L'hyponatrémie hypotonique aux urgences adultes de Saint-Pierre à l'île de la Réunion : évaluation d'un protocole diagnostique et thérapeutique

Émilie Le Maux

▶ **To cite this version:**

Émilie Le Maux. L'hyponatrémie hypotonique aux urgences adultes de Saint-Pierre à l'île de la Réunion : évaluation d'un protocole diagnostique et thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397534

HAL Id: dumas-02397534

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397534

Submitted on 6 Dec 2019

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.

Université de Bordeaux

UFR des SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse N° 200

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2019 par

LE MAUX Emilie

Née le 26 avril 1987 à Rognac (13)

L'hyponatrémie hypotonique aux urgences adultes de Saint-Pierre à l'île de la Réunion: évaluation d'un protocole diagnostique et thérapeutique

Directeur de Thèse:

Dr FINIELZ Paul (PH)

Rapporteur de Thèse:

Pr WINER Arnaud (PU PH)

Jury:

Monsieur le Professeur SZTARK François (PU-PH)	**Président**
Monsieur le Professeur WINER Arnaud (PU-PH)	**Rapporteur**
Monsieur le Docteur BLANC Patrick (MCU)	**Juge**
Monsieur le Docteur VAGUE Adrien (PH)	**Juge**
Monsieur le Docteur FINIELZ Paul (PH)	**Juge**

Université de Bordeaux

UFR des SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse N° 200

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 28octobre 2019 par

LE MAUX Emilie

Née le 26 avril 1987 à Rognac (13)

L'hyponatrémie hypotonique aux urgences adultes de Saint-Pierre à l'île de la Réunion: évaluation d'un protocole diagnostique et thérapeutique

Directeur de Thèse:

Dr FINIELZ Paul (PH)

Rapporteur de Thèse:

Pr WINER Arnaud (PU PH)

Jury:

Monsieur le Professeur SZTARK François (PU-PH)	**Président**
Monsieur le Professeur WINER Arnaud (PU-PH)	**Rapporteur**
Monsieur le Docteur BLANC Patrick (MCU)	**Juge**
Monsieur le Docteur VAGUE Adrien (PH)	**Juge**
Monsieur le Docteur FINIELZ Paul (PH)	**Juge**

Remerciements

A Monsieur le Pr SZTARK François,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse. Je ne vous ai rencontré qu'une seule fois en tant qu'externe à Bordeaux et j'avais été marquée par votre bienveillance envers vos patients mais aussi envers tous vos étudiants (internes et externes). Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Pr WINER Arnaud,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepté de juger de travail et je vous en remercie. Vous étiez membre du jury lors de la soutenance de thèse plusieurs de mes amis, aussi est ce avec plaisir et honneur que je vous compte dans le mien aujourd'hui. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr BLANC Patrick,
Vous avez été mon professeur de GEAPS lors de la rédaction de mon mémoire et c'est tout naturellement que j'ai voulu que vous soyez là pour cette dernière étape. C'est grâce à votre enseignement que j'avais pu rendre un travail de qualité et j'espère que celui-ci le sera tout autant. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr VAGUE Adrien,
Tu as eu l'amabilité de m'aider tout au long de la mise en place de ce projet et de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de ton service. Merci pour la pertinence de tes conseils et pour ta grande disponibilité. Sois assuré de mon estime et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Dr FINIELZ Paul,
Vous avez eu la gentillesse de diriger mes travaux et de siéger dans ce jury de thèse. Vous aviez accepté de travailler sur ce projet- que je ne me termine que maintenant- alors que je n'étais encore qu'interne dans votre service. Merci d'avoir été aussi patient. Merci également de tous les conseils prodigués et de m'avoir soutenue. J'espère avoir rendu l'hyponatrémie moins obscure grâce à vous. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur FAURE Yohan,
Tu as permis l'intégration du protocole au logiciel des urgences et je t'ai sollicité à de nombreuses reprises lors de mon recueil de données. Merci de ton aide et du temps que tu m'as consacré.

Aux urgentistes et aux internes,
Merci d'avoir accueilli ce travail avec enthousiasme et d'y avoir participé. Aux anciens chefs croisés en garde, merci pour ces moments passés en garde, merci pour vos enseignements et votre bienveillance. Je garde un très bon souvenir de ces gardes auprès de vous.

A mes premières cheffes,
Madame le Docteur BOYER Marie-Claude. Merci de m'avoir accueillie lors de mon premier semestre avec bienveillance, de m'avoir transmis votre savoir, votre passion mais surtout votre rigueur.
Madame le Dr KEMBELLEC Candice, ma première cheffe. Merci pour les rires, pour les multiples corrections de mes courriers, pour toute la bienveillance dont tu as fait preuve. Merci de m'avoir consolée à la fin d'horribles gardes, je suis encore traumatisée par cet horrible bip. J'ai finalement pris également beaucoup de temps à «accoucher» de ma thèse.

A ma famille,

Maman, merci pour ton soutien inébranlable, de ta patiente avec moi, de supporter mes sautes d'humeur. Merci pour toutes ces heures à corriger cette thèse alors que tu n'y comprenais pas grand-chose. Je n'ai vraiment pas hérité de ton côté littéraire. Merci de ce que tu as déjà fait et tout ce que tu feras.

Papa, merci de ton soutien inébranlable, d'avoir toujours été là.

Caroline, même si tu ne peux pas être là en ce jour je sais que tu penses à moi et que tu me soutiens comme tu l'as toujours fait. Merci d'avoir toujours été une grande sœur protectrice, tu es une sœur formidable.

A mes oncles, tantes et cousins, merci pour votre soutien. A Fabie, te voilà nommée dans ma thèse 30 ans après la tienne. A Audrey, ça y est, on peut compter deux Dr LE MAUX dans la famille.

A mes grands-parents. A ceux que ne sont plus là, je me plais à penser que là où vous êtes, vous continuez à m'accompagner. A toi ma mémé, ton âge ne te permet plus de voyager mais je voulais que tu saches que tu es dans mes pensées en ce jour spécial pour moi.

Mes amis,

A, Chloé, Florence et Océane. Votre amitié compte énormément pour moi. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Vous êtes des femmes formidables. Merci Chloé de me faire l'honneur d'être le témoin de ton mariage. C'est le plus beau cadeau que tu pouvais faire. Je suis fière de vous avoir comme amies et d'être maintenant votre consœur!

A Arnaud et Maxime, mes amis du lycée. Même si les nouvelles ne sont pas régulières et que des milliers de kilomètres nous séparent de toi Max, nous prenons toujours plaisir à se revoir. Nous pouvons être fières de ce que nous sommes devenus, alors que peu de professeurs avaient parié sur notre réussite au bac.

A mes amis de Bordeaux,
Clément, Alex, Emilie, bébé Eline, Cédric, Christophe, Paul, Aurélien et tous les autres. Merci pour ces merveilleuses années à Bordeaux. Elles resteront parmi les plus belles années de ma vie grâce à vous. Merci pour les rires, les pleurs, les révisions, les vacances à Soulac, les soirées. Vous êtes les plus belles rencontres de ma vie.

A mes amis de l'internat,
Apolline et Kevin mes anciens colocs et mes amis pour la vie. Merci Apo de me faire l'honneur d'être une de tes demoiselles d'honneur pour le plus beau et aussi le plus stressant, après la thèse, jour de ta vie.
Aurélie et Alberto, rencontrés par Skype, venus vivre en coloc avec nous alors qu'on ne se connait pas. C'était un pari risqué mais que je suis heureuse que nous l'ayons pris! Merci d'être revenus.
Laurianne, encore une coloc qui se transforme en belle amitié. Merci pour tout.
A Marco, Anaïs, Charlotte, Coco, Antoine, Elodie, Delphine, JE, et tous les autres rencontrés au cours de l'internat. Merci pour tous ces moments agréables passés avec vous.

A Lucile, Maxime, Ambre, Vivien Greg, aux babies Batiste, Louise et Lily, mes amis rencontrés grâce à Momo, merci pour ces moments passés ensemble et les futurs à venir.

A la Team Plongée et à la Buton's family, merci de votre présence et de votre amitié au quotidien.

Et pour la fin, à mon amoureux. A toi Morgan, merci pour ta présence à mes côtés depuis 4ans, de supporter tous mes défauts et de me soutenir dans tous les moments difficiles. Tu es un homme formidable. Voilà, j'ai enfin soutenu ma thèse!

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviations

1 Introduction 11

2 L'hyponatrémie 15

2.1 Physiopathologie 16

2.1.1 L'eau 16

2.1.2 Le sodium 18

2.1.3 L'osmolalité 21

2.1.4 Les systèmes de régulation 22

2.2 Etiologies de l'hyponatrémie 25

2.2.1 Elimination des fausses hyponatrémies 25

2.2.2 Les hyponatrémies hypotoniques euvolémiques 27

2.2.3 Les hyponatrémies hypotoniques hypovolémiques 33

2.2.4 Les hyponatrémies hypotoniques hypervolémiques 38

2.3 Complications 38

2.3.1 Complications de l'hyponatrémie 38

2.3.2 Complication thérapeutique: la démyélination osmotique 40

2.4 Traitements des hyponatrémies 41

2.4.1 A la phase aigue 41

2.4.2 Traitements selon les étiologies 42

3 Matériel et méthodes 48

3.1 Critère de jugement principal 49

3.2 Critères de jugements secondaires 49

3.3 Population 49

3.4 Elaboration du protocole 50

3.5 Statistiques 52

4 Résultats 53

4.1 Population 54

4.1.1 Flux de population 54

4.1.2 Description de la population 56

4.2 Données épidémiologiques 64

4.2.1 Prévalence 64

4.2.2 Présentation clinique 64

4.2.3 Traitements reçus aux urgences. 65
4.2.4 Etiologies 66
4.3 Critère de jugement principal 70
4.4 Critères de jugement secondaires. 72
4.4.1 Délai de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l. 72
4.4.2 Durée du séjour hospitalier 74
4.4.3 Mortalité et devenir post hospitalier. 76
5 Discussion 78
5.1 Préambule 79
5.2 Données épidemiologiques 79
5.2.1 La population réunionnaise 79
5.2.2 Population de notre étude 80
5.2.3 La prévalence de l'hyponatrémie 82
5.2.4 La volémie 83
5.2.5 Les étiologies 84
5.3 Évaluation du protocole 88
5.3.1 Critère de jugement principal 88
5.3.2 Critères de jugement secondaires 88
5.4 Faiblesses de notre étude 90
5.5 Forces de notre étude 92
5.6 Perspectives 94
6. Conclusion 96
6 ANNEXES 98
7 Bibliographie 102
8 Résumé 106

Liste des figures

Figure 1 Physiologie rénale de l'eau et du sodium 16
Figure 2 Réabsorption de l'eau urinaire et activation des aquaporines 2. 17
Figure 3 Réabsorption du sodium dans le tube contourné proximal 19
Figure 4 Réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé 20
Figure 5 Réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal**.** 20
Figure 6 Réabsorption du sodium dans la cellule principale du tube collecteur. 21
Figure 7 Mécanismes physiologiques de régulation du bilan hydrique. 23
Figure 8 Démarche diagnostic de l'hyponatrémie (source CUEN) 25
Figure 9 La pseudo-hyponatrémie [39] 26
Figure 10 Représentation du néphron et des cibles de diurétiques (source EMC). 35
Figure 11 Adaptation cérébrale à l'hyponatrémie [33] 39
Figure 12 Diagramme des flux pour la période rétrospective. 54
Figure 13 Diagramme des flux pour la période prospective. 55
Figure 14 Diagnostics étiologiques des hyponatrémies, toutes périodes confondues, les données sont exprimées en pourcentage. 67
Figure 15 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l avant et après la mise en place du protocole. 70
Figure 16 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l des hyponatrémies modérées avant et après protocole. 71
Figure 17 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l des hyponatrémies sévères avant et après protocole. 71
Figure 18 Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l avant et après la mise en place du protocole. 72
Figure 19: Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l pour les hyponatrémies modérées avant et après protocole. 73
Figure 20 Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l pour les hyponatrémies sévères avant et après protocole. 73
Figure 21 Boîte à moustache pour la durée d'hospitalisation avant et après protocole. 74
Figure 22 Boîte à moustache de la durée d'hospitalisation des hyponatrémies modérées avant et après mise en place du protocole. 74
Figure 23 Boîte à moustache de la durée du séjour hospitalier pour les hyponatrémies sévères avant et après mise en place du protocole. 75

Liste des tableaux

Tableau 1 Causes des hyponatrémies non hypotoniques 26
Tableau 2 Causes du SIAD 28
Tableau 3 Critères diagnostiques du SIAD 30
Tableau 4 Données générales des patients hyponatrémiques.. 56
Tableau 5 Principaux antécédents et comorbidités à l'admission aux urgences. 60
Tableau 6 Principaux traitements à l'admission (n=77). 61
Tableau 7 Traitements par IEC et ARAII à l'admission des patients hyponatrémiques. 62
Tableau 8 Traitements par diurétiques à l'admission des patients hyponatrémiques.. 62
Tableau 9 Associations thérapeutiques anti hypertensives à l'admission des patients hyponatrémiques. 63
Tableau 10 Traitements antidépresseurs à l'admission des patients hyponatrémiques.. 64
Tableau 11 Présentations cliniques des patients hyponatrémiques à leur arrivée aux urgences. 65
Tableau 12 Traitements mis en place aux urgences. 66
Tableau 13: Fréquence des hyponatrémies dont un diagnostic étiologique a été posé. 67
Tableau 14 Diagnostics étiologiques des hyponatrémies admises aux urgences. 68
Tableau 15 Traitements identifiés comme cause d'hyponatrémie. 69
Tableau 16 Corrections et non corrections jusqu'au seuil de 130mmol/l pendant hospitalisation 70
Tableau 17 Fréquences des corrections et non corrections jusqu'au seuil de 135mmol/l de l'hyponatrémie. 72
Tableau 18 Unité d'hospitalisation et durée du séjour hospitalier. Les données qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. 76
Tableau 19 Evolution post-hospitalière des patients hyponatrémiques avant et après protocole. 77
Tableau 20 Evolution post-hospitalière des hyponatrémies modérées et sévères. 77
Tableau 21 Mortalité et prévalence dans la littérature [8][9][12][41][42][43][44] 95

Abréviations

ACTH: Adrénocorticotrophine

ALD: Affection longue durée

ANP: Peptide natriurétique de type A

ADH: Hormone antidiurétique

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARAII: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

AVC: Accident vasculaire cérébral

BNP: Peptide natriurétique de type B

Coll: Collaborateurs

Cl^-: Chlore

CSWS: Cerebral salt wasting syndrom

d.d.p: Différence de potentiel

EAH: Exercice-associated-hyponatremia

H^+: Ion hydrogène

$HCO3^-$: Bicarbonate

HTA: Hypertension artérielle

IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC: Indice de poids corporel

IV: Intraveineux

ISRS: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSNA: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

K^+: Potassium

Na^+: Sodium

NaCl: Chlorure de Sodium

Pi: Phosphate inorganique

SRAA: Système rénine-angiotensine-aldostérone

TBW: Total body water

TP: Prothombine

TRPV: Transient receptor potential vanilloid

VEC: Volume extra-cellulaire

VIC: Volume intra-cellulaire

1 .Introduction

L'hyponatrémie, définie comme une natrémie strictement inférieure à 135mmol/L, est le plus commun des troubles électrolytiques rencontré [1] [2] puisque nous la retrouvons chez près de 15 à 30% des patients hospitalisés dans les services de médecine, chirurgie et psychiatrie confondus [3] [4]. Les hyponatrémies modérées et sévères sont définies respectivement comme des taux de sodium compris entre 129 à 125mmol/L et inférieurs ou égaux à 124mmol/L.

Elle est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière. En effet dans la méta-analyse réalisée par Corona et coll. incluant 850 222 patients, l'hyponatrémie apparait comme un facteur de risque indépendant de mortalité [5].

L'impact médico-économique n'est pas connu en France. Cependant une méta-analyse de 2016 réalisée par Corona et coll. incluant plus de 44 études, un peu plus de 39 millions de patients, dont 19% étaient hyponatrémiques, a montré qu'aux Etats-Unis chaque hospitalisation d'un patient hyponatrémique coûtait 3000 dollars américains de plus que l'hospitalisation d'un patient normonatrémique, ceci étant dû à une durée d'hospitalisation plus longue et aux risques de réadmission plus importants [7].

Il existe très peu de données sur l'épidémiologie de l'hyponatrémie aux urgences. Dans l'étude rétrospective réalisée par Olsson et coll. incluant 201 675 patients s'étant présentés aux urgences dans le sud de la Suède, 54% des patients avaient bénéficié d'un dosage de la natrémie. Pour 3% d'entre eux un diagnostic d'hyponatrémie (Na< 135mmol/L) avait été posé, dont 0,2% avaient une natrémie strictement inférieure à 125mmol/L et 0.08% avaient une natrémie strictement inférieure à 120mmol/L [8].

Les symptômes cliniques de l'hyponatrémie sont banals et non spécifiques ce qui en fait un trouble difficile à diagnostiquer et à prendre en charge sur le plan thérapeutique. Sa symptomatologie est essentiellement liée à l'impact neurologique de l'hyponatrémie, puisqu'elle est à l'origine d'une augmentation de la pression intracérébrale et, selon la sévérité, des céphalées, nausées, vomissements, ou confusion pouvant aller jusqu'à l'épilepsie, le coma,

la détresse respiratoire, l'engagement cérébral et enfin le décès. L'étude de Huda et coll. [10] de 2006 a permis de démontrer que la prise en charge des hyponatrémies n'est pas toujours optimale dans près d'un cas sur 3.

Les étiologies les plus souvent retrouvées dans la population générale sont le syndrome de l'antidiurèse inappropriée et la prise de traitements diurétiques [9] [12]. Ces traitements sont souvent retrouvés sur les ordonnances des patients réunionnais. En effet, notre île présente une prévalence importante de maladies cardiovasculaires. Ce groupe de pathologies représentent un enjeu majeur de santé publique et constituent au niveau régional une priorité de santé, inscrite dans le Plan régional de Santé Réunion et Mayotte (2012-2016) et elles seront également prises en compte dans le futur plan régional de santé 2018-2027. En 2014, près de 22 600 Réunionnais étaient en ALD pour maladies cardiovasculaires. Les cardiopathies ischémiques représentaient la première cause d'ALD et d'hospitalisation. Enfin, on compte environ 1 100 décès chaque année directement causés par les maladies cardiovasculaires (moyenne 2011- 2013) soit 26% des décès sur l'île avec une surmortalité masculine, dont 240 décès prématurés, avant 65 ans (période 2011-2013). Ce taux de mortalité prématurée est 2 fois plus élevé sur l'île par rapport à la métropole [11].

Actuellement nous ne disposons d'aucune donnée épidémiologique sur l'hyponatrémie à la Réunion ni d'étude sur le bénéfice de la mise en place d'un protocole d'aide diagnostique et thérapeutique aux urgences de l'île de la Réunion. La mise en place d'une telle aide pourrait être bénéfique.

L'objectif principal de cette étude sera donc de déterminer si la mise en place d'un protocole d'aide diagnostique et thérapeutique a été bénéfique pour la prise en charge des patients hyponatrémiques modérés et sévères (natrémie sérique ≤ 129 mmol/L), hypotoniques, normo et hypovolémiques, se présentant aux urgences adultes de l'hôpital de Saint-Pierre, île de la Réunion. Le critère de jugement principal sera la comparaison des délais de correction jusqu'au seuil de 130 mmol/L, avant et après la mise en place du protocole diagnostique et thérapeutique.

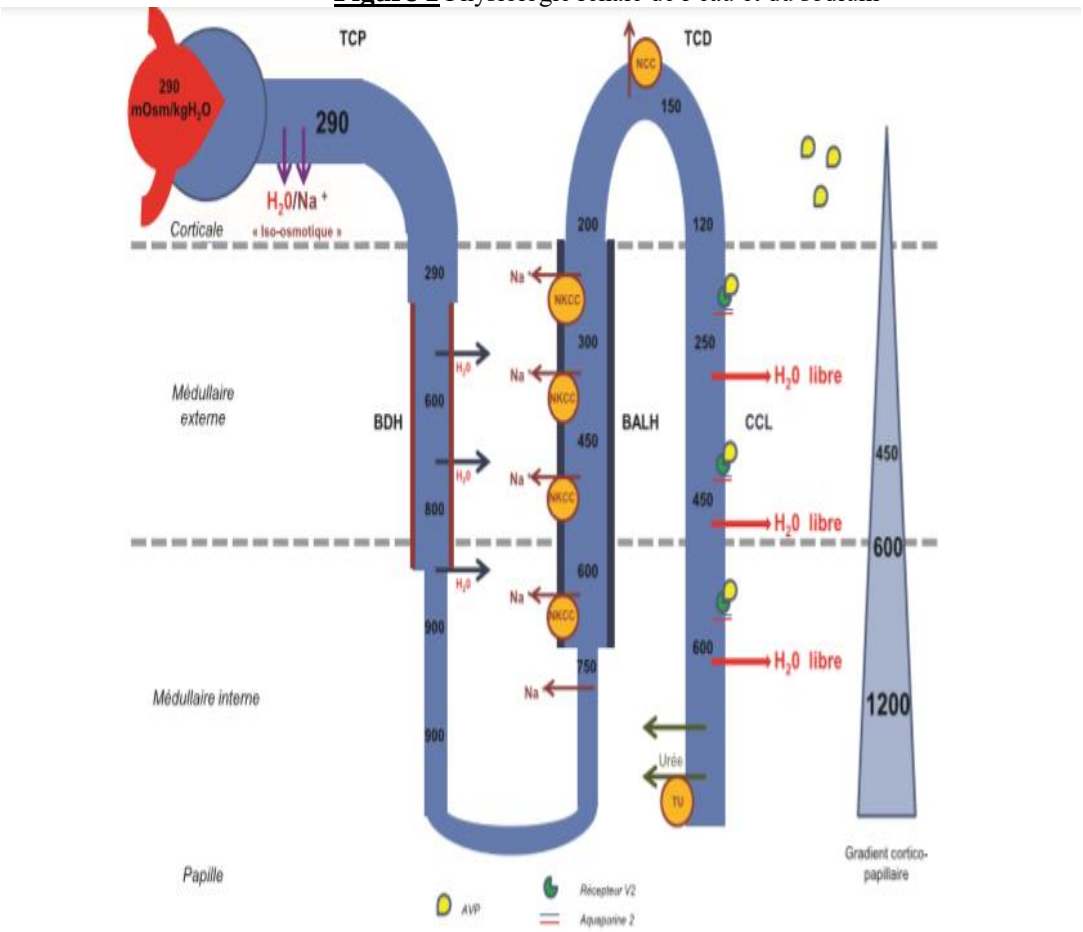
L’impact de ce protocole sera également évalué grâce à la comparaison des délais de correction jusqu’au seuil de 135 mmol/L, des durées de séjour ainsi que de la mortalité hospitalière.

L’objectif secondaire de notre travail sera de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques des patients présentant une hyponatrémie aux urgences adultes de Saint-Pierre.

2. L’hyponatrémie

2.1 Physiopathologie

Figure 1 Physiologie rénale de l'eau et du sodium



2.1.1 L'eau

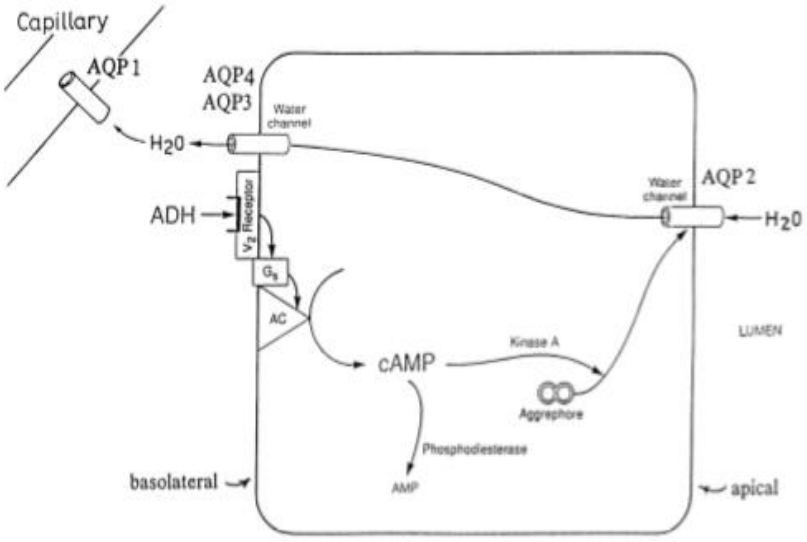
Chez l'être humain, l'eau représente 60% de la masse totale de l'organisme et se répartit entre le secteur intracellulaire, 40% du poids du corps, 60% de l'eau totale et le secteur extracellulaire, 20% du poids du corps, 40% du poids de l'eau total [2]. Dans le secteur extracellulaire, l'eau se répartit pour 75% dans le secteur interstitiel et les liquides transcellulaires (LCR, séreuses, liquides articulaires) et pour 25% dans le secteur plasmatique.

Les entrées sont représentées par les apports exogènes contrôlés par la soif et l'eau générée par le métabolisme des nutriments (protéines, glucides et lipides). Les sorties sont soit extra-rénales via la transpiration, la respiration et les pertes digestives, soit rénales contrôlées par la vasopressine (ADH).

La diffusion de l'eau au travers de la membrane cellulaire se fait selon 2 modes :

- <u>La diffusion passive</u>, assez lente, environ 30s pour la traversée d'une membrane cellulaire par une molécule d'eau, dépend du gradient osmotique entre le milieu extérieur et l'intérieur de la cellule ou du compartiment.
- <u>Le transport transmembranaire</u>, facilité par des canaux et des pompes à eau :
    - les aquaporines, fonctionnant comme des pores. Le facteur sélectif est le diamètre de la molécule traversant le canal. La vitesse de traversée de la membrane plasmique par un canal à eau est de 1s. On retrouve les aquaporines au niveau du tube contourné proximal, de la branche descendante de l'anse de Henlé et du tube collecteur où la réabsorption de l'eau est sous contrôle de l'ADH. Cette dernière en se fixant sur son récepteur V2 à la membrane baso-latérale de la cellule du tube collecteur induit une phosphorisation des aquaporines 2 et donc leur intégration à la membrane apicale. Par la suite, les aquaporines 3 et 4 basées sur la membrane baso-latérale et le gradient osmotique cortico-capillaire permettent une diffusion de l'eau au pôle basal. Ce gradient osmotique est généré par l'anse de Henlé puisque sa branche ascendante est imperméable à l'eau et perméable au sodium alors que la branche descendante imperméable au sodium mais perméable à l'eau (figure 2).

<u>Figure 2</u> Réabsorption de l'eau urinaire et activation des aquaporines 2.



- les pompes à eau moléculaires: protéines membranaires. Le flux d'eau est couplé à des flux de substrats non-aqueux avec échange d'énergie. L'énergie libre stockée dans les gradients de substrats non-aqueux est couplée au transport de l'eau. Le flux d'eau est relativement indépendant de ses potentiels chimiques externes et peut même opérer contre la pression hydrostatique.

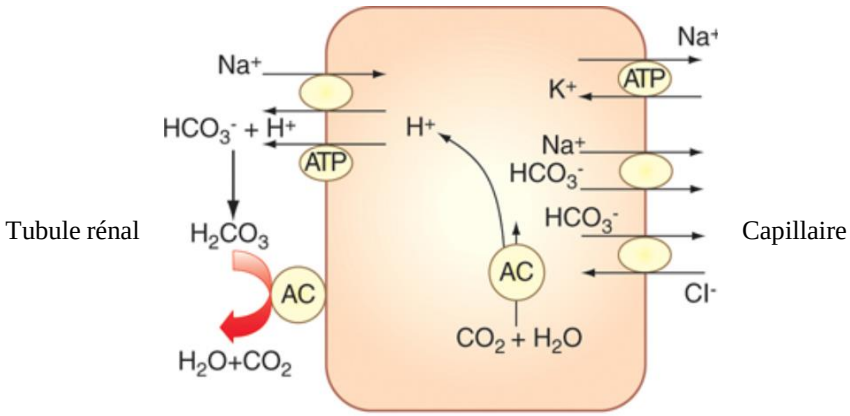
Chez le sujet normal, l'osmolalité urinaire peut varier de 50 mOsm/kg/H20 (dilution maximale lorsque les apports en eau sont élevés et/ou les apports osmolaires faibles) à 1200 mOsm/kg/H20 (concentration maximale lorsque les apports en eau sont faibles et/ou les apports osmolaires élevés). Le bilan hydrique nul est obtenu par adaptation des sorties rénales aux entrées d'eau. Le rein est donc l'organe assurant l'homéostasie hydrique, par ses fonctions de concentration et de dilution de l'urine grâce à des variations des taux d'ADH.

2.1.2 Le sodium

Au niveau du néphron, le sodium est réabsorbé en 4 points:

- Le tube contourné proximal (figure3): c'est à ce niveau que la plus grande partie du sodium est réabsorbée (environ 65 à 70 %). Le sodium est réabsorbé en grande partie avec l'ion bicarbonate (HCO_3^-) et de nombreuses autres molécules telles que le glucose, les acides aminés, le phosphate inorganique (Pi) de façon iso-osmotique par rapport au plasma.
    - Au pôle apical des cellules: l'antiport Na^+/H^+ couple l'entrée de sodium (Na^+) à la sécrétion d'un ion H^+. Le sodium pénètre également dans la cellule par des co-transports Na^+/glucose, Na^+/acide aminé, Na^+/Pi.
    - Au pôle baso-latéral: Le sodium sort à travers la membrane baso-latérale de la cellule par un transport actif contre le gradient électrochimique : la Na^+,K^+-ATPase et plus accessoirement par un co-transport Na^+-HCO3-.

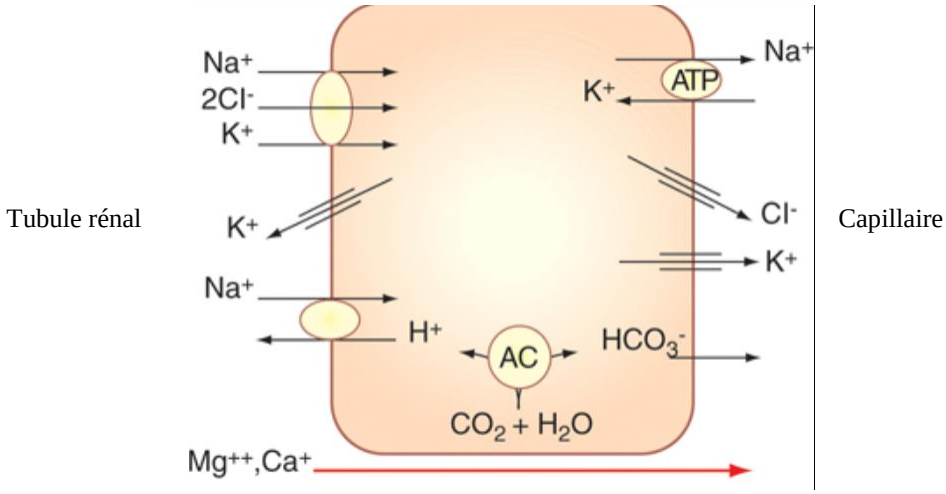
Figure 3 Réabsorption du sodium dans le tube contourné proximal



- Branche ascendante de l'anse de Henlé (figure 4): réabsorption active de chlore et de sodium (25 % à 30% du sodium), sans réabsorption d'eau. Ainsi l'osmolalité du fluide tubulaire diminue le long de la branche large ascendante, appelée pour cette raison segment de dilution.

    - Au pôle apical, réabsorption du sodium par le co-transport Na^+-K^+-2Cl^- (NKCC2) qui transporte dans la cellule un ion Na^+, un ion K^+ et deux ions Cl^-. La majorité du K^+ réabsorbé retourne dans le fluide tubulaire par un canal K+ apical (ROMK), afin de maintenir une concentration suffisante de potassium dans la lumière. Ce transport permet la polarisation de la membrane (lumière tubulaire positive). Le NKCC2 est la cible des diurétiques de l'anse comme le furosémide ou le bumétanide.
    - Au pôle baso-latéral, le sodium sort de la cellule par la Na^+K^+ATPase et le chlore par un canal spécifique Cl^-K, ce dernier dépolarisant la membrane (interstitium négatif).
    - La voie paracellulaire, l'inégalité de voltage des membranes apicales et baso-latérales est responsable d'une différence de potentiel électrique transépithéliale (d.d.p transépithéliale) qui facilite le transport passif des cations par la voie paracellulaire (magnésium et calcium) dont la moitié du sodium réabsorbé.

Figure 4 Réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé

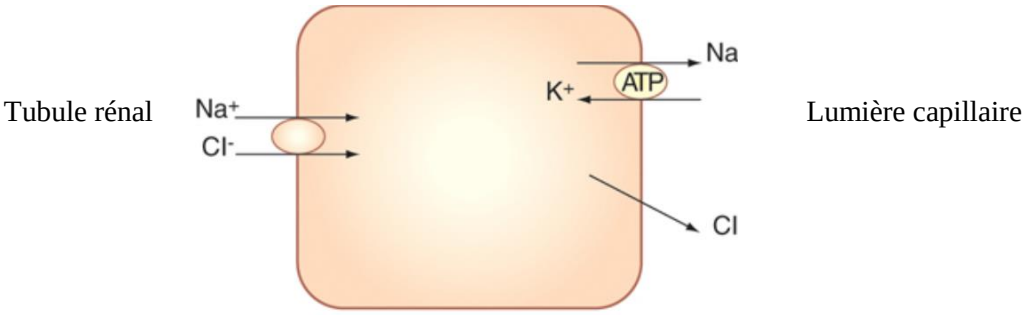


- Le tube contourné distal et le tube collecteur : c'est à ce niveau qu'est réalisé l'ajustement final de la quantité de sodium éliminé dans les urines. Il existe une réabsorption passive d'eau et 1 à 2 % du sodium est filtré suivant l'hypertonicité médullaire. Cette perméabilité de l'épithélium tubulaire est régulée par l'aldostérone.

  - La portion initiale du tube distal (figure 5), est imperméable à l'eau. L'entrée apicale de Na-Cl se fait grâce au symport Na^+-Cl^-. La sortie baso-latérale du sodium utilise la pompe Na^+K^+ATPase et le chlore le canal ClClCKb.

    Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du chlorure de sodium dans ce segment.

Figure 5 Réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal.

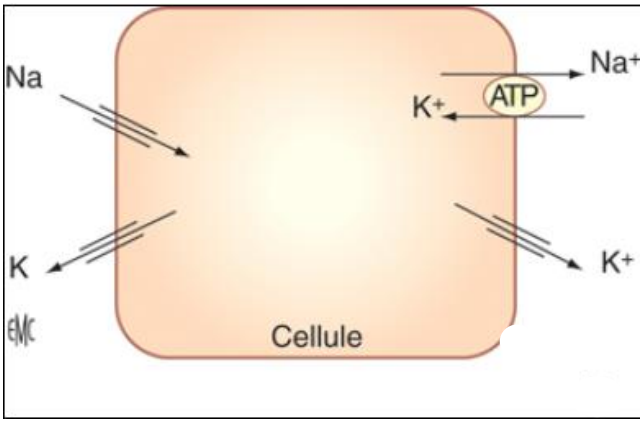


  - Le canal collecteur (figure 6): différents types cellulaires y sont présents. Les cellules principales réabsorbent l'eau et le Na^+ via un canal sodique apical (ENaC),

inhibé par l'amiloride et stabilisé à la membrane par l'aldostérone. La sortie baso-latérale est assurée par la Na^-K^-ATPase, très active dans ce segment et stimulée par l'aldostérone. Elles sécrètent également le K^+. Les cellules intercalaires sécrètent les ions H^+et permettent un contrôle final du ph sanguin grâce à une réabsorption ou excrétion de bicarbonate et de potassium tout en excrétant ou réabsorbant des protons.

Figure 6 Réabsorption du sodium dans la cellule principale du tube collecteur.

Tubule rénal



Lumière capillaire

2.1.3 L'osmolalité

Il faut distinguer:

- Osmolalité totale, correspondant à la concentration des solutés pour un poids donné d'eau soit mOsm/kg et ce indépendamment des mouvements des osmoles de part et d'autre de la membrane cellulaire.
- Osmolalité effective, correspondant à la tonicité, soit le nombre d'osmoles qui contribuent aux mouvements d'eau entre les milieux intra et extracellulaires. Seuls ces solutés créent des gradients de pression osmotique conduisant à un mouvement d'eau. Elle varie entre 275 et 290mOsm/L.

Le sodium est le principal ion extracellulaire et il est utilisé comme un élément d'évaluation de la tonicité cellulaire. Une hyponatrémie correspond dans la plupart des cas à une hypo-osmolalité effective ou hypotonie.

La volémie et l'osmolalité du système sanguin sont sous le contrôle de réflexes neuroendocriniens déclenchés à partir des osmo et des barorécepteurs. Ce contrôle se compose d'une branche afférente nerveuse reliant des baro et osmorecepteurs jusqu'à l'hypothalamus et une branche efférente endocrine avec la sécrétion d'une hormone peptidique, la vasopressine et l'activation de cellules cibles hydro-osmotiques se trouvant dans le néphron.

2.1.4 Les systèmes de régulation

2.1.4.1 La soif et l'osmorégulation

La soif fait partie du contrôle hypothalamique de la balance hydro-sodée. C'est une sensation subjective de déficit en eau et elle résulte de la lecture intégrée centralement de multiples signaux de déshydratation. Grâce à son rôle sur le maintien des volumes extracellulaires (perfusion tissulaire et intracellulaire), la soif permet le bon fonctionnement des cellules.

C'est grâce à différent neurones osmoréceptifs, qui captent divers messages (hormonaux et mécaniques), que des variations de la tonicité cellulaire sont transformées en variations fonctionnelles du potentiel membranaire. Ces neurones sont situés dans les organes ne possédant pas de barrière hémato-encéphalique. Ils possèdent des efférences dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires permettant la sécrétion de l'ADH et de l'ocytocine.

La réception de ces messages et leur transduction se fait grâce à des osmorécepteurs. Ils sont centraux TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1), ou périphériques TRPV4 (ganglions rachidiens thoraciques innervant les vaisseaux sanguins hépatiques). Une diminution de la tension cellulaire augmente le seuil d'allumage de ces neurones, déclenchant cette sensation de soif et la sécrétion d'ADH par les neurones magno et parvicellulaires des noyaux supraoptiques de l'hypothalamus (position dorsale du chiasma optique) et paraventriculaires. Ce stimulus osmotique est très sensible puisqu'une variation de l'osmolalité plasmatique de 10 mOms/kg H2O suffit à concentrer les urines.

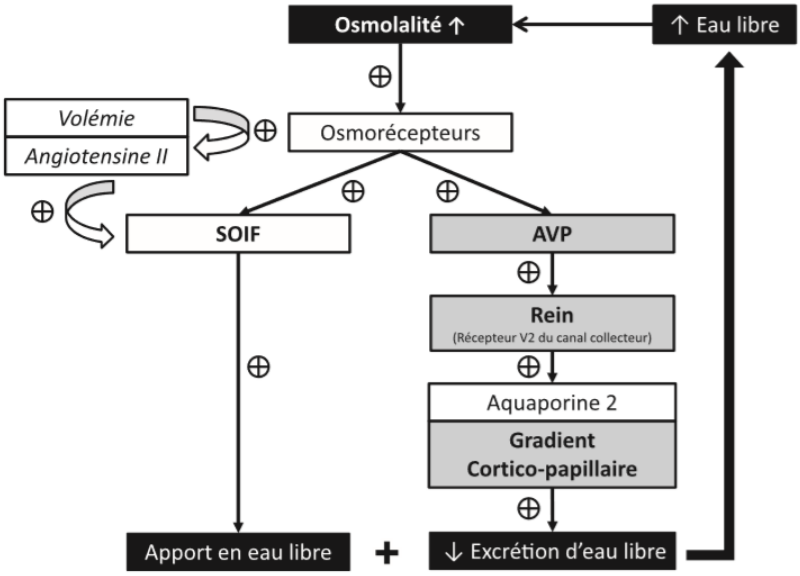
L'ADH passe dans la circulation générale et se fixe sur les récepteurs V2 couplés à une protéine G des membranes basolatérales des cellules principales du tubule collecteur rénal. Par une cascade de réaction l'ADH permet une modification structurale des aquaporines et le passage transmembranaire de l'eau urinaire hypotonique vers le milieu interstitiel hypertonique médullaire rénal [17].

Sans osmorégulation, il n'y aurait aucune variation de la tonicité cellulaire, donc un état hypotonique serait responsable d'un œdème cérébral et un état hypertonique d'une déshydratation cérébrale. Il existe des variations physiologiques que sont le sport, l'absorption alimentaire de sel ou la privation d'eau n'entrainant pas de processus homéostatique.

La soif peut être modulée par certains médicaments comme les agonistes cholinergiques muscariniques ou adrénergiques, mais aussi les amphétamines. Enfin, lors d'hypovolémies importantes (hémorragies), le système rénine-angiotensine-aldostérone est capable de déclencher la soif.

Pour empêcher la persistance de la soif, le seuil limite de sécrétion de l'ADH est plus sensible que celui du déclenchement de la soif.

Figure 7 Mécanismes physiologiques de régulation du bilan hydrique.



2.1.4.2 Les barorécepteurs

La sécrétion d'ADH et la soif sont aussi sous influence de baro et volorécepteurs.

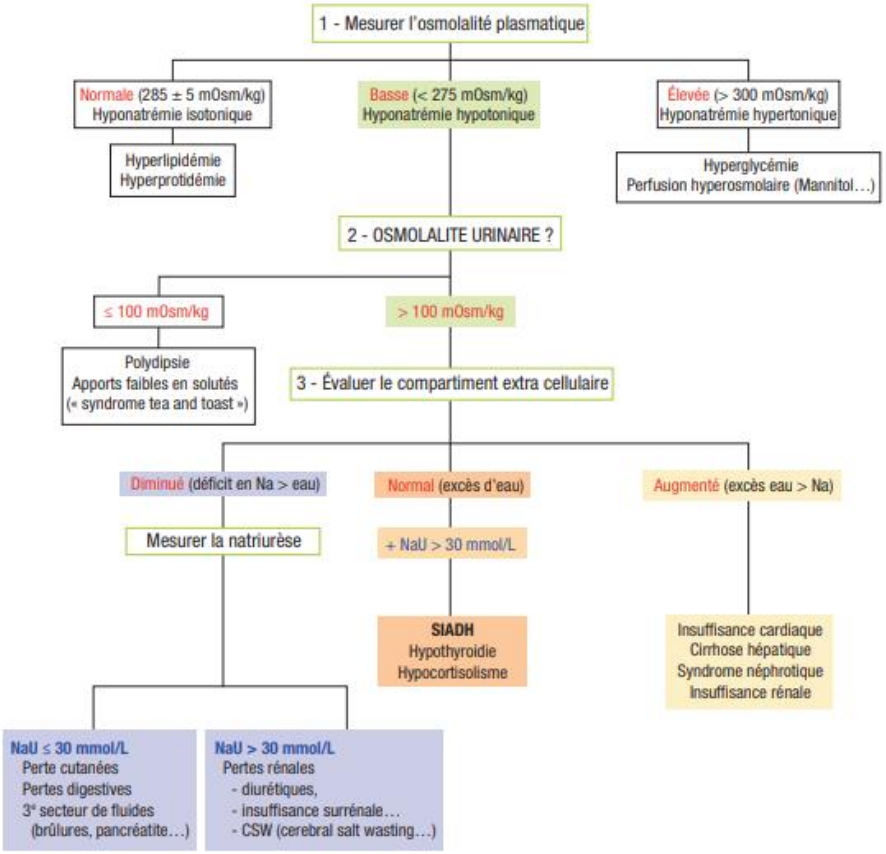
Les récepteurs haute pression sont situés dans les sinus carotidiens, l'arc aortique et l'origine de l'artère sous claviculaire droite. Leur activité est transmise le long des sinus carotidiens par le nerf vague et le nerf de Hering, qui rejoint le nerf glossopharyngien, au Nucieus Tractus Solitaril (NTS) dans le système nerveux central. Les récepteurs basse pression sont localisés dans l'atrium gauche du cœur. Leur activité est transmise le long des fibres afférentes vagales se terminant dans le NTS. Leurs fibres efférentes sympathiques et parasympathiques spinales prenent fin dans la moelle épinière.

Une diminution de 10% de la pression artérielle va entrainer une sécrétion massive d'ADH permettant une vasoconstriction via les récepteurs V1 des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Ainsi l'hypotension effective dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose sont responsables de cette sécrétion, tout comme la nausée, le stress mais aussi des traitements à visée psychiatrique.

Les barorécepteurs n'ont pas encore été moléculairement caractérisés dans leur totalité.

2.2 Etiologies de l'hyponatrémie

Figure 8 Démarche diagnostic de l'hyponatrémie (source CUEN)



2.2.1 Elimination des fausses hyponatrémies

Dans la prise en charge thérapeutique de l'hyponatrémie, il est indispensable de déterminer le bon diagnostic et ceci nécessite de comprendre la physiopathologie au cours d'une hyponatrémie (figure 8).

2.2.1.1 Hyponatrémies non hypotoniques

Tableau 1 Causes des hyponatrémies non hypotoniques [39]

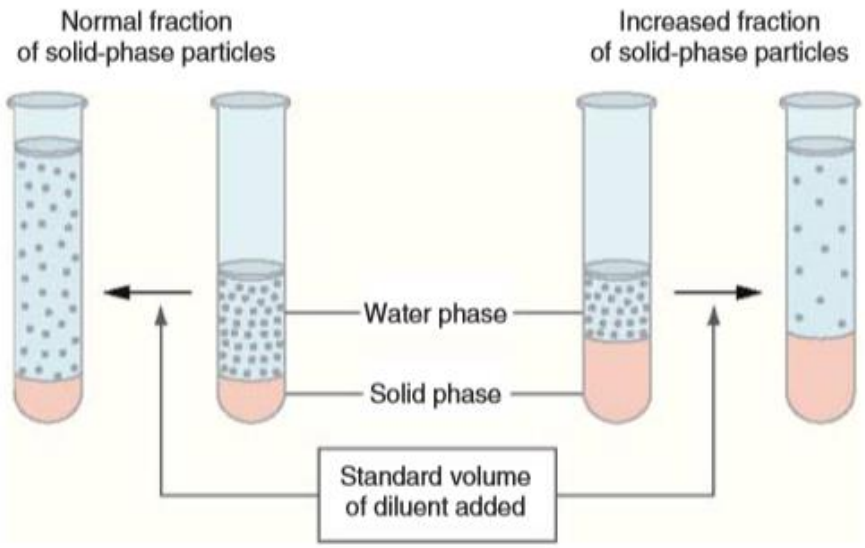
Setting	Serum osmolality	Examples
Presence of 'effective' osmoles that raise serum osmolality and can cause hyponatraemia	Isotonic or hypertonic	Glucose (31) Mannitol (32) Glycine (33) Histidine–tryptophan–ketoglutarate (243) Hyperosmolar radiocontrast media (244) Maltose (245)
Presence of 'ineffective' osmoles that raise serum osmolality but do not cause hyponatraemia	Isotonic or hyperosmolar	Urea (36) Alcohols (36) Ethylene glycol (36)
Presence of endogenous solutes that cause pseudohyponatraemia (laboratory artifact)	Isotonic	Triglycerides (97), cholesterol (97) and protein Intravenous immunoglobulins (96) Monoclonal gammapathies (246)

- **La Pseudo-hyponatrémie ou hyponatrémie isotonique.**

Elle est secondaire à une hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, à des immunoglobulines intraveineuses ou encore à une gammapathie monoclonale.

La pseudo-hyponatrémie correspond à un artefact biologique survenant lors de taux élevés de protéines ou lipides dans le sang (figure 9). Pour réduire le volume de sang nécessaire à l'analyse, l'échantillon est dilué. Le degré de dilution est estimé en supposant que le sérum contient 7% de phase solide (norme à l'état physiologique). Quand la fraction solide augmente (protéines, lipides etc…), la même quantité de diluant entraine une plus grande dilution ce qui a donc pour conséquence une sous-estimation lors de la mesure.

Figure 9 La pseudo-hyponatrémie [39]



- **Hyponatrémie hypertonique ou isotonique.**

Elle est consécutive à l'accumulation d'osmoles efficaces dans le milieu extracellulaire entrainant une fuite d'eau vers ce milieu et ainsi une déshydratation intracellulaire.

Ces osmoles sont le mannitol, sorbitol et la glycine, solutés contenus dans les solutions d'irrigation car non conductrices, et le glucose. Ce dernier dans des conditions d'insulinorésistance ou de carence en insuline, devient un osmole actif. Ainsi pour une augmentation de 5.5mmol/L de glucose sanguin (soit 1g/L), on assiste à une diminution de la natrémie de 2,4mmol/l (tableau 1).

- **Hyponatrémie hyperosmolaire ou isotonique**.

Elles sont dues à la présence d'osmoles non effectifs, c'est-à-dire ne créant pas de gradient osmotique au travers de la membrane cellulaire et donc non associée à une d'hyponatrémie: l'urée, l'alcool et l'éthylène glycol.

2.2.2 Les hyponatrémies hypotoniques euvolémiques

Les hyponatrémies hypotoniques reflètent en réalité un excès en eau avec une réserve en sodium en général normale. Ce sont les hyponatrémies les plus fréquentes chez les patients hospitalisés [16] [17].

L'euvolémie est déterminée cliniquement grâce à l'anamnèse, à l'examen physique (absence de signes d'hypovolémie et d'expansion volémique) et aux résultats biologiques.

La natriurèse sur échantillon est supérieure ou égale à 20 ou 30mmol/L chez la plupart des patients euvolémiques avec une osmolalité urinaire inadaptée par rapport à l'osmolalité plasmatique (> 100 mOsm/kg). Il est cependant important de faire attention à l'interprétation de la concentration urinaire sodique. La diminution des apports exogènes en sodium secondaire à un régime ou une anorexie ainsi que la prise de diurétiques influent directement sur natriurèse.

- **Le SIAD**

Le SIAD ou syndrome antidiurèse inappropriée, est la cause la plus courante d'hyponatrémie euvolémique [17] [18].

Le mécanisme principal du SIAD est une augmentation de l'activité de l'ADH indépendamment de l'osmolalité effective sérique ou du volume circulatoire, et ce dans différentes pathologies.

Tableau 2 Causes du SIAD

Malignant diseases	Pulmonary disorders	Disorders of the nervous system	Drugs	Other causes
Carcinoma	Infections	Infection	Vasopressin release or action stimulants	Hereditary
Lung	Bacterial pneumonia	Encephalitis	Antidepressants	Gain-of-function mutation of the vasopressin V2 receptor
Oropharynx	Viral pneumonia	Meningitis	SSRIs	Idiopathic
Gastrointestinal tract	Pulmonary abscess	Brain abscess	Tricyclic	Transient
Stomach	Tuberculosis	Rocky Mountain spotted fever	MAOI	Exercise-associated hyponatraemia
Duodenum	Aspergillosis	AIDS	Venlafaxine	General anaesthesia
Pancreas	Asthma	Malaria	Anticonvulsants	Nausea
Genitourinary tract	Cystic fibrosis	Vascular and masses	Carbamazepine	Pain
Ureter	Respiratory failure associated with positive-pressure breeding	Subdural hematoma	Oxcarbazepine	Stress
Bladder		Subarachnoid haemorrhage	Sodium valproate	
Prostate		Stroke	Lamotrigine	
Endometrium		Brain tumours	Antipsychotics	
Endocrine thymoma		Head trauma	Phenothiazides	
Lymphomas		Other	Butyrophenones	
Sarcomas		Hydrocephalus	Anticancer drugs	
Ewing's sarcoma		Cavernous sinus thrombosis	Vinca alkaloids	
Olfactory neuroblastoma		Multiple sclerosis	Platinum compounds	
		Guillain–Barré syndrome	Ifosfamide	
		Shy–Drager syndrome	Melphalan	
		Delirium tremens	Cyclophosphamide	
		Acute intermittent porphyria	Methotrexate	
			Pentostatin	
			Antidiabetic drugs	
			Chlorpropamide	
			Tolbutamine	
			Miscellaneous	
			Opiates	
			MDMA (XTC)	
			Levamisole	
			Interferon	
			NSAIDs	
			Clofibrate	
			Nicotine	
			Amiodarone	
			Proton pump inhibitors	
			MABs	
			Vasopressin analogues	
			Desmopressin	
			Oxytocin	
			Terlipressin	
			Vasopressin	

Une des causes principales de SIAD sont les médicaments. Les annexes 2 et 3 regroupent les médicaments hyponatrémiants ainsi que leurs mécanismes. La grande majorité des classes médicamenteuses est représentée par les traitements cardiovasculaire et du système nerveux.

Cependant, le lien univoque entre médication et hyponatrémie est parfois difficile à établir. Les patients sous neuroleptiques ou antidépresseurs, pour le traitement de psychoses, sont souvent sujet à une potomanie, symptomatologie de leur maladie, mais également à une sécheresse buccale, les poussant à boire plus que la normale.

Les Docteurs Bartter et Schwartz font référence pour la 1ère fois à ce syndrome en 1957 grâce à une étude menée sur deux patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire [14].

On parle de plus en plus de Syndrome d'Antidiurèse Inappropriée ou SIAD et non plus de SIADH, Sécrétion Inappropriée en Hormone Anti-diurétique. La sécrétion d'ADH a pour conséquence principale la modification du seuil minimal de dilution des urines (dépassant 50mOsm/kg, le plus souvent > 200mOsm/kg). L'hyponatrémie correspond à une hyperhydratation globale et cet excès d'eau se répartit proportionnellement dans les différents milieux en fonction de leur volume.

Dans un premier temps, l'excès d'eau dans le milieu extracellulaire dans la phase d'installation de l'hyponatrémie a comme conséquences: une augmentation du volume sanguin, la stimulation des barorécepteurs, l'inhibition de la rénine ainsi que de l'aldostérone et une élévation de la concentration du peptide natriurétique atrial. Tout ce ceci va générer une fuite sodée rénale, un bilan sodé négatif et donc une normalisation du volume extracellulaire.

Secondairement, cet excès d'eau entraine la diminution des récepteurs V2 et des aquaporines au niveau du tube collecteur rénal donc une augmentation de la diurèse et une diminution de l'osmolalité urinaire. Ce phénomène aussi appelé «échappement rénal à l'antidiurèse»: augmentation de la diurèse et baisse de l'osmolalité urinaire.

Parallèlement, l'activation de mécanismes de régulation osmolaire permet de lutter contre l'effet délétère de l'hyperhydratation intracellulaire (sortie cellulaire du potassium, du chlore et d'osmolytes.)

Les critères diagnostics du SIAD sont les mêmes que ceux du SIADH (tableau 3)

Tableau 3 Critères diagnostiques du SIAD

Essential criteria
Effective serum osmolality <275 mOsm/kg
Urine osmolality >100 mOsm/kg at some level of decreased effective osmolality
Clinical euvolaemia
Urine sodium concentration >30 mmol/l with normal dietary salt and water intake
Absence of adrenal, thyroid, pituitary or renal insufficiency
No recent use of diuretic agents
Supplemental criteria
Serum uric acid <0.24 mmol/l (<4 mg/dl)
Serum urea <3.6 mmol/l (<21.6 mg/dl)
Failure to correct hyponatraemia after 0.9% saline infusion
Fractional sodium excretion >0.5%
Fractional urea excretion >55%
Fractional uric acid excretion >12%
Correction of hyponatraemia through fluid restriction

Il existe 4 types de SIAD que l'on différencie grâce au dosage de l'ADH:

- Type A: sécrétion erratique d'ADH. Taux ADH modéré et fluctuant, 30% des cas,
- Type B: taux basal d'ADH légèrement élevé augmentant normalement lors d'une hyperosmolarité. Associe une sécrétion ectopique d'ADH à une stimulation directe hypothalamique. Taux d'ADH modéré et constant, 30% des cas,
- Type C: baisse du seuil de simulation osmotique d'ADH: «reset osmotat», ou trouble de l'osmorégulation. Taux d'ADH faible ou nul, 30% des cas;
- Type D: sécrétion basse d'ADH mais activation anormale des V2R due à une mutation génétique ou activation médicamenteuse, «syndrome néphrogénique d'antidiurèse inapproprié». Taux d'ADH nul, 10% des cas.

- **Insuffisance surrénalienne secondaire**

Cette insuffisance surrénalienne est due à la diminution ou à l'absence de sécrétion de l'ACTH. En effet, via des récepteurs V3 (ou V1B), l'ADH va stimuler la sécrétion de l'ACTH par l'antéhypophyse. Ainsi un déficit en ACTH va entrainer la disparition du contrôle négatif de cette dernière sur la sécrétion d'ADH et la disparition de la sécrétion en cortisol [17]. Cette

insuffisance en glucocorticoïde est secondaire à différentes atteinte de la sphère ORL, de la tige pituitaire ou à une corticothérapie au long cours.

La sécrétion d'aldostérone, sous le contrôle de l'axe rénine-angiotensine, est là préservée, contrairement à la maladie d'Addison. Ainsi, les patients présentant une insuffisance surrénalienne secondaire ne présentent pas une déshydratation extracellulaire, l'aldostérone permettant la réabsorption du sodium couplé à une excrétion potassique par le tube contourné distal.

De plus, une hypotension, va potentialiser la sécrétion d'ADH.

- **L'hypothyroïdie.**

Etiologie rare d'hyponatrémie. L'hyponatrémie ne se rencontre que chez des patients âgés ou présentant un coma myxœdémateux. En 2006, Warner et coll., ont monté qu'une élévation de 10 mU/l de TSH entrainerait une diminution de 0,14mmol/L de natrémie [21]. Cette hyponatrémie serait secondaire à une hypothyroïdie primaire ou secondaire, bien qu'une hypothyroïdie dans un contexte d'un hypopituitarisme soit plus l'expression d'une insuffisance corticotrope que celle d'une hypothyroïdie.

La physiopathologie de ce trouble ionique reste indéterminée. Une des hypothèses est qu'elle serait liée à une diminution de la filtration glomérulaire et du débit cardiaque ce qui entrainerait une augmentation de l'ADH.

- **Polydipsie ou potomanie**

La potomanie est une étiologie surtout rencontrée chez les patients psychiatriques. Les capacités excrétrices rénales sont dépassées par l'absorption massive d'eau.

Bien que la diurèse chez un adulte peut dépasser 2l/j ou 800 à 1000ml/h, lors d'un accès de potomanie, les capacités excrétrices rénales sont temporairement dépassées par une ingestion massive et rapide d'eau.

Cette hyponatrémie est rarement due à un seul excès d'apport en eau libre. Souvent d'autres mécanismes comme un SIAD iatrogène, une augmentation de sécrétion d'ADH (neuro-sardoïdose, craniopharyngiome) ou encore une sensibilité rénale accrue à l'ADH peuvent également entrer en jeux. Ainsi toute polydipsie nécessite la réalisation d'une imagerie cérébrale avant de conclure à une origine psychiatrique de ce trouble [17] [19].

- **Exercice physique ou «exercice-associated hyponatremia» (EAH)**

L'exercice physique est l'une des causes la plus récente mise en évidence lors des hyponatrémies et notamment lors de marathons [17] [19].

Il s'agit d'une sécrétion non osmotique de l'ADH aggravée par une perte sodique sur hypersudation et par l'absorption massive de liquides hypotoniques.

Les facteurs de risque de l'apparition d'une hyponatrémie sont:

- un faible IMC,
- un effort de plus de 4h,
- l'absorption de liquides hypotoniques,
- une élévation de la diurèse,
- le sexe féminin,
- et la prise d'AINS.

- **Défaut d'apport en osmoles**

L'hyponatrémie survient chez les patients absorbant une quantité massive de liquide comme la bière avec peu d'apports alimentaires au cours d'une longue période: «syndrome des buveurs de bière».

La sécrétion en eau libre est limitée par la faible excrétion en solutés du fait du peu d'osmoles apportés par la bière. En effet, plus de 50mOsm de solutés urinaires sont nécessaires pour

l'excrétion d'un litre d'urine diluée au maximum. Cette physiopathologie est également retrouvée chez les patients ayant un régime protéique simple ou chez les buveurs de thé (le «tea and toast syndrom») [17].

2.2.3 Les hyponatrémies hypotoniques hypovolémiques

Ces hyponatrémies résultent d'une perte à la fois en sodium et en eau avec un déficit en sel qui excède celui en eau. Elles se caractérisent par une déplétion volémique cliniquement détectable grâce à l'anamnèse (diarrhées, vomissements), à l'examen physique (hypotension orthostatique, tachycardie, sècheresse de la muqueuse buccale, plis cutanés) et aux examens biologiques (augmentation de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique et de l'hématocrite).

La détermination de la natriurèse aide également au diagnostic, cette dernière étant strictement inférieure à 20 ou 30mmol/l.
Cette hypovolémie, qui stimule la sécrétion de l'ADH, associée à un apport exogène en eau, aggrave l'hyponatrémie.

- **Le Cerebral Salt Wasting Syndrom (CSWS)**

Ce syndrome a été pour la première fois décrit en 1950 chez des patients présentant des lésions cérébrales, une hyponatrémie et une concentration élevée de sodium urinaire [22].

La physiopathologie CSWS reste à ce jour incertaine et son existence débattue, soit en tant qu'entité soit comme étant une forme spéciale du SIAD. Dans ce contexte, son incidence et sa prévalence ne sont pas déterminées. La différence entre ces deux syndromes se base sur le statut volémique du patient.

Les étiologiques ne sont pas très bien connues, mais il a été le plus souvent décrit dans les hémorragies subarachnoïdiennes spontanées et également dans d'autres atteintes du système

nerveux central: les tumeurs cérébrales (gliomes, métastases de carcinomes, neurochirurgies sur des neurinomes de l'acoustique et ou tumeurs de la tige pituitaire), les atteintes infectieuses (méningites bactériennes ou virales, tuberculose cérébrale) et les traumatismes crâniens [15].

La physiopathologie est source de débats et de recherches. Différentes théories sont proposées.

Tout d'abord, le Brain Natriuretic Peptide (BNP) et l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP), sécrétés après des dommages cérébraux vont avoir plusieurs modes d'actions sur la réabsorption sodique. Ils inhibent directement le système nerveux central sympathique, donc la sécrétion de rénine (sécrétion stimulée via les récepteurs β1 adrénergiques) et ils augmentent le débit de filtration glomérulaire par vasodilatation de l'artère afférente.

De plus, une lésion du système hypothalamo-hypophysaire et donc du système nerveux central sympathique diminue la sécrétion d'adrénaline et de la rénine adrénosensible. La natriurèse engendrée par la diminution de la rénine et donc de l'aldostérone, va être responsable d'une déplétion hydro-sodée, stimulant la sécrétion d'ADH, la réabsorption d'eau et majorant l'hyponatrémie [15] [25].

La distinction du CSWS avec le SIAD repose sur des données biologiques et cliniques.

Biologiquement, le CSWS se caractérise par une excrétion sodée urinaire plus importante que dans le SIAD, supérieure à 40mmol/l, une osmolalité urinaire supérieure à 100 mOsm/kg et une sécrétion des peptides natriurétiques. Cliniquement, le diagnostic repose sur la détermination de la volémie du patient, l'hypovolémie se caractérisant par une hypotension, une tachycardie et un pli cutané.

Le diagnostic de CSWS nécessite la démonstration d'une perte inadaptée de sodium et d'eau précédant la survenue de l'hyponatrémie et de l'hypovolémie. Une perte sodée et une diurèse élevée qui apparaissent simultanément à une perfusion saline ne suffisent pas au diagnostic puisque ces phénomènes surviennent chez les patients atteints d'un SIAD. La distinction peut

se faire également grâce à la restriction hydrique: les patients souffrant d'un CSWS vont développer (ou aggraver) des signes d'hypovolémie tandis qu'une diminution de la diurèse va signer un SIAD [33].

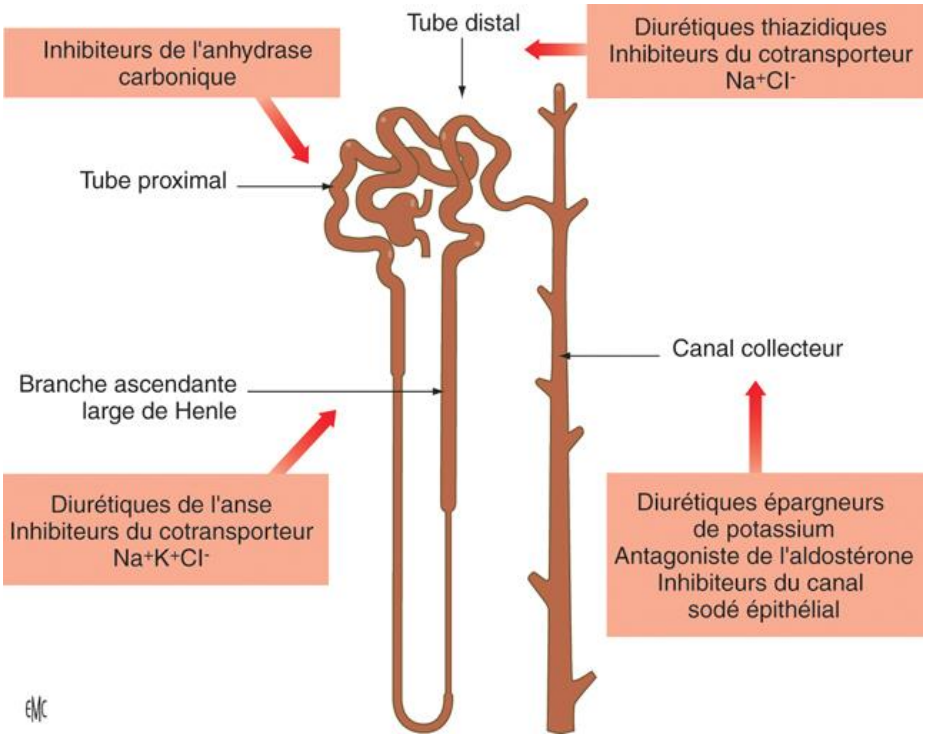
- **L'insuffisance surrénalienne primaire**

L'hyponatrémie peut être le 1er signe de l'insuffisance surrénalienne primaire. Elle est due à un déficit en minéralocorticoïde, dont l'aldostérone qui permet la stabilisation du transporteur ENaC au pôle apical et est l'activatrice de la pompe NA-K-ATPase du pôle baso-latéral du tube collecteur. Il existe une perte de sel et une tendance à l'hyperkaliémie.

Les signes cliniques sont marqués, en particulier l'hypotension.

- **Les diurétiques**

Figure 10 Représentation du néphron et des cibles de diurétiques (source EMC).



L'hyponatrémie est une complication bien connue des diurétiques et elle est associée à une morbidité et mortalité importantes [17] [20].

- Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont la cause principale des hyponatrémies [22]. Ils jouent sur les capacités de dilution des urines du tubule distal sans jouer sur la concentration urinaire.

Tout d'abord, ils inhibent le cotransporteur Na-Cl dans la partie corticale du tube contourné distal, site de dilution urinaire. Ils augmentent ainsi le minimum de l'osmolalité urinaire, la natriurèse, diminuent la clairance en eau libre mais pas la diurèse aboutissant à une diminution du volume extracellulaire. Il n'y a pas de modification de l'osmolarité interstitielle car les diurétiques permettent la hausse des aquaporines 2 et n'ont pas d'influence sur la capacité de concentration urinaire. L'augmentation de cette natriurèse va stimuler l'action de l'aldostérone et aboutir à une augmentation de la kaliurèse.

Deuxièmement, ils stimulent la relâche de l'ADH par baro-stimulation ce qui a pour effet d'aggraver l'hyponatrémie.

Ces molécules sont l'hydrochlorothiazide, le xipamide, le chlortalidone et apparentés tels que l'indapamide et le ciclétanine.

- Les diurétiques de l'anse inhibent le transport actif du chlore par la branche ascendante de l'anse de Henlé et empêchent la réabsorption du sodium. Surviennent une augmentation de la natriurèse et une diminution de l'osmolalité médullaire. Cette brusque augmentation de la quantité de sodium arrivant au niveau du segment distal du néphron est en partie réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone via la pompe NA-K-ATPase, responsable d'une élimination du potassium : cela explique que les diurétiques de l'anse soient hypokaliémiants.

Ces médicaments sont le furosémide, le bumétanide et le pirétanide.

- Les antagonistes de l'aldostérone sont métabolisés par le foie en canrénone, métabolite actif prépondérant. Les diurétiques, à action tubulaire directe, agissent sur la membrane du tube

contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium. Ils agissent également avec un deuxième type de co-transporteur sodique (Na/protons) qui maintient le pH et l'osmolarité intracellulaire.

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique inhibent cette enzyme à la fois en endoluminale (permettant la déshydratation de l'acide carbonique H2CO3) et dans le cytosol (formation d'ions H+ et bicarbonates). Ces inhibiteurs diminuent la formation de bicarbonate et donc la réabsorption sodique.

Ces molécules sont l'acétazolamide et le benzolamide.

- **Les pertes cutanées**

Les pertes cutanées sont dues à une hypersudation, des brûlures ou à une anomalie de la réabsorption du sodium comme dans la mucoviscidose.

- **Pertes gastro-intestinales**

Le contenu gastrique et intestinal est hypotonique. Des pertes digestives prolongées sans apport hydrique vont engendrer une déshydratation extracellulaire et une hypernatrémie. En contrepartie, une injection de liquides et d'aliments pauvres en sodium couplée à une barostimulation de la sécrétion en ADH vont entrainer une hyponatrémie.

En cas de vomissements, l'alcalose métabolique engendrée par une perte d'acide chlorhydrique cause une perte de bicarbonates et donc de sodium.

2.2.4 Les hyponatrémies hypotoniques hypervolémiques

Elles sont dues à une rétention d'eau et de sel avec prédominance sur l'eau. Les étiologies sont l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique.

2.3 Complications

2.3.1 Complications de l'hyponatrémie

2.3.1.1 L'œdème cérébral

L'hyponatrémie hypotonique a pour conséquence une entrée d'eau dans le cerveau entrainant une hyperhydratation intracellulaire et un œdème cérébral. Puisque le cerveau est contenu dans un boite crânienne rigide, de cette expansion cérébrale résulte une hypertension avec risque de dommages.

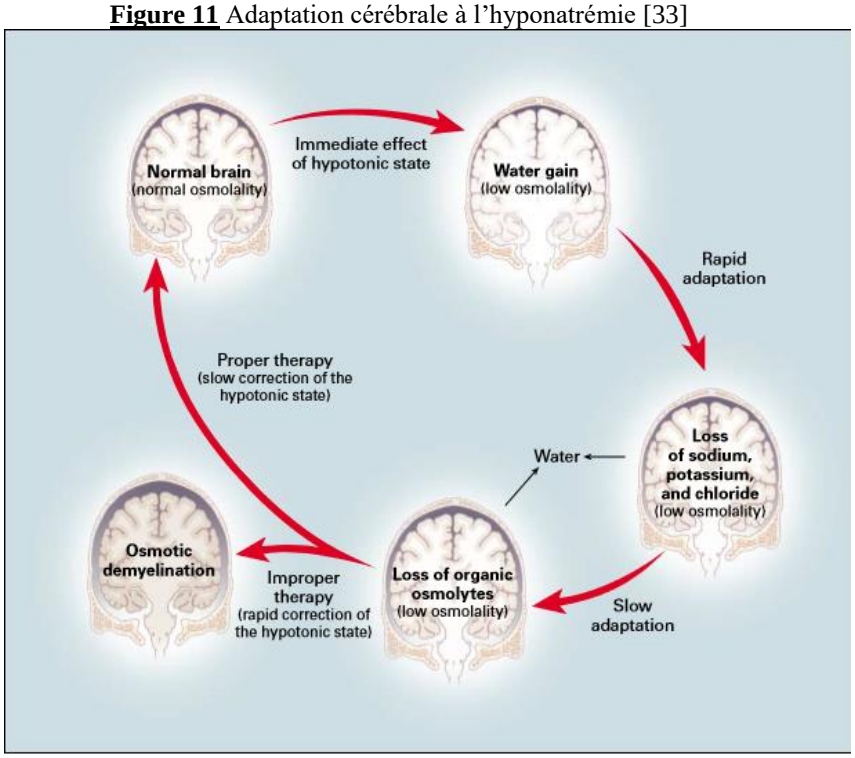
Afin d'éviter ces lésions, il existe des systèmes de régulation. Une première réponse, rapide, intervient dans les premières heures durant lesquelles les solutés tels que le sodium, le potassium et le chlore sont excrétés des tissus cérébraux grâce à une pompe NA^+-K^+-ATPase, ce qui permet une sortie d'eau et donc une diminution du volume cérébral.

Un second mécanisme d'adaptation lente se déroule sur plusieurs jours pendant lesquels sont expulsés des cellules neuronales des osmoles organiques tels que les acides aminés, les polyols et les triéthylamines (figure 11) [19].

Ces variations de volume cérébral sont responsables de manifestations cliniques neurologiques: l'encéphalopathie hyponatrémique. La symptomatologie est d'autant plus bruyante que l'installation de l'hyponatrémie est aigue, les mécanismes d'osmo-régulation n'ayant pas eu le temps de se déclencher. Ces symptômes vont des nausées, céphalées, vomissements, crampes, désorientation, diminution des réflexes ostéo-tendineuses, à des expressions plus graves telles que épilepsie, coma, détresse respiratoire, engagement cérébral et décès [19] [33]. Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir dans ce contexte

d'hyponatrémie ce qui cause une hypoxémie et aggrave l'œdème cérébral. Les femmes et les enfants sont plus vulnérables à la survenue ces dommages cérébraux [33].

Figure 11 Adaptation cérébrale à l'hyponatrémie [33]



Cette hypo-osmolalité cérébrale va persister malgré la normalisation du volume cérébral et une correction trop rapide va entrainer une myélinolyse centropentine.

2.3.1.2 Chutes et fractures

Les études sont claires actuellement sur le risque accru de chute chez les patients hyponatrémiques.

L'hyponatrémie chronique est liée à un gain d'instabilité ainsi qu'au risque de fractures rachidiennes et extra-rachidiennes [29] [30]. Un modèle chez l'animal, notamment le rongeur, permet de mettre en évidence que l'augmentation de la concentration de l'ADH entraine une déminéralisation osseuse par l'activation des ostéoblastes, puisque l'os est un réservoir en sodium et qu'il permet de maintenir la balance sodée.

2.3.1.3 La mortalité de l'hyponatrémie

L'hyponatrémie est un risque indépendant d'augmentation de la mortalité hospitalière. Une étude de 1994 menée sur 4123 patients hospitalisés a démontré que les patients présentant une hyponatrémie avaient deux fois plus de risque de décéder au cours de leur hospitalisation que les patients normo-natrémiques [26]. Dans une autre étude menée dans les services de soins intensifs cette mortalité était de 37,7% [27].

2.3.2 Complication thérapeutique: la démyélinisation osmotique

La démyélinisation osmotique est une complication d'une surcorrection de l'hyponatrémie. Elle survient après correction d'une hyponatrémie à une vitesse trop élevée, avec un intervalle de temps libre pouvant être de quelques jours. Le risque de survenue est accru en cas d'insuffisance hépatique, d'hypokaliémie, d'hypoxie et de malnutrition [19] [33].

Elle implique à la fois la myélinolyse centro-pontique mais également des démyélinisations extrapontiques [33].

La myélinolyse centro-pontique a été décrite pour la première fois par Adams et coll. en 1959 chez les patients alcooliques et malnutris [32].

Cliniquement, elle s'exprime au travers de troubles de la conscience, des convulsions, une dysarthrie, un mutisme akinétique, une dyspnée pouvant aller jusqu'à l'hypoventoventilation, une hypotension, une paralysie pseudobulbaire, un «locking syndrom» ou pour les cas les plus graves un coma ou un décès [19] [31].

Son diagnostic se fait également grâce à l'imagerie notamment l'IRM cérébrale, où on peut retrouver des hypersignaux T2 et FLAIR, hyposignaux T1 en regard du ventre de la protubérance généralement associés à des lésions extrapontines [31].

2.4 Traitements des hyponatrémies

2.4.1 A la phase aigue

2.4.1.1 Vitesse de correction

La vitesse de correction ne doit pas être trop rapide afin de prévenir la survenue d'une démyélination osmotique.

Dans les premières heures, le traitement mis en place va déprendre de la symptomatologique, qu'il s'agisse d'une hyponatrémie aigue ou chronique [39].

- Symptomatologie sévère ou modérée

La prise en charge initiale aux urgences a pour but d'augmenter la natrémie de 5 mmol/L dans la première heure ou d'améliorer la symptomatologie [33] [39].

Il est recommandé une correction de 6 à 8 mmol/l/24h pour les patients ayant un risque faible de syndrome de démyélinisation et 4 à 6 mmol/l/24h pour ceux ayant un risque élevé [17].

- Symptomatologie bénigne ou asymptomatique, le traitement se base en premier lieu sur celui de la cause. Passée la première heure de prise en charge, qu'il s'agisse d'hyponatrémies aigues ou chroniques, les limites à ne pas dépasser sont de 8mmol/l toutes les 24h pour les patients à haut risque, 10 à 12mmol/l par 24h et 18mmol/l en 48h pour les patients à risque normal d'un syndrome de démyélinisation [17] [33]. Dans tous les cas, le traitement sera arrêté dès que la natrémie atteint 130mmol/l [19] [39].

La formule d'Edelman qui estime l'effet d'une perfusion d'un litre sur la natrémie permet aux cliniciens une approche plus quantitative du traitement par perfusion de sérum salé :

$$\Delta[Na]s = ([Na + K]inf^{**} - [Na]s) / (TBW^{*}+1)$$

** TBW= Total Body Water*
***Inf= Infusé*

2.4.1.2 Sérum salé hypertonique

Il s'agit du traitement en urgence des hyponatrémies à symptomatologie sévère ou modérée. Il permet un apport rapide en osmoles dans le milieu extracellulaire, la sortie d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire et la diminution d'un œdème cérébral.

Les recommandations préconisent une perfusion NACL 3% 150ml sur 20 min à répéter jusqu'à augmentation de la natrémie de 5mmol/l ou l'amélioration de la symptomatologie tout en réalisant un monitoring de la natrémie [39].

2.4.1.3 Correction de la kaliémie

D'après une formule dérivée de celle d'Eldeman, 1 mmol/l de potassium échangeable (extracellulaire et intracellulaire) influence autant qu'1 mmol/l de sodium échangeable.

$$[Na]s = [Na + K]\ e^{**} / TBW^{*}$$

**TBW= Total Body Water*
*** e= Echangeable*

La correction d'une hypokaliémie doit être prudente. Le potassium est un ion échangeable avec le sodium intracellulaire. Ainsi une supplémentation potassique (ion intracellulaire) va entrainer un mouvement du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire de sodium et augmenter la natrémie sans apports sodiques. Il peut être administré par voie orale, veineuse ou les deux.

2.4.2 Traitements selon les étiologies

2.4.2.1 le SIAD

- <u>Perfusion de sérum salé hypertonique</u>

Une perfusion initiale de sérum salé hypertonique est justifiée dans le traitement aigu des hyponatrémies symptomatiques. La quantité à perfuser peut être estimée en multipliant le poids du patient par l'augmentation estimée de la natrémie en mmol/l/h.

- Le furosémide

Ce diurétique peut être utilisé en intraveineux à une posologie de 20 à 40mg pour la prévention des œdèmes pulmonaires lors d'une correction rapide d'une hyponatrémie à symptomatologie sévère, c'est-à-dire en cas de signe d'engagement cérébral [17].

- La restriction hydrique

La restriction hydrique est le traitement de référence du SIAD. Puisque dans ce syndrome il existe une augmentation de la volémie du milieu extracellulaire, la diminution des apports hydriques sous toutes leurs formes est un traitement physiopathologiquement adapté. Elle est en générale de 500ml/j inférieure à la diurèse des 24h ou 800ml/24h [17] [33].

L'échec de la restriction hydrique est rare mais il existe des facteurs prédictifs de cet échec [17]:

- osmolalité urinaire élevée (> 500mOsm/kg H2O)
- augmentation de la natrémie inférieure à 2mmol/l dans les premières 24h de restriction hydrique
- somme du sodium et potassium urinaire supérieure à la natrémie
- volume urinaire inférieur à 1500ml par jour.

- L'urée

L'objectif principal d'un traitement par urée est la correction de l'hypo-osmolalité. L'augmentation de l'urée plasmatique permet une sortie d'eau intracellulaire et donc une diminution de l'œdème cérébral. Elle permet également l'augmentation de la diurèse en eau libre puisque l'urée diffusant librement au travers du néphron, son élimination nécessite une excrétion d'eau [34] [36].

La posologie varie entre 15 à 60g par jour avec une titration hebdomadaire possible de 15g. Elle peut être administrée dans du jus d'orange ou autre boisson sucrée afin d'en masquer le

gout. Un avantage à ce traitement est qu'il n'est pas néphrotoxique. De plus, son efficacité dans la correction des hyponatrémies semble similaire à celle des vaptans soit 4 mmol/l le premier jour et 8mmol/l en moyenne. Elle peut être co-administrée par sonde nasogastrique à du sérum salé isotonique dans les hyponatrémies modérées à sévères [35].

Enfin, il a été démontré sur les animaux que l'urée aurait un effet de protection contre le syndrome de démyélination osmotique [36].

- La déméclocycline inhibe les effets de l'ADH en étant la source d'une forme de diabète insipide (diminution de l'osmolalité urinaire même en présence d'un haut taux d'ADH). Elle est indiquée en seconde intention après l'échec de la restriction hydrique. Elle est administrée par doses multiples d'une posologie allant de 300 à 1200 mg/j avec un délai de réponse allant de 3 à 6 jours.

Ce traitement a pour effets secondaires une azotémie réversible, une néphrotoxicité surtout chez les patients cirrhotiques et une photosensibilité qui en font un traitement de seconde intention [17].

- Les vaptans sont au nombre de quatre : le conivaptan (antagoniste V1aR et V2R), le lixivaptan, le satavaptan et le tolvaptan (antagonistes V2R sélectifs).

Les antagonistes aux récepteurs V2 entrainent une augmentation de la diurèse en eau libre, la diminution de l'osmolalité urinaire et une diminution de la natriurèse; ils ont quantitativement mais non qualitativement le même effet que les diurétiques. D'où le terme «d'aquarétiques» employé pour nommer ces substances.

Les effets du tolvaptan ont été étudiés dans les études SALT 1 (Amérique du Nord) et SALT 2 (Europe).

Ces traitements ne sont pas ceux de l'hyponatrémie avec symptomatologie sévère en situation d'urgence vitale [33] et leur efficacité est similaire à l'urée dans le traitement de ce

trouble électrolytique ainsi qu'une tolérance clinique comparable et un très faible taux de surcorrection pour ces deux traitements (entre 6 à 10%) [37].

2.4.2.2 CSWS

Puisque le CSWS se caractérise par une hyponatrémie de déplétion chez des patients hypovolémiques, le traitement de première intention est l'administration de sérum salé hypertonique pour expansion volémique et correction de l'hyponatrémie, suivi d'une perfusion de sérum isotonique pour le maintien de la volémie associée à une restriction hydrique prudente (la distinction entre SIAD et CSWS pouvant être compliquée) [17].

Une supplémentation orale par un régime hyper sodé et par comprimés peut être envisagée pour certains patients [3] [17]

2.4.2.3 Syndrome de démyélinisation osmotique.

Le traitement du syndrome de démyélinisation osmotique est avant tout préventif. Il est nécessaire en premier lieu de repérer les patients à hauts risques, c'est-à-dire présentant une hyponatrémie ≤ 120mmol/l depuis ≥48h, une hépatopathie, un alcoolisme chronique, une hypokaliémie, une malnutrition et une natrémie ≤105mmol/l. Pour ces patients, la vitesse de correction est limitée entre 4 et 6 mmol/l/24h [17] [19].

Des études ont été menées sur l'administration préventive de dexaméthasone à une posologie de 4mg toutes les 6 heures, pouvant être un traitement à effet protecteur sur la barrière hémato-encéphalique chez les animaux, mais non vérifié chez les êtres humains [17].

Afin de décroitre la natrémie en cas de surcorrection, il est possible d'administrer du sérum glucosé 5% IV 3ml/kg sur 1 heure ou per os afin de remplacer les pertes hydriques, ainsi que de la desmopressine, 2 à 4 µg IV, mais données non validées par les études et non recommandées pour l'instant [33]

2.4.2.4 Pertes digestives

La perfusion de sérum salé isotonique est le traitement de référence. En cas de vomissements, si une hypokaliémie et une alcalose métabolique y sont associées, une supplémentation en chlorure de potassium doit être entreprise. Puisque le potassium est échangeable avec le sodium intracellulaire, sa correction doit être prise en compte et son influence sur la correction sodique prédite grâce à la formule sus citée. En cas de diarrhées et d'acidose, une supplémentation en chlorure de sodium et bicarbonate de sodium doit être entreprise.

2.4.2.5 Diurétiques

Le traitement principal d'une hyponatrémie secondaire à la prise de diurétiques est la réplétion par du sérum salé isotonique voir du sérum salé hypertonique en cas de symptomatologie sévère. En cas d'hypokaliémie, une supplémentation prudente peut être réalisée.

2.4.2.6 Insuffisance surrénalienne primaire et secondaire

Toute hyponatrémie euvolémique doit être considérée comme une insuffisance surrénalienne aigue secondaire jusqu'à preuve du contraire. En cas de déficit en glucocorticoïde, l'hyponatrémie est aigue avec en général une symptomatologie sévère. Le traitement de première intention est l'injection d'hydrocortisone par voie parentérale toutes les 8 heures jusqu'à la réalisation d'explorations confirmant ou non le déficit [17].

En cas de déficit en minéralocorticoïde, l'hyponatrémie est en général chronique. Une supplémentation en sérum salé isotonique est indiquée en première intention. Tout patient présentant un déficit en minéralocorticoïde doit être suspect d'un déficit en glucocorticoïde et nécessite une administration en urgence d'hydrocortisone.

2.4.2.7 Hypothyroïdie

Le traitement de première intention est la supplémentation hormonale plus ou moins associée à une restriction hydrique modérée.

2.4.2.8 L'EAH

Le traitement de l'EAH est en premier lieu préventif. Un protocole sur la supplémentation hydrique durant un effort physique prolongé est disponible [38]. Il est nécessaire de boire dès la sensation de soif et lorsque la diurèse est inférieure à 800ml/h.

L'hyponatrémie est ici aigue et la symptomatologie d'installation rapide. En cas de symptomatologie sévère ou d'hyponatrémie ≤ 125mmol/l, le traitement en urgence est la perfusion de sérum salé hypertonique avec des objectifs similaires à ceux énoncés précédemment.

Si patients asymptomatiques, puisqu'il existe une euvolémie apparente, ils doivent être traités comme pour un SIAD, c'est-à-dire être mis sous restriction hydrique et sous surveillance clinique.

2.4.2.9 Faibles apports en osmoles et polydipsie

- L'hyponatrémie sur un faible apport en osmoles est simplement corrigée par la réintroduction d'une alimentation adaptée contenant à la fois des électrolytes et des protéines.
- Le traitement de première intention de l'hyponatrémie secondaire à une polydipsie est la limitation des apports hydriques aux taux recommandés pour la population générale. En pratique, cette mesure est compliquée à mettre en place, d'autant plus chez les patients dont le seuil de déclenchement de la soif se fait pour des osmolalités plus basses par hyperstimulation des centres cérébraux de la soif. Souvent le symptôme d'une psychose, la polydipsie peut être contrôlée par la mise sous neuroleptiques chez les patients psychotiques [33].

3. Matériel et méthodes

Notre travail a consisté en une étude descriptive monocentrique sans calcul préalable du nombre de sujets nécessaire. Il a été mené en 2 temps rétrospectifs de septembre à octobre 2018 et de novembre 2018 à février 2019 dans le service des urgences adultes du CHU de Saint-Pierre, île de la Réunion. L'objectif principal de cette étude a été de déterminer si la mise en place d'un protocole d'aide diagnostique et thérapeutique a été bénéfique pour la prise en charge des patients hyponatrémiques modérés et sévères et hypotoniques. L'objectif secondaire de notre travail a été de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques des patients présentant une hyponatrémie aux urgences adultes de Saint-Pierre.

3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le délai de correction de la natrémie jusqu'à 130mmol/l avant et après la mise en place du protocole.

3.2 Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires sont la mortalité hospitalière, le délai de correction de la natrémie jusqu'au seuil de 135mmol/l et la durée du séjour hospitalier.

3.3 Population

Les critères d'inclusion sont:

- patients de 18 ans ou plus,
- admission aux urgences adultes,
- natrémies corrigées inférieures ou égales à 129 mmol/l.

Les critères d'exclusion sont:

- patients présentant une hypervolémie clinique: association de plusieurs critères cliniques d'insuffisance cardiaque, hépato cellulaire, syndrome néphrotique ou

insuffisance rénale aigue comme des crépitants à l'auscultation pulmonaire, œdèmes des membres inférieurs ou des lombes, ascite,

- critères biologiques de cause d'hyponatrémie de dilution: pro BNP augmentés, troponine positive, diminution du TP, hyperazotémie,
- une natrémie corrigée supérieure ou égale à 130 mmol/l,
- le manque de données comme l'absence de glycémie capillaire ou veineuse à l'admission aux urgences, ou une kaliémie au bilan d'entrée hémolysée, l'absence de compte-rendu d'hospitalisation,
- les hyponatrémies hyperosmolaires,
- une hospitalisation < 24heures.

3.4 Elaboration du protocole

Le protocole d'aide diagnostique et de prise en charge thérapeutique a été établi à partir du référentiel européen [39]. Ce protocole a ensuite été validé par les urgentistes et néphrologues de l'hôpital de Saint-Pierre. Une fois ce protocole intégré au logiciel Urqual de prise en charge des patients aux urgences, les urgentistes ont inclus les patients se présentant aux urgences adultes avec une hyponatrémie au bilan d'entrée < 130mmol/l (seuil conforme aux recommandations européennes [39]). Ce protocole apparait directement sur la page de prise en charge du patient et il comporte différentes étapes.

Les premières étapes dans le diagnostic sont le calcul de la natrémie corrigée [annexe3] :

$$[Na]c = [Na]m + 0.3\ x(G(mmol/l) -5)$$

et de l'osmolalité plasmatique effective grâce à la formule

$$OsmoP = 2x\ ([Na]s + [K]s) + G\ (mmol/l)$$

Cette étape nous permet d'exclure les fausses hyponatrémies hyperosmolaires.

En cas de natrémie inférieure ou égale à 129mmol/L hypotonique (OsmoP <275mOsm/kg), l'étape suivante est la détermination de l'état d'hydratation du patient soit l'évaluation du volume extracellulaire afin d'exclure les hyponatrémies de dilution [annexe 4]. La volémie est appréciée grâce à des critères cliniques (poids, pression artérielle, présence d'une hypotension orthostatique, fréquence cardiaque, existence d'un pli cutané, sécheresse des muqueuses), et grâce à des critères biologiques (protidémie, urémie, BNP et hématocrite).

La détermination de l'état d'hydratation était laissée à l'appréciation des cliniciens (praticiens hospitaliers et internes) avec un rappel des critères suscités apparaissant dans le protocole.

A la fin de cette étape, il est alors possible de distinguer les deux grands cadres nosologiques que sont l'hypovolémie et l'euvolémie. Les patients hypervolémiques sont exclus de l'étude à cette étape.

La dernière étape consiste à évaluer la gravité de la présentation clinique du patient afin de déterminer les modalités de la prise en charge thérapeutique et de surveillance clinique ainsi que biologique [annexe 5 et 6].

- Symptomatologie sévère: le patient est confus, présente des troubles de la conscience ou un coma, des vomissements, une détresse respiratoire et des convulsions. Dans ce cas d'urgence vitale, l'objectif de la correction est une augmentation de 5mmol/l de natrémie ou l'amélioration de la symptomatologie neurologique grâce à la perfusion sur 30min de 150ml d'un équivalent hypertonique à répéter sur une heure avec monitoring de la natrémie, de la diurèse et une surveillance clinique rapprochée. A ceci est associé l'arrêt de tout traitement hyponatrémiant. Si les objectifs sont atteints, le relai se fait grâce à la perfusion de sérum salé isotonique pour supplémentation sur 24h et le traitement de la cause si celle-ci est identifiée. Les objectifs de correction sont de 6 à 8 mmol/l pour les patients à faible risque de démyélinisation osmotique et 4 à 6 mmol/l à J1 pour les patients à haut risque, puis 8 mmol/l/24h les jours suivants. Si les objectifs ne sont pas atteints, il est recommandé de

poursuivre la supplémentation par sérum salé hypertonique pour un objectif d'augmentation de 1mmol/h de sodium. Le traitement pourra être arrêté dès lors que la natrémie aura augmentée de 10mmol/l ou qu'elle aura atteint 130mmol/l.

- Symptomatologie modérée: le patient est confus, il peut présenter des céphalées et nausées mais sans vomissement. Il est nécessaire de corriger la natrémie rapidement par une seule perfusion de sérum salé isotonique 1L sur 1 heure. L'objectif étant la correction de 5mmol/l de la natrémie ou l'amélioration des symptômes. Si ces objectifs ne sont pas atteints ou même que la présentation s'aggrave avec diminution de la natrémie, il sera nécessaire de procéder comme pour une présentation sévère.
- Asymptomatique: la prise en charge en urgence consistera simplement à arrêter les traitements hyponatrémiants et en une hydratation par sérum salé isotonique.

3.5 Statistiques

- Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs ou pourcentages, les variables quantitatives en médiane 1^{er} et 3^{eme} quartile.
- Pour les données qualitatives, la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt sera réalisée par le test exact de Fisher. Les comparaisons concernant les variables continues le sont par le test de U Man-Whitney pour les comparaisons de 2 groupes.
- Le seuil de significativité retenu est le classique seuil à 5%. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 11.2® (StataCorp, Texas).

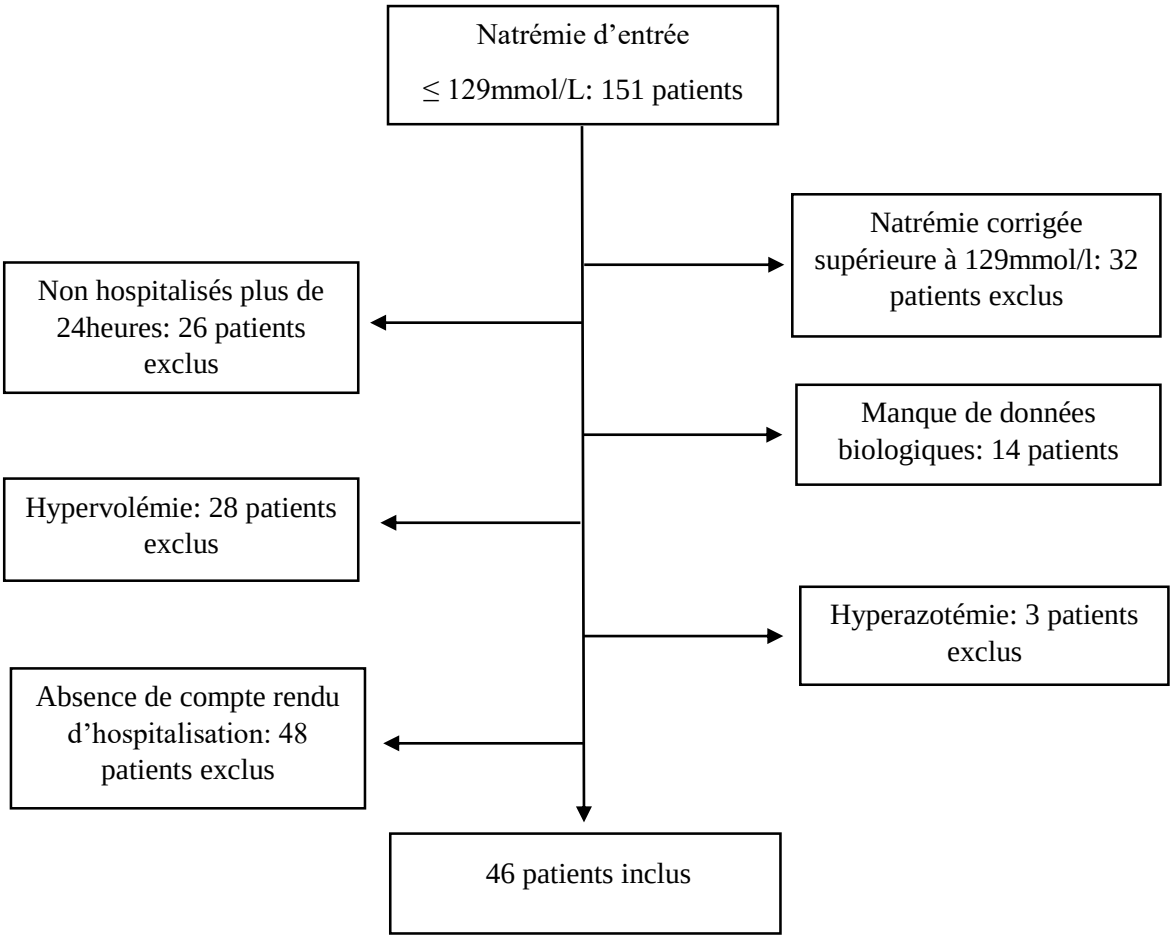
4. Résultats

4.1 Population

4.1.1 Flux de population

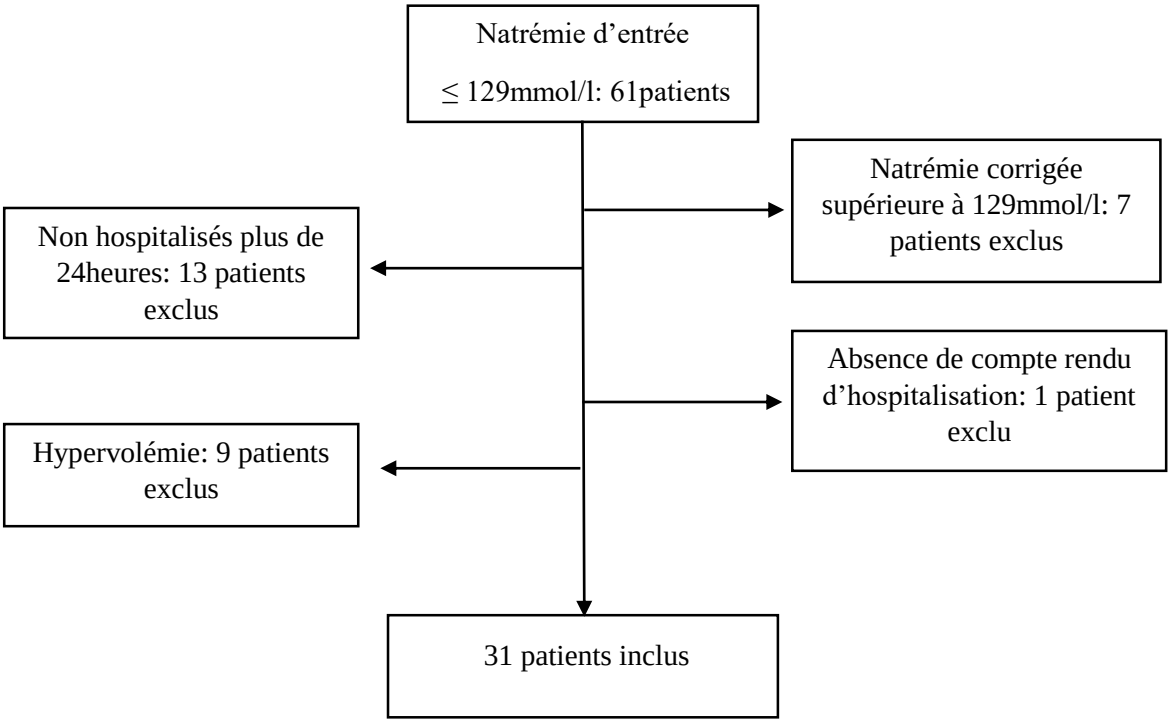
De septembre à octobre 2018, période avant protocole, 151 patients se sont présentés aux urgences avec une natrémie d'entrée inférieure ou égale à 129mmol/l. Parmi eux, 26 patients n'ont pas été hospitalisés plus de 24 heures, 32 avaient une natrémie corrigée supérieure à 129 mmol/l, il manquait des données biologiques pour 14 patients, 28 patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque, hépatique ou un syndrome néphrotique et 3 patients présentaient une hyperazotémie au bilan biologique. Enfin le compte-rendu d'hospitalisation était absent ou incomplet pour 48 patients. Au final pour cette période, 46 patients ont été inclus.

Figure 12 Diagramme des flux pour la période rétrospective.



La seconde période s'est étendue de novembre 2018 à février 2019. Le protocole a été utilisé pour 61 patients se présentant aux urgences adultes de l'hôpital de Saint-Pierre par les urgentistes. Trente patients ont été exclus, 7 avaient une natrémie strictement supérieure à 130 mmol/l à leur admission dont 3 dans un contexte d'hyperglycémie, un n'avait pas de compte rendu d'hospitalisation, 13 n'ont pas été hospitalisés plus de 24 heures et 9 patients présentaient des éléments cliniques ou biologiques d'hyponatrémie de dilution. Finalement, 31 patients ont été retenus pour cette période.

Figure 13 Diagramme des flux pour la période prospective



4.1.2 Description de la population

Tableau 4 Données générales des patients hyponatrémiques. Les valeurs qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane 1er et 3eme quartile.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
Age (ans)	68 [62,5 ; 79,75]	73 [65 ; 87]	0,12	68,5 [57,75 ; 82,25]	71 [54,5 ; 84]	0,85
Sexe			0,36			0,08
Hommes	23 (50%)	12 (39%)		11 (42%)	24 (47%)	
Femmes	23 (50%)	19 (61%)		15 (48%)	27 (53%)	
Natrémie à l'entrée (mmol/L)	123,7 [119,4 ; 127,5]	122.5 [118,25 ; 125]	0,01	127,7 [126,7 ; 128,6]	119,7 [115,3 ; 122,5]	$<10^{-3}$
Natrémie minimum (mmol/L)	122 [118,25; 126,75]	119 [110,5 ; 121,5]	0,002	127 [125,25 ; 127,5]	118 [113,5 ; 121]	$<10^{-3}$
Natrémie maximum (mmol/L)	135 [131,25 ; 137]	134 [130 ; 137]	0,002	137 [134,25 ; 138]	133 [130 ;136]	0,002
Osmolalité d'entrée (mOsm/kg)	261,5 [251,5 ; 269,1]	258,3 [251 ; 270,3]	0,17	270,6 [268,6 ; 271,8]	254,6 [246,8 ; 259,2]	$<10^{-3}$
Classe natrémie			0,048			
Modérée	20 (43%)	6 (19%)				
Sévère	26 (57%)	25 (81%)				
Volémie			0,47			0,25
Hypovolémie	14 (30%)	12 (39%)		6 (23%)	20 (39%)	
Euvolémie	32 (70%)	19 (61%)		20 (77%)	31 (61%)	
Motifs de consultation aux urgences			0,24			0,36
Hyponatrémie	5 (11%)	0 (0%)		0 (0%)	5 (10%)	
Médical	37 (80%)	26 (84%)		22 (85%)	41 (80%)	
Chirurgical	2 (4%)	1 (3%)		2 (8%)	1 (2%)	
Psychiatrique	1 (2%)	2 (6%)		1 (4%)	2 (4%)	
Traumatique	1 (2%)	2 (6%)		1 (4%)	2 (4%)	

- **Age et sexe**

L'âge médian de l'échantillon de notre étude était de 70 [57 ; 84] ans.

L'âge médian pour la première période était de 68 [62,5 ; 79,75] ans contre 73 [65 ; 87] ans pour la seconde période, avec une différence non significative entre les 2 groupes.

Le premier groupe comportait autant d'hommes que de femmes. Cette répartition n'est pas identique dans la seconde période avec 19 femmes (61%). La différence entre groupe n'est significative.

L'âge médian pour les hyponatrémies modérées était de 68,5 [54,75 ; 82,25] ans et de 71 [54,5 ; 84] ans pour les hyponatrémies sévères. Il n'y avait pas de corrélation entre la gravité de l'hyponatrémie et le sexe puisque ces deux groupes comportaient presque autant d'hommes que de femmes (tableau 4).

- **Natrémie et osmolalité**

Pour la période rétrospective, la natrémie médiane d'entrée était de 123,7 [119,4 ; 127,5] mmol/l contre 122,5 [118,25 ; 125] mmol/l après protocole. Dans la majorité des cas, il s'agissait donc d'hyponatrémies sévères (< 125 mmol/l). Elles représentaient 57% (26/46) des patients dans le premier groupe contre 81% (25/31) dans le second, avec une différence significative entre les deux périodes de l'étude (p = 0,048).

La natrémie minimale médiane pour la première période est de 122 [118,25 ; 126,75] mmol/l et 119 [110,5 ; 121,5] mmol/l pour la seconde. La natrémie maximale médiane est de 135 [131,25 ; 137] mmol/l pour la première période et de 134 [130 ; 137] mmol/l pour la seconde. Comme attendue, la différence entre les groupes pour ces données est significative. Les osmolalités pour les deux groupes étaient comparables (tableau 4).

La natrémie médiane d'entrée des hyponatrémies modérées était de 127,7 [126,7 ; 128,6] mmol/l et de 119,7 [115,4 ; 122,5] mmol/l pour les hyponatrémies sévères. Les hyponatrémies

modérées atteindront la valeur minimale médiane de 127 [125,5;127,5] mmol/l contre 118 [113,5 ; 121] mmol/l pour les hyponatrémies sévères. Au final, les natrémies maximales médianes atteintes sont de 137 [134,25 ; 138] mmol/l pour les hyponatrémies modérées et de 133 [130 ; 136] mmol/l pour les hyponatrémies sévères, avec une différence significative entre les deux groupes (p=0,002).

Les hyponatrémies sévères étaient significativement plus hypo-osmolaires que les hyponatrémies modérées avec respectivement une osmolalité d'entrée calculée à 254,6 [246,8 ; 259,2] mOsm/kg contre 270,6 [268,6 ; 271,8] mOsm/kg avec $p<10^{-3}$.

- **Volémie à l'admission aux urgences**

L'état d'hydratation était directement évoqué par l'urgentiste ou déterminé grâce aux données cliniques et biologiques pour chaque période de l'étude. Soixante-dix pour cent (32/46) des patients du groupe avant protocole étaient euvolémiques contre 60% (19/31) des patients du groupe après protocole (tableau 4). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant cette caractéristique.

Les hyponatrémies modérées et sévères sont majoritairement euvolémiques (20/26 (77%) et 31/51 (61%)). Il n'existe pas de différence significative concernant la volémie des patients hyponatrémiques modérés ou sévères.

- **Motif de consultation aux urgences**

Pour les deux périodes de notre étude, les patients étaient majoritairement admis aux urgences pour des motifs médicaux (37/46 (80%) et 26/31 (84%)). Les 5 patients sur 46 (11%) qui se sont présentés aux urgences pendant la première période pour une hyponatrémie étaient des hyponatrémies sévères. Il n'existe pas de différence significative entre nos deux groupes (tableau 4).

On retrouve la même tendance lors de l'analyse des hyponatrémies modérées et sévères avec un motif de consultation médicale majoritaire (22/26 (85%) et 41/51 (80%)). Il n'existe également pas de différence significative entre les groupes.

- **Antécédents**

Les principaux antécédents et comorbidités à l'admission aux urgences de nos patients sont présentés dans le tableau 5.

La prévalence des comorbidités ou maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque chronique, coronaropathie, artériopathie, AVC, etc…) est importante dans notre échantillon. En effet, près d'un tiers des patients présentant une hyponatrémie modérée ou sévère étaient traités pour un diabète, une dyslipidémie ou au moins une maladie cardiovasculaire. Plus de la moitié d'entre eux était traitée plus une HTA (tableau 5).

Plus d'un tiers des patients avait un antécédent d'hyponatrémie aigue, quelques soit le temps de l'étude ou de l'importance de l'hyponatrémie. Cependant, un antécédent d'hyponatrémie chronique était très peu retrouvé dans les comptes-rendus.

Il n'existait aucune différence significative entre ces deux groupes concernant les antécédents, hormis pour l'antécédent de chirurgie dans les 3 mois précédents l'inclusion à l'étude puisque 33% des patients (15/46) du groupe avant protocole avaient subi une opération et aucun patient dans le second ($p<0,05$).

Tableau 5 Principaux antécédents et comorbidités à l'admission aux urgences. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
ATCD CV*	34 (47%)	25 (81%)	0,68	19 (73%)	40 (78%)	0,8
Diabète	17 (37%)	7 (23%)	0,2	9 (35%)	15 (29%)	0,85
HTA	27 (59%)	21 (68%)	0,6	15 (58%)	33 (65%)	0,7
Dyslipidémie	17 (37%)	6 (19%)	0,1	8 (31%)	15 (29%)	1
Maladies cardiovasculaires	13(28%)	12 (39%)	0,3	7 (27%)	18 (35%)	0,63
Hypothyroïdie	3 (7%)	3 (10%)	0,7	2 (8%)	4 (8%)	1
Exogènose active	15 (33%)	8 (26%)	0,6	7 (27%)	16 (31%)	0,9
Hépatopathie chronique	2 (4%)	5 (5%)	1	1 (4%)	3 (6%)	1
Néphropathie	10 (22%)	4 (13%)	0,4	3 (12%)	11 (22%)	0,35
Néoplasie en cours de prise en charge	8 (17%)	2 (6%)	0,3	5 (19%)	5 (10%)	0,3
Affection pulmonaire	6 (13%)	5 (16%)	0,7	2 (8%)	9 (18%)	0,32
SIAD	2 (4%)	1 (3%)	1	1 (4%)	2 (4%)	1
ATCD psychiatriques	7 (15%)	8 (26%)	0,2	3 (12%)	12 (24%)	1
Hyponatrémie aigue	17 (37%)	10 (32%)	0,8	10 (38%)	17 (33%)	0,85
Hyponatrémie chronique	1 (2%)	1 (3%)	1	0 (0%)	2 (4%)	0,55
Chirurgie dans les 3 mois	15 (33%)	0 (0%)	<0,05	9 (35%)	6 (12%)	0,38

*ATCD CV : antécédents cardiovasculaires (cormobidités et maladies cardiovasculaires)

- **Traitements à l'admission aux urgences**

Les principaux traitements à l'admission aux urgences des patients inclus dans notre étude sont présentés dans le tableau 6; les traitements inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont détaillés dans le tableau 7; les traitements par diurétiques dans le tableau 8; les associations anti-hypertensives dans le tableau 9 et les traitements par antidépresseurs dans le tableau 10.

Pour 48% des patients (37/77), le traitement comportait un antagoniste du système rénine-angiotensine (SRAA). Les patients présentant une hyponatrémie sévère à leur entrée aux

urgences sont significativement plus nombreux à prendre un antagoniste du système rénine-angiotensine et des diurétiques à domicile que les patients présentant une hyponatrémie modérée. On retrouve la même tendance concernant la prise d'association de traitements antihypertenseurs (tableau 6). Aucun patient ne prenait un traitement anti inflammatoire non stéroïdien à domicile.

Nous ne disposions d'aucune information sur les antécédents ni le traitement à l'admission pour 2 patients, répartis dans les 2 groupes, l'un venait d'une clinique privée et l'autre de son domicile, hospitalisés par la suite dans un service de chirurgie.

Tableau 6 Principaux traitements à l'admission (n=77). Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Effectif (n=77)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie Modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
Antagonistes SRAA	37 (48%)	19 (41%)	18 (58%)	0,2	11 (52%)	26 (51%)	0,02
Diurétiques	35 (45%)	15 (33%)	16 (52%)	0,15	5 (19%)	26 (51%)	0,015
Amlodipine	13 (17%)	9 (20%)	4 (13%)	0,5	6 (23%)	7 (14%)	0,34
Associations *	15 (19%)	8 (17%)	7 (22,5%)	0,4	4 (15%)	11 (21,5%)	0,02
Antiarythmiques (flécaine et amiodarone)	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	1	0 (0%)	2 (4%)	0,55
Antibiothérapie**	4 (5%)	3 (6,5%)	1 (3%)	0,6	2 (8%)	2 (4%)	0,6
Antidépresseurs	7 (9%)	3 (6,5%)	4 (13%)	0,4	3 (12%)	4 (8%)	0,7
Neuroleptiques	9 (12%)	5 (11%)	4 (13%)	1	3 (12%)	6 (12%)	1
Antiépileptique	13 (17%)	7 (15%)	6 (19%)	0,7	4 (15%)	9 (18%)	1
Benzodiazépines	12 (16%)	6 (13%)	6 (19%)	0,5	2 (8%)	10 (20%)	0,3
Chimiothérapie	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0,5	1 (2%)	1 (4%)	1
IPP	15 (19%)	6 (13%)	9 (29%)	0,1	5 (19%)	10 (20%)	1
AINS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Glicazide	5 (6%)	3 (6,5%)	2 (6,5%)	1	3 (12%)	2 (4%)	1
Lévothyroxine	5 (6%)	3 (6,5%)	2 (6,5%)	1	2 (8%)	3(10%)	1

*Association: combinaison de deux molécules anti-hypertensive (diurétique, antagoniste SRAA ou amlodipine).

** Antibiothérapie: molécules identifiées comme pourvoyeuses d'hyponatrémies (ciprofloxacine, rifabutine, trimétoprime-sulfaméthoxazole).

Parmi les patients sous traitement antagoniste du SRAA, 60% étaient des ARAII et une majorité appartenait au groupe après protocole. Les patients présentant une hyponatrémie sévère étaient significativement plus nombreux sous ARAII que ceux présentant une hyponatrémie modérée (p<0,01). Il n'existe pas une telle différence concernant les traitements par IEC (tableau 7).

Tableau 7 Traitements par IEC et ARAII à l'admission des patients hyponatrémiques. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Effectif (n=37)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
IEC	15 (40%)	7 (15%)	8 (26%)	0,4	5 (19%)	10 (20%)	0.8
ARAII	22 (60%)	12 (26%)	10 (32%)	0,7	2 (7,7%)	20 (39%)	<0.01

La majorité des traitements par diurétiques pris par nos patients à domicile sont des diurétiques thiazidiques; la majorité était sous hydroxychlorothiazide. Le traitement par diurétique de l'anse le plus prescrit était le furosémide (tableau 8).

Tableau 8 Traitements par diurétiques à l'admission des patients hyponatrémiques. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Effectif (n=77)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
Diurétiques de l'anse	8 (10,3%)	5 (11%)	3 (10%)	1	4 (15%)	4 (8%)	0,2
Diurétiques thiazidiques et apparentés	24 (31%)	11 (24%)	13 (42%)	0,13	4 (15%)	20 (39%)	0,06
Epargneur potassique (spironolactone)	3 (4%)	2 (4%)	1 (3%)	1	0 (0%)	3 (6%)	0,55

Au total, près de 2 patients sur 10 (15/77) prenaient une association anti hypertensive au domicile. L'association la plus prise par nos patients était une combinaison entre un diurétique thiazidique et un inhibiteur du SRAA (14% (11/77)) (tableau 9). Les patients présentant une hyponatrémie sévère aux urgences étaient significativement plus nombreux sous association anti hypertensive que ceux présentant une hyponatrémie modérée (4/26 (15%) vs 11/51 (21,5%), p=0,02). Les groupes avant et après protocole étaient comparables.

Tableau 9 Associations thérapeutiques anti hypertensives à l'admission des patients hyponatrémiques. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Effectif (n=77)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
Diurétique thiazidique/ ISRAA	11 (14%)	5 (11%)	6 (19%)	0,7	1 (4%)	10 (20%)	0,08
Diurétique thiazidique/ ICA	1 (1%)	1 (2%)	0	1	1 (4%)	0	0,3
Diurétique de l'anse/ ISRAA	0	0	0	0	0	0	0
Diurétique de l'anse/ ICA	0	0	0	0	0	0	0
ISRAA/ ICA	3 (4%)	2 (4%)	1 (3%)	1	2 (8%)	1 (2%)	0,3
Total	15 (19,5%)	8 (17,5%)	7 (22,5%)	0,4	4 (15,4%)	11 (21,5%)	0,02

La majorité des antidépresseurs pris au domicile par nos patients étaient des ISRS et des IRSNA. Il n'y avait aucune différence entre les groupes avant et après protocole ni même entre les hyponatrémies modérées et sévères (tableau 10).

Tableau 10 Traitements antidépresseurs à l'admission des patients hyponatrémiques. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Effectif (n=77)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
ISRS	4 (5%)	1 (2%)	3 (10%)	0,3	2 (8%)	2 (4%)	0,6
IRSNA	4 (5%)	2 (4%)	2 (6,5%)	1	1 (4%)	3 (6%)	1
Atypiques	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	0,4	0	1 (2%)	1
Tricycliques	0	0	0	0	0	0	0

4.2 Données épidémiologiques

4.2.1 Prévalence

La prévalence totale de l'hyponatrémie aux urgences de l'hôpital de Saint-Pierre est de 1% ; 3,6% avant la mise en place du protocole et 0,3% après cette mise en place. Les hyponatrémies modérées représentaient 0,1% et les hyponatrémies sévères 0,2% des entrées aux urgences pendant la période de l'étude.

4.2.2 Présentation clinique

Les présentations cliniques des patients hyponatrémiques se présentant aux urgences sont rapportées dans le tableau 11.

Il y avait autant de patients asymptomatiques avant et après protocole (22/46 (48%) vs 13/31 (42%)). De plus, ces deux groupes sont comparables en ce qui concerne la gravité de la symptomatologie à l'arrivée aux urgences.

Les hyponatrémies modérées asymptomatiques sont significativement plus nombreuses que les hyponatrémies sévères asymptomatiques (p=0,002). Ces deux groupes sont ensuite comparables concernant les différents degrés de gravité de leur présentation clinique.

Pour la plupart des patients l'imputabilité de l'hyponatrémie dans la symptomatologie à l'entrée des urgences a été difficile à établir. Pour 2 patients, la responsabilité de l'hyponatrémie dans

la présentation clinique ou la survenue d'évènements n'a pas pu être établie. Le premier patient était un homme de 66 ans adressé aux urgences pour fracture de l'extrémité supérieur du fémur droit suite à une chute de mécanisme inconnu survenue au domicile. A son arrivée aux urgences, il présentait une hyponatrémie sévère à 122mmol/l. Le second était un patient de 47 ans adressé aux urgences pour un polytraumatisme suite à une défenestration du 2nd étage de son immeuble. Le patient à son entrée présentait une hyponatrémie à 120mmol/l.

Tableau 11 Présentations cliniques des patients hyponatrémiques à leur arrivée aux urgences. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
Asymptomatique	22 (48%)	13 (42%)	1	18 (69%)	16 (31%)	<0,01
Symptomatologie						
Modérée	13 (28%)	9 (29%)	1	5 (19%)	17 (33%)	0,15
Sévère	10 (22%)	9 (29%)	0,65	3 (12%)	16 (31%)	0,09

4.2.3 Traitements reçus aux urgences.

Les traitements reçus aux urgences sont présentés dans le tableau 12.

Toutes périodes confondues, le traitement le plus administré était l'hydratation IV par du sérum salé isotonique. Après la mise en place du protocole, il y a eu une augmentation de la prescription de sérum salé hypertonique (2/46 (4%) vs 26/31 (19%)) ainsi que du remplissage (4/46 (9%) vs 4/31 (13%)) sans que cela ne soit significatif. Enfin, l'abstention thérapeutique et l'absence de renseignements dans les comptes rendus ont diminuées mais de façon non significative après la mise en place du protocole.

L'arrêt des traitements hyponatrémiants était significativement plus notifié lors de la prise en charge des hyponatrémies sévères que des hyponatrémies modérées (p=0,04). Le traitement majoritairement prescrit, à la fois pour les hyponatrémies modérées et sévères, était une hydratation IV par sérum salé isotonique.

Tableau 12 Traitements mis en place aux urgences. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
Arrêt des traitements hyponatrémiants	5 (11%)	3 (10%)	1	0 (0%)	8 (16%)	0,04
Restriction hydrique	3 (6,5%)	2 (6,5%)	1	0 (0%)	5 (10%)	0,1
Supplémentation PO	2 (4%)	0 (0%)	0,5	0 (0%)	2 (4%)	0,5
Hydratation IV NaCl 0.9%	20 (43%)	17 (55%)	0,45	12 (46%)	25 (49%)	1
NaCl 3%	2 (4%)	6 (19%)	0,05	1 (4%)	7 (14%)	0,25
Remplissage IV	4 (9%)	4 (13%)	0,7	2 (8%)	6 (12%)	0,7
Abstention thérapeutique	12 (26%)	7(22,5%)	0,5	8 (31%)	11 (22%)	0,5
Non renseigné	6 (13%)	0 (0%)	0,07	5 (19%)	1 (2%)	0,01

4.2.4 Etiologies

Le diagnostic étiologique évoqué dans les comptes rendus était retenu. En l'absence de l'évocation du diagnostic, ce dernier a été déterminé en fonction des données cliniques et biologiques. Cependant dans 18% des cas, il a été impossible de déterminer une étiologie (tableau 13).

La mise en place du protocole n'a pas permis de poser significativement plus de diagnostics. Une étiologie est plus souvent retrouvée pour les hyponatrémies sévères que pour les modérées mais sans que cela ne soit significatif.

Pour 12 patients, soit 15,5% de notre effectif total, au moins 2 étiologies avaient été évoquées.

Tableau 13: Fréquence des hyponatrémies dont un diagnostic étiologique a été posé. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
Diagnostic posé	37 (80%)	26 (84%)	0,93	18 (69%)	45 (88%)	0,06
Etiologie non retrouvée	9 (20%)	5 (16%)		8 (31%)	6 (12%)	

La dénutrition, ou un régime pauvre en sel, était la principale étiologie retrouvée dans notre étude car responsable d'un quart des hyponatrémies (figure 14). Pour ces patients, cette étiologie n'était jamais la seule évoquée afin d'expliquer la survenue d'une hyponatrémie. A un terrain de dénutrition ou de régime hyposodé, étaient associés soit une cause iatrogène soit un épisode infectieux récent.

La iatrogénie est l'étiologie pour un tiers de l'effectif total, soit 24 patients. Les deux principaux modes d'action sont le SIAD pour 13% (10/77) des patients et la déshydratation pour 24,5% (19/77) des patients. Les hyponatrémies sévères sont principalement dues à une déshydratation iatrogène, 19% (37/51) des patients alors que cette étiologie n'avait été incriminée dans aucune hyponatrémie modérée ($p<10^3$) (tableau 14).

Figure 14 Diagnostics étiologiques des hyponatrémies, toutes périodes confondues, les données sont exprimées en pourcentage.

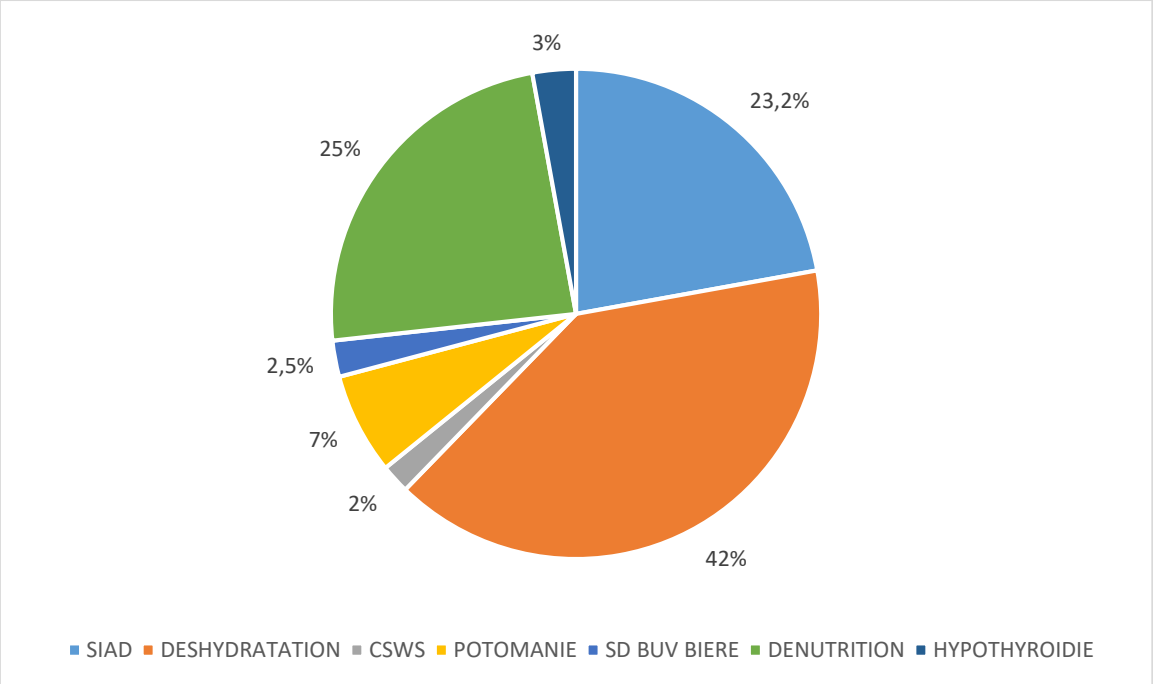


Tableau 14 Diagnostics étiologiques des hyponatrémies admises aux urgences. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
SIAD	8 (17,4%)	9 (29%)	0,3	4 (15,4%)	13 (25,5%)	0,4
Iatrogène	5 (11%)	5 (16%)	0,5	1 (4%)	9 (18%)	0,15
Infectieux	1 (2%)	2 (6,5%)	0,6	1 (4%)	2 (4%)	1
Autre	2 (4%)	2 (6,5%)	1	2 (7,7%)	2 (4%)	0,6
CSWS	1 (2%)	0 (0%)	1	0 (0%)	1 (2%)	1
Déshydratation	18 (39%)	14 (45%)	0,6	7 (27%)	25 (49%)	0,08
Iatrogène	10 (22%)	9 (29%)	0,65	0 (0%)	19 (37%)	$<10^3$
Infectieuse	6 (13%)	3 (9,6%)	0,7	5 (19%)	4 (8%)	0,13
Autre	3 (6,5%)	2 (6.5%)	1	2 (8%)	3 (6%)	1
Potomanie	2 (4%)	3 (10%)	0,39	0 (0%)	5 (9,8%)	0,16
Syndrome des buveurs de bière	1 (2%)	1 (3%)	1	0 (0%)	2 (4%)	0,55
Dénutrition	10 (22%)	9 (29%)	1	8 (31%)	11 (22%)	0,5
Hypothyroïdie	0 (0%)	1 (3%)	0,4	0 (0%)	1 (2%)	1

Les traitements directement imputés sont présentés dans le tableau 15. Les diurétiques ont été identifiés comme responsables de plus de 7 hyponatrémies iatrogènes sur 10. Viennent par ordre de fréquence: l'hydroxychlorothiazide 39% des causes iatrogènes (7 patients) et le furosémide, 25% des causes iatrogènes (6 patients). Viennent ensuite les ARAII, l'indapamide, l'oxcarbazépine et les IEC mais dans de moindres mesures. Le plus souvent une poly médication était responsable de l'apparition de l'hyponatrémie.

Tableau 15 Traitements identifiés comme cause d'hyponatrémie. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=12)	Après protocole (n=12)	p	Hyponatrémies modérées (n=1)	Hyponatrémies sévères (n=23)	p
Diurétiques	9 (75%)	8 (66,5%)	1	0 (0%)	17 (74%)	0,3
Hydroxychlorothizide	4 (33%)	3 (25%)		0 (0%)	7 (30%)	
Chlorthalidone	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
Indamapide	1 (8%)	1 (8%)		0 (0%)	2 (8,5%)	
Furosémide	3 (25%)	3 (25%)		0 (0%)	6 (26%)	
Bumétamide	1 (8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (4%)	
Système nerveux central	2 (16,5%)	3 (25%)	1	1 (100%)	4 (17%)	0,2
Oxcarbazépine	2 (16,5%)	0 (0%)		1 (100%)	1 (4%)	
Rispéridone	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
Prégabaline	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
Sertraline	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
ARAII	2 (16,5%)	1 (8%)	1	0 (0%)	3 (13%)	1
Irbesartan	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
Losartan	1 (8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (4%)	
Telmisartan	1 (8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (4%)	
IEC	1(8%)	1 (8%)	1	0 (0%)	2 (8,5%)	1
Ramipril	1(8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (4%)	
Périndopril	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
IPP	0 (0%)	1 (8%)	1	0 (0%)	1 (4%)	1
Ezoméprazole	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	
Divers	0 (0%)	1 (8%)	1	0 (0%)	1 (4%)	1
Atovaquone-Proguanile	0 (0%)	1 (8%)		0 (0%)	1 (4%)	

4.3 Critère de jugement principal

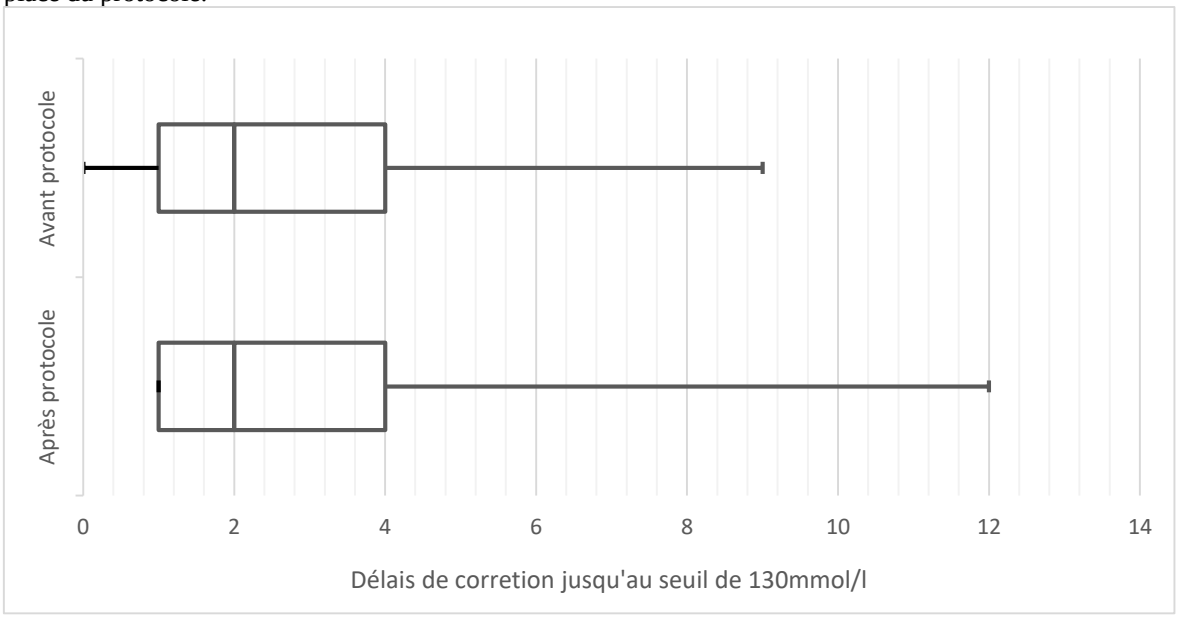
Pour 13% (6/46) des patients dans le groupe avant protocole et 23% (7/31) des patients dans le groupe après protocole, ce seuil de correction n'a pas été atteint (tableau 16). Toute période confondue, presque toutes les hyponatrémies modérées (25/26 (96%)) ont atteint le seuil de 130mmol/l contre 39 patients (76%) pour le groupe des hyponatrémies sévères (p=0,04).

Tableau 16 Corrections et non corrections jusqu'au seuil de 130mmol/l pendant hospitalisation. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p =	Hyponatrémie modérée (n=26)	Hyponatrémie sévère (n=51)	p=
Correction pendant hospitalisation	40 (87%)	24 (77%)	0,35	25 (96%)	39 (76%)	0,04
Absence de correction	6 (13%)	7 (23%)		1 (4%)	12 (24%)	

Les délais de correction médian jusqu'au seuil de 130mmol/l avant et après le protocole étaient de 2 [1 ; 4] jours. Seules les minimales et les maximales variaient. (Figure 15).

Figure 15 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l avant et après la mise en place du protocole.

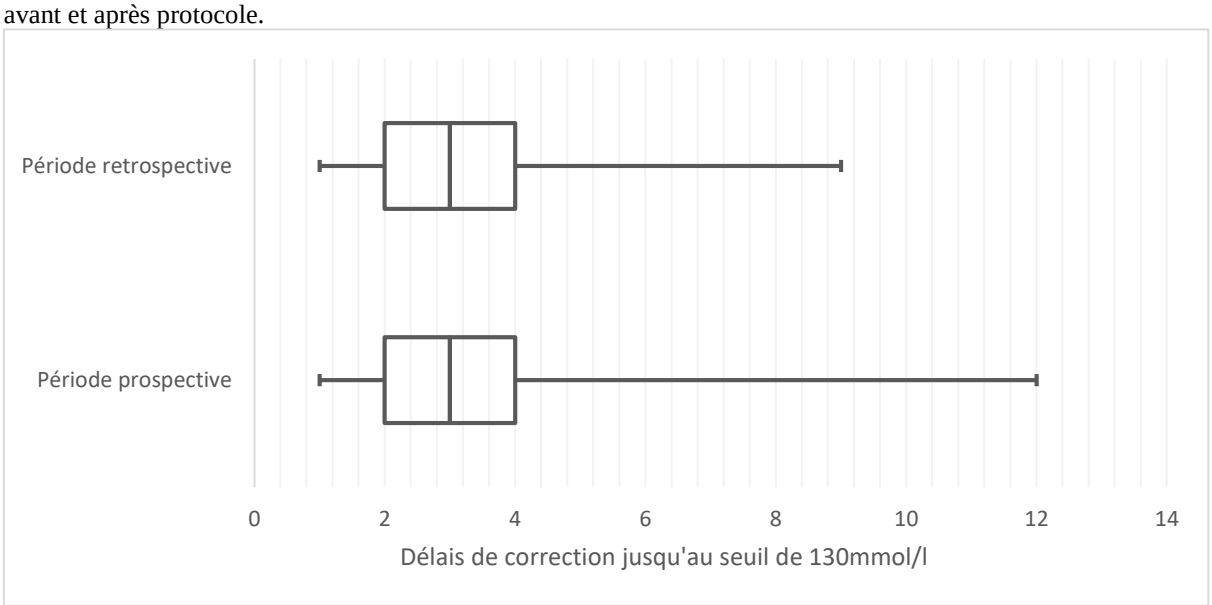


Le délai médian de correction des hyponatrémies modérées avant protocole était de 2 [1 ; 2] jours contre 1 [1 ; 1,75] jour après le protocole avec une différence non significative pour ce groupe de patients (p=0,5) (figure 16).

Figure 16 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l des hyponatrémies modérées avant et après protocole.

Les délais médian de correction des hyponatrémies sévères avant et après la mise en place du protocole étaient de 3 [2 ; 4] jours. Seuls les maximums varient, puisqu'il est de 9 jours avant protocole contre 12 après (figure 17).

Figure 17 Boîte à moustache pour le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l des hyponatrémies sévères avant et après protocole.



4.4 Critères de jugement secondaires.

4.4.1 Délai de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l.

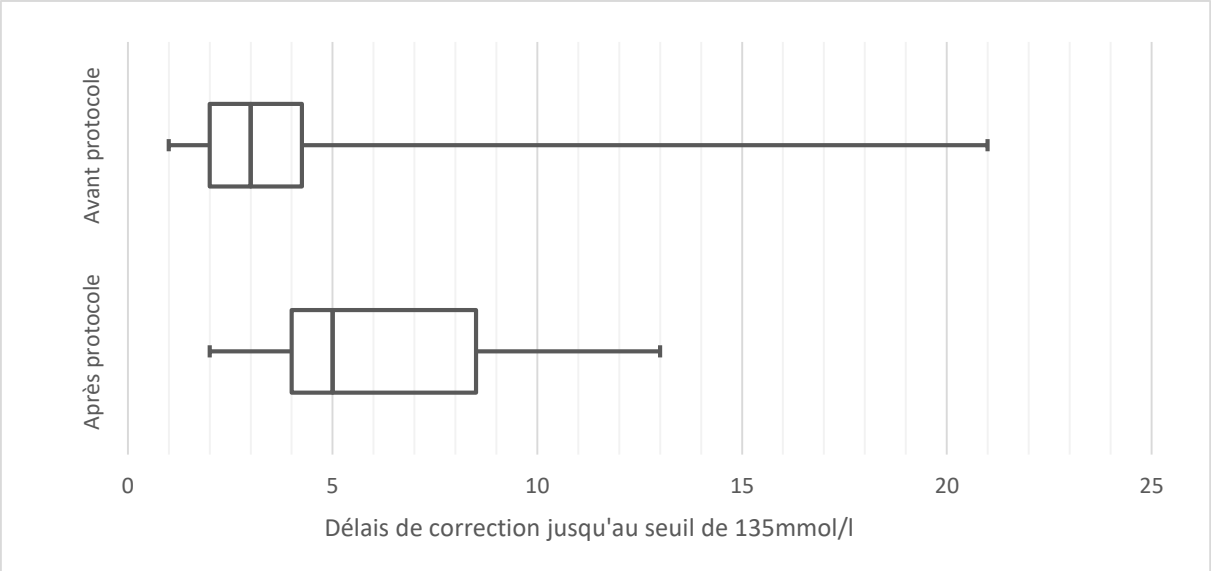
Avant la mise en place du protocole, la majorité des patients (26/46) ont pu atteindre le seuil de 135mmol/l contre 38% (12/31) après protocole. Soixante-treize pour cent des hyponatrémies modérées soit 19 patients ont été corrigées jusqu'au seuil de 135mmol/l contre 35% (18/51) des hyponatrémies sévères (p<0,01) (tableau 17).

Tableau 17 Fréquences des corrections et non corrections jusqu'au seuil de 135mmol/l de l'hyponatrémie. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p
Correction pendant hospitalisation	26 (56%)	12 (38%)	0,2	19 (73%)	18 (35%)	<0,01
Absence de correction	20 (34%)	19 (62%)		7 (27%)	33 (65%)	

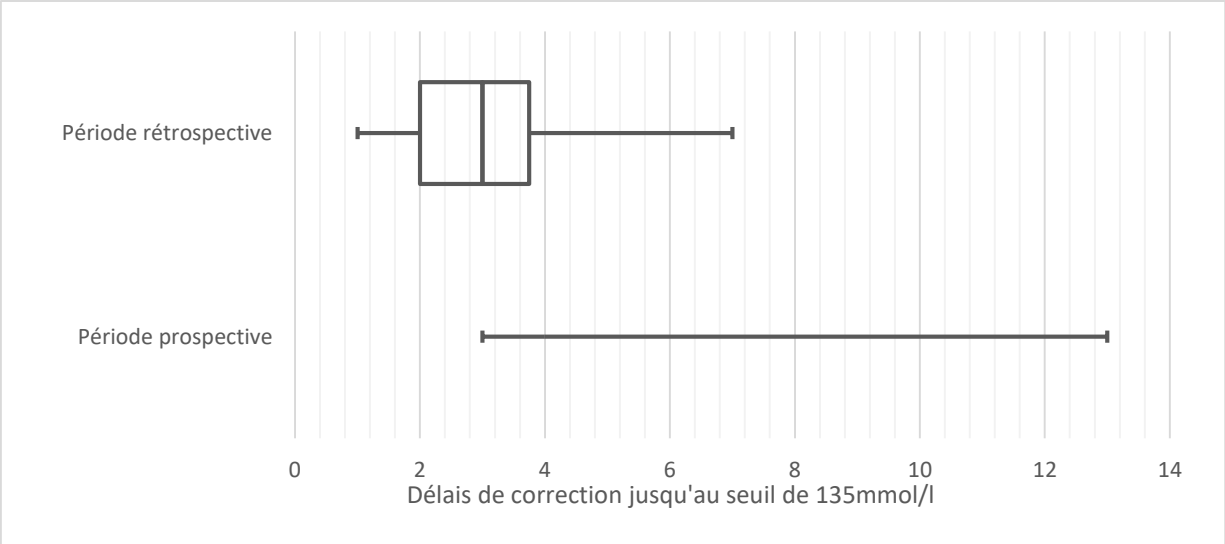
Le délai de correction médian jusqu'au seuil de 135mmol/l avant le protocole était de 3 [2 ; 4,25] jours. Le délai de correction médian après le protocole était de 5 [4 ; 8,5] jours. La différence entre ces deux groupes est significative (p=0,02) (figure 18).

Figure 18 Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l avant et après la mise en place du protocole.



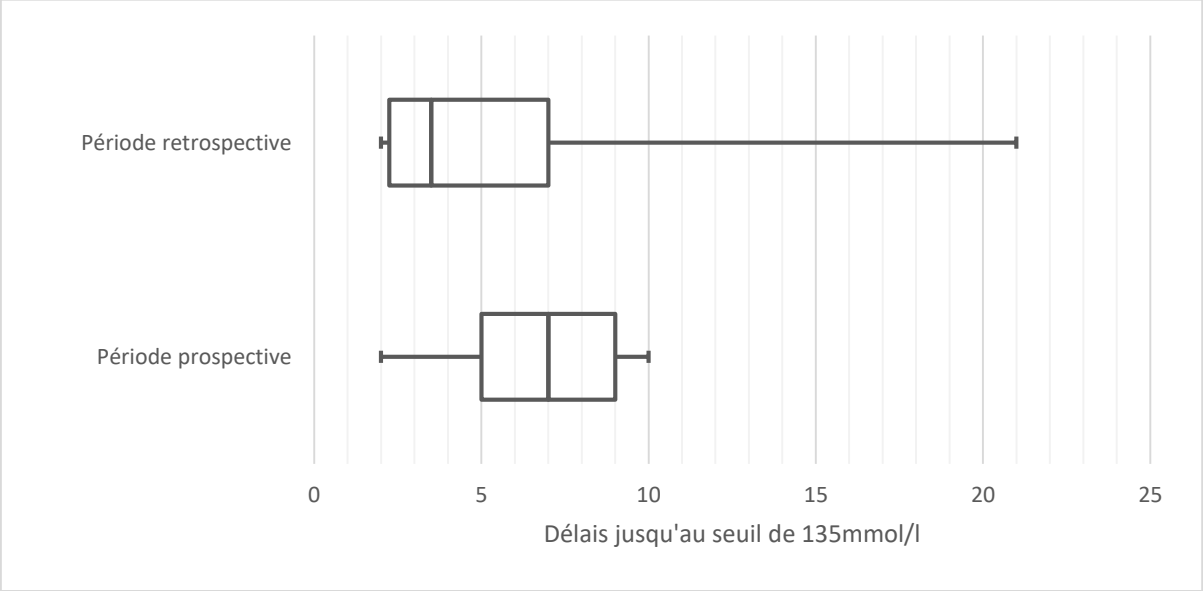
Le délai de correction médian jusqu'au seuil de 135mmol/l pour les hyponatrémies modérées avant le protocole est de 3 [2 ; 3,75] jours contre 4 [4 ; 4] jours après la mise en place du protocole avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,09) (figure 19).

Figure 19: Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l pour les hyponatrémies modérées avant et après protocole.



Le délai de correction médian pour les hyponatrémies sévères avant la mise en place du protocole est de 3,5 [2,25 ; 7] jours contre 7 [5 ; 9] jours après la mise en place du protocole. La différence entre ces deux groupes n'est pas significative (p=0,35) (figure 20)

.**Figure 20** Boîte à moustache pour les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l pour les hyponatrémies sévères avant et après protocole.



4.4.2 Durée du séjour hospitalier

Toute période confondue, la durée médiane d'hospitalisation est de 7 [4 ; 10] jours : 6 [4 ; 9] jours avant la mise en place du protocole et 7 [3,5 ; 11,5] jours après celle-ci. La différence entre nos deux groupes n'est pas significative (p=0,8) (figure 21).

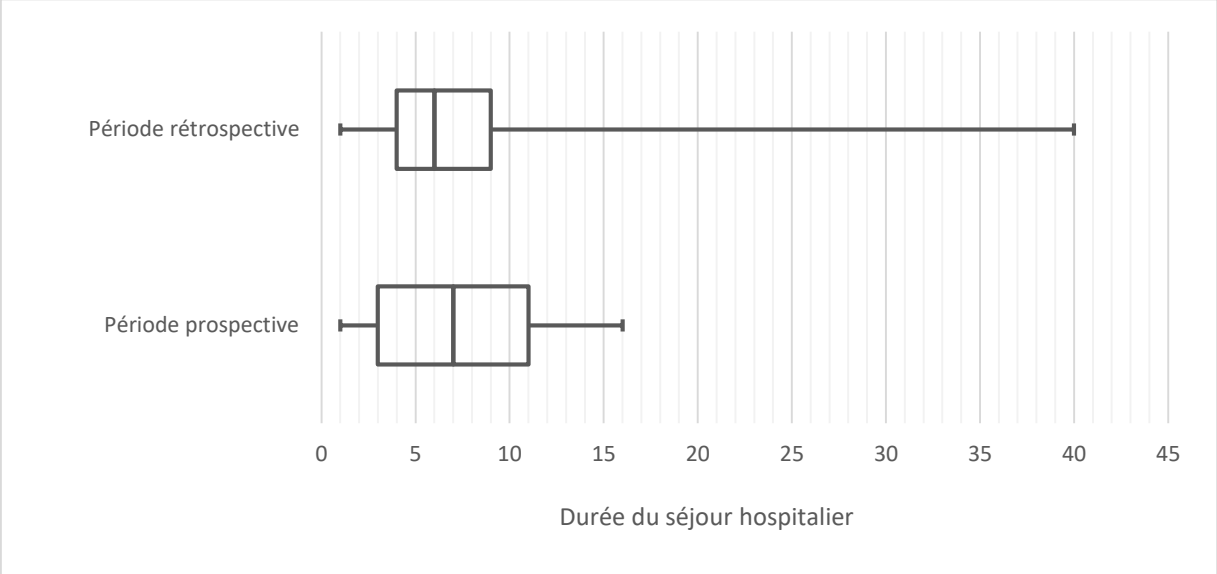
Figure 21 Boîte à moustache pour la durée d'hospitalisation avant et après protocole.

Pour les hyponatrémies modérées, cette durée était de 6 [5 ; 10] jours pour la période rétrospective et de 8 [4,45 ; 12,75] jours pour la période prospective (p=0,65) (figure 22).

Figure 22 Boîte à moustache de la durée d'hospitalisation des hyponatrémies modérées avant et après mise en place du protocole.

Pour les hyponatrémies sévères, la durée d'hospitalisation médiane était de 6 [4 ; 9] jours avant la mise en place du protocole et de 7 [3 ; 11] jours après (p=0,9) (figure 23).

Figure 23 Boîte à moustache de la durée du séjour hospitalier pour les hyponatrémies sévères avant et après mise en place du protocole.



Après leur admission aux urgences, les patients étaient orientés majoritairement dans les services de médecine (63/77 (82%)) puis en unité de soins intensifs et en réanimation (18/77 (23%)) (tableau 18).

Les hyponatrémies sévères étaient majoritairement adressées dans les services de soins continus et en réanimation (31%).

Enfin, le nombre médian de contrôles de la natrémie était de 0,85 [0,25 ; 5,5] bilan par jour, 0,8 [0,25 ; 5,5] bilan par jour avant et 1 [0,25 ; 5] bilan par jour après la mise en place du protocole.

Tableau 18 Unité d'hospitalisation et durée du séjour hospitalier. Les données qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Total (n=77)	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
Unité d' hospitalisation				
Médecine	63(82%)	23 (88,5%)	40 (78,5%)	0,35
Chirurgie	4 (5%)	1 (4%)	3 (6%)	1
Psychiatrie	0	0	0	
USC/Réa	18 (23%)	2 (7,5%)	16 (31%)	<0,01

4.4.3 Mortalité et devenir post hospitalier.

La mortalité hospitalière des patients hyponatrémiques pendant toute la période de l'étude était de 10% (8 patients). La mortalité pendant la période avant protocole était de 13% (6 patients), 5 patients hyponatrémiques sévères et une hyponatrémie modérée. Elle était de 6,5% (2 patients hyponatrémiques sévères) pendant la période après protocole. Le nombre de décès diminuait après application du protocole mais pas de façon significative (p=0,46). Dans l'analyse en sous-groupe, il n'existait également pas de différence significative pour les hyponatrémies modérées et sévères avant et après mise en place du protocole.

D'autre part, près d'un quart des patients de notre étude ont consulté de nouveau les urgences ou ont été ré hospitalisés dans les 3 mois suivants leur sortie d'hospitalisation (tableau 19).

Tableau 19 Mortalité et évolution post-hospitalière des patients hyponatrémiques avant et après protocole. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Total (n=77)	Avant protocole (n=46)	Après protocole (n=31)	p=
Décès pendant hospitalisation	8 (10%)	6 (13%)	2 (6,5%)	0,45
Nouvelle consultation aux urgences	18 (23%)	12 (26%)	6 (19%)	0,7
Ré hospitalisation	19 (25%)	13 (38%)	6 (19%)	0,4
Hyponatrémie	3 (4%)	2 (4%)	1 (3%)	1
Autre	16 (21%)	11 (24%)	5 (16%)	0,6
Pas de nouveau passage hospitalier	32 (41,5%)	15 (32,5%)	17 (55%)	0,06

La mortalité hospitalière des hyponatrémies sévères est de 14% (7 patients) contre 4% (1 patient) pour les hyponatrémies modérées. Plus d'un tiers des hyponatrémies modérées a reconsulté aux urgences et a été ré hospitalisé, effectif significativement plus important que pour les hyponatrémies sévères (tableau 20).

Tableau 20 Evolution post-hospitalière des hyponatrémies modérées et sévères. Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

	Hyponatrémies modérées (n=26)	Hyponatrémies sévères (n=51)	p=
Décès pendant hospitalisation	1 (4%)	7 (14%)	0,25
Nouvelle consultation aux urgences	8 (31%)	10 (20%)	0,4
Ré hospitalisation	10 (38%)	10 (20%)	0,1
Hyponatrémie	1 (4%)	3 (6%)	1
Autre	9 (35%)	7 (14%)	0,04
Pas de nouveau passage hospitalier	7 (27%)	24 (47%)	0,1

5 .Discussion

5.1 Préambule

L'hyponatrémie est le trouble électrolytique le plus communément rencontré dans la pratique médicale. Il est associé à une multitude d'étiologies pouvant rendre la démarche diagnostique et aussi thérapeutique compliquée. Tous ces paramètres en font souvent un trouble effrayant pour le praticien. De plus, sa présentation clinique aussi multiple que banale, souvent confondue avec d'autres pathologies, en fait un trouble électrolytique souvent sous-estimé.

Notre étude s'est déroulée pendant 6 mois aux urgences de l'hôpital de Saint-Pierre à l'île de la Réunion et a permis d'inclure 77 patients.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des hyponatrémies modérées et sévères, normo et hypovolémiques, hypotoniques, se présentant aux urgences en comparant les délais de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l (critère de jugement principal). Dans un second temps, nous avons également comparé les délais de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l, les durées de séjour hospitalier ainsi que la mortalité (critères de jugement secondaires). L'objectif secondaire était de dégager des tendances épidémiologiques de ce trouble électrolytique à l'île de la Réunion. Enfin, ce travail avait comme autre objectif de sensibiliser les professionnels de santé à l'hyponatrémie.

5.2 Données épidémiologiques

5.2.1 La population réunionnaise

En 2014, nous étions 843 300 personnes à vivre sur cette île de 2512 km^2. L'île de la Réunion est riche par la variété de sa culture, la mixité de sa population aux origines multi-ethniques. Cette population très métissée a été façonnée au cours de l'histoire grâce à différents flux migratoires: des blancs venus de France, des esclaves originaires d'Afrique sub-saharienne et de Madagascar. A l'abolition de l'esclavage en 1848, une main d'œuvre essentiellement

asiatique, originaire d'Inde et plus tard de Chine est venue s'installer dans l'île. Aujourd'hui, les moins de 20 ans représentent environ 33% de la population totale, les 20 à 59 ans un peu plus de 50% et les 60 ans et plus 17% de la population.

Cette population est aujourd'hui marquée par une prévalence des maladies cardiovasculaires et des comorbidités cardiaques plus élevées qu'en métropole [11]. En effet, les maladies cardiovasculaires touchaient 22 600 patients à la Réunion en 2014, soit 2,6% de la population avec 3 300 nouvelles ALD chaque année. La mortalité due à ces pathologies était deux fois plus élevée à la Réunion qu'en métropole.

En 2014, la prévalence du diabète à la Réunion est la plus élevée de France avec 9,8% de la population réunionnaise en ALD. L'hypertension artérielle toucherait près de 2 Réunionnais sur 10 et serait la cause de 700 décès par an.

C'est donc au sein de cette population que nous avons mené notre étude sur l'hyponatrémie.

5.2.2 Population de notre étude

Dans cette étude, nous avons décidé de nous concentrer sur les hyponatrémies inférieures ou égales à 129mmol/l, hypotoniques en excluant les hyponatrémies de dilution et hyperosmolaires.

Les groupes de notre étude sont comparables pour toutes les caractéristiques générales sauf pour le nombre de patients inclus dans la seconde partie avec une plus grande proportion d'hyponatrémies sévères, représentant un biais de recrutement.

Les premiers résultats de notre travail nous permettent de dresser un portrait des patients hyponatrémiques : sujets âgés, poly-pathologiques, à forte prévalence de pathologies cardiovasculaires, poly médicalisés et ayant déjà un antécédent d'hyponatrémie.

Tout d'abord, les patients hyponatrémiques sont issus de la population gériatrique. En effet, l'âge médian dans notre étude est de 70 [57 ; 84] ans, 69,5 [57,75 ; 82,25] ans pour les hyponatrémies modérées et 73 [54,5 ; 84] ans pour les hyponatrémies sévères. Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans la littérature. En effet, dans la plupart des études, les âges moyens retrouvés étaient du même ordre que nos résultats puisqu'ils varient entre 64,5 ans au minimum et 73 ans au maximum [8] [12]. Seule la population américaine de l'étude menée par Sumit et coll. [43] entre 1999 à 2004 présente un âge moyen véritablement plus bas puisque la moyenne des âges était de 45 (+/-14,7) ans. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agissait d'une étude prospective sur des sujets participant au National Health and Nutrition Examination Survey, programme de surveillance épidémiologique de l'état de santé des Américains menée sur une population non institutionnalisée et inclue toutes les causes d'hyponatrémies.

Des changements dans le métabolisme de l'eau, comme la diminution du seuil de la sensation de la soif, du poids corporel en eau, des capacités de concentration des urines par les reins, rendent ces sujets plus susceptibles au développement d'une hyponatrémie.

De plus, dans notre étude comme dans la littérature, le sexe ne semble pas être un critère influençant la natrémie [8] [9] [12] [42] [44].

Nous retrouvons une forte prévalence des pathologies cardiovasculaires chez les sujets de notre étude avec plus d'un tiers des patients atteints d'au moins une maladie cardiovasculaire ou traités pour une comorbidité telle que le diabète, l'HTA ou une dyslipidémie. La prévalence de ces pathologies dans notre échantillon est supérieure à celle rencontrée dans la population réunionnaise. En effet, la prévalence du diabète et de l'HTA chez les sujets de notre étude est 3 fois supérieure à celle de la population réunionnaise [11]. Il en était de même pour les maladies cardiovasculaires rencontrées 12,5 fois plus dans notre échantillon. D'autre part, l'étude menée par Sohan et coll. confirme nos résultats [43]. Leurs données mettaient en évidence que la population des patients présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire avait une

prévalence significativement plus élevée d'hyponatrémie que la population générale. Cette différence était d'autant plus importante chez les patients atteint d'HTA, de diabète, de coronaropathie, d'AVC, mais également atteints de cancers, BPCO et pathologies psychiatriques.

Cette importante prévalence de maladies et comorbidités a pour conséquence une importante prise de traitements à visée cardiovasculaire par les sujets notre étude. Ainsi, par ordre de fréquence, nous retournons les antagonistes du SRAA (49% des sujets), les diurétiques (45% des sujets) et les associations hypertensives (21,5% des sujets). Ces deux dernières classes thérapeutiques sont significativement associées aux hyponatrémies sévères.

Enfin, il semblerait qu'un patient présentant un épisode d'hyponatrémie aigüe ait un risque élevé de récidive puisque dans notre étude près d'un tiers des patients avaient un antécédent d'hyponatrémie. Cette donnée révèle l'importante de la prévention de l'apparition tout particulièrement en cas d'antécédent d'hyponatrémie.

5.2.3 La prévalence de l'hyponatrémie

Dans notre étude, la prévalence de l'hyponatrémie est de 1%. Les hyponatrémies modérées représentaient 0,1% et les hyponatrémies sévères 0,2% des entrées aux urgences pendant la période de l'étude. Ces données sont relativement basses comparées aux données de la littérature (tableau 21).

Notre résultat est lié à une fréquence moins importante des hyponatrémies modérées (124-129mmol/l) et sévères (inférieure à 124mmol/l) dans la population générale mais également au fait que le protocole n'a pas été appliqué à toutes les hyponatrémies modérées et sévères admises aux urgences adultes de Saint-Pierre d'octobre 2018 à de février 2019 (biais de recrutement). Ceci est vérifié par la nette diminution notre prévalence après la mise en place du protocole : 3,6% avant protocole contre 0,3% après protocole.

Tous nos patients sauf 1 provenaient du domicile. Ce constat montre l'importance de tout notre travail pour la médecine libérale.

5.2.4 La volémie

Conformément aux recommandations, la volémie a été systématiquement évaluée lors de la prise en charge des patients hyponatrémiques aux urgences. L'euvolémie est l'état d'hydratation prédominant dans notre étude puisqu'elle représente 66% de notre population avec une osmolalité médiane de 258 [251 ; 269] mOsm/kg.

Les données trouvées dans la littérature sont très variables. D'une part, nous retrouvons cette même répartition dans l'étude de Pottier et coll. [42] avec 58% d'hyponatrémies euvolémiques. D'autre part, nos résultats sont opposés à ceux de l'étude menée par Lee et coll. [12] et d'Olsson et coll. [8] où on note une majorité d'hyponatrémies hypovolémiques respectivement à 65,1% et 55%. La divergence avec ces études s'explique à la fois par la différence de la population étudiée dans l'étude de Lee et coll., puisque cette étude inclut les hyponatrémies non hypotoniques, ainsi que par l'absence de détermination systématique de la volémie chez tous les patients inclus dans la seconde étude.

Alors que nos patients étaient majoritairement euvolémiques, le mécanisme le plus souvent incriminé dans la survenue d'une hyponatrémie dans notre étude était la déplétion hydro-sodée. En outre, cet état d'hydratation avait souvent été réévalué au cours de l'hospitalisation. Ces discordances révèlent que l'évaluation du volume extracellulaire n'est pas un marqueur fiable dans la détermination d'un volume effectif circulatoire et de l'eau totale.

L'évaluation de l'état d'hydratation extracellulaire a une sensibilité et une spécificité basses [33]. Le praticien doit s'aider dans sa démarche diagnostique d'un examen des urines en plus des bilans biologiques de routine afin de différencier les causes d'hyponatrémies hypotoniques.

La première étape dans l'analyse des urines est la mesure de l'osmolalité urinaire puisque celle-ci reflète l'activité de l'ADH :

- Une osmolalité urinaire sur échantillon < 100mOsm/kg est le signe d'une suppression de l'activité de l'ADH et donc le reflet d'une hyponatrémie par excès d'apport en eau.
- Une osmolalité urinaire > 100mOsm/kg reflète au contraire une activité accrue de l'ADH. L'osmolalité urinaire est là non adaptée, car supérieure à l'osmolalité plasmatique et amène à l'examen de la natriurèse pour la détermination de la volémie.

La seconde étape dans l'analyse des urines est de dosage du sodium urinaire :

- Un sodium urinaire ≤ 30mmol/l est le reflet d'un faible volume circulatoire effectif même en présence de diurétiques.
- Un sodium urinaire > 30mmol/l, chez les patients sous diurétiques doit être interprété avec précaution. Dans ce contexte, il est recommandé de s'aider de la fraction d'excrétion de l'acide urique. Une fraction > 12% signe un SIAD. Pour les patients qui ne sont pas sous diurétique, une natriurèse augmentée est le reflet d'une hypo ou euvolémie.

5.2.5 Les étiologies et mécanismes

Dans notre étude, pour 12 patients, soit 15,5% de notre effectif, une étiologie mixte avait été retenue et il n'en a pas été retrouvé pour 14 patients (18%).

Cette partie de l'étude introduit un nouveau biais qui repose sur le fait que nous ayons retenu une étiologie lorsque celle-ci était évoquée dans les comptes rendus, mais non prouvée, et dont les démarches diagnostiques étaient encore en cours à la fin de l'étude.

La première étiologie retrouvée dans notre étude est la dénutrition ou les faibles apports en osmoles. Elle était responsable d'un tiers des hyponatrémies (31%, 8/26). Il existe peu de données sur cette étiologie dans la littérature. Seule l'étude de Pottier et coll. [42] y fait

clairement référence : 3 hyponatrémies des 74 patients inclus étaient secondaires à une dénutrition.

La deuxième étiologie retrouvée au cours de notre étude est la iatrogénie. Les mécaniques physiopathologiques sont la déshydratation et le SIAD. Ce résultat concorde avec les données retrouvées dans la littérature [8] [20] [41] [42].

Les principales causes médicamenteuses sont les diurétiques (71%), puis les traitements du système nerveux central (21%), les ARAII (12%) et les IEC (8%). Plusieurs traitements et mécanismes étaient souvent impliqués dans la survenue de l'hyponatrémie. La fréquence de l'implication de ces classes médicamenteuses est expliquée par les caractéristiques des malades cités ci-dessus : sujets âgés, traités pour de multiples maladies chroniques et comorbidités cardiovasculaires avec prise d'un traitement au long cours souvent associé à un régime hyposodé.

Parmi les diurétiques, les thiazidiques sont reconnus comme la cause la plus importante d'hyponatrémie sévère [22]. Les facteurs de risque de survenue d'une hyponatrémie induite par ces traitements sont le sexe féminin, un faible IMC (de petites perturbations de l'homéostase hydrique causant des changements de natrémie) et l'âge avancé (diminution de l'excrétion d'eau libre). Dans la plupart des cas, l'hyponatrémie apparait dans les deux semaines suivant l'ingestion du traitement et une hyponatrémie sévère peut même se développer dans les 2 jours.

Parmi les traitements du système nerveux central, l'incidence des hyponatrémies causées par les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine varie de 0,5 à 32% [20]. Dans la majorité des cas, elle apparait dans les premières semaines de l'introduction de la thérapie. Les facteurs de risque sont l'âge avancé et la prise concomitante de diurétiques. Dans notre étude, la sertraline a été identifiée comme cause d'hyponatrémie pour 1 patient (8% des causes iatrogènes). Comme dit précédemment, en plus d'un SIAD, l'hyponatrémie associée aux antipsychotiques et autres classes d'antidépresseurs, peut également être causée par une

polydypsie, particulièrement chez les patients psychotiques. La xérose buccale engendrée par l'effet anticholinergique de certains traitements, est également une cause de l'augmentation de l'ingestion d'eau.

La carbamazépine est le traitement antiépileptique le plus pourvoyeur d'hyponatrémies [20]. Son incidence varie entre 4,8 à 41,5%. Les facteurs de risque de survenue d'une hyponatrémie sont les mêmes que cités-auparavant. Pour l'oxcarbazepine, molécule souvent utilisée à la place de la précédente, la fréquence de survenue d'une hyponatrémie sévère est plus élevée qu'avec la carbamazépine. Dans notre étude l'oxcarbazépine a été identifiée comme responsable de 2 cas d'hyponatrémie (16,5% des causes iatrogènes).

Ces fortes prévalences et incidences des hyponatrémies iatrogènes incitent à une surveillance étroite clinique et biologique des patients sous traitements hyponatrémiants. Cette vigilance doit être d'autant plus renforcée chez les personnes âgées, de sexe féminin, de faible IMC, sous régime hyposodé et poly médicalisées. Afin de prévenir la survenue d'effets secondaires, un traitement doit toujours être initié à faible dose, puis augmenté à la recherche de la dose minimale efficace. Le patient doit être régulièrement réévalué cliniquement. La fréquence de cette surveillance reste à définir mais dans la pratique il est fortement recommandé de réévaluer cliniquement un patient dont on a initié un traitement, accompagné d'un ionogramme avec fonction rénale à 1 semaine. L'HAS rappelle la nécessité d'un suivi du ionogramme en cas d'association anti hypertensive et de limiter le nombre de ces traitements chez le sujet âgé. [45] [46] [47].

Les étiologies infectieuses dans notre étude ont comme principal mécanisme la déshydratation. La période de notre étude était marquée par une épidémie de dengue, maladie infectieuse due à un arbovirus transmis par des moustiques du genre Aedes aussi appelé moustique tigre. Il appartient à la famille des Flaviridae (genre flavivirus) et compte quatre

sérotypes différents (DEN1 à DEN4). Lorsqu'il pique une personne infectée en phase virémique, le moustique prélève le virus dans le sang de cette personne. Le virus se multiplie ensuite dans le moustique pendant une durée de 10 jours environ. A l'issue de cette phase, ce moustique peut transmettre le virus et infecter une nouvelle personne à l'occasion d'une autre piqûre. Pour la dengue, la phase virémique commence 1 à 2 jours environ avant le début des signes cliniques et dure jusqu'à 7 jours après.

La dengue est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas. Pour les 50 à 10 % des autres cas, l'incubation dure en moyenne 4 à 7 jours, mais peut aller de 3 à 14 jours. L'infection se manifeste par une forte fièvre de début brutal, des frissons, des maux de tête, des douleurs rétro-orbitaires, des nausées, des vomissements, des douleurs articulaires et musculaires et, de façon inconstante, d'une éruption cutanée vers le 5ème jour des symptômes. L'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours. Une forme sévère peut survenir dans moins de 1 % à 5% des cas symptomatiques. Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant conduire à un choc et des hémorragies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est réalisé par RT PCR dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes, par RT PCR et sérologie (IgM/IgG) entre les 5ème et 7ème jours puis par sérologie seule au-delà de 7 jours. Au 08 janvier 2019, on dénombrait 6 763 cas de dengue confirmée biologiquement ou suspectée [annexe 7]. Les zones à plus forte prévalence étaient Saint-Louis, Saint-Joseph et les Avirons. Dans notre étude, 5 cas de dengue avérée avaient été désignés comme responsables de trouble du transit ayant eu comme conséquence une hyponatrémie. Trois patients avaient été hospitalisés dans les services d'unité de soins intensifs et réanimations pour une hyponatrémie sévère.

Les autres cas d'hyponatrémies infectieuses avaient comme mécanisme un SIAD. Il s'agissait de deux cas de pneumopathies et d'une encéphalopathie herpétique.

Dans notre étude, le premier mécanisme à l'origine d'une hyponatrémie est la déplétion hydro-sodée (42% des patients) soit infectieuse soit iatrogène. Le SIAD était le mécanisme de

22% des hyponatrémies de notre étude. En plus des causes infectieuses déjà citées, le SIAD était secondaire à une hémorragie méningée et à un AVC ischémique. Pour 2 patients, la cause du SIAD n'a pas été trouvée. Dans la littérature, le SIAD est le mécanisme de l'hyponatrémie dans 17 à 22% des cas [8] [41] [42].

5.3 Évaluation du protocole

5.3.1 Critère de jugement principal

La mise en place de notre protocole n'a pas permis de diminuer significativement le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l. Toutefois, l'application du protocole a permis de diminuer d'un jour ce délai pour les hyponatrémies modérées.

5.3.2 Critères de jugement secondaires

- Délai de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l

La mise en place du protocole n'a pas permis de diminuer le délai de correction jusqu'au seuil de 135 mmol/L. Il y a même une tendance à l'augmentation dans la seconde partie de notre étude. Ce résultat est directement influencé par la proportion plus importante d'hyponatrémies sévères inclues après la mise en place du protocole.

- Durée d'hospitalisation

La mise en place du protocole n'a pas permis une diminution significative du séjour hospitalier. Celui-ci reste aux alentours de 7 jours quelque ce soit le temps de l'étude et la sévérité de la natrémie. Ces données s'approchent de celle retrouvées dans la littérature puisque dans l'étude de Olsson et coll., la durée d'hospitalisation moyenne pour des hyponatrémies modérées de 5,0 (+/-12) jours. Plus précisément, elle est de 5,5 (+/-10) jours pour les hyponatrémies comprises entre 120 et 124mmol/l et de 7(+/- 10,8) jours pour des hyponatrémies

inférieurs à 120mmol/l [8]. Cette durée est supérieure à celle des hospitalisations complètes en France. En effet, en 2014 la durée moyenne d'hospitalisation était de 5,7 jours [48].

La méta-analyse de Corona et coll. [7], a permis de mettre en évidence que la durée d'hospitalisation des patients hyponatrémiques était en moyenne supérieure de 3 jours à celle des patients normonatrémiques (3.30 [2.90-3.71]; IC 95%, jours). Ces patients sont également associés à un risque plus important de ré-hospitalisation, survenant en moyenne 72 jours après la sortie. Les travaux de Gefen et coll. [41] confirme cette dernière donnée. Dans leur étude, les patients hyponatrémiques sont très souvent ré hospitalisés au cours de l'année (jusqu'à 5 fois) et la première a généralement lieu dans les 4 mois suivants la sortie initiale. Dans notre étude 20 patients (10 hyponatrémies modérées et 10 hyponatrémies sévères) ont été ré-hospitalisés dans les 3 mois suivant leur sortie soit 26% de notre effectif.

- Mortalité

Dans notre étude, la mortalité est globalement de 10% (8/77), dont 4% pour les hyponatrémies modérées et 14% pour les hyponatrémies sévères (tableau 21). De plus, il semblerait que la mise en place du protocole ait permis la diminution de moitié de la mortalité hospitalière sans que ceci ne soit significatif. Elle est de 13% dans la première partie de l'étude contre 6,5% dans la seconde.

Nos données sont concordantes avec celles retrouvées dans la littérature. Dans l'étude menée par Arampatzis et coll. en Suisse en 2018, une mortalité de 13% a été retrouvée pour les 77 847 patients admis aux urgences [9]. Dans d'autres études réalisées en Suède par Olsson et coll. [8] et à Taiwan par Lee et coll. [12], la mortalité des hyponatrémies en deçà de 129mmol/l varie de 2% à 28,9%, avec une mortalité qui augmente parallèlement à la décroissance de la natrémie.

D'autres études ont permis de montrer que l'hyponatrémie est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière. En effet, dans les études réalisées par Waikar et coll., et par Gefen et coll., l'hyponatrémie serait associée à une augmentation de la mortalité hospitalière à 1 et 5 ans

[41] [44]. Ce risque était d'autant plus élevé chez les patients admis pour pathologies cardiovasculaires, cancers métastatiques ou pour une chirurgie orthopédique. Cette mortalité était diminuée chez les patients qui avaient bénéficié d'une correction de l'hyponatrémie pendant l'hospitalisation.

5.4 Faiblesses de notre étude

Tout d'abord, notre travail a consisté en une étude uni centrique, à faible effectif, centrée sur les hyponatrémies modérées et sévères et hypotoniques. Elle a été menée sur une population peu représentative de la population générale réunionnaise, puisque sur des sujets consultants aux urgences.

De plus, nous n'avons pas réussi à modifier significativement nos critères de jugement principaux et secondaires. Ces résultats peuvent être expliqués par la faible puissance de notre étude et également parce que nos groupes n'étaient pas comparables en ce qui concerne le nombre d'hyponatrémies sévères avant et après la mise en place du protocole. Par ailleurs, les délais de correction dépendaient directement de la surveillance biologique et de la thérapeutique que les praticiens ont finalement choisi de mettre en place durant le séjour hospitalier du patient.

Dans les deux périodes de notre étude, le recueil de données a été réalisé à partir des comptes-rendus informatisés des patients et non directement au contact de ces derniers. Ce mode de recueil est responsable d'une perte d'information.

Ainsi, nous avons été confrontés à des difficultés dans l'interprétation de la symptomatologie, à la détermination de sa sévérité et à son attribution comme seule expression de l'hyponatrémie. En effet, comme vu précédemment, les sujets inclus dans notre étude sont polypathologiques. Ces derniers, présentaient à leur admission de nombreux signes cliniques qui pouvaient être l'expression de l'hyponatrémie ou d'une autre pathologie (très souvent le motif de consultation

aux urgences). Une symptomatologie a donc pu être considérée à tort comme l'expression d'une hyponatrémie.

Enfin, bien que le protocole diagnostique et thérapeutique ait été établi conformément aux recommandations, certains points n'ont pas pu être mis en place.

Premièrement, dans le protocole diagnostique, la mesure de l'osmolalité plasmatique ne fait pas partie du bilan biologique de base du patient admis aux urgences. Nous avons ainsi choisi de la déterminer de façon approximative en la calculant. L'osmolalité mesurée comptabilise toutes les substances osmotiques actives présentes dans le plasma y compris celles qui ne sont pas dosées par le ionogramme sanguin et elle est donc supérieure à l'osmolalité calculée. Cette différence est appelée trou osmotique (normal < 10mOsm/l). Nous avons donc pu inclure des hyponatrémies non hypotoniques dans notre étude.

Deuxièmement, au cours de la démarche diagnostique, afin de différencier les causes d'hyponatrémies hypotoniques, il est recommandé de réaliser simultanément au ionogramme sanguin, une analyse d'urine sur échantillon et ce avant la mise en place de toute thérapeutique [39]. Son interprétation doit tenir compte des traitements pris au domicile (diurétiques) et des règles hygiéno-diététiques auxquelles le patient est astreint. Cependant, le ionogramme urinaire ne fait pas partie des examens de routines réalisés à l'entrée aux urgences et il est souvent demandé après le début de la prise en charge thérapeutique. Dans la pratique cet examen ainsi que le calcul de la fraction d'excrétion de l'acide urique sont difficiles à réaliser et nécessitent la mise en place d'un protocole interne plus complexe.

Troisièmement, dans le protocole thérapeutique, plusieurs points nous ont parus compliqués à mettre en place en pratique. Tout d'abord, le traitement d'urgence recommandé pour tout patient présentant une hyponatrémie symptomatique est la perfusion intraveineuse de sérum salé hypertonique à 3%. La mise en place systématique de ce protocole nous a semblé

compliquée dans le service des urgences du fait de l'absence de dotation de sérum salé hypertonique. Nous avons donc convenu de reconstituer un sérum salé hypertonique à partir de 250ml de sérum isotonique par l'ajout de 4g de NaCl à 10%. Enfin, en raison des délais d'obtention des résultats biologiques, le contrôle de la natrémie à 1 heure de la prise en charge aux urgences a été très difficilement réalisable, puisque seuls 18% des patients de notre étude ont pu bénéficier de ce dosage.

5.5 Forces de notre étude

Bien qu'il s'agisse du trouble le plus souvent rencontré, très peu d'études ont été menées sur ce sujet jusqu'à ce jour en France et il s'agit de la première étude à la Réunion.

Notre travail n'a pas permis de diminuer le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/. Cependant ce chiffre reste inférieur à celui de l'étude réalisée en 1994 par Sivakumar et coll. sur des patients neurochirurgicaux. En effet, dans cette étude le délai était de 72 heures [40]. De plus, nous notons une augmentation du nombre de bilans par jour et une diminution de la mortalité mais de façon non significative après la mise en place du protocole.

Enfin, grâce à nos travaux nous voulions attirer l'attention des praticiens hospitaliers et libéraux sur ce trouble électrolytique, les sensibiliser aux multiples complications et améliorer la prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique.

Pour tous il est important de savoir dépister les situations à risque pouvant menées à une hyponatrémie sévère que sont:

- la prescription simultanée de plusieurs traitements hyponatrémiants chez les sujets les personnes âgées, présentant un IMC bas ou dénutris,
- le manque de surveillance des traitements pourvoyeurs d'hyponatrémies à l'initiation mais également au long cours,
- le manque de surveillance de pathologies pourvoyeuses d'hyponatrémies,

- les erreurs de prévention d'une déshydratation ou le remplissage vasculaire par une solution hypotonique.

Les conséquences pratiques en médecine libérale sont:

- De diagnostiquer les hyponatrémies:

    - connaissance des signes cliniques d'une hyponatrémie et savoir l'évoquer devant l'apparition de nouveaux symptômes chez un patient
    - faire un diagnostic étiologique grâce à l'anamnèse et au protocole d'aide diagnostique et thérapeutique.

- D'éviter la survenue d'hyponatrémies sévères:
    - par le dépistage individuel et précoce, clinique ainsi que biologique, des hyponatrémies,
    - par la connaissance des facteurs de risque de survenue de ce trouble électrolytique,
    - par la révision régulière des ordonnances des patients poly médicalisés et en pesant la balance bénéfice/risque des traitements prescrits,
    - en réalisant une prise en charge thérapeutique adaptée au(x) mécanisme(s) et à(ux) l'étiologie(s) impliqué(s).

5.6 Perspectives

Ce travail, bien qu'imparfait, ouvre sur plusieurs perspectives. Tout d'abord, il éclaire sur la nécessité de poursuivre le développement d'un protocole d'aide diagnostique et thérapeutique aux urgences ainsi qu'à une meilleure adaptation à la réalité de la pratique dans ces services. De plus, il serait intéressant d'entreprendre un état des lieux des connaissances des médecins généralistes libéraux et de leurs attentes concernant la pris en charge de ce trouble. Ceci peut-être le sujet d'une futur étude. A partir de ce travail, une adaptation de ce protocole pourrait être entreprise pour la pratique libérale. Enfin, une étude épidémiologique sur l'hyponatrémie à l'île de Réunion pourrait être entreprise sur les patients pris en charge en libéral; cette étude serait alors plus représentative de la population réunionnaise.

Tableau 21 Mortalité et prévalence dans la littérature [8][9][12][41][42][43][44]

Auteur	Année	Population	Effectif Total	Effectif avec hyponatrémie	Seuil hyponatrémie (mmol/L)	Age (médiane ou moyenne)		Mortalité		Prévalence	
						HypoNa modérées	HypoNa sévères	HypoNa modérées	HypoNa sévères	HypoNa modérées	HypoNa sévères
Olsson	2009-2010	Urgences, Suède	201 675	400	134	73 [66 ; 83]	73 (65-84]	2%	6,5%	Total 3%	0,2 %
Lee	1996	Urgences, Tawain	3784	145	134	64,5 (+/-14,5)		16,3%	28,9%	Total 3,83% 24,7%	28,9%
Pottier	2006	Services médecine interne, France		74		72,4				Total 12,1% <121mmol/l : 1,1%	
Arampatzis	2008-2011	Urgences, Suisse	77 847	168	124	64 (+/- 16)		Total 13%		10% <121mmol/l : 0,4%	
Mohan	1999-2004	Etats-Unis	14 697	301	132	52,8		Total 11%		Total 1,72%	
Waiker	2000-2002	Etats-Unis	98 411	19 383	135	67		Total 5,4%		Total 19,5% <120mmol/l 0,2%	
Gefen	2009-2010	Israël		431	129	84,6 +/- 5,6		Total 29% à 1 an			
Notre étude	2018	Urgences Saint-Pierre, île de la Réunion		77	129	70 [57 ; 84]		Total 10%		1% 0,1%	0,2%

6. Conclusion

L'hyponatrémie est le trouble électrolytique le plus fréquemment rencontré en milieu hospitalier comme en médecine libérale. Elle survient le plus souvent au sein de la population gériatrique (âge médian de 70 [57 ; 84] ans), dont la prévalence des pathologies et comorbidités cardiovasculaires est plus importante que dans la population générale réunionnaise. Patients poly pathologiques et donc poly médicalisés, les principales étiologies incriminées dans la survenue d'une hyponatrémie dans notre étude sont les traitements à visée cardiovasculaire ainsi que la dénutrition ou les faibles apports en osmoles secondaires à un régime spécifique.

Les répercussions pour les patients ainsi que la collectivité de ce trouble sont nombreuses. En effet, l'hyponatrémie est associée à une durée d'hospitalisation, à des taux mortalité et de ré-hospitalisation plus élevés que pour les sujets normonatrémiques. Afin d'en limiter ses impacts, l'hyponatrémie nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale. Cependant, ces étapes sont souvent compliquées du fait de multiples mécanismes et étiologies impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie.

C'est dans l'optique principale d'aider les praticiens à la prise en charge de ces patients que ce travail a été entrepris. Malheureusement, la mise en place d'un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique, aux urgences adultes de l'hôpital de Saint-Pierre à l'île de la Réunion, n'a pas permis de diminuer les délais de correction jusqu'aux seuils de 130mmol/l et de 135mmol/l ni même la durée du séjour hospitalier ainsi que la mortalité. Cependant, ce travail a permis de sensibiliser les praticiens sur la nécessité d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale de ce trouble.

Premier travail sur ce thème à la l'île de la Réunion, il ouvre sur la réalisation de nouvelles études afin de mieux en connaitre les spécificités dans notre île et d'aider les praticiens libéraux à sa prise en charge.

7. Annexes

Annexe 1: Principaux traitements hyponatrémiants et leur mécanisme [20]

- Drugs affecting sodium and water homeostasis
  - Diuretics
    - Thiazides[8-18]
    - Indapamide[19]
    - Amiloride
    - Loop diuretics[8,14]
- Drugs affecting water homeostasis
  - Increased hypothalamic production of ADH
    - Antidepressants
      - Tricyclic antidepressants (amitryptiline, protriptyline, desipramine)[20]
      - Selective serotonin reuptake inhibitors[21-25]
      - Monoamine oxidase inhibitors[26]
    - Antipsychotic drugs
      - Phenothiazines (thioridazine, trifluoperazine)[27,28]
      - Butyrophenones (haloperidol)[29]
    - Antiepileptic drugs
      - Carbamazepine,[30-35] oxcarbazepine,[33,36,37] sodium valproate[38]
    - Anticancer agents
      - Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)[39-42]
      - Platinum compounds (cisplatin, carboplatin)[42-44]
      - Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide,[45-47] melphalan,[48] ifosfamide[49])
      - Miscellaneous (methotrexate, interferon α and γ, levamisole, pentostatin, monoclonal antibodies)[42,50]
      - Opiates[51]
- Potentiation of ADH effect
  - Antiepileptic drugs
    - Carbamazepine,[30-33] lamotrigine[52]
  - Antidiabetic drugs
    - Chlorpropamide,[53-55] tolbutamide[56]
  - Anticancer agents
    - Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide)[46]
  - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs[57-60]
- Reset osmostat
  - Antidepressants
    - Venlafaxine[61]
  - Antiepileptic drugs
    - Carbamazepine[33]

Abbreviation: ADH, antidiuretic hormone.

Annexe 2: Rares causes de traitements induisant une hyponatrémie [20]

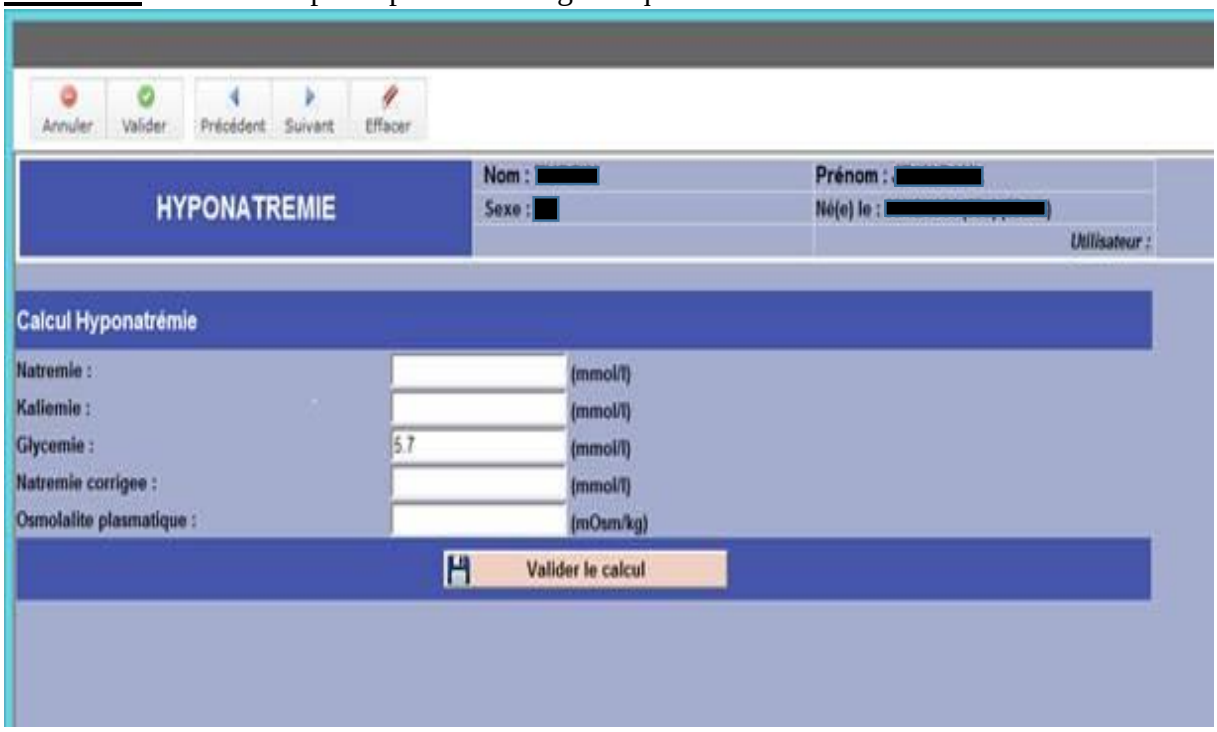
Antihypertensive agents
- Angiotensin-converting enzyme inhibitors[62]
- Amlodipine[63]

Immune globulin (intravenous)[64,65]
3,4-Methylenedioxymethylamphetamine (ecstasy)[66,67]
Antibiotics
- Trimethoprim-sulfamethoxazole,[68] ciprofloxacin,[69] cefoperazone/sulbactam,[70] rifabutin[71]

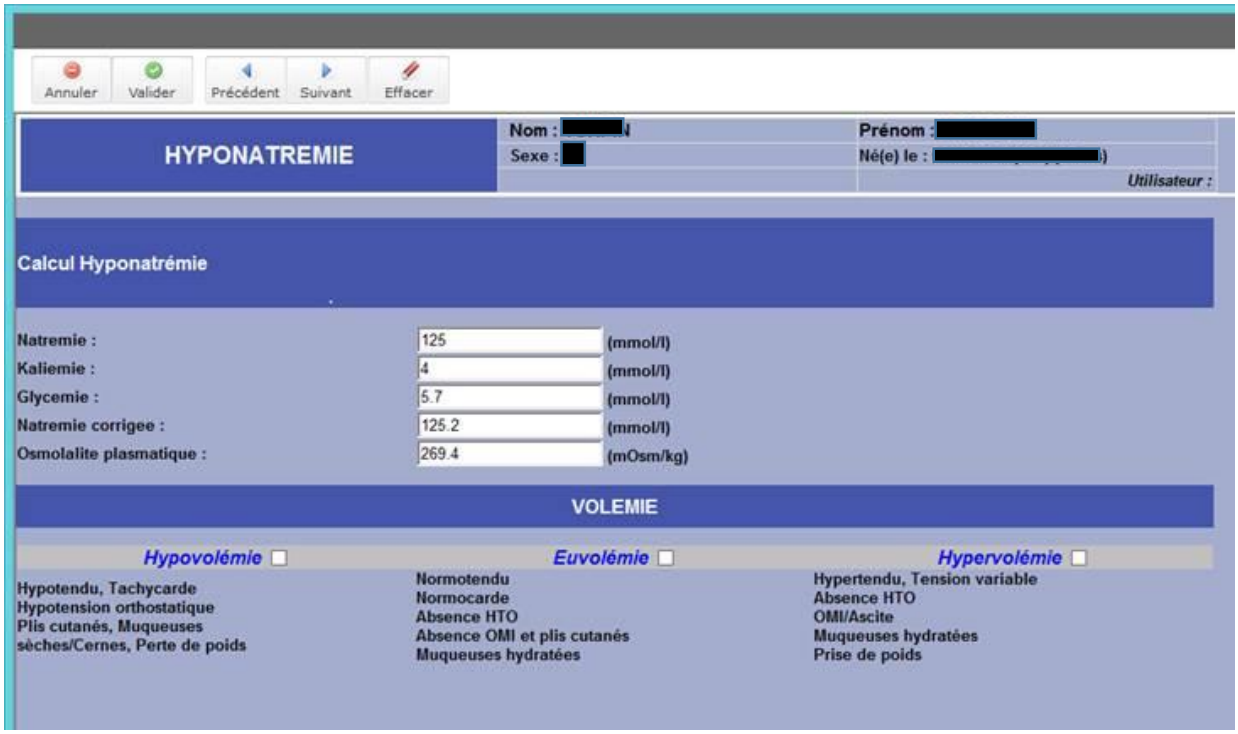
Antiarrhythmic
- Amiodarone,[72] lorcainide,[73] propafenone[74]

Theophylline[75]
Proton pump inhibitors[76]
Bromocriptine[77]
Terlipressin[78]
Duloxetine[79]
Fluorescein angiography[80]
Bupropion[81]

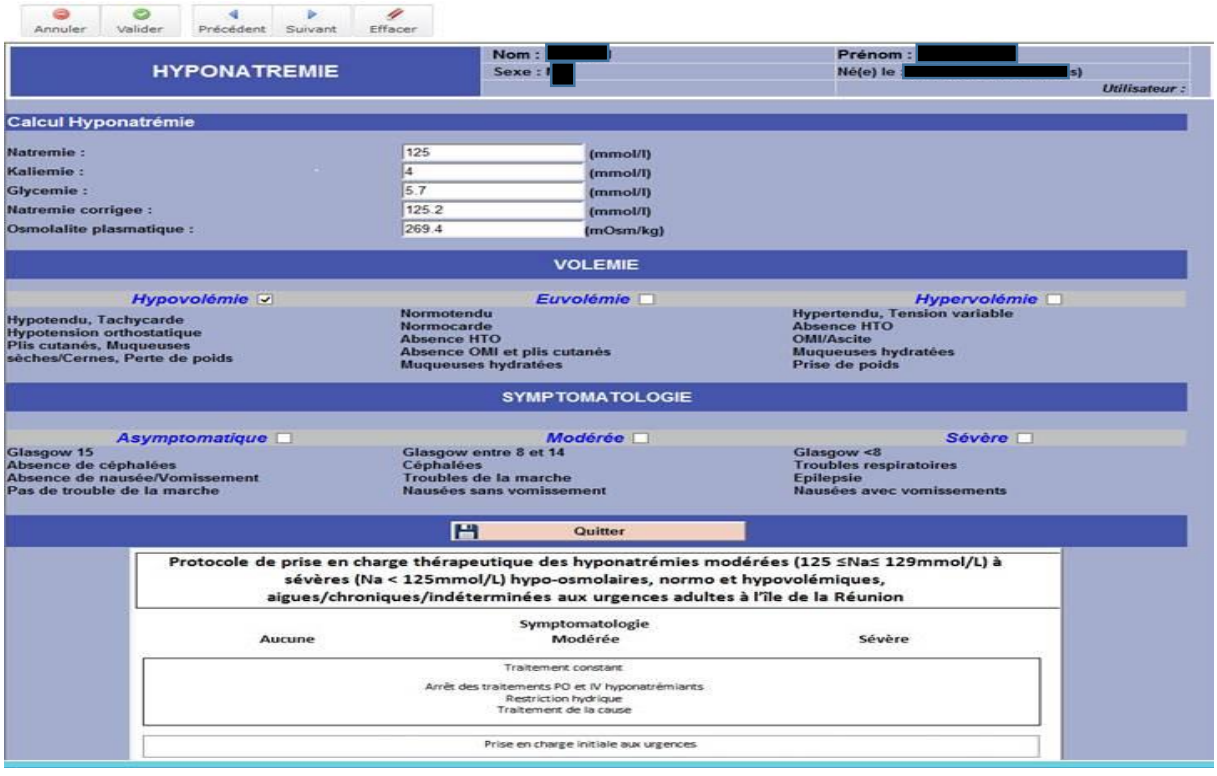
Annexe 3: Première étape du protocole diagnostique.



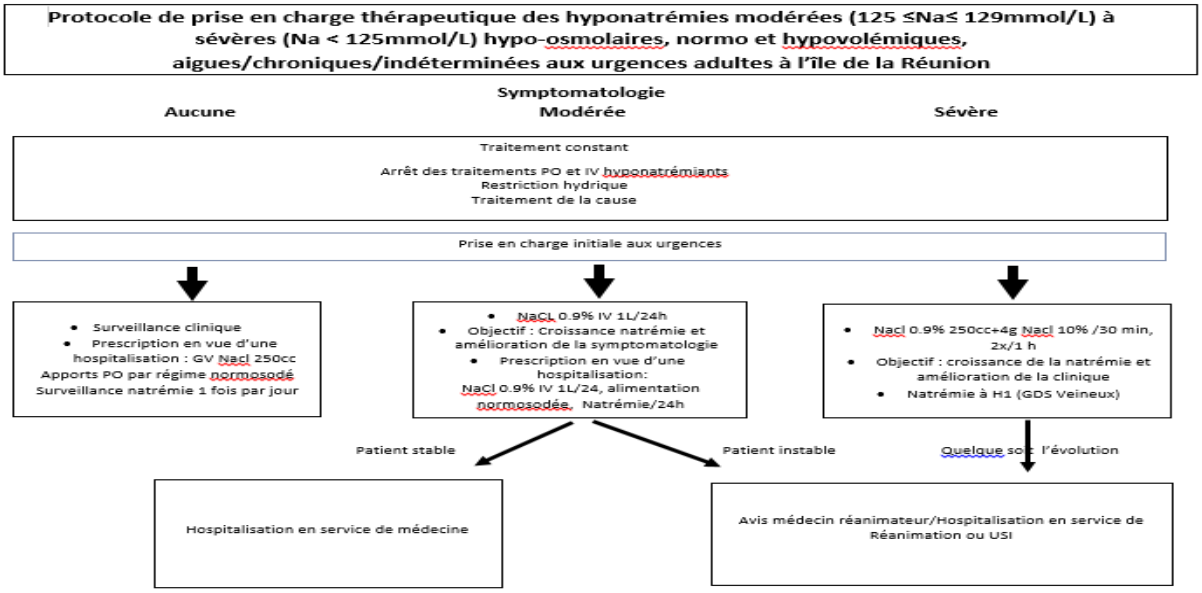
Annexe 4: Deuxième étape du protocole diagnostique.



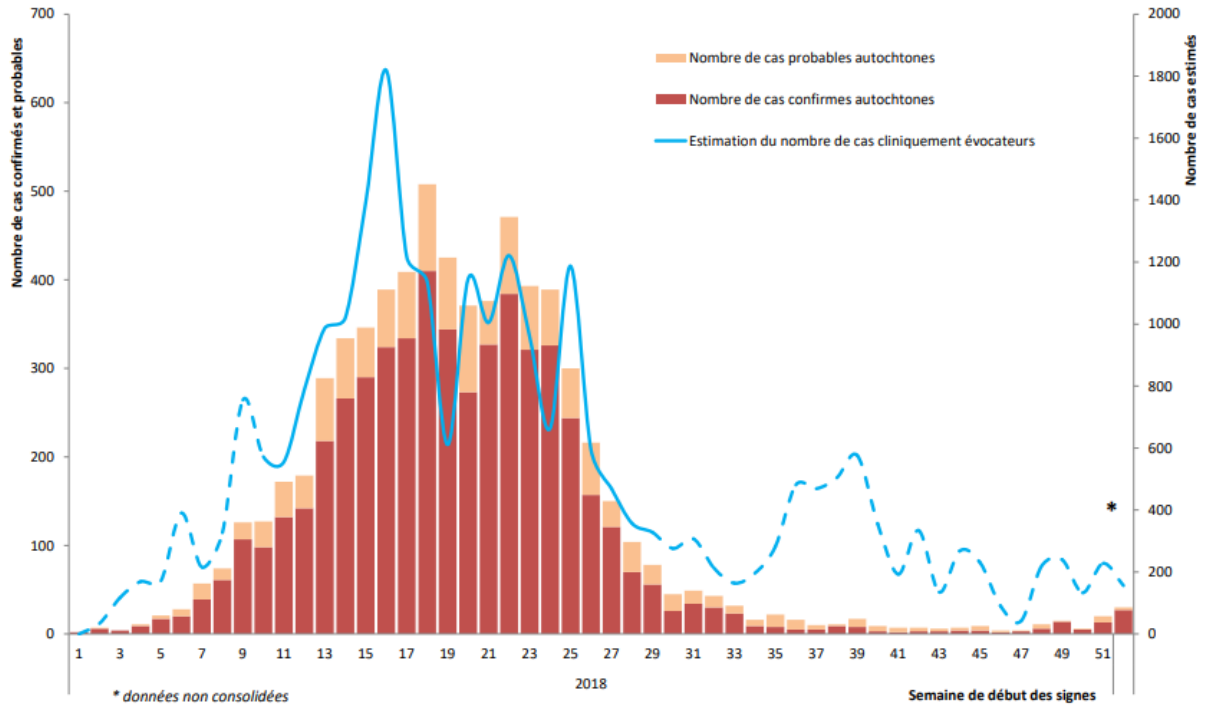
Annexe 5: Troisième étape du protocole diagnostique.



Annexe 6: Protocole de prise en charge thérapeutique.



Annexe 7: Répartition par semaine de début des signes des cas de dengue biologiquement confirmés ou probables et estimation du nombre de cas cliniquement évocateurs à la Réunion en 2018 (source: Santé Publique France).



8. Bibliographie

[1] Kumar S., Berl T. Sodium. Lancet. 1998;352:220-228

[2] Adrogué H.J., Madias N.E. Hyponatremia N. Engl. J. Med. 2000;342:1581-1589

[3] Weismann D, Shneider A, Höybye C. Clinical aspects of symptomatic hyponatremia. Endocrine connections. 2016;35-43

[4] Mocan M, Terhes LM, Blaca SN. Difficulties in the diagnosis and management of hyponatremia Clujul Medical. 2016;89(4):464-469

[5] Corona G, Guiliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, FortiG, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality : evidence from a meta-analysis. Plos One. 2013;8(12)e80451

[6] Mannesse CK, Vondeling AM, van Marun RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: A systematic review. Ageing Res Rev. 2013;12(1):165-173

[7] Corona G, Guiliani C, Parenti G, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. The American Journal of Medecine. 2016;129:823-835

[8] Olsson K, Öhlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. European Journal of Internal Medicine. March 2013; 24:110-116

[9] Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al: Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. Am J Med. 2012;125:1125.e1-e7.

[10] Huda MSB, Boyd A, Skagen K, Wile D, Van Heyningen C, Watson I, Wong I, Gill G. Investigation andmanagement of severe hyponatraemia in a hospital setting. Postgrad Med J. 2006;82:216-219

[11] Dr Irène STOJCIC, Dr Emmanuelle RACHOU, Monique RICQUEBOURG. Les maladies cardiovasculaires à la Réunion. Observatoire régionale de la Santé Océan Indien, Agence de Santé Océan Indien, Santé publique France. Septembre 2017.

[12] Lee C.T, Guo H.R, Chen J.B. Hypontremia in the emergency department. Am J Emerg Med. 2000;18:264-268

[13] Cristol JP, Balint B, Canaud B, Daures MF. Sodium determination in biological fluids. Nephrologie & Thérapeutique. 2007:3(Suppl 2):S104-11.

[14] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 1957; 23:529-42.

[15] Tenny S, Thorell W. Cerebral salt wastind syndrom. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018 Jan-2018 Nov 27.

[16] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119 Suppl 7A;S30-5.

[17] 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.

[18] Frouget T. Syndrome d'antidiurèse inappropriée (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique). La Revue de médecine interne. 2012;33:556-566.

[19] Orban J-C, Ichai C. Dysnatrémies. Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. Les Essentiels. 2008;431-50.

[20] Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of Drug-Induced Hyponatremia. American Journal of Kidney Diseases. 2008 July;52(1):144-153.

[21] Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum concentrations: a retrospective study. Clin Endocrinol, 2006;64(5):598-9.

[22] Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. Am J Nephrol. 1999;19:447-452.

[23] Peters JP, WeltIG, Sims EA, et al. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. Tran Assoc Am Phys. 1950;63:57-64.

[24] Shen B, Li L, Li T. Concurrence of inappropiate antidiuretic hormone secretion and cerebral sailt wasting syndromes after traumatic brain injury. Front in Neurosci. 2017 Sept; 11:499.

[25] Pal R, Rai A, Dhandapani S, Dutta P. Role of NT-ProBNP to differentiate syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting syndrome: The conundrum. NeUrol India. 2018;66:1389-1391.

[26] Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly : factors influencing prognosis. J Gen Intern Med. 1994;9:89-91.

[27] Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. Rev MedIntern. 2003;24:224-229.

[28] Wald R, Jader BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arc Intern Med. 2010;170:294-302.

[29] Sandhu HS, Gilles E, De Vita MV, et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. Int Urol Nephrol. 2009;41:733-737.

[30] Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatrémia as a risk factor for fracture: the Rotterdam Studt. JBone Miner Res. 2011; 26:1822-8.

[31] Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis : a systematic review. European Journal of Neurology. 2014;21:1443-1450.

[32] Adams RA, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto underdescribed desease occuring in alcoholics and malnourished patients. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1959;81:154-172.

[33] Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1140-1148.

[34] Verbalis JG, Baldwin EF, Neish PN, Robinson AG. Effect of protein intake and urea on sodium excretion during inappropriate antidiuresis in rats. Metabolism. 1988; 37:46-54.

[35] Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. Crit Care. 2010;14:R184.

[36] Soupart A, Schroeder B, Decaux G. Treatment of hyponatremia by urea decreases risks of brain complications in rats, a brain osmolyte contents analyses. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:1856-1863.

[37] Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam Kengne F, Decaux G. Efficacity and tolerance of urea compared with vaptans forlong-term treatment of patients sith SIADH. Clin J Am Soc Nephol.2012;7:742-747.

[38] Hew-Butler A, Almont C, Ayus JC, et al. Consensus statement of the 1st International Exercice-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. Clin J Sport Med. 2005;15:208-213.

[39] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guidline on diagnosis an treatment oh hyponatremia. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc. 2014 Apr;29 (Suppl 2):ii1-ii39.

[40] Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery. 1994 Feb;34(2):269-274.

[41] Gefen S, Joffe E J, Mayan H, Justo D. Recurrent hospitalizations with moderate to severe hyponatremia inolder adults and its associated mortality. European Journal of Internal Medicine. 2004;25:624-628.

[42] Pottier P, Agard C, Trewick D, Planchon B, Barrier J. Prévalence et description des hyponatrémies dans les services de médecine interne de l'ouest de la France. Une enquête descriptive multicentrique type « jour donné ». La revue de médecine interne. 2009 Nov;28:206-212.

[43] Mohan S, Gu S, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality : resultats from NHANES. Am J Med. 2013;126:1127-1137.

[44] Waiker S.S, Mount D.B, Curhan G.C. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. Am J Med.2009;122:857-865.

[45] IPC AMI n°6: Coprescription de diurétiques chez le sujet âgé. HAS,oct 2012

[46] IPC AMI n°7: Coprescription d'antihypertenseur chez le sujet âgé. HAS,oct 2012

[47] IPS AMI n°8: Suivi ionogramme si association à risque majoré 'diurétique de l'anse + diurétique thiazidique ou anti aldostérone + inhibiteur du système rénine angiotensine'.HAS,oct 2012

[48] Les établissements de santé. Panoramas de la DREES Santé. juillet 2016. édition 2016.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque."

.Résumé

Introduction: L'hyponatrémie (définie comme une natrémie < 135mmol/l) est le trouble électrolytique le plus commun rencontré chez les patients hospitalisés. Il est associé à de nombreuses complications et à une mortalité importante.

Objectif: L'objectif principal de cette étude était de comparer le délai de correction de la natrémie jusqu'au seuil de 130mmol/l chez les patients présentant une hyponatrémie hypotonique, hypo et euvolémique avant et après la mise en charge d'un protocole d'aide diagnostique et thérapeutique. L'objectif secondaire était de réaliser la première étude épidémiologique de ce trouble à l'île de la Réunion.

Matériel et méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle. Les patients âgés de plus de 18 ans admis aux urgences adultes de l'hôpital de Saint-Pierre à l'île de La Réunion, avec une natrémie corrigée <129mmol/l étaient inclus. Le premier temps s'est déroulé de Septembre à Octobre 2018, puis le protocole a été inclus au logiciel informatique de prise en charge des urgences pour la seconde partie de l'étude. Cette seconde partie s'est déroulée en novembre 2018 à février 2019. Le critère de jugement principal était de délai de correction jusqu'au seuil de 130mmol/l. Les critères de jugement secondaire était le délai de correction jusqu'au seuil de 135mmol/l, la durée d'hospitalisation et la mortalité hospitalière.

Résultats: Les délais de correction médian jusqu'au seuil de 130mmol/l étaient similaires avant la mise en place du protocole: 2[1;4] jours. Le délai de correction médian jusqu'au seuil de 135mmol/l avant le protocole était de 3 [2;4,25] jours. Le délai de correction médian après le protocole était de 5 [4;8,5] jours. Toute période confondue, la durée médiane d'hospitalisation était de 7 [4;10] jours: 6 [4;9] jours avant la mise en place du protocole et 7 [3,5;11,5] jours après celle-ci. La différence entre nos deux groupes n'est pas significative (p=0,8). La mortalité pendant la période avant protocole était de 13%. Elle était de 6,5% pendant la période après protocole. Le nombre de décès diminuait après application du protocole mais pas de façon significative (p=0,46).

Conclusion: La mise en place d'un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique n'a pas permis de diminuer le délai de correction jusqu'au seuil de 130mmoll/L. Seule la mortalité diminue mais pas de façon significative.

Summary

Introduction: Hyponatremia (defined as a serum sodium level <134mmol/l) is the most common electrolytic disorder in hospitalized patients. It's associated with adverse outcomes and considerable mortality.

Objective:The main objective of this study was to compare the time taken to correct natremia to the threshold of 130mmol/l in patients with hyponatremia, hypo and euvolaemic before and after the management of a diagnostic and therapeutic aid protocol. The secondary objective was to carry out the first epidemiological study of this disorder on Réunion Island

Methods:We conducted a retrospective, monocentric and observational study. Patients over the age of 18 admitted to the adult emergency department of the hospital of Saint-Pierre on Réunion Island, with a corrected natrémia< 129mmol/l were included. The first phase took place from September to October 2018, then the protocol was included in the computer-based emergency management software for the second part of the study. This second part took place in November 2018 to February 2019. The main judgement criterion was correction time up to the threshold of 130mmol/l. The secondary judgement criteria were correction time to the 135mmol/l threshold, length of hospitalization and hospital mortality.

Results: The median correction times to the threshold of 130mmol/l were similar before the implementation of the protocol: 2[1;4] days. The median correction time to the 135mmol/l threshold before the protocol was 3 [2; 4,25] days. The median post-protocol correction time was 5 [4; 8.5] days. Throughout the implementation of the protocol median length of hospitalization was 7 [4; 10] days: 6 [4; 9] days before the protocol is implemented and 7 [3,5; 11,5] days after it was implemented. The difference between our two groups is not significant (p=0.8). Mortality during the pre-protocol period was 13%. It was 6.5% during the post-protocol period. The numberof deceased decreased after the implementation of the protocol, but not significatly.

Conclusion: The implementation of a diagnostic and therapeutic management protocol did not reduce the correction time up to the threshold of 130mmol/L. Only mortality decreases but not significantly

Mots clefs: Hyponatrémie, Protocole, Urgences, île de la Réunion, France