontine. Les rats traités par myoinositol avaient des lésions de démyélinisation moins importantes que ceux traités par mannitol. Le mécanisme précis de ces effets reste discuté : prévention de la baisse du volume intracellulaire, protection de la barrière hématoencéphalique, prévention de l'apoptose.

Traitement de l'hypovolémie et de l'hypermolémie

Les hyponatrémies hypotoniques hypovolémiques nécessitent l'apport de cristalloïdes ou de macromolécules pour corriger l'hypovolémie qui entretient la sécrétion d'ADH. Les hyponatrémies hypotoniques hypervolémiques sont celles dont le traitement est le plus délicat car il s'agit d'un trouble complexe associant hyperhydratation intracellulaire, hyperhydratation du secteur interstitiel et hypovolémie efficace. Il faut traiter la cause sous-jacente et associer plusieurs thérapeutiques dont les effets sont contradictoires. En dehors des formes aiguës rares traitées par apport de sel, la correction de l'hyperhydratation intracellulaire repose sur la seule restriction hydrique. La restriction sodée est le plus souvent nécessaire dans ce contexte pour éviter l'inflation interstitielle. Le remplissage vasculaire est également un des éléments clés du traitement pour lutter contre l'hypovolémie efficace qui entretient le trouble. Les salidiurétiques type furosémide en corrigeant l'hyponatrémie et l'inflation hydrosodée interstitielle représentent un moyen thérapeutique non négligeable.

Antagonistes des récepteurs à la vasopressine ou aquarétiques

Des antagonistes non peptidiques de l'AVP commencent à être commercialisés pour traiter les hyponatrémies normo- et hypervolémiques [9] [10] [11] [30] [36] [37] [38] [39]. Ces molécules forment le groupe des « vaptans ». Leur administration dépend de leur degré de sélectivité sur les récepteurs à l'AVP. Les antagonistes V1aR induisent une vasodilatation, ceux des V2R appelés « aquarétiques » entraînent une diurèse avec des urines diluées aboutissant finalement à une augmentation de la natrémie. Plusieurs études ont montré l'efficacité des antagonistes V2R pour corriger l'hyponatrémie des patients avec SIADH en toute sécurité. Leur administration aboutit à un accroissement de la diurèse associé à une baisse de l'osmolarité urinaire. Ces aquarétiques ont été récemment étudiés chez des patients présentant une hyponatrémie secondaire à un SIADH, une ICC ou une cirrhose. Ainsi, dans une étude multicentrique randomisée contrôlée, Gerbes et al. [40] ont traité 112 patients hyponatrémiques avec du lixivaptan (100 ou 200 mg per os). Leurs résultats montraient que ce traitement permettait une correction de l'hyponatrémie chez la majorité d'entre eux sans effet secondaire majeur. Par ailleurs, les patients présentant un SIADH répondaient plus rapidement au traitement que les insuffisants cardiaques ou cirrhotiques. Une autre étude récente a comparé les effets du tolvaptan (antagonistes V2R sélectif) administré pendant 30 jours oralement à la dose de 15 à 60 mg/j, à ceux d'un placebo chez des patients avec hyponatrémie normo- et hypervolémique [41]. Les patients du groupe tolvaptan ($n = 225$) voyaient leur natrémie se corriger dès le quatrième jour et pendant toute la durée du traitement alors que le groupe placebo restait hyponatrémique. Après sept jours d'arrêt du traitement, la natrémie revenait à son taux de départ. Peu d'effets secondaires étaient observés, les plus importants étant la soif, la bouche sèche et la polyurie.

L'antagoniste combiné V1aR/V2R (conivaptan) semble particulièrement adapté aux hyponatrémies hypervolémiques des ICC [36]. Une seule étude clinique a évalué les effets de 2 injections de conivaptan (10, 20 ou 40 mg) chez 142 patients avec hyponatrémie et ICC [42]. Leurs résultats montraient que ce traitement diminuait significativement la PCP et les pressions de l'OD, 3 et 6 heures après l'injection, sans modifier les autres paramètres hémodynamiques. Par ailleurs, les effets étaient dose-dépendants.

Tous les antagonistes de l'AVP gardent une efficacité lorsqu'ils sont administrés sur une période allant jusqu'à 60 jours [41]. En revanche, l'étude EVEREST n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité et la morbidité à long terme [43].

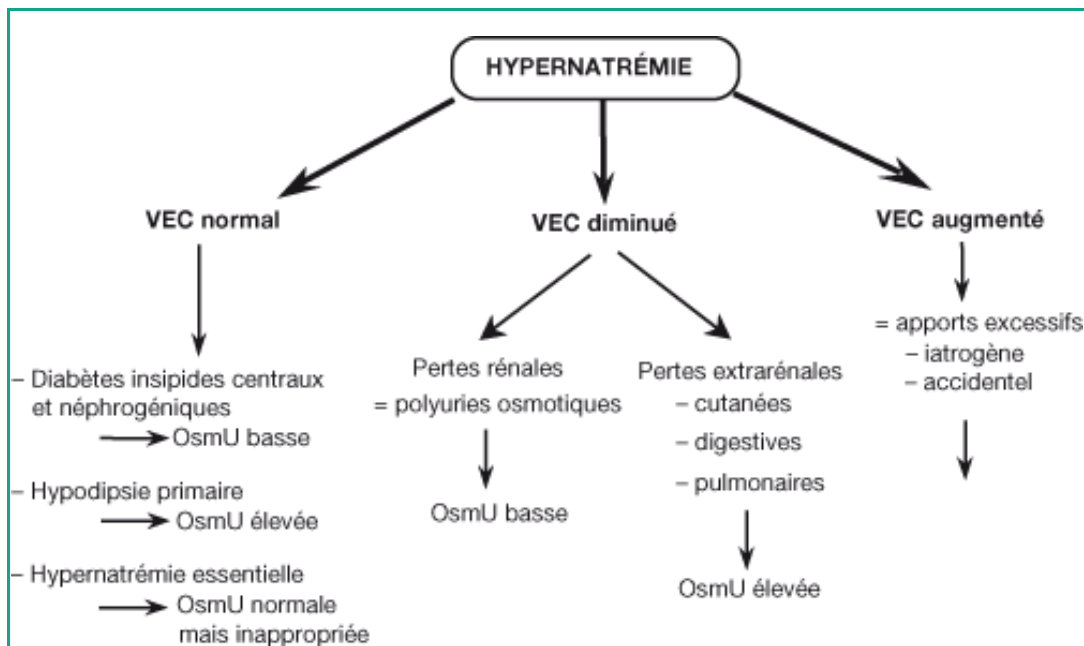
Au total, les dernières recommandations américaines de la FDA ont accepté l'utilisation préférentielle d'antagonistes combinés V1aR/V2R pour traiter les hyponatrémies normo- (SIADH) et hypervolémiques (ICC). Leur utilisation au cours de l'ICC permet d'éviter les effets délétères des diurétiques qui entraînent des pertes électrolytiques et aggravent les stimulations neurohormonales sympathique et du système rénine-angiotensine. Ainsi, dans les ICC chroniques, les aquarétiques pourraient apporter un réel bénéfice par rapport aux classiques diurétiques. Il est recommandé d'utiliser ces molécules sur des périodes courtes (4 jours) en intraveineux en milieu hospitalier avec un bolus de 20 mg en dose de charge sur 30 minutes, puis 20 mg/j à la seringue électrique. Si l'augmentation de la natrémie est insuffisante, la posologie peut être élevée à 40 mg. Le traitement sera arrêté si au contraire la correction de l'hyponatrémie est trop rapide. Les antagonistes sélectifs V2R semblent plutôt être destinés à l'avenir pour des traitements chroniques per os et pour les hyponatrémies des cirrhotiques. Aucun cas de myélinolyse centropontine suivant la correction d'une hyponatrémie par antagoniste de l'AVP n'est à ce jour décrit dans la littérature [39]. Mais il faut souligner qu'il s'agit le plus souvent d'hyponatrémies peu sévères et dont la rapidité de correction était maîtrisée. Ainsi, les règles de rapidité de correction des hyponatrémies restent les mêmes avec ces molécules. Il n'existe aucune indication de nos jours quant à l'utilisation des ces antagonistes seuls dans les hyponatrémies aiguës symptomatiques sans les associer à du sérum salé hypertonique. En théorie, les deux peuvent être administrés en même temps, mais des études complémentaires sont nécessaires. Il n'existe également aucune étude évaluant leurs effets lors d'administration prolongée.

HYPERNATRÉMIES

Mécanismes

L'hypernatrémie, définie par une valeur $> 145 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, entraîne toujours une hypertonie plasmatique et donc une déshydratation intracellulaire. Il existe 3 mécanismes d'apparition d'hypernatrémie qui induisent différentes modifications du VEC (figure 3) [1] [3] [5] [6] [44].

Figure 3. Diagnostic étiologique des hypernatrémies. VEC = volume extracellulaire ; OsmU = osmolarité urinaire.



Les *hypernatrémies* à VEC normal ou *normovolémiques* sont dues à des pertes en « eau pure ». Le capital sodé de l'organisme est conservé de sorte que le VEC est normal.

Les *hypernatrémies* à VEC diminué ou *hypovolémiques* sont dues à des pertes hypotoniques, de sorte que la déshydratation intracellulaire s'associe à une diminution notable du VEC.

Les *hypernatrémies* à VEC augmenté ou *hypervolémiques* sont dues à la rétention de sodium dans le secteur extracellulaire, ce qui entraîne à la fois une déshydratation intracellulaire et une hypervolémie.

Diagnostic de gravité des hypernatrémies

La gravité de l'hypernatrémie est essentiellement liée au retentissement du trouble sur le volume cérébral, donc à sa rapidité d'installation. Elle dépend aussi de certains facteurs qui sont susceptibles d'altérer l'osmorégulation cérébrale. Le diagnostic de gravité est avant tout clinique et repose sur la sévérité des signes de déshydratation intracellulaire, en particulier les signes neurologiques et d'hypovolémie circulante. L'interrogatoire précisant les antécédents, les prises médicamenteuses, la notion de maladies connues, ainsi que le contexte peuvent orienter le diagnostic entre hypernatrémie aiguë symptomatique (< 48 h) et chronique asymptomatique. Les signes de déshydratation intracellulaire sont les suivants [1] [5] [6] [22] [44] :

- la *soif* s'associe à une sécheresse des muqueuses. Mais ce signe peut être pris en défaut en cas d'hypodipsie ou de troubles de conscience ;
- la *perte de poids* permet d'estimer l'importance du déficit hydrique, mais le poids peut rester stable ou même s'élever lorsque l'hypertonie s'associe à une augmentation du VEC ;
- les *signes neurologiques* sont dominés par les troubles de conscience, allant de la simple obnubilation au coma profond. La sévérité des signes neurologiques dépend avant tout de l'importance de la déshydratation cérébrale. Elle est donc essentiellement liée à la rapidité d'installation de l'hypertonie plasmatique. Dans les hypernatrémies aiguës, les signes neurologiques apparaissent sous forme d'agitation et d'irritabilité. À un stade plus avancé, le tableau est dominé par une ataxie, un nystagmus, des tremblements des extrémités et des troubles de conscience à type d'obnubilation et stupeur. Puis le coma devient de plus en plus profond, associé à des crises tonico-cloniques et pouvant évoluer vers le décès. Les lésions anatomiques responsables des signes neurologiques peuvent être de type hémorragique par rupture des ponts vasculaires ou thrombotiques par hypercoagulabilité [1] ;
- les *autres signes* : la fièvre, la dyspnée ainsi qu'une rhabdomyolyse peuvent être observées, mais il est souvent difficile de savoir si elles sont cause ou conséquence du trouble. Les autres signes cliniques dépendent de l'état d'hydratation du VEC.

En fait aucun signe clinique n'est spécifique, de sorte que le diagnostic et le traitement sont souvent tardifs ce qui explique en partie la lourde mortalité et l'importance des séquelles d'autant qu'il existe souvent une pathologie sous-jacente associée [1] [5] [6].

Diagnostic étiologique des hypernatrémies (figure 3)

Hypernatrémies à VEC normal

Elles regroupent trois grandes causes.

- Les *diabètes insipides* [1] [5] [6] [44] : ils se manifestent par le syndrome polyurie-polydipsie. Les urines sont anormalement diluées. Le diabète insipide central est dû à un défaut de sécrétion d'ADH par atteinte du système nerveux central. Mais, dans la majorité des cas, il existe aussi un défaut de la sensation de soif par atteinte combinée des osmorécepteurs de la soif. Ainsi, l'hypernatrémie ne peut apparaître que si ces 2 mécanismes sont présents ou si l'accès aux boissons est impossible.
- L'*hypodipsie primaire* est en rapport avec une anomalie de la sensation de soif alors que le stimulus est normalement présent. L'osmolarité et la densité urinaires sont élevées traduisant une réponse rénale appropriée à l'OsmP [5] [6] [44].
- L'*hypernatrémie essentielle* correspond à un seuil de sécrétion d'ADH et de soif anormalement élevés. L'osmolarité urinaire est trop basse par rapport à l'OsmP.

Hypernatrémies à VEC diminué

Le diagnostic étiologique est orienté par le contexte, l'ionogramme sanguin et surtout l'OsmU. Si l'OsmU est basse, les pertes sont d'origine rénale : ce sont les polyuries osmotiques qui peuvent être dues à la présence de sucres ou d'urée dans les urines ou à l'utilisation de diurétiques. Si l'OsmU est élevée, les pertes sont d'origine extrarénale, c'est-à-dire principalement d'origine gastro-intestinale ou cutanée.

Hypernatrémies à VEC augmenté

Elles sont secondaires à des erreurs thérapeutiques ou à des intoxications volontaires [1] [5] [6] [44]. Les causes les plus fréquentes sont l'administration de solutés salés hypertoniques ou de bicarbonate de sodium. Le tableau clinique est évocateur devant des signes de déshydratation intracellulaire sévères du fait de la brutalité d'installation de l'hypertonie. L'expansion brutale du VEC se manifeste souvent par un œdème pulmonaire ou des signes d'ICC.

Hypernatrémies et contexte chirurgical

Quel que soit le contexte de survenue, et indépendamment du type de chirurgie, l'âge et l'infection jouent un rôle déterminant. Le risque d'hypernatrémie augmente considérablement chez le sujet âgé dont la sensation de soif et les capacités de concentration des urines sont diminuées. Souvent s'associe une infirmité ou une démence ou tout simplement une négligence dans la prise en charge. L'infection et l'hyperthermie constituent aussi des facteurs favorisants, tout comme l'administration de diurétiques.

Les hypernatrémies surviennent dans 22 % des cas dans les suites postopératoires de neurochirurgie et de chirurgie abdominale. Dans la moitié des cas, celle-ci se développe dans les 5 jours postopératoires. La chirurgie abdominale expose au risque de pertes hypotoniques excessives dont plusieurs mécanismes se potentialisent : pertes digestives préopératoires (vomissements, diarrhée), pertes hydriques peropératoires, pertes digestives postopératoires (aspiration gastrique, fistules digestives) non ou mal compensées. Dix-huit pour cent des diabètes insipides centraux sont consécutifs à une intervention neurochirurgicale ou un traumatisme crânien et surviennent précocement dans les 12 à 24 heures postopératoires pour disparaître dans les 5 jours à quelques semaines.

Traitement des hypernatrémies

Le traitement repose sur le traitement préventif et spécifique étiologique. Le traitement symptomatique dépend bien sûr de la cause mais surtout de la sévérité de la symptomatologie donc de la rapidité d'installation de l'hypernatrémie et de l'état d'hydratation du VEC. Ainsi, les 2 objectifs du traitement sont :

- de rétablir ou maintenir le VEC en particulier la volémie circulante afin de préserver la perfusion tissulaire : c'est la priorité thérapeutique absolue qui prime sur la correction de l'hypertonie plasmatique

[1] [5] [6] ;

- de corriger l'hypertonie plasmatique par des solutés hypotoniques [1] [5] [6] [44]. La conduite thérapeutique vis-à-vis de la nature, la voie et la vitesse d'administration des solutés dépend principalement de la rapidité d'installation, donc de la sévérité des signes neurologiques en rapport avec l'hypertonie plasmatique.

Hypernatrémies aiguës symptomatiques

Du fait de la symptomatologie, une correction rapide semble nécessaire et efficace [1] [5]. Elle fait appel à l'utilisation de solutés hypotoniques tels que sérum salé à 0,45 % ou glucosé à 5 % ou 2,5 %. La voie intraveineuse est indispensable en cas de troubles neurologiques, de stase gastrique ou d'iléus paralytique. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit cependant pas excéder $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

Hypenatrémies chroniques asymptomatiques

La normalisation de la tonicité plasmatique peut se faire grâce à des solutés hypo- ou isotoniques, ces derniers étant de toute façon hypotoniques par rapport à la tonicité du patient, permettant une correction certes plus lente, mais efficace du trouble. Si l'état de conscience est suffisant, la voie orale peut être préférable car elle permet une correction plus lente et plus régulière de l'hypertonie plasmatique, minimisant les risques de surcorrection et donc d'œdème cérébral [1] [5] [6]. La vitesse de correction doit impérativement être lente et la prudence est encore plus grande chez le sujet âgé ou chez le sujet à risque d'hypertension intracrânienne. La baisse de la tonicité plasmatique ne doit pas excéder $2,5 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ et la normalisation ne doit pas être obtenue en moins de 72 heures. Dans tous les cas, il ne faut jamais rechercher la correction totale de l'hypertonie plasmatique. Si ces précautions ne sont pas respectées, le risque de survenue d'intoxication isotonique par l'eau avec œdème cérébral est important.

Traitement en fonction du VEC

Hypernatrémies à volume extracellulaire diminué

La première étape thérapeutique reste le rétablissement de la volémie circulante par administration de solutés salés. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, le sérum salé isotonique (0,9 %) peut s'avérer suffisant car il est tout de même hypotonique par rapport au plasma et la normalisation du VEC peut rétablir les capacités rénales de concentration des urines. La baisse de la natrémie ne doit pas excéder $0,5$ à $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ et une variation totale de plus de $15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ sur 24 heures. Si l'hypernatrémie est aiguë symptomatique, le soluté peut être du glucosé ou du salé hypotoniques. Quel que soit le choix, la baisse de la natrémie ne doit pas excéder $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ et $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ sur 24 heures. Dans tous les cas, il ne faut pas atteindre de normalisation totale de la natrémie au risque d'une surcorrection. Le traitement s'arrêtera dès que la natrémie atteindra 147 à $150 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Hypernatrémies à volume extracellulaire normal

La correction de l'hypertonie plasmatique répond aux mêmes règles qu'en cas d'hypernatrémie à VEC diminué. La seule différence est qu'il n'y a pas de risque particulier d'hypovolémie, de sorte que l'utilisation de solutés salés n'est plus une nécessité et les solutés glucosés peuvent se justifier.

Hypernatrémies à volume extracellulaire augmenté

La première urgence est de traiter la cause, donc d'arrêter l'administration intempestive de solutés salés hypertoniques. Si l'hypernatrémie est asymptomatique, cette seule thérapeutique s'avère le plus souvent suffisante, surtout si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut faire appel aux diurétiques de l'anse et/ou aux techniques d'épuration extrarénale.

RÉFÉRENCES

1 Ayus JC, Brennan S. Hyponatremia. In: Arieff AI, DeFronzo RA, editors. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders. New York: Churchill Livingstone Inc (2nd ed) ; 1995. p. 304-17.

2 Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet 1998 ; 352 : 220-8.

3 Oh MS, Carroll HJ. Disorders of sodium metabolism hyponatremia and hypernatremia. Crit Care Med 1992 ;

20 : 94-103.

4 Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1581-9.

5 Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1493-9.

6 Gennari FJ. Hypo- hypernatremia: disorders of water balance. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ken DNS, Ritz E, Winearls CG, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press (2nd ed). Volume 1, 1998. p. 175-200.

7 Ichai C, Theissen A, Giunti C. Hyponatrémies en réanimation. *Encycl Med Chir (Anesthésie-Réanimation)*, 36-860-A-05, 2002, 10 p.

8 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007 ; 120 : S1-21.

9 Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 2006 ; 119 : S21-9.

10 Schrier RW, Chen YC, Cadnapaphornchai MA. From finch to fish to man: role of aquaporins in body fluid and brain water regulation. *Neuroscience* 2004 ; 129 : 897-904.

11 Schrier RW. Aquaporin-related disorders of water homeostasis. *Drug News Perspect* 2007 ; 20 : 447-53.

12 Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006 ; 119 : S47-53.

13 Ichai C, Fenouil E, Grimaud D. Osmolalité et cerveau. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13 : 68-79.

14 Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Ma, Ndujano G, et al. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med* 2006 ; 119 : S4-11.

15 Sterns R, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S12-16.

16 Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003 ; 337 : 169-72.

17 Arieff AI. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S59-64.

18 Ayus JC, Armstrong DL, Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: effects on brain perfusion, adaptation and histology in rodents. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1319-25.

19 Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S30-5.

20 Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 70-6.

21 Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. Incidence, étiologies et facteurs pronostiques de l'hyponatrémie en réanimation. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : 224-9.

22 Verbalis JG. Hyponatremia and hypoosmolar disorders. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. San Diego: Academic Press (2nd Ed); 1998. p. 57-63.

23 Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S79-82.

24 Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S36-42.

25 Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rats. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1852-63.

26 Almond CS, Shin AT, Fortescue EB. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1550-6.

27 Siegel AJ. Exercise-associated hyponatremia: role of cytokines. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S74-8.

28 Ichai C, Lena D. Hyponatremia in the setting of acute heart failure syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad FM, Parrillo JE, editors. *Acute heart failure*. London: Springer-Verlag; 2008. p. 786-96.

29 Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2099-112.

30 Goldsmith SR. Is there a cardiovascular rationale for the use of combined vasopressin V1a/V2 receptor antagonists? *Am J Med* 2006 ; 119 : S93-6.

31 Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 Suppl 3 : iii22-8.

32 Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002 ; 47 : 3-10.

33 Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, et al. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S69-73.

34 Sugimura Y, Murase T, Takefuji S. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. *Exp Neurol* 2005 ; 192 : 178-83.

- 35 Silver SM, Schroeder BM, Sterns RH, Rojiani AM. Myoinositol administration improves survival and reduces myelinolysis after rapid correction of chronic hyponatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 37-44.
- 36 Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 Suppl : 14B-23B.
- 37 Palm C, Pitrosch F, Herbrig K, et al. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2006 ; 119 Suppl 7A : S87-92.
- 38 Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol* 2002 ; 29 : 1-9.
- 39 Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2124-30.
- 40 Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, and the VPA study group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 933-9.
- 41 Gheorghide M, Gattis WA, O' Connor CM. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with a worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1963-71.
- 42 Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patient with advanced heart failure. *Circulation* 2001 ; 104 : 2417-23.
- 43 Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 1319-31.
- 44 Palevsky PM. Hyponatremia. In: Greenberg A, editor. *Primer on kidney diseases*. San Diego: Academic Press (2nd ed); 1998. p. 64-71.