

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE UNE HYPONATRÉMIE ?

Pierre-Etienne Leblanc, Catherine Ract, Bernard Vigué

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

INTRODUCTION

L'hyponatémie a beau être l'un des désordres électrolytiques les plus fréquents à l'hôpital et en réanimation, sa prise en charge continue de faire l'objet de multiples discussions, interprétations, prescriptions contradictoires. On peut l'expliquer de plusieurs façons : une physiologie non intuitive, une grande variété des présentations cliniques (pour un même niveau d'hyponatémie un patient asymptomatique ou avec un engagement cérébral), des traitements qui peuvent aggraver le patient malgré le suivi des recommandations, des étiologies nombreuses et quelquefois associées chez un même patient. Le but de cette présentation est d'essayer de revenir à un côté plus pratique de la prise en charge d'un patient hyponatémique.

1. RETOUR VERS LA PHYSIOLOGIE

1.1. RELATION NATRÉMIE-OSMOLARITÉ

On rappelle que les dysnatrémies sont secondaires à un désordre du bilan de l'eau, s'accompagnant ou pas, d'un trouble du bilan du sodium. Il faut bien comprendre que la natrémie n'est pas une variable physiologique régulée en tant que telle : c'est l'osmolarité plasmatique qui fait l'objet d'une régulation fine via la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH). Il existe bien sûr une relation étroite entre ces 2 variables puisque l'osmolarité plasmatique est approximativement égale à 2 fois la natrémie, l'ion sodium étant de très loin le principal cation extracellulaire, et s'accompagnant d'un anion pour respecter l'électro-neutralité plasmatique.

Les conséquences d'une dysnatrémie sont cérébrales à l'exclusion de tout autre organe, du fait des propriétés de la barrière hémato-encéphalique : la combinaison de jonction serrées inter-endothéliales, d'une membrane basale continue et des podocytes la rend strictement imperméable aux électrolytes à la différence des capillaires périphériques. Toute variation de natrémie et donc d'osmolarité va entraîner un mouvement d'eau entre les secteurs vasculaires d'un côté et interstitium et intra-cellulaire de l'autre (Figure 1).

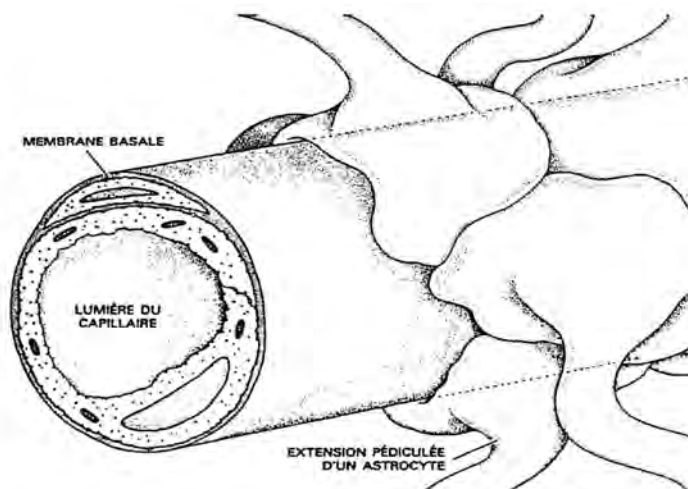


Figure 1 : représentation de la barrière hémato-encéphalique

1.2. RÉGULATION DE L'OSMOLARITÉ SANGUINE

Elle fait intervenir la sécrétion d'ADH : des cellules réceptrices situées au niveau hypothalamique (noyaux supra-optiques et para-ventriculaires) réagissent aux variations d'osmolarité sanguine et modulent la synthèse et la sécrétion d'ADH par la post-hypophyse. Une diminution de l'osmolarité plasmatique (ie une hyponatrémie) supprime la sécrétion d'ADH, ce qui va fermer les aquaporines de la partie distale du canal collecteur rénal et ainsi favoriser une diurèse hydrique. Le rôle de l'ADH pendant la période péri-opératoire et en réanimation est plus compliqué du fait de sa sécrétion par des stimuli non osmotiques comme l'hypovolémie et l'hypotension par le biais des barorécepteurs, la douleur, le stress, la ventilation en pression positive, et l'utilisation de morphiniques.

1.3. RÉGULATION DU VOLUME CELLULAIRE

Les cellules notamment cérébrales ont la capacité de réguler leur volume. Une modification d'osmolarité plasmatique entraîne un mouvement d'eau entre les secteurs extra et intracellulaire, rétablissant ainsi l'équilibre osmotique. Ce mouvement d'eau est responsable d'une modification du volume cellulaire : il augmente en cas d'hypo-osmolarité et diminue en cas d'hyper-osmolarité. Les cellules font alors varier leur contenu en molécules osmoactives pour rétablir leur volume initial : des molécules sont expulsées du cytosol en situation hypo-osmolaire et s'y accumulent dans le cas inverse. Il apparaît une nouvelle situation d'équilibre où les cellules sont revenues à leur volume initial mais avec une osmolarité plasmatique modifiée [1].

2. CONDUITE À TENIR SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPONATRÉMIE

Comme il est d'usage, on exclut de ce texte les hyponatrémies à osmolarité mesurée normale : perfusion de Mannitol, hyperglycémie, TURP syndrome. La présence d'un soluté osmotiquement actif intravasculaire est responsable d'un passage d'eau du secteur intracellulaire vers l'extracellulaire avec une diminution de la natrémie. Le traitement corrige le trouble causal et normalise la natrémie [2].

Le reste de l'exposé concerne les hyponatrémies à osmolarité mesurée diminuée. Le raisonnement habituel fait appel à un algorithme qui doit estimer la volémie comme témoin du secteur extracellulaire en cas d'hyponatrémie : en fonction du caractère hypovolémique ou normo-hypervolémique du patient, on aboutit à une série de diagnostics possibles et une conduite à tenir. En pratique, en dehors de situations caricaturales, il est difficile d'apprécier la volémie des patients. Nous proposons une approche plus adaptée à la situation clinique qui consiste à se replacer dans le contexte du patient hyponatrémique, à en estimer les conséquences à court et long terme afin d'en déduire une prise en charge (Figure 2).

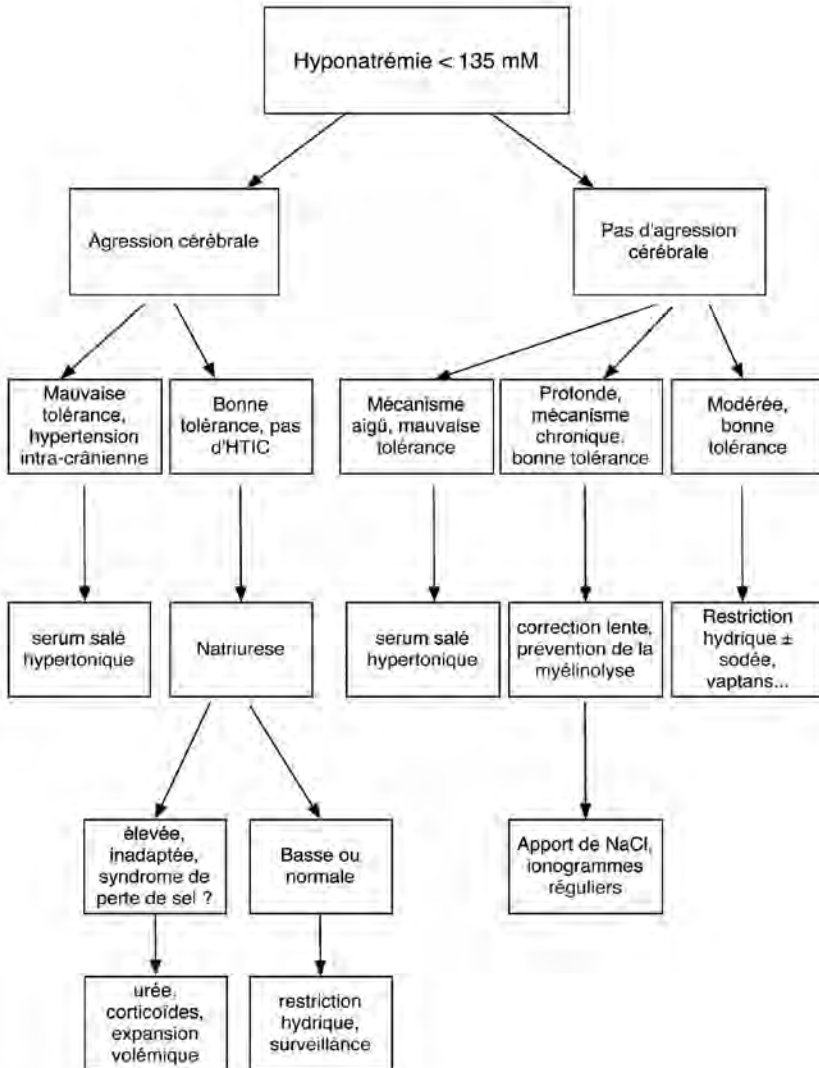


Figure 2 : algorithme de prise en charge d'une hyponatrémie

Le premier niveau de raisonnement fait intervenir la notion d'agression cérébrale : une hyponatrémie, même modeste, fait courir le risque d'augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : elle doit être évitée et si elle apparaît, rapidement

contrôlée en cas d'intolérance. Hors agression cérébrale, l'hyponatrémie n'est dangereuse qu'en cas d'apparition rapide du fait de l'œdème cérébral qu'elle provoque, ou, si elle est profonde et d'installation progressive, en cas de correction trop rapide. Les hyponatrémies modérées, fréquemment rencontrées en salle ou en réanimation non neurologique ont peu de conséquences immédiates même si on a pu montrer une aggravation du pronostic de ces patients [3]. Par ailleurs, quels que soient le mécanisme, la tolérance, le caractère aigu ou chronique, la prise en charge comportera une diminution des apports en eau libre.

3. HYPONATRÉMIE ET AGRESSION CÉRÉBRALE

L'agression cérébrale, quelle qu'en soit son origine, entraîne un œdème cellulaire: libération d'électrolytes et d'acides aminés excitateurs dans le traumatisme crânien, œdème ischémique dans l'AVC ou les agressions ischémiques secondaires, zones de pénombre entourant les processus hémorragiques, tumoraux ou infectieux. Cet œdème est caractérisé par un métabolisme cellulaire altéré, le plus souvent avec une barrière hémato-encéphalique intacte [4]. L'augmentation du volume cellulaire cérébral (astrocytes, neurones, cellules gliales) secondaire à une hyponatrémie, peut augmenter la PIC et dans les cas extrêmes, favoriser un engagement cérébral. Il est donc primordial d'évaluer la tolérance sur l'hémodynamique cérébrale d'une hyponatrémie grâce au neuromonitorage (mesures de la PIC et/ou des vitesses des globules rouges dans les artères sylviennes au Doppler transcârien...).

Le raisonnement se fait en fonction de la tolérance de l'hyponatrémie :

- L'hyponatrémie est mal tolérée (obnubilation, coma, céphalées, comitialité) et est responsable d'une hypertension intracrânienne. Elle nécessite un traitement urgent de type osmothérapie, essentiellement sous la forme de sérum salé hypertonique (HyperHes® 125 à 250 ml en 5 à 10 minutes IV, ampoules de NaCl à 20 % 2 à 4 g en 5 à 10 minutes IV).
- L'hyponatrémie est bien tolérée, sans signes de gravité. Il est alors possible de temporiser et d'affiner la prise en charge en mesurant la natriurèse. En effet, les patients de neuro-réanimation ont la particularité de pouvoir déclencher des natriurèses élevées, supérieures à 150-200 mM, avec apparition concomitante d'une hyponatrémie. On oppose classiquement deux syndromes pouvant être responsables de cette association : le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), et le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale (CSWS). La volémie serait normale ou augmentée dans le premier cas et diminuée dans le second avec les conséquences thérapeutiques que cela implique (restriction hydrique seule ou associée à une expansion volémique). Cette opposition entre deux syndromes même si elle est pratique, n'a vraisemblablement pas lieu d'être.
 - Tout d'abord, la sécrétion d'ADH est probablement constamment augmentée du fait des nombreux stimuli non osmotiques (cf. supra). Cela n'a pas pu être mis en évidence du fait d'une demi-vie courte et d'un dosage de l'ADH difficile. Il sera possible de progresser sur cette question grâce au dosage de la copeptine, qui est co-synthétisée avec l'ADH avec une demi-vie plus longue [5].
 - Ensuite, on ne peut pas affirmer que le CSWS existe en tant que syndrome. On a essayé de relier l'apparition d'une natriurèse élevée avec une augmentation des taux de peptides natriurétiques, mais les résultats sont

contradictoires. Par ailleurs, les traitements mis en œuvre dans le cadre de la neuro-réanimation (hypertension artérielle induite, expansion volémique), jouent un rôle évident dans l'apparition des hypernatruries [6, 7].

Il faudrait finalement répondre à la question de savoir si une hypernatrurie s'accompagnant d'une hyponatrémie est « adaptée » ou « non adaptée », tout comme on parle de sécrétion d'ADH « appropriée » ou « inappropriée ». Il reste cependant à définir la variable physiologique qu'il faudrait accoler au terme de natriurie adaptée ou non adaptée. La volémie est la variable la plus pertinente, mais on a vu que sa mesure est difficile, ce qui a fait évoquer d'autres paramètres : évolution du poids, bilan entrées/sorties du patient, marqueur biologique.

Deux situations sont possibles :

- Natriurie élevée, « inadaptée » : il faut diminuer la natriurie pour éviter une aggravation de l'hyponatrémie et l'apparition d'une hypovolémie : c'est la place de l'urée PO, $1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ en 3 prises ou en continu [8], ou des corticoïdes pour leur activité minéralocorticoïde (9, 10). Si on aboutit à un diagnostic de déshydratation extracellulaire associée, une ré-expansion de ce secteur peut être nécessaire (sérum salé isotonique, le plus souvent).
- Natriurie normale ou basse : la réponse rénale est « adaptée » avec une excrétion hydrique supérieure à l'excrétion sodée. Il est vraisemblable que la natriurie se corrige spontanément, c'est la place de la restriction hydrique.

4. HYPONATRÉMIE HORS AGRESSION CÉRÉBRALE

4.1. HYPONATRÉMIE AIGUË

Elle apparaît en quelques heures et est mal tolérée du fait de l'œdème cérébral généré sans que la régulation du volume cellulaire cérébral puisse se mettre en place. Cette situation a été décrite dans plusieurs contextes :

- Hyponatrémie associée à l'exercice physique, à un coup de chaleur ou à la prise d'ecstasy, secondaire à des pertes cutanées importantes compensées par des solutés exclusivement hydriques alors qu'il existe une perte d'électrolytes par la sueur. La présence d'une concentration d'ADH élevée contribue à la création de l'hyponatrémie [2].
- Hyponatrémie dans le contexte péri-opératoire. On considère qu'entre 4 et 7,5 % des patients peuvent développer une hyponatrémie $< 130 \text{ mM}$ pendant la période postopératoire immédiate. Les conséquences peuvent être graves avec une mauvaise tolérance cérébrale, l'apparition de convulsions, voire d'arrêt cardiaque hypoxique si l'hyponatrémie n'est pas reconnue et traitée. Les enfants et les jeunes femmes seraient un terrain favorisant [11, 12] même si cette notion est discutée [13]. La physiopathologie fait intervenir l'apport de solutés hypotoniques [14] et le phénomène de désalinisation, c'est-à-dire l'excrétion urinaire à des concentrations élevées d'électrolytes (sodium et potassium), générant ainsi de l'eau libre dont la réabsorption va être favorisée par les concentrations élevées d'ADH [15].

La prise en charge de ces patients en situation d'hypertension intracrânienne du fait de l'hyponatrémie aiguë passe par une correction rapide de l'osmolarité avec le sérum salé hypertonique (cf. posologies supra). Il n'y a pas de risque de démyélinisation osmotique du fait de la rapidité d'installation du trouble qui nécessite une correction tout aussi rapide.

4.2. HYPONATRÉMIE SÉVÈRE, APPARUE EN PLUSIEURS JOURS (AU MOINS UNE SEMAINE)

Elle est remarquable par la bonne tolérance cérébrale de l'hypo-osmolarité. Une natrémie inférieure à 100 mM peut être asymptomatique avec un scanner cérébral ne montrant aucun stigmatte d'œdème. La lenteur d'installation du trouble a laissé le mécanisme protecteur de régulation du volume cérébral se mettre en place et a permis d'éviter l'œdème cérébral. Les étiologies sont nombreuses [2, 16], les plus fréquentes étant les excès d'apports hydriques (potomanie, tea and toast syndrome, alcoolisme chronique associé à une dénutrition), et la prise de médicaments qui stimulent la synthèse d'ADH (diurétiques, antipsychotiques, anti-épileptiques...).

Le danger n'est pas à l'hyponatrémie en elle-même, mais à sa correction avec le risque de démyélinisation osmotique. Ce risque est expliqué par les mécanismes de régulation du volume cérébral : dans les premières minutes, ce sont des électrolytes (K^+ , Cl^-) qui vont être expulsés du milieu intracellulaire ; dans un second temps (2 à 7 j), ce sont des osmolytes qui vont jouer ce rôle (myo-inositol, taurine, glutamine, glycérophosphocholine...). En cas de correction trop rapide de l'hypo-osmolarité, les électrolytes vont revenir dans le milieu intracellulaire avant les osmolytes, désorganiser le métabolisme cellulaire, et entraîner la mort cellulaire [17]. Les cellules les plus sensibles sont les cellules de myéline et les oligodendrocytes situés au niveau du tronc cérébral (myélinolyse centro et extra-pontique). Le tableau est sévère associant à des degrés divers un coma, une tétraplégie et une atteinte des paires crâniennes. Le pronostic péjoratif doit être pondéré par la publication d'une série rétrospective de 36 patients atteints de forme grave de myélinolyse centro ou extrapontique [18]. Les patients étaient évalués à un et 3 ans après l'épisode de myélinolyse : 1/3 des patients étaient décédés, mais la moitié des survivants (1/3 du total) avaient une récupération neurologique correcte (score de Rankin ≤ 1). Les auteurs ne retrouvaient qu'un terrain alcoolique comme paramètre associé à un pronostic péjoratif.

La prise en charge de ce type d'hyponatrémie impose de contrôler de manière stricte l'évolution des ionogrammes et des osmolarités mesurées. Si l'hyponatrémie est sévère ($< 110-115$ mM) avec des signes de mauvaise tolérance, il faut augmenter rapidement la natrémie à l'aide d'une injection de SSH (par exemple 2 g en 10 minutes IV), puis gérer les apports hydro-électrolytiques de façon à ne pas dépasser une augmentation de natrémie de plus de 6 à 8 mM par jour pendant les 3 premiers jours [2, 19]. Il faut multiplier les ionogrammes et ne pas hésiter à stopper tout apport sodé, voire à administrer du Minirin® en cas de correction trop rapide [20]. Enfin, il faut être vigilant sur la correction d'une hypokaliémie associée : l'apport d'un ion potassium a le même rôle osmotique que l'apport d'un ion sodium [21]. Les apports potassiques doivent donc être comptabilisés au même titre que les apports sodés [19, 22].

4.3. HYPONATRÉMIE MODÉRÉE, BIEN TOLÉRÉE

C'est le tableau le plus fréquemment rencontré aux urgences, en salle ou en réanimation. Les étiologies sont nombreuses, regroupent une partie de celles déjà évoquées (apports hypotoniques, médicaments), auxquelles on peut rajouter les insuffisances thyroïdiennes et surrénaliennes, le SIADH (sécrétion paranéoplasique, pathologie pulmonaire, lésions du système nerveux central...), ou encore l'insuffisance cardiaque, la cirrhose, le sepsis... Au-delà du traitement

étiologique, la prise en charge repose sur la restriction hydrique \pm sodée, les diurétiques, l'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs rénaux à l'ADH (vaptans). Ces agents sont très efficaces pour corriger une hyponatrémie, mais de maniement délicat avec des risques de correction trop rapide. Il n'y a pas de données pour des patients de réanimation et ces molécules ne sont pas commercialisées en France [23].

CONCLUSION

L'hyponatrémie est un désordre complexe, dont les origines sont multifactorielles et intriquées. Plutôt qu'une prise en charge basée sur l'estimation du secteur extracellulaire toujours délicat à apprécier, il vaut mieux raisonner en fonction de la présence ou pas d'une agression cérébrale, de la tolérance du trouble et enfin du caractère rapide ou progressif de sa constitution.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G, Tuz KL. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med.* 2006;Jul119(7 Suppl 1):S4-11
- [2] Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2011;Dec17(6):581-93
- [3] Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med.* 2009;Jul122(7):679-86
- [4] Lukaszewicz AC, Soyer B, Payen D. Water, water, everywhere: sodium and water balance and the injured brain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;Apr24(2):138-43
- [5] Tamargo RJ. Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2012;Jan10;16(1):103
- [6] Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, Tazarourte K, Duranteau J, Vigué B. Le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale existe-t-il ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(11):948-53
- [7] Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and Brain Injury: Historical and Contemporary Perspectives. *Neurocrit Care.* 2012;Dec 5
- [8] Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care.* 2010;14(5):R184
- [9] Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, Kojima J, Kuroiwa T, Mori T, Moro N, Nagata I, Ogawa A, Ohno K, Seiki Y, Shiokawa Y, Teramoto A, Tominaga T, Yoshimine T. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;Aug38(8):2373-5
- [10] Rabinstein AA, Bruder N. Management of hyponatremia and volume contraction. *Neurocrit Care.* 2011;Sep15(2):354-60
- [11] Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med.* 1986;Jun12;314(24):1529-35
- [12] Koczmara C, Wade AW, Skippen P, Campigotto MJ, Streitenberger K, Carr R, Wong E, Robertson K. Hospital-acquired acute hyponatremia and reports of pediatric deaths. *Dynamics.* Spring 2010;2(1):21-6
- [13] Wijdicks EF, Larson TS. Absence of postoperative hyponatremia syndrome in young, healthy females. *Ann Neurol.* 1994;May35(5):626-8
- [14] Ayus JC. Anesth Analg. Water water everywhere: standardizing postoperative fluid therapy with 0.9% normal saline. 2010;Feb1;110(2):293-5
- [15] Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol.* 1998;Dec50(6):352-60
- [16] Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hyponatremia in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17:206
- [17] Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis.* 2010;Mar25(1):97-106

- [18] Louis G, Megarbane B, Lavoué S, Lassalle V, Argaud L, Poussel JF, Georges H, Bollaert PE. Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis. *Crit Care Med.* 2012;Mar40(3):970-2
- [19] Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, Raj DS, Murata GH, Shapiro JI. Principles of management of severe hyponatremia. *J Am Heart Assoc.* 2013;Jan23;2(1):1-9
- [20] Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2010;19:493-8
- [21] Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest.* 1958;Sep37(9):1236-56
- [22] Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia : osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis.* 2010;Apr55(4):742-8
- [23] Human T. Current therapeutic options for hyponatremia : indications, limitations, and confounding variables. *Pharmacotherapy* 2011;31(5 pt 2):18S-24S