



**HAL**  
open science

# Hyponatrémie chez le patient cérébrolésé : évaluation d'un protocole de prise en charge

Anne-Claire Vignaud

► **To cite this version:**

Anne-Claire Vignaud. Hyponatrémie chez le patient cérébrolésé : évaluation d'un protocole de prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223843

**HAL Id: dumas-01223843**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223843>**

Submitted on 3 Nov 2015

**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.

**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNÉE 2015

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

VIGNAUD Anne-Claire

Née le 12 mars 1986 à Poitiers

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2015

**HYPONATRÉMIE CHEZ LE PATIENT  
CÉRÉBROLÉSÉ :  
ÉVALUATION D'UN PROTOCOLE DE PRISE  
EN CHARGE.**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Bertrand Dureuil

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Hélène Braud

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoît Veber

Monsieur le Professeur Dominique Guerrot

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015  
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoît VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie

Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
Mme Sandrine <b>DAHOT</b>	Bactériologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Maité <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## I. REMERCIEMENTS.

M. le Pr Bertrand Dureuil, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour la qualité de la formation que j'ai reçue à Rouen. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect,

M. le Pr Benoît Veber, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir enseigné votre goût pour la réanimation. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude,

M. le Pr Dominique Guerrot, merci de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour ces conseils qui m'ont permis de rendre l'hyponatrémie un peu moins obscure,

Mme le Dr Hélène Braud, merci de m'avoir aidée tout au long de ce travail et d'avoir répondu à mes multiples questions. Merci aussi pour l'accueil chaleureux dans votre équipe pour mes premiers pas séniorisés.

Merci aux personnes sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible (archivistes, secrétaires...),

Merci à tous ceux qui ont répondu à mes questions existentielles et qui m'ont fourni café et chocolat (Pauline, Stéphanie, Violaine, Lauranne...),

Merci à l'équipe médicale et paramédicale de réanimation neurochirurgicale, qui a permis au protocole de voir le jour et de pouvoir être utilisé,

Merci aussi à la SNCF pour ses longs trajets, à l'heure ou en retard, qui m'ont permis de rédiger ce travail.

A ma famille,

Mes parents, les plus formidables du monde, qui m'ont toujours soutenue et entourée depuis tant d'années,

Amélie, d'avoir toujours été là, d'être une sœur formidable, et d'avoir fait rentrer dans ma vie mon rayon de soleil, Manon, et JB,

Julie, ce lien qui nous unit restera toujours, et tu peux compter sur moi, quelque soit la distance,

Mes grands parents, qu'ils soient encore là ou pas, pour cette enfance merveilleuse que j'ai eue,

Mes tantes, Kiki et Bibi pour les vacances à Brétignolles, l'initiation au volley, à la thalasso ou à Excel, mais aussi Fabie et Sylvie,

Et tous ceux que je ne peux pas citer, vous êtes mes racines, et je saurai toujours vous retrouver.

A mes amies de Poitiers, que la distance n'a pas éloignées,

Vanessa, de la P1 à l'ECN, je ne serais jamais où j'en suis aujourd'hui sans ma sous-colleuse de choc. Je te souhaite tout le bonheur du monde pour ta nouvelle vie, et sache que je suis toujours disponible pour une virée ensemble,

Carole, Rachel, vous êtes l'exemple que la vie de famille n'empêche pas d'évoluer professionnellement. Des bancs de la fac, aux fêtes de familles, merci d'être toujours disponibles et de prouver que l'amitié ne s'essouffle pas malgré la distance,

Raji, my travel buddy, I'm so glad we found each other in Athens. I can't write down all that amazing moments we had, all over the world, and you know, I'm always ready to go,

A mes amis Rouennais, qui m'ont fait me sentir comme chez moi (ou presque) en Normandie,

Pauline, du café aux sushis, du footing au coaching beauté, je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Si l'avenir venait à nous éloigner en distance, on se retrouvera toujours,

Stéphanie, notre amitié est née au Havre et a continué tout au long de notre colloc et de notre internat. Merci pour tous ces moments passés en espérant qu'il y en ait beaucoup d'autres,

Violaine, tu as ma plus grande admiration de pouvoir mener ta vie de famille et notre vie de dingue avec une facilité déconcertante. Merci pour tous ces moments que nous avons partagés à l'hôpital et en dehors,

Manu, merci pour tous les instants sportifs où on s'est tellement amusés et de m'avoir fait visiter la Normandie à travers le badminton.

A ma promo,

Guillaume, toujours prêt pour un match de bad ou un verre, que ton avenir à Évreux soit le plus radieux possible,

Antoine, le roi de l'organisation en stage, je te souhaite le meilleur pour le futur,

Lauranne, ma co-interne de choc, merci pour ces six mois passés ensemble, que le Sud t'apporte plein de bonheur,

Mickael, Marion, Cédric, Elsa, Alex, bonne route, qu'elle soit normande ou pas,

A l'équipe de Réanimation du Havre, Gabriel, Éric, Medhi, Édouard, Marc mais aussi Florence, vous m'avez confirmé que la réanimation est passionnante et vous m'avez donné l'envie de revenir travailler avec vous,

A mes super co-internes de réanimation au Havre,

Stéphanie, mais aussi,

Halima, des rudiments de la gastroentérologie ou de l'anesthésie aux rues de Séville, merci pour tous ces fous rires et ces bons moments,

Julien et Édouard, merci de nous avoir supportées, les filles du trio infernal.,

A tous mes chefs Rouennais, que je ne citerai pas par peur d'oublis, merci de m'avoir fait grandir, professionnellement mais aussi personnellement,

A tous les IADE, IDE, AS, ASH, kinés, secrétaires que j'ai croisés tout au long de ma formation et avec qui j'ai passé de bons moments,

A tous mes co-internes croisés en stage, merci de tous vos efforts pour m'avoir supportée au quotidien.

## II. TABLE DES MATIÈRES.

I. REMERCIEMENTS.....	12
II. TABLE DES MATIÈRES.....	17
III. ABRÉVIATIONS.....	20
IV. INTRODUCTION.....	22
V. L'HYPONATRÉMIE.....	25
A. SYSTÈMES DE RÉGULATIONS DE LA NATRÉMIE.....	25
1. <i>Activation de l'ADH.</i> .....	25
2. <i>Soif.</i> .....	26
B. PATHOLOGIES.....	26
1. <i>Fausse hyponatrémies.</i> .....	26
a) Pseudo-hyponatrémie.....	26
b) Hyponatrémie non hypotonique.....	27
2. <i>CSWS.</i> .....	27
a) Système rénine angiotensine aldostérone.....	27
b) Peptides natriurétiques.....	28
c) Système nerveux sympathique.....	29
d) Hypervolémie et hypertension artérielle.....	29
3. <i>SIADH.</i> .....	29
C. CONSÉQUENCES DE L'HYPONATRÉMIE.....	30
1. <i>Lésions cérébrales.</i> .....	30
2. <i>Clinique.</i> .....	30
D. MYÉLINOLYSE CENTROPONTINE.....	32
1. <i>Physiopathologie.</i> .....	32
2. <i>Diagnostic.</i> .....	32
3. <i>Traitement.</i> .....	33
E. PRINCIPE DES TRAITEMENTS DE L'HYPONATRÉMIE.....	33
1. <i>Vitesse de correction de l'hyponatrémie.</i> .....	33
2. <i>Bolus NaCl 3 %.</i> .....	34
3. <i>Traitement spécifique des fausses hyponatrémies.</i> .....	34
a) Pseudo-hyponatrémie.....	34
b) Hyponatrémie non hypotonique.....	35
4. <i>Traitement spécifique du SIADH.</i> .....	35
a) Restriction Hydrique.....	35
b) Urée.....	35

(1) Effet osmotique.....	36
(2) Effet diurétique.....	36
c) Antagonistes des récepteurs à la vasopressine (VRAs).....	36
5. <i>Traitement spécifique du CSWS</i> .....	37
a) Réhydratation.....	37
b) Désoxycortone (Syncortyl).....	37
<b>VI. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>38</b>
A. DURÉE DE L'ÉTUDE.....	38
B. CRITÈRES DE JUGEMENT.....	39
1. <i>Critère de jugement principal</i> .....	39
2. <i>Critères de jugement secondaires</i> .....	39
C. POPULATION.....	39
D. ÉLABORATION DU PROTOCOLE.....	40
1. <i>Élaboration de l'arbre diagnostique d'une hyponatrémie</i> .....	40
2. <i>Élaboration du guide de traitement et de surveillance de l'hyponatrémie</i> .....	42
a) Traitement et surveillance du CSWS.....	42
(1) Présence de symptômes sévères.....	43
(2) Présence de symptômes modérés.....	44
(3) Hyponatrémie asymptomatique.....	44
b) Traitement et surveillance du SIADH.....	45
(1) Traitement d'urgence et surveillance de la natrémie.....	45
(a) Présence de symptômes sévères.....	45
(b) Présence de symptômes modérés.....	46
(c) Hyponatrémie asymptomatique.....	46
(2) Traitement spécifique.....	46
(a) Restriction hydrique possible.....	47
(b) Restriction hydrique impossible.....	47
E. ÉVALUATION DU PROTOCOLE.....	47
F. RECUEIL DE DONNÉES.....	49
1. <i>Données générales du patient</i> .....	49
2. <i>Données biologiques</i> .....	49
3. <i>Données cliniques</i> .....	50
4. <i>Évaluation du protocole</i> .....	51
G. STATISTIQUES.....	51
<b>VII. RÉSULTATS.....</b>	<b>52</b>
A. POPULATION GÉNÉRALE.....	52
1. <i>Description de la population</i> .....	52
2. <i>Incidence de l'hyponatrémie</i> .....	53

B.	PATIENTS HYPONATRÉMIQUES.....	53
1.	<i>Description de la population.....</i>	53
2.	<i>Délai de correction de l'hyponatrémie.....</i>	54
3.	<i>Délai de survenue de l'hyponatrémie.....</i>	55
4.	<i>Diagnostic étiologique de l'hyponatrémie.....</i>	56
5.	<i>Bilan entrées-sorties.....</i>	56
6.	<i>Application du protocole.....</i>	57
7.	<i>Traitements de l'hyponatrémie.....</i>	58
a)	Modalités.....	58
b)	Complications liées au protocole de traitement.....	58
C.	ÉVALUATION DU PROTOCOLE.....	59
<b>VIII.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>61</b>
A.	BÉNÉFICE DU PROTOCOLE.....	61
B.	LIMITES DU PROTOCOLE.....	61
C.	DISCUSSION DES DONNÉES.....	65
1.	<i>Population.....</i>	65
2.	<i>Incidence et mortalité de l'hyponatrémie.....</i>	66
3.	<i>Efficacité d'un protocole.....</i>	68
a)	Délai de correction.....	68
b)	Mortalité des patients hyponatrémiques.....	70
c)	Incidence des différents diagnostics.....	70
d)	Bilan entrées-sorties.....	72
e)	Application du protocole diagnostique.....	73
f)	Traitements.....	74
(1)	Modalités.....	74
(2)	Complications liées aux traitements.....	75
D.	ÉVALUATION DU PROTOCOLE.....	75
E.	NOUVELLE VERSION DU PROTOCOLE.....	76
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>77</b>
<b>X.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>78</b>
<b>XI.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>84</b>
A.	ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT, VERSION N°1.....	84
B.	ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DU PROTOCOLE.....	89
C.	ANNEXE 3 : FEUILLE DE RECUEIL DE DONNÉES.....	93
D.	ANNEXE 4 : PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT, VERSION N°2.....	94

### III. ABRÉVIATIONS

**$\Delta pp$**  : Variation de la Pression Pulsée

**ACSOS** : Agressions Cérébrales Systémiques d'Origine Secondaire

**ADH** : Hormone Antidiurétique

**ANP** : Atrial Natriuretic Peptid

**AQP** : Aquaporines

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BNP** : Brain Natriuretic Peptid

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**Cl<sup>-</sup>** : Chlore

**CNP** : C-type Natriuretic Peptid

**coll.** : collaborateurs

**CSWS** : Cerebral Salt Wasting Syndrom ou Syndrome de Perte en Sel d'Origine  
Cérébrale

**HSA** : Hémorragie Sous Arachnoïdienne

**HTIC** : Hypertension Intra Crânienne

**IGSII** : Indice de Gravité Simplifié II

**IV** : Intra Veineux

**IM** : Intra Musculaire

**K<sup>+</sup>** : Potassium

**MAR** : Médecin Anesthésiste Réanimateur

**mmol/L** : millimole par Litre

**mOsm** : milliosmole

**Na<sup>+</sup>** : Sodium

**NaCl** : Chlorure de Sodium

**PVC** : Pression Veineuse Centrale

**Réa** : Réanimation

**SIADH** : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'ADH

**T4** : Thyroxine ou hormone T4

**TRPV** : Transient Receptor Potential Channel Vanilloïd

**TSH** : Thyréotropine

**V1aR** : Récepteur à la Vasopressine de Type 1a

**V2R** : Récepteur à la Vasopressine de Type 2

**VRAs** : Vasopressin Receptor Agonists

## IV. Introduction.

L'hyponatrémie est définie comme une natrémie plasmatique strictement inférieure à 135 mmol/L. C'est un trouble électrolytique fréquent et un facteur de risque de mortalité.

En effet, en 2013, Corona et coll. réalisent une méta-analyse étudiant l'association entre hyponatrémie et mortalité. Quatre-vingt-une études ont inclus 850 222 patients dont 17,4 % avaient une hyponatrémie. L'hyponatrémie est retrouvée comme facteur de risque indépendant de mortalité [1].

De plus l'hyponatrémie est la cause d'une augmentation des dépenses de santé. En 2006, Boscoe et coll. estiment que le traitement de l'hyponatrémie et de ses complications a un coût entre 1,6 et 3,6 milliards d'euros par an aux États-Unis. Les principales raisons sont une augmentation de la durée de séjour hospitalier et le suivi médical nécessaire [2].

Plusieurs auteurs étudient l'hyponatrémie chez le patient de réanimation.

En 1990, DeVita et coll. retrouvent une incidence de 29,6 % de l'hyponatrémie tandis qu'en 2010, Funk et coll. retrouvent une incidence de 17,7 % [3,4].

L'incidence de l'hyponatrémie chez les patients cérébrolésés est variable, estimée entre 11 % et 56 % [5–11]. Dans une étude de 2014, l'hyponatrémie est retrouvée comme un facteur indépendant de mortalité chez le patient avec hémorragie cérébrale [11].

Dans le cadre d'une lésion cérébrale, il existe des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), qui aggravent le pronostic neurologique.

Chez le traumatisé crânien sévère, l'hyponatrémie est considérée comme un ACSOS dans les recommandations européennes de 1997 [12]. Ce facteur n'est pas

mentionné dans les recommandations plus récentes de 2007 [13]. Dans la conférence d'experts de 2004 de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, « Hémorragie sous-arachnoïdienne grave », le contrôle de la natrémie est un objectif thérapeutique [14].

L'hyponatrémie est un facteur associé plus fréquemment à une ischémie cérébrale. En 1990, Hasan et coll. étudient la corrélation entre hyponatrémie et ischémie cérébrale chez 208 patients victimes d'hémorragie méningée. Une ischémie cérébrale est retrouvée chez 24 % des patients hyponatrémiques contre 12 % chez les patients normonatrémiés [6].

Les deux diagnostics étiologiques de l'hyponatrémie les plus fréquemment retrouvés chez les patients cérébrolésés sont le Cerebral Salt Wasting Syndrome ou syndrome de perte en sel d'origine cérébrale (CSWS) et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Les premières découvertes datent des années 1950 où Peters et coll. décrivent un syndrome de perte en sel responsable d'hyponatrémies chez des patients avec une pathologie cérébrale, le CSWS [15]. Quelques années plus tard, en 1957, Schwartz et Bartter décrivent le SIADH chez 2 patients avec un syndrome paranéoplasique secondaire à un carcinome bronchique [16]. Dans les années 70, les premiers cas de SIADH secondaires à des pathologies cérébrales sont décrits [17–19].

Depuis, plusieurs études confirment la présence de ces deux pathologies chez les patients cérébrolésés, avec des incidences variables, mais des critères diagnostiques très hétérogènes. En effet, l'incidence du CSWS varie entre 0,98 % à 100 %, et celle du SIADH entre 12,9 % et 62,9 % [5,10,20–22].

En 2014, des recommandations sont éditées par les European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Endocrinology et European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association, et portent sur la prise en charge de l'hyponatrémie [23]. Plus spécifiquement, en 2009, une équipe de l'Université de Floride publie des recommandations à propos de la prise en charge étiologique et thérapeutique des hyponatrémies chez les patients neurochirurgicaux [24].

Le diagnostic étiologique débute par l'élimination des diagnostics différentiels avant de pouvoir conclure à un de ces 2 diagnostics étiologiques les plus fréquents. Malgré ces recommandations, le diagnostic reste complexe.

La mise en place d'un protocole dans une unité de neurochirurgie de manière à diagnostiquer et traiter rapidement et efficacement une hyponatrémie semble être bénéfique. En effet, en 1994, Sivakumar et coll. évaluent la mise en place d'un tel protocole chez 25 patients. L'hyponatrémie est corrigée dans les 24 à 72 heures chez tous les patients inclus [25].

L'objectif principal de cette étude est de comparer le délai de correction de l'hyponatrémie, définie comme une natrémie strictement inférieure à 135 mmol/L, chez les patients cérébrolésés avant et après la mise en place d'un protocole d'aide au diagnostic et au traitement de l'hyponatrémie en réanimation.

Les objectifs secondaires sont de comparer la mortalité, la durée d'hospitalisation en réanimation, la durée d'hospitalisation totale, avant et après la mise en place du protocole, et de déterminer les complications inhérentes au protocole.

## **V. L'hyponatrémie.**

### **A. Systèmes de régulations de la natrémie.**

En dehors des cas de fausse hyponatrémie, l'hyponatrémie traduit une hypoosmolalité plasmatique, une hypotonie plasmatique, et par diffusion d'eau, une hyperhydratation intracellulaire.

Les mécanismes principaux de régulation de la natrémie sont la soif et l'action de l'hormone antidiurétique (ADH).

Des neurones osmorégulateurs sont situés au niveau de l'hypothalamus et sont sensibles à la tension cellulaire due aux changements d'osmolalité plasmatique.

L'activation de l'ADH est plus sensible que l'activation du système de la soif, afin d'éviter une soif permanente [26].

#### **1. Activation de l'ADH.**

L'ADH est aussi appelée Vasopressine. Elle est synthétisée par les noyaux supra optiques et para ventriculaires de l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure.

La libération de l'ADH est soumise à deux mécanismes :

- l'osmorégulation : des osmorécepteurs sont sensibles à la tonicité plasmatique, et sont centraux (transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)) ou périphériques (TRPV4). Ils sont activés en cas d'augmentation de tension intracellulaire, et entraînent une diminution de sécrétion d'ADH [27],

- la barorégulation : des barorécepteurs sont situés dans l'oreillette gauche, les sinus carotidiens et la crosse aortique. En cas de diminution de pression, la sécrétion d'ADH est activée [28].

Certaines conditions pathologiques (lésions pituitaires, syndrome paranéoplasique) entraînent aussi une libération inappropriée d'ADH (SIADH) [16].

L'ADH a une action rénale. Le tube collecteur est perméable à l'eau via des canaux spécifiques, les aquaporines (AQP). Au niveau de la membrane apicale, la réabsorption d'eau se fait par les AQP2, qui sont adressées à la membrane en réponse à l'activation des récepteurs à la vasopressine de type 2 (V2R). Par ailleurs, par les récepteurs à la vasopressine de type 1a (V1aR), l'ADH a un effet de vasoconstriction périphérique [29].

## **2. Soif.**

La soif est un mécanisme compensateur de l'hypertonie plasmatique.

## **B. Pathologies.**

### **1. Fausses hyponatrémies.**

#### ***a) Pseudo-hyponatrémie.***

Dans cette situation, l'hyponatrémie n'est qu'un artéfact lié aux techniques de mesures [30].

En effet, physiologiquement, la phase liquide du plasma représente 93 % du volume plasmatique. L'autre phase est dite « solide ». Les méthodes de mesure de la natrémie au laboratoire nécessitent une dilution préalable du plasma, avec un ajustement par un facteur de 0,93 pour obtenir la natrémie plasmatique. Si la phase « solide » est augmentée, par exemple lors de la présence d'éléments non hydrosolubles comme des lipides ou des protides, l'ajout d'un volume fixe de dilution induit une plus grande dilution

relative de la phase aqueuse et donc une pseudo-hyponatrémie.

Pour s'affranchir de ce biais, il faut réaliser une mesure de l'osmolalité plasmatique, qui ne nécessite pas de dilution. L'osmolalité plasmatique nous renseigne sur la tonicité plasmatique. Sa valeur normale, égale à 285 mosm/kg, permet de confirmer la pseudo-hyponatrémie.

### ***b) Hyponatrémie non hypotonique.***

La membrane plasmatique permet la diffusion libre des molécules d'eau, alors qu'elle est imperméable au sodium. Certaines molécules peuvent augmenter la tonicité plasmatique comme le mannitol, le sorbitol ou la glycine ou des molécules présentes en quantité supra-physiologique comme le glucose.

Il en résulte un mouvement d'eau du secteur intracellulaire au secteur intravasculaire, induisant une hyponatrémie par dilution. L'osmolalité plasmatique est normale ou augmentée alors qu'il existe une déshydratation intracellulaire [30].

## **2. CSWS.**

La physiopathologie exacte du CSWS reste incertaine. Plusieurs théories sont proposées.

### ***a) Système rénine angiotensine aldostérone.***

La rénine est une enzyme produite et stockée au niveau rénal. Elle est libérée dans la circulation plasmatique en réponse à une diminution de la perfusion rénale. Elle active l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui à son tour permet la production

d'angiotensine II.

L'angiotensine II permet la production d'aldostérone, qui mène, via l'activation d'une cascade de protéines à une réabsorption de sodium et une fuite de potassium au niveau du néphron distal [31].

Un mécanisme d'origine cérébrale semblerait induire une inactivation du système rénine angiotensine aldostérone et donc une natriurèse inadaptée [32,33].

Cette natriurèse est à l'origine d'une déplétion hydro-sodée qui entraîne une sécrétion d'ADH, la réabsorption d'eau et une majoration de l'hyponatrémie [34].

### ***b) Peptides natriurétiques.***

Trois types de peptides natriurétiques pouvant être impliqués dans le CSWS sont identifiés :

- l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP),
- le Brain Natriuretic Peptide (BNP),
- le Dendroaspis Natriuretic Peptide (DNP).

Ces peptides ont une action natriurétique, par vasodilatation artérielle rénale et donc augmentation de la filtration glomérulaire, ainsi que par inhibition de l'angiotensine.

Une concentration de ces peptides natriurétiques augmentée en cas d'hyponatrémie dans le contexte de lésion cérébrale est retrouvée dans de nombreuses études. Certaines études retrouvent une augmentation du BNP [35–39], d'autres de l'ANP [40–42], et enfin du DNP [43].

Cependant, le lien direct entre leur sécrétion et la présence d'une lésion cérébrale n'a pas encore été clairement établi.

### ***c) Système nerveux sympathique.***

Le rein a une innervation autonome qui lui est propre.

Selon Peters et coll. [15], une lésion du système nerveux central peut conduire à une diminution du tonus sympathique rénal. Par conséquent, la production de rénine et d'aldostérone diminue, entraînant donc une fuite sodée. De plus, l'artériole afférente est vasoconstricte. Il en résulte une augmentation de la filtration glomérulaire de plasma et donc une augmentation d'excrétion de sodium.

Cependant, de nombreux arguments sont en faveur d'une augmentation du tonus sympathique à la phase initiale d'une lésion cérébrale (œdème pulmonaire neurogénique, myocardite adrénérique), infirmant cette hypothèse [44].

### ***d) Hypervolémie et hypertension artérielle.***

Chez le patient cérébrolésé, une hypertension artérielle supra-physiologique est réalisée afin d'optimiser la perfusion cérébrale. De plus, la période périopératoire favorise un apport hydro-sodé important et donc une hypervolémie.

Ces deux mécanismes sont à l'origine de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc de l'augmentation de la natriurèse [45].

## **3. SIADH.**

Dans le SIADH, la sécrétion d'ADH n'est pas adaptée à l'osmolalité plasmatique ni à la volémie et provient de l'hypothalamus ou d'un foyer ectopique.

Chez le cérébrolésé, la physiopathologie demeure incertaine. La lésion cérébrale initiale stimulerait les neurones des zones supra-optiques et para-ventriculaires des noyaux de l'hypothalamus. L'ADH serait sécrétée par l'hypophyse. Les AQP seraient

activées au niveau du tube collecteur, et l'eau serait réabsorbée provoquant une hypotonie plasmatique et une hyponatrémie [23,46].

## **C. Conséquences de l'hyponatrémie.**

### **1. Lésions cérébrales.**

L'hyponatrémie hypoosmotique traduit une hyperhydratation intracellulaire. Cette hyperhydratation est responsable d'une augmentation de volume des cellules cérébrales, principalement les cellules gliales, ce qui induit une hypertension intracrânienne.

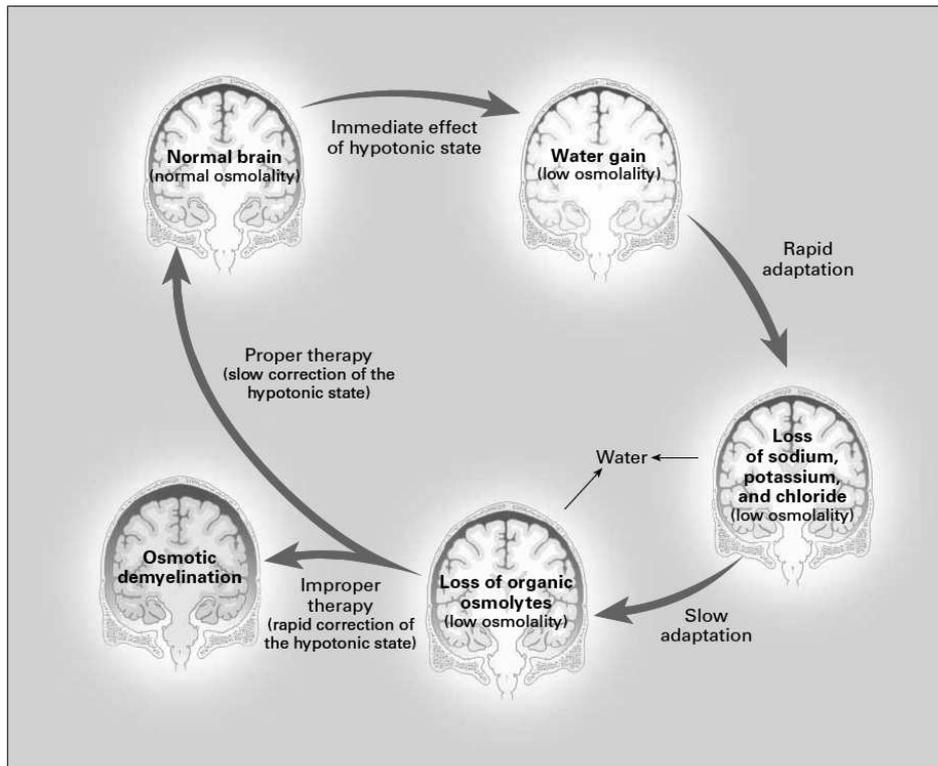
Les cellules cérébrales sont dotées de mécanismes d'osmorégulation, qui permet de limiter leur variation de volume [47,48]. Ces mécanismes sont repris dans la figure 1.

Il existe un mécanisme d'action rapide. Il se fait par diminution du contenu intracellulaire en électrolytes,  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  avec une entrée de  $\text{K}^+$ . Ce mouvement d'ions s'effectue par une pompe Na/K, dépendante d'Adénosine Tri Phosphate. En cas d'hypoxie cellulaire, la pompe ionique ne disposera plus d'assez d'énergie pour fonctionner, expliquant l'aggravation du pronostic neurologique des patients hypoxémiques en cas d'hyponatrémie [49].

Dans un second temps, la cellule va expulser des osmoles organiques. On distingue actuellement trois grandes familles, les acides aminés (glycine, taurine, créatine), les polyols et les triéthylamines.

### **2. Clinique.**

Les signes cliniques de l'hyponatrémie sont variables, non corrélés à la valeur de natrémie. Ils sont secondaires à l'œdème cérébral induit par l'hyponatrémie.



**Figure 1** : Schéma de l'osmorégulation cérébrale. D'après Adrogue et Madias. NEJM 2000.[47]

En 2015, une étude prospective multicentrique recense les symptômes de 300 patients avec une hyponatrémie [50]. Les symptômes retrouvés sont : nausées (44 %), vomissements (30 %), malaise (69 %), fatigue (59 %), troubles de la marche (31 %), chute (20 %), crise convulsive (5 %) et déficit neurologique (5 %). D'autres symptômes sont retrouvés : céphalées, crampes musculaires, troubles de conscience [47].

Une installation rapide de l'hyponatrémie entraîne des symptômes plus graves, les mécanismes d'osmorégulation n'ayant pas eu le temps de se mettre en place.

Des cas d'œdème pulmonaire neurogénique sont rapportés au cours d'hyponatrémies d'effort chez des marathoniens [51,52].

Les signes cliniques sont favorisés par le sexe féminin et par une hypoxémie [49].

## **D. Myélinolyse centropontine.**

Il s'agit de la complication d'une correction trop rapide de l'hyponatrémie. Elle est décrite en 1959 par Adams et coll. [53].

### **1. Physiopathologie.**

La physiopathologie de la myélinolyse centropontine, comme celle de toutes les myélinolyses osmotiques est mal connue.

La correction rapide d'une hyponatrémie induit une normalisation brutale de la natrémie et de la chlorémie sérique alors que les concentrations en électrolytes et en osmoles organiques intracellulaires sont diminuées, secondairement à l'adaptation cellulaire cérébrale. Il existe une fuite d'eau brutale de la cellule et donc une déshydratation intracellulaire brutale.

Les lésions endothéliales osmotiques mèneraient à un relargage local de facteurs myéline-toxiques.

Ces lésions de démyélinisation peuvent être centropontines, mais aussi extrapontines.

### **2. Diagnostic.**

Cette pathologie semble être favorisée par l'éthylisme chronique [54].

Le tableau clinique est très variable. On peut retrouver des troubles du comportement, un mutisme, une dysarthrie, une dysphagie, une paralysie bulbaire ou pseudobulbaire, une hyperéflexie, une paraplégie, une quadriplégie, une ataxie cérébelleuse, des crises convulsives, un locked-in syndrome, un coma [55].

Le diagnostic radiologique est inconstant. Au scanner cérébral, on peut retrouver

une hypodensité médioprotubérancielle, non rehaussée par l'injection de produit de contraste iodé et sans effet de masse [56]. Sur une imagerie par résonance magnétique, on peut retrouver un hypo-signal en pondération T1, et un hyper-signal en T2 et FLAIR dans le centre de la protubérance [57].

### **3. Traitement.**

Le traitement préventif est une correction progressive de l'hyponatrémie.

Plusieurs traitements curatifs spécifiques sont rapportés dans des cas cliniques. On retrouve des traitements par plasmaphérèse [58], corticothérapie à forte dose [59], hormone thyroïdienne [60], Amantadine [61].

## **E. Principe des traitements de l'hyponatrémie.**

### **1. Vitesse de correction de l'hyponatrémie.**

La vitesse de correction de l'hyponatrémie ne doit pas être trop rapide afin de limiter le risque de démyélinisation centropontine [23,47].

En effet, dans la plupart des cas cliniques, la myélinolyse centropontine survient après une correction supérieure à 12 mmol/L de Na<sup>+</sup> par 24h. De plus, la vitesse de correction maximum à effectuer dépend de la vitesse d'installation de l'hyponatrémie.

Bien que le niveau de preuve soit faible, il semble ne pas falloir dépasser une vitesse de correction de plus de 8 à 10 mmol/L de Na<sup>+</sup> par 24 heures.

## **2. Bolus NaCl 3 %.**

Il s'agit du traitement d'urgence d'une hyponatrémie mal tolérée cliniquement.

L'administration d'un bolus de sérum salé hypertonique à 3 % permet l'apport rapide d'osmoles dans le secteur extracellulaire. Afin d'équilibrer les osmoles entre le secteur intravasculaire et intracellulaire, un mouvement d'eau du secteur intracellulaire au secteur intravasculaire est observé. Le volume des cellules diminue donc, et l'œdème cérébral régresse. Les symptômes sévères étant la conséquence d'un œdème cérébral, une amélioration clinique neurologique est observée.

Il n'existe que des cas cliniques qui relatent l'utilisation de cette thérapie [62,63]. Une amélioration des signes cliniques en fonction de la valeur de natrémie est rapportée, mais hétérogène. En 2009, Sterns et coll. réalisent une étude rétrospective qui retrouve qu'une correction de la natrémie de 5 mmol/L permet d'améliorer la symptomatologie [64].

C'est pourquoi les recommandations de 2014 préconisent l'administration de bolus successifs de NaCl 3 % et un monitoring de la natrémie. L'objectif de la prise en charge en urgence est une correction de la natrémie de 5 mmol/L dans le plus court délai possible ou une amélioration des signes cliniques [23].

## **3. Traitement spécifique des fausses hyponatrémies.**

### ***a) Pseudo-hyponatrémie.***

Il n'y a pas d'indication à entreprendre un traitement de l'hyponatrémie. Le traitement repose sur le traitement de la cause de la pseudo-hyponatrémie [65].

### ***b) Hyponatrémie non hypotonique.***

Le traitement principal est le traitement de la cause de l'hypertonie plasmatique et intracellulaire (hyperglycémie, administration de mannitol ou de glycine). Le traitement symptomatique consiste en une réhydratation afin de corriger la déshydratation intracellulaire [23].

## **4. Traitement spécifique du SIADH.**

### ***a) Restriction Hydrique.***

La restriction hydrique est le traitement de référence du SIADH. Cependant, il n'existe pas d'étude randomisée évaluant ce traitement.

En effet, le SIADH est décrit par Schwartz et Bartter comme une augmentation du volume extracellulaire par augmentation de la réabsorption d'eau libre. Compte tenu de cette physiopathologie, le traitement proposé est celui de la restriction hydrique [16].

Cependant, ce traitement ne semble pas adapté au patient cérébrolésé. En effet, une étude rétrospective de 1991 étudie 44 patients présentant une hémorragie sous arachnoïdienne et ayant une hyponatrémie. Chez 80 % des patients qui bénéficient d'une restriction hydrique (inférieure à 1000 mL/24h), une ischémie cérébrale significative est retrouvée contre 33 % chez les patients ne bénéficiant pas de restriction hydrique [21].

### ***b) Urée.***

L'urée fait partie des traitements de seconde intention de l'hyponatrémie secondaire au SIADH dans les recommandations [23]. Elle a deux effets [66] :

(1) Effet osmotique.

L'urée est une molécule qui a une diffusion intermédiaire à travers la barrière hémato-encéphalique. L'augmentation d'osmolalité plasmatique secondaire à son administration permet transitoirement une sortie d'eau des cellules cérébrales. L'œdème cérébral diminue ainsi que l'hypertension intracrânienne.

(2) Effet diurétique.

Chez un patient dont la fonction rénale est normale, l'urée diffuse librement à travers le glomérule. L'excrétion de l'urée dans les urines nécessite une excrétion d'eau. Ainsi l'excrétion de 500 mOsm d'urée dans une urine concentrée à 500 mOsm/L implique une excrétion de 1000 mL d'eau libre.

Cet effet permet une augmentation de l'osmolalité plasmatique et donc de la natrémie.

***c) Antagonistes des récepteurs à la vasopressine (VRAs).***

Ce sont les nouveaux traitements de l'hyponatrémie secondaire au SIADH.

Il s'agit du conivaptan (Vaprisol®), du tolvaptan (Samsca®), du satavaptan et du lixivaptan. Ces molécules se fixent sur le récepteur V2R et exercent une antagonisation compétitive de l'ADH. Il y a donc une diminution d'expression des aquaporines et une diminution de la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur.

Une méta-analyse d'études contrôlées comparant un traitement par VRAs est publiée en 2011. L'augmentation de la natrémie est plus importante de 3,3 mEq/L (IC 95% [2,7-3,8]) par rapport au groupe placebo ( $p < 0,001$ ) [67].

Cependant, le niveau de preuve chez le patient cérébrolésé n'est pas suffisant et

les effets indésirables trop peu analysés pour que ces molécules figurent aujourd'hui dans les recommandations.

## **5. Traitement spécifique du CSWS.**

### ***a) Réhydratation.***

Le traitement du CSWS est une correction de l'hypovolémie.

Il s'effectue majoritairement avec du NaCl 0,9 %.

En effet, il existe une hypovolémie qui active la sécrétion d'ADH et donc la réabsorption d'eau libre, aggravant l'hyponatrémie. La réhydratation permet de rétablir la volémie et donc de diminuer la sécrétion d'ADH [68].

### ***b) Désoxycortone (Syncortyl).***

L'aldostérone est un corticoïde naturellement présent dans l'organisme. Elle a une action rénale. Via une cascade de protéines, elle conduit à une réabsorption de sodium et à l'élimination de potassium.

La désoxycortone est un minéralocorticoïde exogène.

Son administration a une indication dans l'hyponatrémie secondaire à un CSWS qui est notifiée dans les recommandations [24]. En effet, elle permet d'activer la réabsorption de Na<sup>+</sup> et donc de favoriser la diminution de l'hyponatrémie.

## **VI. Matériel et Méthodes.**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, menée dans le service de Réanimation Neurochirurgicale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen. Ce service est composé de 10 lits de réanimation, 2 lits de soins continus et 3 lits de soins intensifs post-opératoires.

### **A. Durée de l'étude.**

L'étude couvre deux périodes, l'une antérieure à la mise en place du protocole d'aide au diagnostic et au traitement de l'hyponatrémie, l'autre postérieure.

La première période (avant protocole) s'est déroulée du 1er mars 2014 au 31 août 2014 (6 mois).

Le protocole a été établi et validé par des anesthésistes-réanimateurs du service de Réanimation Neurochirurgicale et des néphrologues, en s'appuyant sur les recommandations conjointes des European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Endocrinology et European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association [23] et sur les recommandations établies par des praticiens de l'Université de Floride [24]. Après avoir été validé, il a été présenté et diffusé à l'ensemble des personnels médicaux (praticiens hospitaliers et internes du service, et médecins extérieurs effectuant des gardes dans le service). Il a été réalisé sous forme d'une plaquette à mettre dans la poche et également à disposition dans chaque salle de soins de l'unité (cf. annexe 1).

La seconde période (après protocole) s'est déroulée du 15 octobre 2014 au 15 avril 2015 (6 mois).

## **B. Critères de jugement.**

### **1. Critère de jugement principal.**

Le critère de jugement principal est le délai de correction de l'hyponatrémie (Natrémie > 135 mmol/L) avant et après la mise en place du protocole.

### **2. Critères de jugement secondaires.**

Les critères de jugement secondaires sont l'incidence des complications liées à l'application du protocole, la durée de séjour en réanimation et hospitalière, et la mortalité.

## **C. Population.**

Les critères d'inclusion sont :

- âge supérieur à 18 ans,
- présence de lésions cérébrales : traumatisme crânien, accident vasculaire hémorragique (hémorragie méningée, hématome intra parenchymateux, hématome sous dural, hématome extradural) ou ischémique, infection (empyème cérébral, abcès cérébraux), tumeur cérébrale,
- hospitalisation en Réanimation Neurochirurgicale au CHU de Rouen,
- durée de séjour supérieure à 24 heures.

Il n'y a pas de critère d'exclusion.

## **D. Élaboration du protocole.**

Le protocole présente 2 parties. La première partie est un arbre d'aide au diagnostic étiologique. La seconde partie regroupe 2 tableaux guidant la thérapeutique en fonction du diagnostic retenu.

### **1. Élaboration de l'arbre diagnostique d'une hyponatrémie.**

L'élaboration de l'arbre diagnostique s'est appuyée sur plusieurs études et référentiels [23,24]. Le seuil d'hyponatrémie retenu est de 135 mmol/L, comme proposé dans les recommandations européennes de 2014. Devant toute hyponatrémie, un dosage de l'osmolalité plasmatique, de l'osmolalité urinaire et un ionogramme urinaire est réalisé.

La première étape diagnostique est l'élimination des fausses hyponatrémies avec osmolalité normale ou augmentée ( $\geq 285$  mosm/kg). Une osmolalité plasmatique élevée est rencontrée lors de l'administration de mannitol, en cas d'hyperglycémie, d'intoxication à la glycine ou au sorbitol, d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycémie.

En cas d'hyponatrémie hypoosmotique ( $< 285$  mosm/kg), la deuxième étape est d'observer le volume extracellulaire permettant de distinguer trois grands cadres nosologiques : hypovolémie, hypervolémie ou euvolémie.

- En cas d'hypovolémie, le principal mécanisme physiopathologique est une perte de sel. L'osmolalité urinaire est augmentée.

Le dosage de la natriurèse permet de distinguer pertes rénales et pertes extra-rénales.

Une natriurèse basse ( $< 30$  mmol/L) oriente vers une cause extra-rénale : diarrhée,

vomissements, hémorragie, sudation.

Une natriurèse augmentée, et donc inadaptée, objective une perte rénale. Il peut s'agir d'une tubulopathie d'origine rénale, d'une insuffisance surrénalienne, d'une conséquence de l'utilisation de diurétiques ou d'un CSWS.

L'insuffisance surrénalienne d'origine centrale est évoquée devant un cortisol plasmatique faible.

- En cas d'euvolémie, il faut doser le cortisol libre, la TSH et la T4.

Un cortisol bas oriente vers une insuffisance surrénalienne.

Une TSH augmentée et une T4 basse orientent vers une insuffisance thyroïdienne périphérique.

L'osmolalité urinaire inférieure à 100 mmol/L objective le diagnostic de polydipsie.

Une osmolalité urinaire élevée et une natriurèse augmentée évoquent le diagnostic de SIADH.

- En cas d'hypermolémie, le tableau clinique oriente vers une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une insuffisance rénale.

Chez le patient cérébrolésé, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés sont le SIADH et le CSWS. Le principal élément permettant de les différencier est la volémie. En effet, ces deux hyponatrémies sont hyposmolaires, avec une osmolalité urinaire élevée et une natriurèse élevée. En cas d'hypovolémie, le diagnostic posé est celui de CSWS, et en cas d'euvolémie, le diagnostic est le SIADH.

De nombreuses revues de la littérature proposent des critères diagnostiques pour

différencier un SIADH d'un CSWS [48,69–71]. Certains de ces critères, applicables facilement en pratique clinique quotidienne pour apprécier la volémie sont retenus, et intégrés dans le protocole.

Il s'agit de repérer ou d'évaluer:

- une déshydratation, un syndrome oedémateux,
- une hypotension artérielle, une hypertension artérielle,
- une oligurie, une polyurie,
- une perte de poids, une prise de poids,
- un  $\Delta$ PP (Variation de la Pression Pulsée) inférieur ou supérieur à 13 %,
- un test de lever jambes positif ou négatif,
- la cinétique de l'urée plasmatique.

## **2.Élaboration du guide de traitement et de surveillance de l'hyponatrémie.**

Le protocole de traitement du CSWS et du SIADH est élaboré sur la base des mêmes recommandations [23,24]. Il est adapté pour pouvoir être appliqué aux patients de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Rouen et pour pouvoir être mis en œuvre en pratique quotidienne.

### ***a) Traitement et surveillance du CSWS.***

Un bilan hydrique des entrées et des sorties est réalisé quotidiennement. Le patient est pesé quotidiennement.

Une administration de minérolocorticoïdes sous la forme de Syncortyl 5 à 10 mg une fois par jour est réalisée dès J1 par voie intra musculaire (IM) pendant 7 jours.

Des apports sodés sont recommandés, et sont ajustés selon la profondeur de l'hyponatrémie et la gravité clinique.

Une réévaluation quotidienne de la sévérité des symptômes (sévères, modérés ou absents) est réalisée. Le traitement administré varie selon la sévérité des symptômes cliniques et 3 situations doivent être distinguées:

(1) Présence de symptômes sévères.

Cette situation est définie par la présence de troubles de conscience, de crise convulsive, en cas de situation clinique à risque : hémorragie méningée avec vasospasme, cérébrolésé sévère avec hypertension intra crânienne (HTIC) ou, en cas d'examen neurologique non réalisable, chez le patient sédaté.

Un apport intraveineux (IV) NaCl 0,9 % est proposé. Si le volume de perfusion de NaCl 0,9 % est jugé trop important, un apport de NaCl per os est effectué. Le seuil de volume pour lequel le recours à l'apport de NaCl per os est possible et laissé à l'appréciation du prescripteur, en fonction du patient et de la situation clinique. L'objectif initial est d'obtenir une correction de la natrémie de 6 mmol/L pendant les 6 premières heures, puis de 2 mmol/L pendant les 18 heures suivantes à J1. A partir de J2, la correction de la natrémie est de 8 mmol/L jusqu'à obtenir une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

La quantité d'apport de NaCl 0,9 % est calculée à partir de la formule de Adrogue-Madias : - apports de NaCl en mmol = Objectif correction Na<sup>+</sup> (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)

- apports NaCl en g = [Objectif correction Na<sup>+</sup> (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)] / 17

La natrémie est surveillée 3 fois par jour.

## (2) Présence de symptômes modérés.

Cette situation est définie par la présence de nausées, de vomissements et/ou de céphalées.

Dans ce cas, un apport IV de NaCl 0,9 % est proposé. Si le volume de perfusion de NaCl 0,9 % est jugé trop important, un apport de NaCl per os est effectué. Le seuil de volume pour lequel le recours à l'apport de NaCl per os est possible et laissé à l'appréciation du prescripteur, en fonction du patient et de la situation clinique. La quantité d'apports est calculée selon la formule de Adrogé-Madias (citée ci-dessus), avec un objectif de correction de 8 mmol/L par jour jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

La natrémie est surveillée 2 fois par jour.

## (3) Hyponatrémie asymptomatique.

Dans ce cas, les apports de NaCl sont effectués per os, à la posologie de 2 g, 3 fois par jour.

La natrémie est surveillée une fois par jour.

En cas d'augmentation de la natrémie, le traitement est poursuivi jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

En l'absence d'augmentation de la natrémie, les apports de NaCl s'effectuent alors par voie intraveineuse. La quantité d'apports de NaCl 0,9 % est à calculer selon la formule de Adrogé-Madias (citée ci-dessus), avec objectif de correction de 8 mmol/L par jour jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

Dans toutes les situations, après correction de la natrémie, la surveillance de la natrémie et des apports sodiques est poursuivie de manière habituelle. En cas de récurrence d'hyponatrémie, il convient de se référer de nouveau au protocole.

### ***b) Traitement et surveillance du SIADH.***

Un bilan hydrique des entrées et des sorties est réalisé quotidiennement. Le patient est pesé quotidiennement.

La correction de la natrémie ne doit pas être supérieure à 8 mmol/L par jour.

Une réévaluation quotidienne de la sévérité des symptômes est réalisée.

La thérapeutique proposée comporte deux parties :

- d'une part, selon la sévérité des symptômes, un traitement d'urgence est proposé, et la fréquence de la surveillance de la natrémie varie,
- d'autre part, selon la possibilité ou l'impossibilité de réaliser une restriction hydrique chez le patient, un traitement spécifique du SIADH est proposé.

#### **(1) Traitement d'urgence et surveillance de la natrémie.**

##### ***(a) Présence de symptômes sévères.***

Cette situation est définie par la présence de troubles de conscience, de crise convulsive, en cas de situation clinique à risque : hémorragie méningée avec vasospasme, cérébrolésé sévère avec hypertension intra crânienne (HTIC) ou, en cas d'examen neurologique non réalisable, chez le patient sédaté.

Le traitement de référence du SIADH étant la restriction hydrique, l'apport de NaCl sous forme de soluté à 0,9 % est peu adapté car il représente de grandes quantités d'eau.

Conformément aux recommandations, le traitement proposé dans cette situation est alors de recours au NaCl 3 %, en bolus de 150 mL sur 20 minutes en IV [23].

Ce soluté n'étant pas disponible dans la dotation de solutés en Réanimation Neurochirurgicale, un protocole de préparation a été réalisé. Dans un pochon de 250 mL de NaCl 0,9 % (soit 9 g de NaCl / L), retirer 135 mL (il reste 115 mL) ; puis y injecter 35 mL de NaCl 10 % (soit 100 g de NaCl / L). Les 150 mL de soluté reconstitués sont du NaCl 3 % (soit 30g de NaCl / L).

La surveillance de la natrémie doit être effectuée 20 minutes après l'injection, puis 3 fois par jour.

*(b) Présence de symptômes modérés.*

Cette situation est définie comme la présence de nausées, de vomissements et/ou de céphalées. Dans ce cas, la natrémie est surveillée 2 fois par jour.

*(c) Hyponatrémie asymptomatique.*

La natrémie est alors surveillée 1 fois par jour.

**(2) Traitement spécifique.**

Le traitement habituel du SIADH repose sur la restriction hydrique. Cela est parfois difficile à réaliser chez certains patients de réanimation qui nécessitent par ailleurs une expansion volémique importante (nutrition entérale, choc septique, vasospasme...). Il est donc proposé deux stratégies thérapeutiques en fonction de la possibilité ou non d'appliquer une restriction hydrique :

*(a) Restriction hydrique possible.*

Les apports maxima par jour sont limités à 500 mL.

Si la natrémie augmente, ce traitement est poursuivi jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

Si, malgré la restriction hydrique, la natrémie n'augmente pas, un apport de NaCl per os 2 g, 3 fois par jour, est introduit à J2. En l'absence d'augmentation de la natrémie, l'introduction d'urée per os à 20 g, 1 fois par jour, est effectuée. Ce traitement est poursuivi jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

*(b) Restriction hydrique impossible.*

Les apports du patient sont les plus restreints possibles, avec administration en priorité de NaCl 0,9 % dans les perfusions.

De plus, à J1, un apport de NaCl 2 g, 3 fois par jour, per os est introduit. En l'absence d'augmentation de la natrémie à J2, l'introduction d'urée per os à 20 g, 1 fois par jour, est effectuée.

Ce traitement est poursuivi jusqu'à obtention d'une natrémie supérieure à 135 mmol/L.

## **E. Évaluation du protocole.**

Le protocole est évalué a posteriori par ses utilisateurs via un questionnaire disponible informatiquement. Il a été envoyé aux praticiens hospitaliers et internes du service, et médecins extérieurs effectuant des gardes dans le service qui ont utilisé le protocole depuis sa mise en place. Ce questionnaire figure dans l'annexe 2.

Huit items concernent le protocole d'aide au diagnostic ; la réponse est une échelle d'évaluation cotée de 1 à 10 (1 : pas d'accord ; 10 : complètement d'accord) :

- vous l'avez utilisé devant chaque découverte d'hyponatrémie ( $\text{Na}^+ < 135$  mmol/L),
- il a facilité votre prescription d'examens complémentaires,
- il a facilité votre réflexion concernant l'étiologie de l'hyponatrémie,
- il a permis de modifier le diagnostic évoqué initialement,
- sa compréhension est aisée,
- son utilisation est aisée.

Pour les deux derniers items, des suggestions pour améliorer la compréhension et l'utilisation du protocole sont demandées, au sein d'une question à réponse ouverte.

Neuf items concernent le protocole de traitement.

Cinq items comportent une réponse par une échelle d'évaluation cotée de 1 à 10 (1 : pas d'accord ; 10 : complètement d'accord) :

- vous l'avez utilisé devant chaque découverte d'hyponatrémie ( $\text{Na} < 135$  mmol/L),
- il a facilité votre prescription thérapeutique,
- vous avez systématiquement calculé les apports de NaCl avec la formule d'Adrogé-Madias dans le CSWS,
- la compréhension du protocole est aisée,
- l'utilisation du protocole est aisée.

Pour les deux derniers items, des suggestions pour améliorer la compréhension et l'utilisation du protocole sont demandées, au sein d'une question à réponse ouverte.

Deux items concernent l'utilisation du NaCl 3 % :

- avez vous eu recours à l'administration de NaCl 3 % ? La réponse est Oui ou Non,

- si oui, vous avez trouvé facile l'utilisation du NaCl 3 %. La réponse est effectuée par une échelle d'évaluation cotée de 1 à 10 (1 : pas d'accord ; 10 : complètement d'accord).

## **F. Recueil de données.**

### **1. Données générales du patient.**

Chez tous les patients inclus, les données recueillies sont :

- la date de naissance et l'âge,
- la durée d'hospitalisation en réanimation,
- la durée d'hospitalisation totale,
- le motif d'hospitalisation,
- la durée de ventilation mécanique,
- l'Indice de Gravité Simplifié II (IGSII) [72],
- la survenue ou non d'une hyponatrémie pendant le séjour, définie comme une natrémie strictement inférieure à 135 mmol/L,
- la natrémie minimale pendant le séjour en réanimation du patient.

### **2. Données biologiques.**

L'exploration de l'hyponatrémie est définie comme la réalisation d'un ionogramme urinaire. En effet, avant la mise en place du protocole, il s'agit de l'examen de première

intention qui est habituellement réalisé dans un contexte d'hyponatrémie ; les osmolalités urinaire et plasmatique ne sont pas réalisées en routine. Chez ces patients, on recueille :

- les résultats du ionogramme urinaire : natriurèse, kaliurèse, uréurèse, créatininurèse,
- les osmolalités urinaires et plasmatiques,
- la cortisolémie, la TSH, la T4 et la T3,

### **3. Données cliniques.**

Pour les patients présentant une hyponatrémie, il est noté le délai de survenue de l'hyponatrémie par rapport à l'entrée dans le service, et le délai de correction de l'hyponatrémie par rapport à l'entrée du patient en réanimation. Il peut exister 3 situations : la correction de l'hyponatrémie peut être effectuée en Réanimation Neurochirurgicale, dans le service d'hospitalisation de neurochirurgie ou ne pas être corrigée avant la sortie du patient du CHU de Rouen. Dans cette troisième situation, en l'absence de ionogramme sanguin avec une natrémie supérieure ou égale à 135 mmol/L, la date de sortie du CHU est considérée comme la date de correction de l'hyponatrémie.

Pour les patients avec une hyponatrémie explorée, on recueille également :

- l'estimation de la volémie du patient,
- le bilan entrée-sortie en eau et en sodium,
- le diagnostic évoqué par les médecins en charge du patient,
- les traitements entrepris.

#### **4. Évaluation du protocole.**

Les réponses au questionnaire d'évaluation du protocole sont recueillies.

#### **G. Statistiques.**

La normalité de distribution des valeurs est évaluée par une analyse de Smirnov-Kolmogorov.

Les données quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne et écart-type en cas de distribution normale, et sous forme de médiane et extrêmes en cas de distribution non normale. Les données quantitatives des 2 groupes sont comparées par un test T de Student en cas de distribution normale, et un test de Mann et Whitney en cas de distribution non normale. Les données qualitatives sont exprimées sous forme d'effectif et pourcentage et comparées par un test F de Fisher.

Une valeur  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

## VII. Résultats.

### A. Population générale.

#### 1. Description de la population.

Trois cent quatre-vingt-quatorze patients sont inclus, 202 pendant la période avant protocole, 192 pendant la période après protocole.

Les données générales de la population sont présentées dans le tableau 1. Les groupes sont comparables.

	<b>Période avant protocole (n=202)</b>	<b>Période après protocole (n=192)</b>	
<b>Age (ans)</b>	51,58 +/- 15,91	54,34 +/- 16,55	p=0,09
<b>Durée hospitalisation réa (j)</b>	9,604 +/- 10,62	10,32 +/- 13,29	p=0,55
<b>Durée hospitalisation totale (j)</b>	23,26 +/- 29,28	26,37 +/- 26,76	p=0,37
<b>IGSII</b>	28,93 +/- 19,11	31,18 +/- 15,96	p=0,20
<b>Natrémie minimum (mmol/L)</b>	135,94 +/- 4,74	136,12 +/- 4,078	p=0,67
<b>Durée ventilation (j)</b>	4,73 +/- 8,83	4,99 +/- 9,57	p=0,78
<b>Décédé en réanimation</b>	26 (12,3 %)	18 (8,5 %)	p=0,33
<b>Décédé pendant hospitalisation</b>	33 (15,7 %)	20 (9,5 %)	p=0,10
<b>Motif d'hospitalisation</b>			
<b>Infection</b>	6 (3 %)	7 (3,6 %)	
<b>Hémorragie vasculaire</b>	40 (19,8 %)	48 (25 %)	
<b>Hémorragie néoplasique</b>	5 (2,5 %)	6 (3,1 %)	
<b>Hémorragie autre</b>	29 (14,4 %)	32 (16,7 %)	
<b>Traumatisme crânien</b>	50 (24,8 %)	51 (26,6 %)	
<b>Post-op tumeur cérébrale</b>	51 (25,2 %)	40 (20,8 %)	
<b>Post-op autre</b>	10 (5 %)	6 (3,1 %)	
<b>Autre</b>	11 (5,4 %)	2 (1 %)	

**Tableau 1** : Données générales de la population. Les valeurs sont exprimées en moyenne +/- écart-type ou en effectif (pourcentage). Réa : Réanimation ; IGSII : Indice de Gravité Simplifié II ; post-op : postopératoire.

## 2. Incidence de l'hyponatrémie.

Pendant les deux périodes, 103 patients sur 394 présentent une hyponatrémie. L'incidence globale de la survenue d'une hyponatrémie est de 26,1 %.

Pendant la période avant protocole, 57 patients sur 202 présentent une hyponatrémie, soit une incidence de 28,2 %. Pendant la période après protocole, 46 patients sur 192 présentent une hyponatrémie, soit une incidence de 24,0 %. La différence de fréquence n'est pas significative ( $p=0,36$ ).

### B. Patients hyponatrémiques.

#### 1. Description de la population.

Les données descriptives de la population des patients hyponatrémiques sont décrites dans le tableau 2.

	<b>Période avant protocole (n=57)</b>	<b>Période après protocole (n=46)</b>	
<b>Age (ans)</b>	57 [18 ; 88]	59 [18 ; 83]	$p=0,98$
<b>Durée hospitalisation réa (j)</b>	6 [2 ; 57]	6 [2 ; 48]	$p=0,77$
<b>Durée hospitalisation totale (j)</b>	19 [2 ; 164]	20 [2 ; 181]	$p=0,95$
<b>IGSII</b>	29 [6 ; 71]	35 [6 ; 78]	$p=0,18$
<b>Natrémie minimum (mmol/L)</b>	131 [102 ; 134]	131 [114 ; 134]	$p=0,79$
<b>Nb jours ventilation (j)</b>	1 [0 ; 40]	1 [0 ; 33]	$p=0,41$
<b>Décédé en réa</b>	5 (8,8 %)	7 (15,2 %)	$p=0,36$
<b>Décédé pendant hospitalisation</b>	10 (17,6 %)	8 (17,4 %)	$p=1$

**Tableau 2** : Données descriptives des patients avec hyponatrémie. Les valeurs sont exprimées en médiane [minimum ; maximum] ou en effectif (pourcentage). Réa : Réanimation ; IGSII : Indice de Gravité Simplifié II.

La mortalité en réanimation des patients hyponatrémiques pendant la période avant protocole est de 8,8 % (5 patients) et de 15,2 % (7 patients) pendant la période après protocole sans différence significative ( $p=0,36$ ). La mortalité en réanimation sur l'ensemble des deux périodes en réanimation des patients hyponatrémiques est de 11,6 % (12 patients).

La mortalité hospitalière des patients hyponatrémiques pendant la période avant protocole est de 17,6 % (10 patients) et de 17,4 % (8 patients) pendant la période après protocole sans différence significative ( $p=1$ ). La mortalité hospitalière sur l'ensemble des deux périodes des patients hyponatrémiques est de 17,5 % (18 patients).

La mortalité sur l'ensemble des deux périodes en réanimation des patients non hyponatrémiques est de 11,0 % (32 patients). La mortalité hospitalière sur l'ensemble des deux périodes des patients non hyponatrémiques est de 11,7 % (34 patients).

La mortalité hospitalière des patients présentant une hyponatrémie modérée, définie comme une natrémie comprise entre 130 et 134 mmol/L, sur l'ensemble des deux périodes est de 18,0 % (14 patients). La mortalité hospitalière des patients avec une hyponatrémie profonde, définie comme une natrémie strictement inférieure à 130 mmol/L est de 12,0 % (3 patients).

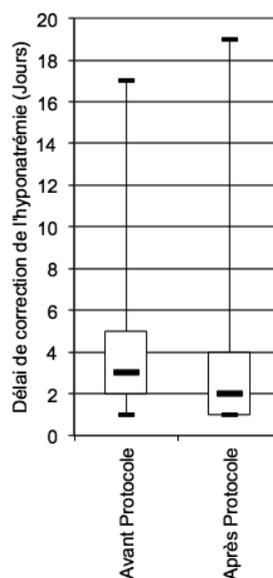
## **2. Délai de correction de l'hyponatrémie.**

L'hyponatrémie peut être corrigée dans le service de réanimation neurochirurgicale, dans le service d'hospitalisation de neurochirurgie ou ne pas être corrigée. La fréquence de ces situations figure dans le tableau 3.

	Période avant protocole (n=57)	Période après protocole (n=46)
<b>Correction en Réanimation Neurochirurgicale</b>	40 (70 %)	29 (63 %)
<b>Correction dans le service d'hospitalisation</b>	9 (16 %)	14 (30 %)
<b>Absence de correction avant la sortie</b>	8 (14 %)	3 (6 %)

**Tableau 3 :** Fréquence des conditions de la correction de l'hyponatrémie. Les données sont exprimées en effectif (pourcentage).

Le délai de correction médian de correction de l'hyponatrémie pendant la période avant protocole est de 3 [1 ; 17] jours. Le délai de correction de l'hyponatrémie pendant la période après protocole est de 2 [1 ; 19] jours. La différence entre les délais de correction n'est pas significative ( $p=0,132$ ). Ces données figurent dans la figure 2.



**Figure 2 :** Boîtes à moustaches représentant les délais de correction de l'hyponatrémie (en jours) pendant les deux périodes, avant protocole et après protocole. Les valeurs représentées sont la médiane, les premiers et troisièmes quartiles et les extrêmes. La différence n'est pas significative ( $p=0,132$ ).

### 3. Délai de survenue de l'hyponatrémie.

Le délai médian de survenue de l'hyponatrémie par rapport à l'entrée en réanimation est 3 [-1 ; 28] jours pendant la période avant protocole et de 3,5 [-7 ; 33] jours pendant la période après protocole.

#### 4. Diagnostic étiologique de l'hyponatrémie.

Le tableau 4 montre la fréquence des différents diagnostics étiologiques d'hyponatrémie pendant les deux périodes. Si le diagnostic est évoqué dans le dossier médical du patient, celui-ci était retenu. En l'absence d'information, celui-ci est établi a posteriori en fonction des données disponibles.

<b>Diagnostic</b>	<b>Période avant protocole (n=29)</b>	<b>Période après protocole (n=20)</b>	
<b>CSWS</b>	12 (41,3 %)	5 (25 %)	p=0,36
<b>SIADH</b>	8 (27,6 %)	7 (35 %)	p=0,75
<b>Fausse Hyponatrémie</b>	3 (10,4 %)	4 (20 %)	p=0,42
<b>Iatrogène</b>	2 (6,9 %)	1 (5 %)	p=1
<b>Insuffisance corticotrope</b>	3 (10,4 %)		p=0,26
<b>Diurétiques</b>	1 (3,4 %)	1 (5 %)	p=1
<b>Insuffisance cardiaque</b>		2 (10 %)	p=0,16

**Tableau 4** : Fréquences des diagnostics étiologiques d'hyponatrémie. Les données sont exprimées sous forme d'effectif (pourcentage). CSWS : Cerebral Salt Wasting Syndrom ; SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique.

Un cas de changement de diagnostic étiologique au cours du traitement est observé, après la mise en place du protocole. En effet, le diagnostic initial posé était un SIADH, et le patient a bénéficié d'une restriction hydrique. Devant la non amélioration de l'hyponatrémie, et après de nouvelles explorations clinico-biologiques, il a bénéficié du traitement du CSWS permettant la correction de l'hyponatrémie.

#### 5. Bilan entrées-sorties.

Un bilan entrées-sorties en eau et en sodium est effectué a posteriori chez les patients avec une hyponatrémie explorée.

Les bilans entrées-sorties médians des patients avec un CSWS et un SIADH sont rapportés dans le tableau 5. Certains bilans n'ont pas pu être réalisés, par manque de données.

Bilan entrée-sorties		Période avant protocole (n=14)	Période après protocole (n=8)
<b>H<sub>2</sub>O (mL/j)</b>	<b>CSWS</b>	+1200 [- 450 ; + 2791]	- 300 [- 2057 ; + 1188]
	<b>SIADH</b>	+ 296 [- 1314 ; + 1512]	+ 518 [- 703 ; + 3239]
<b>Na<sup>+</sup> (g/j)</b>	<b>CSWS</b>	+ 0,24 [- 8,44 ; + 11,44]	- 3,28 [- 15,39 ; + 3,15]
	<b>SIADH</b>	+ 8,33 [- 2,29 ; + 12,54]	+ 12,262 [- 8,90 ; + 30,5]

**Tableau 5** : Bilans entrées-sorties en eau et en sels chez les patients avec un diagnostic de CSWS et de SIADH. Les données sont exprimées sous forme de médiane [minimum ; maximum]. H<sub>2</sub>O : eau ; Na<sup>+</sup> : Sodium, CSWS : Cerebral Salt Wasting Syndrom ; SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique.

## 6. Application du protocole.

L'hyponatrémie est explorée chez 31 patients sur 57 pendant la période avant protocole (64 %), et chez 20 patients sur 46 après protocole (43 %). La différence n'est pas significative p=0,85

Le tableau 6 montre la fréquence avec laquelle les différents examens biologiques sont réalisés.

Examens	Période avant protocole (n=31)	Période après protocole (n=20)
<b>Osmolalité plasmatique</b>	22 (70 %)	15 (75 %)
<b>Osmolalité urinaire</b>	24 (77 %)	18 (90 %)
<b>TSH</b>	11 (35 %)	1 (5 %)
<b>T3</b>	6 (19 %)	3 (15 %)
<b>T4</b>	8 (25 %)	3 (15 %)
<b>Cortisolémie</b>	8 (25 %)	6 (30 %)

**Tableau 6** : Fréquence de réalisation des différents examens explorant l'hyponatrémie. Les données sont exprimées sous forme d'effectif (pourcentage). TSH : Thyroïdostimuline ; T4 : Thyroxine ; T3 : Triiodothyronine.

## **7. Traitements de l'hyponatrémie.**

### ***a) Modalités.***

Pendant la période avant protocole, les traitements administrés sont les suivants :

- CSWS (n = 12) :
  - Syncortyl : 7 (59 %),
  - Apports NaCl IV : 12 (100 %),
  - Apports NaCl per os : 5 (41 %),
  - Restriction hydrique : 1 (8 %),
- SIADH (n=8) :
  - Restriction hydrique : 7 (87 %),
  - Apports NaCl per os : 2 (25 %),
- insuffisance corticotrope (n=3) : Hémisuccinate d'Hydrocortisone : 3 (100 %).

Pendant la période après protocole, les traitements administrés sont les suivants :

- CSWS (n=5) :
  - Syncortyl : 4 (80 %),
  - Apports NaCl IV : 5 (100 %),
  - Apports NaCl per os : 4 (80 %),
- SIADH (n=7) :
  - Restriction hydrique : 6 (85 %),
  - Apports NaCl per os : 3 (42 %),
  - Apports urée : 2 (28 %),
  - Apports NaCl 3 % : 1 (14 %).

### ***b) Complications liées au protocole de traitement.***

Les complications n'ont pas été colligées dans les dossiers.

Cependant certaines d'entre-elles sont rapportées, sans que leur fréquence soit

connue :

- bouchon de sonde naso-gastrique suite à l'administration d'urée,
- mauvais goût de l'urée et du NaCl en administration per os.

Le soluté NaCl 3 % a été administré une fois, sans complication au décours.

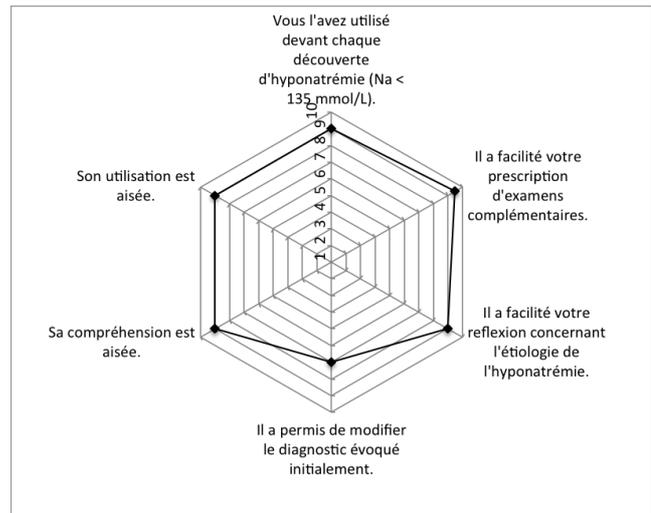
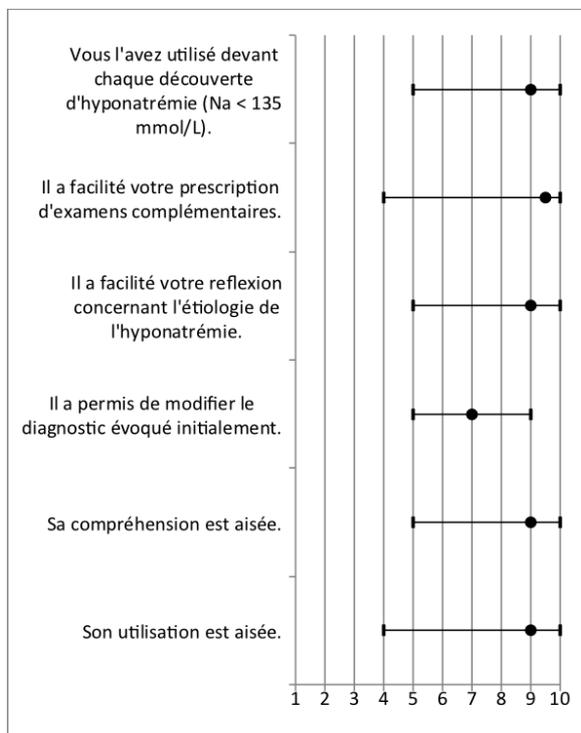
Aucune correction supérieure à 8 mmol/L en 24h n'est constatée.

### **C. Évaluation du protocole.**

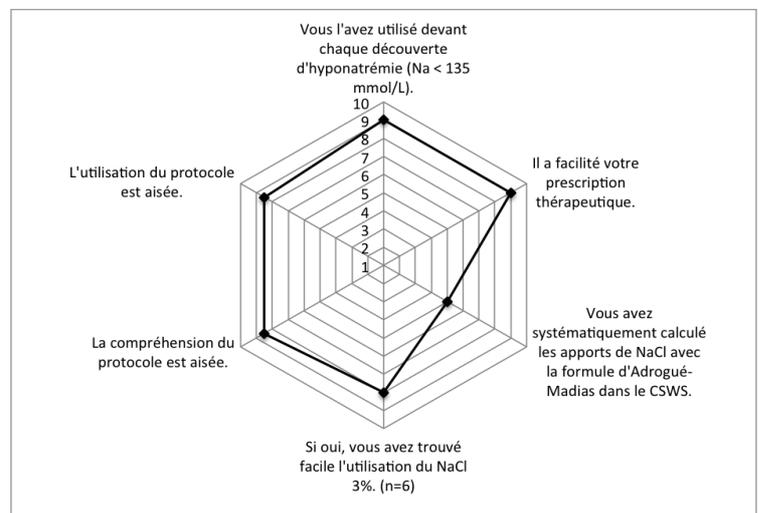
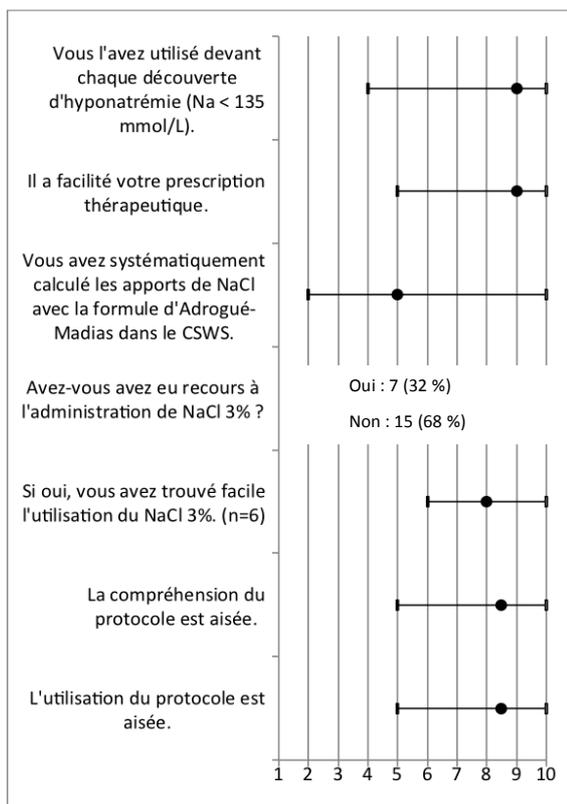
Le questionnaire a été envoyé à 30 médecins. Le taux de réponse est de 73 %. Les réponses au questionnaire d'évaluation du protocole sont rapportées dans les figures 3 et 4.

Parmi les médecins répondant (n=22), 14 (64 %) sont des médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) ou internes séniorisés et 8 (36 %) sont des internes. Treize (59 %) sont membres de l'équipe de Réanimation Neurochirurgicale, 9 (41 %) en sont extérieurs.

Aucune suggestion permettant d'améliorer le protocole n'a été effectuée, que ce soit concernant le protocole de diagnostic ou celui de traitement.



**Figure 3 :** Réponses aux questions concernant l'évaluation du protocole d'aide au diagnostic des hyponatrémies, n=21. Les réponses étaient effectuées par une échelle d'évaluation de 1 à 10 (1 : pas d'accord, 10 : complètement d'accord). Les résultats figurant sur les figures sont les médianes (représentées par un point) et les extrêmes (représentées par un trait) des différentes réponses.



**Figure 4 :** Réponses aux questions concernant l'évaluation du protocole d'aide au traitement des hyponatrémies, n=21. Les réponses étaient effectuées par une échelle d'évaluation de 1 à 10 (1 : pas d'accord, 10 : complètement d'accord). Les résultats figurant sur la figure sont les médianes (représentées par un point) et les extrêmes (représentées par un trait) des différentes réponses. Pour l'item 4, l'effectif (pourcentage) est représenté. Pour l'item 5, n=6. CSWS : Cerebral Salt Wasting Syndrom.

## **VIII. Discussion.**

### **A. Bénéfice du protocole.**

La mise en place d'un protocole de traitement de l'hyponatrémie dans le service de Réanimation Neurochirurgicale a permis de réduire la médiane de délai de correction de l'hyponatrémie d'une journée. Cette différence n'est pas significative, probablement en raison d'un manque de puissance de notre étude.

L'application du protocole au quotidien au lit de patient a permis une meilleure réflexion sur ce trouble électrolytique et a contribué à l'uniformisation des prises en charge.

### **B. Limites du protocole.**

Tous les patients cérébrolésés hospitalisés en Réanimation Neurochirurgicale sur une période d'un an ont été inclus.

Nous avons décidé de fixer la durée d'hospitalisation minimum à 48 heures. En effet, les patients restant moins de 48 heures avaient peu d'explorations complémentaires, et en particulier, de ionogrammes sanguins réalisés de sorte que nous ne pouvions ni apprécier la présence d'une hyponatrémie, ni son délai de correction ou l'incidence de la mise en place du protocole.

Le protocole de diagnostic et de traitement s'appuie sur des recommandations préalablement publiées [23,24]. Cependant certains points n'ont pas pu être mis en place dans notre établissement et des adaptations locales ont été proposées.

Concernant le protocole de diagnostic, la détermination de la volémie repose sur un ensemble de techniques et de nombreuses études suggèrent des critères diagnostiques

indirects afin d'estimer la volémie [48,69–71]. Ceux-ci figurent dans le tableau 7.

Des études s'appuient sur la mesure de la pression veineuse centrale (PVC) pour déterminer la volémie [86]. Nous n'avons pas utilisé cette mesure compte tenu de l'absence d'habitude de son utilisation par le personnel médical et paramédical, de la nécessité de disposer d'un cathéter veineux central placé dans le territoire cave supérieur ainsi que de la nécessité de dédier une voie du cathéter central à la mesure de la PVC, ce qui ne peut être réalisé dans tous les cas. Par ailleurs, la valeur de la PVC comme indicateur de la volémie est discutée et remise en question [87].

	<b>SIADH</b>	<b>CSWS</b>
<b>Natrémie</b>	basse	basse
<b>Volémie</b>	normale	basse
<b>Urée sérique</b>	normale / basse	augmentée
<b>Acide urique plasmatique</b>	bas	bas
<b>Kaliémie</b>	normale	augmentée / normale
<b>Osmolalité plasmatique</b>	basse	basse
<b>Pression artérielle</b>	normale	normale / hypoTA orthostatique
<b>Pression veineuse centrale</b>	normale	basse
<b>Déshydratation</b>	non	oui
<b>Poids</b>	stable	diminué
<b>Osmolalité urinaire</b>	basse	basse
<b>Hématocrite</b>	basse	normale / basse
<b>Osm U / P</b>	> 1	> 1
<b>Volume urinaire</b>	bas	élevé
<b>Natriurèse / L</b>	élevée	élevée
<b>Balance sodique</b>	variable	négative (2 mmol/kg)
<b>Balance hydrique</b>	positive / normale	négative
<b>BNP</b>	normal	augmenté

**Tableau 7** : Critères diagnostiques de différenciation d'un syndrome de perte en sel d'origine cérébrale (CSWS) et d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) selon la littérature [70,71,88–90]. HypoTA : hypotension ; Osm U/P : Rapport de l'osmolalité urinaire sur l'osmolalité plasmatique ; BNP : Brain Natriurétique Peptide.

Nous avons choisi certains de ces critères en fonction de leur faisabilité et de leur pertinence et les avons suggérés au clinicien, écrits sur une feuille de recueil de données disponible dans les salles de soins de réanimation (cf. annexe 3). Les différents critères figureront dans la nouvelle version de la plaquette du protocole. La fréquence d'utilisation de ces critères devait être recueillie ; cependant, dès le début de l'étude, nous avons constaté un faible recours à ce formulaire. Nous l'avons donc abandonné, et n'avons pas eu la possibilité de colliger la fréquence de recours à chaque critère d'évaluation de la volémie.

Concernant le protocole de traitement, des adaptations ont été effectuées par rapport aux différentes recommandations.

En cas d'hyponatrémie avec symptômes sévères, la fréquence de surveillance de la natrémie recommandée est de 2 heures. Devant les délais d'obtention des résultats de ionogramme sanguin au CHU de Rouen, cette fréquence n'était pas réalisable. Nous avons donc convenu d'une surveillance de la natrémie trois fois par jour.

Le traitement d'urgence recommandé pour tout patient présentant une hyponatrémie symptomatique sévère est l'administration de NaCl 3 %. La mise en place systématique de ce traitement nous a semblé difficile à mettre en œuvre pour plusieurs raisons : l'absence de ce soluté dans la dotation, le risque d'erreur lors de la reconstitution et le risque lié à l'administration du soluté. Dans le traitement du CSWS, le risque d'apporter des grandes quantités d'eau lors de l'administration de NaCl 0,9 % étant faible nous avons préféré cette solution thérapeutique. Nous avons choisi l'option du NaCl 3 % dans le traitement du SIADH, de manière à assurer une meilleure restriction hydrique.

De plus, les recommandations proposent l'administration d'un maximum de 4 bolus

successifs de 150 mL de NaCl 3 %. L'administration d'un nouveau bolus est à effectuer en fonction du résultat de la natrémie mesurée après les 20 minutes de perfusion du soluté. Nous avons limité l'administration à un seul bolus de 150 mL de NaCl 3 % de manière à limiter le risque d'erreur lors de la préparation et l'administration. De plus, les délais d'obtention des résultats de natrémie ne permettaient pas une réinjection de bolus itératifs en fonction des natrémies de contrôle.

La restriction hydrique recommandée en cas de SIADH est de 500 mL par jour [24,91]. Cela semble peu applicable chez des patients cérébrolésés compte tenu des conditions de prise en charge : hypovolémie secondaire au syndrome inflammatoire, alimentation entérale, transfusion, prise en charge au bloc opératoire... Nous avons donc pris en compte les situations dans lesquelles la restriction hydrique n'est pas possible. Dans ces cas, l'administration de NaCl et d'urée per os qui figurent en deuxième ligne des recommandations a été effectuée.

Cependant, dans la littérature, des complications directement liées au traitement par restriction hydrique ont été rapportées. Ainsi, en 1991, Tanneau et coll. ont réalisé une étude rétrospective chez 44 patients hyponatrémiques victimes d'une hémorragie méningée. Les patients traités par restriction hydrique inférieure à 1000 mL/24h développaient une ischémie cérébrale dans 80 % des cas contre 33 % chez les patients ne bénéficiant pas de restriction hydrique [92]. En 1985, Wijdicks et coll. ont rapporté deux cas de myélinolyse centropontine après correction trop rapide d'une hyponatrémie par restriction hydrique inférieure à 750 mL/24h [21]. Malgré le faible niveau de preuve, la restriction hydrique reste le traitement de première intention du SIADH dans les recommandations, et c'est pourquoi nous avons intégré ce traitement dans notre protocole.

La posologie du Syncortyl retrouvée dans la littérature est hétérogène [93–95]. Les posologies retrouvées variaient de 0,3 à 0,4 mg par jour par voie intraveineuse. Une nouvelle version du protocole modifiera la posologie du Syncortyl. La voie IV sera privilégiée à la voie IM, pour limiter les effets secondaires de cette dernière. La posologie de 0,2 mg x 2 / j étant la posologie la plus récente retrouvée dans la littérature, elle a été retenue [93].

Dans le traitement du CSWS, les apports de NaCl 0,9 % IV qui découlaient du calcul par la formule de Adrogue-Madias pouvaient se révéler importants. La quantité d'apports hydriques jugée excessive était laissée à l'appréciation du prescripteur, et découlait principalement du terrain du patient (insuffisant cardiaque, insuffisant rénal chronique oligurique...). Cette situation a été observée après le début de l'application du protocole. Dans ces cas, un apport de NaCl per os pouvait être apporté en complément. Cette modification sera corrigée lors de la version définitive du protocole.

## **C. Discussion des données.**

### **1. Population.**

La population étudiée était hétérogène, associant des patients de réanimation mais également des patients de surveillance continue. En effet, la présence des unités de soins intensifs post-opératoires et de soins continus a permis d'inclure des patients moins graves, avec des durées de séjour plus courtes par rapport aux patients du secteur de réanimation.

Par ailleurs, tous les patients traumatisés crâniens hospitalisés au CHU de Rouen n'ont pas été inclus, comme par exemple les patients polytraumatisés hospitalisés en Réanimation Chirurgicale.

## **2. Incidence et mortalité de l'hyponatrémie.**

Dans notre étude, l'incidence globale de l'hyponatrémie était de 26,1 %. La mortalité des patients hyponatrémiques était de 17,5 %, alors que la mortalité des patients normonatrémiques était de 12,0 %.

Dans la littérature, l'incidence et la mortalité des patients avec hyponatrémie et sans hyponatrémie dans différentes populations ont été étudiés [3,4,6–8,11,73–85]. Les résultats figurent dans le tableau 8.

Dans la population générale hospitalière, l'incidence de l'hyponatrémie varie de 1,1 % à 56,6 %. Chez les patients neurochirurgicaux, cette incidence varie de 15 à 56,6 %. L'incidence de l'hyponatrémie retrouvée dans notre étude n'était donc pas discordante avec ces données.

La mortalité des patients hyponatrémiques dans la population générale hospitalière varie de 5 à 51 %, tandis que celle des patients normonatrémiques varie de 0,2 à 9 %. Chez les patients de neurochirurgie, une étude retrouvait une mortalité des patients hyponatrémiques de 40,6 %, contre 21,1 % chez les patients normonatrémiques [11]. La mortalité des patients hyponatrémiques retrouvée dans notre étude n'était pas discordante à celle retrouvée dans la population générale hospitalière. Elle était plus faible que celle retrouvée chez les patients neurochirurgicaux. Cependant, les populations étudiées sont différentes, l'étude de Kuramatsu en neurochirurgie n'incluait que des patients avec accident vasculaire cérébral hémorragique [11].

Auteur	Année	Population	Effectif total	Effectif avec hyponatrémie	Seuil		Mortalité		Incidence hyponatrémie %
					hyponatrémie mmol/L	hyponatrémie %	hyponatrémie %	normo natrémie %	
Baran	1984	Tous patients, Canada	78			27			
Anderson	1985	Médicale, États-Unis		130		11,20	0,19	2,5	
Tierney	1986	Tous patients, États-Unis	13979			9	1	5,40	
Sterns	1987	Tous Patients, États-Unis	62			5			
Natkunam	1991	Médecine interne, Hong Kong	6154	163		41,70	3	2,6	
Erasmus	1998	Tous patients, Afrique du Sud	5273	58		44,80		1,10	
Crook	1999	Tous patients, Royaume-Uni	47			51			
Lee	2000	Médical, Taïwan	3784	166		18		4,38	
Nzerue	2003	Urgences médicales, États-Unis	168			20			
Gill	2006	Tous, patients, Royaume-Uni	104			27	9		
Clayton	2006	Médical, Royaume-Uni	108			20	7		
Tzoulis	2013	Tous patients, Royaume-Uni	100			16			
De Vita	1990	Réanimation, États-Unis	41	12		134		29,6	
Funk	2010	Réanimation, Autriche	151486	24		135		17,7	
Sherlock	2009	Traumatisés crâniens, Irlande	316	179		135		56,6	
Chitsazian	2013	Neurochirurgie, Iran	95	30				31,6	
Hasan	1990	HSA, États-Unis	208	70				34	
Sayama	2000	HSA, Japon	104	37		135		35,57	
Kuramatsu	2014	AVC hémorragique, Allemagne	464	66		135	21,1	15	
<b>Notre étude</b>	<b>2015</b>	<b>Réa Neurochirurgicale, Rouen</b>	<b>394</b>	<b>103</b>		<b>135</b>	<b>11,7</b>	<b>26,4</b>	

**Tableau 8** : Incidence et mortalité des patients avec hyponatrémie dans la littérature. [3,4,6-8,11,73-85]. HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; Réa : Réanimation.

### **3. Efficacité d'un protocole.**

#### ***a) Délai de correction.***

Le délai de correction de l'hyponatrémie était de 3 [1 ; 17] jours avant la mise en place du protocole et de 2 [1 ; 19] jours après protocole, sans différence significative.

Cependant, il existe un biais de suivi. En effet, le protocole était en place dans les unités de réanimation et de surveillance continue. La sortie de réanimation vers le service de neurochirurgie n'était pas conditionnée par une normonatrémie, de sorte que le patient pouvait quitter ce secteur de soins en conservant une hyponatrémie. Le protocole n'était pas mis en place dans le service d'hospitalisation de neurochirurgie où la surveillance de la natrémie était moins fréquente et sa prise en charge spécifique non protocolisée. Certains patients sont sortis d'hospitalisation sans la présence d'une normonatrémie sur le ionogramme sanguin. Dans ces situations, et devant l'absence de possibilité de déterminer la date de correction de l'hyponatrémie, nous avons décidé de choisir la date de sortie comme date de correction de l'hyponatrémie.

De plus, le seuil de natrémie retenu était celui de 135 mmol/L. Cette valeur est conforme aux recommandations européennes sur l'hyponatrémie [23]. En 2009, Waikar et coll. ont réalisé une étude prospective chez des patients hospitalisés dans tous les services de deux hôpitaux universitaires [96]. L'hyponatrémie était un facteur de risque de mortalité hospitalière avec un odds-ratio de 1,47, (IC 95% [1,33-1,62]). Dans le sous groupe des patients avec hyponatrémie non sévère (définie comme une natrémie entre 130 et 134 mmol/L), soit 10,63 % des patients de la population étudiée, l'hyponatrémie était aussi un facteur de risque de mortalité avec un odds-ratio 1,37 (IC 95% [1,23-1,52]). La mortalité de ce sous groupe était de 4,8 %, contre 2,4 % chez les patients ne présentant pas d'hyponatrémie. D'autres études retiennent un seuil de 131 mmol/L [24] ou

130 mmol/L [25]. Ce seuil strict de 135 mmol/L nous a semblé pertinent pour diminuer au maximum les effets délétères de l'hyponatrémie chez les patients cérébrlésés. Dans notre étude, la mortalité des patients avec une hyponatrémie modérée (130-134 mmol/L) était plus importante que chez les patients sans hyponatrémie (18,0 % versus 11,7 %), sans différence significative ( $p=0,4$ ).

Le délai de correction de l'hyponatrémie a pu être plus long que les délais retrouvés dans la littérature par la définition stricte de l'hyponatrémie, inférieure à 135 mmol/L. En 1994, Sivakumar et coll. ont réalisé une étude prospective après la mise en place d'un protocole de correction d'hyponatrémie. L'ensemble des 31 patients avait une natrémie normale, considérée comme supérieure à 130 mmol/L dans les 72 heures de prise en charge [25]. Ce délai était plus court que dans notre étude ou la médiane de correction était de 3 jours, avec un délai maximum de 17 jours.

Par ailleurs, le délai de correction de l'hyponatrémie a pu être plus long dans notre étude à cause du délai d'obtention des résultats d'examens biologiques. En effet, il est recommandé d'effectuer un ionogramme urinaire des 24 heures afin d'orienter le diagnostic étiologique. Le temps de recueil des urines et le délai d'obtention des résultats retardaient la mise en place du traitement. Dans certaines situations, un ionogramme urinaire sur échantillon a du être réalisé afin d'orienter le diagnostic étiologique et d'introduire plus rapidement le traitement spécifique.

Enfin, l'adhésion des médecins au traitement proposé en fonction du cadre nosologique n'a pas été de 100 %. Le délai de correction de l'hyponatrémie a donc pu être prolongé par un traitement non effectué dans son intégralité.

### ***b) Mortalité des patients hyponatrémiques.***

La mortalité en réanimation des patients hyponatrémiques était plus importante après la mise en place du protocole, sans différence significative. Cela peut s'expliquer par une gravité clinique plus importante des patients dans la période après la mise en place du protocole, comme en témoigne un score IGS II supérieur dans cette population, bien que cette différence ne soit pas significative. Cependant, la mortalité hospitalière était comparable dans les 2 groupes. Aucun décès imputable à une correction trop rapide de l'hyponatrémie n'a été retrouvé.

En 2014, Spatenkova et coll. ont réalisé une étude prospective sur 5 ans incluant 3000 patients d'un service de neurologie et de neurochirurgie [97]. La mortalité en réanimation était de 0,4 % avant la mise en place du protocole contre 1 % après la mise en place du protocole avec  $p=0,074$ . Clairement, notre étude n'a pas une puissance suffisante pour apprécier l'impact du protocole sur la mortalité hospitalière de nos patients.

### ***c) Incidence des différents diagnostics.***

L'incidence des diagnostics étiologiques variait en fonction de la période d'observation. Avant la mise en place du protocole, le CSWS était considéré comme l'étiologie la plus fréquente, devant le SIADH. Après la mise en place du protocole, le SIADH était le plus fréquemment évoqué et précédait le CSWS et la fausse hyponatrémie.

Cette différence peut s'expliquer par la mise en place du protocole. En effet, des critères diagnostiques clairs ont permis une réflexion étiologique standardisée et prenant moins en compte l'expérience du prescripteur. De plus, le dosage plus fréquent de l'osmolalité plasmatique et la mise à disposition de l'interprétation du résultat a permis d'affirmer plus fréquemment le diagnostic de fausse hyponatrémie.

On peut retrouver un biais d'interprétation. En effet, le diagnostic a été établi a priori, en s'appuyant sur les dossiers médicaux des patients. Quand aucune hypothèse n'était évoquée, le diagnostic était établi a posteriori en s'appuyant sur les données disponibles dans le dossier médical. Avant la mise en place du protocole, le diagnostic étiologique n'a pas pu être posé chez 2 patients, alors que pendant la deuxième période, tous les patients avaient un diagnostic étiologique.

L'évaluation de la volémie est l'élément clé permettant de différencier le SIADH et le CSWS. Dans notre étude, les critères permettant d'évaluer la volémie étaient proposés, mais nous n'avons pas recueilli leur fréquence d'utilisation.

Dans l'étude de Spatenkova et coll., la mise en place d'un protocole n'a pas changé l'incidence des différents diagnostics. En effet, ils ont retrouvé une incidence de CSWS de 1,7 % dans l'ensemble de leur population avant puis après la mise en place du protocole, tandis que l'incidence du SIADH était de 0,3 % avant et 0,1 % après le protocole [97].

En fonction des séries, l'incidence des diagnostics étiologiques d'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé est variable. Les raisons principales sont une hétérogénéité des critères choisis pour effectuer le diagnostic, ainsi que des pathologies des patients étudiés.

Plusieurs études retrouvent une majorité de CSWS. En 1981, dans la série de Nelson et coll., 6 des 8 patients ayant un hémorragie méningée et présentant une hyponatrémie, avaient un CSWS [20]. En 1985, dans une série de 9 cas d'hémorragie méningée, Wijdicks et coll. ont retrouvé 7 CSWS dans les cas d'hyponatrémie [21]. En 2009, Costa et coll. ont étudié 26 patients avec traumatisme crânien dont 9 d'entre eux avaient une hyponatrémie qui a été attribuée dans 100 % des cas à un CSWS [10].

D'autres études retrouvent une majorité de SIADH. En 2004, Agha et coll. ont étudié 102 patients victimes d'un traumatisme crânien modéré à sévère. Ils observaient que 12,9 % des patients développaient un SIADH et 0,98 % un CSWS [22]. En 2006, dans leur étude, Sherlock et coll. ont retrouvé un diagnostic de SIADH dans 62,9 % des cas, 6,5 % un CSWS et 21 % une hyponatrémie hypovolémique chez 370 patients victimes d'une hémorragie méningée [5].

Dans notre étude, nous avons observé un cas pour lequel le diagnostic posé initialement a été modifié avec une correction du traitement entrepris. D'autres situations identiques ont pu se présenter sans qu'elles n'aient pu être identifiées a priori. En effet, avant la mise en place du protocole, aucun diagnostic étiologique n'a pu être posé chez 2 patients. De plus, pendant la même période, les traitements n'étant pas protocolisés, certains patients ont bénéficié transitoirement du traitement du SIADH et du CSWS comme par exemple l'administration de Syncortyl concomitante d'une restriction hydrique.

De plus, la revue des dossiers a permis de constater qu'un diagnostic étiologique était proposé dans le compte-rendu d'hospitalisation plus souvent pendant la période après protocole qu'avant. La mise en place du protocole semble donc avoir permis de poser des diagnostics établis avec une plus grande certitude, figurant dans le dossier.

#### ***d) Bilan entrées-sorties.***

Pendant la période avant protocole, le bilan entrées-sorties ne semblait pas varier en fonction du diagnostic étiologique de l'hyponatrémie, CSWS ou SIADH. En effet, le diagnostic de CSWS a été posé chez des patients qui avaient un bilan entrées-sorties en eau négatif ou positif, ou un bilan entrées-sorties en sel négatif ou positif. De même le

diagnostic de SIADH a été posé chez des patients qui avaient un bilan entrées-sorties en eau négatif ou positif, ou un bilan entrées-sorties en sel négatif ou positif. Après la mise en place du protocole, le bilan entrées-sorties d'eau et de sel médian était négatif en cas de CSWS et positif en cas de SIADH. Ces constatations ont été retrouvées en 2014, par Gritti et coll. qui ont établi qu'un bilan hydro-sodé négatif permettait de poser le diagnostic de CSWS, tandis que les patients atteints de SIADH avaient un bilan nul ou positif [98].

De plus, il apparaît que la mise en place du protocole semble avoir sensibilisé les praticiens à l'évaluation de la volémie dans leur démarche diagnostique des hyponatrémies. Ce résultat corrobore l'hypothèse selon laquelle des erreurs de diagnostic étiologique ont été commises pendant la période avant protocole, après examen a posteriori des bilans entrées-sorties. Cependant on retrouve un biais d'information. En effet l'ensemble des données n'était pas disponible et cette observation n'a été faite que sur un nombre limité de patients.

#### ***e) Application du protocole diagnostique.***

L'hyponatrémie a été explorée par la réalisation d'un ionogramme urinaire plus souvent dans la période avant protocole (64 %) que lors de la période après protocole (43 %). Pendant la période avant protocole, les praticiens avaient été sensibilisés à la mise en place future d'un protocole de prise en charge des hyponatrémies et avaient probablement favorisé la fréquence de prescription des examens complémentaires d'orientation.

La prescription du dosage de l'osmolalité plasmatique et urinaire semble avoir été plus fréquente pendant la période après protocole. En effet, ces examens faisaient partie des dosages obligatoires pour le diagnostic étiologique. Le protocole semble ainsi avoir conduit à une meilleure exploration systématique des hyponatrémies.

Les autres examens supplémentaires (TSH, T3, T4, Cortisolémie) ont été moins souvent réalisés pendant la période après mise en place du protocole. En effet, une meilleure différenciation des diagnostics étiologiques a permis une prescription appropriée de ces examens. Par exemple, la prescription du dosage de TSH a été plus souvent réalisée pendant la période avant la mise en place du protocole. Une raison évoquée est la survenue pendant cette période d'un cas de panhypopituitarisme, diagnostic rare, et qui semble avoir sensibilisé les praticiens à la recherche plus systématique d'une hypothyroïdie centrale chez les patients de Réanimation Neurochirurgicale.

#### ***f) Traitements.***

##### **(1) Modalités.**

La fréquence d'administration des traitements appropriés au diagnostic étiologique semble être plus importante après la mise en place du protocole de traitement.

Cependant on peut noter que l'adhésion au protocole n'a pas été complète pendant la période après mise en place du protocole. Par exemple, dans le CSWS, un traitement par Syncortyl n'a été effectué que dans 80 % des cas. Cela peut s'expliquer par le délai d'obtention des différents examens. Dans certains cas, l'hyponatrémie était corrigée en moins de 24 heures par la mise en place du traitement symptomatique seul et ne nécessitait pas de traitement étiologique.

De plus, nous avons constaté lors de la revue des dossiers, que le calcul des apports en NaCl 0,9 % avec la formule d'Adrogué-Madias n'a été que très peu réalisé. Une automatisation de cette formule par informatique pourrait permettre d'en faciliter l'accès.

Nous avons observé une utilisation quasi systématique du protocole concernant la

recherche du diagnostic étiologique. Cependant, il semble y avoir une moins bonne adhésion au protocole thérapeutique. Une nouvelle sensibilisation des praticiens pourrait permettre d'améliorer ce point.

## (2) Complications liées aux traitements.

Les seules complications rapportées ont été un mauvais goût de l'urée et du NaCl per os, et des obstructions de sondes d'alimentation par l'urée.

L'utilisation de traitement de l'hyponatrémie par l'urée per os ne comporte pas d'effets indésirables dans la littérature [66,99,100].

Aucune correction trop rapide de l'hyponatrémie n'a été observée.

### **D. Évaluation du protocole.**

Le lien vers le questionnaire informatique a été envoyé par e-mail à 30 médecins ayant utilisé le protocole. Le taux de réponse était de 70 %.

Le protocole d'aide au diagnostic semble avoir été suivi par la majorité des médecins et il a semblé clair et facile d'utilisation.

Concernant le protocole de traitement, celui-ci semble avoir été moins suivi que le protocole diagnostique, même s'il semble avoir aidé à la prescription du traitement. Le calcul des apports de NaCl par la formule d'Adrogué-Madias ne semble pas avoir été suivi dans tous les cas. Ces données confirment les résultats précédents.

L'utilisation du NaCl 3 % a été peu effectuée (29 % des cas), et sa préparation à l'aide du protocole n'a pas semblé poser de difficulté.

Aucune suggestion permettant d'améliorer le protocole n'a été effectuée.

## **E. Nouvelle version du protocole.**

Compte tenu des observations faites concernant le protocole, nous avons établi une nouvelle version.

Un tableau proposant les critères diagnostiques permettant de différencier le CSWS et le SIADH a été intégré. De plus, la posologie de Syncortyl a été modifiée et est conforme à la littérature. Elle est de 0,2 mg x 2 / j par voie IV.

Ce protocole figure en annexe 4.

## **IX. Conclusion.**

La mise en place d'un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé a permis de diminuer le délai de correction de l'hyponatrémie, mais cette réduction n'était pas significative. Aucun effet secondaire à la mise en place de ce protocole n'a été constaté.

Ce protocole a permis de sensibiliser les prescripteurs à la nécessité d'une évaluation de la volémie et des dosages plasmatique et urinaire de l'osmolalité pour guider le diagnostic et la thérapeutique de manière appropriée.

Si ce protocole a été clairement un guide utile pour conduire à un diagnostic étiologique, il a cependant été moins suivi concernant la mise en œuvre du traitement spécifique. Ceci montre la nécessité d'une sensibilisation des équipes médicales qui pourrait faire l'objet d'une nouvelle étude.

## X. Bibliographie.

1. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *Plos One*. 2013;8(12):e80451.
2. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc Ce*. 2006;4:10.
3. DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol*. 1990 Oct;34(4):163–6.
4. Funk G-C, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2010 Feb;36(2):304–11.
5. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):250–4.
6. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):106–8.
7. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 2000 Mar;22(2):151–5.
8. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009 Apr;85(1002):171–5.
9. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol*. 2007 Oct;68(4):387–93.
10. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR da, Miranda LSVF de, Santos-Neto RC dos, Cosme S de L, et al. Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1037–44.
11. Kuramatsu JB, Bobinger T, Volbers B, Staykov D, Lücking H, Kloska SP, et al. Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 May;45(5):1285–91.
12. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(4):286–94.
13. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Editor’s Commentary. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:2 p preceding S1.
14. SFAR. Hémorragie sous-arachnoïdienne grave. 2004;
15. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians*. 1950;63:57–64.
16. Scharz WB, Bennet W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957 Oct;23(4):529–42.
17. Shishido T, Goma T, Zenke M, Motozaki T, Mori Y, Sakaki S, et al. [A case of cerebral polyuric hyponatremia (author’s transl)]. *No Shinkei Geka*. 1978 May;6(5):491–7.

18. Cusick JF, Hagen TC, Findling JW. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *N Engl J Med*. 1984 Jul 5;311(1):36–8.
19. Lester MC, Nelson PB. Neurological aspects of vasopressin release and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Neurosurgery*. 1981 Jun;8(6):735–40.
20. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg*. 1981 Dec;55(6):938–41.
21. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. 1985 Feb;17(2):137–40.
22. Agha A, Thornton E, O’Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5987–92.
23. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1–i39.
24. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009 Nov;65(5):925–935; discussion 935–936.
25. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery*. 1994 Feb;34(2):269–274; discussion 274.
26. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):471–503.
27. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jul;9(7):519–31.
28. Norsk P. Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;121 Suppl 1:3–27.
29. Schrier RW. Aquaporin-related disorders of water homeostasis. *Drug News Perspect*. 2007 Sep;20(7):447–53.
30. Braconnier A, Vrigneaud L, Bertocchio J-P. [Hyponatremias: From pathophysiology to treatments. Review for clinicians]. *Nephrol Ther*. 2015 Jun 18;
31. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2179–83.
32. Steckelings U, Lebrun C, Qadri F, Veltmar A, Unger T. Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 6:S72–79.
33. Morimoto S, Sigmund CD. Angiotensin mutant mice: a focus on the brain renin-angiotensin system. *Neuropeptides*. 2002 Jun;36(2-3):194–200.
34. Orban J-C, Ichai C. Dysnatrémies. *Congrès National d’Anesthésie et de Réanimation Les essentiels*. 2008;431–50.
35. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004 Jun;54(6):1369–1373; discussion 1373–1374.
36. Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 Jan;31(1):118–22.

37. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):245–9.
38. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Aug;29(8):1584–7.
39. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, et al. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 May;56(5):629–35.
40. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1991 Dec;22(12):1519–24.
41. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1994 Nov;25(11):2198–203.
42. Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1988 Sep;19(9):1119–24.
43. Khurana VG, Wijdicks EFM, Heublein DM, McClelland RL, Meyer FB, Piepgras DG, et al. A pilot study of dendroaspis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):69–75; discussion 75–76.
44. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):77–84.
45. Leblanc P-E, Cheisson G, Geeraerts T, Tazarourte K, Duranteau J, Vigué B. [Does cerebral salt wasting syndrome exist?]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 2007 Nov;26(11):948–53.
46. Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care*. 2013 Jun;18(3):406–16.
47. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581–9.
48. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes P-M. [Water and electrolytes disorders after brain injury: mechanism and treatment]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 2012 Jun;31(6):e109–115.
49. Arieff AI. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S59–64.
50. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Mar;63(3):470–5.
51. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med*. 2000 May 2;132(9):711–4.
52. Wijdicks EF. Noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med*. 2000 Dec 19;133(12):1010–1.
53. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Ama Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Feb;81(2):154–72.
54. Menger H, Jörg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):700–5.
55. Epperla N, Landeck J, Sabbagh S. Osmotic demyelination syndrome. *Wmj Off Publ State Med Soc Wis*. 2014 Oct;113(5):197–8.

56. Lauren R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet*. 1988 Jun 25;1(8600):1439–41.
57. Kumar SR, Mone AP, Gray LC, Troost BT. Central pontine myelinolysis: delayed changes on neuroimaging. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2000 Jul;10(3):169–72.
58. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet Lond Engl*. 1999 Apr 3;353(9159):1155.
59. Nakano H, Ohara Y, Bandoh K, Miyaoka M. A case of central pontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumor. *Surg Neurol*. 1996 Jul;46(1):32–6.
60. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, el-Koussa S. [Extrapontine myelinolysis: treatment with TRH]. *Rev Neurol (Paris)*. 1998 Feb;154(2):163–5.
61. Nagamitsu S, Matsuishi T, Yamashita Y, Yamada S, Kato H. Extrapontine myelinolysis with parkinsonism after rapid correction of hyponatremia: high cerebrospinal fluid level of homovanillic acid and successful dopaminergic treatment. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 1999;106(9-10):949–53.
62. Ayus JC, Olivero JJ, Frommer JP. Rapid correction of severe hyponatremia with intravenous hypertonic saline solution. *Am J Med*. 1982 Jan;72(1):43–8.
63. Woo CH, Rao VA, Sheridan W, Flint AC. Performance characteristics of a sliding-scale hypertonic saline infusion protocol for the treatment of acute neurologic hyponatremia. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):228–34.
64. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009 May;29(3):282–99.
65. Hussain I, Ahmad Z, Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia - a case report and review of the literature. *J Clin Lipidol*. 2015 Apr;9(2):260–4.
66. Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia? *Kidney Int*. 2015 Feb;87(2):268–70.
67. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med*. 2011 Oct;124(10):977.e1–9.
68. Diringer M, Ladenson PW, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hanley DF. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol*. 1989 Aug;46(8):928–30.
69. Thompson C, Berl T, Tejedor A, Johannsson G. Differential diagnosis of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;26 Suppl 1:S7–15.
70. Cerdá-Esteve M, Badia M, Trujillano J, Vilanova C, Maravall J, Mauricio D. Cerebral salt wasting syndrome in a patient affected of spontaneous frontoparietal subdural haematoma. *Bmj Case Reports*. 2009;2009.
71. Momi J, Tang CM, Abcar AC, Kujubu DA, Sim JJ. Hyponatremia-what is cerebral salt wasting? *Perm J*. 2010;14(2):62–5.
72. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama J Am Med Assoc*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
73. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol*. 1984 Aug;22(2):72–6.
74. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective

analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985 Feb;102(2):164–8.

75. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 1986 Dec;1(6):380–5.

76. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med.* 1987 Nov;107(5):656–64.

77. Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R. Hyponatremia in a hospital population. *J Med.* 1991;22(2):83–96.

78. Erasmus RT, Matsha TE. The frequency, aetiology and outcome of severe hyponatraemia in adult hospitalised patients. *Cent Afr J Med.* 1998 Jun;44(6):154–8.

79. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Review of investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem.* 1999 Mar;36 ( Pt 2):158–62.

80. Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000 May;18(3):264–8.

81. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc.* 2003 May;95(5):335–43.

82. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):246–9.

83. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *Qjm Mon J Assoc Physicians.* 2006 Aug;99(8):505–11.

84. Tzoulis P, Evans R, Falinska A, Barnard M, Tan T, Woolman E, et al. Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatraemia in the UK. *Postgrad Med J.* 2014 Dec;90(1070):694–8.

85. Chitsazian Z, Zamani B, Mohagheghfar M. Prevalence of hyponatremia in intensive care unit patients with brain injury in kashan shahid-beheshti hospital in 2012. *Arch Trauma Res.* 2013 Aug;2(2):91–4.

86. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* 1997 Feb;40(2):312–316; discussion 316–317.

87. Sasai T, Tokioka H, Fukushima T, Mikane T, Oku S, Iwasaki E, et al. Reliability of central venous pressure to assess left ventricular preload for fluid resuscitation in patients with septic shock. *J Intensive Care.* 2014;2(1):58.

88. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int.* 2009 Nov;76(9):934–8.

89. Kim DK, Joo KW. Hyponatremia in patients with neurologic disorders. *Electrolyte Blood Press E Bp.* 2009 Dec;7(2):51–7.

90. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol Jasn.* 2008 Feb;19(2):194–6.

91. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1–42.

92. Tanneau RS, Cledes J, Garo B, Boles JM, Islam MS, Garre M. Deleterious effect of prolonged sodium administration and fluid restriction after partial correction of severe hyponatremia. *Crit Care Med.* 1991 Feb;19(2):305–6.

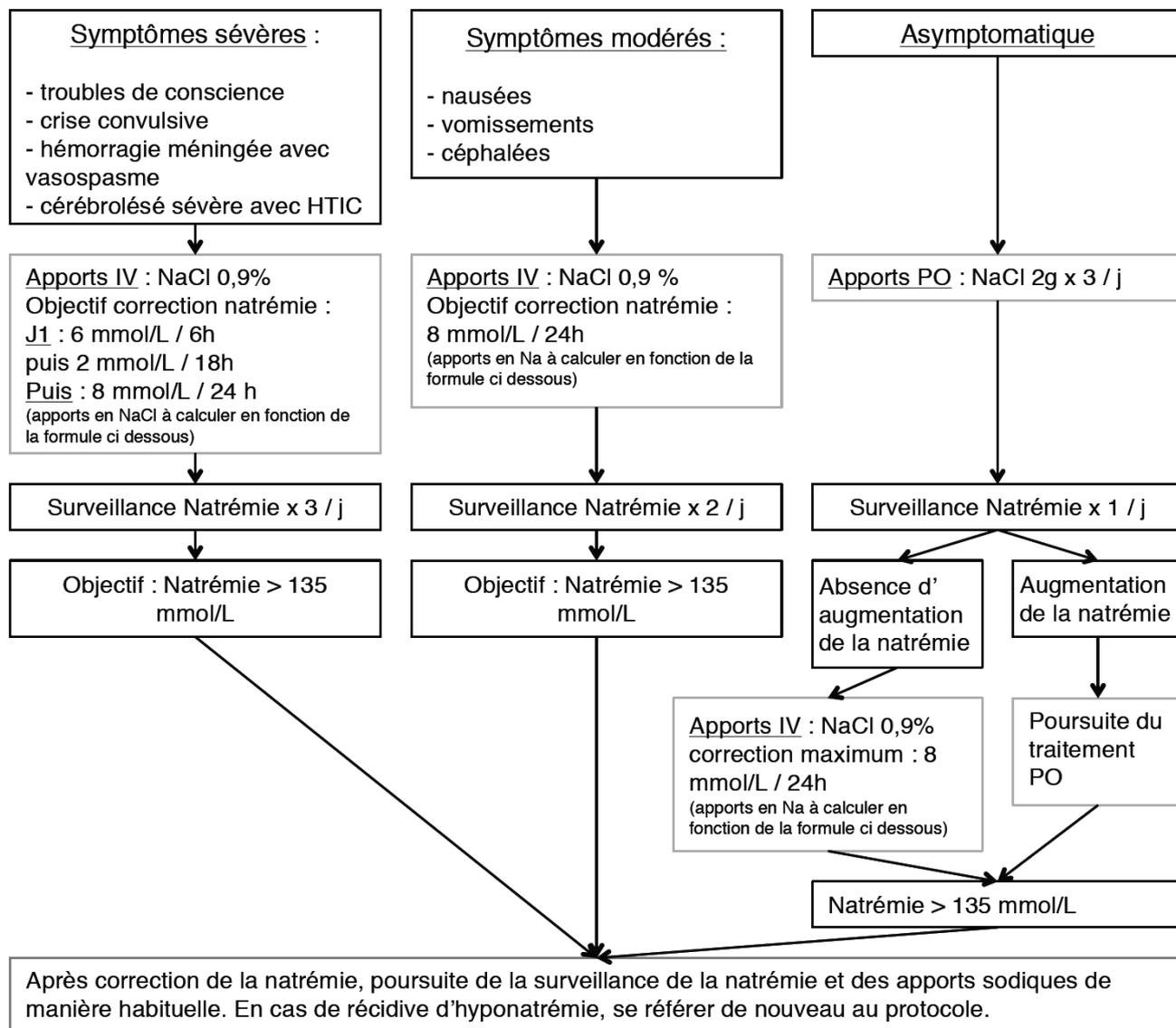
93. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999 Dec 1;91(6):947–52.
94. Wijdicks EF, Vermeulen M, van Brummelen P, van Gijn J. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1988;90(3):209–14.
95. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Apr;21(2):339–52.
96. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009 Sep;122(9):857–65.
97. Spatenkova V, Bradac O, Skrabalek P. The Impact of a Standardized Sodium Protocol on Incidence and Outcome of Dysnatremias in Neurocritical Care. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg*. 2014 Dec 24;
98. Gritti P, Lanterna LA, Rotasperti L, Filippini M, Cazzaniga S, Brembilla C, et al. Clinical evaluation of hyponatremia and hypovolemia in critically ill adult neurologic patients: contribution of the use of cumulative balance of sodium. *J Anesth*. 2014 Oct;28(5):687–95.
99. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol Cjasn*. 2012 May;7(5):742–7.
100. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med*. 1980 Jul;69(1):99–106.



# TRAITEMENT CSWS (Cerebral Salt Wasting Syndrom)

Dans tous les cas :

- Bilan Entrées / Sorties / j - Pesée / j
- Minéralocorticoïdes (Syncortyl®) dès J1 : 5 à 10 mg x 1 / j IM, pendant 7 jours.
- Réévaluation quotidienne de la sévérité des symptômes.



## Apports NaCl IV et correction natrémie (Formule de Adrogé-Madias)

Apports NaCl en mmol = Objectif correction Na en (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)  
 Apports NaCl en g = [Objectif correction Na en (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)] / 17

*Exemple* : Correction de 8mmol / L de Na, chez un patient de 80 kg, sur 24h, avec hyponatrémie à 110 mmol/L  
 Apports NaCl en g de Na = [8 x (80 x 0,5 + 1) + 110] / 17 = 25,7 g  
 Soit 2 855 mL de NaCl 0,9 %

# TRAITEMENT SIADH (Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH)

Dans tous les cas :

Bilan Entrées / Sorties / j - Pesée / j

Objectif : Correction natrémie 8mmol/L / 24h

## Symptômes sévères :

- troubles de conscience
- crise convulsive
- hémorragie méningée avec vasospasme
- cérébrolésé sévère avec HTIC

Apports IV : NaCl 3% 150 mL/20min  
(cf ci dessous pour préparation du soluté)

Surveillance Natrémie après 20 minutes puis x 3 / j

## Symptômes modérés :

- nausées
- vomissements
- céphalées

Surveillance Natrémie x 2 / j

## Asymptomatique

Surveillance Natrémie x 1 / j

## Restriction Hydrique possible

J1 :  
Restriction hydrique 500 mL/24h

Absence d'augmentation de la natrémie

A partir de J2 :  
- NaCl PO 2 g x 3/j  
Puis  
- Urée PO 20 g x 1/j

Augmentation de la natrémie

## Restriction Hydrique impossible

Apports minima possibles en NaCl 0,9%

- NaCl PO 2 g x 3/j  
Puis  
- Urée PO 20 g x 1/j

Objectif : Natrémie > 135 mmol/L

Après correction de la natrémie, poursuite de la surveillance de la natrémie et des apports sodiques de manière habituelle. En cas de récurrence d'hyponatrémie, se référer de nouveau au protocole.

## Préparation du soluté NaCl 3%

Prendre un pochon de 250 mL de NaCl 0,9% (soit 9g NaCl / L), retirer 135 mL (il reste 115 mL).  
Y injecter 35 mL de NaCl 10% (soit 100 g NaCl / L).  
Les 150 mL de soluté reconstitué sont du NaCl 3% (soit 30g NaCl / L).

- Rahman M, et al. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009 Nov;65(5):925-935; discussion 935-936.

- Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39.

## PROTOCOLE DE PRÉPARATION DU SOLUTÉ NaCl 3%

Prendre un pochon de 250 mL de NaCl 0,9% (soit 9g NaCl / L), retirer 135 mL (il reste 115 mL).

Y injecter 35 mL de NaCl 10% (soit 100 g NaCl / L).

Les 150 mL de soluté reconstitué sont du NaCl 3% (soit 30g NaCl / L).

## APPORTS NaCl IV ET CORRECTION DE LA NATRÉMIE (FORMULE DE ADROGUÉ-MADIAS)

Apports NaCl en mmol = Objectif correction Na en (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)  
Apports NaCl en g = [Objectif correction Na en (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)] / 17

*Exemple* : Correction de 8mmol / L de Na, chez un patient de 80 kg, sur 24h, avec hyponatrémie à 110 mmol/L

Apports NaCl en g de Na =  $[8 \times (80 \times 0,5 + 1) + 110] / 17 = 25,7 \text{ g}$   
Soit 2 855 mL de NaCl 0,9 %

## RÉSUMÉ DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Introduction : L'hyponatrémie est un trouble électrolytique fréquent et faisant partie des Aggressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS). Les deux diagnostics les plus fréquents chez le patient cérébrolésé sont le Syndrome de Sécrétion inapproprié d'Hormone Anti Diurétique (SIADH) et le Syndrome de Perte de Sel d'origine Cérébrale (CSWS). Leur diagnostic est complexe et leur traitement différent. L'hyponatrémie est donc à rechercher, l'étiologie à identifier et le traitement approprié à appliquer chez les patients de réanimation neurochirurgicale.

Objectif :

L'objectif de ce travail est de comparer le délai de correction de l'hyponatrémie (Natrémie > 135 mmol/L) chez les patients cérébrolésés avant et après la mise en place d'un protocole de prise en charge.

Matériel et Méthodes :

Critères d'inclusion : les patients âgés de plus de 18 ans, atteints de lésions cérébrales (traumatisme crânien, accident vasculaire (ischémique malin, hémorragie méningée, hématome intra parenchymateux, hématome sous-dural, hématome extra-dural), infection (empyème cérébral, abcès cérébraux), tumeur cérébrale), hospitalisés en réanimation neurochirurgicale du CHU de Rouen, avec une hyponatrémie < 135 mmol/L.

Méthodologie : Une fois l'hyponatrémie diagnostiquée, le protocole de prise en charge des hyponatrémies sera appliqué. Il réside en un arbre diagnostique de l'étiologie de l'hyponatrémie et un protocole de traitement pour les 2 étiologies les plus fréquentes : le SIADH et le CSWS.

Critère de jugement principal : Comparaison du délai de correction de l'hyponatrémie (Natrémie > 135 mmol/L) avant et après la mise en place du protocole.

Critères de jugement secondaires : incidence des complications liées à l'application du protocole, durée d'hospitalisation en réanimation et totale, mortalité.

## HYPONATREMIE CHEZ LE PATIENT CEREBROLÉSÉ

### Protocole de prise en charge

Pôle Réanimations Anesthésie SAMU  
Service de Réanimation Neurochirurgicale

A.-C. VIGNAUD (DESAR) – Dr H. BRAUD



## B. Annexe 2 : Questionnaire d'évaluation du protocole.

### Utilisation du protocole de diagnostic et de traitement des hyponatrémies chez le patient cérébrolésé.

\*Obligatoire

1. **Vous êtes : \***

*Une seule réponse possible.*

- MAR / Interne Séniorisé  
 Interne

2. **Vous êtes : \***

*Une seule réponse possible.*

- Membre de l'équipe de réanimation neurochirurgicale  
 Extérieur à l'équipe de réanimation neurochirurgicale

### Concernant le protocole d'aide au diagnostic :

3. **Vous l'avez utilisé devant chaque découverte d'hyponatrémie (Na < 135 mmol/L).**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

4. **Il a facilité votre prescription d'examens complémentaires.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

5. **Il a facilité votre réflexion concernant l'étiologie de l'hyponatrémie.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**6. Il a permis de modifier le diagnostic évoqué initialement.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**7. Sa compréhension est aisée.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**8. Remarques et propositions d'évolution concernant la compréhension du protocole.**

.....

.....

.....

.....

.....

**9. Son utilisation est aisée.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**10. Remarques et propositions d'évolution concernant l'utilisation du protocole.**

.....

.....

.....

.....

.....

**Concernant le protocole de traitement (CSWS ou SIADH) :**

**11. Vous l'avez utilisé devant chaque découverte d'hyponatrémie (Na < 135 mmol/L).**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**12. Il a facilité votre prescription thérapeutique.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**13. Vous avez systématiquement calculé les apports de NaCl avec la formule d'Adrogé-Madias dans le CSWS.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**14. Avez-vous eu recours à l'administration de NaCl 3% ?**

*Une seule réponse possible.*

Oui  
 Non

**15. Si oui, vous avez trouvé facile l'utilisation du NaCl 3%.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**16. La compréhension du protocole est aisée.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**17. Remarques et propositions d'évolution concernant la compréhension du protocole.**

.....

.....

.....

.....

.....

**18. L'utilisation du protocole est aisée.**

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas d'accord	<input type="radio"/>	Complètement d'accord									

**19. Remarques et propositions d'évolution concernant l'utilisation du protocole.**

.....

.....

.....

.....

.....

**Merci !**

---

### C. Annexe 3 : Feuille de recueil de données.

<b>HYPONATRÉMIE CHEZ LE PATIENT CÉRÉBROLÉSÉ</b>	
Etiquette :	Motif hospitalisation :
Date entrée :	Décédé en réa <input type="checkbox"/> Décédé pendant hospitalisation <input type="checkbox"/>
Date sortie :	Natrémie minimum : Début hyponatrémie : J
IGS II :	PLASMA - Le jour de fin du recueil urinaire
Nombre de jours de ventilation :	Na : K : Urée : Créatinine : Osmolalité : TSH : T4 : T3 : (Si réalisé au cours de l'hospitalisation) Cortisol :
URINES - Jour recueil urines : du <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px;">/L</span> au	ESTIMATION VOLÉMIE
Diurèse : Na : K : Urée : Créatinine : Osmolalité :	Déshydratation <input type="checkbox"/> Syndrome oedémateux <input type="checkbox"/> Hypotension artérielle <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle <input type="checkbox"/> Oligurie <input type="checkbox"/> Hyperdiurèse <input type="checkbox"/> Perte poids <input type="checkbox"/> Prise poids <input type="checkbox"/> $\Delta$ PP > 13 % <input type="checkbox"/> $\Delta$ PP < 13 % <input type="checkbox"/> Test lever jambes positif <input type="checkbox"/> Test lever jambes négatif <input type="checkbox"/> Cinétique urée plasmatique Impédencemétrie
Bilan entrées/sorties eau :	Bilan entrées/sorties Na :
Diagnostic :	Traitement instauré : Date Natrémie > 135 mmol/L : J Récidive <input type="checkbox"/>

## D. Annexe 4 : Protocole de diagnostic et du traitement, Version n°2.



### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES PERMETTANT DE DIFFÉRENCIER LE SIADH ET LE CSWS.

	SIADH	CSWS
Volémie	normale	basse
Pression artérielle	normale	normale / hypoTA orthostatique
Déshydratation	non	oui
Poids	stable	diminué
Test lever jambes	négatif	positif
App	< 13%	> 13 %
Urée sérique	normale / basse	augmentée
Volume urinaire	bas	élevé
Bilan entrées sorties sodique	variable	négatif
Bilan entrées sorties hydrique	positif /normal	négatif

### PROTOCOLE DE PRÉPARATION DU SOLUTÉ NaCl 3%

Prendre un pochon de 250 mL de NaCl 0,9% (soit 9 g NaCl / L), retirer 135 mL (il reste 115 mL).

Y injecter 35 mL de NaCl 10% (soit 100 g NaCl / L).

Les 150 mL de soluté reconstitué sont du NaCl 3% (soit 30g NaCl / L).

### APPORTS NaCl IV ET CORRECTION DE LA NATRÉMIE (FORMULE DE ADROGUÉ-MADIAS)

Apports NaCl en mmol = Objectif correction Na (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L).

Apports NaCl en g = [Objectif correction Na (mmol/L) x (Poids théorique (kg) x 0,5 + 1) + Natrémie (mmol/L)] / 17.

*Exemple* : Correction de 8mmol / L de Na, chez un patient de 80 kg, sur 24h, avec hyponatrémie à 110 mmol/L.

Apports NaCl en g de Na = [8 x (80 x 0,5 + 1) + 110] / 17 = 25,7 g.

Soit 2 855 mL de NaCl 0,9 %.

### HYPONATREMIE CHEZ LE PATIENT CEREBROLÉSÉ

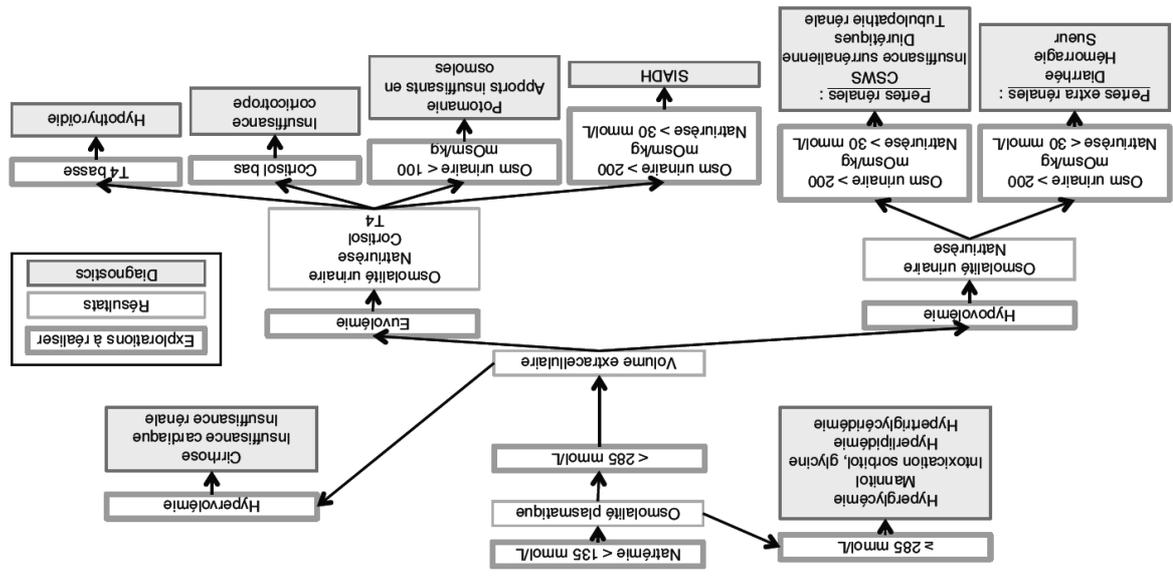
#### Protocole de prise en charge

Pôle Réanimations Anesthésie SAMU  
Service de Réanimation Neurochirurgicale

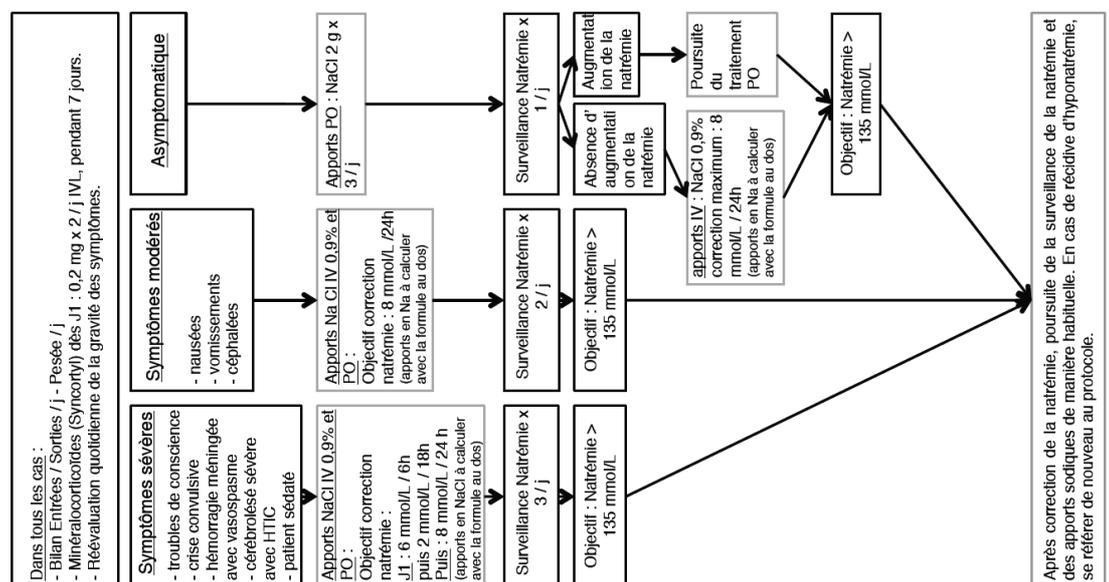
A.-C. VIGNAUD (DESAR) – Dr H. BRAUD

Version n°2 – août 2015

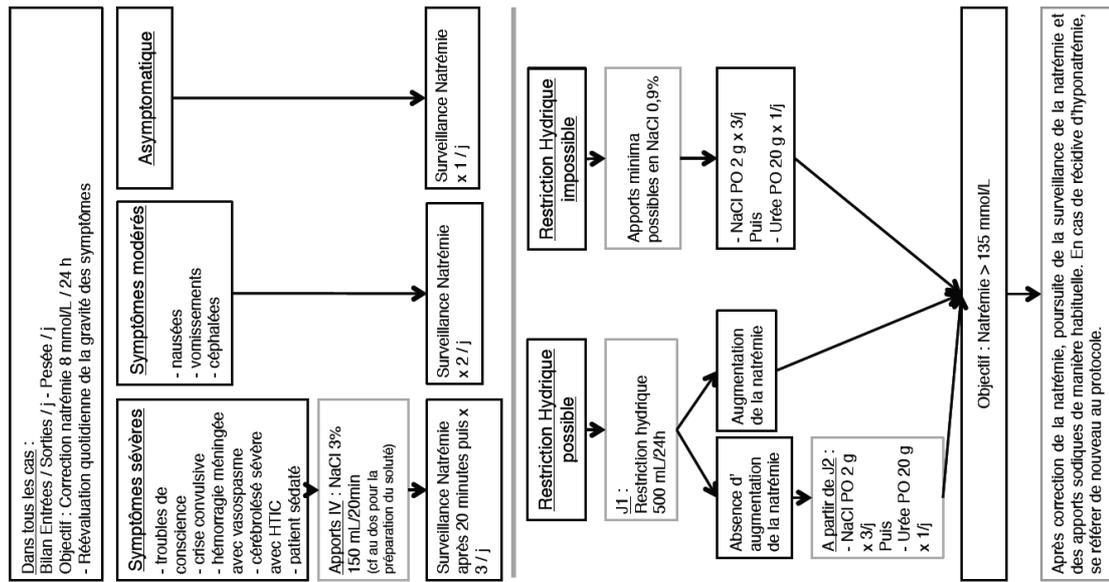
### ARBRE DIAGNOSTIQUE D'UNE HYPONATRÉMIE



### TRAITEMENT CSWS (Cerebral Salt Wasting Syndrome)



### TRAITEMENT SIADH (Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'ADH)



# HYPONATRÉMIE CHEZ LE PATIENT CÉRÉBROLÉSÉ : ÉVALUATION D'UN PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE.

Introduction : L'hyponatrémie est un trouble électrolytique fréquent et faisant partie des Agressions Cérébrales d'Origine Systémique (ACSOS). Les deux diagnostics les plus fréquents chez le patient cérébrolésé sont le Syndrome de Sécrétion Inapproprié d'Hormone Anti Diurétique (SIADH) et le Syndrome de Perte de Sel d'origine Cérébral (CSWS). Leur diagnostic est complexe et leur traitement différent. L'hyponatrémie est donc à rechercher, l'étiologie à identifier et le traitement approprié à débiter chez les patients de Réanimation Neurochirurgicale.

Objectif : L'objectif principal de cette étude était de comparer le délai de correction de l'hyponatrémie, définie comme une natrémie strictement inférieure à 135 mmol/L, chez les patients cérébrolésés avant et après la mise en place d'un protocole d'aide au diagnostic et au traitement de l'hyponatrémie en réanimation.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle. Les patients âgés de plus de 18 ans, cérébrolésés, hospitalisés en Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Rouen, avec une hyponatrémie < 135 mmol/L étaient inclus. L'étude comportait 2 périodes : une première période de 6 mois était étudiée, puis un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des hyponatrémies était mis en place. Une seconde période de 6 mois était ensuite étudiée. Un questionnaire évaluant le protocole a été soumis à ses utilisateurs. Le critère de jugement principal était la comparaison du délai de correction de l'hyponatrémie (Na < 135 mmol/L) avant et après la mise en place du protocole. Les critères de jugement secondaires étaient la durée de séjour en réanimation et hospitalière, et la mortalité.

Résultats : Le délai médian de correction de l'hyponatrémie était de 3 [1 ; 17] jours avant la mise et 2 [1 ; 19] jours après la mise en place du protocole ( $p=0,132$ ). La durée de séjour respectivement en réanimation et hospitalière était de 6 [2 ; 57] jours et 19 [2 ; 164] jours avant le protocole et 6 [2 ; 48] jours et 20 [2 ; 181] jours après,  $p=0,77$  et  $p=0,95$ . La mortalité était de 17,6 % avant le protocole et 17,4 % après ( $p=1$ ). Le protocole diagnostique a été plus suivi que le protocole thérapeutique. Il a été jugé facile d'utilisation et de compréhension par ses utilisateurs.

Conclusion : La mise en place d'un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé a permis de diminuer le délai de correction de l'hyponatrémie, mais cette réduction n'était pas significative. Si le protocole diagnostique a été bien suivi, une sensibilisation pour l'application du protocole thérapeutique semblerait utile.

Mots-clés :

Hyponatrémie, Protocole, Cérébrolésé, Réanimation.