



HAL
open science

Diagnostic étiologique de l'hyponatrémie chez le cérébrolésé : revue de la littérature et analyse de l'intérêt du dosage de la copeptine dans ce contexte

César Gentelet

► To cite this version:

César Gentelet. Diagnostic étiologique de l'hyponatrémie chez le cérébrolésé : revue de la littérature et analyse de l'intérêt du dosage de la copeptine dans ce contexte. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02961246

HAL Id: dumas-02961246

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02961246v1>

Submitted on 8 Oct 2020

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 Nice-Sophia Antipolis
Faculté de médecine de Nice

Thèse d'exercice de Médecine

GENTELET César
Né le 14 mars 1988

**Diagnostic étiologique de l'hyponatrémie chez le cérébrolésé :
Revue de la littérature et analyse de l'intérêt du dosage de la copeptine dans ce contexte**

Faculté de médecine – Nice
10 juillet 2020

Madame la Professeure Carole ICHAI	Présidente
Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER	Assesseur
Madame la Professeure Giulia CHINETTI	Assesseure
Monsieur le Docteur Hervé QUINTARD	Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent SUISSA	Assesseur

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

**M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRlich Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLiet Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Remerciements

Table des matières

Abréviations	12
Introduction.....	13
A – Hyponatrémie	13
a – Définition, épidémiologie	13
b – Physiologie de l’AVP et homéostasie des fluides	14
c – Diagnostics différentiels	19
B – Hyponatrémie au cours d’une atteinte cérébrale.....	23
a - Epidémiologie.....	23
b – Physiologie cérébrale, conséquences cliniques et thérapeutiques.....	23
c – Diagnostics étiologiques	28
C – SIAD / SIADH	33
a – Définition, histoire	33
b – Physiopathologie	35
c – Critères diagnostiques	36
d – Différents défauts d’osmorégulation	40
e – Prise en charge	44
D – Syndrome de perte de sel - Cerebral salt wasting	45
a - Histoire	45
b – Physiopathologie	46
c – Critères diagnostiques	51
d – Prise en charge	52
E – Diagnostic différentiel entre SIAD et CSW.....	53
a – Difficultés liées à la réanimation	56
b – Clinique au lit du patient	57
c – Biologie de routine.....	61
d – Autres techniques.....	66
F - En conclusion.....	69
G – Copeptine.....	70
a – Définition, physiologie.....	70
b – Implications en dehors de l’hyponatrémie	72
c – Implications dans l’hyponatrémie	75
Matériel et Méthodes	78

Résultats	84
Discussion	90
A – Résultats principaux	90
B – Evaluation de la volémie	90
C – Copeptine dans la distinction du SIAD et du CSW.....	91
D – SIAD ou CSW chez le patient cérébrolésé, quels choix thérapeutiques ?	93
E – Limites du protocole	96
F – Ouverture	97
Conclusion	99
Résumé.....	100
Références.....	101

Abréviations

ACTH: adrenocorticotrophic hormone	OR: odds ratio
ADH: hormone antidiurétique	PAM: pression artérielle moyenne
ANP: atrial natriuretic peptide	PIC: pression intracrânienne
AUC: area under the curve (aire sous la courbe)	PPC: pression de perfusion cérébrale
AVC: accident vasculaire cérébral	PTDVG : pressions télédiastoliques du ventricule gauche
AVP: arginine vasopressine	PVC: pression veineuse centrale
BNP: brain natriuretic peptide	RSW: Renal salt wasting
BPM: battements par minute	SEC: secteur extracellulaire
CI95%: intervalle de confiance à 95%	SIAD: syndrome inapproprié d'antidiurèse
CNP: C-type natriuretic peptide	SIADH: sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
CRH: corticotrophin-releasing hormone	SNC: système nerveux central
CSW: cerebral salt wasting	SNV: système nerveux végétatif
DNP: dendroaspis natriuretic peptide	SRAA: système rénine angiotensine aldostérone
ETT: échographie cardiaque trans-thoracique	SSH : solution saline hypertonique
FEAU: fraction excrétée d'acide urique	SSI : solution saline isotonique (NaCl 0,9%)
FENa: fraction excrétée de sodium	TC: traumatisme crânien
FEurée: fraction excrétée d'urée	TDM : tomodensitométrie
GCS: Glasgow coma scale (score de Glasgow)	TSH : thyroid stimulating hormone
HSA: hémorragie sous-arachnoïdienne (non traumatique)	V1R : récepteurs V1 à l'AVP (il existe les sous-types V1aR et V1bR)
HTIC: hypertension intracrânienne	V2R : récepteurs V2 à l'AVP
IQR: interquartile range (entre 25 ^e et 75 ^e)	VCI : veine cave inférieure
ITV : intégrale temps-vitesse	VEC : volume extracellulaire
IRM: imagerie par résonance magnétique	VPN : valeur prédictive négative
LCR: liquide céphalo-rachidien	VPP : valeur prédictive positive
MR-proANP: Midregional pro-atrial natriuretic peptide	WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies
NIHSS (score): National Institutes of Health Stroke Scale	
NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide	

Introduction

A – Hyponatrémie

a – Définition, épidémiologie

L'hyponatrémie (inférieure à 135mmol/L) est le désordre métabolique le plus fréquent chez le patient hospitalisé, survenant entre 3 et 30% et pouvant être responsable d'un large spectre de symptômes, d'une gravité légère jusqu'à l'engagement du risque vital (1). La prévalence d'une hyponatrémie profonde (inférieure à 125mmol/L), en soins critiques est de 5,9% (1,2).

Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité, de la durée d'hospitalisation, de la perte d'autonomie acquise à l'hôpital et des coûts de santé (1,3). Le taux de mortalité, toutes causes confondues, chez les patients hyponatrémiques varie de 5 à 50% (4). L'hyponatrémie est un indicateur de la sévérité de la pathologie sous-jacente (3,5,6).

Sa prise en charge est souvent sous-optimale compte tenu de la difficulté à établir un diagnostic étiologique précis et de la gestion thérapeutique associée (7).

L'hyponatrémie est un trouble de l'homéostasie hydrique, avec un excès relatif d'eau corporelle par rapport au contenu corporel en sodium et en potassium (1).

Elle survient en cas de perte de sodium supérieure à celle en eau et/ou en cas de dilution du sodium par augmentation de l'eau libre. Le contenu en sodium corporel peut ainsi être diminué, normal ou augmenté (8). Elle est généralement associée à une activité hormonale, appropriée ou non, d'AVP, principale actrice de l'homéostasie de l'eau. En effet, même en présence d'une perte de sodium, l'activité de l'AVP est souvent nécessaire au développement d'une hyponatrémie (1).

L'hyponatrémie se définit par une concentration plasmatique de sodium (natrémie) inférieure à 135mmol/L, et est caractérisée par plusieurs classifications (1) :

- En fonction du délai d'apparition : aiguë, si celui-ci est inférieur ou égal à 48 heures ; chronique, s'il dépasse les 48 heures.

En l'absence d'information sur la chronologie, l'hyponatrémie est considérée chronique.

- En fonction de sa sévérité biologique : légère entre 130 et 134mmol/L, modérée entre 125 et 129mmol/L, profonde si inférieure ou égale à 124mmol/L.
- En fonction de la symptomatologie : modérément sévère (nausée sans vomissement, confusion, céphalée) ou sévère (vomissements, défaillance cardio-respiratoire, somnolence, crise comitiale, trouble de la conscience/coma).

Il s'agit d'une définition qui tend à refléter le degré d'œdème cérébral et le risque à court terme, bien que la symptomatologie de l'hyponatrémie soit non spécifique et qu'elle puisse être en rapport avec une autre cause, notamment l'étiologie de l'hyponatrémie elle-même. Le risque d'hyponatrémie symptomatique augmente en cas d'hypoxie, d'acidose, de sexe féminin (osmorégulation altérée majorant l'œdème cérébral).

Il n'est pas défini d'hyponatrémie asymptomatique. En effet, les patients présentant une hyponatrémie chronique, y compris légère ou modérée, peuvent développer une symptomatologie frustrante : trouble de la marche, chutes à répétition, troubles de la concentration, déficit cognitif, ostéoporose, fractures, dysgueusie (1,9).

b – Physiologie de l'AVP et homéostasie des fluides

L'eau, principal déterminant de l'osmolalité du SEC, constitue 55 à 65% du poids corporel (10).

L'osmolalité est définie comme la concentration de tous les solutés dans un kilo d'eau et s'exprime en mOsm/kgH₂O. Un excès d'eau par rapport à la quantité de solutés conduit à une hypo-osmolalité. Sa détermination en laboratoire fait appel à la mesure de l'abaissement du point de congélation. L'osmolarité est une méthode d'estimation par le calcul de l'osmolalité et s'exprime en mOsm/L.

Formule : (natrémie x 2) + glycémie + urée plasmatique (en mmol/L)

La tonicité (en mOsm/L), ou osmolarité efficace, se différencie en ne prenant en compte que les osmoles dits efficaces, c'est à dire impliqués dans les mouvements d'eau entre SIC et SEC, par impossibilité de traverser passivement la membrane cellulaire, créant ainsi un gradient osmotique.

Formule : (natrémie x 2) + glycémie (en mmol/L)

Généralement, l'osmole responsable de la tonicité du SEC est le sodium, principal cation extracellulaire. Cependant, si le plasma contient un autre osmole efficace (exemple : glucose, mannitol, ...), il est possible d'observer une hyponatrémie isotonique ou hypertonique.

Les osmoles non efficaces traversent librement la membrane cellulaire (exemple : urée, éthanol, méthanol, ...). Ils n'induisent pas de gradient de pression osmotique et donc de transfert d'eau (10).

Ainsi, une osmolalité mesurée normale ou élevée, n'exclut pas une hypotonicité en présence d'osmoles non efficaces (urée ou autres).

La tonicité plasmatique est régulée par 2 mécanismes principaux : la soif et la sécrétion d'AVP (10).

Le seuil de stimulation osmotique de la soif est plus élevé que celui de la sécrétion d'AVP, l'osmorégulation par cette dernière étant très fine en condition physiologique. La sensation de soif n'arrive donc qu'en second temps lorsque les apports non régulés d'eau et les capacités d'antidiurèse de l'AVP et du rein sont dépassées (10).

L'AVP, anciennement connue sous le terme ADH, est le principal déterminant de l'excrétion rénale régulée d'eau libre. Il s'agit d'un peptide de 9 acides aminés qui dérive d'une protéine précurseur de 164 acides aminés, la préprovasopressine, produite par les neurones magnocellulaires et parvocellulaires de l'hypothalamus (noyaux supra-optiques et paraventriculaires).

Ce précurseur se scinde en AVP, copeptine et neurophysine 2 lors de son transport axonal dans la tige pituitaire vers la neurohypophyse où ces peptides seront stockés dans l'attente d'une stimulation provoquant leur libération dans la circulation systémique. La copeptine et l'AVP sont sécrétées en quantité équimolaire. La copeptine étant plus stable, la détermination de sa concentration plasmatique est une technique fiable permettant de se substituer à celle de l'AVP (11).

Au niveau hypothalamique, une partie de l'AVP produite dans les neurones parvocellulaires est libérée dans le système porte hypophysaire où, en synergie avec la CRH, elle stimule la sécrétion antéhypophysaire d'ACTH. De plus des données suggèrent que l'AVP produite dans les noyaux paraventriculaires stimule localement les V1aR des neurones pré-autonomiques adjacents, contribuant à augmenter la réponse sympathique rénale durant la déshydratation (11).

En condition physiologique, seule la neurohypophyse peut sécréter de l'AVP.

En condition pathologique, la sécrétion d'AVP peut être eutopique (neurohypophyse) ou ectopique (généralement une tumeur), indépendante de l'osmorégulation et/ou de la barorégulation. La première description date de 1957 sous le terme de SIADH (12). Après une agression cérébrale, les neurones hypothalamiques ne sont pas les seuls impliqués dans la sécrétion d'AVP. Elle survient également dans les macrophages de la microglie des zones anatomiques lésées (13).

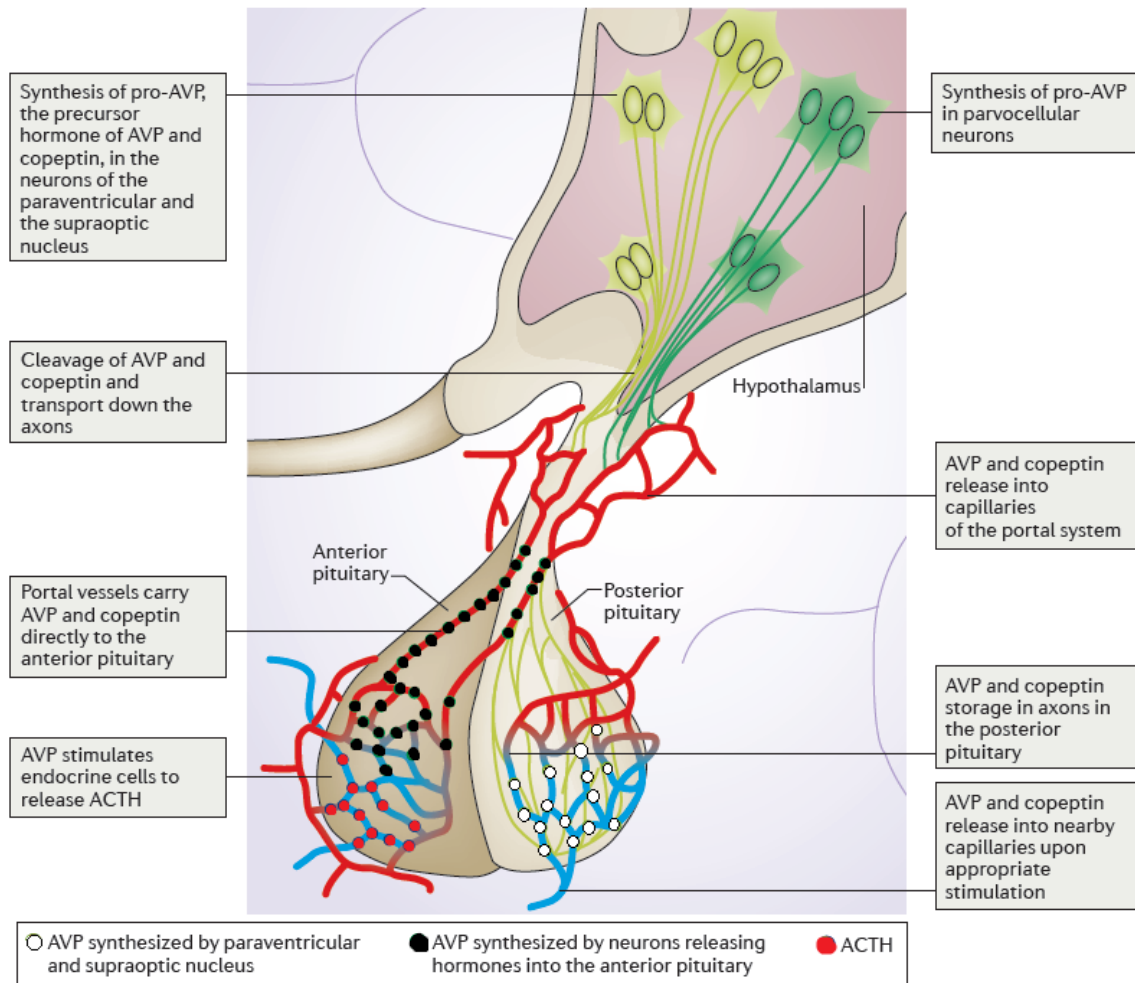


Figure 1 : Synthèse de l'AVP et de la copeptine (11).

Les osmorécepteurs centraux, localisés dans les organes circonventriculaires de l'hypothalamus, détectent les modifications du stretch cellulaire (ou tension cellulaire) en rapport avec la tonicité du SEC. Il existe également des osmorécepteurs périphériques (ganglions de la corne dorsale au niveau thoracique impliqués dans l'innervation des vaisseaux hépatiques).

Une hypertonicité du SEC diminue le stretch cellulaire et active ces osmorécepteurs, induisant la sensation de soif et la sécrétion d'AVP. Une augmentation minime de la tonicité du SEC, de l'ordre de 1 à 2%, suffit à déclencher la sécrétion neurohypophysaire d'AVP (osmorégulation fine) (8). A l'inverse, l'augmentation du stretch (hypotonicité du SEC), inhibe ces effets (1).

Les travaux de Robertson et al. (14) dans les années 1970 ont décrit chez le sujet sain qu'à partir de 280mOsm/kgH₂O, la concentration d'AVP plasmatique augmente linéairement avec l'osmolalité plasmatique (pente présentant quelques variations individuelles), et qu'en deçà de ce seuil, elle est minimale, inférieure à 1pg/mL autorisant la dilution des urines.

La courte demi-vie de l'AVP est aussi un déterminant de cette fine osmorégulation (10).

Il existe également une régulation hémodynamique de l'AVP, la barorégulation.

Les barorécepteurs, situés aux niveaux de l'oreillette gauche, des grosses veines, des sinus carotidiens et de la crosse aortique, ont des afférences vers l'hypothalamus (nerfs IX et X). L'augmentation de la volémie efficace, responsable d'une augmentation du stretch au niveau de ces récepteurs, envoie un signal inhibiteur de la production et de la sécrétion d'AVP. Inversement, en cas d'hypovolémie efficace, ce signal n'est plus transmis, autorisant la sécrétion d'AVP et l'augmentation de l'activité sympathique (1,6).

On estime que la stimulation directe de l'AVP par la barorégulation débute au-delà de 10% de réduction de la volémie efficace (10,15,16). Toutefois, une stimulation indirecte de la sécrétion d'AVP peut survenir pour des variations hémodynamiques plus modestes, notamment par l'angiotensine 2 qui a un effet direct sur les neurones osmorégulateurs, appelé « osmoregulatory gain » (17).

L'osmorégulation et la barorégulation étant indépendantes, une altération de la dilution des urines peut être observée en présence d'une hypovolémie efficace malgré une hypotonicité du SEC.

Enfin, il existe d'autres stimuli de la sécrétion d'AVP : la nausée (sécrétion massive, bien plus importante que celles observées par les régulations osmotiques et hémodynamiques (10)), la douleur, l'hypoglycémie, certains médicaments, la nicotine, le stress (cf infra).

Tout comme le cortisol, l'AVP est une hormone du stress, qu'il soit physique ou psychologique, l'objectif étant le maintien d'une volémie efficace (3).

Il a été démontré que l'activité de l'AVP (via la copeptinémie) par rapport à la cortisolémie, présente une meilleure et plus subtile corrélation à l'intensité du stress individuel (18).

Ainsi, la copeptinémie mesurée chez des patients admis aux urgences, situation de stress physique et psychologique, a montré une faible corrélation avec l'osmorégulation. Dans ce contexte, l'hyponatrémie et la copeptinémie sont indépendamment associées à une évolution défavorable voire une augmentation de la mortalité (3). L'activation du SNV sympathique (voies catécholaminergiques ascendantes), et les processus inflammatoires médiés par IL-1 β , IL-6 et TNF α , pourraient contribuer à la production et la sécrétion d'AVP en situation aiguë, avec notamment une sécrétion locale hypothalamique d'AVP, indépendante de la sécrétion systémique (19,20).

Enfin, le stress psychologique stimule la sécrétion d'AVP à moindre mesure par rapport au stress somatique (21).

Au niveau rénal, l'AVP agit au niveau du canal collecteur, en augmentant sa perméabilité à l'eau. Il en résulte une augmentation de la réabsorption d'eau, et ainsi un défaut de dilution des urines (diminution du débit et augmentation de l'osmolalité urinaire).

L'antidiurèse rénale est proportionnelle à la concentration d'AVP circulante, jusqu'à une limite maximale approximative de 4 à 5pg/mL d'AVP (ce qui correspond à une augmentation d'osmolalité plasmatique d'environ 5 à 10mOsm/L au-dessus du seuil de sécrétion de l'AVP) (10).

L'AVP active les V2R responsables de l'insertion d'aquaporines 2 sur la membrane apicale, ce qui la rend perméable à l'eau. La membrane baso-latérale est constamment perméable par la présence de canaux formés par les aquaporines 3 et 4. L'eau est passivement réabsorbée en présence d'un gradient osmotique, en rapport avec une osmolalité plus importante dans la médullaire que dans la lumière tubulaire. Ce gradient se crée par une réabsorption proximale de sodium et d'urée, permettant d'atteindre une osmolalité médullaire jusqu'à 1200mOsm/L et donc une capacité maximale d'osmolalité urinaire identique avec un débit urinaire minimal de 0,5mL/min (11).

En cas d'activité importante de l'AVP, lors d'une hypovolémie efficace par exemple, l'osmolalité urinaire est généralement plus élevée que l'osmolalité plasmatique (2).

L'AVP est un puissant vasoconstricteur et inotrope positif, par augmentation du calcium intracytosolique (V1R). Elle participe également entre autres à la glycogénolyse, à l'agrégation plaquettaire (V1R), à l'hypertrophie myocardique (V1R) (22).

Malgré l'hypotonicité plasmatique, une étude retrouvait une sécrétion d'AVP dans 97% des cas d'hyponatrémie (6) :

- Une sécrétion appropriée : barorégulée, en cas d'hypovolémie vraie ou efficace.
- Une sécrétion inappropriée : sécrétion ectopique, défaut des voies impliquant les osmorécepteurs, insuffisance surrénalienne.
- Existe-t-il donc un intérêt à mesurer l'activité de l'AVP lors d'une hyponatrémie ? (23)

c – Diagnostics différentiels

Les étiologies d'hyponatrémie sont fréquemment classées selon 6 tableaux : des apports excessifs avec inhibition de l'activité de l'AVP (généralement une polydipsie primaire), l'insuffisance surrénalienne, les SIAD, l'hyponatrémie liée à une perte rénale de sodium (principalement les diurétiques, mais aussi les tubulopathies ou le CSW), l'hyponatrémie avec diminution du VEC (« hyponatrémie hypovolémique ») et les hyponatrémies avec augmentation du VEC (hypovolémie efficace et insuffisance rénale).

L'approche diagnostique de l'hyponatrémie est complexe, chronophage, et très variée en fonction des cliniciens, de leur spécialité, et de leur expérience dans le domaine (1).

Une étude a rapporté 33% d'erreurs de prise en charge, accroissant le risque de mortalité (24).

Les données clinico-biologiques de routine, notamment dans l'évaluation du VEC, ont montré de faibles sensibilité et spécificité, inférieures à 50% (25–27), permettant une classification étiologique précise par moins de 10% de cliniciens (4,28).

La difficulté réside principalement dans l'évaluation de la volémie efficace du patient. Par exemple, il est possible d'avoir un VEC augmenté avec une volémie augmentée (insuffisance rénale) ou une hypovolémie efficace (syndrome néphrotique, cirrhose, insuffisance cardiaque) (2,29).

La figure 2 est un algorithme proposé par les recommandations européennes de 2014, associant les sociétés savantes de réanimation, d'endocrinologie et de néphrologie (1).

Bien qu'il persiste une précision diagnostique limitée, l'utilisation d'un algorithme débutant par l'étude de l'osmolalité urinaire et la natriurie octroie une meilleure précision diagnostique en comparaison avec l'avis d'un médecin senior de soins critiques expérimenté ne se référant pas à un algorithme, ou l'utilisation d'un algorithme débutant par l'évaluation du VEC.

En combinant un algorithme avec une évaluation de la volémie efficace par la FEAU (par rapport aux paramètres clinico-biologiques standards), la précision diagnostique augmente de 71% à 95% (30).

La première étape est l'élimination d'une pseudo-hyponatrémie, artéfact de laboratoire en présence d'une phase solide excessive après centrifugation (hypertriglycémie, hyperprotéinémie), et moins observée avec l'utilisation d'électrodes spécifiques aux ions, surtout les électrodes directes (1).

La natrémie in vivo est en réalité normale. Afin d'écartier la pseudo-hyponatrémie, il faut mesurer l'osmolalité plasmatique ou réaliser un gaz du sang (pas de centrifugation).

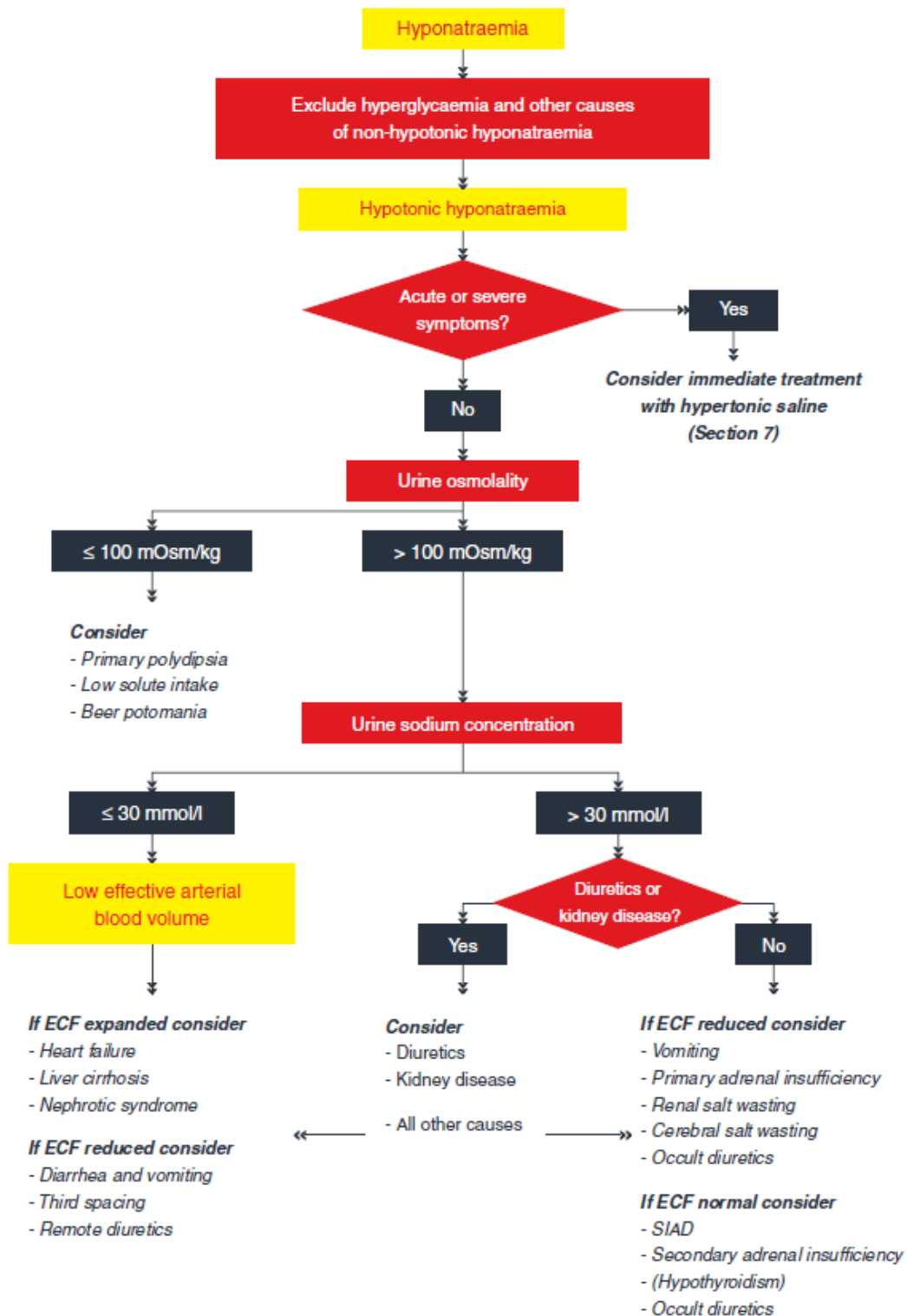


Figure 2 : algorithme diagnostique devant une hyponatrémie (1)

La seconde étape est d'écarter une hyponatrémie iso- ou hypertonique. Elles sont dues à la présence d'osmoles efficaces dans le sang en quantité suffisante pour provoquer un transfert d'eau du SIC vers le SEC, diluant ainsi le sodium plasmatique. Classiquement, il peut s'agir du glucose, du mannitol, de la glycine utilisée en urologie ou en gynécologie (1) :

- Une hyponatrémie avec une hypo-osmolalité inférieure à 275mOsm/kgH₂O est toujours hypotonique.
- A l'inverse, une hyponatrémie calculée hypo-osmolaire peut être en réalité hypo-, iso- ou hypertonique en présence d'un osmole efficace autre que le glucose (présence d'un trou osmotique, l'osmole efficace supplémentaire n'étant pas compris dans le calcul). En l'absence de contexte particulier anamnestique, il est admis que le calcul de la tonicité est suffisant pour accepter l'hypotonicité d'une hyponatrémie.
- L'augmentation de l'osmolalité par un osmole non efficace n'induit pas de transfert d'eau, il est nécessaire dans ce cas de calculer la tonicité plasmatique.

Devant une hyponatrémie hypotonique, il est recommandé d'interpréter l'osmolalité urinaire, reflet de l'activité de l'AVP (Grade 1D) (1) :

(Il n'existe pas d'étude ayant évalué la précision diagnostique d'un seuil d'osmolalité urinaire)

- Un apport excessif de solution hypotonique (exemple, la polydipsie primaire) provoquera une inhibition de la sécrétion d'AVP et donc une dilution des urines, résultant en une osmolalité urinaire inférieure 100mOsm/kgH₂O.
En pratique, un seuil si strict présente une spécificité optimale de 100% mais une sensibilité médiocre de 21%, risquant une erreur diagnostique (30).
Un seuil inférieur à 200mOsm/kgH₂O améliorerait significativement la sensibilité à 87% en maintenant une excellente spécificité de 97% (31).
- En présence d'une hypotonicité plasmatique et en l'absence de dilution des urines (osmolalité urinaire supérieure à 100mOsm/kgH₂O, et souvent supérieure à l'osmolalité plasmatique), il persiste une activité de l'AVP (appropriée ou non).

Devant une hyponatrémie hypotonique avec une osmolalité urinaire augmentée, il est recommandé d'interpréter la natriurie (grade 1D) (1) :

- Une natriurie < 30mmol/L suggère la présence d'une hypovolémie efficace (grade 2D) (1).

Pour le diagnostic d'hypovolémie efficace, ce seuil de natriurie présente une excellente sensibilité entre 87% et 100% mais une faible spécificité entre 52% et 83%, les diagnostics différentiels étant des apports sodés insuffisants ou une perte rénale de sodium.

Compte tenu de cette faible spécificité, certaines études suggèrent que son utilisation dans cet algorithme, serait source d'erreurs diagnostiques (23,31).

- L'évaluation du VEC permet ensuite de différencier les étiologies d'hyponatrémie hypotonique avec hypovolémie efficace à VEC augmenté (défaillance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique), de celles à VEC diminué (3^e secteur, diarrhée, hémorragie, ...).

En cas d'hyponatrémie hypotonique avec une osmolalité urinaire augmentée et une natriurie élevée (≥ 30 mmol/L), il est suggéré d'évaluer le VEC, l'utilisation de diurétiques et la fonction rénale afin de différencier les possibles causes (Grade 2D) (1) :

- En cas de prises de diurétiques, le VEC peut être augmenté, normal ou diminué (polydipsie compensatoire, pathologies sous-jacente), et la natriurie peut être diminuée ou élevée selon l'heure de prise du traitement.
- Un VEC diminué peut orienter vers un CSW (ou un RSW), des vomissements ou une insuffisance surrénalienne primaire.
- Un VEC normal peut orienter vers un SIAD, une insuffisance surrénalienne secondaire ou une hypothyroïdie.

D'autres marqueurs, non traités dans ce manuscrit, sont en cours d'étude dans l'hyponatrémie :

- L'apeline est inversement régulée par rapport à l'AVP, elle inhibe la sécrétion centrale d'AVP et son activité antidiurétique sur le rein (32).
- La MR-proANP a une concentration significativement plus élevée dans les hyponatrémies hypervolémiques par rapport aux hyponatrémies eu- et hypovolémiques. Une analyse post-hoc retrouve des taux de MR-proANP plus bas dans le SIAD par rapport aux étiologies hypo- et hypervolémiques (29).

Une revue sur l'évaluation de la volémie et du VEC, ainsi que ses limites notamment dans la distinction entre SIAD et CSW, est dédiée dans le chapitre « Introduction - E ».

B – Hyponatrémie au cours d'une atteinte cérébrale

a - Epidémiologie

L'hyponatrémie est le trouble métabolique le plus fréquemment retrouvé en neuroréanimation, avec une prévalence plus élevée que dans la population générale, jusqu'à 50% selon la pathologie (33).

Elle peut survenir au cours de différentes pathologies du SNC, les principales étant (avec leur incidence approximative) : l'HSA (50%), le TC (15-20%), l'AVC ischémique ou hémorragique (10-40%), les chirurgies pituitaires (10-20%), les tumeurs intracrâniennes (10-20%), les infections du SNC mais également les encéphalopathies métaboliques ou hypoxiques (33,34).

L'incidence de l'hyponatrémie est corrélée à la sévérité de la maladie initiale et semble plus élevée en cas d'atteinte encéphalique, ventriculaire, ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il a également été suggéré qu'une localisation anévrysmale sur la circulation cérébrale antérieure (notamment l'artère communicante antérieure) lors d'HSA était plus à risque d'hyponatrémie (34–37).

L'hyponatrémie, sa profondeur, et sa rapidité d'installation, ont été fréquemment associées à un plus mauvais pronostic neurologique, une durée d'hospitalisation plus longue, et possiblement à une augmentation de la mortalité (en hospitalisation ou après la sortie). Les données sur cette dernière association sont divergentes compte tenu de la forte mortalité chez les cérébrolésés (33,36).

La correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique est également associée à un pronostic plus grave.

Il ne semble pas exister de corrélation entre le délai de survenue de l'hyponatrémie et les étiologies de cette dernière (38). En neuroréanimation, l'hyponatrémie, et le trouble de l'homéostasie sous-jacent, sont souvent transitoires, de l'ordre de quelques jours, classiquement moins d'une semaine (33,39,40). Quelques cas de récives ont été rapportés (41).

b – Physiologie cérébrale, conséquences cliniques et thérapeutiques

Les variations de la tonicité plasmatique chez un patient cérébrolésé sont particulièrement préoccupantes, les modifications brutales du volume cérébral étant mal tolérées.

Ainsi, la gestion de la tonicité plasmatique est un élément essentiel dans leur prise en charge, ce d'autant que l'ensemble des mécanismes de l'osmorégulation est localisé au niveau cérébral.

Les complications de l'hyponatrémie surviennent à des concentrations moins profondes chez les patients cérébrlésés, par rapport à la population générale. De ce fait, certaines études sur ce sujet ont réévalué le seuil d'hyponatrémie profonde à la hausse (natrémie < 130mmol/L). Il a en effet été rapporté la même fréquence de crises comitiales chez les cérébrlésés, ce que soit avec une natrémie inférieure à 125mmol/L ou 130mmol/L (40).

La symptomatologie survient généralement lors d'une installation rapide de l'hyponatrémie, le cerveau n'ayant pas la capacité de s'adapter suffisamment dans un délai aussi court.

Les études expérimentales suggèrent que le cerveau a besoin d'environ 48 heures pour s'adapter à un environnement hypotonique et permettre une extrusion d'osmoles organiques de la cellule (42).

Le sodium n'ayant pas la capacité de traverser passivement la barrière hémato-encéphalique, le gradient osmotique en rapport avec une hyponatrémie hypotonique est responsable d'un transfert d'eau vers les cellules du cerveau, via les aquaporines 4 (43), ce qui induit ou majore un œdème cérébral et augmente la PIC, jusqu'à la survenue d'une HTIC. Les variations cellulaires intéressent principalement les cellules gliales, et à moindre mesure les neurones (44).

La réponse physiologique implique les mécanismes de régulation du volume cellulaire, qui diminue le contenu osmotique intracellulaire pour faire sortir de l'eau du SIC vers le SEC. Ces mécanismes peuvent être suffisants à réguler l'œdème, comme ils peuvent être dépassés.

Dès les premières minutes, la cellule cérébrale perd des électrolytes par un flux vers le LCR, initialement du sodium et du chlore, puis plus progressivement du potassium. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation rapide.

Si l'hypotonicité persiste au-delà de 48 heures, la seconde étape, plus lente à mettre en place, consiste en une excrétion d'osmoles organiques efficaces, principalement du myoinositol (mais également la taurine, la créatine, la glutamine). La modification de leur concentration cellulaire ne modifie pas le fonctionnement de la cellule, cependant la perte de glutamine augmente le risque de comitialité (42).

Un patient cérébrlésé peut avoir une altération de ces mécanismes compensateurs. L'extrusion d'électrolytes est consommateur d'énergie (pompe Na/K ATPase) et peut être altérée en cas d'hypoxie (hypoxémie, diminution de la PPC) (8,44).

Lors de la correction de l'hypotonie plasmatique, le mécanisme inverse se produit.

Si la correction de l'hyponatrémie s'effectue rapidement après son apparition, les osmoles organiques n'ayant pas quitté le SIC, la cellule récupère rapidement son contenu en électrolyte, le volume de la cellule est normal et il n'existe pas de risque de syndrome de démyélinisation osmotique (8,45).

Si la guérison s'effectue lors de la phase chronique, une correction trop rapide de la tonicité plasmatique expose au risque de syndrome de démyélinisation osmotique.

Syndrome de démyélinisation osmotique

La récupération des osmoles organiques après la correction de l'hyponatrémie est plus lente que leur perte durant l'adaptation à l'hypotonie, et prend plusieurs jours. Cette récupération s'effectue à différentes vitesses selon les régions cérébrales (8,42).

Les mécanismes précis de la myélinolyse ne sont pas établis.

En cas de correction trop rapide, en l'absence de réintégration des osmoles organiques, le contenu du SIC cérébral en substance osmotique étant très pauvre, l'apport d'osmoles dans le SEC provoque un transfert trop important d'électrolytes dans la cellule, un « overshoot ».

Cette agression osmotique et la sortie d'eau de la cellule provoque un œdème intra-myéline, des lésions osmotiques endothéliales, un relargage local de facteurs myélinotoxiques, ce qui *in fine* provoque la défaillance et la mort d'oligodendrocytes.

Il existe une atteinte de la barrière hémato-encéphalique associée, responsable d'un afflux de facteurs du complément, toxiques pour l'oligodendrocyte (42,43).

Les lésions affectent généralement le tronc cérébral (myélinolyse centro-pontine), mais peuvent atteindre d'autres structures dans 10% des cas. Il s'agit d'une complication grave, à risque de séquelles et potentiellement mortelle. Il se manifeste par une tétraparésie spastique, une atteinte des nerfs crâniens, une paralysie pseudo-bulbaire et peut provoquer un « locked-in syndrome ». Il survient généralement dans un délai de deux à trois jours mais peut être plus précoce.

Les facteurs de risque du syndrome de démyélinisation osmotique sont : correction trop rapide de la natrémie (supérieure à 12mmol/L à 24h ou 20mmol/L à 48h), hyponatrémie profonde, cirrhose ou défaillance hépatique, éthyliste chronique, utilisation de diurétiques thiazidiques ou d'antidépresseurs, malnutrition, hypokaliémie, et le sexe féminin (43).

Inversement, un facteur protecteur serait une concentration d'urée plasmatique élevée. La réintégration intracellulaire des osmoles organiques survient plus rapidement dans un environnement urémique, débutant en seulement quelques heures, et sans overshoot de sodium. Enfin, un modèle expérimental avec une administration de myoinositol exogène (associée à une amélioration de la tonicité concomitante) a montré une diminution du risque de syndrome de démyélinisation osmotique (42).

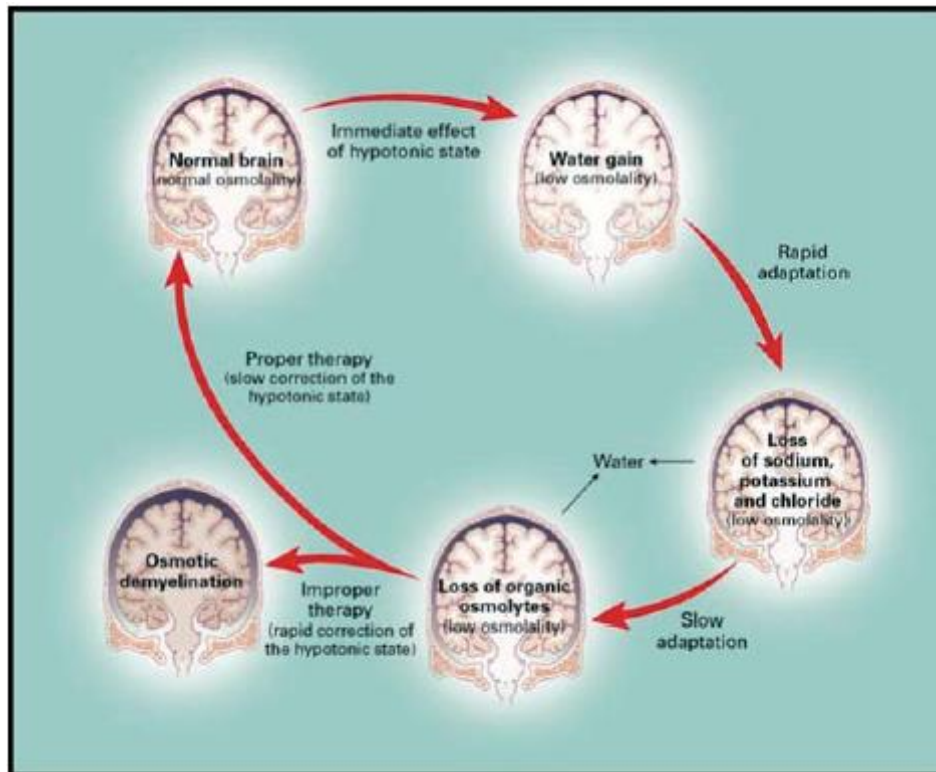


Figure 3 : Adaptation cérébrale lors de l'hypotonie plasmatique (45)

Principes du traitement

Les principes de prise en charge de l'hyponatrémie reposent en premier lieu sur sa symptomatologie et son délai d'installation.

Une symptomatologie sévère liée à une hyponatrémie (aiguë ou chronique) est une urgence médicale, et ce d'autant plus chez le patient cérébrolésé.

Il est recommandé d'administrer au plus vite 150mL (ou 2mL/kg pour les poids extrêmes) de SSH 3% sur 20 minutes (Grade 1D), avec monitoring clinico-biologique rapproché et possibilité de réitérer l'administration en l'absence d'amélioration clinique ou de majoration de la natrémie d'au-moins 5mmol/L (Grade 2D) (1). L'objectif est de diminuer l'œdème cérébral (8).

En cas d'hyponatrémie aiguë ou chronique, sans symptomatologie sévère, il est recommandé de débiter une évaluation diagnostique étiologique (Grade 1D), mettre en place un traitement étiologique (Grade 1D) et corriger progressivement la natrémie, sous monitoring biologique rapproché, en se limitant à une augmentation de 10mmol/L durant les 24 premières heures puis 8mmol/L/24h les jours suivants, jusqu'à l'obtention d'une natrémie > 130mmol/L (Grade 1D) (1). L'objectif est de limiter le risque de syndrome de démyélinisation osmotique. Par ailleurs, des recommandations américaines chez le cérébrolésé suggèrent d'examiner et de traiter une hyponatrémie si elle est inférieure à 131mmol/L (46).

Œdème cérébral, vasospasme artériel cérébral et ischémie cérébrale retardée

L'hyponatrémie est associée à une altération de l'autorégulation cérébrale par diminution de la réactivité vasculaire (47). En cas de diminution du débit sanguin cérébral, lorsque l'autorégulation cérébrale est dépassée, il existe un risque d'ischémie cérébrale retardée par diminution de la PPC, principal déterminant du transport en oxygène vers la cellule cérébrale (35).

La PPC peut diminuer suite à :

- Une cause systémique, diminution du débit cardiaque : hypovolémie (CSW, apports insuffisants), vasoplégie systémique, défaillance cardiaque.
De plus l'hypovolémie par diminution du volume plasmatique augmente la viscosité et augmente le risque ischémique (48).
- Une cause locale : œdème cérébral (sur l'agression cérébrale, l'ischémie retardée et/ou l'hyponatrémie), vasospasme artériel avec diminution du débit sanguin en aval (8).
Il a été suggéré que la sécrétion d'AVP médiée par un stress (agression cérébrale) participe à la formation de l'œdème cérébral et que l'administration d'antagonistes du V1aR limite cet œdème (49–51)

Le vasospasme artériel cérébral est une complication fréquente et sévère survenant lors d'une HSA ou d'un TC qui aggrave le pronostic vital et neurologique fonctionnel. Il est responsable d'ischémie cérébrale retardée, d'autant plus s'il existe une hypovolémie ou une hyponatrémie (20,48,52).

L'hyponatrémie, la natriurèse élevée, l'hypovolémie et la balance hydrosodée négative sont fréquemment corrélées au risque de survenue d'un vasospasme symptomatique et pourrait en être un facteur prédictif (35,36,38,52,53).

La prise en charge du patient cérébrolésé nécessite donc le monitoring et le maintien de la PPC, par notamment une prévention de l'hypovolémie et le recours aux thérapeutiques vasopressives (54).

c – Diagnostics étiologiques

Les causes d'hyponatrémie sont multiples, mais les principales causes en neuroréanimation sont en rapport avec un SIAD, une perte rénale excessive de sodium dans le cadre d'un CSW, ou une insuffisance surrénalienne secondaire, d'origine centrale.

Les incidences rapportées de ces étiologies varient fortement selon les critères diagnostiques, la taille et le type de population étudiée, et l'année de publication (le CSW n'a été suspecté de nouveau qu'à partir des années 1980 et l'imputabilité d'une dysfonction pituitaire n'a été considérée que depuis une vingtaine d'années) (33,43,55).

Les présentations clinico-biologiques de ces syndromes sont très proches, et leur diagnostic est souvent difficile en pratique clinique.

La principale différence entre un SIAD et un CSW se situe dans l'évaluation du VEC, normal ou légèrement augmenté dans le SIAD, diminué dans le CSW, or il n'existe pas de gold standard pour définir le VEC (56).

Or, il est primordial de les distinguer car la stratégie thérapeutique diffère considérablement, et un mauvais choix de traitement peut conduire à une aggravation de la natrémie, et du pronostic neurologique (57).

Le traitement d'un SIAD repose en première intention sur une restriction hydrique, celui du CSW sur la restauration de la volémie par apports de fluides et de sodium, et enfin celui de l'insuffisance surrénalienne secondaire sur une supplémentation hormonale.

Dans les TC, la littérature a décrit le SIAD comme cause principale, jusqu'à une incidence de 80% (58,59). Des données récentes suggèrent que l'incidence de l'insuffisance surrénalienne secondaire serait sous-estimée, argumentant une cortisolémie relativement basse en contexte aigu sévère (cortisolémie < 300nmol/L), et une amélioration après supplémentation hormonale (60).

Lors d'une HSA, l'hyponatrémie survient généralement entre le cinquième et le vingtième jour (61). La littérature est très partagée concernant les incidences de ces trois syndromes, en fonction notamment de l'adhérence ou non des auteurs à l'existence du CSW (33,43).

Ainsi, certains auteurs ne décrivent aucun CSW en l'absence de preuve fiable d'hypovolémie (39). Les études expérimentales d'HSA sont plutôt en faveur du CSW avec observation de critères d'hypovolémie, balances hydrosodées négatives, et natriurèse plus importante (62–64).

Nous développerons l'approche diagnostique et le traitement du SIAD et du CSW dans les chapitres dédiés (Chapitres Introduction C – D – E).

Insuffisance surrénalienne secondaire

L'insuffisance surrénalienne est observée chez 10 – 75% des patients en neuroréanimation. Sa présence est directement reliée au pronostic neurologique (65).

L'insuffisance corticotrope a une présentation biologique similaire à celle d'un SIAD et doit donc être systématiquement recherchée. Par ailleurs, compte tenu des variations hormonales importantes en phase aiguë, un unique dosage de cortisolémie est à risque de sous-estimer l'incidence des dysfonctions pituitaires. Il est probablement nécessaire d'effectuer des dosages répétés (33,43,60).

L'insuffisance surrénalienne secondaire, d'origine centrale, se définit par une diminution ou une absence de la sécrétion d'ACTH, responsable d'un hypocortisolisme. Une lésion minima peut être responsable d'une défaillance de courte durée (60).

La sécrétion d'aldostérone est ici moins impactée par rapport à une insuffisance surrénalienne primaire, ainsi la perte rénale de sodium participe peu au développement d'une hyponatrémie.

Cependant, il existe une sécrétion d'AVP par le biais de deux mécanismes (33,43,66):

- L'absence de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus induit la production et la sécrétion de CRH et d'AVP.
- Bien qu'elle se présente comme une euvolémie clinique, l'insuffisance surrénalienne est accompagnée d'un certain degré d'hypovolémie stimulant la sécrétion d'AVP.

Une insuffisance surrénalienne secondaire peut être associée à une atteinte d'une ou plusieurs autres lignées hormonales pituitaires. Les anomalies neuroendocrines précoces sont souvent transitoires mais un hypopituitarisme peut apparaître plus tardivement, jusqu'à 3 à 6 mois après l'agression cérébrale.

La structure atteinte peut être l'hypophyse, hypothalamus, la tige pituitaire, le système porte hypothalamo-hypophysaire. La lésion peut être une atteinte parenchymateuse, une hémorragie, une nécrose, un infarctus sur vasoconstriction ou mauvais retour veineux en cas d'HTIC.

Les facteurs de risque d'un hypopituitarisme connus sont : la sévérité d'un TC, les fractures de la base du crâne, la présence de lésions axonales diffuses ou d'anomalie de l'hypophyse à l'IRM, une HTIC, et une durée prolongée de séjour en soins critiques (67).

Toute insuffisance surrénalienne secondaire n'est pas systématiquement associée à une hyponatrémie et il faut envisager une possible cause multifactorielle.

Son implication dans l'hyponatrémie doit être réévaluée au décours, avec notamment la recherche d'une réponse thérapeutique et/ou l'amélioration du bilan hormonal après correction du désordre hydro-électrolytique (39).

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne secondaire est difficile en l'absence de gold standard chez le patient de neuroréanimation, chez qui, l'agression requiert une activation surrénalienne plus importante que dans la population générale.

Ce diagnostic doit être suspecté devant une présentation compatible avec un SIAD associé à une hypotension artérielle ou une hypoglycémie. Une supplémentation hormonale pouvant alors être instaurée dans l'attente des résultats biologiques (33).

En tenant compte des difficultés d'accessibilité à la mesure du cortisol libre plasmatique, plusieurs seuils de cortisolémie totale plasmatique ont été proposés, chez les patients de soins critiques (sans spécificité de neuroréanimation) :

- Taux basal inférieur à 150µg/L (414 nmol/L) quelle que soit l'heure de prélèvement (68).
- La Critical Care Medicine Taskforce propose un taux basal inférieur à 100µg/L (284nmol/L) quelle que soit l'heure de prélèvement ; ou une augmentation inférieure à 90µg/L (250nmol/L) après administration de 250µg d'ACTH (69).
- Un prélèvement à 9h00 du matin avec un diagnostic positif si taux basal inférieur à 108µg/L (300nmol/L), infirmer si taux basal supérieur à 162µg/L (450nmol/L), et à discuter entre ces valeurs (33).
- Dans un contexte d'HSA ou de TC, un prélèvement à 9h00 du matin affirme le diagnostic si taux basal inférieur à 72µg/L (200nmol/L).

Entre 72 et 180µg/L (200 et 500nmol/L), en cas de tableau évocateur associé (hypotension artérielle, hypoglycémie, ralentissement idéo-moteur ou récupération prolongée), le diagnostic est possible et un test thérapeutique diagnostique peut être envisagé (67).

Ces dosages doivent cependant être interprétés avec précaution : le rythme circadien de la sécrétion du cortisol est altéré chez les patients hospitalisés en soins critiques, le prélèvement matinal n'est alors pas indispensable (33).

L'augmentation précoce de l'excrétion urinaire des métabolites du cortisol et les tests dynamiques ne sont pas adaptés à la neuroréanimation (43,67).

Par ailleurs, il est important d'interpréter ces résultats en fonction des protéines de liaison. En effet, en phase catabolique, le cortisol total diminue par baisse de la liaison à la globuline. Une étude sur des phases aiguës d'HSA a rapporté une discordance entre les concentrations plasmatiques de cortisol total et libre, avec des taux cinq fois plus importants de la forme libre, active (70).

L'hypocortisolémie totale pourrait donc être un faux positif pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope dans cette population.

Le traitement repose sur la supplémentation en hydrocortisone et nécessite une surveillance stricte (33,65,71).

Enfin, il faut probablement réaliser des tests dynamiques de la fonction hypophysaire après trois à six mois si un diagnostic de dysfonction pituitaire avait été établi lors de la phase aiguë.

Insuffisance thyroïdienne

L'hyponatrémie peut également survenir au cours d'une insuffisance thyroïdienne, présente chez 20% des patients.

Bien qu'elle soit incluse dans la plupart des algorithmes, l'hypothyroïdie est une cause rare d'hyponatrémie, en dehors du coma myxœdémateux où il peut exister une défaillance cardiaque et/ou rénale. Une étude de 2006 rapporte une diminution de 0,14mmol/L de natrémie pour une augmentation de la TSH de 0,1mUI/L (72).

Les tests thyroïdiens en situation aiguë sont souvent trompeurs en raison du développement d'un syndrome de dys-hormonémie euthyroïdienne ou « euthyroid sick syndrome » (58).

Autres étiologies

De nombreuses pathologies extra-neurologiques aiguës ou chroniques et de nombreux traitements utilisés en réanimation sont à risque d'hyponatrémie et/ou peuvent altérer l'évaluation clinico-biologique du trouble :

- Sécrétion inappropriée d'AVP contextuelle : période post-opératoire, douleurs, stress, utilisation de morphiniques, nausées, ...
- Une atteinte cérébrale (notamment une HSA, un TC, une atteinte du tronc cérébral) peut altérer la régulation cardio-vasculaire (hypotension sur dysautonomie, cardiopathie de stress), stimulant ainsi les barorécepteurs et la sécrétion d'AVP (43).
- Autres sécrétions appropriées d'AVP, par stimulation non osmotique : hypovolémie par insuffisance d'apports ou pertes extra-rénales (hémorragie dans un contexte de polytraumatisme avec TC, diarrhées, ...).
- Utilisation de solutions hypotoniques.
- Utilisation de diurétiques chez un patient œdémateux.
- Défaillance rénale : lorsque la filtration glomérulaire est altérée ou qu'il existe une atteinte tubulaire, la capacité d'excrétion d'eau diminue.
- Décompensation d'une comorbidité parmi les antécédents personnels du patient.

Certaines études suggèrent que l'hyponatrémie chez le patient cérébraté peut être multifactorielle. Outre une cause iatrogénique ou inhérente à la réanimation, il serait possible d'observer plusieurs troubles de l'homéostasie hydrosodée concomitants ou se succédant (38).

Cas particulier de la chirurgie hypophysaire (33)

L'hyponatrémie est fréquente, notamment si tumeur volumineuse ou présence d'un hypopituitarisme préopératoire.

Le SIAD est la cause la plus fréquente et peut s'intégrer à une « triple phase response » : diabète insipide central, SIAD, diabète insipide central.

La plupart des patients bénéficiant de cette chirurgie reçoivent des glucocorticoïdes en péri-opératoire pour pallier à une sécrétion d'ACTH insuffisante, ainsi la survenue d'une insuffisance surrénalienne reste rare.

C – SIAD / SIADH

a – Définition, histoire

Le SIAD est la cause la plus fréquente d'hyponatrémie (entre 40 – 70%) (6,73).

Il s'agit d'un trouble de l'homéostasie hydrosodée caractérisé par une hypotonie plasmatique et un défaut de dilution des urines, en l'absence de toute autre cause identifiable de sécrétion d'AVP, non osmotique, dite « appropriée ».

Les premières descriptions d'hyponatrémies hypo-osmolaires avec perte urinaire de sodium, corrigées par une restriction hydrique, datent de 1957, chez des patients présentant un carcinome bronchogénique (12).

Sans mesure directe possible d'ADH plasmatique à l'époque, c'est l'augmentation relative de l'osmolalité urinaire par rapport à l'osmolalité plasmatique qui a conduit à l'hypothèse d'une sécrétion inappropriée d'ADH. A la différence du CSW, l'administration d'ACTH ou d'un précurseur de l'aldostérone permettait d'augmenter la réabsorption rénale de sodium, ainsi que la natrémie.

La caractérisation de l'AVP ne se fera que dans les années 1970, par le développement de méthodes de mesures radio-immunologiques (74).

Les travaux de Carter, à la fin des années 1950, début des années 1960, sont les premiers à s'intéresser au SIADH chez le patient cérébrolésé. Il a mis en évidence qu'au cours d'hyponatrémies à VEC normal ou augmenté, l'administration de sodium n'améliorait que transitoirement le trouble, alors que l'administration de minéralocorticoïdes ou la restriction hydrique avait de meilleurs résultats. De plus, l'administration d'eau libre ne diluait pas les urines et aggravait le trouble, suggérant l'implication d'une hormone antidiurétique (75).

Les causes de survenue d'un SIAD sont nombreuses. Elles sont résumées dans le tableau 1. Les pathologies de neuroréanimation y ont une place importante.

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

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; MOA, monoamine oxidase inhibitors; MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

Tableau 1 : étiologies de SIAD (76)

b – Physiopathologie

Initialement, l'antidiurèse provoque une hyponatrémie hypotonique de dilution, par réabsorption inappropriée d'eau au niveau du canal collecteur, en présence d'apports liquidiens relativement excessifs dans ce contexte (généralement induits par des stimuli non-osmotiques de la soif). Le trouble s'installe par incapacité à suffisamment diluer les urines malgré une hypotonicité du SEC.

L'eau retenue n'induit pas d'hypervolémie significative car elle est répartie entre les secteurs intra- et extracellulaires. Ce gain de volume corporel, responsable d'une discrète augmentation de poids, est modéré et s'équilibre secondairement via des mécanismes responsables d'une perte hydrique et de solutés, résultant en une présentation clinique euvolémique plutôt qu'hypervolémique.

Suite à l'extrusion d'osmoles de la cellule, l'excès volémique et de solutés du SEC est régulé par excrétion rénale de sodium, potassium et chlore par augmentation de la filtration glomérulaire et diminution de la réabsorption tubulaire proximale et distale (quantité corporelle totale de solutés diminuée). Cette excrétion est corrélée à la quantité d'apports, ainsi la natriurie peut être basse si les apports sont pauvres en sodium (74,77–79).

L'ANP et l'aldostérone pourrait également participer à cette régulation lors du SIAD (29,43,77).

La perte hydrique (augmentation de l'excrétion de l'eau libre) survient par un phénomène appelé l'échappement à l'antidiurèse, ou « vasopressin escape », probablement médiée par une régulation à la baisse de l'expression des V2R et aquaporines 2 au niveau du canal collecteur, suite à une exposition prolongée à l'AVP (77).

L'hyponatrémie dans le SIAD est donc due à une dilution et une perte de solutés. Le degré d'implication de chaque mécanisme dépend de la phase de la maladie, de la rapidité de son développement, du volume des apports hydrosodés et de l'étiologie.

Les études animales indiquent que les formes chroniques d'hyponatrémie au cours d'un SIAD seraient attribuables à l'excrétion secondaire de sodium plutôt qu'à la rétention d'eau (80).

En cas d'atteinte du SNC, la sécrétion d'AVP est probablement eutopique plutôt qu'ectopique.

Les hypothèses physiopathologiques de la sécrétion inappropriée sont (35,81) :

- Une atteinte directe des neurones de l'axe hypothalamo-hypophysaire par lésion neuronale ou altération de l'hémodynamique locale (traumatisme, chirurgie, irritation en présence de sang, vasospasme, ...),
- Une atteinte des voies afférentes de la régulation osmotique ou hémodynamique (tumeur, traumatisme, ...), ou des osmorécepteurs centraux,
- Une réaction hormonale au stress physique induit,
- Une atteinte du système limbique qui pourrait avoir un rôle inhibiteur de l'AVP.

c – Critères diagnostiques

Les recommandations européennes suggèrent de ne pas mesurer l'AVP pour confirmer la présence d'un SIADH (Grade 2D) (1).

Le SIAD est un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire qu'il convient d'écartier toutes autres causes de sécrétion d'AVP appropriée ou induite par une autre maladie (exemple, insuffisance surrénalienne).

Depuis les premières descriptions en 1957, les critères diagnostiques ont très peu évolué (1,82).

Critères principaux (indispensables au diagnostic) :

- Hyponatrémie hypotonique (< 270 – 275mOsm/L)
- Osmolarité urinaire inappropriée par rapport à l'osmolarité plasmatique (osmolarité urinaire > 100mOsm/L)
- Natriurie > 30mmol/L, avec des apports hydrosodés normaux
- Volémie normale
- Absence d'autres causes d'hypotonie plasmatique à VEC normal (insuffisances thyroïdienne, rénale, surrénalienne primaire ou secondaire)
- Absence de prise de diurétique

Critères secondaires (non indispensables au diagnostic) :

- Acide urique plasmatique $< 0,24\text{mmol/L}$; FEAU $> 12\%$
- Urée plasmatique $< 3,6\text{mmol/L}$; FEurée $> 55\%$
- FENa $> 0,5\%$
- Absence de correction de la natrémie après administration de SSI
- Correction de la natrémie par une restriction hydrique

L'osmolalité urinaire est généralement plus élevée que l'osmolalité plasmatique, mais tout comme la natriurie, elle dépend des apports en sodium et autres osmoles. Il est ainsi possible d'observer, en phase d'équilibre, une osmolalité urinaire et une natriurie relativement basses.

C'est également possible en cas d'événement intercurrent responsable d'une hypovolémie efficace.

En cas de doute entre une cause euvolémique (SIAD) ou hypovolémique (vraie ou efficace), un test diagnostique a été décrit consistant en l'administration de deux litres de SSI sur au moins 24 heures.

L'hyponatrémie hypovolémique est retenue si la natrémie augmente d'au-moins 5mmol/L et que la FENa n'augmente pas de plus de $0,5\%$, traduisant une rétention de sodium persistante (26,83).

La quantité limitée à deux litres permet de limiter le risque d'aggravation majeure de la natrémie en cas de SIAD. Ce risque pourrait d'ailleurs être prédit en cas de ratio (natriurie + kaliurie)/natrémie élevé, reflet d'une forte concentration urinaire, donc d'une réabsorption d'eau libre importante (84).

En l'absence d'amélioration, la cause hypovolémique peut généralement être écartée et poursuivre le test pourrait être délétère pour le patient (10).

Si l'osmolalité urinaire est inférieure à $500\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$, ce test est généralement sans risque.

Enfin, la réponse à ce test pourrait être prédite en utilisant la FENa et la FEurée. Les patients répondeurs, identifiés comme hypovolémie vraie avec VEC diminué, auraient une FENa $< 0,5\%$ et FEurée $< 55\%$. Les non répondeurs auraient une FENa $> 0,5\%$ et/ou une FEurée $> 55\%$ (26).

Une hyponatrémie due aux diurétiques peut se présenter avec un tableau d'hyponatrémie hypotonique euvolémique avec natriurie et osmolalité urinaire élevées. Cependant, l'imputabilité des diurétiques ne peut être établie sur la seule présence de ceux-ci et il est possible qu'il existe un autre mécanisme physiopathologique sous-jacent, responsable de l'hyponatrémie (83).

Plusieurs travaux ont étudié différents biomarqueurs qui permettraient d'améliorer la précision diagnostique du SIAD dans une population générale, notamment ceux de Fenske et al. (83,85) et de Nigro et al. (31), qui ont cherché à distinguer le SIAD des causes hypovolémiques (vraies avec VEC diminué ou efficaces avec VEC augmenté) :

- Seuls 60% des SIAD ont une FENa supérieure à 0,5%. En effet, une faible compensation physiologique de l'hypervolémie dans le SIAD (trouble peu profond ou apports en sodium bas) induit une natriurèse et une diurèse basse.
Musch (84) a démontré qu'en cas de diurèse basse, reflétée par un ratio de créatinine urinaire/plasmatique supérieur à 140, la FENa dans le SIAD reste supérieure à celle d'une étiologie hypovolémique. Un seuil de FENa inférieur à 0,15% dans ce contexte affirme l'étiologie hypovolémique, ce d'autant si la FEurée est inférieure à 45%.
Plus récemment, il a été suggéré que la FENa seule ne permet pas de différencier les différentes étiologies (31,83,85).
- Les concentrations plasmatiques de créatinine, urée, rénine et aldostérone sont plus élevées dans les causes avec VEC diminué et VEC augmenté par rapport au SIAD (85).
- La FEurée semble être plus augmentée dans le SIAD par rapport aux autres étiologies.
Nigro et al. rapporte une augmentation de celle-ci dans le SIAD indépendamment de la prise de diurétiques, avec une sensibilité et spécificité respectivement de 21% et 96% pour un seuil supérieur à 55% (diminution des performances avec respectivement 85% et 40% si le seuil retenu est de 45%) (31).
Fenske et al. ne retient de différence qu'en l'absence de diurétique, avec pour le même seuil de 55%, une spécificité semblable de 94% et une meilleure sensibilité de 68% (83).
Le mécanisme de l'augmentation de la FEurée est inconnu.
- En l'absence de diurétique, la natriurie est significativement plus élevée dans le SIAD par rapport aux autres étiologies d'hyponatrémies (31).
Elle présente de meilleures performances diagnostiques par rapport à la FENa, la FEurée et l'acide urique plasmatique, avec une tendance sans différence significative par rapport à la FEAU (natriurie AUC 0,97 [CI95% 0,91 – 0,97]; FEAU AUC 0,89 [CI95% 0,77 – 1]) (83).

En l'absence de diurétique, une natriurie supérieure à 30mmol/L diagnostique un SIAD avec une sensibilité de 100%, spécificité 69%, VPP 83% et VPN 100%, alors qu'en cas de prise de diurétiques, la spécificité et la VPP chutent à 24% et 39% respectivement.

- L'acide urique plasmatique est plus bas au cours du SIAD par rapport aux autres étiologies, indépendamment de la prise de diurétique. En l'absence de diurétique, son AUC est similaire à celle de la FEAU ; en cas de prise de diurétiques, elle est similaire à celle de la natriurie. Le seuil retenu est de 238 μ mol/L, soit 4mg/dL.
- En cas de prise de diurétiques, la FEAU présente les meilleures performances diagnostiques globales, notamment par rapport à la natriurie, pour distinguer un SIAD d'une autre cause (FEAU AUC 0,96 [CI95% 0,91 – 1] ; natriurie AUC 0,85 [CI95% 0,75 – 0,97]) (83).

Avec un seuil de FEAU supérieur à 12%, ses paramètres diagnostiques (respectivement sensibilité, spécificité, VPP et VPN) en cas de prise de diurétiques sont de 86%, 100%, 100% et 95%, alors qu'en l'absence de diurétiques sont de 63%, 87%, 83% et 68%.

Ces données sur la performance diagnostique de la FEAU dans la distinction du SIAD par rapport aux autres étiologies sont en accord avec l'étude de Nigro et al. En combinant la natriurie et la FEAU, la précision diagnostique augmente à 94% (83).

L'élévation de la FEAU lors d'une hyponatrémie au cours d'un SIAD se normalise après correction de la natrémie (83,86,87).

Métabolisme de l'acide urique

L'acide urique est principalement excrété par le rein, et contrairement au sodium ou l'urée, son transport se situe exclusivement au niveau du tubule proximal, où il n'existe pas d'interaction directe avec les diurétiques habituels mais où le VEC joue un rôle important. Chez le patient euvoémique, la FEAU est d'environ 10%, elle diminue en cas d'hypovolémie efficace et augmente en cas d'hypervolémie (83). Plusieurs hypothèses à l'élévation de la FEAU dans le SIAD (83,87–89) :

- La réabsorption d'AU serait couplée indirectement avec un transport de sodium au niveau du tubule proximal, ainsi une faible augmentation de la volémie participerait à l'augmentation de la filtration d'acide urique, hypothèse renforcée par la normalisation de la FEAU lors de la correction de l'hyponatrémie et de l'hypervolémie (37,89,90).

- L'hypotonicité chronique modifie le contenu en anions intracellulaire, possiblement indispensable à la réabsorption d'acide urique. Ce mécanisme n'est pas observé dans les hyponatrémies hypovolémiques où il existe une réabsorption de sodium et une FEAU basse. L'expansion volémique semble être un facteur nécessaire (89).
- L'implication des V1R est plus controversée (89,90).
- Une diminution de la réabsorption post-sécrétoire (91).

Les autres causes d'augmentation de la FEAU sont les médicaments augmentant l'excrétion d'acide urique (dits uricosuriques), l'administration de losartan, la cirrhose et le CSW (83).

d – Différents défauts d'osmorégulation

Le terme de syndrome inapproprié d'antidiurèse (SIAD) est probablement à préférer au terme de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) car l'antidiurèse peut survenir lors d'une sécrétion inappropriée ou appropriée d'AVP, mais également en cas d'hypersensibilité des V2R au niveau rénal.

L'absence d'inhibition de la sécrétion d'AVP en présence d'une hypotonicité du SEC a longtemps été considérée comme le principal et unique mécanisme du SIADH.

Or, en 1980, une étude sur 25 SIADH a décrit quatre sous-types de défauts d'osmorégulation avec des différences observées, selon chaque sous-type, entre les concentrations d'AVP plasmatiques et les réponses à une stimulation osmotique (Figure 4) (92).

A noter que 80% des SIADH présentaient des sécrétions d'AVP dans les limites physiologiques, en présence d'hypotonicité ou de normotonicité du SEC, reflétant ainsi le caractère inapproprié de cette sécrétion.

Plus récemment, Fenske et al. (74) a mis en évidence cinq sous-types d'osmorégulation, en comparant des mesures répétées de copeptinémie au cours d'un test de stimulation osmotique chez 50 patients avec un diagnostic de SIAD (administration de 0,1mL/kg/min de SSH 3% pour obtenir une augmentation cible de 10mmol/L de natrémie). Présence d'un groupe contrôle avec des sujets sains.

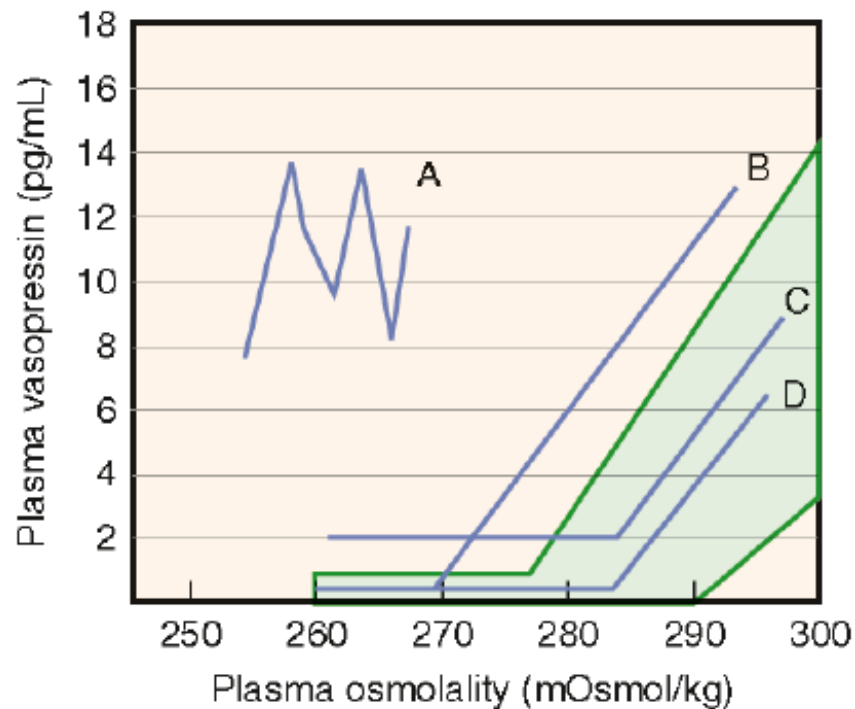


Figure 4 : description par Zerbe et al. de quatre sous-types de défauts d'osmorégulation (92).

Dans le groupe contrôle, la réponse physiologique à la stimulation osmotique était caractérisée par un seuil de tonicité plasmatique déclenchant la sécrétion d'AVP et en-deçà duquel une inhibition était attendue (en moyenne $282 \pm 4,3$ mOsm/kgH₂O), et par une osmosensibilité, c'est-à-dire une pente de copeptinémie en fonction du gain osmotique (en moyenne $0,74$ pmol/L/mOsm/kgH₂O). A l'inverse du groupe contrôle, chez les patients SIAD, il n'y avait pas de corrélation entre la sécrétion d'AVP et les variations de tonicité plasmatique.

Avant la stimulation osmotique, bien que présentant une hyponatrémie, le groupe SIAD montrait une copeptinémie plus élevée que le groupe contrôle ($8,4$ versus $3,4$ pmol/L, $p < 0,05$) avec cependant une grande disparité dans les valeurs chez les patients SIAD (de $0,9$ à 251 pmol/L), avec 12% ayant une inhibition « appropriée » inférieure à 2 pmol/L compte tenu de l'hypotonicité plasmatique et moins de 30% avec des valeurs supra-physiologiques.

Les patients SIAD hyponatrémiques restants présentaient des valeurs de copeptinémie dans les limites physiologiques normales observées au cours d'une normonatrémie chez les patients sains, donc anormalement élevées pour cette population.

A partir de ces données et de celles obtenues après stimulation osmotique, il a donc été mis en évidence 5 types de défauts d'osmorégulation (74):

- Type A, 10% :

Copeptinémie constamment élevée supérieure à 38pmol/L avec une pente de copeptinémie inférieure à 0,66pmol/L/mOsm/kgH₂O (soit < CI95% des sujets sains), ce qui représente une absence d'osmosensibilité.

Il semble exister un découplage total avec la régulation par les osmorécepteurs, en probable rapport avec une sécrétion ectopique. Par rapport à la description de sécrétion très erratique de 1980 (92), la sécrétion semble ici plus uniforme.

Ce sous-type de défaut d'osmorégulation a principalement été décrit au cours de pathologies néoplasiques.

- Type B, 14% :

Existence d'une pente de copeptinémie positive, mais avec un seuil osmotique de stimulation inférieur à 281mOsm/L (soit < CI95% des sujets sains).

Décrit en 1980 (92) comme un « reset osmostat » avec une osmosensibilité normale, il s'agirait plutôt d'une association entre un seuil osmotique bas et une osmosensibilité légèrement émoussée.

- Type C, 44% :

Copeptinémie dans les valeurs physiologiques, entre 2 – 38pmol/L, sans osmosensibilité.

Ce type était décrit en 1980 (92) par une fuite non suppressible d'AVP avec une osmosensibilité normale. Le type C pourrait différer du type A par une sécrétion plus faible, ou du type B par une réponse sécrétoire différente des cellules magnocellulaires.

Il existe de nombreuses hypothèses concernant la physiopathologie impliquée dans les types B et C : adaptation à une hypotonie chronique, défaut d'inhibition active de la sécrétion d'AVP, atteintes des voies de la barorégulation.

- Type D, 12% :

Copeptinémie constamment inférieure à 2pmol/L.

Ce type était décrit en 1980 (92) avec un profil normal d'AVP plasmatique laissant supposer l'existence d'un SIAD néphrogénique par mutation activatrice du gène AVPR2 des V2R.

En 2009, une étude retrouvait cinq copeptinémies indétectables ou proches de la limite de détection parmi 42 patients hyponatrémiques diagnostiqués SIAD. Trois parmi les cinq ont bénéficié d'une amplification génique ne retrouvant pas de mutation de leur séquence ADN codant pour V2R ou l'aquaporine 2 (85). Les autres hypothèses seraient l'existence d'un autre facteur antidiurétique, une osmorégulation normale de l'AVP mais indosable par les techniques actuelles ou des récepteurs rénaux ayant une sensibilité accrue.

- Type E, 20% :

Existence d'une osmosensibilité inversée, c'est-à-dire une pente négative.

L'hypothèse physiopathologique serait un défaut d'inhibition de la sécrétion non-osmotique d'AVP, un « barostat reset », c'est-à-dire qu'une euvoémie ou une hypovolémie modérée induirait une sécrétion d'AVP et que le test osmotique réalisé, augmentant la volémie, diminue cette sécrétion inappropriée.

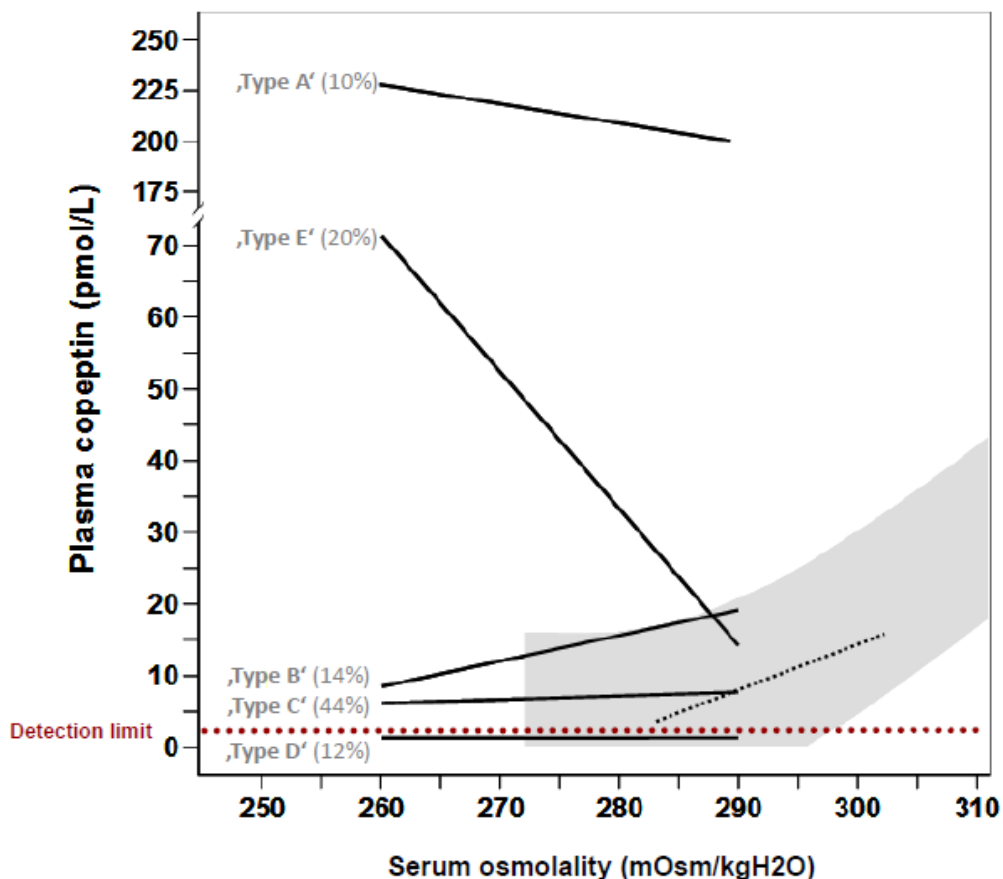


Figure 5 : description par Fenske et al. de cinq sous-types de défauts d'osmorégulation (74)

L'existence de ces différentes entités physiopathologiques pourrait avoir des implications sur la prise en charge thérapeutique. A noter qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre un sous-type de SIAD et une étiologie sous-jacente, et qu'il est envisageable que différents sous-types de SIAD coexistent chez un seul patient (92).

e – Prise en charge

En cas de SIAD avec une hyponatrémie modérée à profonde, quelle que soit l'étiologie sous-jacente, les recommandations européennes de 2014 suggèrent de mettre en place une restriction hydrique en traitement de 1ere intention (Grade 2D) (1).

La restriction hydrique peut être guidée par l'utilisation du ratio (natriurie + kaliurie)/natrémie, qui sert à déterminer si le patient est plutôt en phase d'antidiurèse (ratio > 1) ou d'aquarèse (ratio < 1). Si persistance d'une antidiurèse, une restriction drastique, inférieure à 0,5L/24h, pourrait être nécessaire, avec les conséquences au niveau du débit sanguin cérébral que cela peut impliquer (93).

L'administration de sodium ou de solution saline ne permet pas d'améliorer durablement la natrémie, la charge sodée sera éliminée par les mécanismes régulant les volumes corporels. Il existe par ailleurs à risque d'augmenter la dilution et d'aggraver temporairement la natrémie (phénomène de désalinisation), avec risque d'aggravation neurologique, avant un nouvel équilibre.

En seconde intention, les guidelines européennes suggèrent l'administration d'urée à la posologie de 0,25 – 0,50g/kg/j ou l'utilisation de diurétiques de l'anse associés à du chlorure de sodium per os (Grade 2D) (1). Il existe peu de données sur leur efficacité et leur innocuité chez le patient cérébrolésé.

Enfin, il convient d'envisager le traitement de la cause sous-jacente : éviction médicamenteuse, traitement chirurgical d'une tumeur,

D – Syndrome de perte de sel - Cerebral salt wasting

a - Histoire

Le CSW est une entité pathologique et physiopathologique controversée responsable d'hyponatrémie hypotonique associée à une hypovolémie à VEC diminué, une diurèse et natriurèse augmentées (94).

Il a été décrit pour la première fois en 1950 par Peters et al, suite à la mise en évidence d'une hyponatrémie chez trois patients présentant une atteinte du SNC, associée une perte rénale importante de sodium, sans dysfonction de la filière corticotrope, avec une hypovolémie clinique et une réponse à la supplémentation en sodium (95). Ce trouble fut nommé CSW quatre ans plus tard par Cort et al. (96).

Après la découverte et la caractérisation du SIADH à partir de 1957, en raison des similitudes biologiques entre ces syndromes, le CSW fut oublié durant deux décennies, la grande majorité des hyponatrémies avec perte rénale de sodium chez les neurolésés étant attribuée au SIADH.

Ce n'est que dans les années 1980 que le CSW revient au premier plan, lors de la description d'hyponatrémies avec perte rénale de sodium chez des patients neurolésés, principalement des HSA, avec une présentation hypovolémique, critère d'exclusion du SIADH (97,98).

Dès lors, l'existence du CSW et son incidence dans les hyponatrémies chez les neurolésés ont été beaucoup discutées. Les études argumentant en faveur du CSW ont été beaucoup critiquées sur leur protocole (cf chapitre Introduction – E).

Son incidence varie selon les publications (et leurs critères diagnostiques), estimée entre 6,5 et 75% dans les HSA (40,56), entre 33 et 43% lors d'AVC (34), et entre 0.8 et 34.6% lors de TC (57).

Le CSW semble associé avec la sévérité de l'agression neurologique (56).

b – Physiopathologie

L'importante natriurèse dans le CSW induit une augmentation de la diurèse responsable d'une hypovolémie. Or, une natriurèse en contexte d'hypovolémie efficace est inappropriée.

Le contenu corporel total de sodium est diminué (balance sodée négative), toutefois l'hyponatrémie survient lors d'une sécrétion d'AVP barorégulée appropriée (balance hydrosodée négative) (58,99).

Il a ainsi été rapporté des tableaux clinico-biologiques de CSW sans hyponatrémie, l'hypothèse étant une volémie suffisamment compensée pour ne pas stimuler la sécrétion d'AVP, soit par des apports hydrosodés, soit par vasoconstriction lui permettant de rester « efficace » (100).

Les hypothèses physiopathologiques principales reposent sur une sécrétion élevée de peptides natriurétiques, des modifications du système nerveux sympathique, du SRAA et d'une hormone vasodilatatrice, l'adrénomédulline (56).

La physiopathologie pourrait également être multifactorielle. Les délais variables de survenue d'un CSW après une agression cérébrale pourraient supposer l'existence de différents mécanismes, plus ou moins en rapport avec la région anatomique lésée (57).

Comme dans le SIAD, le CSW trouve un état d'équilibre, en fonction de la sévérité du trouble, entre hypovolémie induite par la natriurèse et activation de mécanismes compensateurs. La natriurèse peut alors être très importante comme modérée, selon les apports, mais inappropriée au regard de la volémie et de l'hypotonicité (90).

Enfin, certains pensent que la diurèse et la natriurèse sont en rapport avec un SIAD (101).

Une étude expérimentale (rats) reproduisant une HSA sévère ou une HTIC non hémorragique a mis en évidence la survenue d'une natriurèse secondaire vers J3-J5 pouvant induire une hyponatrémie, avec une différence significative par rapport aux HSA légères. Cette natriurèse n'était pas médiée par l'AVP. Cette étude argumente contre une natriurèse en rapport avec un SIAD (62).

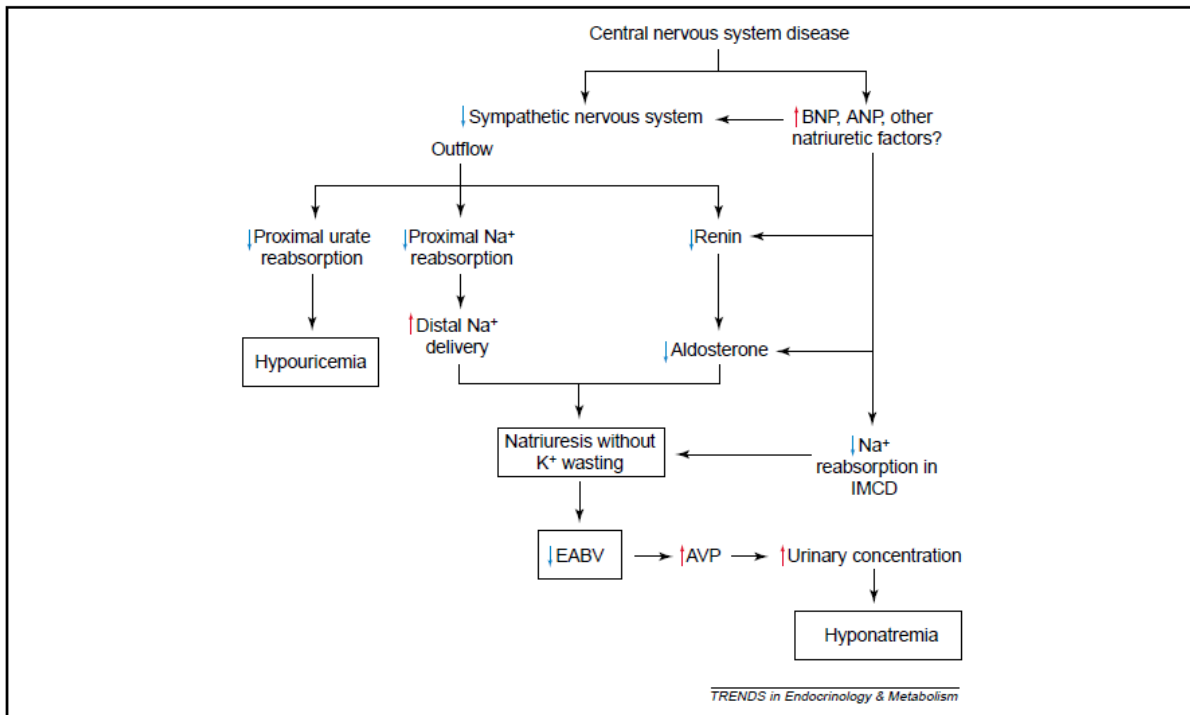


Figure 6 (79) : hypothèses physiopathologiques du CSW

EABV : effective arterial blood volume, IMCD : inner medullary collecting duct

Altération de l'innervation sympathique rénale

Peters avait rapporté des expérimentations permettant de reproduire une perte de sodium d'origine rénale après strangulation expérimentale dans le but d'induire un œdème cérébral. L'hypothèse fut donc qu'il existait un mécanisme régulateur pour diminuer cet œdème (95).

L'hypothèse physiopathologique initiale fut une inhibition de l'innervation sympathique du rein (43). Claude Bernard, en 1858, avait décrit une excrétion anormale d'osmole actif, le chlore, en présence d'une atteinte du SNC, excrétion qu'il avait reproduit après dénervation rénale expérimentale (102). Quelques années après la caractérisation du syndrome par Peters, une étude rapportait sur des présentations similaires, une absence de réponse à l'administration d'un précurseur de l'aldostérone. L'hypothèse était qu'une dysfonction d'origine centrale aurait répondu positivement à ce test. Il a alors été suspecté une atteinte de la réabsorption tubulaire proximale de sodium par dénervation rénale. Ce phénomène a été reproduit chez l'animal en induisant une diurèse osmotique par dénervation rénale expérimentale (102,103).

En 1954, Cort, à qui nous devons la dénomination CSW, a autopsié un patient présentant un tableau similaire au cours d'une HTIC sur hydrocéphalie obstructive en rapport avec un gliome thalamique, et n'avait retrouvé ni lésion hypophysaire, ni lésion surrénalienne (96).

En condition physiologique, l'augmentation du tonus sympathique en réponse à une hypovolémie efficace active le SRAA et la sécrétion de catécholamines augmentant le débit cardiaque. De plus, l'angiotensine 2 est un puissant vasoconstricteur qui stimule également la sécrétion d'AVP et d'aldostérone, ceux-ci étant responsables d'une rétention hydrosodée.

Une perte du tonus sympathique rénal provoque une diminution de la sécrétion de rénine et une augmentation du débit de filtration glomérulaire par vasodilatation des artérioles afférentes, ce qui peut induire une natriurèse.

Cependant, s'agit-il d'une augmentation de l'activité sympathique systémique et/ou d'une diminution de celle-ci à visée rénale ? Un argument bousculant cette hypothèse au cours du CSW est l'activation du tonus sympathique à la phase initiale d'une agression cérébrale, reflétée par une cardiopathie de stress ou un œdème pulmonaire neurogénique (56).

Une étude sur des HSA expérimentales, avec utilisation de microdialyse pour déterminer la concentration d'AVP dans les noyaux paraventriculaires (et supra-optiques), a mis en évidence une sécrétion locale, plus importante, plus prolongée et indépendante par rapport à la sécrétion systémique. La proximité de ces noyaux avec le 3^e ventricule explique les fortes concentrations d'AVP retrouvées dans le LCR après une HSA.

Les neurones magnocellulaires et parvocellulaires de ces noyaux possèdent des projections descendantes au SNV sympathique dont des boucles réflexes hypothalamo-rénales. Une altération de leur fonctionnement pourrait modifier le métabolisme rénal du sodium. De plus, la sécrétion d'AVP au niveau des noyaux supra-optiques est associée à une sécrétion d'oxytocine qui a également un rôle natriurétique. La causalité de cette sécrétion dans l'hyponatrémie est à déterminer (20,43).

Une augmentation du tonus sympathique systémique peut également provoquer une natriurèse.

La sécrétion de catécholamines augmente le débit cardiaque en augmentant le retour veineux sur contraction du secteur intravasculaire, et en majorant l'inotropisme. De plus, la dopamine et/ou les peptides natriurétiques vasodilagent les artères rénales, ce qui augmente la pression intraglomérulaire. Ainsi, le tonus sympathique maintient une volémie efficace, induit une « pressure diuresis and natriuresis » avec diminution de la réabsorption tubulaire proximale et inhibe la sécrétion de rénine (94).

Peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques, principalement ANP et BNP, mais aussi CNP et DNP malgré le peu de données sur ces derniers, ont été associés au CSW.

L'ANP est un peptide natriurétique sécrété de façon prédominante au niveau atrial, en réponse à une distension atriale. Il est corrélé à la volémie efficace, spécialement chez les patients souffrants de défaillance cardiaque congestive (29).

Le BNP est un peptide natriurétique retrouvé dans l'hypothalamus et le tissu cardiaque. Il a été reconnu comme biomarqueur de la distension du ventricule gauche dans l'insuffisance cardiaque congestive. Il augmente le débit cardiaque (104,105).

Les peptides natriurétiques inhibent le système nerveux sympathique, le SRAA (action directe sur le transport du canal collecteur, inhibition la synthèse d'aldostérone au niveau surrénalien et de la rénine au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire), la production de peptides vasoconstricteurs, et ils ont une action vasodilatatrice augmentant ainsi la filtration glomérulaire (29,56,57,106,107).

Par ailleurs, il est possible qu'il existe un peptide natriurétique non caractérisé à ce jour, qui puisse avoir une action sur le tubule proximal, impliquant la réabsorption de sodium et d'acide urique (108).

Lors d'une agression cérébrale, leur concentration plasmatique peut augmenter suite à :

- Une augmentation de la précharge avec distension atriale ou ventriculaire suite à une activation du système nerveux sympathique en réponse au stress (109,110),
- Une atteinte directe d'un réservoir de BNP (56),
- La production et la sécrétion hypothalamique de peptides natriurétiques pourraient être un mécanisme de protection contre l'HTIC, en contractant le SEC par augmentation de l'excrétion hydrosodée. De plus, les effets vasodilatateurs de ces peptides pourraient avoir un rôle dans la prévention du vasospasme artériel (111),
- Enfin, dans les études menées lorsque la « triple H therapy » était recommandée, l'hypervolémie iatrogène aurait pu induire une sécrétion de peptides natriurétiques sur une augmentation des pressions cardiaques (56).

Les arguments venant modérer l'implication des peptides natriurétiques sont : une diminution de la volémie efficace (comme lors du CSW) est connue pour diminuer leur efficacité et il n'est pas retrouvé d'inhibition de l'activité du SRAA dans d'autres pathologies avec élévation des concentrations de peptides natriurétiques telle que l'insuffisance cardiaque congestive (94,101).

Atteinte tubulaire proximale

Plusieurs données suggèrent que l'atteinte rénale première est un défaut de la réabsorption tubulaire proximale, principal mécanisme de la réabsorption de sodium à partir de l'urine primitive. Une perte du tonus sympathique diminue cette réabsorption, ce qui n'est pas le cas des peptides natriurétiques.

Comme dans le SIAD, il existe dans le CSW une hypouricémie et une augmentation de la FEAU malgré la contraction du VEC, qui persiste après normalisation de la natrémie, ce qui laisse supposer un défaut de réabsorption proximal.

L'absence paradoxale d'augmentation de l'urée plasmatique et du ratio urée/créatinine plasmatique dans le CSW est également en faveur d'une atteinte tubulaire proximale.

Enfin, certains rapports mettent en évidence dans le CSW une augmentation de la fraction excrétée de lithium, qui est co-réabsorbé avec le sodium au niveau tubulaire proximal (90).

Par ailleurs, il existe peu d'arguments pour une autre localisation de ce défaut de réabsorption.

Par rapport aux autres étiologies de perte rénale de sodium (diurétiques, syndromes de Gitelman ou de Bartter), le CSW semble être responsable d'une natriurèse plus importante et n'est ni associé à un hyperaldostéronisme, ni à une hyperkaliémie. Ces données suggèrent donc que la localisation du défaut de réabsorption n'est ni l'anse de Henlé, ni les tubes contourné distal, ou collecteur (101).

La localisation tubulaire proximale n'explique pas l'absence d'hyperactivité du SRAA, il est possible que plusieurs mécanismes participent, notamment la macula densa (101,112).

Autres données physiopathologiques de la littérature

De nombreuses autres hypothèses ont été suspectées :

- Adrénomédulline : peptides avec potentielles propriétés vasodilatatrices, diurétiques, natriurétiques et inhibitrices de l'activité sympathique rénale (56).

- « Pressure diuresis and natriuresis » : l'augmentation de la pression de perfusion rénale augmente la FENa et la diurèse par dépassement des capacités de réabsorption proximale (internalisation des transporteurs en l'absence d'hypovolémie efficace) et distale (médiée par l'aldostérone) (10,113).
- Syndrome d'hypoaldostéronisme hyperréninique : observé chez les patients de soins critiques, y compris des HSA, il pourrait s'agir d'un blocage de la synthèse d'aldostérone par iatrogénie (nimodipine), synthèse préférentielle de cortisol par la surrénale ou modification hémodynamique surrénalienne (100,114).
- Augmentation d'activité de la dopamine (113).

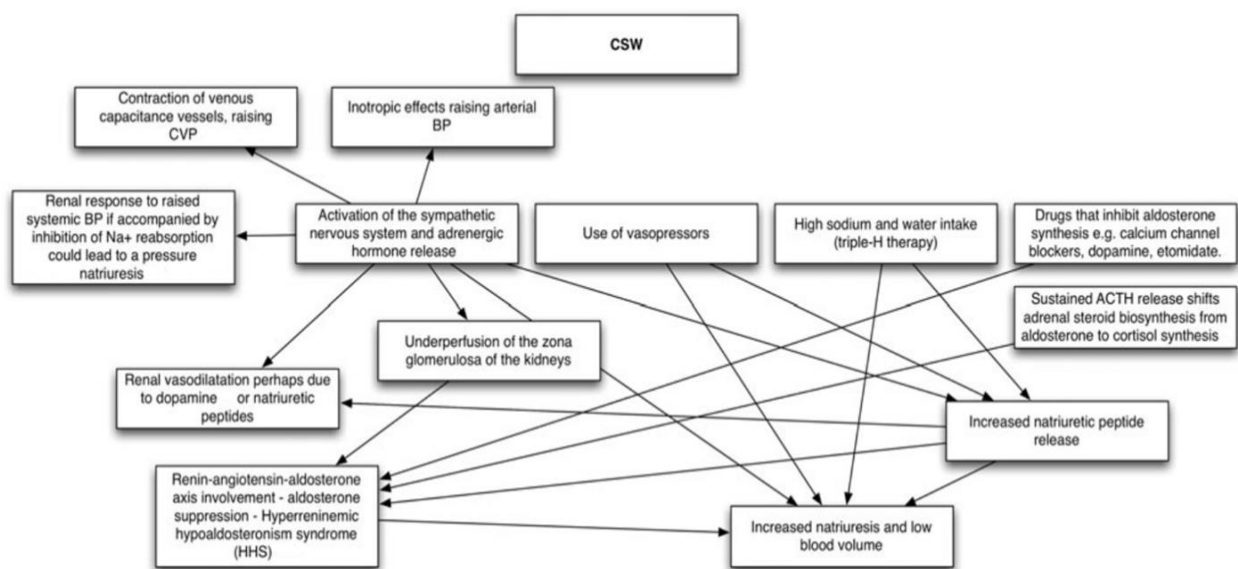


Figure 7 : illustration schématique de la complexité et de l'intrication des hypothèses physiopathologiques au cours du CSW. BP : blood pressure ; CVP : central venous pressure (102)

c – Critères diagnostiques

Il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic de CSW.

Les partisans du CSW proposent que seules l'hypovolémie efficace et une natriurie non effondrée sont nécessaires au diagnostic de CSW (112,115). Les opposants soulignent l'absence de preuve indiscutable d'hypovolémie (101). L'hyponatrémie n'est pas indispensable au diagnostic (90,94,116).

Lors d'une hyponatrémie, les critères diagnostiques de CSW varient énormément selon les études, par exemple (34,35,57,117) :

- La présence de facteurs natriurétiques,
- Des critères clinico-biologiques d'hypovolémie : signes de déshydratation du SEC, ratio urée/créatinine plasmatique augmenté, PVC \leq 5cmH₂O, perte de poids, hyperprotidémie, ...
- Des balances hydrique et/ou sodée négatives : durant les 24h ou 48h qui précèdent l'hyponatrémie ou depuis l'admission du patient,
- Une diurèse importante : > 3000 ou 5000mL/24h, > 150% des apports, > 250mL/h,
- Une correction de la natrémie après apports sodés.

Avant de retenir un CSW, il est indispensable d'éliminer un diagnostic différentiel de perte de sodium d'origine rénale : une lésion médullaire augmente la natriurèse en décubitus, majoration de la natriurèse sur augmentation de la pression artérielle systémique, utilisation de médicaments (diurétiques, produits de contraste, aminosides, théophylline, caféine), insuffisance surrénalienne, atteinte tubulaire rénale (mieux explorée par les fractions excrétées de sodium, chlore, phosphate, urée, la protéinurie et l'aminocidurie que par l'urée et la créatinine plasmatiques) (57).

d – Prise en charge

Outre les complications liées à l'hyponatrémie, le traitement d'un CSW doit être rapidement instauré compte tenu de l'hypovolémie à risque d'ischémie cérébrale retardée (57).

Le traitement repose sur l'administration de fluides et de sodium (57,99).

En cas d'hyponatrémie avec un VEC diminué, quelle que soit l'étiologie de celle-ci, les guidelines européennes recommandent de restaurer le VEC par administration de SSI ou d'une solution cristalloïde balancée (limitant le risque d'acidose hyperchlorémique) à la posologie de 0,5 – 1,0mL/kg/h, avec un monitoring biologique rapproché dans l'objectif de respecter les cibles et limites quotidiennes d'augmentation de la natrémie (Grade 1B) (1).

Les vaptans sont contre-indiqués dans le CSW (57).

E – Diagnostic différentiel entre SIAD et CSW

La distinction entre un SIAD et un CSW est une singularité dans le raisonnement diagnostique devant une hyponatrémie. De plus, il n'est pas clair s'il s'agit de deux entités distinctes ou associées entre elles, avec différentes temporalités, certains spéculant que la natriurèse et la diurèse sont en rapport avec l'échappement à l'antidiurèse bien que celles-ci soient plus importantes dans le CSW (58,102).

Alors que l'activité de l'AVP dans le SIAD est inappropriée, elle est appropriée dans le CSW. Et alors que la natriurèse est appropriée dans le SIAD, elle est inappropriée dans le CSW. Cependant, il n'existe pas de gold standard permettant de définir ces caractéristiques.

Avant tout, il convient de définir la volémie, et la volémie efficace.

La volémie est le volume sanguin total, en valeurs absolues.

La volémie efficace est la pression de perfusion des organes. Elle dépend du degré de vasodilatation, notamment des vaisseaux de capacitance où se situe la plus importante proportion de la volémie.

Une hypovolémie efficace survient à n'importe quel degré de volémie, si la capacité du secteur intravasculaire est plus importante que la volémie.

On parle d'hypovolémie efficace lorsque qu'une proportion suffisante de la volémie est séquestrée dans les vaisseaux à capacitance induisant une diminution du retour veineux, donc du débit cardiaque. A volémie constante, les organes sont alors moins perfusés.

La réponse physiologique en cas d'hypovolémie efficace comprend plusieurs mécanismes permettant soit la contraction du secteur intravasculaire, soit l'augmentation de la volémie :

- Les barorécepteurs vont activer le tonus sympathique responsable d'une augmentation du débit cardiaque par augmentation de l'inotropisme (action β), augmentation du retour veineux par vasoconstriction (action α) et activation du SRAA.
- Les barorécepteurs stimulent directement la sécrétion d'AVP responsable d'une réabsorption d'eau libre et d'une vasoconstriction.
- Au niveau rénal, les modifications hémodynamiques intra-rénales et de l'appareil juxtaglomérulaire augmentent la réabsorption tubulaire proximale de sodium, et activent le SRAA responsable d'une réabsorption tubulaire distale de sodium (aldostérone), d'une vasoconstriction et d'une stimulation de la sécrétion d'AVP (angiotensine 2).
- En conclusion, une natriurèse en cas d'hypovolémie efficace est donc inappropriée.

Il existe des méthodes de mesures plus ou moins fiables de la volémie, une des plus efficaces étant la mesure radio-isotopique des globules rouges associée à l'hématocrite (118).

L'hypovolémie efficace, à moins d'être suffisamment importante pour provoquer un état de choc (inadéquation entre les apports et les besoins), est difficilement quantifiable. Habituellement, elle est suspectée sur l'effondrement de la natriurèse (natriurie inférieure à 20mmol/L), cependant, en présence d'une perte rénale de sodium, ce critère n'est pas fiable.

La principale différence rapportée dans la littérature entre un SIAD et un CSW est une différence de VEC. Cependant, son évaluation est très difficile et peu précise en pratique clinique.

Enfin, plusieurs paramètres influencent le choix du référentiel :

- Volémie ou volémie efficace ?

Nous venons de voir que le caractère inapproprié de la natriurèse ne peut être établi qu'en présence d'une hypovolémie efficace, quelle que soit la valeur de la volémie.

Dans l'hypothèse que le CSW existe, celui-ci provoque une hypovolémie, cependant l'hypertonie sympathique induite par l'hypovolémie et la neuroréanimation (agression cérébrale, douleurs, ...) essaie de compenser cette hypovolémie et de maintenir une volémie efficace. En pratique, en tenant compte de cette hyperactivité sympathique, il est alors difficile d'affirmer si une natriurèse est appropriée ou non, et ce, quel que soit le degré de volémie mesurée (méthode radio-isotopique).

- Quelle volémie chez un patient de réanimation ?

Le référentiel de la volémie normale a été défini chez des patients jeunes et sains. Or, la pathologie aiguë, l'utilisation de médicaments et le décubitus sont connus pour modifier l'hémodynamique et la régulation neurovégétative et hormonale.

- Volémie ou VEC ?

En fonction des capacités d'échanges entre les secteurs intravasculaire et interstitiel en situation aiguë, il est possible d'observer une hypovolémie vraie ou efficace associée à une expansion du secteur interstitiel (œdèmes, prise de poids, ...). Et inversement.

Nous discutons ici les différents critères diagnostiques utilisés dans la littérature et leurs limites rapportées.

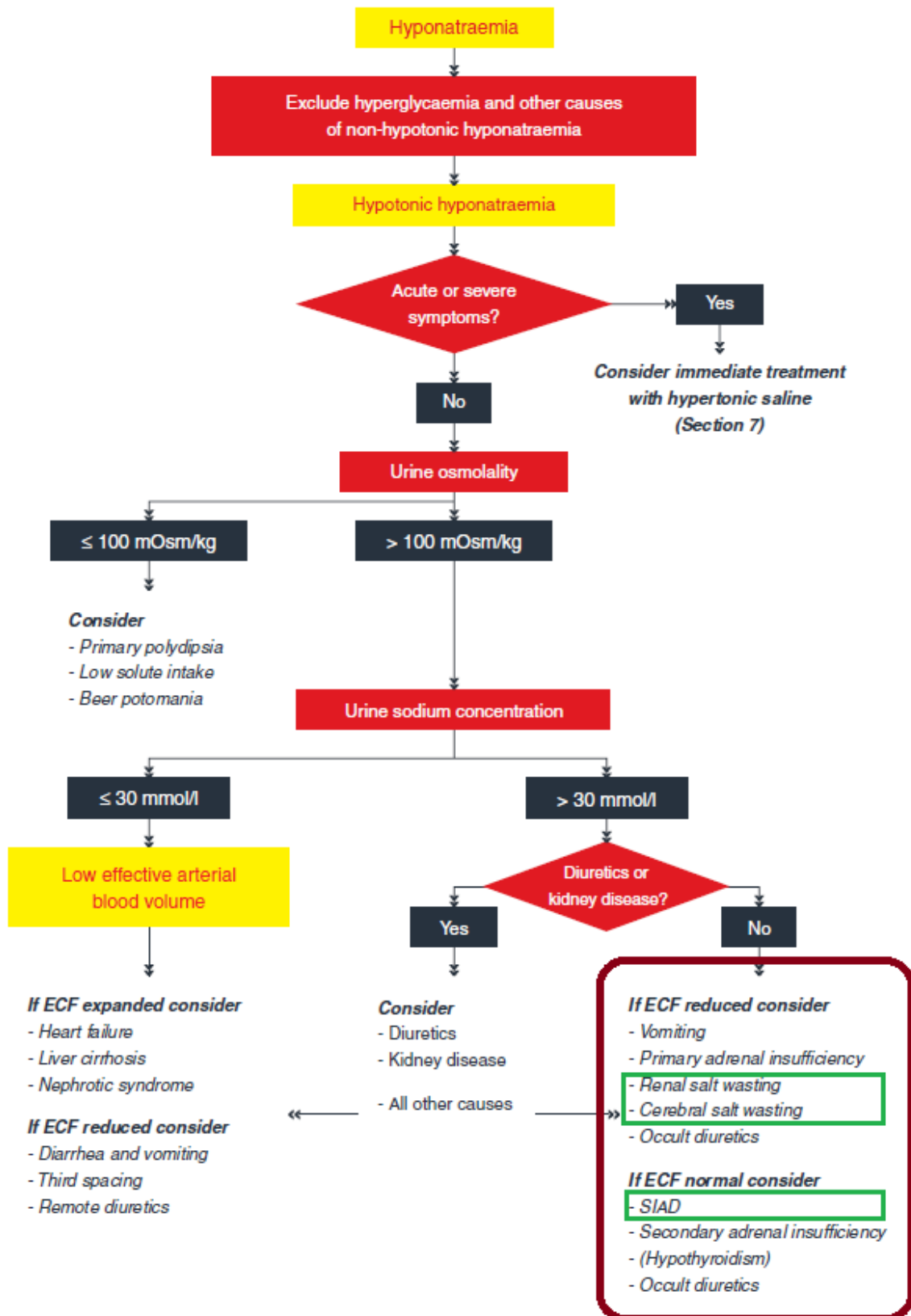


Figure 8 : la principale différence entre un SIAD et un CSW repose sur l'évaluation du VEC (1)

a – Difficultés liées à la réanimation

L'évaluation d'une hyponatrémie, des altérations rénales et du VEC est déjà un exercice laborieux dans la population générale. Or l'hyponatrémie chez le cérébrolésé survient généralement lors de son hospitalisation en neuroréanimation, où de nombreux paramètres influencent la présentation clinico-biologique, accroissant les difficultés pour le clinicien.

La pathologie aiguë et l'hospitalisation en soins critiques génèrent un stress physique et psychologique stimulant de la sécrétion d'AVP, important facteur confondant dans l'interprétation du désordre métabolique sous-jacent (119,120).

Nous avons par ailleurs déjà évoqué les difficultés d'interprétation de la cortisolémie dans cette population à risque d'atteinte de l'axe corticotrope.

Dans la population générale, et hyponatrémique, l'évaluation du VEC et de la volémie efficace présente de faibles sensibilité et spécificité (25–27), d'une part par sa subjectivité, d'autre part en raison de paramètres clinico-biologiques imprécis.

En réanimation, l'évaluation et l'interprétation du VEC, de la volémie efficace, de la natriurèse et de la diurèse sont influencées par de nombreux facteurs :

- L'administration de catécholamines (notamment la noradrénaline) pour optimiser la PPC, maintient une volémie efficace et augmente la pression dans le glomérule rénal favorisant une « *pressure diuresis and natriuresis* » par inhibition des mécanismes de rétention hydrosodée (94).
- Certains bloqueurs calciques, notamment la nimodipine utilisée dans la prévention des ischémies cérébrales retardées au cours de vasospasmes artériels lors d'une HSA, active l'ANP et inhibe l'effet de l'aldostérone (121).
- L'administration de solution saline (seule ou en préparation) est très fréquente en réanimation, influe sur les balances hydrosodées, la natriurèse et la volémie.
- Autres médicaments : diurétiques, bloqueurs du SRAA, médicaments néphrotoxiques, ...
- Impossibilité de réaliser des manœuvres d'orthostatisme pour évaluer les variations de constantes.
- L'agression initiale est fréquemment responsable de cardiopathie de stress.
- Les complications systémiques survenant à l'admission ou durant le séjour impactent le VEC avec des variations indépendantes des secteurs intravasculaire et interstitiel.

Par ailleurs, la prise en charge neuro-réanimatoire d'un patient cérébrolésé nécessite une prévention de l'hypovolémie. Aussi de nombreuses études citées ci-dessous qui se sont intéressées au SIAD et au CSW avaient un protocole de supplémentation hydrosodée, classiquement la « triple H therapy » (hypervolémie, hyperdilution, hypertension artérielle) indiquée jusqu'à relativement récemment par les guidelines chez les patients souffrant d'une HSA.

Les descriptions rapportées depuis 40 ans dans la littérature sont donc considérablement différentes par rapport aux années 1950 – 1960, minimisant les présentations de franches hypovolémies et stimulant les sécrétions de peptides natriurétiques.

Malgré l'utilisation dans les études sur le CSW (expérimentales ou cliniques) de méthodes d'évaluation du VEC, complexes, élégantes et parfois peu accessibles, aucun standard n'a pu être universellement validé

b – Clinique au lit du patient

La performance diagnostique de l'évaluation clinique de la volémie est de l'ordre de 50% (25,112).

Examen clinique

Les paramètres d'hypovolémie vraie classiquement recherchés sont : des éléments anamnestiques, l'état cutané-muqueux (pli cutané, sécheresse axillaire et des muqueuses, sillon lingual), la sensation de soif, les constantes au repos (tachycardie, hypotension artérielle), le temps de recoloration cutané, la turgescence jugulaire.

Chez l'adulte, après une déplétion volémique due à des pertes digestives ou un défaut d'apport, le pli cutané et le temps de recoloration capillaire n'ont pas de valeurs diagnostiques validées, les muqueuses humides et l'absence de sillon lingual argumentent contre l'hypovolémie et la sécheresse axillaire est en faveur du diagnostic d'hypovolémie (27).

En cas de perte sanguine, une tachycardie supérieure à 100BPM et une hypotension artérielle avec une pression artérielle systémique inférieure à 95mmHg présentent une excellente spécificité, respectivement de 96% et 97% mais une faible sensibilité. Dans ce contexte, un temps de recoloration cutané allongé présente également une bonne spécificité.

Typiquement, dans le SIAD, l'expansion volémique ne s'accompagne pas de signe d'hypervolémie (répartition SIC/SEC, mécanismes de compensation), sauf s'il existe une comorbidité responsable de ces symptômes (œdèmes sur insuffisance cardiaque, cirrhose, fuite capillaire) (79).

Le même raisonnement est possible avec un CSW. Une hypovolémie peut être associée à une surcharge du secteur interstitiel en cas de comorbidités, en cas de refilling vasculaire insuffisant.

Orthostatisme

Les modifications hémodynamiques survenant après le passage à l'orthostatisme depuis la position coucher sont légèrement plus fiables que l'examen au repos : survenue d'un malaise postural sévère avec incapacité à rester debout (sensibilité et spécificité de 97% et 98% après une exsanguination d'au-moins 630mL), augmentation de la fréquence cardiaque d'au-moins 30BPM (spécificité 97%), et à moindre mesure une diminution d'au-moins 20mmHg de la pression artérielle systolique après 2 minutes (peu sensible) (27).

Bien que ces paramètres soient plus séduisants, ils ont été validés dans le cadre de perte sanguine, ce qui ne peut être corrélée à une hypovolémie consécutive à des pertes rénales. En effet, les études s'intéressant à des pertes non hémorragiques, avec un faible déficit volémique, retrouve une corrélation moindre de l'augmentation de la fréquence cardiaque et une absence de corrélation de l'hypotension orthostatique avec le statut hypovolémique (27).

La réponse hémodynamique à une déplétion du VEC dépend de sa profondeur, de sa vitesse d'installation et de son étiologie. Une légère déplétion chronique n'ayant ainsi pas de répercussion sur la clinique (25).

Enfin, ce test est difficilement applicable chez les patients de neuroréanimation, d'une part parce qu'une telle mobilisation peut être difficile voire délétère pour la perfusion cérébrale, d'autre part parce qu'une hypotension orthostatique ne reflète pas nécessairement une déplétion volémique chez ces patients, alités depuis plusieurs jours avec une modification des baroréflexes.

Pression veineuse centrale

L'utilisation de la PVC a été proposée comme méthode d'évaluation objective, avec une hypovolémie définie pour une PVC \leq 5cmH₂O (122).

Elle n'a pas été évaluée dans le SIAD en dehors du contexte neurochirurgical.

Sa corrélation avec l'hypovolémie déterminée par méthodes radio-isotopiques n'est pas affirmée (123,124). Elle ne reflète pas non plus les pressions de remplissage cardiaques et son interprétation dépend des interactions cardiopulmonaires (125).

Enfin, il s'agit d'une méthode invasive, qui n'est pas toujours disponible.

Autres méthodes hémodynamiques

Il existe des méthodes plus modernes de monitoring hémodynamique, de l'étude du contour de l'onde de pouls, à la thermodilution transpulmonaire, en passant par l'évaluation de la précharge dépendance (évaluation du débit cardiaque après test de lever de jambe passif, variation de pression pulsée, ...) ou par l'échographie cardiaque (mesure de la VCI et ses variations respiratoires, estimation des PTDVG).

Toutes ces techniques n'ont pas été évaluées dans ce contexte, sont pour beaucoup invasives, dépendent hautement des interactions cœur-poumon et sont pour quelques-unes peu reproductibles d'un clinicien à l'autre (126,127).

Diurèse, balances hydriques et/ou sodées, poids

Il est souvent rapporté une diurèse plus importante et/ou une balance sodée ou hydrosodée négative pour argumenter la présence d'un CSW, avec des différences plus ou moins significatives entre les groupes hyponatrémiques versus normonatrémiques, ou CSW versus SIAD (98,113).

Toutefois, dans le SIAD, plusieurs présentations sont possibles selon le stade de la maladie. Initialement, la balance des fluides devrait être positive sur la réabsorption inappropriée d'eau, secondairement, la balance sodée devrait être négative et la balance des fluides relativement neutre avec une diurèse et une natriurèse appropriées résultat de la compensation volémique (77,78).

Il n'existe pas de seuil consensuel permettant de définir une hyperdiurèse qui pourrait argumenter en faveur d'un CSW. Les définitions varient fortement d'une étude à l'autre.

De plus, la diurèse et la natriurèse, dépendent fortement du protocole de gestion des fluides selon les équipes et les protocoles d'études, certains monitorant les pertes pour adapter la supplémentation, d'autres compensent une évaluation empirique de la volémie (101).

Au cours d'une étude sur des HSA, Hannon et al. (39) retrouve 71,4% de SIAD et aucun CSW. Il décrit des SIAD avec une balance hydrosodée généralement positive. Son protocole prévoyait l'administration de 3 à 6 litres de SSI par jour pour prévenir le risque de vasospasme artériel cérébral. Inversement, Audibert et al. (100), au cours d'HSA sévères, décrit des hyponatrémies étiquetées CSW avec une hypovolémie évaluée par méthodes radio-isotopiques malgré des apports sodés de 4,5mmol/kg/24h puis ajustés selon la natriurèse. Les balances hydrosodées de ces patients étaient également positives.

Une hypovolémie vraie avec balance hydrosodée positive peut s'expliquer par une contraction du secteur intravasculaire et « pressure diuresis and natriuresis » sur actions des catécholamines (endogènes et/ou exogènes) associées à une compensation hydrosodée exogène.

La plupart des balances utilisées pour argumenter un diagnostic étiologique sont calculées ponctuellement, or certains tableaux évidents de CSW présentent une balance hydrosodée positive. Il a été suggéré que les balances calculées depuis l'admission du patient sont plus représentatives d'un éventuel trouble sous-jacent (94). Avec cette approche globale, le diagnostic de CSW nécessite une balance sodée négative d'au-moins 2mmol/kg de poids corporel (excrétion minimale observée chez un sujet sain avec une restriction des apports sodés) (116).

Enfin, certaines données suggèrent que la balance hydrosodée n'est pas corrélée à la volémie (128).

En pratique, le calcul précis de ces balances est difficile et souvent approximatif (volumes des médicaments, estimation des pertes insensibles), notamment si le patient est autorisé à avoir une alimentation per os.

En l'absence de ionogramme urinaire quotidien, une approche pour une estimation fiable de la balance sodée cumulée sur plusieurs jours a été proposée en utilisant le ionogramme sanguin, une estimation de l'eau corporelle sur le poids, et la balance hydrique. Cette approche n'évite pas la problématique d'un recueil précis des volumes apportés (116).

Les variations de poids sont peu fiables en réanimation. Le poids évolue selon différents facteurs autres que la balance hydrosodée, avec notamment une perte musculaire (alitement, hypercatabolisme, dénutrition) ou un gain de poids en état d'anabolisme ou en cas de fuite capillaire importante. Par ailleurs, les erreurs lors de la mesure sur le lit sont fréquentes.

c – Biologie de routine

Plusieurs paramètres ont été proposés, cependant, aucun n'est actuellement suffisant.

Urée plasmatique et créatinine plasmatique

L'urée, la créatinine et le ratio urée/créatinine plasmatiques sont significativement plus élevés au cours d'une étiologie hypovolémique par rapport au SIAD, mais avec une faible sensibilité (2).

Ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques et de nombreux facteurs survenant en soins critiques peuvent influencer sur l'urée plasmatique (état nutritionnel, défaillance rénale) et la fonction rénale.

De plus, en cas de défaillance rénale, l'excrétion de l'eau est altérée.

Leur mesure n'a pas montré de différence entre SIAD et CSW. Il existe donc une différence de physiopathologie entre un CSW et une autre cause d'hypovolémie avec fonction rénale normale.

En cas d'hypovolémie efficace, la réabsorption tubulaire proximale importante de sodium induit un gradient de concentration d'urée (concentration intratubulaire plus importante que dans le SEC) responsable d'un transfert passif d'urée. La créatinine intratubulaire n'étant pas réabsorbée, le ratio urée/créatinine plasmatique augmente.

L'absence d'augmentation de l'urée plasmatique au cours du CSW renforce l'hypothèse d'une physiopathologie impliquant une altération de la réabsorption tubulaire proximale de sodium, malgré l'hypovolémie, ce qui empêcherait l'apparition d'un gradient de concentration d'urée (90).

Hémoconcentration

Les marqueurs biologiques de l'hémoconcentration (protidémie, albuminémie, hémocrite) sont rarement proposés dans la littérature. Plus qu'une valeur absolue, il pourrait être intéressant d'analyser leurs variations au cours de l'hospitalisation et lors de l'installation du trouble.

Cependant, plusieurs facteurs peuvent influencer l'évolution de ses biomarqueurs : une anémie inflammatoire, une hémorragie, les apports hydrosodés, un traitement modifiant la diurèse, des variations de la fonction rénale, ...

Rénine, angiotensine et noradrénaline plasmatiques

Par rapport à un SIAD, il est observé des concentrations plasmatiques plus importantes de rénine, d'angiotensine et de noradrénaline chez des patients hypovolémiques (25,84).

Dans le SIAD, il est retrouvé une faible concentration plasmatique de ces biomarqueurs compte tenu du léger degré d'augmentation du VEC.

Cependant, malgré l'hypovolémie associée à un CSW, l'aldostérone est fréquemment inhibée, et les concentrations de rénine plasmatique sont tantôt inhibées (hypothèses d'une diminution du tonus sympathique et/ou de l'activité des peptides natriurétiques, implication de la macula densa) (57,79,111,112), tantôt augmentées (hypothèse d'un syndrome d'hypoaldostéronisme hyperréninique) (56,100).

Enfin, dans un contexte d'hospitalisation en soins critiques avec potentiellement une agression physique (lésion initiale, complications) ou l'utilisation de catécholamines exogènes, la mesure de la concentration plasmatique de noradrénaline n'est pas adaptée pour distinguer un SIAD du CSW.

Natriurie, FENa

Nous avons précédemment discuté que dans le cadre des hyponatrémies, la natriurie était significativement plus basse dans les causes hypovolémiques et qu'une FENa inférieure à 0,5% était un critère prédictif de réponse au remplissage vasculaire (31).

Il existe toutefois des exceptions, notamment les hypovolémies consécutives à une perte de sodium d'origine rénale où la natriurie et la FENa sont élevées, ce qui est le cas du CSW.

Il n'existe pas de seuil de natriurie (en mmol/L) ou de natriurèse (en mmol/24h) permettant de distinguer le SIAD du CSW. De plus, l'importance de la natriurèse dépend de la profondeur du trouble, et des apports (90).

Le CSW est un diagnostic d'élimination, pour lequel il est indispensable d'éliminer d'autres causes de natriurèse augmentée avant d'évaluer le VEC.

Outre les causes évidentes de perte rénale de sodium (diurétiques, tubulopathie, hypocalcémie,...), trois causes expliquant l'importante natriurèse et participant à la négativation de la balance sodée sont à considérer (94):

- Une régulation à la baisse des transporteurs impliqués dans la réabsorption de sodium suite à l'expansion volémique initiale dans la prise en charge des patients cérébrolésés. Lors de la diminution des apports, l'absence de ces transporteurs provoque une négativation de la balance hydrosodée.
- Cette expansion volémique initiale est également responsable d'une augmentation de l'activité des peptides natriurétiques.
- L'hyperactivité sympathique systémique maintient la volémie efficace et peut être responsable d'une « pressure diuresis and natriuresis ».

Ces mécanismes sont difficilement quantifiables et remettent en cause la présence d'un CSW.

Acide urique plasmatique et FEAU

La gestion rénale de l'acide urique plasmatique est influencée par l'état du SEC et la volémie. Nous avons précédemment décrit que l'uricémie est plus basse dans le SIAD que dans les étiologies hypovolémiques.

En cas d'hypovolémie, la réabsorption tubulaire proximale de sodium, et d'acide urique, augmente. Il en résulte une uricémie normale ou augmentée et une FEAU diminuée. Cependant, il existe des situations de déplétion volémique associée à une hypouricémie paradoxale, tel le CSW (26,90).

Lors de l'hyponatrémie, la mesure de la FEAU ne semble pas être un modèle diagnostique permettant la distinction biologique entre CSW et SIAD (37).

Dans le CSW, comme lors d'une hyponatrémie au cours d'un SIAD, la FEAU peut être élevée, cependant, avec la correction de la natrémie, la FEAU se normalise dans le SIAD alors qu'elle reste élevée en cas de CSW (79,112,129). Cette variation de la FEAU après correction nécessite d'être validée.

Enfin, il a été suggéré que l'hypouricémie et la FEAU augmentée pourraient être des symptômes fréquents de pathologies cérébrales en général (130,131).

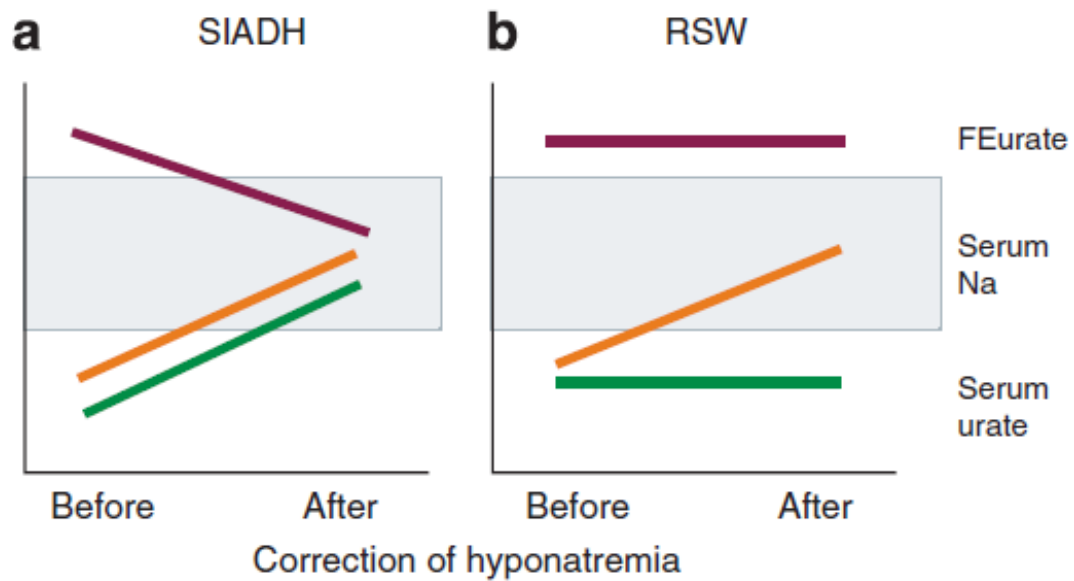


Figure 9 : évolution schématique de l'acide urique et de la FEAU au cours du SIADH et du CSW (90).

Phosphate, fraction excrétée de phosphate

Une fraction excrétée de phosphate a été décrite supérieure à 20% chez un patient avec une suspicion de CSW (90,132). Il existe peu de données sur ce biomarqueur.

La fraction excrétée de phosphate au cours d'un SIAD étant normale, inférieure à 20%.

Le phosphate étant exclusivement réabsorbé au niveau tubulaire proximal, cela pourrait argumenter pour une atteinte à ce niveau dans le CSW.

Des études sont nécessaires pour conclure à l'utilité et la précision diagnostique de ce biomarqueur.

Peptides natriurétiques

Certains auteurs ont décrit des taux plasmatiques élevés d'ANP ou de BNP au cours du CSW (29,61,99,104,106,109–111,133,134), et une étude retrouvait une augmentation de DNP (135).

Cependant, aucune relation n'a été établie et d'autres études n'ont pas rapporté cette association (39,43,100,136,137). Il est possible que de telles discordances soient dues à la sélection des patients (sévérités différentes), aux différences de stratégies thérapeutiques appliquées entre les études, mais aussi entre les groupes d'une même étude (quantité d'apports hydrosodés, catécholamines, corticothérapie) (44).

Il a également été observé une augmentation des concentrations de peptides natriurétiques au cours du SIAD, en réponse à l'augmentation de la volémie (29,43,138).

La sécrétion de peptides natriurétiques pourrait être associée à la sévérité de la pathologie sous-jacente (104,133,134). Inversement, une étude suggère que l'augmentation des peptides natriurétiques est indépendante de la sévérité de l'HSA ou du niveau de décharge catécholaminergique (110).

Par ailleurs, les concentrations de peptides natriurétiques peuvent augmenter en cas de dysfonction cardiaque, or la cardiopathie de stress (ou un état inflammatoire vasoplégique nécessitant une large hydratation) est associée à la sévérité de l'agression neurologique (100,102).

Enfin, Powner et al. (137), sur des prélèvements jugulaires, n'a pas retrouvé d'argument pour une sécrétion d'origine cérébrale qui aurait pu être en rapport avec le volume cérébral lésé.

Les patients de neuroréanimation sont fréquemment ventilés en pression positive. La diminution de la précharge peut diminuer la distension des cavités cardiaques et donc la sécrétion de peptides natriurétiques (113).

Dorhout Mees et al. (105) rapportait qu'une élévation du BNP au cours d'HSA était corrélée à la survenue d'hypovolémie sévère, avec une tendance au risque d'hyponatrémie. D'autres auteurs en ont conclu que le BNP est un mauvais indicateur d'hypovolémie dans l'HSA (39).

Hannon et al. (39) sur des HSA modérées hyponatrémiques, sans aucun CSW décrit, rapportait des taux élevés de BNP, sans différence entre les étiologies, ou entre les patients hypo- et normonatrémiques.

Une étude expérimentale d'HSA (rats), avec gestion standardisée des apports, a observé des tableaux de CSW sans augmentation des taux plasmatiques d'ANP, de BNP ou même d'AVP durant les douze premières heures après l'intervention (63).

AVP

Une sécrétion non osmotique d'AVP peut être observée dans les deux syndromes.

La mesure de l'AVP ne fait pas partie des critères diagnostiques principaux du SIAD et le caractère approprié de sa sécrétion lors d'un CSW n'a pas été défini.

De plus, chez le cérébrolésé, il est possible d'observer une sécrétion non spécifique en rapport avec le stress induit.

Enfin, la technique pour sa détermination en laboratoire est difficile et n'est pas accessible dans tous les centres.

d – Autres techniques

Test diagnostique

Des études ont proposé la réalisation d'une expansion volémique avec une solution saline afin de différencier les causes hypovolémiques et euvolémiques d'hyponatrémie (26). Un critère de jugement du test est la normalisation de la natrémie chez un patient hypovolémique (par inhibition de la stimulation barorégulée de la sécrétion d'AVP) cependant, en l'absence de mesure de l'AVP ou de son activité, l'amélioration observée de la natrémie pourrait être due à l'apport de sodium (115). Or, en cas de CSW persistant durant le test, la variation du ionogramme urinaire est difficilement interprétable et il est possible qu'il persiste une sécrétion appropriée d'AVP si le trouble entretient l'hypovolémie. En l'absence de données, l'interprétation de ce test est hasardeuse.

L'autre critère de jugement est une augmentation de la FENa de moins de 0,5% en cas d'hypovolémie. En effet, avec une fonction rénale normale, une hypovolémie suffisamment importante pour induire une hyponatrémie, et ayant une FENa effondrée, ne se corrigera pas avec l'administration de deux litres sur 24 heures, le rein continuera donc de réabsorber le sodium et la FENa sera peu modifiée. Toutefois, il est probable que ce seuil de variation de la FENa ne puisse également pas être utilisé pour distinguer les deux syndromes, la FENa basale dans le CSW n'étant pas effondrée, il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant recherché de seuil adapté à ce contexte (112).

Par ailleurs, dans un SIAD, il a été montré que la natrémie peut augmenter lors de l'administration de solution saline si l'osmolalité urinaire est inférieure à 500mOsm/kgH₂O (139). Inversement, il est possible d'aggraver la natrémie par un phénomène de « désalinisation », phénomène qui peut également être observé au cours d'un CSW si la sévérité du trouble est suffisante pour entraîner une perte très importante de sodium (activité importante de l'AVP en réponse à l'hypovolémie) (140).

Mesures radio-isotopiques et densitométrie de colorant pulsée

Ces méthodes ont été utilisées dans certaines études. En association avec l'hématocrite, elles permettent la mesure directe des volumes de sang total, de plasma et des hématies (97–100,105,118,124).

Il s'agit de méthodes difficilement applicables en pratique clinique quotidienne, et il convient avant tout de définir ce qu'est une volémie « normale ».

Les valeurs normales des volumes de sang total, de plasma et d'hématies dans la population générale sont respectivement 70, 40, 30mL/kg chez l'homme, et 65, 40, 25mL/kg chez la femme. Il est possible de limiter les variabilités interindividuelles en indexant ces valeurs à la surface corporelle.

Toutefois, ces valeurs ont été établies chez des personnes en bonne santé et jeunes, or le volume sanguin indexé à la surface corporelle diminue de 25% entre 25 et 65 ans (99,118).

De plus, plusieurs paramètres survenant en neuro-réanimation modifient la répartition des volumes corporels (99,101) :

- L'alitement est associé à une diminution du volume sanguin de 30%.
Il existe une redistribution de la masse sanguine vers les gros vaisseaux compte tenu de l'inactivité des muscles et de la diminution de la capacité veineuse des membres inférieurs. Cette redistribution est partiellement responsable d'une importante diurèse initiale (141).
- L'activation du SNV sympathique sur l'agression cérébrale aiguë (ou l'utilisation de catécholamines) est responsable d'une vasoconstriction artérielle et veineuse, induisant une diminution du volume sanguin, ce qui n'est pas corrélée à une diminution de la volémie efficace.
- Une diminution de volume d'hématies peut être provoquée par une hémorragie initiale (TC avec polytraumatisme, plaie cranio-faciale, chirurgie) et une anémie progressive fréquente chez les patients de soins critiques (carence, inflammation).

Ainsi, certaines études ont argumenté un CSW devant la présence de volumes diminués chez des patients hyponatrémiques, par rapport à des groupes contrôles. Ces études sont de faible puissance, avec un manque de significativité et une méthodologie discutable (99,101) :

- Nelson et al. retrouvait une diminution des volumes sanguin, plasmatique et des hématies, en comparaison à un groupe contrôle de 6 patients sans lésion intracrânienne et sans restriction au lit (97).
- Wijdicks et al. retrouvait une diminution de volume plasmatique par rapport à l'admission chez des patients hyponatrémiques admis pour HSA, mais sans différence avec le groupe contrôle (98).

- Sivakumar et al. retrouvait une diminution du volume sanguin chez 16 patients neurochirurgicaux, en comparaison avec un groupe contrôle de 3 patients, non décrits et qui présentaient des volumes supra-physiologiques (124).

Ces études retrouvaient fréquemment une diminution du volume des hématies et de sang total, avec un volume plasmatique normal. Or au cours d'un CSW, il s'agit avant tout d'une perte hydrosodée, donc de plasma, qui ne devrait pas impacter la masse des hématies et devrait augmenter l'hématocrite. De plus, en cas de vasoconstriction responsable d'une contraction du secteur intravasculaire, même une diminution du volume plasmatique ne permettrait pas de conclure à une hypovolémie efficace (115).

Dans une étude de Brimiouille et al. (99), il n'était pas observé de différence des volumes de sang total, plasmatique et d'hématies entre les groupes cérébrólésés hyponatrémiques et normonatrémiques, mais ces deux groupes avaient une diminution des volumes de sang total et d'hématies par rapport à la population générale saine. Les volumes observés dans cette étude étaient similaires à ceux retrouvés dans les études précédentes.

L'absence de reflet indirect d'une activité de l'AVP chez les patients contrôles normonatrémiques (osmolalités plasmatique et urinaire normales) suggérait que les volumes observés (volume sanguin total de 57mL/kg), bien qu'inférieurs à la population générale, étaient possiblement appropriés pour une population neurochirurgicale aiguë alitée, sans défaillance hémodynamique ou rénale. Les auteurs concluaient donc à une physiopathologie de SIAD plutôt que CSW, pour expliquer les hyponatrémies observées.

A noter cependant que leur protocole prévoyait d'inclure des hyponatrémies remplissant les critères de SIAD, et excluant systématiquement les patients avec signes d'hypovolémie ou de déshydratation. De plus, les auteurs concédaient que leur effectif était faible et que l'étude fut stoppée pour futilité et raison éthique (impossibilité d'administrer de l'urée et des vaptans).

Cathétérisme cardiaque

Il existe des méthodes très invasives de l'évaluation de la volémie telles que le cathétérisme cardiaque droit avec mesures des pressions atriales gauches et des pressions artérielles pulmonaires d'occlusion (PAPO). Toutefois la balance bénéfice-risque de ces techniques semble défavorable pour l'objectif, et l'interprétation de leurs résultats est difficile en cas de sepsis ou de défaillances cardiaque ou respiratoire (99,142).

F - En conclusion

Le SIAD et le CSW sont deux étiologies d'hyponatrémie hypotoniques avec une présentation biologique très similaire. La principale différence repose sur une hypovolémie efficace dans le CSW permettant de définir le caractère inapproprié de la natriurèse associée, alors que le SIAD a une présentation euvolémique.

Les paramètres cliniques sont peu précis, les biomarqueurs utilisés dans la recherche d'une hypovolémie ou ceux utilisés dans le diagnostic différentiel de SIAD ne sont pas pertinents. En effet, les mécanismes physiopathologiques du CSW modifient le fonctionnement rénal classiquement retrouvé lors d'une hypovolémie liée à une autre cause. Les méthodes complexes sont invasives et/ou ne sont pas validées dans cette population. Et les nombreux facteurs influenceurs inhérents à la réanimation viennent parachever la complexité de cette approche diagnostique.

Il est nécessaire de réaliser de travaux de recherche afin de voir émerger un critère fiable nous permettant de distinguer ces deux syndromes.

G – Copeptine

a – Définition, physiologie

La préprovasopressine, protéine précurseur de l'AVP produite dans l'hypothalamus, subit un clivage enzymatique en 3 peptides lors de son transfert vers la neurohypophyse : l'AVP, la neurophysine II et la copeptine.

Stockés dans les granules neurosécrétoires de la neurohypophyse, ces peptides seront libérés dans la circulation systémique par exocytose lors de stimuli spécifiques, en quantité équimolaire (forte corrélation entre les taux de copeptine et AVP : $r = 0,8$) (11).

A l'inverse des paramètres indirects de l'activité de l'AVP généralement utilisés (osmolalité urinaire, clairance urinaire de l'eau libre), l'AVP n'est pas limitée par une latence de réponse, elle varie sur une large gamme de concentrations, n'est pas affectée par la filtration glomérulaire et n'est pas sensible à la fonction rénale (85). Sa mesure permettrait donc de détecter les modifications rapides d'AVP plasmatique et de différencier les causes de défaut de dilution des urines dépendantes ou indépendantes de l'AVP (143).

Son association avec un paramètre évaluant le VEC aurait le potentiel de différencier les désordres avec sécrétion primaire (SIAD) ou secondaire d'AVP (hypovolémie efficace) (85).

Cependant, la mesure de l'AVP est difficile et peu disponible en pratique clinique de routine. Sa petite taille représente un défi pour le développement des anticorps nécessaires à un immunodosage en sandwich (ELISA) par technique compétitive, seule technique développée à ce jour qui requiert un délai important pour une sensibilité et une spécificité moindre. La technique nécessite un volume sérique important en raison d'une faible concentration plasmatique, un conditionnement pré-analytique avec extraction des protéines lourdes et une incubation d'au-moins 24 heures. De plus, une grande partie de l'AVP plasmatique est liée aux plaquettes (présence de V1R), ce qui peut aboutir à une sous-estimation de la concentration d'AVP plasmatique ou à l'inverse une surestimation en cas de stockage prolongé des échantillons avant traitement. Enfin sa demi-vie plasmatique est courte et elle est instable in vitro dans le plasma isolé (y compris à -20°C) (74).

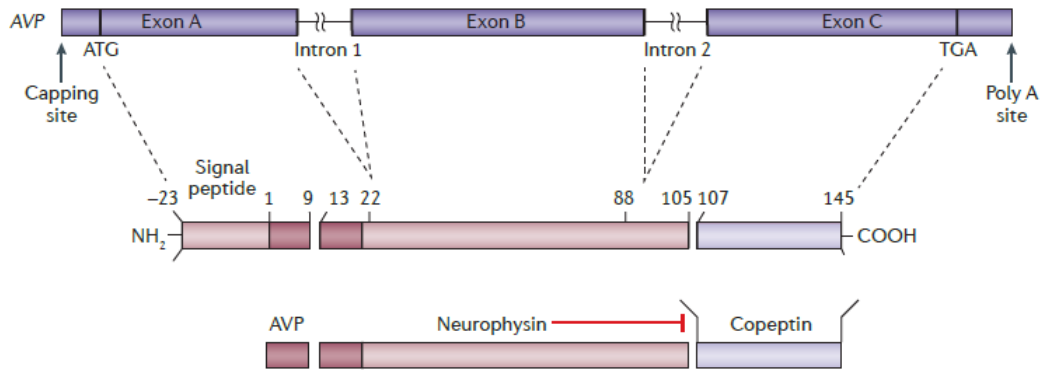


Figure 10 : préprovasopressine (11)

La copeptine, glycopeptide de 39 acides aminés aussi appelée CT-proAVP, est la portion C-terminale de la préprovasopressine. Elle a été décrite pour la première fois en 1972, chez les cochons (144). Elle représente un substitut stable de l'AVP (11).

Deux tests sont commercialisés pour son dosage : le plus ancien, un test immunoluminométrique en sandwich (LIA), et son cadet, un test à immunofluorescence automatisée (KRYPTOR).

La copeptine est stable dans le plasma et ex vivo, ne nécessite pas procédure pré-analytique, ce qui permet une acquisition rapide des résultats, en quelques heures.

La fiabilité de sa mesure comme substitut de la concentration d'AVP plasmatique a été étudiée et validée chez le sujet sain et au cours de pathologies, y compris en soins critiques et en neuroréanimation (85,145–148).

La copeptine montre les mêmes réponses que l'AVP aux modifications osmotiques et/ou hémodynamiques mais également aux stress physiques ou psychologiques.

Sa corrélation avec l'osmolalité plasmatique est plus forte que celle avec l'AVP, respectivement $r = 0,77$ et $r = 0,49$ (145). Il existe également une corrélation entre la copeptinémie et l'osmolalité urinaire ($r^2 = 0,39$) (85).

Cependant, en cas d'insuffisance rénale, la corrélation entre les concentrations d'AVP et de copeptine n'est plus effective, la copeptine ayant une élimination au moins partiellement rénale (11).

La médiane de copeptinémie moyenne mesurée sur 359 patients sains se situe à 4,2pmol/L (IQR 1,0 – 13,8pmol/L) (143). Il est observé une légère différence en fonction du sexe (médiane 4,3pmol/L chez les hommes, versus 3,4pmol/L chez les femmes) et il n'existe pas de corrélation avec l'âge (11).

Une copeptinémie entre 5 et 40pmol/L représente une sécrétion modérée d'AVP. Ce sont des valeurs similaires à celles retrouvées chez des patients médicaux, représentant un stress modéré, avec une médiane de 17,5pmol/L (IQR 6,4 – 24,1).

Une copeptinémie supérieure à 40pmol/L représente une importante sécrétion d'AVP. Ce sont des valeurs similaires à celles retrouvées chez des patients chirurgicaux 30 minutes après extubation, représentant un stress intense, avec une médiane à 67,5pmol/L (IQR 37,8 – 110,0) (18).

Certains médicaments diminuent la copeptinémie, notamment les corticoïdes (149).

La neurophysine 2 pourrait être une protéine de transport, facilitant le transport intracellulaire dans le neurone magnocellulaire jusqu'à la neurohypophyse.

Concernant la copeptine, son rôle dans l'organisme n'est pas connu et il ne lui a pas été retrouvé de récepteurs spécifiques. Cependant, il existe plusieurs hypothèses : facteur de stimulation de la prolactine, rôle dans les modifications conformationnelles du précurseur de l'AVP en agissant sur la glycosylation permettant ainsi son transport vers la neurohypophyse, interactions avec le système calnexine-calciréticuline. Son absence pourrait provoquer un diabète insipide central (11).

b – Implications en dehors de l'hyponatrémie

Facteurs pronostiques

La copeptinémie est un facteur pronostique largement reconnu.

Tout comme l'AVP, le stress stimule la sécrétion de copeptine. De nombreuses études rapportent une élévation de la copeptinémie en situation de stress physique ou psychologique (3,149,150).

Au cours d'une HSA, elle est corrélée à la sévérité initiale, présente une valeur pronostique et aide à la prédiction de survenue d'un vasospasme artériel. Son association avec le score WFNS améliore la précision pronostique, par rapport au score WFNS seul ou à l'association de ce score avec un autre biomarqueur (151,152).

Dans le TC, une méta-analyse suggère une corrélation de la copeptinémie avec le GCS initial et la sévérité du traumatisme, de plus, elle possède une bonne valeur prédictive concernant la mortalité et le devenir fonctionnel, et pourrait améliorer la précision pronostique du GCS (153).

Cependant, dans le TC léger, les données sont divergentes. Par rapport aux patients contrôles, la copeptinémie a été retrouvée augmentée ou diminuée selon les études. Elle n'a pas de valeur pronostique sur le devenir fonctionnel ou la survenue de complications (13,154).

Une étude sur les TC avec déterminations répétées (J0, J3, J7, M24) de la copeptinémie a retrouvé un pic à J0 puis une stabilisation à J3 et J7 à des concentrations cinq fois plus élevées par rapport à une population saine pour enfin avoir une normalisation au décours. Il n'existait plus de corrélation entre copeptine et osmorégulation à J3 et J7 (155).

Dans l'AVC ischémique, constitué ou non, elle a été corrélée à la sévérité initiale, à un mauvais pronostic et à un risque de récurrence dans l'année suivant l'événement initial. En combinaison avec le score NIHSS, elle permet d'augmenter significativement la valeur pronostique (en comparaison avec la copeptinémie seule ou le score NIHSS seul). De façon plus générale, elle a été corrélée à un risque de récurrence d'événements vasculaires et pourrait améliorer la valeur prédictive du score ABCD2 (156–159).

Dans l'AVC hémorragique, la copeptinémie est corrélée à la sévérité et à la mortalité à un an. Comme dans l'AVC ischémique, elle améliore également la valeur pronostique du score NIHSS (160).

En dehors des agressions cérébrales, une augmentation de la copeptinémie est également associée au pronostic et à un risque plus important de décès (avec un effet dose-dépendant) chez les patients admis aux urgences, les patients présentant un état de choc (hémorragique ou septique), un sepsis, une défaillance cardiaque, un infarctus myocardique, une douleur thoracique aiguë, une infection respiratoire basse, une exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive, un diabète de type 2 et chez les patients admis en soins critiques (3,145,146,149,156,161,162).

Compte tenu de sa faible spécificité, la copeptinémie présente peu de valeur diagnostique. Avant le développement de la troponinémie ultrasensible, elle avait été proposée dans les guidelines européennes, en association à la troponinémie Ic, pour l'exclusion d'un infarctus myocardique dans un contexte de douleurs angineuses sans sus-décalage du segment ST (148).

Syndromes polyuro-polydipsiques

La copeptine est un biomarqueur utile dans le diagnostic étiologique des syndromes polyuro-polydipsiques (11,148) :

- Avant restriction hydrique, une copeptinémie supérieure à 21,4pmol/L diagnostique un diabète insipide néphrogénique, alors qu'en-dessous de 2,6pmol/L, le diagnostic probable est un diabète insipide central complet.
- Entre ces valeurs, la réalisation d'un test de stimulation osmotique oriente entre une polydipsie primaire ou un diabète insipide central partiel selon si la copeptinémie est respectivement supérieure ou inférieure à 4,9pmol/L.
- Elle permet également de prédire la survenue d'un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire. Ainsi un seuil inférieur à 2,5pmol/L possède une VPP de 81% et une spécificité de 97%, alors qu'un seuil supérieur à 30pmol/L possède une VPN de 95% et une sensibilité de 94%.

Evaluation de la fonction hypophysaire

Pour évaluer l'axe hypophyso-surrénalien, il peut être recherché une élévation de la copeptinémie (au même titre que la GH ou la cortisolémie) après un test au glucagon. La copeptine augmente avec l'ACTH, suggérant une implication du système CRH/ACTH dans la sécrétion de copeptine (148).

L'évaluation de sa sécrétion peut également refléter l'intégrité de la neurohypophyse après induction d'une hypoglycémie par administration d'insuline (145).

L'absence d'augmentation de la copeptinémie après l'administration de CRH pourrait être un test diagnostique sensible à la recherche d'une atteinte pituitaire (163).

Enfin, une copeptinémie élevée, par défaut des V1aR, a été associée à un hyperinsulinisme et au développement de diabète sucré de type 2 (association au syndrome métabolique, résistance à l'insuline, altération du métabolisme des graisses) (148).

c – Implications dans l'hyponatrémie

Son rôle dans le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie est plus controversé.

L'association de la copeptine avec un paramètre de la volémie (natriurie, FENa, FEAU) pourrait avoir une valeur potentielle dans la distinction des anomalies avec une sécrétion primitive d'AVP (SIAD) par rapport à celles ayant une sécrétion secondaire d'AVP, sur stimulus hémodynamique (11).

Le dosage de la copeptinémie a montré une évolution superposable à celle de l'AVP dans le cadre du SIAD, retrouvant différents sous-types de défauts d'osmorégulation (cf Introduction – C – d) (74).

Les travaux de Fenske et al. (85) et Nigro et al. (31) ont étudié le potentiel diagnostique de la copeptine dans l'hyponatrémie dans la population générale.

Par rapport à une population saine, la copeptinémie était effondrée en cas polydipsie primaire, inchangée en cas d'imputabilité des diurétiques, et plus élevée en cas de SIAD, de VEC augmenté ou diminué (85).

Pour la polydipsie primaire, l'association d'une copeptinémie basse inférieure à 3,9pmol/L, et d'une osmolalité urinaire basse inférieure à 200mOsm/kgH₂O, apporte une excellente précision diagnostique, sans différence statistique significative avec l'osmolalité urinaire seule, mais jusqu'à 100% de sensibilité, spécificité, VPP et VPN (85).

Par rapport au SIAD et aux diurétiques, la copeptinémie est significativement plus élevée en cas d'étiologie à VEC diminué (hypovolémie vraie) (31).

Pour un seuil supérieur à 84pmol/L, on obtient une spécificité de 90% mais une sensibilité de 23% (AUC 0,69 [CI95% 0,61 – 0,76]), valeurs comparables à l'évaluation clinico-biologique du VEC pour prédire une hypovolémie (AUC 0,75 [CI95% 0,68 – 0,81]). En associant ces deux paramètres, la performance diagnostique est significativement plus élevée (AUC 0,81 [CI95% 0,75 – 0,87]). L'étude de Boursier et al. confirme cette précision diagnostique, avec, pour l'association copeptinémie et ratio urée/créatinine plasmatique, une AUC 0,787 (CI95% 0,709 – 0,866) (2).

Inversement, il a également été décrit des taux d'AVP plasmatiques plus élevés dans le SIAD par rapport à une étiologie hypovolémique au cours d'hyponatrémies lors d'HSA, les auteurs suggérant que le degré d'hypovolémie n'était pas suffisant (possible erreur de classement) (39).

Par rapport au SIAD, la copeptinémie est significativement plus élevée en cas d'étiologie à VEC augmenté (hypovolémie efficace) ($p < 0,05$) (31).

Bien que la copeptinémie soit significativement plus élevée dans les causes avec une hypovolémie vraie ou efficace, seule, elle n'apparaît pas assez fiable en raison d'importants chevauchements des intervalles de confiance. Le ratio copeptinémie/natriurie semble plus fiable (Figure 11) (85).

Un seuil de ce ratio inférieur à 0,3pmol/mmol différencie un SIAD d'une étiologie avec hypovolémie vraie ou efficace, avec toutefois des différences de performances statistiques selon les études de Nigro et al. (31) et de Fenske et al. (85) qui retrouvent respectivement des sensibilités de 61% et 85%, et des spécificités de 60% et 87%. Fenske et al. précise que ces paramètres statistiques sont supérieurs à ceux qu'apportent la natriurie, l'acide urique plasmatique et la FENa.

Ce ratio ne permet pas de différencier un SIAD d'une imputabilité des diurétiques.

Une étude sur les encéphalites à tiques retrouvait également un ratio copeptinémie/natriurie diminué au cours de SIAD par rapport aux autres étiologies d'hyponatrémie (164).

Ces études concluent que la copeptine, en dehors de la polydipsie primaire, n'a qu'une utilité limitée dans le diagnostic étiologique des hyponatrémies, et alors que Fenske et al. propose l'utilisation du ratio copeptinémie/natriurie comme référence standard pour différencier un SIAD par rapport à une cause hypovolémique (vraie ou efficace), Nigro et al. propose l'utilisation de la FEAU et la FEurée.

Une étude retrouve une copeptinémie augmentée chez des patients souffrant de cancers avec une hyponatrémie remplissant les critères diagnostiques de SIAD, sans corrélation avec l'osmolalité (soulignant son caractère inapproprié), sans facteur confondant de type nausée ou douleur, et avec une différence significative par rapport à une population saine. Les auteurs proposent l'utilisation de la copeptinémie comme marqueur d'un SIAD paranéoplasique chez ces patients (165).

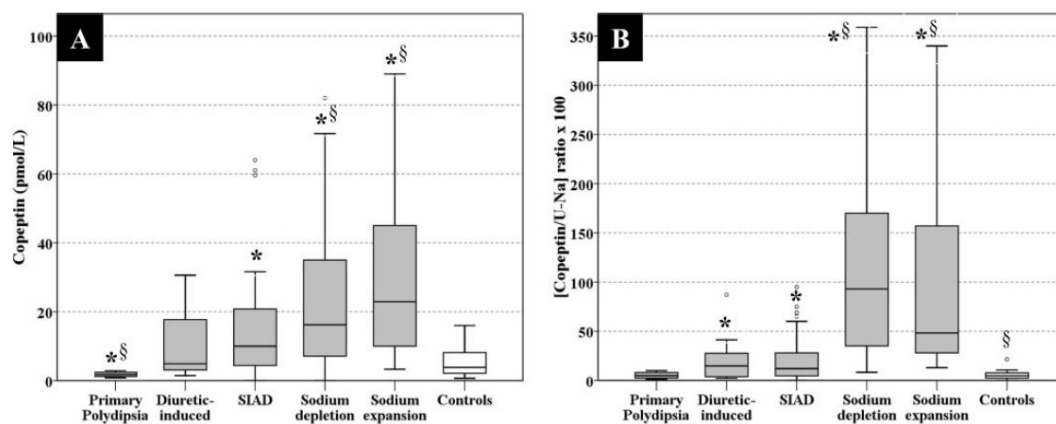


Figure 11 : mesure de biomarqueurs dans les différentes étiologies d'hyponatrémies (85).

(A) Copeptine ; (B) Ratio copeptinémie/natriurie

Nous avons mis en place un protocole ayant pour objectif d'évaluer la valeur diagnostique de la copeptinémie, seule ou en association, dans la distinction entre un SIAD et un CSW au cours d'une hyponatrémie survenant chez un patient cérébrolésé. Nous avons également évalué la précision diagnostique d'autres biomarqueurs déjà décrits dans la littérature.

Matériel et Méthodes

Objectif et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective de cohorte.

L'étude est réalisée dans le service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Pasteur 2, Nice, Alpes-Maritimes, France. Son activité comporte de la réanimation et de la surveillance continue.

Le seul plateau technique neurochirurgical du département des Alpes-Maritimes se situant à l'hôpital Pasteur 2 Nice, le service de réanimation médico-chirurgicale Pasteur 2 possède un important recrutement de neuroréanimation (supérieur à 500 patients cérébrolésés par an).

Les inclusions sont prévues sur une durée de deux ans.

Patients

Les critères d'inclusion comprennent :

- Patient âgé de 18 ans ou plus.
- Admis dans notre service pour lésion cérébrale parmi :
 - o HSA anévrismale,
 - o TC significatif, c'est à dire avec un score de Glasgow (GCS) ≤ 13 et/ou des lésions significatives sur l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM),
 - o Hémorragie cérébrale non traumatique non anévrismale,
 - o AVC ischémique (les importants remaniements hémorragiques compliquant une ischémie sont classés dans les hémorragies cérébrales),
 - o HTIC ou œdème cérébral d'origine tumorale
 - o Pathologies infectieuses du SNC.
- Développant une hyponatrémie hypotonique « confirmée » au cours de son hospitalisation dans le service de soins critiques.

Une hyponatrémie est définie comme une natrémie corrigée inférieure à 135mmol/L.

La formule de la natrémie corrigée est :

natrémie mesurée + 0,3 x (glycémie – 5), avec glycémie en mmol/L.

Après avoir éliminé une pseudo-hyponatrémie et la présence d'un autre osmole efficace circulant par les éléments anamnestiques et la biologie, l'hypotonicité plasmatique est calculée selon la formule :

$$(\text{natrémie} \times 2) + \text{glycémie, avec glycémie en mmol/L.}$$

La confirmation de l'hyponatrémie est définie selon une des situations suivantes :

- Deux natrémies corrigées successives inférieures à 135mmol/L dans un intervalle entre 4 et 24 heures.
- Confirmation d'emblée sans nouveau prélèvement si natrémie inférieure à 130mmol/L et/ou symptomatique et/ou évolution rapide avec un caractère menaçant en l'absence de prise en charge thérapeutique (diminution de plus de 5mmol/L sur deux dosages successifs à moins de 24 heures d'intervalle).

Cette confirmation d'emblée ayant pour but de ne pas retarder une prise en charge thérapeutique urgente compte tenu du risque d'œdème cérébral.

Ne sont pas inclus :

- Tout facteur confondant ne permettant pas d'établir un diagnostic de CSW ou SIAD : patients sous diurétiques lors de la survenue de l'hyponatrémie, antécédent à risque (syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque ou rénale sévère, tubulopathie avec perte de sel, cirrhose, insuffisance surrénalienne chronique, hypothyroïdie déséquilibrée, néoplasie évolutive ou une pathologie neurodégénérative du SNC), contexte évoquant une autre cause (défaillance cardiaque ou rénale aiguë, diarrhées ou vomissements abondants, utilisation de minirin, réanimation d'un état de choc, importants apports hypotoniques), les hyponatrémies à l'admission.
- Les patients sous corticothérapie.
- Les patients en post-opératoire d'une neurochirurgie programmée (dont les chirurgies pituitaires) ou d'une évacuation d'hématome sous-dural non aigu.
- Les encéphalopathies métaboliques et hypoxiques.
- Les tumeurs sous-tentorielles sans répercussion sus-tentorielle.
- Les patients ayant bénéficié d'un traitement de l'hyponatrémie avant les prélèvements prévus par le protocole.
- Les patients en fin de vie (évolution naturelle de la maladie ou décision d'arrêt des thérapeutiques actives).

Sont exclus du protocole :

- Les patients dont l'examen clinico-biologique indique une étiologie d'hyponatrémie différente d'un CSW ou d'un SIAD,
- Ceux bénéficiant d'un traitement composite pour plusieurs étiologies d'hyponatrémie (exemple, restriction hydrique et supplémentation en sodium),
- Ceux corrigeant spontanément leur natrémie avant instauration d'un traitement
- Et ceux sortant de notre unité avant amélioration de l'hyponatrémie.

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne secondaire est retenu en l'absence d'amélioration thérapeutique sous restriction hydrique ou supplémentation hydrosodée, chez un patient avec une présentation euvolémique avec une cortisolémie totale inférieure à 150µg/L (68).

En l'absence de faibles apports sodés chez les patients de neuroréanimation, il est retenu qu'une natriurie inférieure à 20mmol/L permet le diagnostic d'une étiologie hypovolémique (vraie, ou efficace sur vasoplégie ou défaillance cardiaque) autre que le CSW. Les éléments anamnestiques et cliniques argumentent pour la cause de l'hypovolémie.

Une osmolalité urinaire inférieure à 200mOsm/kgH₂O diagnostique une polydipsie primaire (si le patient a une alimentation orale) ou des apports hypotoniques intraveineux trop importants.

Cadre éthique

Le protocole a été soumis et accepté par le CPP Sud-Est 1, en date du 19 août 2019 (n° 19.02.10.83617). Un consentement écrit est obtenu après information auprès du patient ou de sa personne de confiance si celui-ci n'est pas apte à recevoir l'information et à consentir.

Organisation de l'étude

Lors de l'admission dans notre unité d'un patient avec une atteinte cérébrale éligible, il est réalisé un dosage de copeptinémie dans les 48 premières heures.

La pathologie cérébrale et les complications éventuelles à l'admission et lors du séjour du patient dans notre unité sont prises en charge en accord avec les recommandations actuelles.

Lors de la survenue d'une hyponatrémie, en l'absence de critère de non inclusion, le patient est inclus. Sont alors réalisés :

- Un examen anamnestique, physique et biologique dont l'objectif est d'évaluer la volémie efficace et l'état du VEC : évolution du poids, examen cutanéomuqueux, constantes, apports, sorties, hémococoncentration, ratio urée/créatinine plasmatique.
A la suite de cet examen, le patient est ainsi catégorisé par le clinicien qui en a la charge selon quatre classes : déshydratation du SEC, normohydratation du SEC, hyperhydratation du SEC ou hypovolémie efficace avec surcharge du SEC.
- Une ETT, avec évaluation de la volémie : estimation des PTDVG par mesure du rapport E/E' latéral, variations respiratoires du débit cardiaque en fonction des variations d'ITV sous-aortique, mesure de la VCI et évaluation de ses variations selon le cycle respiratoire. En l'absence d'homogénéité entre patients ventilés ou non, il n'est défini de critères objectifs pour classer ces arguments. Au décours de cet examen, l'examineur catégorise les patients selon trois classes : hypovolémie, normovolémie ou hypervolémie.
- Un bilan biologique permettant d'analyser les biomarqueurs selon l'étiologie finalement retenue :
 - Sanguin : sodium, urée, créatinine, protides, triglycérides, acide urique, glucose, osmolalité, phosphate, TSH, BNP, ACTH, cortisol total et copeptine.
La copeptinémie est déterminée par un dosage automatique par immunofluorescence (KRYPTOR) (166).
 - Urinaire : sodium, potassium, glucose, urée, créatinine, phosphate, acide urique et osmolalité.
- Une mesure de la PVC si une voie veineuse centrale est positionnée dans le système veineux cave supérieur.

En dehors de la copeptine, les données clinico-biologiques et échographiques sont disponibles pour l'ensemble des médecins prenant en charge le patient. Le dosage de la copeptinémie est effectué au laboratoire lors de l'analyse des résultats de l'étude (mise en sérothèque durant ce délai). Les cliniciens sont donc en aveugle de la copeptinémie lors de la mise en place du traitement de l'étiologie suspectée.

Après recueil de ces informations, le clinicien en charge du patient décide la mise en place d'un traitement en rapport avec l'étiologie suspectée :

- SIAD : restriction hydrique en première intention, et si impossible compte tenu de faibles apports, il est possible d'adjoindre de l'urée.
- CSW : supplémentation hydrosodée.
- Autres : exclusion du protocole et mise en place d'un traitement étiologique (éviction de médicaments, traitement d'une défaillance d'organe, supplémentation hormonale).

En cas d'hyponatrémie symptomatique ou d'évolution rapide, il est recommandé d'administrer une SSH selon les recommandations européennes de 2014 (1).

Une surveillance clinico-biologique rapprochée est réalisée afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de respecter les objectifs et les limites de correction de la natrémie.

En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration dans un délai de 72 heures, il est possible de modifier la stratégie thérapeutique, à l'aide ou non de nouveaux prélèvements biologiques. Une telle modification est signalée dans le recueil de données.

Il n'est pas autorisé de mettre en place un traitement de plusieurs étiologies en même temps. Le cas échéant, le patient est exclu de l'analyse.

Lors de la normalisation persistante de la natrémie, un nouveau bilan biologique est réalisé, le résultat de ces prélèvements était immédiatement disponibles pour le clinicien :

- Sanguin : sodium, glucose, urée, créatinine, osmolalité, acide urique, phosphate, cortisol total, ACTH et copeptine.
- Urinaire : sodium, potassium, glucose, urée, créatinine, phosphate, acide urique et osmolalité.

Lors de l'inclusion et de la correction de la natrémie, les fractions excrétées de sodium, d'urée et d'acide urique sont calculées selon la formule (Z représente l'un de ces trois éléments) :

$$(Z \text{ urinaire} \times \text{créatinine plasmatique}) / (Z \text{ plasmatique} \times Z \text{ créatinine urinaire})$$

chaque concentration étant exprimée en mmol/L

Au terme de l'étude, le diagnostic étiologique définitif de chaque patient est établi par deux médecins du service de réanimation (qui ont pu être en charge des patients lors du séjour hospitalier), lors d'une discussion commune, toujours en aveugle du résultat de copeptinémie. Le critère principal de jugement pour établir ce diagnostic est la réponse au traitement mis en œuvre.

Analyse statistique

Deux groupes étiologiques sont retenus pour l'analyse statistique : CSW et SIAD.

Ces deux groupes sont comparés par analyse de variance de taux des différents biomarqueurs obtenus lors de l'inclusion : copeptinémie, fractions excrétées de sodium, d'urée et d'acide urique, ratios urée/créatinine plasmatique, copeptinémie/natriurie, copeptinémie/FEAU, copeptinémie/FEurée et copeptinémie/FENa. Une courbe ROC est réalisée pour chaque marqueur indépendamment concernant sa pertinence diagnostique, et les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives sont également comparées.

Résultats

Description

Entre le 1^{er} novembre 2019 et le 10 mars 2020, 116 patients éligibles ont été admis en réanimation neurochirurgicale Pasteur 2 : 25 HSA, 41 TC significatifs, 28 hémorragies non anévrismales non traumatiques, 10 infarctus cérébraux, 2 infections du SNC, 9 œdèmes ou HTIC d'origine tumorale et 1 thrombophlébite cérébrale.

Parmi ces 116 patients, 27 ont développé une hyponatrémie inférieure à 135mmol/L (soit 23%), la figure 12 décrit l'incidence de survenue d'hyponatrémie pour chaque étiologie.

Finalement, 15 (soit 13%) ont présenté une hyponatrémie hypotonique confirmée et ont été inclus dans notre protocole : neuf HSA (36%), deux TC significatifs (5%), trois hémorragies non anévrismales non traumatiques (11%) et une infection du SNC (50%). Au final, après cinq exclusions, 10 hyponatrémies diagnostiquées CSW ou SIAD sont retenues pour notre analyse, six dans le groupe CSW, quatre dans le groupe SIAD (n'ayant pas analysé l'ensemble des patients ayant présenté une hyponatrémie, nous ne pouvons pas déterminer l'incidence de ces deux étiologies).

Un seul patient a été diagnostiqué insuffisance corticotrope compte tenu d'une cortisolémie totale inférieure à 150µg/L, un profil plutôt normovolémique et l'absence d'amélioration après restriction hydrique puis supplémentation en sodium. Deux patients ont été également exclus en raison d'un doute diagnostique ne nous permettant pas de les classer dans un groupe (SIAD ou CSW) avec notamment une TSH élevée chez des patients qui n'étaient pas connus hypothyroïdiens.

Les données des non inclusions et des exclusions sont détaillées dans la figure 12.

Les groupes étaient différents, notamment en termes de causes d'atteintes cérébrales, les patients diagnostiqués CSW souffrant principalement d'HSA et étaient sous nimodipine alors qu'aucune HSA n'a été retrouvée dans le groupe SIAD. Parmi ces cinq HSA dans le groupe CSW, trois (60%) se sont compliquées de vasospasme artériel cérébral avant ou lors de l'installation de l'hyponatrémie.

Il n'y avait pas de différence en termes de natrémie à l'admission ou de profondeur d'hyponatrémie lors de l'inclusion, cependant, le groupe diagnostiqué SIAD a développé l'hyponatrémie plus tardivement que le groupe CSW (respectivement 19,75 jours versus 7,3 jours, $p = 0,011$). Les durées d'hyponatrémie étaient sensiblement similaires entre les groupes. Aucun patient n'a été symptomatique et n'a nécessité de correction en urgence de l'hyponatrémie.

Les détails de ces groupes sont résumés dans le tableau 2.

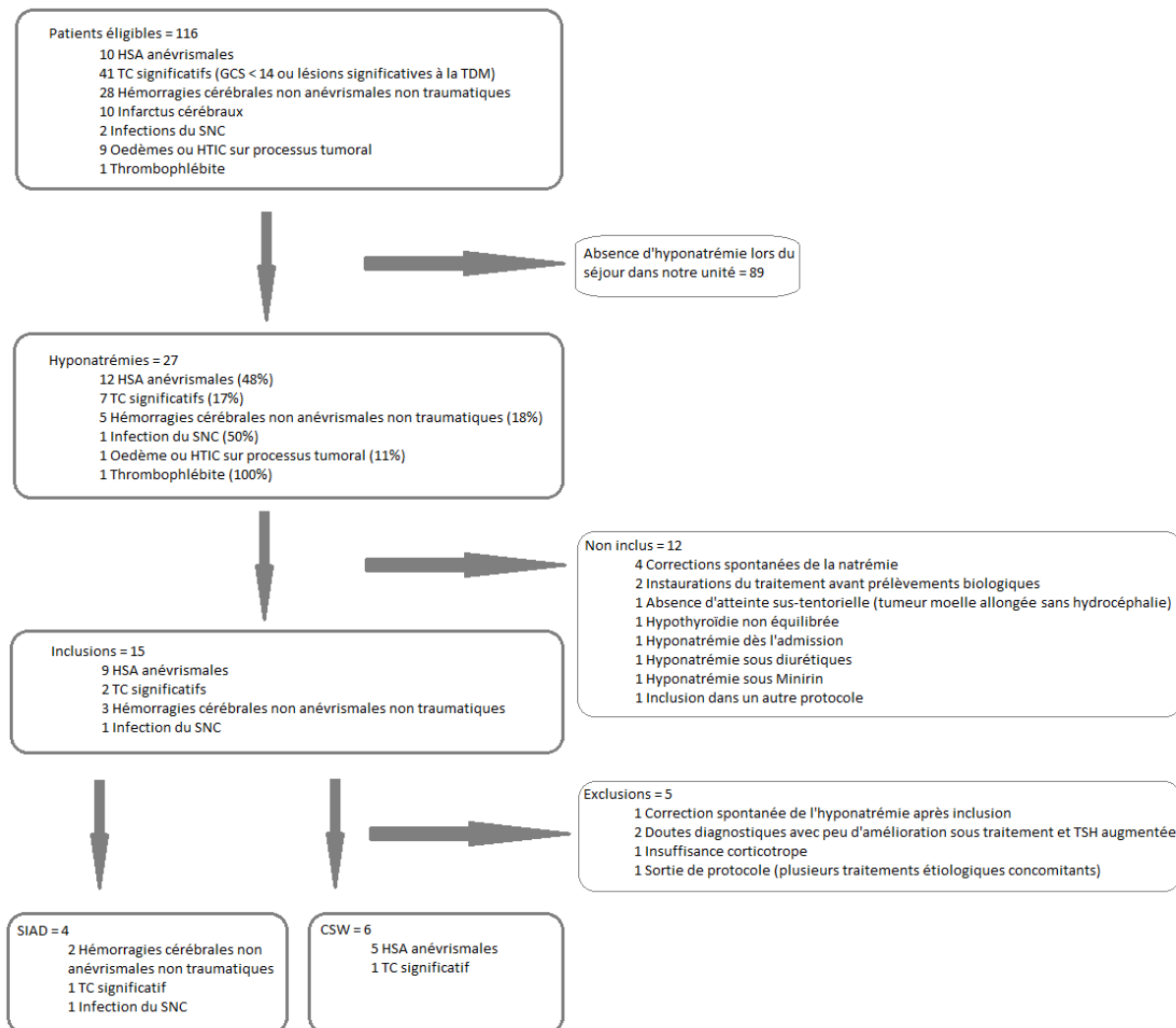


Figure 12 : organigramme « flow chart » des patients de l'étude.

Evaluation standard clinique, biologique et échographique

Parmi nos 10 patients inclus, cinq patients avaient une présentation échocardiographique hypovolémique correspondant à une présentation clinico-biologique hypovolémique (quatre déshydratation du SEC et une hypovolémie avec hyperhydratation du SEC). Parmi eux, quatre ont finalement été diagnostiqués CSW (80%) et un SIAD (20%), celui avec une présentation clinico-biologique d'hypovolémie avec hyperhydratation du SEC.

Les cinq autres patients avaient une présentation échocardiographique normovolémique qui correspondait à une présentation clinico-biologique normohydratation ou d'une hyperhydratation du SEC. Parmi eux, deux ont été finalement diagnostiqués CSW (40%) et trois SIAD (60%).

	SIAD (n = 4)	CSW (n = 6)	p
Age médian, en années	66,5 (5,3)	55 (13,2)	0,16
Comorbidités, n :			
Hypothyroïdie équilibrée	1	1	-
Diabète	1	1	-
HTA	3	1	-
Tabagisme actif	1	3	-
Œnolisme chronique	1	2	-
Lésion cérébrale, n :			
TC significatif	1	1	-
HSA anévrismale	0	5	-
Hémorragie*	2	0	-
Infection	1	0	-
Hydrocéphalie associée	2	3	-
Natrémie médiane, en mmol/L :			
A l'admission	140,0 (2,1)	138,5 (2,6)	0,36
A l'inclusion	132,5 (1,3)	132,5 (1,5)	1
Délai, en jours	19,75 (11 – 34)	7,3 (5 – 8)	0,011
Symptomatique, n	0	0	-
Durée, en jours	4,5 (3,6)	6,0 (3,9)	0,66
Nimodipine, n	0	5	-
Comorbidités lors de l'inclusion, n :			
Sepsis	1	0	-
HTIC (PIC > 20mmHg) < 48h	1	0	-
Vasospasme	0	3	-
Evaluation clinique correcte, n (%)	3 (75%)	4 (66%)	-
Evaluation échographique correcte, n (%)	3 (75%)	4 (66%)	-
Natriurie médiane, en mmol/L	118,0 (47)	99,5 (25,8)	0,75
Natriurèse estimée médiane, en mmol/24h	161,5 (16,9)	245,9 (62,3)	0,55
FEAU médiane (écart-type), en % (sur n) :			
Inclusion	12,9 (8,5) (4)	9,6 (4,4) (6)	0,06
Correction natrémie	12,8 (3,2) (2)	14,4 (2,3) (3)	0,8
Copeptinémie médiane à l'inclusion, en pmol/L	8,35 (7,4)	5,1 (10,3)	0,25

Tableau 2 : description des groupes (* hémorragies cérébrales non anévrismales non traumatiques).

Dans le groupe SIAD, trois patients, soit 75%, étaient correctement diagnostiqués par ces évaluations alors que dans le groupe CSW, 4 patients, soit 66%, étaient correctement diagnostiqués. Pour le diagnostic de SIAD, ces évaluations présentaient une sensibilité de 75% et une spécificité de 83%.

La PVC n'était disponible que chez 6 patients et n'orientaient correctement que chez 4 patients (un sur deux du groupe SIAD et trois sur quatre du groupe CSW).

Biomarqueurs (sauf copeptine)

Aucun patient ne présentait d'argument pour une défaillance rénale aiguë.

Il n'est pas retrouvé de différence concernant la concentration d'urée plasmatique et le ratio urée/créatinine plasmatique entre les deux groupes (médianes respectives : 4,6mmol/L et 9,93% pour le CSW ; 6,8mmol/L et 16,6% pour le SIAD ; $p = 0,11$, $p = 0,25$).

Il n'y avait pas de différence en termes de natriurie, diurèse ou natriurèse entre les groupes (respectivement $p = 0,75$, $p = 0,71$ et $p = 0,55$).

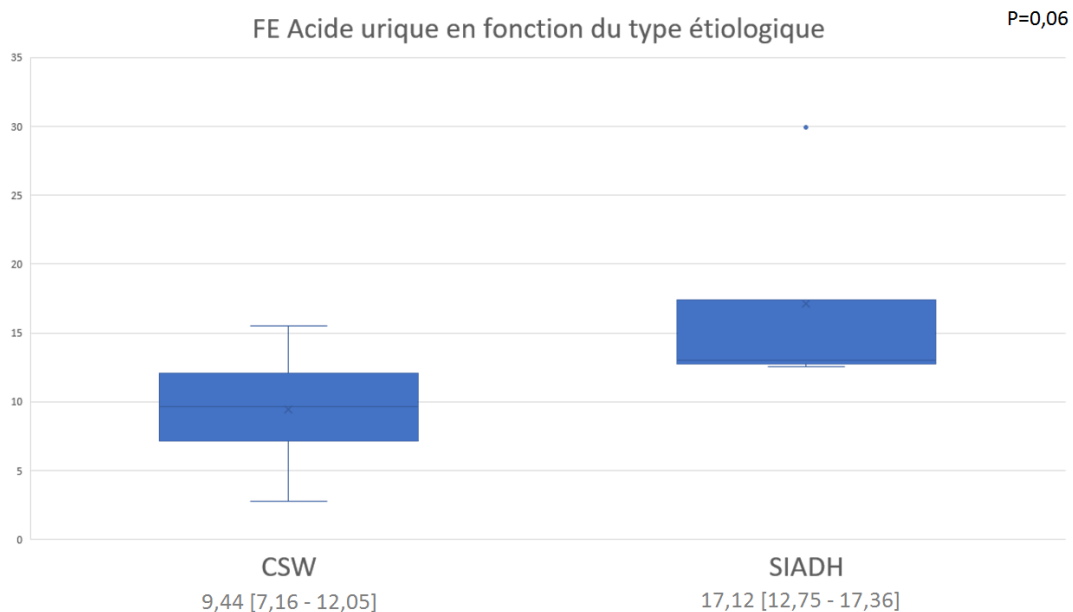


Figure 13 : FEAU moyennes et IQR selon CSW et SIAD

Tous les patients, sauf un dans le groupe CSW, présentent une hypouricémie, inférieure à $200\mu\text{mol/L}$ ($3,36\text{mg/dL}$). Il n'y a pas de différence entre les groupes ($p = 0,91$).

Il n'y a pas de différence significative de FEAU entre ces deux groupes bien qu'il existe une tendance à une FEAU plus élevée dans le groupe SIAD en comparaison au groupe CSW (médianes respectives 12,9% et 9,6%, $p = 0,06$) (figure 13).

La réalisation de courbes ROC pour ce ratio retrouve une bonne valeur diagnostique pour le SIAD avec une AUC = 0,875 (CI95% 0,63 – 1,00). Pour un seuil à 12,54%, on obtient une sensibilité de 100% et une spécificité de 83%.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les groupes SIAD et CSW concernant la FENa (médianes respectives 0,69% et 0,70%, $p = 0,9$) et la FEurée (respectivement, 33,9 et 32,5%, $p = 1$).

Le BNP n'est pas augmenté ni dans le groupe CSW, ni dans le groupe SIAD ($p = 0,47$).

Copeptine plasmatique

La copeptine plasmatique ne montrait pas de différence entre le groupe SIAD et le groupe CSW ($p = 0,25$) (Figure 14).

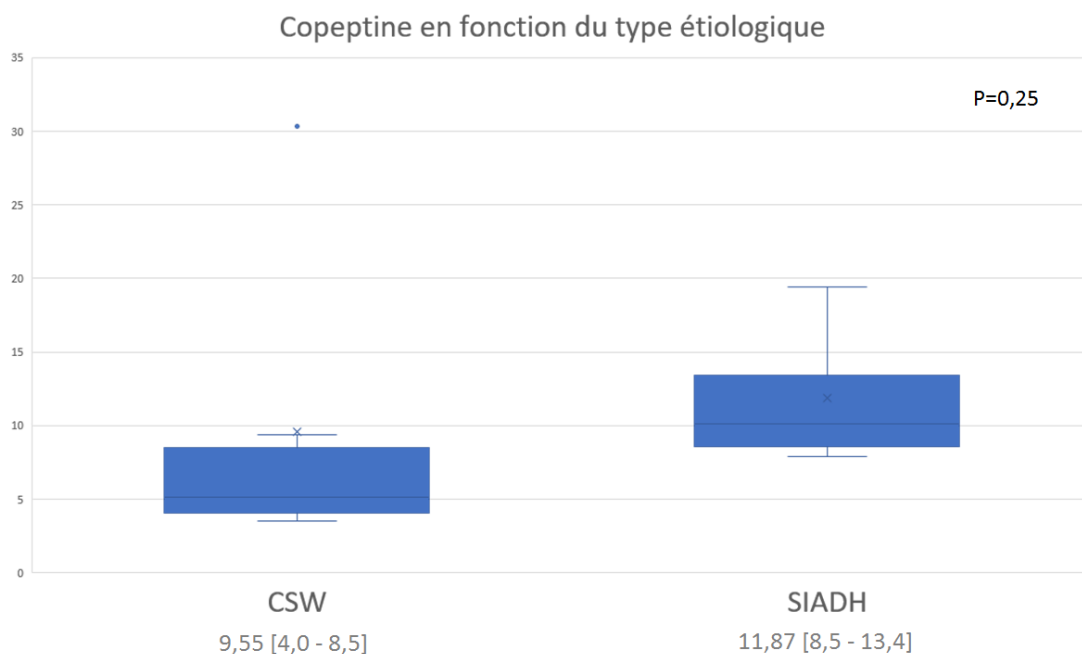


Figure 14 : copeptinémie moyenne et IQR selon CSW ou SIAD.

Dans chaque groupe, la copeptinémie était plus élevée si un événement intercurrent avait eu lieu. Dans le groupe SIAD, elle atteignait une moyenne de 15,4pmol/L si un événement intercurrent était survenu en comparaison à 8,35pmol/L en l'absence d'événement. Les événements dans le groupe SIAD sont un sepsis non contrôlé lors de l'inclusion chez un patient et une poussée d'HTIC la veille chez un autre.

Dans le groupe CSW, la copeptinémie était de 15,17pmol/L en cas d'événement intercurrent en comparaison à 3,9pmol/L en l'absence d'événement. Les événements dans le groupe CSW sont trois vasospasmes artériels cérébraux, dont un patient ayant eu le diagnostic de vasospasme le jour de l'inclusion.

Copeptine et biomarqueurs associés

Le tableau 3 résume l'ensemble des médianes des biomarqueurs étudiés, associés ou non à la copeptinémie.

	SIAD (n = 4)	CSW (n = 6)	p
FENa (%)	0,69 (0,34)	0,71 (0,22)	0,9
FEurée (%)	33,9 (13,1)	32,5 (18,5)	1
FEAU (%)	12,9 (8,5)	9,6 (4,4)	0,06
Copeptine (pmol/L)	8,35 (7,4)	5,1 (10,3)	0,25
Copeptine/natriurie (pmol/mmol)	0,10 (0,03)	0,05 (0,13)	0,25
Copeptine/FENa	17,9 (10,5)	12,2 (11,4)	0,8
Copeptine/FEurée	0,24 (0,33)	0,13 (0,35)	0,4
Copeptine/FEAU	0,66 (0,47)	0,49 (1,32)	0,93

Tableau 3 : médianes des biomarqueurs en fonction du groupe (avec écarts-type)

L'association de la copeptinémie avec la natriurie ($p = 0,25$) ou les fractions excrétées de sodium ($p = 0,8$), d'urée ($p = 0,4$) ou d'acide urique ($p = 0,93$) ne retrouve aucune différence entre les groupes SIAD et CSW.

Concernant le diagnostic de SIAD, la réalisation de courbes ROC retrouve :

- Pour le ratio copeptinémie/FEurée, une AUC de 0,792.
Avec un seuil de 0,21, on obtient une sensibilité de 100% et une spécificité de 67%.
- Pour le ratio copeptinémie/natriurie, une AUC de 0,750.
Avec un seuil de 0,094, on obtient une sensibilité de 75% et une spécificité de 83%.
- Les AUC des ratios copeptinémie/FEAU et copeptinémie/FENa sont respectivement de 0,540 et 0,583.

Discussion

A – Résultats principaux

Parmi les patients cérébrolésés éligibles à notre étude, 23% ont développé une hyponatrémie, dont 48% des HSA, 17% des TC et 18% des hémorragies non traumatiques non anévrismales. Ces incidences sont équivalentes à celles décrits dans la littérature (33).

Bien que l'évaluation clinico-biologique et échographique de la volémie et du VEC dans nos résultats préliminaires ait montré une précision diagnostique avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 83% dans le SIAD, seule, elle reste insuffisante pour orienter le diagnostic entre SIAD et CSW.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de copeptinémie entre SIAD et CSW avec des médianes respectives de 8,35pmol/L et 5,1pmol/L ($p = 0,25$). L'association de la copeptinémie avec d'autres biomarqueurs habituellement utilisés dans le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie hypotonique dans la population générale (natriurie, FEAU, FENa, FEurée) n'a pas montré de différence entre les deux groupes. Il n'a également pas été retrouvé de différence de FEAU dans ces deux groupes avec cependant une possible tendance (SIAD 12,9%, CSW 9,6%, $p = 0,06$) à confronter à des résultats sur un effectif plus important.

Alors que l'ensemble du groupe CSW a présenté une hyponatrémie entre le 5^e et le 8^e jour, le groupe SIAD n'en a présenté aucune avant le 11^e jour. Le rationnel physiopathologique sous-jacent n'est pas déterminé d'autant plus que des cas de SIAD ont été décrits plus précocement dans d'autres études et qu'il n'a pas été associé de relation entre le délai de survenue de l'hyponatrémie et son étiologie (38). La cause de l'agression cérébrale pourrait être une explication, la majorité du groupe CSW étant composée de patients admis pour HSA alors qu'il n'y en a aucune dans le groupe SIAD.

B – Evaluation de la volémie

Dans notre étude, l'évaluation de la volémie et du VEC n'était pas standardisée mais laissée à la discrétion du clinicien, avec les difficultés connues de celle-ci, notamment dans le cas d'une hyponatrémie peu profonde. Toutefois, notre approche a montré une précision diagnostique correcte dans l'évaluation du VEC, supérieure à l'approche clinico-biologique rapportée dans la littérature d'environ 50% (25–27).

Dans le groupe CSW, les principaux arguments clinico-biologiques en faveur d'une diminution du VEC étaient une PVC $\leq 5\text{cmH}_2\text{O}$ (chez trois patients sur quatre PVC disponibles), une sensation de soif, quelques signes cutané-muqueux (l'absence d'œdème, de francs pli cutané ou sillon lingual) et une hyperprotidémie $> 70\text{g/L}$ malgré une hypoalbuminémie fréquente en réanimation. Ces données sont à considérer avec beaucoup de recul, d'une part car il s'agit d'un faisceau d'argument avec une appréciation par des cliniciens sensibilisés au protocole de l'étude, d'autre part car l'effectif est petit et il n'a pas été réalisé de comparaison de ces marqueurs, seuls ou associés. Enfin car chaque élément doit être interprété selon de nombreuses variables (interprétation de la PVC selon la fonction cardiaque droite, importantes variations et faible précision diagnostique de la sensation de soif et des signes cutané-muqueux selon l'âge, la médication, la pathologie sous-jacente).

En accord avec la littérature, l'urée plasmatique et le ratio urée/créatinine plasmatiques n'ont pas de valeur pour évaluer l'hypovolémie dans la suspicion de CSW (90).

L'ETT est un précieux outil qui pourrait compléter la clinique mais il faut rester prudent car il existe des limitations (absence de reproductibilité inter-opérateur, interprétation dépendante de la fonction cardiaque du patient) et elle nécessite d'être validée dans ce contexte.

Parmi nos patients CSW, quatre montraient des variations respiratoires significatives de la VCI (collapsibilité de la VCI de plus de 40% en ventilation spontanée sans pression expiratoire positive), un cinquième sans variation de la VCI mais une VCI inférieure à 1cm. Les PTDVG, évaluées sur le rapport E/E' latéral, étaient basses entre 4,3 et 7,3 chez la totalité des cinq patients dont les résultats ETT sont disponibles

La détection d'une hypovolémie par la recherche de variations du débit cardiaque (variations ITV sous aortiques ou étude du contour de l'onde de pouls) avec un test de remplissage (« fluid ou mini-fluid challenge ») ou un test de lever de jambes passif pourrait apporter des arguments supplémentaires mais reste à être validée dans ce contexte (167).

C – Copeptine dans la distinction du SIAD et du CSW

A noter que de nombreux patients n'ont pas développé d'hyponatrémie mais ont eu une diminution persistante de la natrémie en restant plusieurs jours entre 135 et 136mmol/L. Bien qu'il soit possible qu'un mécanisme physiopathologique avec une faible intensité soit présent, nous n'avons inclus que les patients atteignant le seuil de définition d'une hyponatrémie (inférieur à 135mmol/L) pour augmenter la sensibilité de l'évaluation des biomarqueurs.

Avec le même raisonnement, ne pas inclure les patients guérissant spontanément nous a permis d'une part de nous aider de la réponse au traitement instauré, d'autre part d'effectuer l'analyse prévue par le protocole avant que ne débute la correction des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Par ailleurs, le très faible effectif inclus dans notre analyse préliminaire ne permet pas d'établir de conclusion quant à l'utilité et la précision diagnostique de ces biomarqueurs, ni de réaliser une analyse statistique sur l'ensemble des paramètres évoqués.

Il n'a pas été retrouvé dans nos résultats préliminaires de différence de copeptinémie entre les deux groupes. Les valeurs de copeptinémie retrouvées sont pour la plupart dans les limites physiologiques normales des sujets sains sans pathologie aiguë (143).

Ces données sont contradictoires avec les études dans la population générale qui retrouvent une copeptinémie plus élevée dans les hyponatrémies hypovolémiques par rapport au SIAD (2,31).

Inversement, chez des patients hyponatrémiques admis pour HSA, Hannon et al. (39) retrouvait des concentrations plasmatiques d'AVP plus élevées dans le SIAD par rapport aux causes hypovolémiques et aux autres causes, notamment en cas d'apports hypotoniques excessifs ce qui suggère d'éventuels biais de classement.

Comme le proposait Hannon à propos de ces patients hypovolémiques, il est possible que nos patients CSW aient un degré d'hypovolémie insuffisant pour stimuler la sécrétion d'AVP/copeptine, bien qu'elle ait pu être détectée par notre évaluation clinico-biologique et échographique et qu'il est difficile de conclure chez ces patients à une euvoémie.

Dans le groupe SIAD, les hyponatrémies sont survenues significativement plus tard par rapport au CSW, au-delà du 10^e jour et donc à distance de l'agression cérébrale initiale (en dehors du patient admis pour infection du SNC pour qui l'agression perdurait) et de la sécrétion initiale de copeptine médiée par le stress.

Bien qu'il existe peu de données sur l'évolution et la cinétique de la copeptinémie après une telle agression, la présence d'une copeptinémie non basse parmi nos patients SIAD à plus de 10 jours de l'événement initial suppose un caractère inapproprié de cette sécrétion (au regard de l'hypotonicité du SEC et l'absence d'hypovolémie efficace), argumentant pour le bon classement diagnostique de ces patients. La sécrétion de copeptine peut cependant être influencée par un événement intercurrent.

Une étude sur des TC retrouvait des valeurs de copeptinémie cinq fois plus élevées que la normale à une semaine du traumatisme (155), ce qui n'a pas été le cas parmi les patients dont la copeptinémie a été dosée environ à cette période (les patients CSW). Cependant un seul de nos patients CSW avait été admis pour TC, les autres pour HSA.

Nous n'avons pas analysé l'évolution de la copeptinémie entre l'inclusion et la correction de l'hyponatrémie compte tenu d'une part d'un manque de données et d'autre part en raison de nombreux patients en fin de vie ou avec un événement intercurrent susceptible d'augmenter la copeptinémie de fin de protocole.

Comme le suppose la littérature, le ratio copeptinémie/natriurie est inférieur à 0,3pmol/mmol dans notre groupe SIAD (31,85). Cependant, ce ratio ne permet pas de distinguer un SIAD d'un CSW chez nos patients cérébrlésés comme elle le fait dans la population générale pour un SIAD et une étiologie hypovolémique. En effet, le ratio moyen de copeptinémie/natriurie dans notre groupe CSW est également inférieur à 0,3pmol/mmol, sans différence significative avec le groupe SIAD. En cause une natriurie élevée chez les patients CSW, ce qui n'est classiquement pas le cas pour les autres causes d'hypovolémie sans perte rénale de sodium.

L'absence de copeptinémie à des taux supra-physiologiques dans le groupe SIAD suppose que le défaut d'osmorégulation n'est pas du « type A » (sécrétion erratique sans osmosensibilité) décrit par Fenske et al. (74). Il serait intéressant de réaliser des dosages répétés de la copeptine plasmatique après un test de stimulation osmotique dans une population de cérébrlésés hyponatrémiques diagnostiqués SIAD pour améliorer notre compréhension du défaut d'osmorégulation sous-jacent.

Enfin, une mesure unique de la copeptinémie, sans approche chronologique pour établir une cinétique depuis l'agression cérébrale jusqu'au désordre métabolique et sa correction, ne nous permet pas d'évaluer correctement le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Des dosages répétés pourraient améliorer notre compréhension du trouble.

D – SIAD ou CSW chez le patient cérébrlésé, quels choix thérapeutiques ?

Dans la population générale, en dehors d'une situation aiguë (hyponatrémie symptomatique ou risque d'aggravation rapide), la prise en charge repose sur le traitement étiologique, ce qui peut être à risque chez le patient cérébrlésé, notamment entre CSW et SIAD où les traitements sont radicalement opposés. Ainsi la prise en charge d'une hyponatrémie en neuroréanimation est débattue dans la littérature (33).

La restriction hydrique (ou la diurèse osmotique induite par l'administration d'urée), classiquement indiquée lors d'un SIAD, peut provoquer ou aggraver une hypovolémie si elle est excessive en cas de SIAD « léger » ou s'il y a erreur diagnostique. L'hypovolémie augmente le risque de vasospasme et d'ischémie cérébrale retardée (48,168).

Le remplissage vasculaire, classiquement indiqué lors d'un CSW, peut aggraver la dilution du sodium plasmatique (phénomène de désalinisation) en cas de SIAD si l'osmolalité de la solution administrée est inférieure à l'osmolalité urinaire. Chez le patient cérébrolésé, une aggravation aiguë de l'hyponatrémie, même modérée, peut suffire à l'apparition d'une symptomatologie sévère.

Wijdicks et al. (48) a retrouvé deux fois plus d'ischémies cérébrales après restriction hydrique (moins de un litre par jour) pour des hyponatrémies sur SIAD (critères de Schwartz et Bartter sans véritable évaluation volémique) au cours d'HSA par rapport aux patients sans restriction hydrique. Les auteurs suggèrent que certains patients pouvaient avoir un CSW.

De ce fait, la restriction hydrique est relativement contre-indiquée au cours de ces pathologies neurochirurgicales, notamment lors des HSA à risque de vasospasme artériel cérébral (33,44,46).

Compte tenu des difficultés à préciser le diagnostic étiologique en l'absence de paramètre clinico-biologique validé, certains auteurs proposent de ne pas essayer de les différencier et d'appliquer un traitement commun à ces deux syndromes (117).

Supplémentation hydrosodée

Certaines équipes suggèrent d'administrer une SSH (tout au moins dont l'osmolalité est supérieure à celle des urines), au CSW, comme au SIAD, opposant les arguments suivants (33,37,79) :

- Les hyponatrémies chez les patients cérébrolésés s'installent souvent rapidement.
- La symptomatologie liée à l'hyponatrémie est difficile à identifier en neuroréanimation (coma ou sédation, progression de l'atteinte neurologique, ...).
- Risque d'hypovolémie pouvant provoquer des lésions ischémiques.
- La présence d'une hypoxémie, fréquente dans cette population, associée à une hyponatrémie modérée peut aggraver le pronostic neurologique.
- L'utilisation de solution dont l'osmolalité est supérieure à l'osmolalité urinaire du patient atteint de SIAD présente peu de risque, surpassant le phénomène de désalinisation, que ce soit au cours du SIAD ou du CSW (116,140).

Ainsi, ces deux syndromes pourraient être regroupés sous la dénomination de « cerebral salt wanting syndrome » (115).

Des protocoles basés sur une supplémentation hydrosodée monitorée sur les pertes ont permis de prévenir la survenue d'hyponatrémie, mais pas d'hypovolémie (100,111).

Inversement, Diringer et al. (169), rapportait une prévention de l'hypovolémie, mais pas de l'hyponatrémie au cours d'HSA.

Minéralocorticoïdes

Les guidelines américaines de 2012 sur la prise en charge des HSA anévrismales ont proposé l'utilisation de minéralocorticoïdes (fludrocortisone ou hydrocortisone), en prévention de la natriurèse et des complications de l'hypovolémie au cours d'hyponatrémie (170).

Les études menées sur le sujet sont hétérogènes et de faible qualité.

Il a été proposé l'utilisation de minéralocorticoïdes, plus ou moins associés à des apports hydrosodés, en traitement d'une hyponatrémie chez le cérébrolésé avec une natriurèse non effondrée, sans rapporter d'amélioration pronostique significative (117,171).

Les données concernant la prévention d'une hyponatrémie sont discordantes.

Bien qu'elles rapportent une diminution de la natriurèse et de la déplétion du VEC, elles n'ont pas montré de différence significative sur le devenir fonctionnel ou les incidences de vasospasme symptomatique et d'ischémie cérébrale retardée (172).

L'utilisation des minéralocorticoïdes expose à un rare risque d'événements indésirables de type hypokaliémie ou œdème pulmonaire.

Antagonistes des récepteurs de la vasopressine

Les vaptans, antagonistes compétitifs des V2R (sauf le conivaptan qui est un antagoniste des V2R et V1aR), pourraient être une alternative intéressante à la restriction hydrique dans le SIAD chez les cérébrolésés.

Cependant, à ce jour, il existe plusieurs incompatibilités avec ce traitement :

- Il n'existe pas suffisamment de données dans la population de neuroréanimation (33,43).
- En cas d'erreur diagnostique, ce traitement serait délétère en présence d'un CSW, aggravant l'hypovolémie en bloquant l'activité appropriée de l'AVP au niveau rénal.
- Certains sous-types de SIAD ne répondent pas à ce traitement.
- Il existe un risque de correction trop rapide de la natrémie (potentiellement plus importante qu'avec l'utilisation de SSH (36)) sans syndrome de démyélinisation osmotique rapporté, et une hépatotoxicité a été décrite bien que ce soit à des posologies plus importantes au cours de polykystose hépato-rénale génétique (43).

Les recommandations européennes de 2014 (1) ne les recommandent pas dans le SIAD (quelle que soit l'étiologie du SIAD).

E – Limites du protocole

Le SIAD et le CSW sont des diagnostics d'élimination et ne possèdent pas de gold standard, en dehors des critères décrits initialement pour le SIAD (1,82). Il est envisageable que nous ayons effectué des erreurs de classement étiologique parmi nos patients. Nous nous sommes astreints à ne garder que les patients pour lesquels un doute diagnostique semblait peu probable. Un facteur limitant de notre protocole est que cette évaluation a été réalisée par deux médecins réanimateurs, certes sensibilisés à la neuroréanimation et la réanimation métabolique, mais ne possédant pas l'expertise d'un médecin endocrinologue.

La notion de stress physiologique n'a pas été incluse dans notre analyse et nous savons que celui-ci peut participer aux stimuli responsables de la sécrétion d'AVP et de cortisol et donc avoir un impact sur l'homéostasie hydrosodée.

Sur le plan médicamenteux, en dehors de deux patients sous ISRS dans le groupe SIAD et de la nimodipine administrée à cinq patients du groupe SIAD, il n'a pas été relevé de différence dans la prise en charge. La nimodipine est connue pour stimuler la sécrétion d'ANP et inhibe l'effet de l'aldostérone, ce qui peut participer à la natriurèse (121). Nous n'avons pas réalisé de dosage d'ANP pour argumenter son implication. Concernant les deux patients sous ISRS, introduit durant leur séjour dans notre unité, leur possible causalité dans la survenue du SIAD n'est pas infirmée.

F – Ouverture

Avec ce protocole, nous souhaitons déterminer l'utilité diagnostique de la copeptine plasmatique (mais également des autres biomarqueurs utilisés dans le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie) dans la distinction entre SIAD et CSW, après exclusion des autres diagnostics éventuels, chez le patient cérébrolésé. A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur le sujet.

Nous avons établi ce protocole avec l'objectif de pouvoir se rapprocher de nos activités cliniques. L'utilisation de méthodes très invasives ou indisponibles selon les différents plateaux techniques nous aurait éloignés de notre pratique quotidienne et du potentiel degré d'urgence de la détermination étiologique.

Compte tenu de la complexité pour obtenir des mesures de peptides natriurétiques autres que le BNP dans notre centre et de l'ambiguïté concernant leur interprétation, nous ne les avons pas inclus dans notre protocole. Enfin, nous avons fait le choix de ne pas utiliser non plus les balances sodées et hydrosodées car celles-ci sont très difficiles à établir avec précision (notamment les apports per os) et elles ne possèdent pas de seuil défini permettant de valider un diagnostic. L'analyse de ces paramètres serait cependant intéressante dans ce contexte.

Nous continuons à inclure des patients afin d'agrandir notre effectif et établir de nouvelles analyses qui permettront de vérifier ces données préliminaires et de définir une stratégie d'association de différents facteurs qui pourrait nous aider à affiner notre approche diagnostique.

Pour comprendre et déterminer la vraie valeur diagnostique de la copeptinémie dans la distinction entre SIAD et CSW, il serait également intéressant de pondérer et d'analyser en sous-groupes les patients présentant une complication majeure dans les 24-48 heures avant la survenue de l'hyponatrémie, afin d'écartier un biais confondant en rapport avec la sécrétion de copeptine médiée par le stress. De plus, des dosages répétés de la copeptinémie seraient intéressants pour comprendre son évolution au cours du traitement étiologique.

Il est également difficile de juger du degré d'implication d'une insuffisance surrénalienne secondaire. En effet, deux patients dans le groupe CSW, aucun dans le groupe SIAD, avaient une cortisolémie totale inférieure à 150µg/L avec une ACTH non effondrée alors qu'un patient SIAD avait une cortisolémie totale supérieure à 150µg/L et une ACTH inférieure à 10ng/L. Tous ces patients ont correctement répondu au traitement du CSW ou du SIAD.

Inversement, un patient finalement exclu pour probable insuffisance corticotrope n'avait pas répondu à une restriction hydrique après suspicion initiale de SIAD. Ce patient avait une présentation clinico-échographique normovolémique avec une cortisolémie totale à 133 μ g/L et une ACTH supérieure à 10ng/L, cortisolémie qui s'est améliorée après normalisation de la natrémie.

Le manque de mesures répétées de la cortisolémie et le manque de standards diagnostiques concernant la valeur d'ACTH dans cette population, en l'absence de tests dynamiques, ne permet pas l'évaluation précise du désordre hypophysaire. Un groupe contrôle avec supplémentation hormonale par hydrocortisone pourrait améliorer notre approche dans ce contexte.

Conclusion

L'hyponatémie est une complication fréquente survenant après une agression cérébrale. Elle peut assombrir le pronostic neurologique du patient, notamment en cas d'erreur de prise en charge.

Les principaux diagnostics étiologiques dans cette population sont un SIAD, un CSW et une insuffisance surrénalienne secondaire. Leur distinction est difficile, notamment en ce qui concerne le SIAD et le CSW dont la principale différence repose sur l'évaluation du VEC, or son approche avec les paramètres clinico-biologiques classiques est imprécise.

Les résultats préliminaires de notre étude suggèrent que, comme dans la population générale, après élimination des autres diagnostics différentiels, la copeptine plasmatique, seule ou en association, ne montre pas de différence entre ces deux syndromes.

Il n'est pas non plus retrouvé de différence statistiquement significative de FEAU entre ces groupes, mais une tendance qui nécessite un échantillon de patient plus important pour conclure définitivement à sa place dans l'approche diagnostique chez ces patients.

La poursuite de l'étude pour obtenir un effectif de patients plus importants et la réalisation d'autres travaux notamment pour affiner les critères diagnostiques d'une insuffisance surrénalienne secondaire sont nécessaires pour améliorer notre approche sur le sujet.

Résumé

Introduction :

L'hyponatrémie est une complication fréquente chez les patients cérébrolésés. La détermination du diagnostic étiologique et sa prise en charge sont délicates. Les principales étiologies dans cette population sont le syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD), le syndrome de perte de sel ou « cerebral salt wasting » (CSW) et l'insuffisance surrénalienne secondaire. La distinction entre SIAD et CSW, basée actuellement sur l'évaluation de la volémie, n'est pas facile au lit du malade mais est une nécessité thérapeutique.

Matériel et méthodes :

La copeptine représente la portion C-terminale du précurseur de la vasopressine. Plus facile à mesurer que cette dernière, elle est sécrétée en quantité équimolaire et est reconnue comme substitut fiable de la sécrétion de vasopressine.

Nous avons mené une étude prospective observationnelle dont l'objectif est d'évaluer la valeur diagnostique de la copeptinémie pour distinguer SIAD et CSW chez des patients hyponatrémiques cérébrolésés. Tout patient cérébrolésé hospitalisé en soins critiques développant une hyponatrémie hypotonique dont l'étiologie suspectée était un SIAD ou un CSW était inclus. La copeptinémie et d'autres biomarqueurs étaient mesurés à l'inclusion et le diagnostic final était retenu sur la réponse au traitement.

Résultats :

Parmi 116 patients cérébrolésés, 27 ont présenté une hyponatrémie (23%) et 10 ont été retenus pour l'analyse finale (quatre dans le groupe SIAD, six dans le groupe CSW). La copeptinémie n'était pas différente entre les groupes ($p = 0,25$). Les autres biomarqueurs ne montraient pas de différence entre ces groupes, la fraction excrétée d'acide urique se rapprochait de la significativité statistique ($p = 0,06$).

Conclusion :

En conclusion, l'approche étiologique d'une hyponatrémie chez le cérébrolésé est difficile. La copeptine n'a pas montré d'intérêt pour différencier un SIAD et un CSW. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données et explorer d'autres stratégies diagnostiques dans ce contexte.

Références

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* mars 2014;170(3):G1-47.
2. Boursier G, Alméras M, Buthiau D, Jugant S, Daubin D, Kuster N, et al. CT-pro-AVP as a tool for assessment of intravascular volume depletion in severe hyponatremia. *Clin Biochem.* juill 2015;48(10-11):640-5.
3. Eckart A, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Bernard M, et al. Hyponatremia and activation of vasopressin secretion are both independently associated with 30-day mortality: results of a multicenter, observational study. *J Intern Med.* 2018;284(3):270-81.
4. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* juill 2006;119(7 Suppl 1):S30-35.
5. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2011;6(5):960-5.
6. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* févr 1985;102(2):164-8.
7. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* mai 2017;28(5):1340-9.
8. Wright WL. Sodium and fluid management in acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* août 2012;12(4):466-73.
9. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* janv 2006;119(1):71.e1-8.
10. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;17(4):471-503.
11. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* mars 2016;12(3):168-76.
12. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* oct 1957;23(4):529-42.
13. Shan R, Szmydynger-Chodobska J, Warren OU, Mohammad F, Zink BJ, Chodobski A. A New Panel of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury/Concussion in Adults. *J Neurotrauma.* 1 janv 2016;33(1):49-57.
14. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:333-85.
15. Norsk P. Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans. *Acta Endocrinol.* 1989;121 Suppl 1:3-27.
16. Baylis PH. Posterior pituitary function in health and disease. *Clin Endocrinol Metab.* nov 1983;12(3):747-70.
17. Zhang Z, Bourque CW. Amplification of transducer gain by angiotensin II-mediated enhancement of cortical actin density in osmosensory neurons. *J Neurosci.* 17 sept 2008;28(38):9536-44.
18. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* juin 2008;29(3):341-6.
19. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G. Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:825-34.
20. Kleindienst A, Hildebrandt G, Kroemer SA, Franke G, Gaab MR, Landgraf R. Hypothalamic neuropeptide release after experimental subarachnoid hemorrhage: in vivo microdialysis study. *Acta Neurol Scand.* mai 2004;109(5):361-8.
21. Urwyler SA, Schuetz P, Sailer C, Christ-Crain M. Copeptin as a stress marker prior and after a written examination--the CoEXAM study. *Stress.* janv 2015;18(1):134-7.
22. Adrogue HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* juin 2005;25(3):240-9.
23. Hoorn EJ. Differential diagnosis of hyponatraemia: moving forward? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(3):315-6.
24. Huda MSB, Boyd A, Skagen K, Wile D, van Heyningen C, Watson I, et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J.* mars 2006;82(965):216-9.
25. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* nov 1987;83(5):905-8.
26. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med.* oct 1995;99(4):348-55.
27. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA.* 17 mars 1999;281(11):1022-9.
28. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM.* juill 2005;98(7):529-40.
29. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and the assessment of volaemic status and differential diagnosis of profound hyponatraemia. *J Intern Med.* juill 2015;278(1):29-37.
30. Fenske W, Maier SKG, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med.* juill 2010;123(7):652-7.

31. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: « The Co-MED Study ». *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2017;86(3):456-62.
32. Blanchard A, Steichen O, De Mota N, Curis E, Gauci C, Frank M, et al. An abnormal apelin/vasopressin balance may contribute to water retention in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2013;98(5):2084-9.
33. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr*. mai 2016;63(5):230-8.
34. Kalita J, Singh RK, Misra UK. Cerebral Salt Wasting Is the Most Common Cause of Hyponatremia in Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mai 2017;26(5):1026-32.
35. Hoffman H, Ziechmann R, Gould G, Chin LS. The Impact of Aneurysm Location on Incidence and Etiology of Hyponatremia Following Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. févr 2018;110:e621-6.
36. Human T, Cook AM, Anger B, Bledsoe K, Castle A, Deen D, et al. Treatment of Hyponatremia in Patients with Acute Neurological Injury. *Neurocrit Care*. oct 2017;27(2):242-8.
37. Lohani S, Devkota UP. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation. *World Neurosurg*. oct 2011;76(3-4):355-60.
38. See AP, Wu KC, Lai PMR, Gross BA, Du R. Risk factors for hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*. oct 2016;32:115-8.
39. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MMC, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2014;99(1):291-8.
40. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. avr 2009;85(1002):171-5.
41. Chang C-H, Liao J-J, Chuang C-H, Lee C-T. Recurrent hyponatremia after traumatic brain injury. *Am J Med Sci*. mai 2008;335(5):390-3.
42. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med*. juill 2006;119(7 Suppl 1):S12-16.
43. Kleindienst A, Hannon MJ, Buchfelder M, Verbalis JG. Hyponatremia in Neurotrauma: The Role of Vasopressin. *J Neurotrauma*. 1 avr 2016;33(7):615-24.
44. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes P-M. [Water and electrolytes disorders after brain injury: mechanism and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim*. juin 2012;31(6):e109-115.
45. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 25 mai 2000;342(21):1581-9.
46. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. nov 2009;65(5):925-35; discussion 935-936.
47. Nelson RJ, Perry S, Burns AC, Roberts J, Pickard JD. The effects of hyponatraemia and subarachnoid haemorrhage on the cerebral vasomotor responses of the rabbit. *J Cereb Blood Flow Metab*. juill 1991;11(4):661-6.
48. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. févr 1985;17(2):137-40.
49. László FA, Varga C, Dóczy T. Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;133(3-4):122-33.
50. Molnár AH, Varga C, Berkó A, Rojik I, Párducz A, László F, et al. Inhibitory effect of vasopressin receptor antagonist OPC-31260 on experimental brain oedema induced by global cerebral ischaemia. *Acta Neurochir (Wien)*. mars 2008;150(3):265-71.
51. Krieg SM, Sonanini S, Plesnila N, Trabold R. Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 15 févr 2015;32(4):221-7.
52. Igarashi T, Moro N, Katayama Y, Mori T, Kojima J, Kawamata T. Prediction of symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship to cerebral salt wasting syndrome. *Neurol Res*. déc 2007;29(8):835-41.
53. Uozumi Y, Mizobe T, Miyamoto H, Ashida N, Katsube T, Tatsumi S, et al. Decreased serum sodium levels predict symptomatic vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*. déc 2017;46:118-23.
54. French Intensive Care Society, International congress - Réanimation 2016. *Ann Intensive Care*. juin 2016;6(Suppl 1):50.
55. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2006;64(3):250-4.
56. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*. avr 2010;21(2):339-52.
57. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 11 nov 2015;23:98.
58. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Clinical review: Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2012;97(5):1423-33.

59. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2004;89(12):5987-92.
60. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MMC, Sherlock M, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3229-37.
61. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol.* nov 1996;46(5):500-7; discussion 507-508.
62. Kleindienst A, Schläffer SM, Sharma N, Linde L, Buchfelder M, Verbalis JG. Development of an experimental model to study the pathophysiology of cerebral salt wasting following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:399-403.
63. Kojima J, Katayama Y, Moro N, Kawai H, Yoneko M, Mori T. Cerebral salt wasting in subarachnoid hemorrhage rats: model, mechanism, and tool. *Life Sci.* 1 avr 2005;76(20):2361-70.
64. Nelson PB, Seif S, Gutai J, Robinson AG. Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. *J Neurosurg.* févr 1984;60(2):233-7.
65. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med.* oct 2005;33(10):2358-66.
66. Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* mars 2006;29(3):267-9.
67. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 26 sept 2007;298(12):1429-38.
68. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3725-45.
69. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* juin 2008;36(6):1937-49.
70. Conway P, Pretorius CJ, Ungerer JPJ, Lassig-Smith M, Stuart J, Jarrett P, et al. Cortisol responses at baseline and after corticotropin in acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective study. *Crit Care Resusc.* mars 2015;17(1):37-42.
71. 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.* oct 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
72. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2006;64(5):598-9.
73. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol.* mai 2009;29(3):227-38.
74. Fenske W, Sandner B, Christ-Crain M. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):219-33.
75. Carter NW, Rector FC, Seldin DW. Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 12 janv 1961;264:67-72.
76. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* juill 2008;52(1):144-53.
77. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med.* juill 2006;119(7 Suppl 1):S21-29.
78. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* sept 1953;32(9):868-78.
79. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* juin 2003;14(4):182-7.
80. Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Physiol.* déc 1994;267(6 Pt 2):R1617-1625.
81. Kamoi K, Toyama M, Takagi M, Koizumi T, Niishiyama K, Takahashi K, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. *Endocr J.* avr 1999;46(2):269-77.
82. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* mai 1967;42(5):790-806.
83. Fenske W, Störk S, Koschker A-C, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2008;93(8):2991-7.
84. Musch W, Hedeshi A, Decaux G. Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol.* 2004;96(1):P11-18.
85. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2009;94(1):123-9.
86. Decaux G, Prospert F, Cauchie P, Soupart A. Dissociation between uric acid and urea clearances in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone related to salt excretion. *Clin Sci.* mai 1990;78(5):451-5.
87. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 6 sept 1979;301(10):528-30.
88. Decaux G, Namias B, Gulbis B, Soupart A. Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance. *J Am Soc Nephrol.* mai 1996;7(5):805-10.

89. Decaux G, Prospert F, Soupart A, Musch W. Evidence that chronicity of hyponatremia contributes to the high urate clearance observed in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Kidney Dis.* oct 2000;36(4):745-51.
90. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int.* nov 2009;76(9):934-8.
91. Decaux G, Dumont I, Waterlot Y, Hanson B. Mechanisms of hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron.* 1985;39(3):164-8.
92. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annu Rev Med.* 1980;31:315-27.
93. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 17 mai 2007;356(20):2064-72.
94. Singh S, Bohn D, Carlotti APCP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med.* nov 2002;30(11):2575-9.
95. Peters JP, Welt LG, Sims E a. H, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians.* 1950;63:57-64.
96. Cort JH. Cerebral salt wasting. *Lancet.* 10 avr 1954;266(6815):752-4.
97. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg.* déc 1981;55(6):938-41.
98. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol.* août 1985;18(2):211-6.
99. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent J-L. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med.* janv 2008;34(1):125-31.
100. Audibert G, Steinmann G, de Talancé N, Laurens M-H, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg.* juin 2009;108(6):1922-8.
101. Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt-wasting syndrome. We need better proof of its existence. *Nephron.* juin 1999;82(2):110-4.
102. Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care.* juin 2013;18(3):406-16.
103. Kaplan SA, Rapoport S. Urinary excretion of sodium and chloride after splanchnicotomy; effect on the proximal tubule. *Am J Physiol.* 1951;164(1):175-81.
104. Wu X, Sha H, Sun Y, Gao L, Liu H, Yuan Q, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with isolated traumatic brain injury: a prospective cohort study. *J Trauma.* oct 2011;71(4):820-5; discussion 825.
105. Dorhout Mees SM, Hoff RG, Rinkel GJE, Algra A, van den Bergh WM. Brain natriuretic peptide concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with hypovolemia and hyponatremia. *Neurocrit Care.* avr 2011;14(2):176-81.
106. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* juin 2004;54(6):1369-73; discussion 1373-1374.
107. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 30 juill 1998;339(5):321-8.
108. Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM, Decker R, Dreisbach AW, Wetherington J. Plasma natriuretic factor(s) in patients with intracranial disease, renal salt wasting and hyperuricosuria. *Life Sci.* 1993;52(23):1875-82.
109. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* août 1998;29(8):1584-7.
110. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, et al. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2002;56(5):629-35.
111. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 25 janv 1997;349(9047):245-9.
112. Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron.* juin 1999;82(2):100-9.
113. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR da, Miranda LSVF de, Santos-Neto RC dos, Cosme S de L, et al. Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin. *Arq Neuropsiquiatr.* déc 2009;67(4):1037-44.
114. Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1987;64(3):592-5.
115. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol.* févr 2008;19(2):194-6.
116. Carlotti AP, Bohn D, Rutka JT, Singh S, Berry WA, Sharman A, et al. A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. *J Neurosurg.* sept 2001;95(3):420-4.
117. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M. Hyponatremia in Traumatic Brain Injury: A Practical Management Protocol. *World Neurosurg.* déc 2017;108:529-33.
118. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med.* août 1980;21(8):793-800.
119. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Fenske W. Copeptin as a biomarker and a diagnostic tool in the evaluation of patients with polyuria-polydipsia and hyponatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):235-47.

120. Nigro N, Müller B, Morgenthaler NG, Fluri F, Schütz P, Neidert S, et al. The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13270.
121. Shamiss A, Peleg E, Rosenthal T, Ezra D. The role of atrial natriuretic peptide in the diuretic effect of Ca²⁺ entry blockers. *Eur J Pharmacol.* 16 mars 1993;233(1):113-7.
122. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* févr 1997;40(2):312-6; discussion 316-317.
123. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* juill 2008;134(1):172-8.
124. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* févr 1994;34(2):269-74; discussion 274.
125. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* mars 2004;32(3):691-9.
126. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* oct 2012;26(5):347-53.
127. Benington S, Ferris P, Nirmalan M. Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol.* nov 2009;26(11):893-905.
128. Hoff RG, van Dijk GW, Algra A, Kalkman CJ, Rinkel GJE. Fluid balance and blood volume measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):391-7.
129. Maesaka JK, Miyawaki N, Palaia T, Fishbane S, Durham JHC. Renal salt wasting without cerebral disease: diagnostic value of urate determinations in hyponatremia. *Kidney Int.* avr 2007;71(8):822-6.
130. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis.* déc 1998;32(6):917-33.
131. Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM, Decker R, Dreisbach AW, Wetherington JD. Abnormal urate transport in patients with intracranial disease. *Am J Kidney Dis.* janv 1992;19(1):10-5.
132. Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK. More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2009;4(2):309-15.
133. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H. Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage--clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien).* déc 2010;152(12):2147-52.
134. Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2003;145(10):851-60; discussion 860.
135. Khurana VG, Wijdicks EFM, Heublein DM, McClelland RL, Meyer FB, Piepgras DG, et al. A pilot study of dendroaspis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* juill 2004;55(1):69-75; discussion 75-76.
136. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* déc 1999;91(6):947-52.
137. Powner DJ, Hergenroeder GW, Awili M, Atik MA, Robertson C. Hyponatremia and comparison of NT-pro-BNP concentrations in blood samples from jugular bulb and arterial sites after traumatic brain injury in adults: a pilot study. *Neurocrit Care.* 2007;7(2):119-23.
138. Cogan E, Debieve MF, Pepersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med.* mars 1988;84(3 Pt 1):409-18.
139. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM.* nov 1998;91(11):749-53.
140. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med.* 1 janv 1997;126(1):20-5.
141. Zorbas YG, Yarullin VL, Denogratov SD, Luzhkov YS, Kuznetsov NA. Fluid volume compartments and biochemical measurements for disclosing fluid depletion during acute and rigorous bed rest in normal subjects. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(4):467-76.
142. Jones JG, Wardrop CA. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth.* févr 2000;84(2):226-35.
143. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* janv 2006;52(1):112-9.
144. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem.* 24 juill 1972;28(3):334-9.
145. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;96(4):1046-52.
146. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* août 2007;28(2):219-26.
147. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4381-6.
148. Lewandowski KC, Brabant G. Potential Clinical Utility of Copeptin (C-terminal provasopressin) measurements in clinical medicine. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* mars 2016;124(3):173-7.

149. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13101.
150. Siegenthaler J, Walti C, Urwyler SA, Schuetz P, Christ-Crain M. Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study. *Eur J Endocrinol.* déc 2014;171(6):737-42.
151. Zhu X-D, Chen J-S, Zhou F, Liu Q-C, Chen G, Zhang J-M. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2011;15(6):R288.
152. Zheng Y-K, Dong X-Q, Du Q, Wang H, Yang D-B, Zhu Q, et al. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Chim Acta.* déc 2017;475:64-9.
153. Choi K-S, Cho Y, Jang B-H, Kim W, Ahn C, Lim TH, et al. Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Emerg Med.* oct 2017;35(10):1444-50.
154. Castello LM, Salmi L, Zanotti I, Gardino CA, Baldrighi M, Settanni F, et al. The increase in copeptin levels in mild head trauma does not predict the severity and the outcome of brain damage. *Biomark Med.* 2018;12(6):555-63.
155. Kleindienst A, Brabant G, Morgenthaler NG, Dixit KC, Parsch H, Buchfelder M. Following brain trauma, copeptin, a stable peptide derived from the AVP precursor, does not reflect osmoregulation but correlates with injury severity. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:221-4.
156. Tang W-Z, Wang X-B, Li H-T, Dong M, Ji X. Serum Copeptin Predicts Severity and Recurrent Stroke in Ischemic Stroke Patients. *Neurotox Res.* oct 2017;32(3):420-5.
157. De Marchis GM, Katan M, Weck A, Fluri F, Foerch C, Findling O, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology.* 2 avr 2013;80(14):1278-86.
158. Tu W-J, Ma G-Z, Ni Y, Hu X-S, Luo D-Z, Zeng X-W, et al. Copeptin and NT-proBNP for prediction of all-cause and cardiovascular death in ischemic stroke. *Neurology.* 16 mai 2017;88(20):1899-905.
159. Xu Q, Tian Y, Peng H, Li H. Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis. *Hypertens Res.* mai 2017;40(5):465-71.
160. Zhang R, Liu J, Zhang Y, Liu Q, Li T, Cheng L. Association Between Circulating Copeptin Level and Mortality Risk in Patients with Intracerebral Hemorrhage: a Systemic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017;54(1):169-74.
161. Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 mai 2014;113(9):1581-91.
162. Yan J-J, Lu Y, Kuai Z-P, Yong Y-H. Predictive value of plasma copeptin level for the risk and mortality of heart failure: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(9):1815-25.
163. Lewandowski KC, Lewiński A, Skowrońska-Jóźwiak E, Malicka K, Horzelski W, Brabant G. Copeptin as a marker of an altered CRH axis in pituitary disease. *Endocrine.* sept 2017;57(3):474-80.
164. Czupryna P, Moniuszko-Malinowska A, Garkowski A, Dunaj J, Swierzbinska R, Pancewicz S, et al. Usefulness of copeptin as a potential biomarker in TBE. *Biomarkers.* juin 2017;22(3-4):321-5.
165. Wuttke A, Dixit KC, Szinnai G, Werth SC, Haagen U, Christ-Crain M, et al. Copeptin as a marker for arginine-vasopressin/antidiuretic hormone secretion in the diagnosis of paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion. *Endocrine.* déc 2013;44(3):744-9.
166. Dupuy A-M, Chastang E, Cristol J-P, Jreige R, Lefebvre S, Sebbane M. Analytical performances of the newly developed, fully automated Kryptor Copeptin assay: which impact factor for myocardial infarction rules out in the emergency department? *Clin Lab.* 2012;58(7-8):635-44.
167. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):111.
168. Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *Neurologist.* mai 2006;12(3):117-26.
169. Diringer MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* mai 1992;31(5):543-50.
170. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* juin 2012;43(6):1711-37.
171. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol.* oct 2007;68(4):387-93.
172. Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg.* janv 2018;109:222-9.