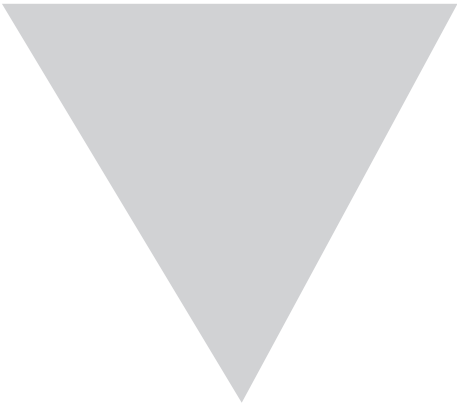




DYSNATRÉMIE : QUELS DANGERS ?

Pierre-Etienne Leblanc

Département d'Anesthésie Réanimation. CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : pierre-etienne.leblanc@aphp.fr

INTRODUCTION

Il est habituel de considérer une dysnatrémie comme à la fois le désordre hydro-électrolytique le plus souvent retrouvé à l'hôpital, et à la fois un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité. Plusieurs pistes de réflexion sont intéressantes pour améliorer la prise en charge et la prévention de ces troubles ioniques :

- L'hypernatrémie qui était jusqu'alors plutôt sous-évaluée est reconnue comme ayant un impact négatif sur le pronostic, pour les patients sans atteinte cérébrale, mais aussi pour les patients de neuro-réanimation.
- Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'aggravation du pronostic après une dysnatrémie ne sont pas si clairs, avec nécessité de revenir à la physiologie de régulation du volume cellulaire pour progresser.
- Il n'est pas toujours évident d'établir si une dysnatrémie est le reflet de la pathologie ou de la gravité du patient ou constitue en soi un facteur de mauvais pronostic
- Des données récentes montrent qu'il faut peut-être avoir comme objectif de normaliser « rapidement » une dysnatrémie chez un patient hospitalisé, et ceci quelle que soit son intensité.

1. EPIDÉMIOLOGIE ET PRONOSTIC DES DYSNATRÉMIES

Une dysnatrémie est un trouble du métabolisme hydro-sodé fréquent, que l'on s'intéresse aux patients ambulatoires, consultant aux urgences, ou hospitalisés en salle ou en réanimation, avec une proportion plus importante d'hyponatrémies que d'hypernatrémies. Par exemple, on retrouve une dysnatrémie dans la population ambulatoire avec une prévalence de 1,7 % [1]. D'autres données montrent une hypo et une hypernatrémie respectivement chez 10 et 2 % des patients consultant aux urgences [2]. En ce qui concerne les patients de réanimation, un recueil prospectif de données issues de la cohorte OutcomeRéa (données françaises) retrouvait une prévalence des hyponatrémies à l'admission de 27,4 % et de 7,9 % pour les hypernatrémies [3]. D'autres données (américaines) montrent une prévalence des dysnatrémies à l'admission en réanimation plus faible : 11,2 % pour les hyponatrémies et 2,5 % pour les hypernatrémies [4].

Une dysnatrémie apparaît facilement dans les unités de réanimation : environ un tiers des patients avec une natrémie normale à l'admission va développer une dysnatrémie, que ce soit dans les unités chirurgicales [4] ou médico-chirurgicales [5]. Il est intéressant de remarquer que la répartition de ces dysnatrémies se modifie au cours du temps [6] : sur une durée de 20 ans, la proportion des hyponatrémies acquises en réanimation diminue de moitié (47 à 25 %), alors que celle des hypernatrémies double (13 à 24 %).

Il est remarquable de noter que la plupart des études étudiant l'impact pronostic des dysnatrémies retrouve une association avec la mortalité des patients, avec une courbe en U autour de la valeur normale de la natrémie. Cette association est retrouvée que les dysnatrémies soient présentes à l'admission ou acquises, qu'elles concernent les patients de réanimation ou pas, des patients neuro-agressés ou pas. Les hypothèses sur l'association entre dysnatrémie et pronostic défavorable ont été théorisées par G. Claisse et M. Darmon dans la revue Réanimation [7] :

- Une dysnatrémie à l'admission est un reflet de la gravité du patient, de son terrain, de sa pathologie, des médicaments qu'il prend.
- Les apports hydrosodés chez les patients de réanimation au cours de la phase initiale peuvent entraîner une dysnatrémie et sont délétères via la surcharge chlorée et volémique qu'ils entraînent [8].
- Les dysnatrémies acquises, et notamment les hypernatrémies peuvent être considérées comme un indicateur de la qualité des soins, notamment en réanimation [9].
- Une dysnatrémie va avoir des conséquences neurologiques et extra-neurologiques.

2. RÉGULATION DU VOLUME CELLULAIRE

L'homéostasie implique entre autres, une régulation fine et permanente du volume cellulaire. Une dysnatrémie, par la modification d'osmolarité qu'elle entraîne, va modifier ce volume cellulaire, quelques fois de manière très rapide. Toutes les cellules peuvent être concernées mais l'impact d'une dysnatrémie sera préférentiellement cérébral du fait des caractéristiques de la barrière hémato-encéphalique, imperméable à l'ion sodium et perméable à l'eau.

Les cellules peuvent réguler leur volume en réponse à des variations d'osmolarité extra-cellulaire. Un stress hypotonique va entraîner une augmentation du volume cellulaire (passage d'eau du secteur extra vers l'intracellulaire), ce qui déclenche instantanément la stimulation de canaux ioniques et de transporteurs membranaires expulsant des osmoles du milieu intracellulaire. L'eau suit les osmoles, ce qui ramène la cellule à son volume initial mais dans un environnement hypotonique. Ce mécanisme de régulation (Regulatory Volume Decrease, RVD) fonctionne de manière identique dans un sens opposé pour les situations de stress hypertonique (Regulatory Volume Increase, RVI). Des osmoles (puis de l'eau) entrent dans le secteur intracellulaire pour compenser la diminution de volume induite par le stress hypertonique.

Les osmoles impliquées dans les mouvements transmembranaires varient au cours du temps : ce sont tout d'abord des ions qui sont impliqués (essentiellement Chlore et Potassium), puis si le désordre persiste des osmolytes (taurine, acides aminés excitateurs...), avec, in fine, la stimulation de facteurs de transcription favorisant la synthèse d'osmolytes [10].

Le principal canal ionique responsable de la sortie d'ions Chlore de la cellule et permettant le RVD a été récemment identifié : il s'agit du VRAC : Volume-Regulated Anion Channel [11]. Le canal ionique responsable du RVI est un canal Na/K/2Cl qui permet de faire rentrer des ions en intracellulaire. Il faut noter que tous ces mécanismes de régulation nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP ce qui explique pourquoi la RVD n'est pas suffisamment efficace en cas d'agression cérébrale et ne permet pas de prévenir l'œdème cérébral. Deux phénomènes se succèdent dans la constitution de l'œdème cérébral : un déficit énergétique altérant le fonctionnement des VRAC et un relargage de neurotransmetteurs excitateurs qui vont être délétères pour la fonction cellulaire [12].

3. RÉFLEXIONS SUR LES HYPONATRÉMIES

Les conséquences cérébrales d'une hyponatrémie sont bien connues. Il y a néanmoins trois paramètres à maîtriser pour la prise en charge du patient : l'existence ou pas d'une atteinte cérébrale, une cinétique d'apparition rapide ou lente, la présence ou pas de signes neurologiques [13] :

- Une hyponatrémie sur cerveau non agressé sera dangereuse et symptomatique (céphalées, convulsions, coma) en cas d'apparition aiguë par l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne (HTIC) qu'elle entraîne. Le praticien sera orienté par le contexte clinique (coup de chaleur, prise d'ectasy, contexte péri-opératoire) et utilisera le sérum salé hypertonique (SSH) comme première ligne de traitement.
- Une hyponatrémie sur cerveau agressé sera facilement délétère en augmentant la pression intracrânienne et nécessitera un traitement urgent en cas d'HTIC.
- Une hyponatrémie modérée, secondaire à des pathologies très diverses et à de très nombreux médicaments, est la plus fréquente : la prise en charge en est complexe et plusieurs algorithmes existent [14].
- Une hyponatrémie d'installation lente était considérée jusqu'à maintenant comme dangereuse uniquement par le risque de démyélinisation osmotique liée à la vitesse de normalisation de la natrémie (cf. infra).

D'autres répercussions à une hyponatrémie ont été décrites : conséquences sur le système cardio-vasculaire, le système osseux avec une augmentation du risque ostéoporotique, l'équilibre glycémique [7].

Des données récentes font intervenir des modifications de l'homéostasie intracellulaire pour expliquer les conséquences néfastes de l'hyponatrémie. On a évoqué un rôle pour les inflammasomes : ce sont des protéines intracellulaires qui modulent la réponse inflammatoire via la synthèse d'interleukines (IL-1 β et IL-18). Il se créerait un cercle « vicieux » où l'augmentation du volume cellulaire secondaire à l'hyponatrémie serait responsable d'une stimulation de ces inflammasomes avec synthèse d'IL-1 β qui augmenterait le relargage d'hormone anti-diurétique par la posthypophyse, majorant ainsi l'hyponatrémie [15]. Cette séquence n'a pas encore été validée sur le plan scientifique et reste une hypothèse. Un autre concept a été recherché sur un modèle de culture cellulaire : les auteurs montraient qu'une hyponatrémie « en soi », c'est-à-dire en dehors de tout désordre osmotique, altérerait la capacitance cellulaire et la conductance membranaire avec des conséquences potentiellement délétères [16].

4. RÉFLEXIONS SUR LES HYPERNATRÉMIES

On constate plus fréquemment une hypernatrémie acquise en réanimation qu’une hypernatrémie à l’admission, à tel point qu’elle est considérée comme un marqueur de la qualité des soins [9]. Les études regardant l’impact pronostique de ces hypernatrémies sont rétrospectives, avec une incidence d’hypernatrémies survenant pendant le séjour en réanimation comprise entre 4 et 15 % en dehors d’une série retrouvant jusqu’à 26 % d’hypernatrémies acquises (cf. Tableau I, d’après [9]). Dans chaque série, l’apparition d’une hypernatrémie est associée de manière significative à l’augmentation de la durée de séjour et la mortalité

Tableau I

Impact pronostique des hypernatrémies, études rétrospectives

	Population étudiée (n)	Incidence hyperNa acquises en réa	Durée de Séjour (j)	Mortalité
Stelfox Crit Care 2008 [5]	8 142	26 %	7 vs 2	23 % vs 9 %
O'Donoghue Anesth 2009 [17]	3 317	8 %	13 vs 2	22 % vs 3 %
Darmon Nephro Dial Transplant 2010 [18]	8 441	15 %	13 vs 5	30 à 46 % vs 15 %
Stelfox Can J Anesth 2010 [19]	6 727	4 %	4 vs 2	14 % vs 2 %
Lindner Int Care Med 2010 [20]	2 314	10 %	17 vs 3	19 % vs 8 %
Waite J Crit Care 2013 [21]	207 702	4,3 %	14 vs 5	32 % vs 11 %

La situation peut toutefois être considérée comme paradoxale dans les neuro-réanimations avec une hypernatrémie à la fois subie et désirée. La situation est « subie » parce qu’elle apparaît au cours de la prise en charge du patient neuro-agressé à travers la combinaison de plusieurs facteurs : diabète insipide, traitements mis en œuvre (diurèse osmotique au Mannitol, surcharge sodée au SSH, apports hydrosodés massifs des premières heures...). Mais la situation est aussi « désirée » parce que persiste l’idée que l’hypernatrémie via l’hyper osmolarité, qu’elle entraîne, permet de mieux contrôler une HTIC [22]. Cette relation n’est pas si évidente : une étude rétrospective de 50 patients après traumatisme crânien grave sous SSH en continu, pouvait retrouver une association significative entre l’augmentation de la natrémie et la diminution de la PIC, sans modifications de la fonction rénale, ni démyélinisation osmotique [23]. Par contre une autre étude avec une méthodologie différente retrouvait une association entre la valeur de PIC et la natrémie après un bolus de SSH [24].

Il faut quand même garder à l’esprit que, comme dans les réanimations prenant en charge des patients non neurologiques, l’hypernatrémie d’un patient de neuro-réanimation est reconnue comme un facteur péjoratif de pronostic. Une revue de la littérature publiée en 2013 sur les patients hypernatrémiques de neuro-réanimation retrouvait une association dans toutes les études incluses avec une augmentation de la mortalité [25], ceci étant également retrouvé dans une série rétrospective plus

récente [26]. Il faut cependant noter que cette association n'était pas retrouvée dans une série rétrospective de 231 patients après traumatisme crânien grave dont la moitié recevait du SSH, mais l'augmentation de natrémie était modeste [27]. Enfin le rôle pronostique péjoratif du diabète insipide est à prendre en compte : sur une petite série de patients, l'impact délétère de l'hypernatrémie disparaissait dès lors que le diabète insipide était contrôlé par le Minirin® [28].

Les conséquences d'une hypernatrémie vont être dans un premier temps cérébrales. Le passage d'eau du secteur intra vers le secteur extra-cellulaire entraîne une diminution du volume cellulaire cérébral, pouvant être responsable de signes neurologiques (confusion, delirium, coma), voire de lésions anatomiques à type de rupture vasculaire et d'hématome intracérébral. On a pu décrire, à l'identique des corrections trop rapides des hyponatrémies chroniques, des phénomènes de démyélinisation osmotique après hypernatrémie aiguë [29]. Les augmentations rapides d'osmolarité intracellulaire (soit de l'hypo vers la normonatrémie, soit de la normo vers l'hypernatrémie) dépassent les capacités de régulation du volume cellulaire et conduisent à des modifications profondes de l'équilibre ionique intracellulaire. Un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines intracellulaire suffirait alors à déclencher les mécanismes d'apoptose cellulaire [30].

En dehors des effets spécifiquement cérébraux, une hypernatrémie va avoir un impact sur plusieurs voies métaboliques : atteinte du métabolisme glucidique avec une tendance à l'hyperglycémie, diminution de la néoglucogénèse, diminution de la clairance du lactate [9]. Par ailleurs, les hypernatrémies secondaires à l'utilisation de SSH ou à des apports excessifs de sérum salé isotonique combinent une surcharge sodée et une surcharge chlorée. Cette dernière est considérée comme délétère, notamment sur le plan rénal avec des phénomènes de vasoconstriction artériolaire [31]. On a pu décrire une augmentation du risque d'insuffisance rénale dans une série rétrospective d'hémorragie méningée avec hypernatrémie [32]. Il existe enfin des troubles du métabolisme acide-base complexes avec des phénomènes d'acidose hyperchlorémique [33] ou d'alcalose métabolique [34].

5. IL EXISTE PEUT-ÊTRE UNE VOIE MÉTABOLIQUE CELLULAIRE COMMUNE AUX DEUX DÉSORDRES

Les cellules doivent posséder des mécanismes intracellulaires permettant de dépister les modifications de volume induites par le stress osmotique et déclencher les phénomènes de régulation adaptée. Plusieurs voies métaboliques sont possibles, mais le système le plus impliqué semble être celui des MAP kinases [35]. Ce sont des protéines ubiquitaires, activées par de multiples stimuli, organisant le fonctionnement élémentaire de la cellule (croissance, prolifération, migration, apoptose...). On a pu montrer que les deux types de stress osmotique (hypo et hypertonique) induisaient une augmentation de l'activité de plusieurs MAP kinases (p38, JNK, ERK 1/2) déclenchant la régulation du volume cellulaire mais aussi des mécanismes d'apoptose. Une MAP kinase serait plus impliquée que les autres : l'Apoptosis Signal-Regulating Kinase 3 ou ASK3. Elle aurait un rôle pivot en ayant une activité de base permettant de maintenir un volume cellulaire normal, stimulée pour favoriser le RVD, et inhibée pour le RVI.

6. IMPLICATIONS CLINIQUES

L'hyponatrémie, bien plus que l'hypernatrémie, a fait l'objet de multiples recommandations, arbres diagnostiques et thérapeutiques, algorithmes... Le plus récent a été rédigé sous l'égide de plusieurs sociétés savantes européennes et prend en compte l'existence de signes neurologiques et la rapidité d'installation du trouble [14], mais pas la présence d'une agression cérébrale [13]. Ce paramètre n'est pas à négliger tant pour la conséquence possible directe de l'hyponatrémie sur la valeur de PIC, que pour les mécanismes évoqués : SIADH ou Cerebral Salt Wasting [36]. Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses en fonction du mécanisme de l'hyponatrémie (restriction hydrique, apports sodés, utilisation d'urée...). En ce qui concerne la prise en charge de l'hypernatrémie, les recommandations sont plus standardisées (augmentation des apports hydriques, suppression des apports sodés, Minirin® si besoin), avec une vigilance particulière chez l'agressé cérébral en raison des risques d'HTIC liés à la correction d'une hypernatrémie.

Des données récentes pourraient faire modifier une vision « attentiste » en face d'une dysnatrémie modérée : les auteurs ont repris les données de la cohorte OutcomeRéa en se focalisant sur la vitesse de correction d'une dysnatrémie à l'admission en réanimation (valeur de natrémie < 135 mM ou > 145 mM). Ils montraient que quand la natrémie était corrigée à J3 (56 % des patients hyponatrémiques et 62 % des patients hypernatrémiques), il n'y avait plus d'association avec la mortalité à J28 [37]. Ces résultats méritent bien sûr d'être affinés en fonction des différentes situations de dysnatrémie en réanimation, mais c'est la première fois qu'on a pu montrer qu'une action thérapeutique sur une dysnatrémie était associée à une amélioration du pronostic.

Si le SSH utilisé en bolus dans le cadre d'une HTIC aiguë peut garder des indications, le concept d'hypernatrémie contrôlée chez le patient de neuro-réanimation doit être abandonné (cf. supra). C'est le sens de la recommandation 10.1 des dernières recommandations de la SFAR sur la prise en charge du patient avec un traumatisme crânien grave [38] et l'utilisation du SSH n'apparaît pas dans la 4^{ème} édition des recommandations américaines sur le même thème, publiée en 2017 [39].

CONCLUSION

L'ensemble de ces données montre qu'il faut peut être considérer une dysnatrémie, notamment en réanimation, comme un marqueur pronostique du patient, peut-être à l'équivalence du lactate. Il existe probablement une voie métabolique cellulaire commune aux situations d'hypo ou d'hypernatrémie, qui via le déclenchement des mécanismes de régulation du volume cellulaire, pourrait également stimuler les voies de l'apoptose. Enfin, si la correction du trouble natrémique est importante et pourrait améliorer le pronostic des patients, le traitement est difficile et il vaut mieux dans tous les cas, essayer d'éviter l'apparition de la dysnatrémie plutôt que d'avoir à la traiter.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med.* 2013;126(12):1127-37. Pubmed 24262726
- [2] Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med.* 2012;125(11):1125.e1-1125.e7. Pubmed 22939097

- [3] Darmon M, Diconne E, Souweine B et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care*. 2013;17(1):R12. Pubmed 23336363
- [4] Sakr Y, Rother S, Ferreira AM et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med*. 2013;41(1):133-42. Pubmed 23128383
- [5] Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F et al. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12(6):R162. Pubmed 19094227
- [6] Oude Lansink-Hartgring A, Hessels L, Weigel J et al. Long-term changes in dysnatremia incidence in the ICU: a shift from hyponatremia to hypernatremia. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):22. Pubmed 26983857
- [7] Claisse G et Darmon M. Dysnatrémie : faut-il y prêter attention ? *Reanimation* 2014;23:638.
- [8] Vigué B, Leblanc PE, Moati F et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit Care*. 2016;20(1):363. Pubmed 27825364
- [9] Lindner G. «Hypernatremia in the intensive care unit--an iatrogenic complication? ». *J Crit Care*. 2013;28(2):214-5. Pubmed 23337488
- [10] Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiol Rev*. 2009;89(1):193-277. Pubmed 19126758
- [11] Pedersen SF, Klausen TK, Nilius B. The identification of a volume-regulated anion channel: an amazing Odyssey. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213(4):868-81. Pubmed 25565132
- [12] Mongin AA. Volume-regulated anion channel--a frenemy within the brain. *Pflugers Arch*. 2016;468(3):421-41. Pubmed 26620797
- [13] Leblanc PE, Ract C, Vigué B. Comment je prends en charge une hyponatrémie ? <http://www.mapar.org/article/pdf/1075/Comment%20je%20prends%20en%20charge%20une%20hyponatr%C3%A9mie%20?.pdf>
- [14] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*. 2014;40(3):320-31. Pubmed 24562549
- [15] Kim JH, Park JH, Eisenhut M et al. Inflammasome activation by cell volume regulation and inflammation-associated hyponatremia: A vicious cycle. *Med Hypotheses* 2016;93:117-21. Pubmed 27372869
- [16] Squecco R, Luciani P, Idrizaj E et al. Hyponatraemia alters the biophysical properties of neuronal cells independently of osmolarity: a study on Ni(2+)-sensitive current involvement. *Exp Physiol*. 2016;101(8):1086-100. Pubmed 27307205
- [17] O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK et al. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2009;64(5):514-20. Pubmed 19413821
- [18] Darmon M, Timsit JF, Francois A et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2510-5. Pubmed 20167570
- [19] Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D et al. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2010;57(7):650-8. Pubmed 20405264
- [20] Lindner G, Funk GC, Lassnigg A et al. Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1718-23. Pubmed 20658124
- [21] Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O et al. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *J Crit Care*. 2013;28(4):405-12. Pubmed 23369520
- [22] Ryu JH, Walcott BP, Kahle K et al. Induced and sustained hypernatremia for the prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. *Neurocrit Care*. 2013;19(2):222-31. Pubmed 23468135
- [23] Roquilly A, Mahe PJ, Latte et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. *Crit Care*. 2011;15(5):R260. Pubmed 22035596
- [24] Wells DL, Swanson JM, Wood GC et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. *Crit Care*. 2012;16(5):R193. Pubmed 23068293

- [25] Kolmodin L, Sekhon MS, Henderson WR et al. Hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):35. Pubmed 24196399
- [26] Hu B, Han Q, Mengke N et al. Prognostic value of ICU-acquired hypernatremia in patients with neurological dysfunction. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e3840. Pubmed 27583842
- [27] Tan SK, Kolmodin L, Sekhon MS et al. The effect of continuous hypertonic saline infusion and hypernatremia on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2016;63(6):664-73. Pubmed 27030131
- [28] Maggiore U, Picetti E, Antonucci E et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2009;13(4):R110. Pubmed 19583864
- [29] Ismail FY, Szólics A, Szólics M et al. Clinical semiology and neuroradiologic correlates of acute hypernatremic osmotic challenge in adults: a literature review. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(12):2225-32. Pubmed 23413245
- [30] Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A et al. Osmotic Stress-Induced Defective Glial Proteostasis Contributes to Brain Demyelination after Hyponatremia Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 25. Pubmed 28122966
- [31] Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH et al. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care*. 2016;20(1):315. Pubmed 27716310
- [32] Kumar AB, Shi Y, Shotwell MS et al. Hypernatremia is a significant risk factor for acute kidney injury after subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis. *Neurocrit Care*. 2015;22(2):184-91. Pubmed 25231531
- [33] Moen V, Brudin L, Rundgren M, Irestedt L. Osmolality and respiratory regulation in humans: respiratory compensation for hyperchloremic metabolic acidosis is absent after infusion of hypertonic saline in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2014;119(4):956-64. Pubmed 25158789
- [34] Lindner G, Schwarz C, Grüssing H et al. Rising serum sodium levels are associated with a concurrent development of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):399-405. Pubmed 23160772
- [35] Zhou X, Naguro I, Ichijo H, Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1860(9):2037-52. Pubmed 27261090
- [36] Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T et al. [Does cerebral salt wasting syndrome exist?]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(11):948-53. Pubmed 17935932
- [37] Darmon M, Pichon M, Schwebel C et al. Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock*. 2014;41(5):394-9. Pubmed 24667611
- [38] Geeraerts T, Velly L, Abdenmour L et al. Recommandations Formalisées d'Experts. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. <http://sfar.org/prise-en-charge-des-traumatismes-craniens-graves-a-la-phase-precoce/>
- [39] Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15. Pubmed 27654000