



Impact d'un traitement par urée sur l'hyponatrémie observée lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne

Florence Joubert

► To cite this version:

Florence Joubert. Impact d'un traitement par urée sur l'hyponatrémie observée lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01475093

HAL Id: dumas-01475093

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01475093>

Submitted on 23 Feb 2017

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

N°

**IMPACT D'UN TRAITEMENT PAR UREE SUR L'HYPONATREMIE
OBSERVEE LORS D'UNE HEMORRAGIE SOUS ARACHNOIDIENNE**

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

JOUBERT FLORENCE

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le 20 février 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN

Directeur de thèse : Mme le Docteur Perrine BOUCHEIX

Membres du jury : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Gilles FRANCONY

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

*« L'intelligence c'est pas sorcier :
Il suffit de penser à une connerie...
et de dire l'inverse »*

Coluche

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL- CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

Remerciements au jury.....	10
Résumé.....	11
Abstract.....	13
Abréviations.....	15
I. Introduction.....	17
1) Hémorragie Sous Arachnoïdienne.....	17
2) Hyponatrémie.....	17
a) Définition.....	17
b) Système de régulation de la natrémie.....	19
i. Régulation de l'hormone anti diurétique (ADH)	
ii. Mécanismes d'action de l'ADH	
iii. Régulation de la soif	
c) Physiopathologie.....	21
d) Etiologie.....	22
3) Traitement de l'hyponatrémie.....	26
a) Myélinose centropontine.....	26
b) Prise en charge selon l'étiologie.....	27
c) Minéralocorticoïdes.....	27
d) Les vaptans ou antagonistes des récepteurs de la vasopressine.....	28
e) L'urée.....	28
i. Historique	
ii. Physiopathologie	

iii. Comparaison urée et vaptan	
4) Objectifs de l'étude.....	31
II. Patients et Méthodes.....	32
1) Type d'étude.....	32
2) Recrutement des patients.....	32
3) Recueil des données.....	32
4) Aspect éthiques.....	35
5) Analyse statistique.....	36
III. Résultats.....	37
1) Caractéristiques des patients.....	37
2) Modalité de traitement par l'urée	41
3) Evolutions des constantes biologiques et cliniques sous traitement.....	43
4) Evolution à 1 semaine de la fin du traitement.....	51
5) Analyse en sous-groupe corotrope/non corotrope.....	51
IV. Discussion.....	56
1) Synthèse des résultats.....	56
a) Résultats principaux.....	56
b) Résultats par sous-groupe.....	56
c) Physiopathologie du traitement par urée.....	57

2) Limites de l'étude.....	58
3) Comparaison avec la littérature.....	58
4) Perspectives de recherche.....	59
Conclusion.....	61
Annexes.....	63
Bibliographie.....	65
Serment d'Hippocrate.....	68
Remerciements.....	69

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Payen, merci de me faire l'honneur de présider ce jury, merci pour votre enseignement, votre encadrement et votre compréhension tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Albaladejo, merci pour votre présence aujourd'hui dans ce jury, merci pour votre pédagogie, votre disponibilité et votre humanité au cours de ces 5 ans d'internat.

A Monsieur le Professeur Bouzat, merci d'avoir accepté de juger mon travail, merci pour le sens de la pédagogie et de l'humour dont tu fais preuve au bloc des urgences.

Au Docteur Francony, un grand merci pour avoir accepté d'être membre du jury, pour ta patience et ta gentillesse quand je suis passée bébé interne dans ton service, pour ta modestie et pour tout ce que tu nous enseignes.

Au docteur Boucheix, évidemment! Comment te remercier Perrine ?! Je suis fière d'avoir été ta première « Thésarde », merci de m'avoir fait confiance, merci pour les heures passées dans ta cuisine, pour ton sens de la méthodologie, pour ta patience, pour ta gentillesse et disponibilité, pour tes explications informatiques... Bref, toutes ces qualités qui font de toi un médecin exceptionnel.

Résumé

Introduction : La survenue d'une hyponatrémie lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est fréquente. Son incidence est de 8 à 18%. Les deux étiologies principales sont le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH) et le syndrome de perte de sel (CSWS). La survenue d'une hyponatrémie hypotonique est particulièrement délétère dans ce contexte, puisqu'elle peut créer ou majorer un œdème cérébral, responsable d'une hypertension intracrânienne. En outre, elle peut également accompagner l'apparition d'un vasospasme. Elle doit donc être prise en charge dans les plus brefs délais. Plusieurs études observationnelles mettent en évidence l'efficacité de l'urée sur la normalisation de la natrémie, sans effet secondaire observé. Deux mécanismes pourraient expliquer l'action de l'urée sur la natrémie : d'une part la genèse d'une diurèse osmotique, d'autre part un mécanisme tubulaire de réabsorption du sodium au niveau rénal.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective. Tous les patients hospitalisés en réanimation neurochirurgicale au sein du CHU de Grenoble entre Juillet 2013 et Janvier 2017 pour une HSA et ayant été traités par urée pour une hyponatrémie ont été inclus dans l'étude. Les paramètres recueillis ont été les données démographiques, cliniques et biologiques concernant les patients.

Résultats : Dix-huit patients ont pu être inclus dans l'étude et présentaient une hyponatrémie considérée comme légère à 132mmol/l. Ces derniers ont bénéficié d'un traitement par urée pendant une médiane de 4 jours, à la dose de 50 g/jour. Au troisième jour de traitement, la natrémie et l'osmolarité augmentaient significativement ($P<0.0001$) et la natrémie se normalisait. Aucun effet indésirable n'a par ailleurs été rapporté. Une analyse en sous-groupe chez les patients non traités par milrinone a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la diurèse ($P=0.025$).

Conclusion : L'urée semble donc une thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge des hyponatrémies survenant dans un contexte d'HSA. En revanche, cette étude ne permet pas de conclure quant au mécanisme physiopathologique d'action de l'urée. A l'avenir, une étude prospective comparative serait nécessaire pour établir des recommandations concernant ce traitement et préciser son mode d'action.

Mots clés : hyponatrémie, urée, hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), syndrome de perte de sel (CSWS), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Abstract

Introduction : Hyponatremia is a common complication in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH), occurring in 8 to 18%. This could be due either to a result of an Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Syndrome (SIADH) or a Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS). Hyponatremia, when associated with hypotonicity, could be really harmful because it can contribute to worsen cerebral edema and intracranial hypertension. It can also be provided with cerebral vasospasm few days after SAH. Therefore, effective treatment are crucial for patients. Several observational studies have demonstrated the efficacy and safety of urea as treatment for hyponatremia. Two mechanisms could explain the action of urea : inducing renal water excretion by osmotic diuresis or engendering sodium retention.

Methods : We have conducted a retrospective observational analysis of all patients admitted to Intensive Care Unit of neurosurgery in Grenoble University Hospital for SAH from July 2013 to January 2017 and treated with urea for hyponatremia. Data reviewed were demographic, clinical and biological.

Results : Eighteen patients with hyponatremia were treated with urea. Urea was given orally at dose of 50 g/day and for a median of 4 days. At the third day of treatment, natremia and osmolarity increased ($P < 0.0001$), and natremia was normalized. Urea was well tolerated, and no adverse effects were reported. An analysis in subgroup with patients not treated with milrinone showed a significant increase of diuresis ($P = 0.025$).

Conclusion : Oral urea seems to be an effective and well tolerated treatment for hyponatremia occurring during SAH. But we cannot conclude about the mechanism of action. The efficacy of urea therapy compared with other drugs remains to be demonstrated in a large randomized prospective study.

Keywords : *Hyponatremia, Subarachnoid Hemorrhage (SAH), Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS), Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Syndrome (SIADH).*

Abréviations

A Com A : Artère Communicante Antérieure

ACP : Artère Cérébrale Postérieure

ADH : Hormone Anti Diurétique

AQP : Aquaporine

ANOVA : Analyse de Variance

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSWS : Cerebral Salt Wasting Syndrome/ Syndrome de perte de sel

GFR : Glomerular Filtration Rate

H₂O : eau

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HTIC : Hypertension intra crânienne

IMC : Indice de Masse Corporelle

K⁺ : Potassium

MAV : Malformation Artério-veineuse

Na⁺ : Sodium

PICA : Artère Cérébelleuse Postéro-Inférieure

R-AGII-aldostérone : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti Diurétique

SRPR : Soins de Rééducation Post Réanimation

TRPV 1 et 4 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1 et 4

USC : Unité de Soins Continus

V2R : Récepteur à la vasopressine de type 2

VEC : Volume Extra cellulaire

WFNS : World Federation of Neurological Surgeons

I. Introduction

1) Hémorragie Sous Arachnoïdienne

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme est une pathologie grave, qui nécessite la mise en place d'un traitement en urgence. Son incidence en France est de l'ordre de 5 à 7 pour 100 000 sujets-années [1].

Il existe de nombreuses complications en lien avec cette pathologie, et notamment la survenue possible d'une hyponatrémie, entre le quatrième et dixième jour du début des symptômes en moyenne. L'incidence de ces hyponatrémies varie entre 9 et 18% [2][3] .

2) Hyponatrémie

a) Définition

L'hyponatrémie est définie par une natrémie plasmatique < 135 mmol/l.

Elle est considérée comme *légère* entre 130 et 135 mmol/l, *modérée* entre 125 et 130 mmol/l, et *profonde* quand elle est inférieure à 125 mmol/l. [4]

Une hyponatrémie est dite aigue quand elle s'installe en moins de 48h, et chronique quand elle s'installe en plus de 48h. [4]

Il existe 3 types d'hyponatrémies :

- *L'hyponatrémie isotonique, ou pseudo hyponatrémie* : il s'agit d'un artéfact de mesure lié à une hyperlipidémie ou hyperprotéinémie.
- *L'hyponatrémie hypertonique* : liée à la présence d'une substance osmotique active (hyperglycémie, mannitol, glycérol).
- *L'hyponatrémie hypotonique ou hyponatrémie vraie*, responsable d'une hyperhydratation intracellulaire.

Il existe de nombreuses étiologies, dont le diagnostic est guidé par l'analyse du volume extracellulaire. (*Tableau 1*)

Pour rappel, la tonicité plasmatique = sommes des osmoles actives

$$= (\text{Na}^+ \text{ (en mosmol/l)} \times 2) + \text{glycémie (en mosmol/l)}$$

$$= 270 \text{ à } 290 \text{ (mosmol/l)}$$

Tableau 1 : Principales étiologies des hyponatrémies hypotoniques, selon C. Ichai [5]

Avec VEC normal (capital sodé normal)	Avec VEC augmenté (capital sodé augmenté)	Avec VEC diminué (capital sodé diminué)
Rétention d'eau	Rétention d'eau et de sel prédominant sur l'eau	Perte d'eau et de sel prédominant sur le sel
Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) Potomanie Endocrinopathies : insuffisances surrénaliennes, hypothyroïdies Thiazidiques	Natriurèse > 20 mmol/L : – insuffisance rénale aiguë oligurique – iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques Natriurèse < 20 mmol/L : – états œdémateux : insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique – iatrogène : perfusions de solutés hypotoniques – dénutrition grave, alcoolisme chronique – grossesse	Natriurèse > 20 mmol/L : – diurétiques (thiazidiques) – cerebral salt wasting syndrome – insuffisance surrénalienne – néphropathie par perte de sel Natriurèse < 20 mmol/L : – pertes gastro-intestinales : vomissements, diarrhée – pertes cutanées

VEC : Volume Extra Cellulaire ; ADH : Hormone Anti Diurétique ; SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti Diurétique

b) Système de régulation de la natrémie

Les deux mécanismes principaux de régulation de la natrémie sont l'action de l'hormone anti diurétique (ADH) et la soif. [6]

i. Régulation de l'hormone anti diurétique (ADH)

L'ADH ou Vasopressine est synthétisée par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure.

Deux mécanismes régulent la sécrétion d'ADH :

- L'osmorégulation : des osmorécepteurs centraux (Transient Receptor Potential Vanilloid ou TRPV 1) et périphériques (TRPV4), activés lors de l'augmentation de la tension intracellulaire, entraînent une diminution de la sécrétion d'ADH. [7]
- La barorégulation : des barorécepteurs, situés dans l'oreillette gauche, le sinus carotidien et la crosse aortique augmentent la sécrétion d'ADH en cas de diminution de la pression.[8]

ii. Mécanisme d'action de l'ADH

Il existe deux effets périphériques de la vasopressine :

- L'action rénale, qui aboutit à réduire la diurèse. La vasopressine, en se liant à son récepteur V2 (V2R) présent sur les cellules du canal collecteur, provoque l'insertion d'aquaporines 2 dans la membrane luminale (canaux hydriques), ce qui permet une réabsorption d'eau. (*Figure 1*) [9]

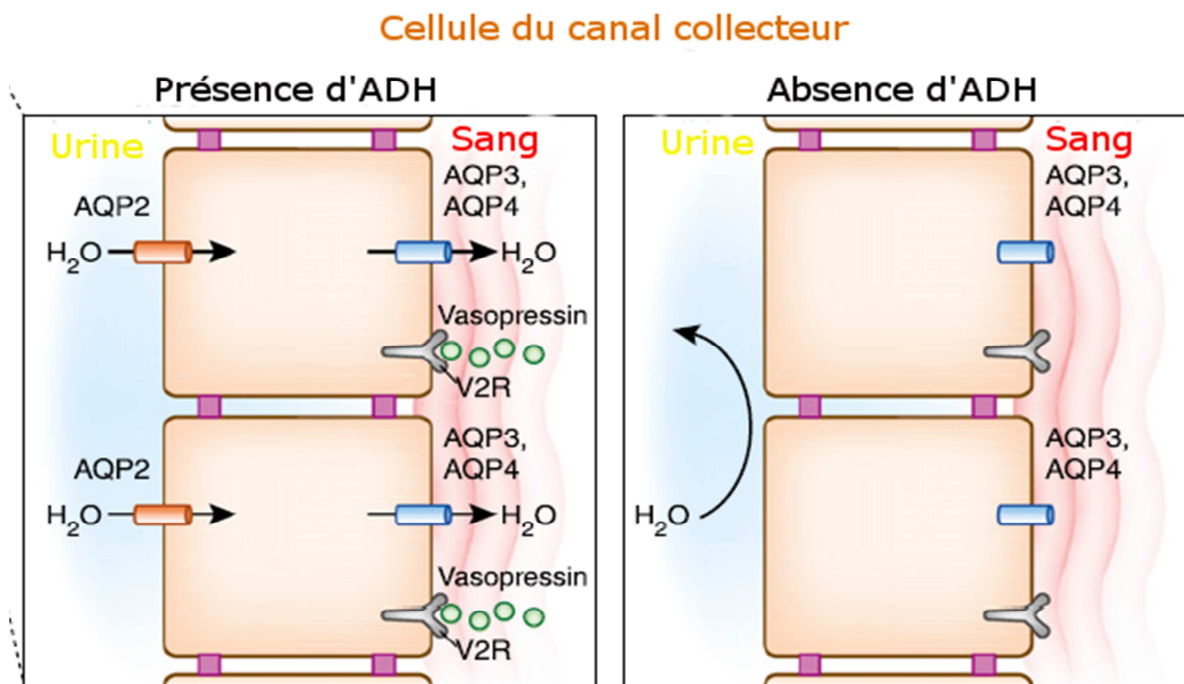


Figure 1 : Effet rénal de la vasopressine, inspiré de Pearce et al. [10]

H_2O : eau ; ADH : Hormone Anti diurétique ; AQP 2, 3,4: Aquaporines 2.3.4, V2R : Récepteur à la Vasopressine de type 2

- L'action périphérique, qui aboutit à une vasoconstriction, par activation des récepteurs à la vasopressine 1a (V1aR).

iii. Régulation de la soif

Le stimulus physiologique de la soif est lié à l'augmentation de l'osmolalité plasmatique. Le seuil de déclenchement est variable d'un individu à l'autre, mais chez tous, le décalage des seuils de sécrétion de la vasopressine et de la soif est de 10 mosm/kg, ce qui permet, en cas de restriction hydrique, de stimuler la réabsorption rénale d'eau, avant de stimuler la soif.[11]

c) Physiopathologie

Le gradient transmembranaire, créé par l'hyponatrémie hypotonique, entraîne un mouvement d'eau du secteur extra cellulaire vers le secteur intracellulaire, donc une augmentation de volume brutale des cellules cérébrales. L'œdème ainsi créé peut favoriser une hypertension intra crânienne (HTIC), particulièrement délétère dans ce contexte [12].

En 24 à 48 heures, il existe une osmorégulation, permettant aux cellules de limiter leur variation de volume. Cette régulation consiste en l'expulsion par les cellules d'osmoles organiques, permettant un équilibre, et donc limitant le transfert d'eau vers les cellules. Cet échange est un phénomène consommateur d'énergie qui requiert une ATP-ase Na^+/K^+ dépendante. En situation d'hypoxie, la pompe ionique ne disposera plus d'assez d'énergie pour fonctionner. Le pronostic est donc assombri par la présence simultanée d'une hypoxémie. (*Figure 2*)

Avant la mise en place du mécanisme d'osmorégulation, il apparaît ainsi des signes cliniques en cas d'hyponatrémie aiguë (< 48 heures). Les symptômes neurologiques sont variés (céphalées, nausées, vomissements, crampes, état confusionnel, convulsions), puis évoluent vers un coma.[13]

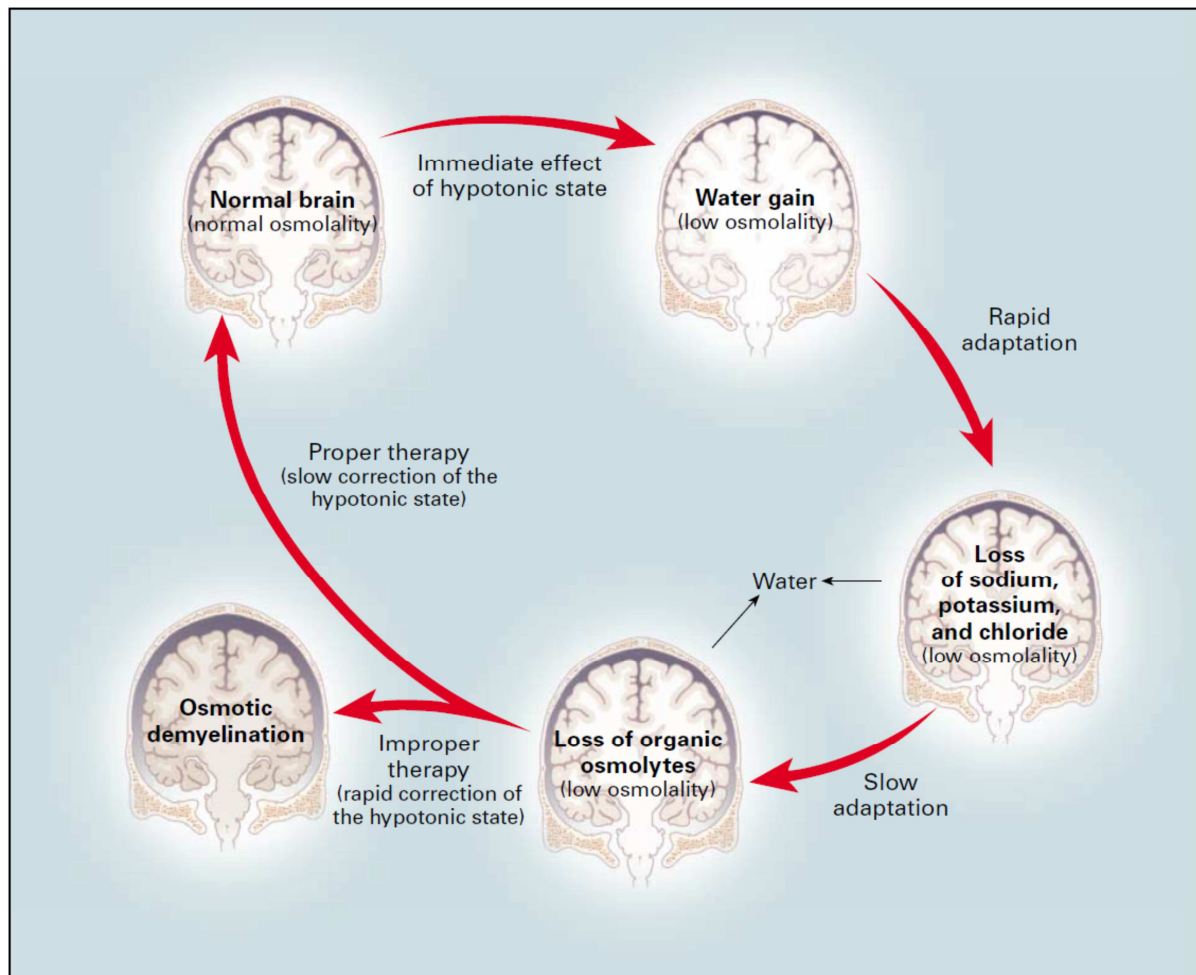


Figure 2 : L'osmorégulation cérébrale, d'après Adrogué et al. [14]

d) Etiologies

Il existe 2 étiologies principales responsables d'une hyponatrémie survenant dans un contexte d'HSA : le syndrome de perte de sel (ou cerebral salt wasting syndrome, CSWS) et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Le CSWS est décrit en 1950 par Peters et al [15] tandis que le SIADH le sera en 1957 par Schwartz et Barter [16]. Le SIADH a longtemps éclipsé le CSWS, cependant depuis quelques années, cette théorie est remise en question [17][18]. Cette distinction a des implications cliniques extrêmement importantes car les traitements de ces deux syndromes reposent sur des thérapeutiques diamétralement opposés.

Le SIADH est défini par une rétention d'eau libre, qui peut être soit liée à une sécrétion inappropriée d'ADH, soit liée à une sensibilité anormale du tubule collecteur à l'ADH.

Le CSWS est défini comme une perte rénale de sodium en lien avec une lésion intracrânienne. Le point central de cette pathologie est l'impossibilité du rein à retenir le sodium au niveau du tube contourné distal [19].

La physiopathologie précise de ce dernier n'est pas encore totalement connue à ce jour. Plusieurs théories sont proposées.[20] (*Figure 3*)

D'une part, les peptides natriurétiques semblent jouer un rôle important. Leur sécrétion est stimulée par un étirement des myocytes. Ils favorisent alors l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse par vasodilatation artérielle rénale, et diminuent la réabsorption sodée. Il existe une augmentation du Brain Natriuretic Peptide (BNP), parallèlement à l'hyponatrémie chez les patients atteints de CSWS [21][22]. Le lien entre leur sécrétion et la présence d'une HSA n'a pas été clairement démontré.

D'autre part, il existe une implication probable du système nerveux sympathique. Le rein possède une innervation sympathique qui lui est propre. Une lésion au niveau du système nerveux central conduit à une diminution du tonus du système sympathique [15], et par conséquent à une diminution de sécrétion de rénine. Il en résulte une diminution de l'activation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et donc de la production d'angiotensine II. L'aldostérone, habituellement produite grâce à l'angiotensine II permet une réabsorption de sodium au niveau du néphron distal [23] Une inactivation de ce système serait ainsi à l'origine d'une fuite sodée.

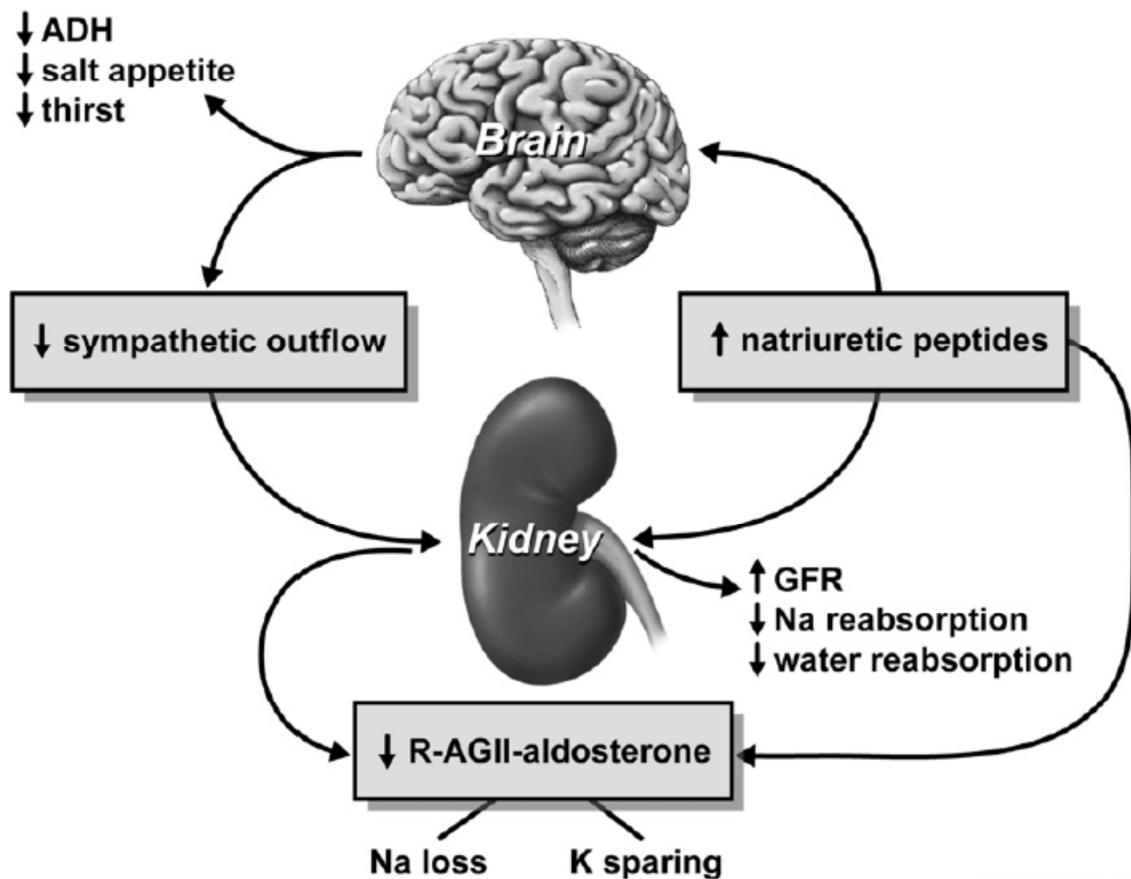


Figure 3 : Mécanismes responsables du syndrome de perte de sel (CSWS) selon Rabinstein et al. [24]

ADH : Hormone Anti Diurétique ; GFR : Glomerular Filtration Rate ; R-AGII-aldostérone : Système rénine Angiotensine Aldostérone ; Na : sodium, K : potassium

Les critères diagnostiques en faveur d'un SIADH ou d'un CSWS sont néanmoins très proches, car dans les deux syndromes il co-existe une hyponatrémie, une concentration urinaire élevée en sodium et une osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique [19] .(Tableau 2)

Tableau 2 : Critères permettant le diagnostic d'un SIADH et d'un CSWS selon Bracco et al [19]

Paramètres	CSWS	SIADH
Natrémie	Basse	Basse
Osmolalité plasmatique	Basse	Basse
Natriurèse	Haute	Haute
Osmolalité urinaire	Haute	Haute
Rapport des osmolalités	$\text{Osm U} > \text{Osm p}$	$\text{Osm U} > \text{Osm p}$
Diurèse	Élevée	Faible
Indicateurs d'hypovolémie		
volume plasmatique	Diminué	Augmenté
hydratation	Présente	Absente
poids	Diminué	Augmenté
pression veineuse centrale	Diminuée	Augmentée
hématocrite	Augmenté	Diminué

C'est un critère clinique qui permet de faire le diagnostic : l'évaluation de la volémie.

Il existe une hypovolémie dans le cadre du CSWS, et une normovolémie voire une hypervolémie dans le cadre du SIADH [25] (*Figure 4*)

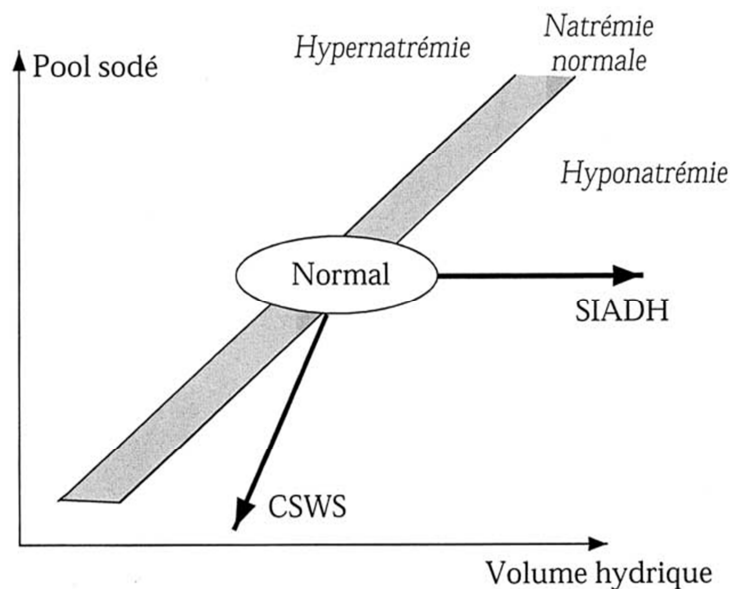


Figure 4 : Volémie dans le SIADH et le CSWS selon Bracco et al [19]

3) Traitement de l'hyponatrémie

a) Myélinose centropontine

Sur un plan physiopathologique, la normalisation de la natrémie entraîne une augmentation de l'osmolarité plasmatique, et donc un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire. Dans la situation dans laquelle une osmorégulation a pu se mettre en place (hyponatrémie chronique > 48 heures), le délai nécessaire aux astrocytes pour réintégrer les osmoles organiques est également de 24 à 48 heures. Mais en cas de correction trop rapide, il s'en suit une apoptose astrocytaire, responsable de lésion neurologique de type démyélinisation axonale localisée au niveau pontique, nommée myélinose centropontine [26].

Cliniquement, il existe une courte phase d'amélioration puis des manifestations neurologiques à type de tétraplégie, diplégie faciale avec conscience conservée, constituant un réel tableau de locked-in-syndrome [12].

Le pronostic est sévère puisqu'il existe $\frac{1}{4}$ de décès, $\frac{1}{4}$ de handicap sévère, $\frac{1}{4}$ de handicap modéré et seulement $\frac{1}{4}$ de guérison [27].

Le vitesse de correction maximale à respecter en cas d'hyponatrémie sévère est donc de 10 à 12 mmol/litre les 24 premières heures, puis 8 mmol/l/jour par la suite [28].

b) Prise en charge selon l'étiologie

Les traitements sont radicalement différents selon qu'il s'agisse d'un SIADH ou CSWS.

En cas de SIADH, la prise en charge consistera plutôt en une restriction hydrique. Cependant, deux problèmes principaux rendent ce traitement difficile à mettre en place en réanimation. D'une part, l'aspect délétère d'une hypovolémie dans le cadre d'une HSA, inadaptée au risque de vasospasme concomitant et d'ischémie cérébrale [29] et d'autre part, l'apport de traitement et nutrition par les voies parentérale et entérale, rendent difficile la mise en place d'une restriction stricte en milieu réanimatoire.

En cas de CSWS, le procédé est inverse, et consiste en un apport hydro sodé.

Il est donc important, mais en pratique difficile, de faire un diagnostic précis, afin d'adapter la prise en charge. Des traitements permettant la prise en charge d'une hyponatrémie quelque soit l'origine existent.

c) Les minéralocorticoïdes

Il a été démontré que l'administration de fludrocortisone dans ce contexte entraînait une diminution de la natriurèse [30] [31].

Mais ce traitement est actuellement de moins en moins employé.

d) Les vaptans ou antagonistes des récepteurs de la vasopressine.

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique de découverte récente : les antagonistes des récepteurs V2 entraînent une diurèse permettant essentiellement une élimination d'eau. Plusieurs molécules sont en développement et quatre sont actuellement commercialisées: le conivaptan, le tolvaptan, le lixivaptan et le satavaptan.

En 2009, Annane et al [32] montraient dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, sur 83 patients présentant une hyponatrémie euvolémique ou hypervolémique, l'efficacité du conivaptan sur la normalisation de la natrémie. Durant la même année, 2 études ont été menées chez des patients de réanimation neurochirurgicale. D'une part, Murphy et al [33], dans une étude prospective de 19 patients, d'autre part, Wright et al [34], dans une étude rétrospective de 22 patients, Ces auteurs mettaient en évidence l'efficacité et la sécurité du conivaptan dans la prise en charge de l'hyponatrémie euvolémique.

Mais compte tenu du faible nombre d'études et de patients, la place de cette classe thérapeutique reste encore à démontrer grâce à de plus grands essais randomisés. Et ceci d'autant plus dans le contexte particulier d'hyponatrémie secondaire à une HSA, avec une volémie différente ainsi qu'une physiopathologie spécifique, pour laquelle aucune étude concernant les vaptans n'a encore été réalisée à ce jour.

e) L'urée

i. Historique

La première description d'un traitement par urée per os a été réalisée il y a plus de 35 ans, en 1980 par Decaux et al [35], qui montraient alors une corrélation entre le taux d'urée dans le sang et la natrémie, chez les patients présentant un SIADH. Les auteurs publiaient ensuite en 1981 [36] et 1982 [37] deux autres études observationnelles prospectives avec un effectif de 7 patients pour chaque étude, qui

confirmaient ces derniers résultats, respectivement pour un SIADH chronique et aigu.

En 1989, Reeder et al [38] publiaient une étude rétrospective de 48 patients, chez qui l'urée intraveineuse avait permis une correction rapide de la natrémie et sans effet indésirable, chez des patients neurochirurgicaux, toutes pathologies confondues.

Puis dans les années 2010, d'autres études ont alors confirmé l'efficacité de l'urée puis sa bonne tolérance : d'abord Decaux et al en 2010 [39], avec une étude observationnelle rétrospective de 85 patients présentant une hyponatrémie euvolémique aiguë modérée à grave. Puis Coussement et al en 2012 [40], avec une étude observationnelle rétrospective de 24 patients atteints de SIADH aigu, démontraient une efficacité de l'urée avec normalisation de la natrémie dès le 4^{ème} jour de traitement.

Enfin, Pierrakos et al en 2012 [41] publiaient une étude observationnelle rétrospective de 42 patients présentant un SIADH aigu dans un contexte d'HSA non traumatique.

En 2013, les recommandations d'expert Américaines [42] sur le diagnostic, l'évaluation et le traitement des hyponatrémies évoquaient l'utilisation de l'urée per os dans un contexte de SIADH, à la dose de 15 à 60 g/jour.

En 2014, the European clinical practice guidelines [4] recommandaient alors l'utilisation de l'urée à la dose de 0.25 à 0.5 g/kg/jour pour les patients présentant une hyponatrémie dans le cadre d'un SIADH.

ii. Physiopathologie

Deux mécanismes pourraient expliquer les effets de l'urée sur l'hyponatrémie :

- Il existe une augmentation de l'osmolarité plasmatique dès l'administration d'urée. Puis l'excrétion urinaire d'urée entraîne par effet osmotique une excrétion d'eau sans électrolytes, ce qui a pour conséquence une augmentation de la natrémie (*Figure 5*) [43]

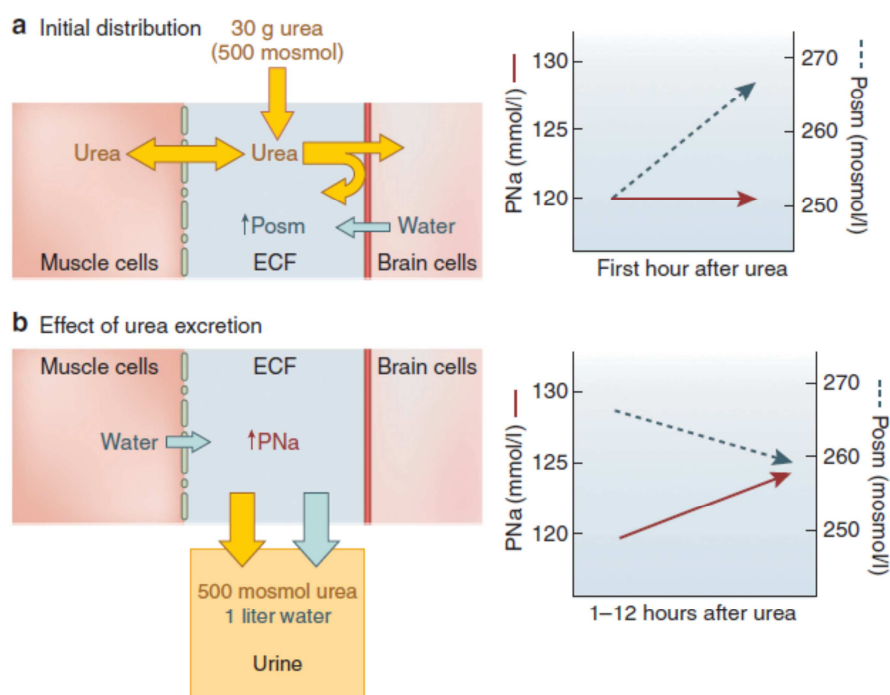


Figure 5 : Effet osmotique de l'urée selon Sterns et al. [43]

ECF : Extra Cellular Fluid

- Il existe un mécanisme tubulaire rénal qui permet la réabsorption du sodium soit par augmentation de l'osmolarité interstitielle de la médullaire rénale [44] soit un par mécanisme d'échange tubulaire d'urée versus sodium, qui conduirait à la réabsorption rénale de sel [45].

iii. Comparaison entre l'urée et les vaptans

En 2012, Soupart et al [46] dans une étude prospective de 12 patients, montraient une efficacité comparable de l'urée et des vaptans dans un contexte de SIADH chronique. Cependant le coût plus important des vaptans n'en fait pas un traitement de première ligne.

De plus, il semblerait que l'urée soit plus sûre en cas de sur-correction de la natrémie, comme le démontrait Gantam [47] en 2015, dans une étude chez le rat. Une sur-correction par vaptans ou sérum salé hypertonique serait responsable de signes histologiques plus importants de démyélinisation, et respectivement 71% et 93% de mortalité, contre seulement 25% pour l'urée.

4) Objectifs de l'étude

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer l'évolution de la natrémie entre la veille de l'introduction de l'urée et le troisième jour de traitement.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du délai de normalisation de la natrémie et la recherche d'éventuels effets indésirables liés au traitement.

II Patients et méthodes

1) Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, se déroulant entre Juillet 2013 et Janvier 2017, au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. Le mois de Juillet 2013 correspond à la date d'hospitalisation du premier patient recensé, ayant été traité par urée per os au CHU de Grenoble, dans le cadre d'une hyponatrémie en rapport avec une HSA.

2) Recrutement des patients

Tous les patients hospitalisés en réanimation neurochirurgicale pour une HSA et ayant été traités par urée pour une hyponatrémie ont été inclus dans l'étude, et ce, quelque soit l'étiologie de l'HSA (anévrismale, malformation artério-veineuse, traumatique...), tous les patients ont été étudiés.

3) Recueil des données

Les données ont été recueillies sur le dossier médical informatisé du CHU de Grenoble, grâce aux logiciels DocManager® (archive du logiciel Réasic®), Gulper® et Cristalnet®.

Les différents paramètres recueillis étaient les suivants :

- Données démographiques : âge, sexe, Indice de Masse Corporel (IMC)

- Caractéristiques de l'HSA : étiologie, date des premiers symptômes, gravité radiologique (score de Fisher), gravité clinique (grade WFNS), présence ou non d'un vasospasme (radiologique et retenu comme pertinent), et si oui : traitement ou non par Corotrope® (milrinone), modalité de prise en charge de l'anévrisme.
 - Données concernant le séjour en réanimation : durée, destination de sortie
 - Caractéristiques concernant le traitement par urée : délai d'introduction du traitement, dose, durée
 - Données biologiques : natrémie, kaliémie, osmolarité plasmatique, chlorémie, protéinémie, natriurèse, créatininémie, une à deux fois par jour, avant l'introduction du traitement, pendant toute la durée du traitement et après le traitement
 - Données cliniques : diurèse, apports en sodium et apports liquidiens par jour avant l'introduction du traitement, pendant toute la durée du traitement et après le traitement. Les apports en sodium correspondent à la somme des apports intraveineux et oraux (gélule de NaCl) prescrits quotidiennement. En revanche, nous n'avons pas de données précises sur les apports de sel contenus dans les aliments chez les patients qui étaient en mesure d'avoir une prise alimentaire orale complémentaire.
- De même, les apports liquidiens correspondent aux apports intraveineux prescrits. Les boissons orales n'étaient pas prises en compte.
- Les paramètres urinaires (diurèse et natriurèse) étaient bien relevés au jour qui correspondaient à leur production et non à leur jour de recueil.
- Evolution : natrémie à 7 jours de l'arrêt du traitement.

Les jours suivants ont été choisis pour cadrer l'ensemble des patients sur un même schéma (*Figure 6*) :

J1 : premier jour d'apparition des symptômes de l'HSA.

J+n : n jours après le début des symptômes

j-1 : veille de l'instauration du traitement par urée

j1: le jour du début de traitement par urée

j2 : 2^{ème} jour d'administration de l'urée...

j+1 : dans les 24 heures suivant l'arrêt du traitement

j+2 : dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement

Les données ont ensuite été anonymisées.

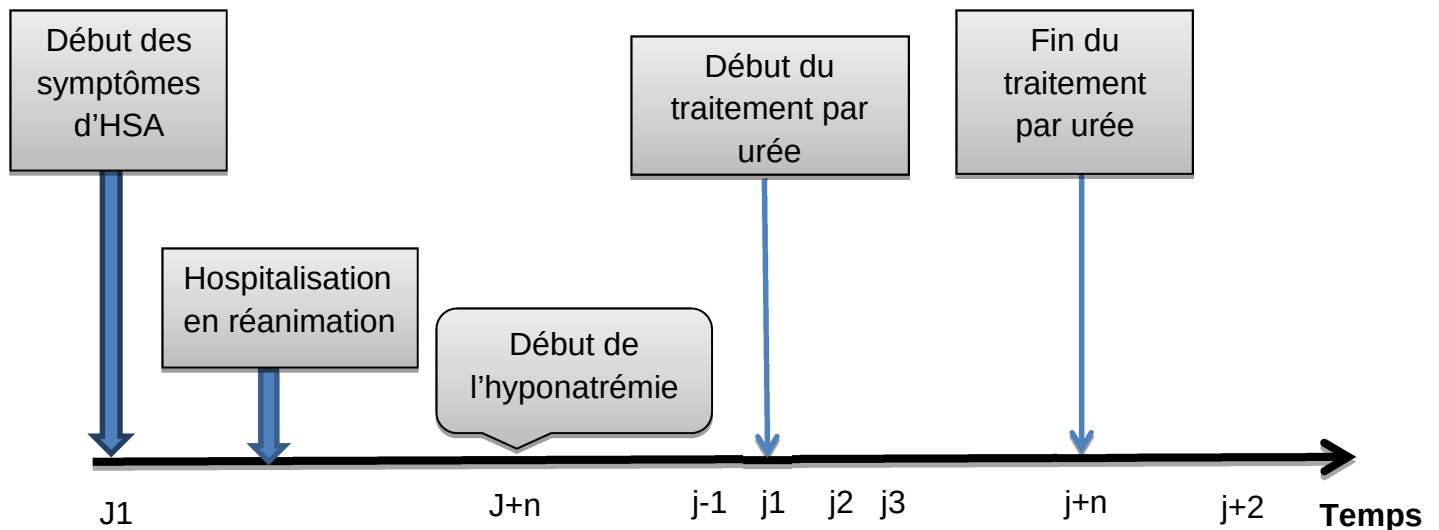


Figure 6 : Chronogramme de la prise en charge des patients admis pour une HSA en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble et ayant reçu un traitement par urée pour une hyponatrémie en lien avec l'HSA.

4) Aspect éthiques

Devant le caractère non interventionnel et rétrospectif de cette étude, et en conformité à la méthodologie de référence MR003, les patients ont été informés personnellement par une lettre d'information (*Annexe 2*) de leur inclusion dans ce protocole d'analyse. En cas de refus de participation à l'étude, une simple signature de la lettre d'information, adressée au CHU de Grenoble par retour de courrier était nécessaire.

5) Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites par la médiane et les premiers et troisièmes quartiles, les variables qualitatives par leur effectif.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel GraphPad Prism 7®. Les variables quantitatives ne suivant pas la loi normale et devant les petits effectifs colligés, des tests non paramétriques de Kruskal Wallis ont été réalisés. Compte tenu du caractère apparié des variables, il aurait fallu réaliser une ANOVA par mesures répétées (analyse de variance) de Friedman. Mais l'existence de « données manquantes », artificiellement créées par le fait que le temps de traitement par urée des patients n'était pas similaire, a malheureusement rendu l'utilisation de ce test impossible, dont nous nous sommes approchés grâce au test de Kruskal Wallis. Pour les comparaisons multiples, nous avons utilisé le test de Dunn, basé sur la comparaison des moyennes des rangs. Le seuil statistique (α) retenu pour considérer une différence comme statistiquement significative était P inférieur ou égal à 0,05.

Les valeurs de référence sont les valeurs à j-1, c'est-à-dire la veille de l'introduction du traitement par urée.

III Résultats

Entre Juillet 2013 et Janvier 2017, 22 patients ont été traités par urée per os en réanimation neurochirurgicale. En excluant 2 patients qui n'ont pas reçu le traitement de façon effective et 2 patients qui n'ont pas été hospitalisés pour une HSA (mais pour un autre type de lésions intracrâniennes de physiopathologie différente), cette étude incluait 18 patients. Les étiologies étaient variées : rupture anévrysmale (12 patients), post-traumatique (4 patients), rupture de MAV (1 patient) et non retrouvée (1 patient). (*Figure 7*)

1) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le *Tableau 3*. L'âge médian des patients était de 57 ans (53-70), et la population comportait 12 hommes et 6 femmes. La durée de séjour en réanimation était de 17 jours (14-22). Deux patients sont malheureusement décédés dans le service. La principale destination de sortie après le séjour en réanimation/USC était un service conventionnel (le plus souvent de neurochirurgie).

Le grade WFNS, la localisation de l'anévrysme, le mode de sécurisation et la présence ou non d'un vasospasme sont également décrit dans ce même tableau.

Sur les 7 patients ayant présenté un vasospasme, 6 ont été traités par Corotrope® intraveineux à la seringue électrique, à une posologie comprise entre 0.8 et 1 µg/kg/min.

Aucun des patients n'a reçu de traitement par diurétique en même temps que l'urée.

Seuls 5 patients ont eu un dosage de la cortisolémie. Elle était normale pour tous ces patients.

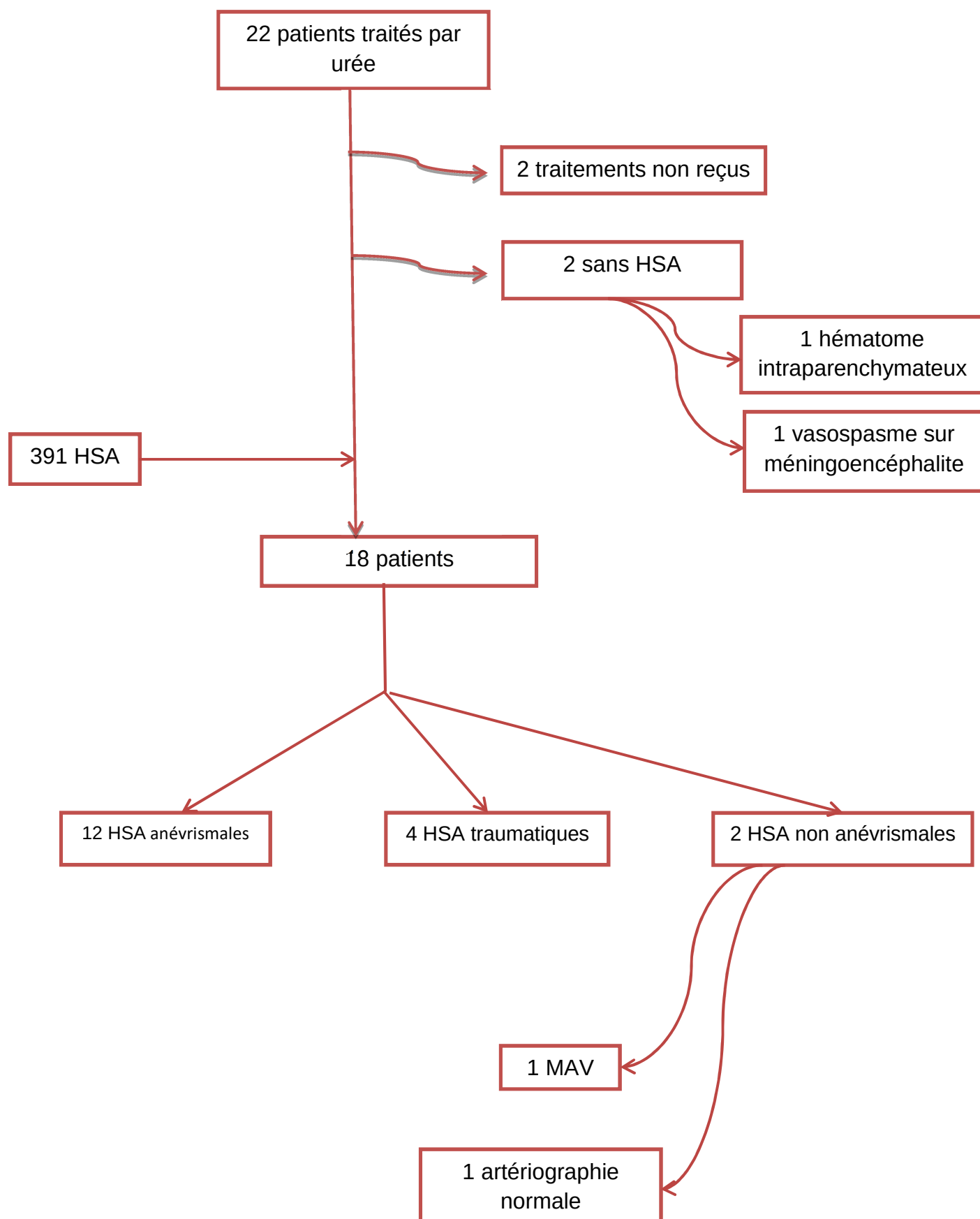


Figure 7 : Flow chart des patients ayant reçu de l'urée per os entre Juillet 2013 et Janvier 2017 au CHU de Grenoble.

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne ; MAV : Malformation artério-veineuse

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	Nombre ou médiane [Q1-Q3]
Age (en années)	57 [53-70]
Sexe	
Masculin	12
Féminin	6
IMC	25 [23-26]
Grade WFNS	
I	6
II	4
III	1
IV	3
V	4
Localisation anévrisme	
A Com A	4
ACP	2
PICA	3
Autre	3
HSA traumatique	4
HSA non anévrismale	2
Traitement de l'anévrisme	
Endovasculaire	10
Chirurgical	2
Vasospasme radiologique	
Oui	7
Traitement par Corotrope®	6
Non	11
Durée du séjour (en jours)	17 [14-22]
Destination de sortie	
Service	13
SRPR	3
Décès	2

Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; WFNS : World Federation of Neurological Surgeons ; A Com A : Artère Communicante Antérieure ; ACP : Artère Cérébrale Postérieure ; PICA : Artère Cérébelleuse Postéro-Inférieure ; HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne ; SRPR : Soins de Rééducation Post Réanimation.

2) Modalités de traitement par l'urée (Tableau 4)

L'hyponatrémie apparaissait 6 jours après les premiers symptômes de l'HSA. Elle est considérée comme légère, puisqu'elle était à 132 mmol/L [130-134] à l'introduction de l'urée. Aucun des patients n'a présenté de signe neurologique grave en rapport avec l'hyponatrémie.

Le traitement par urée était commencé 6 jours après le début de l'hyponatrémie soit 12 jours après le début des premiers symptômes d'HSA. La dose médiane était de 50 g/jour. Le traitement a été administré pendant environ 4 jours [3-5].

Au troisième jour de traitement, on observait une augmentation de la natrémie de 5 mmol/l [1-7] par rapport au premier jour de traitement.

Tableau 4 : Modalités de traitement par urée.

Délai entre le début de l'HSA et l'hyponatrémie <i>(en jours)</i>	6 [4-10]
Délai entre début des symptômes et introduction urée <i>(en jours)</i>	12 [10-15]
Natrémie à l'introduction de l'urée <i>(en mmol/l)</i>	132 [130-134]
Dose d'urée <i>(en g/jour)</i>	50 [40-60]
Durée du traitement <i>(en jours)</i>	4 [3-5]
Augmentation de la natrémie entre j1 et j3 <i>(en mmol)</i>	5 [1-7]
Natrémie à j+7 <i>(en mmol/l)</i>	137 [134-138]

Les valeurs sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile]. j1 : 1^{er} jour de traitement par urée, j3 : 3^{ème} jour de traitement par urée. j+7 : 7 jours après la fin du traitement

3) Evolution des constantes biologiques et cliniques sous traitement

(Tableau 5)

Après l'introduction du traitement, l'urée plasmatique augmentait de manière significative dès le deuxième jour de traitement (j2), et restait élevée au moins jusqu'à 48 heures après la fin du traitement.

La natrémie augmentait conjointement de manière significative dès le troisième jour du traitement (j3). Elle se normalisait également à j3 environ à 136 mmol/l [133-138]. Elle restait élevée à 48 heures de l'arrêt de l'urée. (*Figure 8a*)

On observait en parallèle une augmentation similaire de l'osmolarité plasmatique, significative à j3 et j+2, secondaire à la fois à l'augmentation de l'urée plasmatique et à celle de la natrémie. Cette dernière se normalisait à j2 aux environs de 283 mosm/l [280-286]. (*Figures 8b et c, et Figures 9a, b et c*)

Nous constatons une tendance à l'augmentation de la diurèse sous traitement mais ces dernières n'étaient pas statistiquement significatives.

En ce qui concerne les apports en sodium quotidiens, leurs variations étaient significative. En comparaisons multiples, les apports de j+2 après l'arrêt du traitement étaient significativement plus faibles que ceux à j2 et j3 de l'introduction du traitement par urée.

La kaliémie, la créatininémie, la protéinémie et la chlorémie ne variaient pas de manière significative.

Tableau 5 : Evolution des variables avant (j-1) et pendant (j1, j2, j3) le traitement et 2 jours (j+2) après la fin du traitement par urée.

	j-1	j 1	j 2	j 3	j+2	P
Natrémie (mmol/l)	132 [131-134]	132 [130-134]	134 [133-136]	136 [133-138]	138 [136-139]	<0.0001
Osmolarité plasmatique (mosm/l)	276 [270-282]	273 [270-278]	283 [280-286]	289 [281-292]	288 [282-295]	<0.0001
Urée plasmatique (mmol/l)	4 [4-6]	4 [3-6]	8 [8-12]	12 [7-13]	7[6-11]	<0.0001
Diurèse (ml/j)	2258 [1966-3806]	3098 [2696-3675]	3675 [2765-4338]	3655 [2848-4584]	2200 [2075-4008]	0.06
Natriurèse (mmol/j)	389 [324-506]	476 [366-554]	488 [341-550]	499 [341-663]	495 [257-590]	0.76
Natriurèse (mmol/l)	155 [129-179]	152 [125-172]	133 [103-181]	132 [121-153]	156 [132-185]	0.59
Apport en sodium (g/j)	22 [18-27]	21 [15-32]	27 [20-30]	28 [18-34]	12 [9-20]	0.006
Apport liquidien (ml/j)	1500 [1500-2000]	1750 [1500-2000]	1500 [1500-2000]	2000 [1000-2500]	2000 [1000-2000]	0.94
Kaliémie (mmol/l)	3.9 [3.8-4.1]	4.0 [3.8-4.2]	4.1 [4.0-4.3]	4.0 [4.0-4.2]	4.0 [3.8-4.3]	0.28
Créatininémie (mmol/l)	46 [37-55]	48 [36-59]	50 [42-57]	50 [42-59]	54 [41-64]	0.62
Protéïnémie (g/l)	70 [66-72]	70 [66-73]	71 [68-76]	72 [69-75]	72 [70-75]	0.39
Chlorémie (mmol/l)	101 [99-102]	102 [98-103]	103 [100-104]	104 [101-106]	105 [103-106]	0.07

Les valeurs sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile]. Statistiquement significatif quand $P < 0.05$.

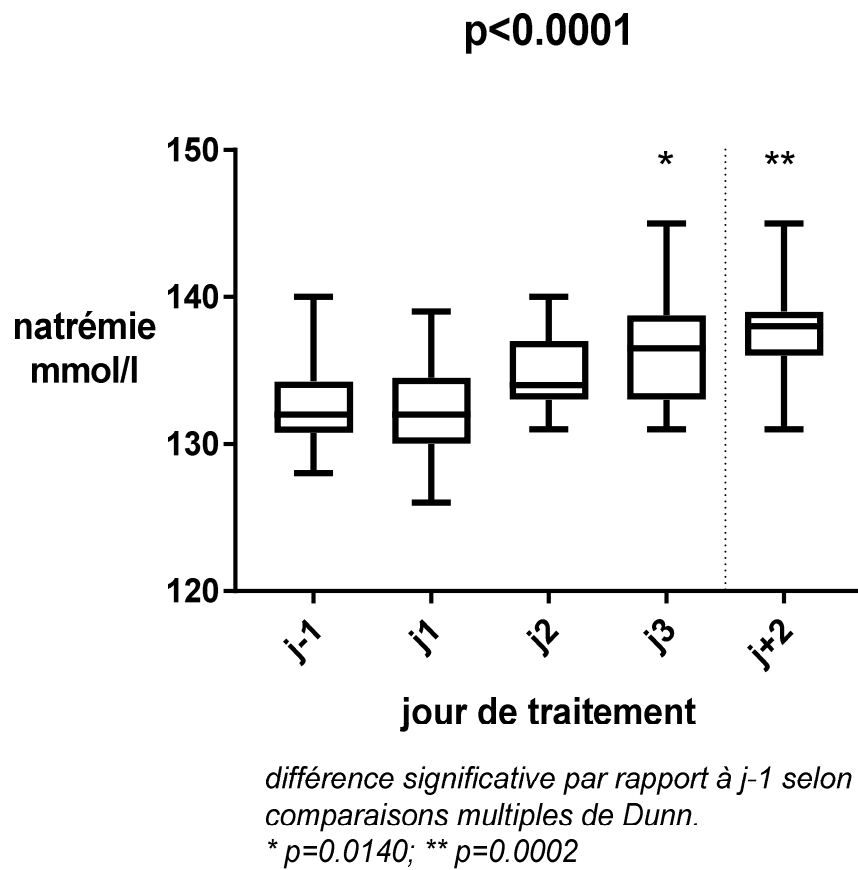
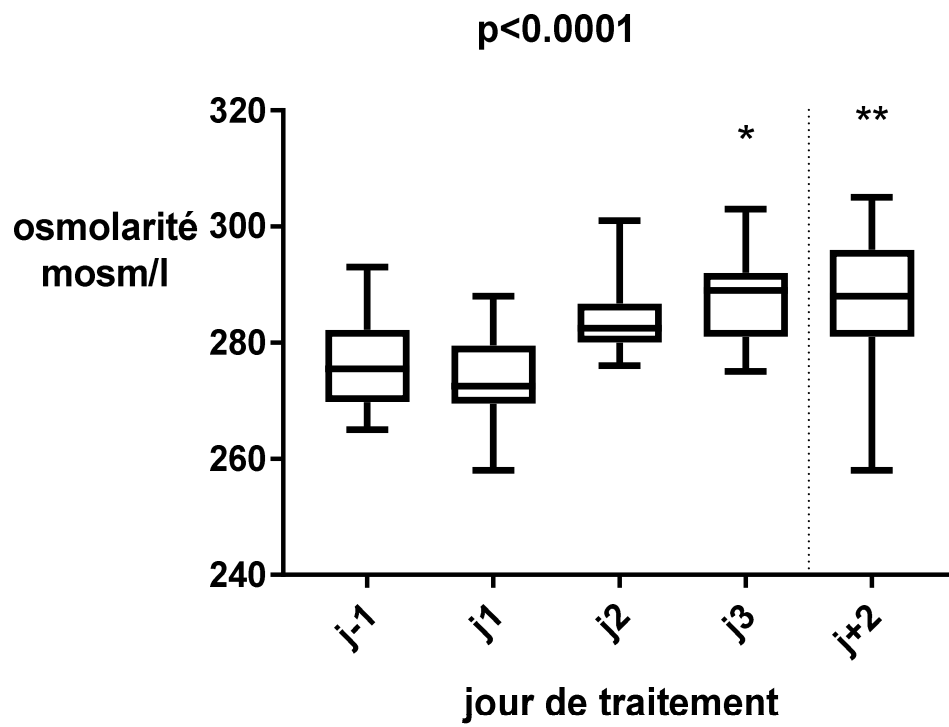


Figure 8a : Evolution de la natrémie avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée

Les variables sont caractérisées par leur valeur médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et valeurs minimale et maximale.

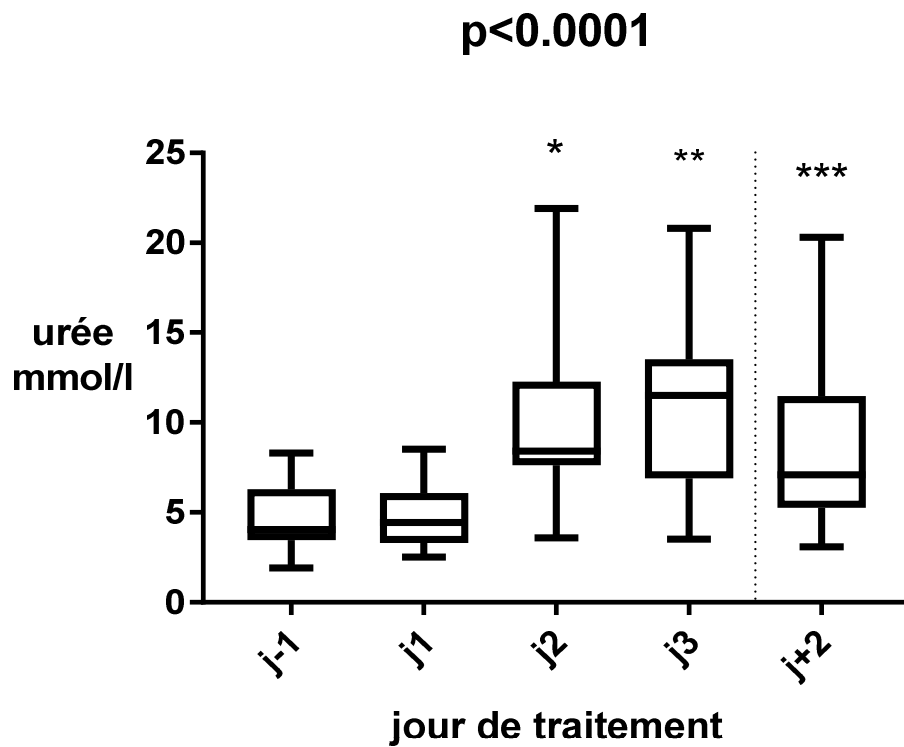


différence significative par rapport à j-1 selon comparaisons multiples de Dunn.

** $p = 0.0051$; ** $p = 0.0035$*

Figure 8b : Evolution de l'osmolarité avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée

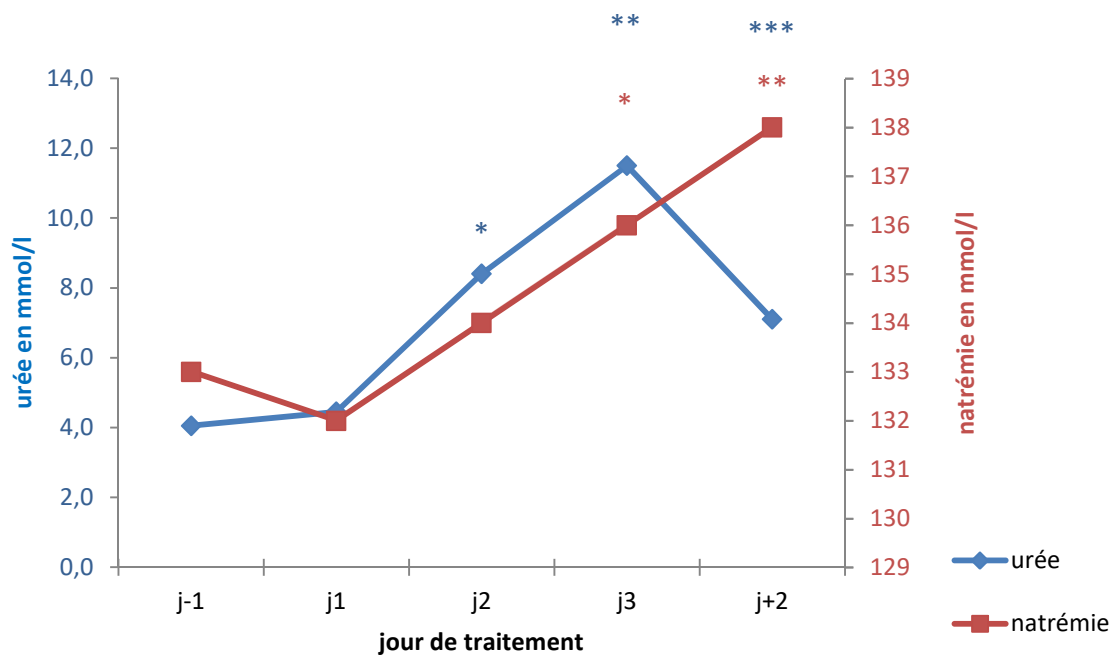
Les variables sont caractérisées par leur valeur médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et valeurs minimale et maximale.



*différence significative par rapport à j-1 selon comparaisons multiples de Dunn.
 * $p < 0.0001$; ** $p = 0.0003$; *** $p = 0.0105$*

Figure 8c : Evolution de l'urée avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée

Les variables sont caractérisées par leur valeur médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et valeurs minimale et maximale.

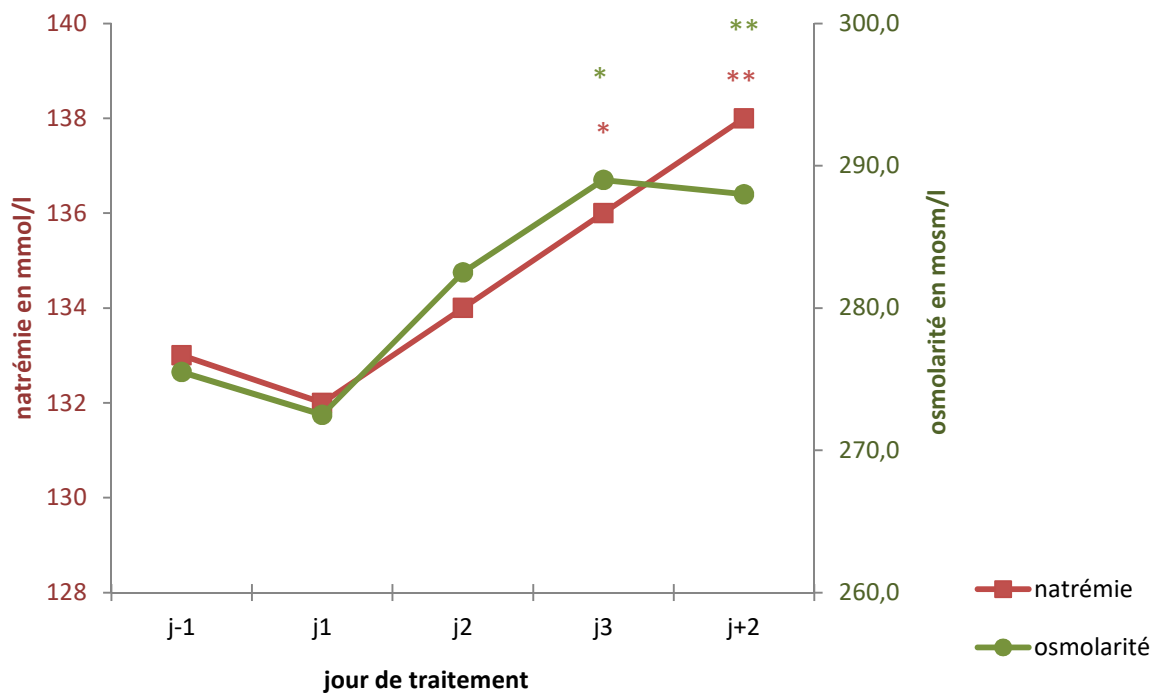


Différence significative par rapport à j-1 selon comparaisons multiples de Dunn

Urée * $p < 0.0001$; ** $p = 0.0003$; *** $p = 0.0105$

Natrémie * $p = 0.014$; ** $p = 0.002$

Figure 9a : Evolution de la natrémie (en mmol/l) et de l'urée (en mmol/l) avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée.

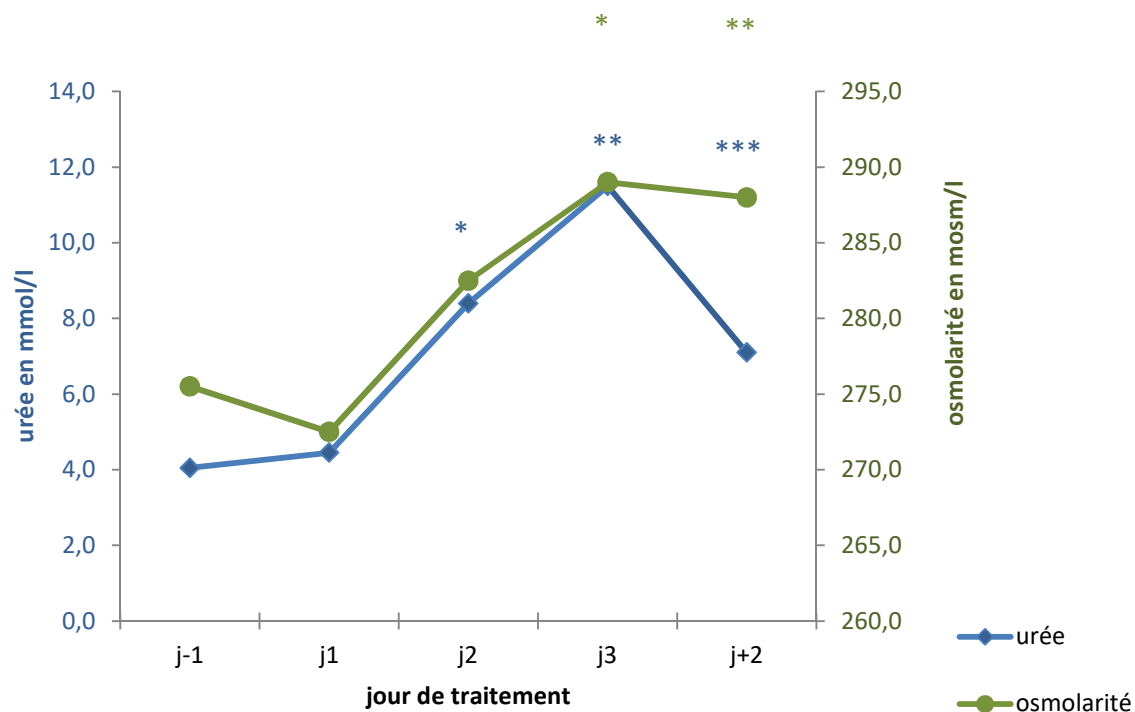


Différence significative par rapport à j-1 selon comparaisons multiples de Dunn

*Osmolarité * $p=0.0051$; ** $p=0.035$*

*Natrémie * $p=0.014$; ** $p=0.002$*

Figure 9b : Evolution de la natrémie (en mmol/l) et de l'osmolarité (en mosm/l) avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée



Différence significative par rapport à j-1 selon comparaisons multiples de Dunn

Osmolarité * $p=0.0051$; ** $p=0.035$

Urée * $p<0.0001$; ** $p=0.0003$; *** $p=0.0105$

Figure 9c : Evolution de l'urée (en mmol/l) et de l'osmolarité (en mosmol/l) avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée.

4) Evolution à 1 semaine de la fin du traitement

La natrémie était à 137 mmol/l [134-138] le 7^{ème} jour après la fin du traitement (P=0.0622). Il n'y avait pas de récurrence d'hyponatrémie objectivée après l'arrêt du traitement.

5) Analyse en sous-groupe Corotrope®/non Corotrope®

Deux sous-groupes ont été formés au sein de cette cohorte, pour analyser séparément les patients traités par Corotrope® (milrinone) (n=6), et les patients non traités par Corotrope® (n=12), afin d'identifier un éventuel effet lié à ce traitement spécifique, malgré les petits effectifs colligés à ce stade.

Concernant les patients traités par Corotrope®, nous constatons tout d'abord une absence d'hyponatrémie lors de l'introduction du traitement par urée. En conséquence, la variation de la natrémie n'était pas significative sous traitement par urée (P=0.42). Il en était de même pour la variation d'osmolarité (P=0.63), de natriurèse (P=0.85) et de diurèse (P=0.79). (*Tableau 6a, Figure 10a*)

Concernant les patients qui n'étaient pas traités par Corotrope®, les résultats étaient similaires à notre analyse générale de la population en ce qui concerne la natrémie et l'urée, avec une augmentation significative de ces deux variables (respectivement P<0.0001 et P<0.0001) sous traitement par urée. En revanche, la diurèse variait significativement. (P=0.025). (*Tableau 6b, Figure 10b*)

Tableau 6 a: Evolution des variables des patients traités par Corotrope® avant (j-1) et pendant le traitement par urée (j1, j2, j3) et 2 jours après la fin du traitement par urée (j+2).

n= 6 patients

	j-1	j1	j2	j3	j+2	P
Natrémie (mmol/l)	135 [133-136]	135 [132-137]	136 [134-139]	136 [133-137]	138 [136-141]	0.42
Urée (mmol/l)	4.1 [2.5-4.4]	4.2 [3.5-4.5]	8.2 [7.7-8.4]	8.4 [6.9-12.7]	6 [5.3-6.4]	0.006
Osmolarité (mosm/l)	282 [277-288]	279 [275-283]	284 [280-291]	283 [280-291]	286 [282-293]	0.63
Natriurèse (mmol/l)	161 [139-172]	136 [111-166]	123 [86-171]	151 [129-152]	156 [143-169]	0.85
Natriurèse (mmol/j)	357 [289-404]	445 [303-506]	410 [359-516]	385 [320-512]	377 [255-514]	0.71
Diurèse (ml/j)	3865 [3779-3996]	3980 [3220-4883]	4015 [3266-4576]	4620 [4475-4855]	4008 [3333-4771]	0.79

Les valeurs sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile]. Statistiquement significatif pour P<0.05.

Tableau 6b : Evolution des variables des patients non traités par Corotrope® avant (j-1) et pendant le traitement par urée (j1, j2, j3) et 2 jours après la fin du traitement par urée (j+2)

n= 12 patients

	j-1	j1	j2	j3	j+2	P
Natrémie (mmol/l)	132 [130-132]	131 [130-133]	134 [133-135]	137 [134-138]	138 [136-139]	<0.0001
Urée (mmol/l)	4 [3.7-6.6]	4.8 [3.5-6.5]	10.8 [7.9-12.3]	11.5 [7.7-13.5]	10 [7.7-14.3]	0.0002
Osmolarité (mosm/l)	273 [269-279]	271 [268-274]	282 [280-285]	289 [282-292]	289 [283-296]	<0.0001
Natriurèse (mmol/l)	154 [124-185]	153 [133-174]	147 [109-178]	129 [119-153]	148 [132-195]	0.71
Natriurèse (mmol/j)	583 [412-679]	509 [427-862]	490 [312-764]	675 [626-822]	572 [418-674]	0.68
Diurèse (ml/j)	2208 [1898-2615]	2988 [2186-3361]	3440 [2620-4000]	2930 [2790-3939]	2200 [1890-2380]	0.025

Les valeurs sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile]. Statistiquement significatif pour P<0.05.

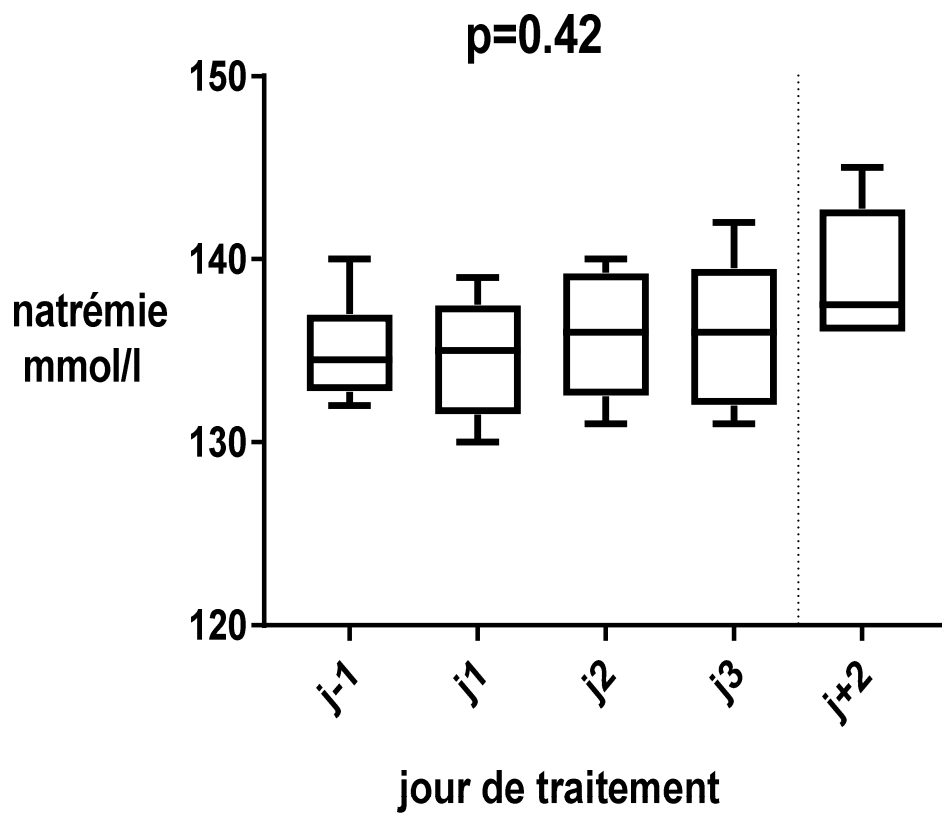


Figure 10a : Evolution de la natrémie des patients traités par Corotrope® avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée.

Les variables sont caractérisées par leur valeur médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et valeurs minimale et maximale.

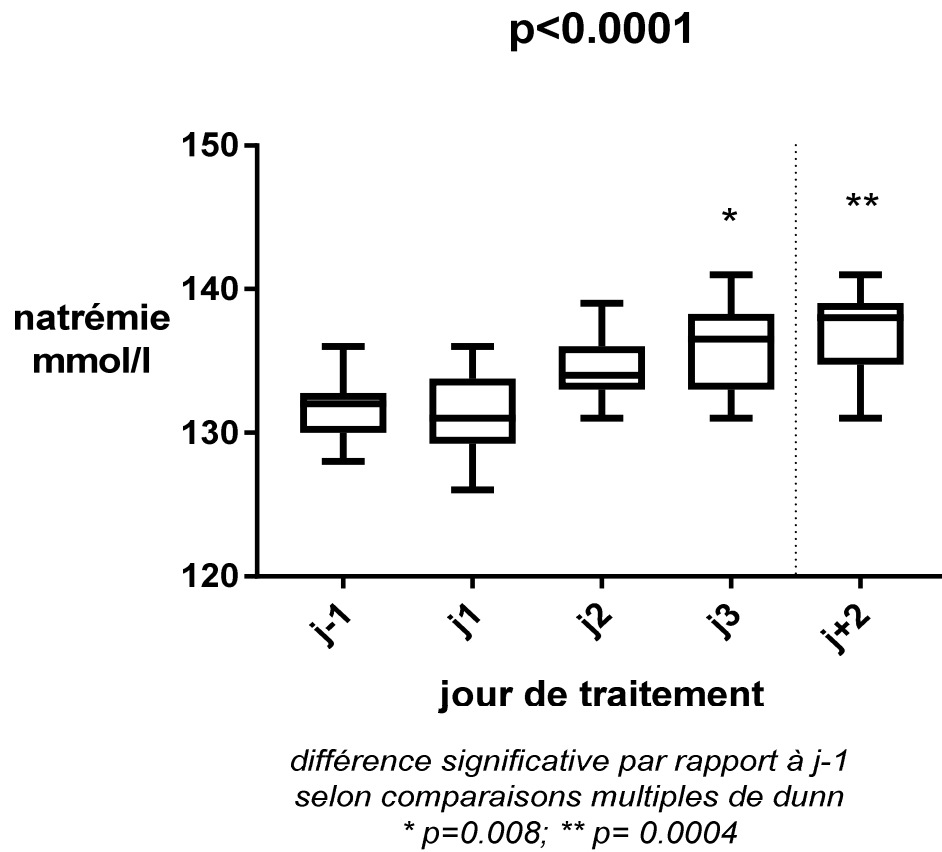


Figure 10b : Evolution de la natrémie des patients non traités par Corotrope® avant (j-1), pendant (j1, j2, j3) et après (j+2) le traitement par urée.

Les variables sont caractérisées par leur valeur médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et valeurs minimale et maximale.

IV Discussion

1) Synthèse des résultats

a) Résultats principaux

L'urée semble ainsi être un traitement efficace de l'hyponatrémie dans un contexte d'HSA, qu'il s'agisse d'un SIADH ou un CSWS. En effet, la natrémie augmente significativement et se normalise dès le troisième jour du traitement par urée. Il n'existe pas de facteurs de confondants en ce qui concerne les apports en sodium et les apports liquidiens. Notre étude ne met pas en évidence d'effet indésirable imputable à ce traitement, notamment à type d'insuffisance rénale.

b) Résultats par sous-groupe

Concernant les patients qui ne sont pas traités par Corotrope®, la natrémie et la diurèse augmentent de manière significative sous traitement.

Concernant les patients sous Corotrope®, il n'y a pas de variation significative de la natrémie. Il faut cependant noter que ces patients ne présentaient pas d'hyponatrémie à l'introduction du traitement. Les deux sous-groupes ne sont donc pas comparables, et comportent de faibles effectifs de patients à ce stade.

Il est probable que la présence d'un traitement par milrinone puisse induire un facteur de confusion dans notre étude. Le Corotrope® est une thérapeutique inotrope positive, responsable de ce fait d'une augmentation du débit cardiaque et donc du débit sanguin rénal et par là même du débit de filtration glomérulaire. Il existe

habituellement une polyurie et une augmentation de la natriurèse chez les patients sous Corotrope®, ce qui pourrait modifier les résultats et leur interprétation. Cette augmentation de la diurèse imputable au traitement par milrinone n'était étonnamment pas retrouvée dans notre étude dans le sous-groupe de patients traités (mais en analysant seulement 6 patients).

c) Physiopathologie du traitement par urée

Cette étude ne permet pas de conclure sur le mécanisme d'action du traitement par urée, mais ouvre quelques pistes de réflexion.

Il est possible qu'il existe une part de diurèse osmotique, car une fois écarté le facteur de confusion « traitement par milrinone », la diurèse augmentait significativement dans le groupe de patients sans Corotrope®, sans variation de la natriurèse par jour.

D'autre part, l'absence de diminution significative de la natriurèse par litre n'est pas en faveur d'un mécanisme tubulaire de réabsorption du sodium.

Mais il nous manque de nombreux éléments dans cette étude pour raisonner sur ce mécanisme, et notamment l'urée et l'osmolarité urinaire, qu'il conviendrait de mesurer objectivement pour une étude physiopathologique ayant pour objectif l'évaluation du mécanisme de correction de la natrémie par l'urée.

2) Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites méthodologiques.

En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective. Il existe donc certaines données manquantes pour l'analyse, et notamment l'absence de mesure de la volémie qui aurait permis le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie (SIADH ou CSWS).

De plus, l'effectif de la population est réduit (n=18 patients), ce qui provoque un manque de puissance certain lors de l'analyse statistique. Cependant, nous pouvons noter que les études similaires dans la littérature présentent également des petits effectifs, compte tenu de la faible utilisation de ce traitement actuellement.

Enfin, l'hétérogénéité dans la prise en charge des patients et notamment dans les modalités de traitement par urée (gravité de l'hyponatrémie lors de l'introduction du traitement, dose, durée de traitement...) complique l'interprétation et la généralisation des résultats.

3) Comparaison avec la littérature

Notre étude présente des résultats cohérents avec la littérature, autant en ce qui concerne les résultats qu'en ce qui concerne les modalités d'administration du traitement (dose, durée).

Sur 50 patients présentant une hyponatrémie euvolémique aiguë modérée, et traités pendant 6 jours par 45 g/jour d'urée, Decaux et al [39] montraient une augmentation et une normalisation de la natrémie dès j2. Dans une autre étude, Coussement et al [40] étudiaient des patients présentant une hyponatrémie sévère dans le cadre d'un

SIADH aigu. Le traitement consistait en 3 jours d'administration de 45 g/jour d'urée. Dès j2, les auteurs constataient une augmentation de la natrémie, qui se normalisait au 4^{ème} jour.

Il existe une étude très similaire à la nôtre, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle concernant des patients en hyponatrémie modérée dans un contexte de SIADH aigu dans le cadre d'une HSA non traumatique : Pierrakos et al [41] rapportaient une augmentation de la natrémie dès j1 et une normalisation à j3, lors du traitement par 15 à 30 mg/6 à 8 heures d'urée pendant 5 jours.

Aucune de ces études ne mettait en évidence d'effet indésirable grave. Le seul effet secondaire noté était d'ordre digestif. L'administration rapide de l'urée à la dose de 1g/kg peut entraîner une accélération du transit, il convient donc de préférer une administration fractionnée et étalée dans le temps [39]. De plus, il est fréquemment rapporté le gout désagréable de l'urée per os pour lequel il est conseillé de le mélanger à un jus de fruits ou un sirop.

4) Perspectives de recherche

Le mécanisme exact de l'hyponatrémie au cours de l'HSA reste un diagnostic difficile et le mode d'action de l'urée demeure mal connu.

Afin de pouvoir faire la distinction entre le mécanisme de diurèse osmotique et les mécanismes tubulaires d'échange d'osmoles (molécules d'urée versus sodium) ou d'augmentation de l'osmolarité interstitielle de la médullaire rénale, il conviendrait d'étudier les fractions filtrées de sodium et d'urée et l'osmolarité urinaire.

L'ADH semble jouer un rôle central. Sa concentration plasmatique augmente que ce soit dans un contexte de SIADH ou CSWS, au moins les premiers jours [48]. De plus, il accentue la perméabilité du tube collecteur à l'eau et à l'urée [49], ce qui pourrait expliquer en partie l'action de l'urée sur l'augmentation de l'osmolarité de la médulla rénale et donc la réabsorption de sodium urinaire.

Une exploration de sa cinétique par un dosage de son précurseur (disponible en pratique clinique), la copeptine, pourrait être envisagée conjointement au dosage de l'urée, la natrémie et l'osmolarité plasmatiques quotidiennes, en parallèle des données urinaires, lors d'un essai prospectif randomisé incluant un plus large collectif de patients.

IMPACT D'UN TRAITEMENT PAR UREE SUR L'HYPONATREMIE OBSERVEE LORS D'UNE HEMORRAGIE SOUS ARACHNOIDIENNE

Thèse soutenue par : Florence Joubert

CONCLUSION

La survenue d'une hyponatrémie lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est fréquente. Son incidence est de 8 à 18%. Les deux étiologies principales sont le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH) et le syndrome de perte de sel (CSWS). La survenue d'une hyponatrémie hypotonique est particulièrement délétère dans ce contexte, puisqu'elle peut créer ou majorer un œdème cérébral, responsable d'une hypertension intracrânienne. En outre, elle peut également accompagner l'apparition d'un vasospasme. Elle doit donc être prise en charge dans les plus brefs délais. Plusieurs études observationnelles mettent en évidence l'efficacité de l'urée sur la normalisation de la natrémie, sans effet secondaire observé. Deux mécanismes pourraient expliquer l'action de l'urée sur la natrémie : d'une part la genèse d'une diurèse osmotique, d'autre part un mécanisme tubulaire de réabsorption du sodium.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le délai de normalisation de la natrémie chez les patients traités par urée par voie orale, et de rechercher la présence éventuelle d'effet indésirable lié au traitement. Dix huit patients ayant été hospitalisés pour une hémorragie méningée ont été traités par urée orale au CHU de Grenoble. Nous observons une augmentation significative de la natrémie, se normalisant en moyenne 3 jours après l'instauration du traitement. Nous n'avons pas relevé d'effet indésirable à ce jour. En revanche, cette étude ne permettait pas de conclure quant au mécanisme physiopathologique d'action de l'urée.

L'urée semble donc une thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge des hyponatrémies survenant dans un contexte d'HSA. A l'avenir, une étude prospective serait nécessaire pour établir des recommandations concernant ce traitement et préciser son mode d'action.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 02/02/17

LE DOYEN

Professeur J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur J.F. PAYEN

Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anatomie Pathologique
CHU GACKELLE

Annexes

Annexe 1 : Scores utilisés

Score de Fisher modifié

Grade 0	pas d'HSA ou d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 1	HSA minime, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 2	HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 3	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
Grade 4	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure et hémorragie dans les ventricules latéraux

WFNS

Grade	Glasgow	Déficit moteur
1	15	Absent
2	13-14	Absent
3	13-14	Présent
4	7-12	Présent
5	3-6	Présent

Annexe 2 : Lettre d'information aux patients

Impact d'un traitement par urée per os sur les hyponatrémies observées lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne

Personnes responsables de la recherche : Pr Payen, Dr Francony, Dr Boucheix,

Coordonnées : Réanimation neurochirurgicale

CHU de Grenoble

Avenue Maquis du Grésivaudan,

38700 La Tronche

Tel. : 04 76 76 66 88

Madame, Monsieur,

Vous avez été, dans les 3 dernières années, hospitalisé en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble. Nous vous proposons de participer à une étude qui va évaluer les bénéfices d'un des traitements que vous avez reçu lors de votre hospitalisation.

L'hyponatrémie, c'est à dire la baisse du taux de sodium dans le sang, est une complication fréquente de l'hémorragie sous arachnoïdienne (ou hémorragie meningée), qui peut être grave. Il est parfois difficile de traiter cette complication. Il existe un traitement, encore assez peu utilisé et sans effet secondaire : l'urée par voie orale. Vous en avez bénéficié lors de votre séjour en réanimation.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de ce traitement, en analysant vos données et prises de sang de manière retrospective. Il ne vous sera rien demandé de plus que ce que nous avons dans votre dossier médical.

Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles et seront anonymisées. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par la personne responsable de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès, de rectification et d'opposition de vos données médicales prévu par la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978 auprès d'un médecin de votre choix.

Si vous souhaitez avoir des informations à propos des résultats vous concernant ou à propos des résultats globaux de l'étude, ou que vous souhaitez plus d'informations sur le protocole de l'étude, vous pourrez en faire la demande auprès du secrétariat du service de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Grenoble, ou auprès des **Docteurs Boucheix ou Francony**.

A tout moment, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données dans cette recherche et cela, quelles que soient vos raisons et sans supporter aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à votre charge. Vous ne serez pas indemnisé.

Uniquement si vous refusez le traitement de vos données dans cette étude nous vous demandons de signer au bas de cette page et de nous renvoyer ce document.

Je m'oppose à la participation de mon proche M...à cette étude

Ou

Je m'oppose, M..... au traitement de mes données personnelles

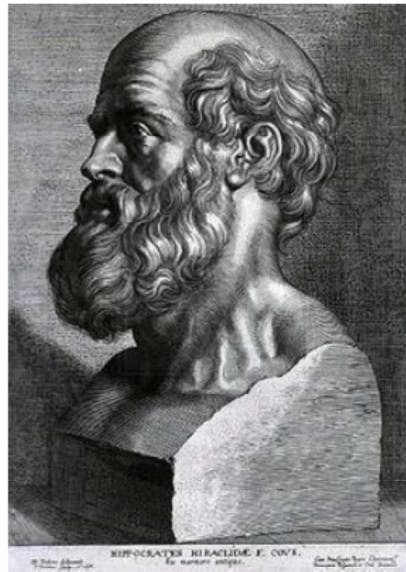
Nom, date et Signature

Bibliographie

- [1] "2a_SFAR_texte-court_Hemorragies-sous-arachnoidienne.pdf." .
- [2] T. Dóczy, J. Bende, E. Huszka, and J. Kiss, "Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage," *Neurosurgery*, vol. 9, no. 4, pp. 394–397, Oct. 1981.
- [3] E. F. Wijdicks, M. Vermeulen, A. Hijdra, and J. van Gijn, "Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful?," *Ann. Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 137–140, Feb. 1985.
- [4] G. Spasovski *et al.*, "Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 170, no. 3, pp. G1–47, Mar. 2014.
- [5] "Traité d'anesthésie et de réanimation 4ed.pdf," *Scribd*. [Online]. Available: <https://fr.scribd.com/document/318703223/Traite-d-anesthesie-et-de-reanimation-4ed-pdf>. [Accessed: 22-Jan-2017].
- [6] J. G. Verbalis, "Disorders of body water homeostasis," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 17, no. 4, pp. 471–503, Dec. 2003.
- [7] C. W. Bourque, "Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. 7, pp. 519–531, Jul. 2008.
- [8] P. Norsk, "Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans," *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 121 Suppl 1, pp. 3–27, 1989.
- [9] R. W. Schrier, "Aquaporin-related disorders of water homeostasis," *Drug News Perspect.*, vol. 20, no. 7, pp. 447–453, Sep. 2007.
- [10] "CJASN05760513 1..12 - Cellules-principale-du-collecteur-cJASN.pdf." .
- [11] R. L. Zerbe, J. Z. Miller, and G. L. Robertson, "The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 117, no. 1, pp. 51–59, Jan. 1991.
- [12] "REM - troubles_electrolytiques_en_neuro_reanimation.pdf." .
- [13] D. B. Mount, "The brain in hyponatremia: both culprit and victim," *Semin. Nephrol.*, vol. 29, no. 3, pp. 196–215, May 2009.
- [14] H. J. Adrogué and N. E. Madias, "Hyponatremia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 21, pp. 1581–1589, May 2000.
- [15] J. P. Peters, L. G. Welt, E. a. H. Sims, J. Orloff, and J. Needham, "A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease," *Trans. Assoc. Am. Physicians*, vol. 63, pp. 57–64, 1950.
- [16] W. B. Schwartz, W. Bennett, S. Curelop, and F. C. Bartter, "A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone," *Am. J. Med.*, vol. 23, no. 4, pp. 529–542, Oct. 1957.
- [17] S. Singh, D. Bohn, A. P. C. P. Carlotti, M. Cusimano, J. T. Rutka, and M. L. Halperin, "Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges," *Crit. Care Med.*, vol. 30, no. 11, pp. 2575–2579, Nov. 2002.
- [18] E. F. Wijdicks, M. Vermeulen, J. A. ten Haaf, A. Hijdra, W. H. Bakker, and J. van Gijn, "Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm," *Ann. Neurol.*, vol. 18, no. 2, pp. 211–216, Aug. 1985.
- [19] D. Bracco, J. B. Favre, and P. Ravussin, "[Hyponatremia in neurologic intensive care: cerebral salt wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone secretion]," *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 20, no. 2, pp. 203–212, Feb. 2001.
- [20] A. H. Yee, J. D. Burns, and E. F. M. Wijdicks, "Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment," *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 21, no. 2, pp. 339–352, Apr. 2010.

- [21] M. Tomida, M. Muraki, K. Uemura, and K. Yamasaki, "Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 29, no. 8, pp. 1584–1587, Aug. 1998.
- [22] E. Berendes *et al.*, "Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 349, no. 9047, pp. 245–249, Jan. 1997.
- [23] U. Steckelings, C. Lebrun, F. Qadri, A. Veltmar, and T. Unger, "Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 19 Suppl 6, pp. S72–79, 1992.
- [24] A. A. Rabinstein and E. F. M. Wijdicks, "Hyponatremia in critically ill neurological patients," *The Neurologist*, vol. 9, no. 6, pp. 290–300, Nov. 2003.
- [25] S. Brimiouille, C. Orellana-Jimenez, A. Aminian, and J.-L. Vincent, "Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion," *Intensive Care Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 125–131, Jan. 2008.
- [26] J. G. Verbalis, S. R. Goldsmith, A. Greenberg, R. W. Schrier, and R. H. Sterns, "Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations," *Am. J. Med.*, vol. 120, no. 11 Suppl 1, pp. S1–21, Nov. 2007.
- [27] H. Menger and J. Jörg, "Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44)," *J. Neurol.*, vol. 246, no. 8, pp. 700–705, Aug. 1999.
- [28] R. H. Sterns, J. E. Riggs, and S. S. Schochet, "Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no. 24, pp. 1535–1542, Jun. 1986.
- [29] J. B. Bederson *et al.*, "Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association," *Stroke*, vol. 40, no. 3, pp. 994–1025, Mar. 2009.
- [30] T. Mori, Y. Katayama, T. Kawamata, and T. Hirayama, "Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *J. Neurosurg.*, vol. 91, no. 6, pp. 947–952, Dec. 1999.
- [31] D. Hasan *et al.*, "Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 20, no. 9, pp. 1156–1161, Sep. 1989.
- [32] D. Annane, G. Decaux, N. Smith, and Conivaptan Study Group, "Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 337, no. 1, pp. 28–36, Jan. 2009.
- [33] T. Murphy, R. Dhar, and M. Diringer, "Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit," *Neurocrit. Care*, vol. 11, no. 1, pp. 14–19, 2009.
- [34] W. L. Wright, W. H. Asbury, J. L. Gilmore, and O. B. Samuels, "Conivaptan for hyponatremia in the neurocritical care unit," *Neurocrit. Care*, vol. 11, no. 1, pp. 6–13, 2009.
- [35] G. Decaux, S. Brimiouille, F. Genette, and J. Mockel, "Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea," *Am. J. Med.*, vol. 69, no. 1, pp. 99–106, Jul. 1980.
- [36] G. Decaux and F. Genette, "Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone," *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 283, no. 6299, pp. 1081–1083, Oct. 1981.
- [37] G. Decaux, J. Unger, S. Brimiouille, and J. Mockel, "Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy," *JAMA*, vol. 247, no. 4, pp. 471–474, Jan. 1982.

- [38] R. F. Reeder and R. E. Harbaugh, "Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients," *J. Neurosurg.*, vol. 70, no. 2, pp. 201–206, Feb. 1989.
- [39] G. Decaux, C. Andres, F. Gankam Kengne, and A. Soupart, "Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea," *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 14, no. 5, p. R184, 2010.
- [40] J. Coussement *et al.*, "Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea in critically ill patients," *Am. J. Nephrol.*, vol. 35, no. 3, pp. 265–270, 2012.
- [41] C. Pierrakos, F. S. Taccone, G. Decaux, J.-L. Vincent, and S. Brimiouille, "Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: a single-center experience," *Ann. Intensive Care*, vol. 2, no. 1, p. 13, May 2012.
- [42] J. G. Verbalis *et al.*, "Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations," *Am. J. Med.*, vol. 126, no. 10 Suppl 1, pp. S1–42, Oct. 2013.
- [43] R. H. Sterns, S. M. Silver, and J. K. Hix, "Urea for hyponatremia?," *Kidney Int.*, vol. 87, no. 2, pp. 268–270, Feb. 2015.
- [44] G. Decaux, F. Prospert, B. Namias, and A. Soupart, "Effect of urea and indomethacin intake on solute excretion in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone," *Nephron*, vol. 64, no. 1, pp. 47–52, 1993.
- [45] J. L. Stephenson, "Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system," *Kidney Int.*, vol. 2, no. 2, pp. 85–94, Aug. 1972.
- [46] A. Soupart, M. Coffernils, B. Couturier, F. Gankam-Kengne, and G. Decaux, "Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 7, no. 5, pp. 742–747, May 2012.
- [47] F. Gankam Kengne, B. S. Couturier, A. Soupart, and G. Decaux, "Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline," *Kidney Int.*, vol. 87, no. 2, pp. 323–331, Feb. 2015.
- [48] E. Isotani *et al.*, "Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, vol. 25, no. 11, pp. 2198–2203, Nov. 1994.
- [49] J. P. Kokko and F. C. Rector, "Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla," *Kidney Int.*, vol. 2, no. 4, pp. 214–223, Oct. 1972.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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

Remerciements aux équipes médicales et paramédicales

Il serait long de citer tous les stages qui ont jalonné mon parcours le long de ces cinq années d'internat !

Que ce soit au CHU ou aux CH de Chambéry et Annecy ou même à la clinique générale, que ce soit dans les blocs opératoires ou les services de réanimation, j'y ai rencontré des gens formidables, autant dans les équipes médicales que paramédicales (IADE, IBODE, brancardiers, infirmière de réanimation, inf de salle de réveil, et j'en oublie...).

Merci à tous de ne pas être avare d'explications, merci pour votre disponibilité, votre compréhension et surtout votre patience devant nos oublis et nos ratés !... J'ai passé un internat riche et diversifié.

Merci aux ARC pour leurs conseils et leur disponibilité.

Merci à Jocelyne pour avoir systématiquement la solution à tous nos problèmes !

Merci à Christelle Garijo pour son aide précieuse et sa réactivité à mes multiples sollicitations.

Remerciements

A la famille,

A ma mère, c'est grâce à toi et à ton soutien et ton amour sans faille jour après jour que j'ai pu entreprendre ces longues études. Je ne te remercierai jamais assez de m'accompagner dans la vie comme tu le fais !

A mon père, la maladie nous a brutalement séparée il n'y a même pas 5 mois... Tu aurais été tellement fière de me voir aujourd'hui. Tu m'as (un peu malgré toi quand même !) inculqué des valeurs dont j'essayerai d'être digne tout au long de ma vie.

A ma tante Marie Laure, ma deuxième maman...

A mon oncle Maurice et à Puppy, j'ai passé (et je continue de passer) des moments extraordinaire au Collet Redon. Vous occupez une place tellement importante dans mon cœur.

A Matt et Axelle, je vous aime autant que j'admire votre amour et votre volonté.

A ma tante Martine, et Denis, pour vos attentions permanentes

A mes cousins (et petits cousins) Fabien, Patrick, Hubert et Gilles

A mon oncle Marcel, je ne t'oublie pas

A mes amies de toujours,

A ma Marou, qui est fidèlement à mes côtés depuis 28 ans. A ces milliers d'heures passées ensemble à Gre, à Aix ou à l'autre bout du monde à se raconter des milliers de choses, et à ces milliers d'heures qu'on passera encore ensemble. A ta famille : Marie Christine, Jean Marc, Lara et JC.

A Ondine, on s'est vu grandir et évoluer, sans jamais s'éloigner ! Et c'est bien partie pour continuer. Je te souhaite de t'épanouir dans ta nouvelle voie professionnelle, et avec Didier !.....A tes parents Gilles et Solange.

A Marielle, on a pris des voies bien différentes, et c'est justement ça qui me plaît. Tu es pleine de ressource et de talents.

A Cam, tu m'as toujours énormément soutenue pendant ces 11 années d'études. J'admire ta force et ton courage.

Aux Cactusiens, pour toutes ces vacances, ces balades, ces fiestas qu'on a partagés, pour cette force qui nous lie, parce que je sais que je peux compter sur chacun de vous dans les bons comme les mauvais moments. Longue vie à notre amitié !

Akil, parce que malgré nos différences, tu es là tous les jours depuis le premier jour de ma p2, présence indispensable.

Béné parce que c'est grâce à toi et ton soutien en 6eme année que j'ai pu choisir cette spé, parce que je peux compter sur toi à tout moment

Et Anne Laure, une belle rencontre de l'internat (et ce malgré sa petite taille...)

Steph, pour ton sens de l'écoute et de l'amitié et ta générosité, mais également pour ta présence aujourd'hui ! J'ai trop hâte que tu reviennes dans le coin, tu me manques !!

Emilie, pour ton ouverture d'esprit, parce que tu es toujours partante et enthousiasme pour tout !

Tom le seul l'unique et Ju l'unique le seul, pour votre humour que j'aime tant, vous êtes au top les gars, changez rien, j'vous adore ! Et à Coline aussi !

Flavouille mon ptit chou ! Ces 6 mois de coloc et ces purées de bi... me laissent nostalgique ! Tu es une fille super !

Pierre, pour le sens de l'humour qui te caractérise

Cam, pour les bonnes marrades qu'on s'est tapé, je regrette de ne plus pouvoir te voir autant que je le voudrais

Rhum et Cec, pour votre dynamisme, au sein de cactus notamment et votre gentillesse

Charlotte et Julien, pour votre coolitude

Mais aussi Amand(pour ton énergie sans limite) et Pierre, Momo, Antoine et Julie, Val et Antoine, Caro, Vinvin et anne So, ML, Nico et Clo

A Juliaï, pour tous ces stages d'externat passée à tes cotés (chir tho, réa, cardio, endoc, gyneco, infectieux, soins pal, quand meme !), parce que plus tu restes, plus tu restes, parce que aucun lien fils unique, pour ton humour cinglant, pour ton aide méthodo précieuse en 6eme année...Et Alex !

A Tiphaine et Roulette, pour ce voyage en Indonésie, parce que c'est un grand plaisir à chaque fois que je vous vois, pour votre pointe d'originalité et de folie !

Aux potes de l'internat,

A la coloc de meylan, Dieg et Isa, Marie, Coline, Noé, Stridou et Ludo, parce que ça fait partie d'un de mes meilleurs souvenirs de l'internat, la vie y été douce !

A Baptiste et Kristina, merci pour tes conseils statistiques précieux et pour toutes les sorties, ski aux pieds ou pas !

A Nico, parce que c'est toujours sympa de passer un moment avec toi, et surtout de t'envoyer une tonne de vacheries dans la tête ! Pour notre voyage en Corse où tu as oublié de te laver les dents...

A mes co internes de promo,

Clem, pour ton enthousiasme permanent, bien contente de venir vivre dans la même ville !

Manue, pour ta décontraction, et pour ton futur bar à bière

Delphine, pour ton humour cinglant

Lara, pour ton dynamisme

Pier, pour être toi !

Stéphane, pour ta gentillesse

Celia, pour ta solidarité avec mes problèmes de thèse

et Romain*2, Charlene, Xav

Et à Flo, évidemment, voilà 4 ans jour pour jour ce soir que tu supportes mon sale caractère, que tu me soutiens solidement et que tu m'apportes un peu de sérénité. Merci pour tous ces beaux moments passés et à venir !

Résumé

Introduction : La survenue d'une hyponatrémie lors d'une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est fréquente. Son incidence est de 8 à 18%. Les deux étiologies principales sont le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH) et le syndrome de perte de sel (CSWS). La survenue d'une hyponatrémie hypotonique est particulièrement délétère dans ce contexte, puisqu'elle peut créer ou majorer un œdème cérébral, responsable d'une hypertension intracrânienne. En outre, elle peut également accompagner l'apparition d'un vasospasme. Elle doit donc être prise en charge dans les plus brefs délais. Plusieurs études observationnelles mettent en évidence l'efficacité de l'urée sur la normalisation de la natrémie, sans effet secondaire observé. Deux mécanismes pourraient expliquer l'action de l'urée sur la natrémie : d'une part la genèse d'une diurèse osmotique, d'autre part un mécanisme tubulaire de réabsorption du sodium au niveau rénal.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective. Tous les patients hospitalisés en réanimation neurochirurgicale au sein du CHU de Grenoble entre Juillet 2013 et Janvier 2017 pour une HSA et ayant été traités par urée pour une hyponatrémie ont été inclus dans l'étude. Les paramètres recueillis ont été les données démographiques, cliniques et biologiques concernant les patients.

Résultats : Dix-huit patients ont pu être inclus dans l'étude et présentaient une hyponatrémie considérée comme légère à 132 mmol/l. Ces derniers ont bénéficié d'un traitement par urée pendant une médiane de 4 jours, à la dose de 50 g/jour. Au troisième jour de traitement, la natrémie et l'osmolarité augmentaient significativement ($P < 0.0001$) et la natrémie se normalisait. Aucun effet indésirable n'a par ailleurs été rapporté. Une analyse en sous-groupe chez les patients non traités par Corotrope® a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la diurèse ($P = 0.025$).

Conclusion : L'urée semble donc une thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge des hyponatrémies survenant dans un contexte d'HSA. En revanche, cette étude ne permet pas de conclure quant au mécanisme physiopathologique d'action de l'urée. A l'avenir, une étude prospective comparative serait nécessaire pour établir des recommandations concernant ce traitement et préciser son mode d'action.

Mots clés : *hyponatrémie, urée, hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), syndrome de perte de sel (CSWS), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).*