



HAL
open science

Caractéristiques des patients présentant une hyponatrémie sévère en service de médecine : épidémiologie, clinique, étiologies et évolution

Béatrice De Guibert

► To cite this version:

Béatrice De Guibert. Caractéristiques des patients présentant une hyponatrémie sévère en service de médecine : épidémiologie, clinique, étiologies et évolution. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00769783

HAL Id: dumas-00769783

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00769783>

Submitted on 3 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPONATREMIE SEVERE EN SERVICE DE MEDECINE :
épidémiologie, clinique, étiologies et évolution

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Béatrice de GUIBERT
Née le 31 mars 1981 à Dijon

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le 19 décembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Président du jury

Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Monsieur le Professeur Patrice FAURE

Madame le Docteur Annick BOSSERAY

Monsieur le Docteur Antoine BAUDET

Directeur de thèse

** La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPONATREMIE SEVERE EN SERVICE DE MEDECINE :
épidémiologie, clinique, étiologies et évolution

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Béatrice de GUIBERT
Née le 31 mars 1981 à Dijon

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le 19 décembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Président du jury

Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Monsieur le Professeur Patrice FAURE

Madame le Docteur Annick BOSSERAY

Monsieur le Docteur Antoine BAUDET

Directeur de thèse

** La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

LISTE DES PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	DISCIPLINE
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX- BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastro-entérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET	Laurence	Médecine interne

BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail

DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HENNEBICQ	Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL	Marc	Neurologie

JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABABRERE	José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastro-entérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO	Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie

ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL	Carole	Réanimation médicale
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastro-entérologie; hépatologie; addictologie

LISTE DES MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	DISCIPLINE
APTEL	Florent	Ophtalmologie
BOISSET	Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT	Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DIETERICH	Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN	Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

ROUX-BUISSON	Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Laurence Bouillet. Merci de m'accorder l'honneur de présider cette thèse. Soyez assurée de mon respect.

A Monsieur le Professeur Gaëtan Gavazzi. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de mon respect.

A Monsieur le Professeur Patrice Faure. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Soyez assuré de mon respect.

A Madame le Docteur Annick Bosseray. Merci pour votre exemple de rigueur, de sens clinique et de sens pratique tout au long de mon stage en médecine interne. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Antoine Baudet. Pour ta patience, ta disponibilité, ton écoute. Pour ton exemple de finesse et de sens clinique. Pour tes conseils en informatique. Pour ton humilité qui dépasse encore tes connaissances. Merci. Sois assuré de mon immense respect et de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Matthieu Roustit pour son aide et sa disponibilité pour la réalisation des statistiques. Sois assuré de toute ma gratitude et de mon respect.

A Claire et Annie pour leur aide et leur efficacité dans la gestion des dossiers de médecine interne.

A Papa et Maman.

A Anne.

A Matthieu et Gaëlle.

A Aurélie, Claire, Clémence, Elodie, Jérémie, Julien, Thomas.

A Caroline, Clotilde et Louis, Marion et Jeff, Julie et Thomas, Amélie et Benoît, Gérald.

A Johanna, Antoine, Sylvain.

A Sylvie & Yann.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS.....	2
LISTE DES MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS.....	8
REMERCIEMENTS.....	11
RESUME.....	13
ABSTRACT.....	14
Introduction.....	15
Matériels et méthodes.....	17
Résultats.....	21
Caractéristiques épidémiologiques de la population.....	21
Caractéristiques cliniques/Symptômes les plus fréquemment associés à l'hyponatrémie	25
Etat d'hydratation.....	26
Mécanisme physiopathologique de l'hyponatrémie	26
Etiologies retenues pour l'hyponatrémie.....	26
Traitement administré.....	30
Evolution.....	30
Discussion.....	34
Prévalence.....	34
Mécanisme.....	35
Etiologies.....	37
Pronostic/évolution.....	42
Prise en charge.....	44
Résultats principaux/implications pratiques.....	44
.....	47
ANNEXE.....	48
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	50
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	53

RESUME

Introduction : L'hyponatrémie est le désordre hydroélectrolytique le plus fréquent et est associée à une morbi-mortalité importante.

Objectif : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et l'évolution des patients présentant une hyponatrémie sévère dans un service de médecine.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Tous les patients qui présentaient une natrémie < 120 mmol/l pendant leur hospitalisation dans le service de médecine interne entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 mai 2012 ont été inclus. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, la provenance du patient, les antécédents, le traitement à l'admission, le type d'hyponatrémie (à l'admission ou acquise durant l'hospitalisation), les symptômes, les mécanismes suspectés, les étiologies, l'évolution.

Résultats : Soixante-douze patients ont été retenus. La prévalence des hyponatrémies < 120 mmol/l était de 0,53 %. Soixante-quatre patients venaient du domicile. L'âge médian était de 75,6 ans. L'hyponatrémie motivait l'hospitalisation pour 42 patients. La iatrogénie était l'étiologie la plus fréquente (41/72), avec en premier les associations antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone/diurétiques thiazidiques (11/72). L'évolution a été défavorable (transfert en réanimation ou décès) pour 18 patients. L'évolution était plus sévère pour les hyponatrémies acquises durant l'hospitalisation ($p < 0,0001$).

Conclusion : Notre étude met en évidence le nombre important d'hyponatrémies sévères évitables.

Mots-clés : hyponatrémie sévère, étude descriptive, patients hospitalisés, service de médecine, prévalence, étiologies, évolution.

ABSTRACT

Introduction : Hyponatremia is the most frequent electrolyte disorder and is associated with high morbi-mortality.

Aim : To describe epidemiological, clinical, aetiological characteristics and evolution in medical in-patients with severe hyponatremia in a medicine department.

Methods : A retrospective study has been conducted in the internal medicine department of the University Hospital of Grenoble. All the patients who had serum sodium < 120 mmol/l during their hospitalisation in the internal medicine department between January 1st of 2006 and May 31st of 2012 were included. Clinical and biological data have been raised. Studied parameters were age, sex, purpose of hospitalisation, comorbidities, treatment at admission, type of hyponatremia (admission hyponatremia or hospital acquired hyponatremia), symptoms, suspected mechanisms, aetiologies, and evolution.

Results : Seventy two patients were included. The prevalence of hyponatremia < 120 mmol/l was 0,53 %. Sixty four patients came from their home. Sex ratio was 1. Median age was of 75,6 years. Hyponatremia was responsible for hospitalisation in 42 patients. Iatrogeny was the first aetiology (41/72). The most frequent drug association was system renine angiotensine aldosterone antagonists and thiazide diuretics (11/72). Outcome was severe (transfer to intensive care unit or death) for 18 patients. Prognosis was more severe in patients who had developed hyponatremia during their stay at the hospital ($p < 0,0001$).

Conclusion : Our study shows the large number of severe hyponatremia preventable.

Keywords : severe hyponatremia, descriptive study, in-patients, internal medicine department, prevalence, aetiology, outcome.

Introduction

L'hyponatrémie est le désordre hydroélectrolytique le plus fréquemment rencontré en pratique courante; sa prise en charge concerne tout médecin, quel que soient sa spécialité et son mode d'exercice (ambulatoire ou hospitalier). L'incidence et la prévalence de l'hyponatrémie sont élevées mais mal connues et varient suivant le seuil de sévérité retenu, la population étudiée (âge, sexe), le mode de recrutement des patients (soins ambulatoires ou services hospitaliers), le mode d'installation (hyponatrémie à l'admission ou acquise en cours d'hospitalisation). Dans les services hospitaliers de médecine et de chirurgie, la prévalence de l'hyponatrémie sévère définie comme inférieure ou égale à 120 mmol/l varie de 0,6 à 1,1%[1], [2],[3]. L'expression clinique de l'hyponatrémie est peu spécifique et varie en fonction de sa sévérité et de sa vitesse d'installation. Les difficultés de prise en charge de l'hyponatrémie sont liées à la pluralité des mécanismes et des étiologies. L'hyponatrémie peut avoir un caractère de gravité par sa sévérité, les pathologies sous-jacentes et les complications liées au traitement. Son pronostic peut être sévère bien que les données des études soient peu homogènes et discutées. Ainsi, la mortalité hospitalière associée aux hyponatrémies inférieures à 120 mmol/l varie de 6,7% à 51%[4],[5],[6],[7]. Cependant il est difficile de considérer actuellement l'hyponatrémie comme un facteur indépendant de mortalité.

Compte tenu de sa fréquence et de la morbi-mortalité qui lui sont associées, le praticien doit être en mesure de prévenir la survenue de l'hyponatrémie, de la dépister précocement, et de mettre en œuvre une prise en charge adaptée aux mécanismes impliqués et aux étiologies sous-jacentes, en évitant la morbidité liée aux traitements. Il semble que malgré l'existence de référentiels de prise en charge de l'hyponatrémie[8], celle-ci soit encore trop fréquemment responsable d'un nombre important de passages aux urgences, d'hospitalisations, et associée à un nombre de décès important.

Les études concernant l'hyponatrémie ne sont pas homogènes ; peu d'études sont consacrées à l'hyponatrémie sévère rencontrée en service de médecine polyvalente, dont le recrutement est principalement fait de patients ambulatoires.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et l'évolution des patients présentant une

hyponatrémie sévère < 120 mmol/l dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble entre 2006 et 2012, afin d'établir des implications cliniques pratiques en matière de prévention, de détection et de prise en charge des hyponatrémies sévères.

L'objectif secondaire est d'étudier deux sous-populations particulières parmi les patients ayant présenté une hyponatrémie < 120 mmol/l : d'une part les sujets âgés de 75 ans et plus ; d'autre part les patients ayant développé une hyponatrémie sévère au cours de leur hospitalisation.

Matériels et méthodes

Une étude rétrospective a été menée du 1er janvier 2006 au 31 mai 2012 dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Le nombre de lits total du service de médecine interne était de 57.

Tous les patients ayant été admis durant cette période étaient potentiellement éligibles. Ont été inclus dans l'étude de façon consécutive tous les patients qui présentaient une hyponatrémie strictement inférieure à 120 mmol/l au cours de leur hospitalisation dans le service de médecine interne. Le recrutement des patients s'est fait à partir des données exhaustives du laboratoire de biochimie du CHU de Grenoble.

Ont été exclus de l'étude les patients dont la natrémie mesurée était fautive en raison d'une erreur de prélèvement (prélèvement contaminé par une perfusion et signalé comme tel par le laboratoire de biochimie).

Le nombre de patients hospitalisés dans le service de médecine interne durant cette période a été obtenu auprès du Département d'Informations Médicales (DIM).

L'analyse des données cliniques a été réalisée à partir des courriers de sortie des patients consignés dans le dossier médical informatisé (base Gulper du CHU de Grenoble), et à partir des dossiers médicaux papier. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, la durée de séjour dans le service de médecine interne, le motif d'hospitalisation, la provenance du patient, les antécédents et comorbidités, le traitement lors de l'admission à l'hôpital, le type d'hyponatrémie présentée (présente dès l'admission ou au cours de l'hospitalisation), les symptômes neurologiques présentés en rapport avec l'hyponatrémie, les signes cliniques de déshydratation ou d'hyperhydratation, les troubles digestifs présentés.

Le recueil des données biologiques a été réalisé à partir du logiciel Cristalnet du CHU de Grenoble. Les paramètres biologiques relevés étaient la natrémie, la kaliémie, la glycémie, la protidémie, l'urée sanguine, la créatininémie, l'osmolarité lorsqu'elle pouvait être calculée à partir de l'ionogramme, l'hématocrite, la natriurèse lorsqu'un ionogramme urinaire avait été réalisé, la TSH, la C-reactive protein, l'albumine, la préalbumine, le NT-proBNP. En accord

avec les données retrouvées dans la littérature, nous avons retenu le seuil de 120 mmol/l pour définir l'hyponatrémie sévère. La natrémie a été divisée en 4 sous-classes en fonction de la profondeur: [119-115 mmol/l], [114-110 mmol/l], [109-105 mmol/l], et < 105 mmol/l. Le délai de survenue de l'hyponatrémie a été noté: hyponatrémie présente à l'admission dans le service de médecine, ou hyponatrémie apparue au cours de l'hospitalisation. Pour les hyponatrémies présentes dès l'admission, afin d'éviter les erreurs liées à la correction du ionogramme après initiation d'un traitement aux urgences, la natrémie retenue pour l'analyse des données biologiques était la natrémie à l'entrée du patient à l'hôpital. Les autres paramètres biologiques ont été recueillis à partir du même prélèvement que le ionogramme, ou lorsqu'ils n'étaient pas disponibles, à partir du prélèvement le plus proche dans le temps. Lorsque les patients étaient transférés dans un service de médecine interne après avoir été hospitalisés dans un autre service hospitalier (par exemple service de réanimation), les paramètres biologiques analysés étaient les dosages réalisés à l'entrée à l'hôpital. Pour les hyponatrémies apparues en cours d'hospitalisation, les données biologiques analysées étaient celles collectées en milieu de séjour et correspondant à la valeur de la natrémie la plus basse observée.

L'état d'hydratation du patient (volume extracellulaire) était apprécié par des critères cliniques (poids, pression artérielle, fréquence cardiaque, existence d'un pli cutané, sécheresse des muqueuses) et par des critères biologiques (protidémie, urée sanguine, créatininémie, hématoците).

L'état d'hydratation du patient était défini comme suit:

- hypovolémique: absence d'oedèmes des membres inférieurs, absence d'ascite, tachycardie, sécheresse des muqueuses, pli cutané, hypotension artérielle, hémococentration
- hypervolémique: oedèmes des membres inférieurs, hypertension artérielle
- euvolémique: absence d'oedème, absence d'ascite; pas de critère biologique d'hyper ou de déshydratation.

Pour chaque patient, le ou les mécanismes supposés ont été indiqués en fonction de l'état d'hydratation et des étiologies retenues. Les mécanismes suivants ont été retenus :

- 1) Fausse hyponatrémie (hyperglycémie, hyperprotidémie, hyperlipidémie) : une fausse

hyponatrémie était retenue en cas d'osmolalité plasmatique normale ou élevée. L'hydratation du secteur intracellulaire est normale.

- 2) Hyponatrémie par déplétion : une hyponatrémie par déplétion était retenue lorsque la fuite de sel était plus importante que la fuite hydrique. Il s'agit d'une déshydratation extracellulaire associée à une hyperhydratation intracellulaire.
- 3) Hyponatrémie par dilution : une hyponatrémie par dilution était retenue en cas d'excès d'eau et de sodium avec excès d'eau supérieur à l'excès de sodium. Il s'agit d'une hyperhydratation globale.
- 4) Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SiADH) : un SiADH était retenu en présence d'une hyponatrémie normovolémique, avec une natriurèse élevée lorsque celle-ci avait été mesurée, en l'absence d'hypothyroïdie, d'hypocorticisme ou de prise de diurétiques. Il s'agit d'une hyperhydratation intracellulaire isolée (excès d'eau pur). Un mécanisme par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique était retenu lorsque les critères diagnostiques suivants étaient présents, ou, s'ils n'avaient pas pu être relevés pour certains patients du fait du caractère rétrospectif de l'étude, sur un faisceau d'arguments:

- critères majeurs:
 - osmolarité plasmatique diminuée < 280 mOsmol/l
 - osmolarité urinaire inadaptée > 150 mOsmol/l
 - volume extracellulaire normal: pas d'hypotension orthostatique, pas de tachycardie, pas d'oedème, pas d'ascite
 - natriurèse > 30 mmol/l en régime normosodé
 - fonction thyroïdienne et surrénale normales
- critères mineurs:
 - pas de prise de diurétique
 - absence de correction de la natrémie après perfusion de sérum salé 0,9%
 - correction de la natrémie après restriction hydrique

Pour chaque patient, une ou plusieurs étiologies expliquant l'hyponatrémie sévère ont été retenues. Un sepsis était défini par l'association d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (retenu devant l'association d'au moins deux des signes suivants : température

corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, rythme cardiaque > 90 bpm, rythme respiratoire $> 20/\text{min}$ ou hyperventilation aux gaz du sang, leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$) avec une infection confirmée au moins cliniquement.

L'évolution a été étudiée en terme de devenir du patient avec une attention particulière pour les évolutions défavorables : transfert en service de réanimation et décès.

Deux populations particulières ont été étudiées : la population des sujets âgés de 75 ans et plus, et la population des patients ayant développé une hyponatrémie au cours de leur hospitalisation dans le service de médecine interne. Les patients ont été rétrospectivement divisés en 4 sous-groupes pour la réalisation de deux analyses comparatives : patients d'âge < 75 ans versus patients d'âge ≥ 75 ans, et patients présentant une hyponatrémie à l'admission à l'hôpital versus patients ayant présenté une hyponatrémie au cours de l'hospitalisation. Les caractéristiques cliniques, étiologiques et pronostiques des patients ont été étudiées dans chacun des groupes.

Les variables qualitatives sont exprimées en nombres et pourcentages, et les variables continues en médianes, moyennes et écarts-types. Pour démontrer les liaisons entre les paramètres qualitatifs, le test du chi-deux a été utilisé. Les comparaisons de moyennes des variables continues ont été réalisées avec le test t. Lorsque les conditions d'application n'étaient pas respectées, des tests non paramétriques ont été utilisés. Le seuil de significativité retenu pour le risque alpha était de 0,05. L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS 13.0 pour Windows, SPSS Inc, Chicago IL, USA.

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques de la population

- Schéma d'étude

Entre le 1er janvier 2006 et le 31 mai 2012, 134 dosages de natrémies < 120 mmol/l ont été rendus, dont certains pouvaient concerner un même patient au cours de la même hospitalisation. Ces valeurs correspondaient à 80 patients hospitalisés entre le 1er janvier 2006 et le 31 mai 2012. Parmi ces 80 dossiers, 8 ont été exclus de l'étude devant des erreurs de prélèvement (prélèvements contaminés par perfusion et signalés comme tels par le laboratoire de biochimie devant des résultats aberrants). 72 dossiers de patients ont été retenus.

- Prévalence

Entre le 1er janvier 2006 et le 31 mai 2012, 13530 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine interne. Soixante-douze patients ont présenté une hyponatrémie < 120 mmol/l pendant leur hospitalisation. La prévalence des hyponatrémies < 120 mmol/l était de 0,53%.

Parmi les 72 patients, 53 (73, 6%) avaient une hyponatrémie < 120 mmol/l à l'admission dans le service, tandis que 19 patients (26,4%) avaient une hyponatrémie au cours de leur hospitalisation dans le service.

Cinquante patients (69,4 %) présentaient une natrémie entre 119 et 115 mmol/l ; 18 patients (25 %) présentaient une natrémie entre 114 et 110 mmol/l ; 4 patients (5,6 %) présentaient une natrémie entre 109 et 105 mmol/l. La natrémie la plus basse observée dans le service de médecine interne était de 105 mmol/l. La médiane des natrémies < 120 mmol/l était de 116 mmol/l.

- Motif d'hospitalisation

L'hyponatrémie était responsable de l'hospitalisation pour 42 patients : 21 patients avaient été admis pour altération de l'état général ou chute, 20 patients présentaient des

symptômes neuro-psychiques, 1 patient avait été admis pour hyponatrémie découverte sur un ionogramme pratiqué en ambulatoire.

Les autres motifs de recours étaient : infectieux pour 14 patients, cardiovasculaires pour 8 patients, des symptômes digestifs (diarrhée ou vomissements) pour 6 patients, une pathologie néoplasique pour 1 patient, et 1 cas d'hospitalisation dans le cadre d'une pathologie dysimmunitaire.

- **Age**

L'âge moyen des patients hospitalisés était de 71,6 ans, avec une médiane à 75,6 ans; le patient le plus jeune était âgé de 27 ans, le patient le plus âgé était âgé de 95 ans.

Trente-cinq sujets avaient moins de 75 ans, 37 sujets avaient 75 ans ou plus.

- **Sexe**

Le sex ratio était de 1.

- **Mode de vie/provenance**

Soixante-quatre patients (88,9%) venaient du domicile ; 4 patients (5,6%) venaient d'un service de réanimation ; 2 patients (2,8%) venaient d'un foyer logement ; 2 patients (2,8%) venaient d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Aucun patient ne provenait d'un autre service hospitalier ou de service de soins de suite et de réadaptation.

Les personnes âgées de 75 ans ou plus venaient pour la plupart de leur domicile (34/37).

- **Antécédents/comorbidités**

Les principaux antécédents et comorbidités des patients à l'admission dans le service sont consignés dans le tableau 1.

Cinquante patients sur 72 (69,4%) présentaient des antécédents cardiovasculaires, dont 44 (61,1%) une hypertension artérielle et 19 patients une insuffisance cardiaque chronique (26,4%). Dix-sept patients présentaient des antécédents néoplasiques (y compris néoplasie en rémission). Quatorze patients présentaient un éthyliste chronique ; 12 patients présentaient des antécédents psychiatriques. Les antécédents pulmonaires de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'insuffisance respiratoire chronique intéressaient 11 patients ; les comorbidités hépato-gastro-entérologiques (cirrhose) intéressaient 5 patients.

Les comorbidités cardiovasculaires étaient significativement plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 75 ans (34 (68%) vs 16 (32%), $p < 0,001$). La fréquence de l'hypertension artérielle (30/37 vs 14/35) et de l'insuffisance cardiaque chronique (15/37 vs 4/35) était plus importante chez les sujets de 75 ans et plus.

Tableau 1: Principaux antécédents et comorbidités à l'entrée (n = 72 patients)

Comorbidités cardio-vasculaires	50 (69,4%)
HTA	44
Insuffisance cardiaque chronique	19
AOMI	8
AVC	7
Comorbidités neurologiques	22 (30,6%)
AVC ischémique/hémorragique	7
Pathologie neurologique centrale dégénérative	13
Pathologie du système nerveux périphérique	2
Traumatisme crânien récent	6
Epilepsie	1
Pathologie néoplasique	17 (23,6%)
Comorbidités endocriniennes	17 (23,6%)
Diabète (de types 1 et 2)	13
Insuffisances surrénale et corticotrope chroniques	1
Hypothyroïdie	3
Ethylisme chronique	14 (19,4%)
Tabagisme actif	14 (19,4%)
Comorbidités psychiatriques	12 (16,7%)
Comorbidités pulmonaires	11 (15,3%)
BPCO	10
Insuffisance respiratoire chronique	2
Comorbidités néphrologiques	8 (11,1%)
Insuffisance rénale chronique	8
Comorbidités hépato-gastro-entérologiques (cirrhose)	5 (6,9%)
Pathologie dysimmunitaire	7 (9,7%)
Infection par le VIH	3 (4,2%)
Chirurgie récente	2 (2,8%)

HTA : hypertension artérielle
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC : accident vasculaire cérébral
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

- Traitements à l'entrée

Les principaux traitements à l'admission du patient dans le service sont indiqués dans le tableau 2.

Pour 36 patients (50 %) le traitement comportait un antagoniste du système rénine-angiotensine.

Pour 33 patients (45,8 %) le traitement comportait au moins un diurétique.

Vingt-neuf patients (40,3 %) avaient un traitement psychotrope, dont 9 un anti-dépresseur sérotoninergique.

La prévalence du traitement diurétique dans la population des sujets âgés d'au moins 75 ans était de 56,8 % (21/37), parmi lesquels 11 patients (29,7%) avaient un diurétique thiazidique. Il n'y avait pas de différence significative entre le traitement des sujets de plus de 75 ans et celui des sujets de moins de 75 ans en ce qui concerne les diurétiques toutes classes confondues et pour chaque classe de diurétique. Le traitement des sujets âgés comportait plus fréquemment un antagoniste du système rénine-angiotensine (14/37 (37,8%) vs 4/35 (11,4%), $p = 0,01$).

Tableau 2: Principaux traitements à l'admission (n = 72 patients)

Antagonistes du système rénine-angiotensine	36 (50%)
<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>	10
<i>Antagonistes du récepteur de l'angiotensine</i>	26
Diurétiques	33 (45,8%)
<i>De l'anse</i>	17
<i>Thiazidiques</i>	16
<i>Épargneurs potassiques</i>	11
Psychotropes	29 (40,3%)
<i>Neuroleptiques</i>	9
<i>Antidépresseurs sérotoninergiques</i>	9
<i>Benzodiazépines</i>	25
Inhibiteurs de la pompe à protons	18 (25%)
Statines	13 (18,1%)
Antibiotiques (fluoroquinolones)	7 (9,7%)
Antalgiques opiacés : tramadol, morphine	7 (9,7%)
Antiépileptiques	3 (4,2%)
Chimiothérapie	3 (4,2%)
Amiodarone	3 (4,2%)
Antidiabétiques oraux (biguanides)	3 (4,2%)
Insuline	3 (4,2%)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	2 (2,8%)

Caractéristiques cliniques/Symptômes les plus fréquemment associés à l'hyponatrémie

Vingt patients (28,2%) ne présentaient aucun symptôme neurologique.

Cinquante et un patients (71,8%) présentaient des symptômes neurologiques en rapport avec l'hyponatrémie. Ces symptômes étaient une asthénie chez 50 patients (70,4%), un ralentissement psychomoteur chez 20 patients (28,2%), une confusion pour 28 patients (39,4%), des troubles de conscience à type de somnolence pour 9 patients (12,7%). Un patient a présenté un état de coma ; 2 patients ont présenté des convulsions en rapport avec l'hyponatrémie, avant ou pendant l'hospitalisation.

Vingt-trois patients (32,4%) présentaient des troubles digestifs en rapport avec

l'hyponatrémie à type d'anorexie ou de nausées et vomissements.

Les données cliniques n'ont pas pu être retrouvées à la lecture du dossier pour une patiente.

La présentation clinique de l'hyponatrémie était similaire quel que soit l'âge des patients, sans différence significative en terme de symptômes neurologiques en rapport avec l'hyponatrémie : 23 patients (65,7%) présentaient des symptômes neurologiques chez les sujets âgés de moins de 75 ans vs 28 patients (75,7%) chez les plus de 75 ans ($p = 0,26$).

Etat d'hydratation

Cinquante et un patients étaient euvolémiques (70,8%), 11 patients étaient hypervolémiques (15,3%), et 10 patients étaient hypovolémiques (13,9%). L'état d'hydratation était comparable dans les deux groupes (sujets < 75 ans et sujets ≥ 75 ans).

Mécanisme physiopathologique de l'hyponatrémie

Un cas d'hyponatrémie < 120 mmol/l a été attribué à une fausse hyponatrémie due à une hyperprotidémie dans un contexte de myélome multiple.

Un mécanisme par déplétion était imputé pour 46 patients (63,9%) ; un mécanisme par dilution était imputé pour 16 patients (22,2%) ; un SiADH concernait 42 patients (58,3%).

Le mécanisme de l'hyponatrémie était considéré comme unique pour 42 patients (58,3%) ; 2 mécanismes étaient impliqués pour 28 patients (38,9%) ; 3 mécanismes étaient impliqués pour 2 patients (2,8%).

Etiologies retenues pour l'hyponatrémie

Trente-sept patients ne présentaient qu'une seule étiologie. Pour 35 patients, il

s'agissait d'étiologies multiples : chez 30 patients 2 étiologies étaient impliquées, chez 5 patients 3 étiologies ou plus étaient impliquées. Pour 2 cas, l'étiologie à l'origine ou participant à l'hyponatrémie restait inconnue.

Les étiologies des hyponatrémies inférieures à 120 mmol/l sont consignées dans le tableau 3 (une ou plusieurs étiologies par patient).

Tableau 3 : Etiologies des hyponatrémies < 120 mmol/l (n = 72) (non exclusives)	
Etiologies médicamenteuses	41 (56,9%)
Antagonistes du SRAA	27
<i>ARA2</i>	18
<i>IEC</i>	9
Diurétiques	23
<i>Diurétiques thiazidiques</i>	14
<i>Diurétiques de l'anse</i>	7
<i>Epargneurs potassiques</i>	7
Anti-dépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)	9
Hyperhydratation IV	4
Cyclophosphamide IV	1
Cotrimoxazole	1
Etiologies pulmonaires	17 (23,6%)
Infections pulmonaires	11
Pathologie tumorale	6
<i>Cancer du poumon à petites cellules</i>	4
<i>Cancer du poumon non à petites cellules</i>	2
Etiologies rénales	15 (20,8%)
Néphropathie tubulo-interstitielle	12
Insuffisance rénale chronique	2
Syndrome néphrotique	1
Etiologies hépato-gastro-entérologiques	13 (18,1%)
Pertes digestives	9
Décompensation oedémato-ascitique de cirrhose	4
Affections du système nerveux central	12 (16,7%)
Infections : encéphalites, méningites	1
Tumeurs cérébrales primitives et secondaires	1
Hypertension intracrânienne	1
Traumatisme crânien ; hématome sous dural	8
Cerebral Salt Wasting Syndrome	1
Insuffisance cardiaque congestive	6 (8,3%)
Dénutrition	4 (5,6%)
Potomanie	4 (5,6%)
Idiopathique	2 (2,8%)
Syndrome des buveurs de bière	1 (1,4%)
Pathologie du système nerveux périphérique : polyradiculonévrite	1 (1,4%)

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone
 ARA2 : antagonistes du récepteur de l'angiotensine
 IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 IV : intraveineux

La iatrogénie était imputée pour 41 patients (56,9%), quel que soit le mécanisme supposé impliqué. La iatrogénie (médicament unique ou associations médicamenteuses) expliquait à elle seule l'hyponatrémie pour 10 patients. Dans les autres cas, d'autres étiologies étaient associées aux médicaments pour expliquer l'hyponatrémie.

Pour 14 patients, 1 seul médicament était imputé ; pour 14 patients, 2 médicaments étaient imputés ; pour 9 patients, 3 médicaments étaient imputés.

Les principales classes médicamenteuses en cause étaient les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone, les diurétiques avec en premier les diurétiques thiazidiques, et les antidépresseurs sérotoninergiques. Dans 4 cas, il s'agissait d'une hémodilution après hydratation intra-veineuse : pour 1 cas il s'agissait d'une hyponatrémie après remplissage post-chirurgie dans un service extra-hospitalier, pour 1 cas il s'agissait d'une hyponatrémie après transfusion sanguine, pour 2 cas il s'agissait d'une hyponatrémie après perfusion de soluté hypotonique.

En l'absence d'autre étiologie retrouvée, les ARA2 étaient incriminés seuls pour expliquer l'hyponatrémie pour 2 patients, les thiazidiques seuls pour un patient, et le remplissage par soluté hypotonique seul pour 2 patients.

Les associations médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Associations médicamenteuses les plus fréquentes (n = 72 patients) (au minimum)

Antagonistes du SRAA + diurétiques thiazidiques	11 (15,3%)
Diurétiques de l'anse + épargneurs potassiques	5 (6,9%)
IRS + diurétiques thiazidiques	5 (6,9%)
Antagonistes du SRAA + diurétiques thiazidiques + IRS	4 (5,6%)
Diurétiques de l'anse + épargneurs potassiques + antagonistes du SRAA	3 (4,2%)
Diurétiques de l'anse + antagonistes du SRAA	3 (4,2%)
Antagonistes du SRAA + épargneurs potassiques	1 (1,4%)
Diurétiques thiazidiques + épargneurs potassiques	1 (1,4 %)

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Chez les patients de 75 ans et plus, les étiologies médicamenteuses étaient significativement plus fréquentes (29/37 (78,4%) vs 12/ 35 (34,3%), $p < 0,001$), et plus volontiers polymédicamenteuses ($p = 0,012$). Dans la population âgée, l'hyponatrémie induite par les diurétiques (toutes classes de diurétiques confondues) était significativement plus fréquente (17 (45,9%) vs 6 (17,1%), $p = 0,009$).

Les étiologies infectieuses concernaient 20 patients (27,8%). Parmi les étiologies infectieuses retenues, il s'agissait de 11 cas de pneumopathie, dont le micro-organisme en cause a pu être identifié comme *Légionella pneumophila* pour 2 cas, *Pneumocystis jiroveci* pour 2 cas, dont une s'intégrait dans le cadre d'une maladie VIH au stade SIDA. Il s'agissait de pneumopathies d'inhalation pour 4 cas. Les 3 autres pneumopathies infectieuses étaient d'origine indéterminée. Cinq cas de diarrhée infectieuse ont été relevés, dont 2 à *Clostridium difficile*. Trois cas de sepsis sévère ont été relevés : un sepsis sur endocardite infectieuse à staphylocoque, un sepsis sur endocardite infectieuse à streptocoque, un sepsis sur angiocholite. Il existait 1 cas de méningo-encéphalite infectieuse dont le germe n'avait pas pu être identifiée.

Parmi les étiologies néoplasiques retenues (13/72, 18,1%), il s'agissait de 7 cas de cancers pulmonaires : à petites cellules pour 4 patients, adénocarcinome pulmonaire pour 2 patients, et d'1 cas de métastases cérébrales d'un probable adénocarcinome pulmonaire. Nous retrouvons 2 cancers du rectum, 1 cancer du sein métastatique, 1 cancer de vessie métastatique. Concernant la pathologie hématologique, il était retrouvé 1 cas de myélome multiple à l'origine d'une fausse hyponatrémie sur hyperprotidémie et 1 lymphome malin non hodgkinien B responsable d'une polyradiculonévrite par envahissement méningé.

Pour 2 patients, l'étiologie impliquée dans l'hyponatrémie n'a pu être retrouvée.

Les étiologies retrouvées chez les patients ayant présenté une hyponatrémie en cours d'hospitalisation étaient : 7 cas de choc hémodynamique avec insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une nécrose tubulaire (3 choc septiques, 1 choc cardiogénique, 1 choc hypovolémique par déshydratation, 1 choc dans le cadre d'un envahissement tumoral, 1 choc avec néphropathie dans le cadre d'une pathologie dysimmunitaire) ; 4 cas de iatrogénie : perfusion

de solutés hypotoniques pour 2 patients, hémodilution après transfusion pour un patient, hyponatrémie dans les suites d'une introduction récente d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour 1 patient ; 3 cas présentaient un étiologie neurologique : 1 patient présentait une hémorragie méningée, un patient présentait un hématome sous-dural après traumatisme crânien, un patient présentait une polyradiculonévrite. Enfin 1 patient présentait une hyponatrémie par SiADH dans le cadre d'un cancer pulmonaire, 1 patient avait présenté un état de mal épileptique compliqué d'une pneumopathie d'inhalation, 1 patient était en anasarque et présentait une néphropathie dans le cadre d'une maladie VIH au stade SIDA.

Traitement administré

En fonction du ou des mécanismes suspectés en cause et de ou des étiologies suspectées, le traitement a fait appel :

- à la restriction hydrique pour 44 patients (61,1%) ;
- à l'apport de sel per os pour 11 patients (15,3%) ;
- à l'apport de sérum salé par perfusion pour 29 patients (40,3%) ;
- aux diurétiques en cas de surcharge pour 13 patients (18,1%) ;
- à un inhibiteur pharmacologique de l'hormone anti-diurétique (déméclocycline) pour 4 patients (5,6%) ;
- à l'arrêt d'un ou de plusieurs médicaments suspectés pour 38 patients (52,8%) ;
- au traitement d'une étiologie sous-jacente pour 38 patients (52,8%) ;

Evolution

Le pronostic était sévère pour 18 patients (25%), avec un taux de mortalité dans le service de médecine interne de 12,5% (9 patients), et la nécessité d'un transfert en réanimation pour 9 patients. Trente huit patients (52,8%) sont rentrés directement à domicile après leur hospitalisation dans le service de médecine interne.

L'évolution des patients est représentée dans la figure 1.



Figure 1: Evolution et pronostic des patients présentant une hyponatrémie < 120 mmol/l (n = 72)

SSR : soins de suite et de réadaptation

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

En terme de sévérité de l'hyponatrémie, la médiane des hyponatrémies des patients transférés en réanimation était de 116 mmol/l, avec des valeurs allant de 110 à 117 mmol/l. La médiane des hyponatrémies des patients décédés était de 116 mmol/l, avec des valeurs allant de 107 à 119 mmol/l.

Les étiologies des hyponatrémies pour les patients dont l'évolution a été sévère et le motif du transfert en réanimation ou du décès sont indiqués dans les tableaux 4 et 5. Aucune hyponatrémie médicamenteuse n'a été à elle seule responsable d'un transfert en réanimation ou de décès.

Tableau 4 : Etiologies des hyponatrémies chez les patients transférés en réanimation et motif de transfert (n = 9)

Etiologie(s) de l'hyponatrémie	Motif de transfert en réanimation
Syndrome paranéoplasique (adénocarcinome bronchique multimétastatique), hypertension intracrânienne, pneumopathie d'inhalation	Détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation
Néphropathie (toxicité cotrimoxazole, antirétroviraux, HIVAN)	Défaillance multiviscérale (SIDA)
Insuffisance rénale aiguë sur syndrome hémolytique et urémique	Arrêt cardiorespiratoire
Néphropathie tubulo-interstitielle sur choc hémodynamique	Choc hémodynamique et détresse respiratoire aiguë dans le cadre d'une dermatopolymyosite
Syndrome paranéoplasique (cancer pulmonaire)	Détresse respiratoire aiguë
Polyradiculonévrite sub-aiguë (envahissement méningé d'un lymphome malin non hodgkinien)(SiADH)	Insuffisance respiratoire, troubles de la déglutition
Méningoencéphalite infectieuse	Troubles de la vigilance et de la déglutition
Etat de mal épileptique et pneumopathie d'inhalation	Etat de mal épileptique, détresse respiratoire dans le cadre d'une pneumopathie d'inhalation
Iatrogénie : antidépresseurs sérotoninergiques	Arrêt respiratoire (sclérose latérale amyotrophique)

HIVAN : HIV-associated nephropathy
 SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
 SiADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Tableau 5 : Etiologies des hyponatrémies chez les patients décédés durant l'hospitalisation et cause du décès (n = 9)

Etiologie(s) de l'hyponatrémie	Cause du décès
Insuffisance hépato-cellulaire	Insuffisance hépato-cellulaire (cancer du sein multimétastatique)
Iatrogénie (diurétiques) + pneumopathie d'inhalation	Détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation
Décompensation oedémato-ascitique de cirrhose	Décompensation oedémato-ascitique de cirrhose
Choc hémodynamique avec insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire	Choc hémodynamique (carcinome de vessie avec envahissement du petit bassin)
Insuffisance rénale aiguë sur sepsis	Sepsis sur angiocholite
Décompensation cardiaque	Choc cardiogénique
Hyperhydratation intraveineuse	Pneumopathie infectieuse
Syndrome paranéoplasique + IRS	Carcinome pulmonaire
Hématome sous-dural (SiADH) + iatrogénie (IEC/diurétiques de l'anse)	Hématome sous-dural

SiADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique
 IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
 IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Chez les sujets de moins de 75 ans, le taux de transfert en réanimation était significativement supérieur (8/35 (22,9%) vs 1/37 (2,7%), $p = 0,013$ avec test de Fisher pour les petits échantillons). Le taux de mortalité chez les sujets âgés de plus de 75 ans n'était pas significativement supérieur (6/37 (16,2%) vs 3/35 (8,6%), $p = 0,33$).

L'évolution était significativement plus défavorable chez les patients qui présentaient des hyponatrémies < 120 mmol/l en cours d'hospitalisation, avec une mortalité dans le service de médecine interne et un taux de transfert en réanimation cumulés significativement supérieurs (12 (66,7%) vs 6 (33,3%), $p < 0,0001$). Chez ces patients, le taux de décès était significativement supérieur (5 vs 4, $p = 0,048$) ; le nombre de transferts en réanimation était aussi significativement supérieur (7 vs 2, $p = 0,001$). La médiane des hyponatrémies était de 117 mmol/l avec des extrêmes entre 107 et 119 mmol/l.

Parmi les 19 patients ayant présenté une hyponatrémie en cours d'hospitalisation, 7 patients ont été transférés en réanimation et 5 patients sont décédés dans le service de médecine interne. Les causes de transfert étaient : 3 cas de choc hémodynamique avec insuffisance rénale aiguë, un cas d'état de mal épileptique compliqué d'une pneumopathie d'inhalation, un cas de néphropathie dans le cadre d'une maladie VIH au stade SIDA avec néphropathie et anasarque, un cas de cancer pulmonaire avec SiADH. Les causes de décès étaient : un choc septique, un choc dans le cadre d'un envahissement tumoral, un choc cardiogénique, un hématome sous-dural, une pneumopathie infectieuse. Pour chacun de ces patients, l'hyponatrémie n'était pas considérée comme directement responsable du décès.

Discussion

Prévalence

Entre le 1er janvier 2006 et le 31 mai 2012, la prévalence des hyponatrémies inférieures à 120 mmol/l dans le service de médecine interne du CHU de Grenoble était de 0,53%. Ce chiffre est proche de ceux retrouvés dans la littérature. La prévalence varie en fonction de la provenance du patient : elle varie de 0,6 % à 1,1% dans les services de médecine et de chirurgie[1],[2],[3],[9]. La revue de la littérature de Manessee et al. fixant un seuil de natrémie < 125 mmol/l retrouve une prévalence de 0,2% dans les services de médecine polyvalente non gériatriques, et 1,2% dans les services de gériatrie[10]. La prévalence des hyponatrémies < 120 mmol/l peut aller jusqu'à 12% en service de réanimation[11]. Il existe peu de données concernant l'incidence et la prévalence des hyponatrémies sévères en médecine ambulatoire et dans les services de psychiatrie. Les différences s'expliquent par les critères d'inclusion et la méthode de recrutement de l'étude : notre étude rétrospective fait état des patients ayant présenté une hyponatrémie < 120 mmol/l lors de leur séjour dans le service de médecine interne. Elle exclut donc tous les patients qui ont présenté une hyponatrémie sévère à l'admission aux urgences qui aurait été corrigée avant leur transfert dans le service de médecine interne. Le service de médecine à partir duquel le recrutement a été réalisé est un service de médecine polyvalente, accueillant des malades aux pathologies médicales variées, mais excluant tout patient relevant d'un service de chirurgie, de gynécologie-obstétrique ou de réanimation. La population étudiée n'est donc pas représentative de l'ensemble des malades hospitalisés. En revanche, près de 90 % des patients du service de médecine interne présentant une hyponatrémie sévère venaient de leur domicile : ce constat montre l'importance de nos résultats pour la médecine de ville.

Le nombre de sujets gériatriques et de sujets jeunes était sensiblement équivalent dans notre étude (37 vs 35). L'hyponatrémie est particulièrement fréquente chez les personnes âgées, spécialement chez les personnes âgées vivant dans des établissements de long séjour et chez les personnes âgées hospitalisées. Dans son étude réalisée chez les personnes âgées

vivant en institution, Sweed retrouve une prévalence élevée de l'hyponatrémie < 135 mmol/l (39,1%, 27/69 patients)[12]. Shapiro retrouve une prévalence de l'hyponatrémie \leq 125 mEq/l de 6,2% chez les personnes âgées hospitalisées, avec une prévalence supérieure chez les femmes (8,1% vs 4,0%; $p < 0,001$). Il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence de l'hyponatrémie avec l'âge[13].

Les changements physiologiques dans le métabolisme de l'eau chez le sujet âgé le rendent plus susceptible de développer une hyponatrémie. Il s'agit de changements dans la réponse à la déshydratation : diminution du seuil de sensation de soif et de son intensité, diminution de la capacité du rein à concentrer les urines avec l'âge par baisse physiologique du débit de filtration glomérulaire, à laquelle s'associe une plus grande fréquence des néphropathies avec l'âge[14]. Par ailleurs, la composition du corps en eau diminue en valeur relative et en valeur absolue avec l'âge, et rend l'homéostasie de la balance hydrique plus difficile à maintenir chez le sujet âgé. Les facteurs de risque retrouvés dans le développement de l'hyponatrémie sont l'existence d'un épisode d'hyponatrémie durant les 12 derniers mois, des taux faibles d'albuminémie et de cholestérolémie (malnutrition), la consommation de diurétiques, les apports faibles en sel avec des apports hydriques excessifs (thé et jus de fruits), l'hypothyroïdie infraclinique plus fréquente chez les personnes âgées, les déficits en glucocorticoïdes et les médicaments induisant un SiADH[12],[15].

Dans notre étude, 53 patients (73,6%) présentaient une hyponatrémie à l'admission, tandis que 19 patients (26,4%) ont développé une hyponatrémie au cours de leur hospitalisation. Dans une étude rétrospective réalisée dans un service de médecine, l'hyponatrémie s'était développée en cours d'hospitalisation pour 31,4% des patients hyponatrémiques (soit 22 patients sur 70)[16]. Ces hyponatrémies acquises en cours d'hospitalisation méritent une attention particulière du fait de leur fréquence.

Mécanisme

Les algorithmes de prise en charge d'une hyponatrémie reposent sur l'évaluation du volume extracellulaire, souvent corrélé directement avec le mécanisme de l'hyponatrémie [annexe]. Ces arbres décisionnels sont à l'origine d'un biais d'interprétation fréquent : en

pratique clinique on retrouve fréquemment l'implication de plusieurs mécanismes par patient, sans relation linéaire avec l'état d'hydratation extracellulaire. Nous avons donc préféré réaliser une description objective de l'état d'hydratation des patients en fonction des données objectives cliniques et biologiques, sans retenir de relation de cause à effet entre état d'hydratation et mécanismes suspectés. Ces algorithmes constituent une aide à la prise en charge diagnostique et thérapeutique mais ont un caractère réducteur qui peut tromper le clinicien dans son analyse physiopathologique et étiologique d'une hyponatrémie. En pratique, l'état d'hydratation est la résultante globale de l'effet clinique de tous les mécanismes mis en cause. Ainsi dans notre étude comme dans la littérature, la majorité des patients sont normovolémiques selon les critères cliniques et biologiques recueillis de manière courante en clinique, alors que le mécanisme le plus fréquemment retrouvé est la déplétion[9]. Notre étude retrouve fréquemment plusieurs mécanismes par patient et ce constat va dans le sens d'une approche physiopathogénique multi-mécanistique et multi-étiologique.

Concernant le mécanisme de SiADH, celui-ci était retenu sur des critères indirects, compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. Dans la littérature, son diagnostic repose sur ces mêmes critères, faute de doser en pratique le taux d'ADH sérique.

Le recueil de la natriurèse, paramètre objectif d'aide au diagnostic physiopathologique et étiologique, a été réalisé chez 51 patients sur 72 dans notre étude. En pratique, les conditions de sa réalisation pour une interprétation fiable sont rarement remplies. Chez le patient sous diurétiques, la natriurèse et l'osmolarité urinaire sont ininterprétables pour établir le diagnostic de SiADH. Or certains patients sous diurétiques ont également un SiADH, mais la période de « washout » des diurétiques au delà de laquelle les investigations biochimiques peuvent être réalisées n'est pas protocolisée[17].

En pratique dans la réalité :

- soit l'étiologie de l'hyponatrémie est évidente, d'autant plus qu'elle est monofactorielle (hyponatrémie par dilution dans le cadre de décompensation cardiaque ou décompensation oedémato-ascitique ; hyponatrémie par déplétion dans un contexte de prise de diurétiques, de pertes rénales ou digestives) : les arbres décisionnels permettent de remonter au mécanisme en rapport avec l'étiologie suspectée et de guider la thérapeutique en conséquence ;
- soit l'étiologie de l'hyponatrémie est difficile à déterminer : le mécanisme sous-jacent (souvent un SiADH) est recherché par des explorations complémentaires (ionogramme

urinaire) ; sa mise en évidence aide à la recherche d'une étiologie et permet de guider la thérapeutique.

Etiologies

Dans notre étude, 35 patients soit 48,6% présentaient une hyponatrémie pouvant être attribuée à des causes multiples intriquées. Le caractère multi-étiologique de l'hyponatrémie sévère a été retrouvé dans une étude menée chez les personnes âgées hospitalisées (36 patients sur 86 présentaient une hyponatrémie mono-factorielle, tandis que 46 patients présentaient une hyponatrémie multifactorielle, soit une étiologie multiple dans 51 % des cas, avec une moyenne de 1,7 facteur étiologique par patient)[13].

Une étiologie était difficile à déterminer chez 2 patients dans notre étude. Dans les deux cas, le mécanisme impliqué était un SiADH dont la cause n'avait pas pu être mise en évidence.

Un biais dans l'analyse étiologique d'une hyponatrémie vient de l'impossibilité d'attribuer une importance relative à chacune des étiologies en cause pour un même patient, faute de pouvoir quantifier ces variables. Il est donc difficile de hiérarchiser quantitativement la part des différentes causes impliquées.

En dehors des étiologies médicamenteuses, nous avons choisi de regrouper les étiologies par atteinte de système : d'une part dans un souci d'exhaustivité, d'autre part ce regroupement nous permet de nous affranchir des mécanismes en cause, qui sont parfois multiples d'autant plus que plusieurs étiologies coexistent. Il nous a paru important de mettre l'accent par ailleurs sur les étiologies infectieuses et néoplasiques, qui sont une part importante des causes d'hyponatrémie. Ce choix reste un des regroupement possible, mais d'autres modes de présentation des étiologies auraient pu être utilisés.

Dans notre étude, la première étiologie retrouvée est la iatrogénie (41/72), quelque soit le mécanisme impliqué. Ce résultat est corroboré par les données de la littérature[6],[7],[9], [17]. Dans notre étude, les principales classes médicamenteuses en cause dans la survenue d'une hyponatrémie sévère sont par ordre de fréquence : les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone, les diurétiques thiazidiques, et les antidépresseurs

sérotoninergiques. On peut expliquer la fréquence de l'implication de ces classes médicamenteuses par :

- les caractéristiques des malades : la population étudiée est une population de sujets relativement âgés (âge médian 75,6 ans), souvent polymédiqués (les médicaments les plus prescrits à l'entrée des patients sont les mêmes classes thérapeutiques dans un ordre similaire) ;
- les comorbidités et les pathologies présentées par les patients : fréquence des comorbidités cardiovasculaires et des traitements cardiovasculaires en rapport (antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone et diurétiques thiazidiques ayant la première place dans les recommandations actuelles du traitement de l'hypertension artérielle essentielle et de l'insuffisance cardiaque), population fragile polypathologique et polymédiquée ;
- le type de traitement : pathologies chroniques impliquant un traitement au long cours, voire à vie ; fréquence de l'association d'un régime hyposodé aux traitements hyponatrémiants dans le cadre de la pathologie cardiovasculaire, surprescription française de médicaments psychotropes[18].

Dans la sous-population des malades ayant présenté une hyponatrémie au cours de l'hospitalisation, 4 cas sont imputables à la iatrogénie. Dans une étude comparant les hyponatrémies à l'admission et les hyponatrémies acquises pendant l'hospitalisation, l'hyponatrémie développée en milieu de séjour hospitalier était principalement d'origine iatrogène, avec une fréquence significativement plus élevée des étiologies médicamenteuses par diurétiques et par perfusion de solutés hypotoniques entraînant une hyponatrémie de dilution[16].

Concernant les classes médicamenteuses en cause, l'incidence de l'hyponatrémie induite par les diurétiques thiazidiques a augmenté avec leur prescription en première ligne des recommandations de traitement de l'hypertension artérielle. Ils sont une cause d'hyponatrémie sévère apparaissant généralement dans les deux premières semaines de l'introduction du traitement diurétique thiazidique, mais qui peut apparaître également à n'importe quel moment du traitement, voire très rapidement chez les patients plus vulnérables[19]. Les facteurs de risque reconnus pour l'hyponatrémie induite par les

diurétiques thiazidiques sont les sujets âgés, le sexe féminin, un faible indice de masse corporelle, et l'utilisation concomitante d'autres thérapeutiques qui ont un impact sur l'excrétion de l'eau[20],[21]. Dans une étude menée chez les sujets âgés présentant des hyponatrémies sévères ≤ 125 mmol/l, les diurétiques sont les médicaments les plus fréquemment imputés, avec une prédominance des diurétiques thiazidiques (21/86). Lorsqu'un diurétique thiazidique était imputé, il était toujours associé à d'autres facteurs favorisants [13].

Selon les études, l'incidence de l'hyponatrémie induite par les antidépresseurs sérotoninergiques varie de 0,5 à 32 %[22]. Les facteurs de risque reconnus dans le développement d'une hyponatrémie liée aux antidépresseurs sérotoninergiques sont : les sujets âgés, le genre féminin, l'utilisation concomitante de diurétiques, l'indice de masse corporelle faible, et une natrémie basale basse[22]. Dans la littérature, l'hyponatrémie apparaît dans les premières semaines (premier mois) suivant l'introduction du traitement antidépresseur[23], [22].

L'implication fréquente des médicaments dans la survenue des hyponatrémies sévères rappelle la nécessité d'une surveillance biologique régulière du ionogramme et de la fonction rénale, d'autant plus que plusieurs médicaments potentiellement hyponatrémisants sont prescrits simultanément, que le sujet est âgé, polyopathologique, « fragile ». La fréquence de la surveillance du ionogramme et de la fonction rénale reste à définir, mais un ionogramme réalisé précocement (dans les premières semaines de l'instauration du traitement) permettrait de dépister nombre d'hyponatrémies liées aux diurétiques et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les résumés caractéristiques des produits recommandent pour les diurétiques thiazidiques un contrôle de la natrémie « avant la mise en route du traitement puis à intervalles réguliers par la suite ». L'HAS rappelle la nécessité de suivi du ionogramme en cas d'association à risque (diurétique de l'anse + diurétique thiazidique ou anti-aldostérone + inhibiteur du système rénine-angiotensine) et la nécessité de limiter le nombre de médicaments anti-hypertenseurs et diurétiques dans le cadre de l'amélioration de la prescription chez le sujet âgé[24],[25],[26]. « Dans tous les cas, la réalisation d'un bilan électrolytique lors du renouvellement trimestriel de l'ordonnance permet d'éviter le renouvellement systématique de la prescription et de réévaluer la balance bénéfique/risque des traitements »[24].

Les hyponatrémies médicamenteuses semblent sous-déclarées. Un seul cas

d'hyponatrémie sévère attribuée aux médicaments sur 41 a été déclaré à la pharmacovigilance. Durant la période de l'étude, 61 déclarations d'hyponatrémie ont été comptabilisées par le service de pharmacovigilance du CHU de Grenoble, dont certaines provenaient d'autres établissements hospitaliers ou de soins de suite de la région.

Dans notre étude, les étiologies infectieuses des hyponatrémies sévères sont représentées en majorité par les pneumopathies infectieuses, parmi lesquelles sont retrouvées 2 cas de légionellose, 2 cas de pneumocystose, et 4 cas de pneumonie d'inhalation. La fréquence de l'hyponatrémie dans les pneumonies d'inhalation a été estimée à 29% dans certaines études, avec une augmentation de la mortalité hospitalière[27]. La mortalité hospitalière et à 30 jours est significativement augmentée lorsque le mécanisme invoqué dans la pneumonie d'inhalation est un SiADH, elle ne l'est pas en revanche lorsque l'hyponatrémie est d'origine hypovolémique[27].

Les mécanismes incriminés dans l'hyponatrémie retrouvée au cours des pathologies infectieuses varient suivant les étiologies. Un mécanisme par SiADH est retenu dans la pathogenèse des infections pulmonaires et des infections du SNC, alors responsable d'un état euvolémique. Lorsqu'il s'agit de diarrhées infectieuses, un mécanisme par déplétion est incriminé[28].

Un patient présentait dans notre étude une atteinte par le VIH en cause dans l'hyponatrémie. L'hypothèse initiale d'un SiADH en rapport avec une pneumocystose a été évoquée puis réfutée devant les résultats du ionogramme urinaire. L'hyponatrémie a finalement été attribuée à la toxicité du cotrimoxazole, et corrigée à l'arrêt du médicament. Dans le cas particulier du VIH, la difficulté diagnostique vient du fait que l'hyponatrémie peut être liée aux mécanismes pathogènes spécifiques du VIH, aux mécanismes spécifiques aux infections opportunistes (pneumocystose), aux étiologies endocriniennes, et aux traitements spécifiques de la maladie[28],[29],[30].

Nous retenons une étiologie néoplasique sous-jacente pour 13 patients (18,1%). Dans la littérature, 14% des hyponatrémies chez les patients hospitalisés seraient dues à une étiologie néoplasique sous-jacente[31]. Cependant dans une population de patients présentant une pathologie néoplasique, l'hyponatrémie est aussi fréquente que chez les autres patients

non cancéreux, mais la distribution des étiologies est différente. Les manifestations systémiques des tumeurs et la toxicité des chimiothérapies sont impliquées dans la survenue de l'hyponatrémie dans la pathologie maligne[31].

Parmi les étiologies néoplasiques, notre étude retrouve 4 cas de cancers du poumon à petites cellules, 2 cas d'adénocarcinomes pulmonaires, 1 cas de métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire, un cas de cancer du sein multi-métastatique, un lymphome malin non hodgkinien avec envahissement méningé responsable d'une polyradiculonévrite. L'hyponatrémie retrouvée au cours des étiologies tumorales a été également attribuée dans 1 cas à la chimiothérapie par cyclophosphamide. Dans tous ces cas, le mécanisme impliqué était un SiADH. Dans la littérature, les tumeurs les plus fréquemment associées à une hyponatrémie par SiADH sont les cancers pulmonaires, les cancers du sein, les tumeurs cérébrales et les tumeurs cervicales[31],[32]. Le SiADH à l'origine de l'hyponatrémie rentre dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique, ou peut être impliqué avec certaines chimiothérapies anticancéreuses (cyclophosphamide, alcaloïdes de la vinca), en cas d'hypocorticisme ou d'hypothyroïdie. Dans certaines études rétrospectives, une hyponatrémie est retrouvée chez 15% des patients présentant un cancer pulmonaire à petites cellules[32], et jusqu'à 30% dans certaines études prospectives ; et chez 1% des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules[33].

L'hyponatrémie par excès hydrique est impliquée lorsque les chimiothérapies induisent une polydipsie, ou par effet iatrogène lors d'une hyperhydratation par des solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie peut résulter d'une inflation hydrosodée dans le cadre d'une décompensation cardiaque ou hépatique, d'un troisième secteur .

L'hyponatrémie peut survenir par déplétion. En cas d'excrétion rénale adaptée, il peut s'agir de pertes gastro-intestinales (vomissements et diarrhée dues à la chimiothérapie). Un patient dans notre étude avec un cancer du rectum métastatique présentait une hyponatrémie due à des pertes digestives par diarrhée avec déshydratation. En cas d'excrétion rénale inadaptée, il peut s'agir d'une diminution de la réabsorption du sel par le rein (toxicité de la chimiothérapie), d'un Cerebral Salt Wasting Syndrome, de métastases surrenaliennes ou de la production paranéoplasique de peptide natriurétique atrial[31].

Dans notre étude, les autres causes d'hyponatrémie sévère étaient l'insuffisance

cardiaque congestive pour 6 patients (8,3%), la décompensation oedémato-ascitique de cirrhose pour 4 patients (5,6%), les causes neuropsychiatriques. Ces étiologies sont classiquement retrouvées dans la littérature[5],[6],[7],[9],[11],[13].

Pronostic/évolution

Notre étude montre que l'hyponatrémie sévère a un caractère de gravité. Si l'on associe les décès dans les services de médecine interne (12,5%) et les transferts en service de réanimation (12,5%), nous retrouvons un pronostic sévère pour 18 des 72 patients (25%) présentant une hyponatrémie < 120 mmol/l. Du fait du caractère rétrospectif, nous ne rendons compte que de la mortalité hospitalière, c'est-à-dire de la mortalité à court terme, et non de la mortalité à long terme qui impliquerait un suivi plus long et une étude prospective dans cet objectif.

Dans la littérature, le taux de mortalité hospitalière chez les patients avec une hyponatrémie inférieure à 120 mmol/l varie de 6,1 à 51%[2][4][5].

Plusieurs études ont cherché à montrer une relation de gravité entre la sévérité de l'hyponatrémie et la mortalité, avec des résultats non homogènes[34]. Certaines études montrent que la mortalité est supérieure chez les sujets hyponatrémiques par rapport aux sujets normonatrémiés, qu'il s'agisse de la mortalité hospitalière ou de la mortalité à long terme jusqu'à 5 ans après l'hospitalisation[17],[35]. Mais des études montrent qu'en dessous d'un certain seuil de natrémie, la mortalité n'est plus liée à l'hyponatrémie : dans l'étude de Waikar et al., les patients hyponatrémiques quelque soit la sévérité présentaient un taux de mortalité supérieur pendant l'hospitalisation, à 1 an et à 5 ans. Les différences de mortalité persistaient après ajustement pour toutes les catégories d'hyponatrémie (classées par sévérité), sauf pour les hyponatrémies inférieures à 120 mmol/l dont la mortalité à 5 ans n'était plus significativement supérieure[4]. Pour Chawla et al., le taux de mortalité hospitalière augmente avec la sévérité de l'hyponatrémie jusqu'au seuil de 120 mEq/l, seuil à partir duquel la tendance s'inverse: le taux de mortalité chute avec la diminution du taux de sodium sérique. Les auteurs montrent que la plupart des hyponatrémies < 110 mEq/l sont de cause médicamenteuse (thiazidiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), présentes à l'admission dans le service, et donc acquises avant l'hospitalisation. Les patients

hyponatrémiques < 120 mmol/l décédés avaient tous une décompensation aiguë d'une pathologie sous-jacente[36].

D'autres études ont cherché à montrer une relation de gravité entre l'étiologie sous-jacente à l'hyponatrémie et la mortalité. Pour Clayton et al., la mortalité était plus élevée chez les patients hyponatrémiques présentant une insuffisance cardiaque congestive ou une décompensation d'une pathologie hépatique, et moindre pour les étiologies médicamenteuses par diurétiques thiazidiques. Les patients qui présentaient des étiologies multiples avaient un taux de mortalité supérieur. Pour les auteurs, le pronostic de l'hyponatrémie sévère dépendait de l'étiologie, et non du taux de sodium sérique[17]. Dans notre étude, les patients transférés en réanimation présentaient des défaillances cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques. L'hyponatrémie n'était pas le motif du transfert en réanimation, mais l'étiologie de l'hyponatrémie et le motif du transfert étaient fréquemment superposables. De même l'hyponatrémie n'était pas considérée comme la cause du décès. Les causes de transfert en réanimation et les causes de décès étaient, par ordre de fréquence : néoplasiques, infectieuses, neurologiques, cardiologiques, hépato-gastro-entérologiques.

Dans notre étude, les hyponatrémies développées en cours d'hospitalisation semblent être associées à risque élevé d'évolution défavorable. Le taux de transfert en service de réanimation et la mortalité étaient significativement plus élevés que dans le groupe des patients ayant présenté une hyponatrémie à l'admission à l'hôpital. L'hyponatrémie en tant que telle n'était pas le motif du transfert en réanimation ou du décès chez les patients ; l'évolution résultait fréquemment d'une défaillance d'organe vital dont l'hyponatrémie n'était qu'un des reflets de la gravité de la situation clinique sous-jacente. Bien que la iatrogénie ait été imputée dans 4 cas dans la survenue de l'hyponatrémie au cours de l'hospitalisation, (hémodilution sur remplissage pour 2 patients, sur transfusion pour 1 patient, et SiADH après introduction d'un traitement antidépresseur par inhibiteur de la recapture de la sérotonine pour 1 patient), le motif de transfert en réanimation ou la cause de décès n'était jamais l'hyponatrémie de cause iatrogène. Le service de médecine interne du CHU de Grenoble est un service polyvalent qui prend en charge des malades porteurs de pathologies lourdes, complexes et très diverses.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu prendre en compte la durée de séjour dans le service de médecine interne pour déterminer la gravité. En effet, la nécessité d'un transfert urgent en réanimation a pu restreindre la durée d'hospitalisation à 1 jour dans certains cas, et n'était donc pas représentative du pronostic.

Prise en charge

Aucun cas de myélinolyse centropontine compliquant le traitement de l'hyponatrémie n'a été retrouvé dans notre étude.

Dans leur étude, Huda et al. font état des erreurs de prise en charge des hyponatrémies sévères < 125 mmol/l dans un hôpital universitaire chez 104 patients. La mortalité totale était de 27%. Les examens complémentaires appropriés étaient rarement pratiqués pour l'aide au diagnostic. Le traitement était jugé souvent illogique et avec des erreurs significatives de prise en charge dans 33% des cas. Ces erreurs étaient principalement des hyponatrémies induites par les diurétiques traitées par restriction hydrique, une restriction hydrique associée à l'administration de sérum salé intraveineux, l'absence d'arrêt des diurétiques thiazidiques lorsque ceux-ci étaient jugés responsables de l'hyponatrémie[37].

La fréquence des erreurs dans la prise en charge de l'hyponatrémie montre que l'utilisation de protocoles et d'algorithmes de prise en charge est nécessaire bien qu'ils aient des limites[8][Annexe]. Ce désordre hydroélectrolytique reste fréquemment mal compris car il est associé à une variété d'états pathologiques, à des étiologies et à des mécanismes physiopathologiques multiples. Les stratégies de traitement ne sont pas parfaitement codifiées, d'une part pour ces raisons, d'autre part parce qu'il existe des différences importantes en terme de symptomatologie et d'évolution clinique en fonction du caractère aigu ou chronique de l'hyponatrémie.

Des revues de la littérature et des recommandations américaines de comité d'experts rappellent les stratégies de prise en charge de l'hyponatrémie afin d'éviter les complications liées au traitement de l'hyponatrémie[8],[38].

Résultats principaux/implications pratiques

In fine, les résultats épidémiologiques de cette étude sont importants pour le médecin généraliste à deux égards : d'une part du fait de la fréquence des hyponatrémies sévères ; d'autre part du fait des caractéristiques de la population étudiée, ce qui nous permet de dégager des implications pratiques pour les patients suivis en médecine de ville.

Notre étude retrouve une fréquence des hyponatrémies profondes < 120 mmol/l de

0,53 % dans le service de médecine interne du CHU de Grenoble entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 mai 2012. Il s'agissait d'une population de patients majoritairement ambulatoires, dont le sex ratio était de 1, d'âge médian 75,6 ans. L'hyponatrémie sévère < à 120 mmol/l est responsable d'hospitalisations : il s'agit d'un problème grave et coûteux, à l'échelle individuelle et en matière de santé publique.

Notre étude met en évidence certaines caractéristiques dans la population étudiée : 37 patients avaient 75 ans ou plus. Les patients avec une hyponatrémie sévère présentaient fréquemment des comorbidités cardiovasculaires (50/72). Le traitement comportait fréquemment des diurétiques (33/72) et/ou des antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone (36/72).

L'hyponatrémie était responsable de l'hospitalisation pour 42 patients, du fait de manifestations cliniques ou biologiques.

Les étiologies retrouvées étaient souvent multiples (35/72), avec une prédominance des étiologies iatrogènes (41/72), parmi lesquelles figuraient en première ligne les associations médicamenteuses combinant les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone et les diurétiques, en particulier thiazidiques (11/72). L'hyponatrémie induite par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine concernaient 9 patients. Les autres causes d'hyponatrémie sévère étaient les étiologies infectieuses (20 patients), les étiologies néoplasiques (13 patients), les étiologies neurochirurgicales, cardiaques et hépatologiques.

L'évolution était sévère (transferts en réanimation ou décès durant l'hospitalisation) pour 18 patients. Elle était particulièrement sévère lorsque l'hyponatrémie était acquise au cours de l'hospitalisation (12 patients sur 19) .

Concernant les sujets âgés, on retient :

- que les sujets âgés sont « fragiles » et donc plus sujets à développer une hyponatrémie sévère du fait : de l'évolution du métabolisme de l'eau avec le vieillissement physiologique, du caractère polypathologique fréquent (pathologies cardiovasculaires chroniques), de la polymédication fréquente ;
- que la clinique est souvent frustrante et peut constituer un piège diagnostique par son caractère non spécifique ;
- que l'étiologie de l'hyponatrémie sévère est en premier lieu médicamenteuse et souvent plurifactorielle ;
- que l'hyponatrémie sévère est responsable d'hospitalisations, avec ce qu'elle implique

- de décompensation de tares et de rupture avec l'état d'équilibre ;
- enfin que la surveillance accrue du ionogramme pourrait la rendre en partie évitable.

Notre étude souligne l'importance pour tout médecin de savoir suspecter une hyponatrémie et de la dépister précocement afin de prévenir la survenue des hyponatrémies profondes requérant une hospitalisation. Elle permet de mettre en évidence le nombre important d'hyponatrémies sévères « évitables ». Les hyponatrémies « évitables » sont : les hyponatrémies profondes d'installation lente, les hyponatrémies dont l'étiologie est en partie médicamenteuse, les hyponatrémies liées à une insuffisance de surveillance ambulatoire du traitement diurétique, les hyponatrémies liées à des erreurs de remplissage par solutés hypotoniques.

Les conséquences pratiques à retenir pour le médecin généraliste sont de trois ordres :

1- savoir suspecter une hyponatrémie (dépistage individuel) :

- par la connaissance que les hyponatrémies sévères concernent la population ambulatoire, sont responsables d'hospitalisations, et sont d'évolution parfois défavorable ;
- par la connaissance et la recherche des facteurs de risque du développement d'une hyponatrémie sévère : sujets âgés, associations de médicaments potentiellement hyponatrémiants, comorbidités vasculaires avec risque de décompensation cardiaque ;
- par le dépistage précoce individuel avec la pratique du ionogramme, avant l'apparition des symptômes, en particulier avant et dans les premières semaines qui suivent l'introduction d'un traitement diurétique ou par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, d'autant plus que plusieurs facteurs de risque coexistent chez un même patient ;

2 - diagnostiquer :

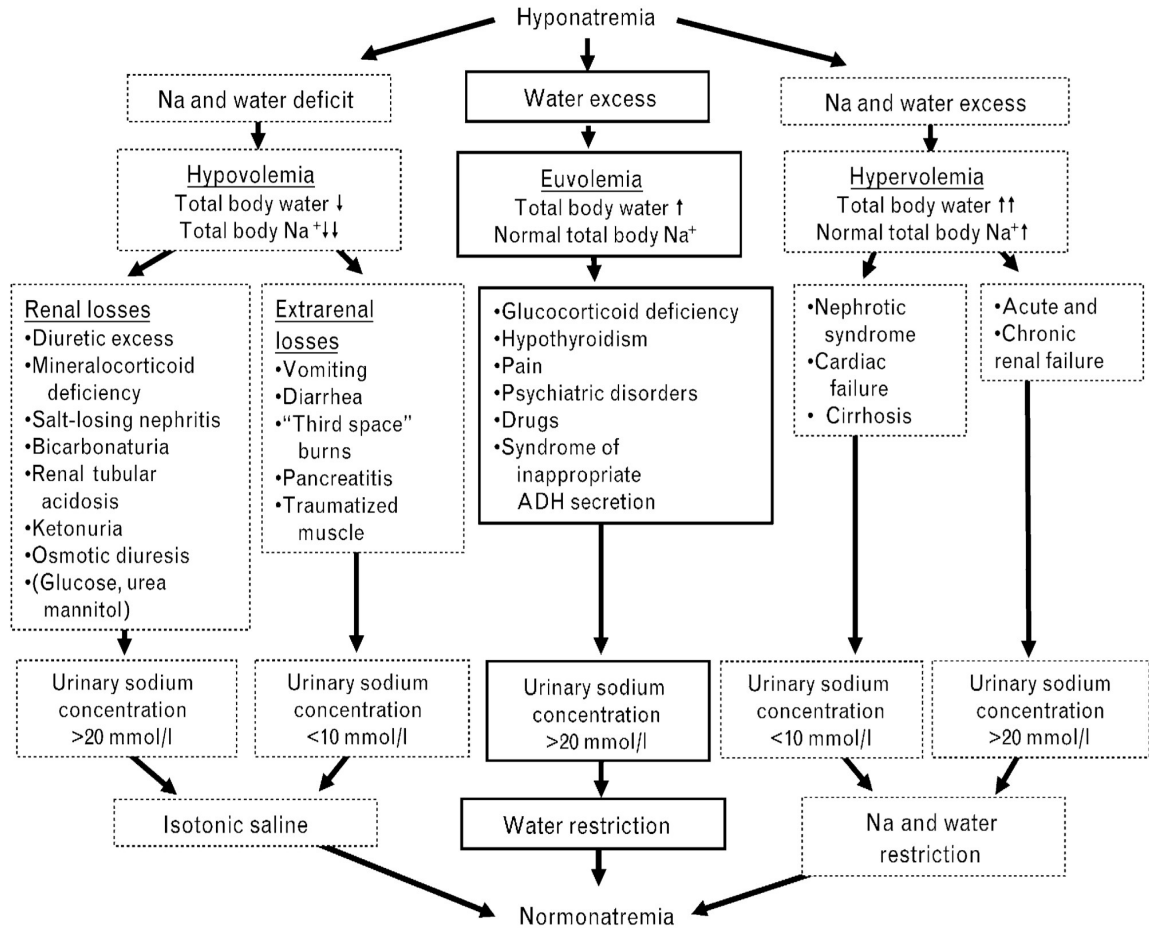
- reconnaître les symptômes en rapport avec l'hyponatrémie, et savoir l'évoquer devant une symptomatologie frustrée (altération de l'état général, confusion, troubles digestifs) ;
- savoir rechercher une ou plusieurs étiologies de l'hyponatrémie en s'aidant du contexte et d'algorithmes décisionnels. En l'absence d'étiologie médicamenteuse évidente devant une hyponatrémie, les étiologies à rechercher sont les étiologies infectieuses,

les étiologies néoplasiques (en particulier pulmonaires), les hyponatrémies par défaillances cardiaque et hépatique, et les causes neuro-psychiatriques (hématome sous-dural, potomanie, éthylisme, consommation de psychotropes).

3 - prévenir les complications et éviter l'évolution sévère :

- connaître les sujets à risque d'évolution sévère et les facteurs de risque d'évolution sévère : vitesse d'installation rapide de l'hyponatrémie, l'existence d'une pathologie aiguë sous-jacente ou d'une décompensation aiguë de pathologie chronique.
- éviter la iatrogénie ;
- connaître le ou les mécanismes en cause afin de guider la thérapeutique.

ANNEXE



Annexe : un exemple d'algorithme résumant l'approche diagnostique et thérapeutique de l'hyponatrémie euvolémique, hypovolémique et hypervolémique.

ADH : Hormone antidiurétique

D'après R. W. Schrier et S. Bansal, « Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness », *Curr Opin Crit Care*, vol. 14, n° 6, p. 627-634, déc. 2008..

THESE SOUTENUE PAR : Béatrice de GUIBERT

TITRE : Caractéristiques des patients présentant une hyponatrémie sévère en service de médecine : épidémiologie, clinique, étiologies et évolution.

CONCLUSION

Introduction : L'hyponatrémie est le désordre hydroélectrolytique le plus fréquent et est associée à une morbi-mortalité importante.

Objectif : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et l'évolution des patients présentant une hyponatrémie sévère dans un service de médecine.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Tous les patients qui présentaient une natrémie < 120 mmol/l pendant leur hospitalisation dans le service de médecine interne entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 mai 2012 ont été inclus. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, la provenance du patient, les antécédents, le traitement à l'admission, le type d'hyponatrémie (à l'admission ou acquise durant l'hospitalisation), les symptômes, les mécanismes suspectés, les étiologies, l'évolution.

Résultats : Soixante-douze patients ont été retenus. La prévalence des hyponatrémies < 120 mmol/l était de 0,53 %. Soixante-quatre patients venaient du domicile. L'âge médian était de 75,6 ans. L'hyponatrémie motivait l'hospitalisation pour 42 patients. La iatrogénie était l'étiologie la plus fréquente (41/72), avec en premier les associations antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone/diurétiques thiazidiques (11/72). L'évolution a été défavorable (transfert en réanimation ou décès) pour 18 patients. L'évolution était plus sévère pour les hyponatrémies acquises durant l'hospitalisation ($p < 0,0001$).

Conclusion : Notre étude met en évidence le nombre important d'hyponatrémies sévères évitables.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 26 / 11 / 2012

LE DOYEN
J.P.ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR L. BOUILLET

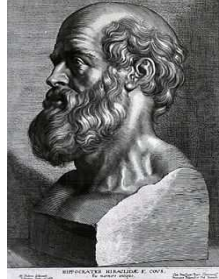
BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. L. L. Movig, H. G. M. Leufkens, A. W. Lenderink, et A. C. G. Egberts, « Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia », *J Clin Epidemiol*, vol. 56, n° 6, p. 530-535, juin 2003.
- [2] R. T. Erasmus et T. E. Matsha, « The frequency, aetiology and outcome of severe hyponatraemia in adult hospitalised patients », *Cent Afr J Med*, vol. 44, n° 6, p. 154-158, juin 1998.
- [3] A. Upadhyay, B. L. Jaber, et N. E. Madias, « Incidence and prevalence of hyponatremia », *Am. J. Med.*, vol. 119, n° 7 Suppl 1, p. S30-35, juill. 2006.
- [4] S. S. Waikar, D. B. Mount, et G. C. Curhan, « Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia », *Am. J. Med.*, vol. 122, n° 9, p. 857-865, sept. 2009.
- [5] M. A. Crook, U. Velauthar, L. Moran, et W. Griffiths, « Review of investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital population », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 36 (Pt 2), p. 158-162, mars 1999.
- [6] B. O. Saeed, D. Beaumont, G. H. Handley, et J. U. Weaver, « Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital », *J. Clin. Pathol.*, vol. 55, n° 12, p. 893-896, déc. 2002.
- [7] T. Vu, R. Wong, P. S. Hamblin, J. Zajac, et M. Grossmann, « Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes », *Hosp Pract (Minneapolis)*, vol. 37, n° 1, p. 128-136, déc. 2009.
- [8] J. G. Verbalis, S. R. Goldsmith, A. Greenberg, R. W. Schrier, et R. H. Sterns, « Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations », *Am. J. Med.*, vol. 120, n° 11 Suppl 1, p. S1-21, nov. 2007.
- [9] P. Pottier, C. Agard, D. Trewick, B. Planchon, et J. Barrier, « [Prevalence and description of hyponatremia in internal medicine departments of the France west area. A “one day” multicentric descriptive study] », *Rev Med Interne*, vol. 28, n° 4, p. 206-212, avr. 2007.
- [10] C. K. Mannesse, A. M. Vondeling, R. J. Van Marum, W. W. Van Solinge, T. C. G. Egberts, et P. A. F. Jansen, « Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: A systematic review », *Ageing research reviews*, mai 2012.
- [11] S.-L. Bennani, R. Abouqal, A.-A. Zeggwagh, N. Madani, K. Abidi, A. Zekraoui, et O. Kerkeb, « [Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care] », *Rev Med Interne*, vol. 24, n° 4, p. 224-229, avr. 2003.
- [12] H. S. Sweed, « Hyponatremia among institutionalized elderly: Prevalence and associated clinical factors », *European Geriatric Medicine*, vol. 3, n° 2, p. 73-77, avr. 2012.
- [13] D. S. Shapiro, M. Sonnenblick, I. Galperin, L. Melkonyan, et G. Munter, « Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome », *Intern Med J*, vol. 40, n° 8, p. 574-580, août 2010.
- [14] J. C. Ayus et A. I. Arieff, « Abnormalities of water metabolism in the elderly », *Semin. Nephrol.*, vol. 16, n° 4, p. 277-288, juill. 1996.

- [15] N. Tareen, D. Martins, G. Nagami, B. Levine, et K. C. Norris, « Sodium disorders in the elderly », *J Natl Med Assoc*, vol. 97, n° 2, p. 217-224, févr. 2005.
- [16] S. M. Agarwal et A. Agrawal, « A comparative study of the clinico-aetiological profile of hyponatremia at presentation with that developing in the hospital », *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, p. 118-122, juill. 2011.
- [17] J. A. Clayton, I. R. Le Jeune, et I. P. Hall, « Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome », *QJM*, vol. 99, n° 8, p. 505-511, août 2006.
- [18] « IPC AMI n°2: Coprescription de psychotropes chez le sujet âgé ». HAS, janv-2012.
- [19] E. E. A. Egom, D. Chirico, et A. L. Clark, « A review of thiazide-induced hyponatraemia », *Clin Med*, vol. 11, n° 5, p. 448-451, oct. 2011.
- [20] K. S. Hwang et G.-H. Kim, « Thiazide-induced hyponatremia », *Electrolyte Blood Press*, vol. 8, n° 1, p. 51-57, juin 2010.
- [21] M. Sonnenblick, Y. Friedlander, et A. J. Rosin, « Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients », *Chest*, vol. 103, n° 2, p. 601-606, févr. 1993.
- [22] S. Jacob et S. A. Spinler, « Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults », *Ann Pharmacother*, vol. 40, n° 9, p. 1618-1622, sept. 2006.
- [23] A. Fisher, M. Davis, J. Croft-Baker, P. Purcell, et A. McLean, « Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. Case report with literature and spontaneous reports review », *Adverse Drug React Toxicol Rev*, vol. 21, n° 4, p. 179-187, 2002.
- [24] « IPC AMI n°6: Coprescription de diurétiques chez le sujet âgé ». HAS, oct-2012.
- [25] « IPC AMI n°7: Coprescription d'antihypertenseurs chez le sujet âgé ». HAS, oct-2012.
- [26] « IPC AMI n°8: Suivi ionogramme si association à risque majoré "diurétique de l'anse + diurétique thiazidique" ou "antialdostérone + inhibiteur du système rénine angiotensine" ». HAS, oct-2012.
- [27] J. Miyashita, T. Shimada, A. J. Hunter, et T. Kamiya, « Impact of hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuresis on mortality in elderly patients with aspiration pneumonia », *J Hosp Med*, vol. 7, n° 6, p. 464-469, juill. 2012.
- [28] G. Liamis, H. J. Milionis, et M. Elisaf, « Hyponatremia in patients with infectious diseases », *J. Infect.*, vol. 63, n° 5, p. 327-335, nov. 2011.
- [29] L. Nduwayo, F. Nsabiyumva, C. Osorio Salazar, P. Lecomte, J. L. Guilmot, et J. P. Renard, « [Endocrinological aspects of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)] », *Med Trop (Mars)*, vol. 52, n° 2, p. 139-143, juin 1992.
- [30] M. C. Menon, A. S. Garcha, et A. Khanna, « The management of hyponatremia in HIV disease », *J. Nephrol.*, p. 0, juin 2012.
- [31] A. A. Onitilo, E. Kio, et S. A. R. Doi, « Tumor-related hyponatremia », *Clin Med Res*, vol. 5, n° 4, p. 228-237, déc. 2007.
- [32] J. B. Sørensen, M. K. Andersen, et H. H. Hansen, « Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease », *J. Intern. Med.*, vol. 238, n° 2, p. 97-110, août 1995.
- [33] J. P. Chute, E. Taylor, J. Williams, F. Kaye, D. Venzon, et B. E. Johnson, « A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy », *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, n° 3 Pt 1, p. 888-896, févr. 2006.
- [34] K. Asadollahi, N. Beeching, et G. Gill, « Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality », *QJM*, vol. 99, n° 12, p. 877-880, janv. 2006.
- [35] W. M. Tierney, D. K. Martin, M. C. Greenlee, R. L. Zerbe, et C. J. McDonald, « The

- prognosis of hyponatremia at hospital admission », *J Gen Intern Med*, vol. 1, n° 6, p. 380-385, déc. 1986.
- [36] A. Chawla, R. H. Sterns, S. U. Nigwekar, et J. D. Cappuccio, « Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? », *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 6, n° 5, p. 960-965, mai 2011.
- [37] M. S. B. Huda, A. Boyd, K. Skagen, D. Wile, C. van Heyningen, I. Watson, S. Wong, et G. Gill, « Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting », *Postgrad Med J*, vol. 82, n° 965, p. 216-219, mars 2006.
- [38] R. W. Schrier et S. Bansal, « Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness », *Curr Opin Crit Care*, vol. 14, n° 6, p. 627-634, déc. 2008.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.