

Traitement par urée de l'hyponatrémie au cours des hémorragies sous arachnoïdienne : étude NAT-URE

Anne-Gaëlle Dacre Wright

▶ **To cite this version:**

Anne-Gaëlle Dacre Wright. Traitement par urée de l'hyponatrémie au cours des hémorragies sous arachnoïdienne : étude NAT-URE. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03469185

HAL Id: dumas-03469185
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03469185

Submitted on 7 Dec 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

TRAITEMENT PAR UREE DE L'HYPONATREMIE AU COURS DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOIDIENNE

ETUDE NAT-URE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anne-Gaëlle DACRE WRIGHT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 3/06/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr PAYEN Jean-François

Membres :

Dr BOUCHEIX Perrine « directrice de thèse »

Pr BOUZAT Pierre

Pr ROSTAING Lionel

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

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Index

Abréviations……8
Résumé……10
Abstract……11
Introduction……12
Contexte……14

1.L'hémorragie sous arachnoïdienne……14

2.L'hyponatrémie au cours des hémorragies sous arachnoïdienne……16

a. Définition de l'hyponatrémie……16
b. Prévalence et pronostique……16
c. Caractéristiques de l'hyponatrémie……17
d. Etiologies……18

i. CSWS……18
ii. SIADH……20
iii. Insuffisance corticotrope……23
iv. Diagnostique différentiel……23

e. Traitement……26

i. Supplémentation sodée……26
ii. Vaptans……29
iii. Corticoïdes……30
iv. Restriction hydrique……32
v. Déméclocycline et diurétiques de l'anse……33

vi. Traitement de la surcorrection de l'hyponatrémie ……34

3.L'urée……35

a. Métabolisme……35
b. L'urée en thérapeutique……37
i. L'urée comme diurétique ……37
ii. Le traitement de l'HTIC par l'urée……38

iii. Traitement de l'hyponatrémie par l'urée ……41
iv. Autre……43
c. Mécanisme d'action de l'urée……43
d. L'urée comme traitement de l'hyponatrémie en pratique……45

4. La copeptine……49

a. Qu'est-ce que la copeptine ?……49
i. Métabolisme……49
ii. Dosage de la copeptine……50
iii. Validation de la copeptine comme marqueur de substitution de l'ADH ……52

b. Place de la copeptine en pratique clinique……53

i. Copeptine comme marqueur de stress en situation aigue ……53

ii. Copeptine et HSA……..53

1. Copeptine comme marqueur de sévérité de l'ADH……53
2. Copeptine et vasospame……56

iii. Copeptine et dysnatrémie……58

1. Copeptine et diabète insipide……58
2. Copeptine dans le diagnostique différentiel des hyponatrémies hypo-osmolaires……60
3. Copeptine et SIADH……62

iv. Copeptine en cardiologie……64

1. Insuffisance cardiaque……64
2. Infarctus du myocarde……64
3. Embolie pulmonaire……65

v. Autre……66

Protocole de l'étude NAT-URE……67

a. Objectif de la recherche et critère de jugement ……67
b. Conception et méthodologie……68
c. Traitement et procédure autorisés……69
d. Modalité de recrutement……70
e. Traitement de la recherche……70
f. Déroulement de la recherche……71
g. Variables mesurées……74
h. Paramètres biologiques……76
i. Aspect data et management et statistique……78

Calendrier prévisionnel……81

Discussion……82

Conclusion……84

Annexe……86

Remerciements……88

Références……90

Abréviations

A Com A : Artère Communicante Antérieure

ACP : Artère Cérébrale Postérieure

ACTH : Adrenocorticotrophin Hormone

ADH : Hormone Anti Diurétique

AQP : Aquaporine

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

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

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EDTA : Acide diaminotétracarboxylique

$FE_{ac\ urique}$: Fraction d'excrétion de l'acide urique

FE_{Na} : Fraction d'excrétion du sodium

$FE_{urée}$ Fraction d'excrétion de l'urée

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HTIC : Hypertension intra crânienne

IMC : Indice de Masse Corporelle

K^+ : Potassium

MAV : Malformation Artério-veineuse

MBP : Maltose-Biding Protein

Na^+ : Sodium

NSE : Neuro Specific Enolase

PICA : Artère Cérébelleuse Postéro-Inférieure

ROC : Receiver Operating Characteristic

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti Diurétique

SRPR : Soins de Rééducation Post Réanimation

SSH : Sérum Salé Hypertonique

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

UCH-L1 : Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1

USC : Unité de Soins Continus

V2R : Récepteur à la vasopressine de type 2

VEC : Volume Extra cellulaire

WFNS : World Federation of Neurological Surgeons

Résumé

Introduction : L'hyponatrémie est une complication fréquente des Hémorragies Sous Arachnoïdienne (HSA), impactant le pronostic neurologique. Son traitement devrait s'adapter à son étiologie : syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique (SIADH) ou syndrome de perte de sel mais le diagnostic différentiel chez les patients de réanimation est difficile. La supplémentation sodée est utilisée en première intention mais elle est insuffisante au cours du SIADH. L'urée est efficace et à faible risque de complication dans le SIADH par son action diurétique osmotique et son rôle dans la réabsorption sodée. L'ADH joue un rôle fondamental dans l'homéostasie volémique et de la natrémie. La copeptine, son marqueur de substitution est un marqueur étiologique prometteur des hyponatrémies. **Méthode :** Nous avons conçu une étude monocentrique en réanimation neurochirurgicale au Centre Hospitalier de Grenoble Alpes, prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle du traitement de l'urée contre placebo de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés pour une HSA. Nous étudierons la correction de la natrémie à la fin du traitement. La copeptine sera dosée au cours du traitement pour rechercher un effet relatif à la régulation de l'ADH. **Résultat :** Selon notre hypothèse de départ, le nombre de sujet nécessaire est de 52. La prévalence de l'hyponatrémie dans le service est de 34% sur une moyenne de 107 patients hospitalisés par an pour une HSA. Soit une durée d'inclusion prévue de 2 ans. **Conclusion :** Cette étude pourra permettre d'intégrer le traitement par urée à la prise en charge de l'hyponatrémie au cours de l'HSA.

Mots clefs : Hémorragie sous arachnoïdienne, Hyponatrémie, Urée, Copeptine

Abstract

Introduction: Hyponatremia is a frequent complication of Subarachnoid Hemorrhage (ASH), impacting the neurological prognosis. The treatment of hyponatremia must adapt to its etiology: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) or cerebral salt wasting syndrome (CSWS) but the differential diagnosis in intensive care unit is often difficult. Sodium supplementation is used as a first line, but it is insufficient during SIADH. Urea is effective during SIADH with a low risk of complications. The mechanism of action of urea is based on its osmotic diuretic action and its role in sodium reabsorption. ADH plays a fundamental role in volume homeostasis and blood sugar levels. Copeptin, its surrogate marker is a promising etiological marker for hyponatremia. **Method:** We designed a prospective study, randomized, controlled, double-blind treatment of urea versus placebo for hyponatremia in patients hospitalized for HAS in neurosurgical intensive care unit at the Grenoble Alpes Hospital Center. We will study the correction of the serum at the end of the treatment. Copeptin will be dosed during treatment to look for an effect relating to the regulation of ADH. **Result:** According to our starting hypothesis, 52 subjects are necessary. The prevalence of hyponatremia in the service is 34% out of an average of 107 patients hospitalized per year for an ASH. Inclusions will take 2 years. **Conclusion**: This study could allow the integration of urea treatment into the management of hyponatremia during HSA.

Introduction

L'hémorragie sous arachnoïdienne est une pathologie grave qui touche des patients jeunes et qui impacte le pronostic vital et fonctionnel. Il est donc fondamental de contrôler toute complication à risque d'aggraver le pronostique du patient tout au long de la prise en charge.

L'hyponatrémie est une complication très fréquente au cours de l'HSA. Elle augmente le risque d'aggravation de l'état neurologique et de séquelle. Elle est de plus associée à la survenue d'une ischémie cérébrale retardée, une complication de l'HSA à fort risque de séquelle neurologique. Le traitement d'une hyponatrémie est donc une problématique importante de la prise en charge d'une HSA.

Le traitement de l'hyponatrémie reste difficile actuellement. Premièrement, cette hyponatrémie résulte principalement de deux étiologies : le syndrome de perte de sel et le syndrome de sécrétion inapproprié de l'ADH nécessitant un traitement spécifique mais dont le diagnostic est difficile, surtout en réanimation. De plus, le traitement de référence du SIADH, la restriction hydrique est contre-indiquée au cours de l'HSA. Deuxièmement, la correction de l'hyponatrémie doit être contrôlée pour éviter toute variation trop rapide la natrémie ou la survenue d'une hypernatrémie. Ces complications sont en effet très délétères dans le contexte de lésion cérébrale. Le traitement de l'hyponatrémie repose donc sur la supplémentation sodée, mais son effet est limité au cours du SIADH.

De nombreux traitements, comme récemment les vaptans, ont été essayé avec succès au cours du traitement du SIADH, mais leur utilisation est limitée par le risque de surcorrection de la natrémie. L'efficacité du traitement par urée est

reconnue au cours du SIADH, bien que reposant sur des études rétrospectives de petit effectif. Elle est recommandée en traitement de deuxième intention au cours du SIADH. L'urée agit par deux mécanismes d'action, tout d'abords par l'induction d'une diurèse osmotique et par un effet anti-natriurétique au niveau du tube contourné distal. Ce dernier mécanisme et sa régulation ne sont encore pas complétement décrits. L'utilisation de l'urée chez des patients neurochirurgicaux a été décrite rétrospectivement. Peu d'effets secondaires sont retrouvée au cours du traitement par urée, essentiellement des troubles digestifs, et elle aurait un effet protecteur contre la myélinolyse centro-pontine compliquant une surcorrection de l'hyponatrémie. Néanmoins, son action diurétique pourrait aggraver l'hypovolémie présente au cours du CSWS.

L'hormone antidiurétique joue un rôle fondamental dans la régulation de la natrémie physiologique. Elle intervient également au cours du SIADH et du CSWS. L'ADH a été dosée au cours de pathologies neurochirurgicale néanmoins, l'interprétation de ces données est limitée par les difficultés de dosage de l'ADH. La copeptine est actuellement décrite comme marqueur de substitution de l'ADH.

L'objectif de l'étude Nat-Ure est de montrer prospectivement l'efficacité de l'urée comme traitement de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés pour une HSA. Afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'ADH, la copeptine sera dosée au cours du traitement.

Contexte

1. L'hémorragie sous arachnoïdienne

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est une pathologie grave, touchant des patients plutôt jeunes (âge moyen de 53 ans), qui nécessite la mise en place d'un traitement en urgence et entraine un taux élevé de décès et de séquelle neurologique. La mortalité pré hospitalière et à 30 jours est respectivement de 15 et de 35%. Malgré un déclin de la mortalité, la morbidité reste très élevée. Les survivants présentent fréquemment des séquelles motrices, des déficits cognitifs avec atteinte des fonction exécutives et de la mémoire à court terme et des troubles psychologique aboutissant à une altération de la qualité de vie. Cette altération est retrouvée chez 35% des patients un an après l'HSA.[1]

En 2010, la prévalence de l'HSA était de 6,1/100 000 patients par an dans le monde avec une diminution de 40% par rapport à 1980. Un grande disparité géographique de cette prévalence est observée avec des taux beaucoup plus élevés en Finlande et au Japon (respectivement 16,6 et 28 pour 100 000 patients par an).[2]

L'HSA résulte d'une rupture anévrysmale dans 85% des cas. La plupart des anévrysmes sont situés sur la partie antérieure du polygone de Willis et une faible part dans la partie postérieure correspondant aux artères vertébrales et cérebelleuses.[3] Dans 10%, il s'agit d'une HSA non anévrismale comprenant les HSA péri mésencéphaliques, les HSA non péri mésencéphaliques aux caractéristiques et pronostiques différents et les HSA sans saignement retrouvé au scanner cérébral diagnostiquées sur ponction lombaire.[4] Dans 5% des cas il s'agit d'autres lésions telle que les malformations artérioveineuses, fistules ou syndrome de vasoconstriction réversible.

Les facteurs de risque de survenue d'un anévrisme sont le tabagisme, l'alcoolisme chronique, les antécédents familiaux d'anévrisme et le sexe féminin. La polykystose hépato rénale est fortement associée au risque d'anévrisme intracrânien tandis que des maladies comme le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehler Danlos de type IV, la neurofibromatose de type I et la dysplasie fibromusculaire le sont plus faiblement. Les facteurs de risque de rupture d'anévrisme sont : le sexe féminin, l'origine finlandaise ou japonaise, la taille importante et la localisation postérieure de l'anévrisme, l'HTA, le tabagisme, l'âge plus élevé et la toxicomanie par cocaïne.[3]

Le principal facteur pronostique de l'HSA est lié à la sévérité de l'atteinte neurologique initiale évaluée par la classification de Hunt et Hess et le score WFNS qui prend en compte le déficit neurologique et le score de Glasgow. La survenue de complications impact également ce pronostique neurologique.

L'HSA évolue en deux phases. La première est marquée par les complications immédiates du saignement avec les risques de resaignement de l'anévrysme, d'hydrocéphalie aigue, d'œdème cérébral (surtout dans le cas d'un hématome intra parenchymateux associé) et d'hypertension intracrânienne pouvant mener à la mort encéphalique. De plus le stress peut conduire à la survenue d'une cardiopathie de stress et l'œdème cérébral à un œdème pulmonaire neurogénique pouvant aggraver l'atteinte cérébrale. La deuxième phase de la maladie est marquée par les complication retardées comme l'hyponatrémie, le vasospasme et l'ischémie cérébrale retardée.

2. L'hyponatrémie au cours de l'HSA

a. Définition de l'hyponatrémie

L'hyponatrémie est définie par une natrémie plasmatique < 135 mmol/l. Elle est considérée comme légère entre 130 et 135 mmol/l, modérée entre 125 et 130 mmol/l, profonde quand elle est inférieure à 125 mmol/l tandis qu'elle est sévère quand elle est symptomatique. Une hyponatrémie est dite aigue quand elle s'installe en moins de 48h, et chronique quand elle s'installe en plus de 48h.[5] Il existe 3 types d'hyponatrémies : l'hyponatrémie isotonique, ou pseudo hyponatrémie : il s'agit d'un artéfact de mesure lié à une hyperlipidémie ou hypoprotéinémie, l'hyponatrémie hypertonique : liée à la présence d'une substance osmotique active (hyperglycémie, mannitol, glycérol) et l'hyponatrémie hypotonique ou hyponatrémie vraie, responsable d'une hyperhydratation intracellulaire.

b. Prévalence et pronostique

L'hyponatrémie est le trouble hydroélectrolytique le plus fréquent dans les suites d'une HSA. Elle survient chez 30 à 50 % des patients.[6–8]

La survenue d'une hyponatrémie est associée à une HSA plus sévère ou un score de Hunt et Hess initial plus sévère, soit des patients plus graves. Néanmoins une telle association repose sur des études hétérogènes en terme de définition de l'hyponatrémie et de statistiques.[9]

L'hyponatrémie hypo-osmolaire entraine un gradient osmolaire, favorisant l'entrée d'eau dans la cellule et donc à l'origine d'un œdème et d'une dysfonction cellulaire. L'hyponatrémie peut-être à l'origine de trouble de la conscience allant jusqu'au coma et de convulsions. L'œdème cérébral et l'HTIC

sont favorisés par une hyponatrémie sévère ou une diminution rapide de la natrémie mais une hyponatrémie chronique modérée peut également être associée à une atteinte neurologique.[10]

Pourtant, l'association entre l'hyponatrémie compliquant une pathologie neurochirurgicale (HSA, traumatisme crânien, tumeur intracrânienne) et la mortalité n'a jamais été clairement retrouvée alors qu'elle est admise pour l'hyponatrémie dans la population générale.[9] De même l'hypernatrémie (natrémie supérieure à 145 mmol/L) ou l'association entre une hyper et une hyponatrémie sont associées à une augmentation de la mortalité.[9–11] L'hyponatrémie n'est pas associée à la mortalité contrairement à la variation de la natrémie. En effet une variation supérieure à 6 mmol/L de la natrémie est associée à une augmentation de la mortalité et à un mauvais pronostic neurologique.[11]

L'association d'une hyponatrémie et du vasospasme n'est pas clairement établie mais elle est limitée par l'hétérogénéité de la définition du vasospasme dans les études : certaines se référant à une définition radiologique tandis que d'autre à la survenue de symptômes. L'hyponatrémie au cours de l'HSA est en revanche associée à la survenue d'une ischémie cérébrale retardée qui, elle, a un impact sur le pronostique neurologique du patient.[9,12]

L'hyponatrémie est également associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation. [9]

c. Caractéristiques de l'hyponatrémie

Le délai d'apparition de l'hyponatrémie est variable. Elle survient fréquemment entre le 7ème et le 10ème jour après la rupture de l'anévrysme. Alors que le SIADH

et le CSWS sont tous deux fréquents lors d'hyponatrémie précoce, le SIADH aurait tendance à être plus fréquent après le 14ème jour.[13]

En ce qui concerne la localisation de l'anévrysme, si certaines études ont suggéré une prévalence plus importante de l'hyponatrémie pour les anévrysmes de la circulation antérieure due à leur localisation proche de l'axe pituitaire, ces données n'ont pu être confirmé. Il est possible que l'étiologie de l'hyponatrémie (SIADH ou CSWS) puisse différer selon la localisation de l'anévrysme.[9] Une étude récente sur 335 patient a montré une tendance à l'association d'un anévrysme de la circulation antérieure avec la survenue d'un SIADH sans réussir à obtenir une différence statistiquement significative.[14]

d. Etiologies

Historiquement deux hypothèses furent évoquées pour expliquer une hyponatrémie au cours d'une de lésion cérébrale aigue : le SIADH et le CSWS.

i. Le syndrome de perte de sel ou cerebral salt wasting syndrome (CSWS)

Le syndrome de perte de sel est dû à une natriurèse inadaptée concomitante à une perte d'eau. Il en résulte une balance sodée négative avec une hyponatrémie et un déficit hydrique.[15]

Le syndrome de perte de sel est défini par une natriurèse élevée, une haute osmolalité urinaire, une concentration du sodium urinaire supérieur à la concentration plasmatique, une normo ou hyperkaliémie suggérant un mécanisme situé au niveau du tube collecteur de la médullaire. [16]

Historiquement, la physiopathologie du CSWS, décrit chez les patients présentant une lésion du système nerveux central, a été expliquée par une

défaillance du système centrale à réguler la réabsorption rénale de sodium avec l'hypothèse de la sécrétion cérébrale d'un peptide natriurétique. Peptide qui n'avait pas été mis en évidence. A la découverte de l'ADH, le SIADH fut donc l'explication principale de l'hyponatrémie mais il n'expliquait la natriurèse excessive observée chez certains patients. [15,17]

A ce jour sa physiopathologie est mal connue. Deux mécanismes sont suspectés :

- Une lésion du système sympathique au niveau juxtaglomérulaire pourrait diminuer la réabsorption du sodium, de l'acide urique et de l'eau au niveau du tubule proximal et la sécrétion de rénine et d'aldostérone. L'absence de compensation par l'aldostérone de la perte d'eau explique l'absence de perte de potassium malgré l'augmentation de l'excrétion sodée distale ;
- La lésion cérébrale pourrait augmenter la sécrétion de BNP et ANP, aboutissant à une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et du volume urinaire. [17,18] Le facteur natriurétique serait actuellement le BNP.

Yamamoto décrivit un patient présentant des niveaux élevés d'ANP et d'ADH après une HSA mais seul l'ANP demeura élevé alors que persistait une hyponatrémie.[15] Isotani montra également la présence d'une élévation concomitante des 2 hormones avec persistance de l'élévation de l'ANP.[18] Ces donnée suggèrent que un SIADH peut survenir initialement mais une hyponatrémie prolongée est associée au CSWS.[17] Cependant de nombreuses études n'ont pas montré de relation entre l'ANP et l'hyponatrémie au cours d'une lésion cérébrale aigue suggérant l'existence d'autres mécanismes faisant intervenir d'autres hormones ou d'un mécanisme rénal direct par voie neuronale.

La découverte du BNP et du CNP qui n'a pas d'action natriurétique du CNP mais une action veinodilatatrice, confirment ces données. Le Ouabain Like compound pourrait être aussi impliqué mais il est peu probable qu'il s'agisse du facteur natriurétique véhiculé par le sang impliqué dans le CSWS.[15]

Les peptides natriurétiques agissent par augmentation de la filtration glomérulaire, par un effet direct sur les canaux collecteurs de la médullaire, une inhibition de l'axe rénine angiotensine. Les peptides natriurétiques sont d'origine cardiaque. Leur sécrétion par le cœur est induite par stimuli neuroendocrine. Les peptides natriurétiques ont un rôle dans la régulation de la production du liquide cérébro-spinal et de l'homéostasie cérébrale hydrique et sodée.[16]

La stimulation sympathique rénale induit une chute du volume plasmatique et du volume sanguin total. Une altération de cette stimulation explique la chute du volume plasmatique observé au cours des lésions cérébrales aigues. Ce qui s'explique par une augmentation du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire, d'une diminution de la rénine et de la réabsorption rénale de sodium. Une lésion cérébrale pourrait altérer cette stimulation sympathique.[16]

Wijdick rapporte que l'apport de sodium ne fait qu'entrainer la natriurèse. Prévenir le déficit hydrique en corrigeant la perte de sel rénale serait une meilleure piste thérapeutique.[19] Hasan s'est penché sur l'effet du fludrocortisone sur la balance hydro sodée. [20]

Le traitement repose sur des apports hydrosodés hypertoniques (exemple NaCl 3%). Pour éviter une aggravation de l'hyponatrémie, le soluté utilisé devrait être aussi tonique que les urines. Une autre piste serait de diminuer la tonicité de l'urine pour être égale à celle du soluté isotonique administré.[21] Les traitements

comme les diurétiques de l'anse, les diurétiques osmotique : l'urée et le mannitol pourraient être des option thérapeutiques.[22]

Le diagnostic de CSWS reste difficile et pour certains auteur ne devrait pas reposer sur une balance hydro sodée mesurée chaque jour mais sur la balance hydro sodée globale de tout le séjour.[21,23]

Quelques auteurs ont suggéré que le CSWS n'existait pas et qu'il s'agissait de SIADH. La natriurèse serait physiologique, d'une part par la vasoconstriction induite par les catécholamines et d'autre part, par l'expansion volémique due aux solutés. De grands volumes de solutés isotoniques sont en effet, administrés en prévention et traitement du vasospasme induirait un tableau de CSWS.[23,24] Néanmoins si sa mise en évidence est difficile dans la population générale en raison de sa faible prévalence, celle-ci est beaucoup plus élevée chez les patients neurolésés.[25]

ii. SIADH

Le SIADH est la cause la plus courante d'hyponatrémie euvolémique et la cause d'hyponatrémie hypo osmolaire la plus répandue. Sa prévalence est de l'ordre de 40 à 70% chez les patients hypo osmolaires.

- Physiopathologie

L'hyponatrémie résulte alors de plusieurs mécanismes. L'augmentation du secteur liquidien lié à la diminution de la dilution des urines entraine une hyponatrémie de dilution et une hypervolémie ce qui n'explique pas la natriurèse augmentée. Un second mécanisme est induit par la régulation de la volémie par l'inhibition du système rénine-angiotensine et aldostérone et par les facteurs natriurétiques. Ces peptides ont une action diurétique et natriurétiques

et inhibitrice du système RAA. Ce qui permet de maintenir la volémie au prix d'une possible aggravation de l'hyponatrémie. Des données indiquent que la part entre la surcharge en eau et la perte de sel expliquant l'hyponatrémie varient au cours de la durée de l'hyponatrémie.[26,27]

Au sein du SIADH il existe plusieurs formes de dysrégulation de l'ADH. Quatre catégories ont été décrites par Zerbe en 1980 en étudiant la réponse de l'ADH à une perfusion salée chez des patients présentant un SIADH. Dans le type A ou random SIADH, la sécrétion d'ADH est erratique. Dans le type B l'ADH est élevé mais augmente avec l'osmolarité. Dans le type C ou reset osmostat, le seuil de sécrétion de l'ADH est abaissé avec une réponse adaptée de l'ADH aux variations de l'osmolarité. Dans le type D, l'ADH est très bas mais ne varie pas avec l'osmolarité faisant suspecter un mécanisme de résistance rénal à l'ADH.[28] Récemment, grâce aux apports de la copeptine, une cinquième catégorie peut être ajoutée : la catégorie E avec une diminution de l'ADH au cours de l'augmentation de l'osmolarité.[29]

Un modèle non encore exploré pourrait unifier le SIADH et CSWS : ces deux entités seraient les deux extrémités opposées d'un spectre de l'atteinte de la régulation rénale du sodium et de la sécrétion de l'ADH.[16]

- Diagnostique

Le SIADH est un trouble de l'homéostasie liquidienne et sodique. Il est défini par une hyponatrémie hypotonique et une altération de la dilution des urines en absence d'une cause secondaire avec stimulation non osmotique de l'ADH. C'est un diagnostic d'élimination.

Les critères diagnostiques absolus sont :[27]

- Une hyponatrémie hypotonique (tonicité plasmatique < 275-280 mOsm/kg

- Une osmolarité urinaire > 100 mOsm/kg
- Une normovolémie clinique
- Une natriurèse > 30-40 mmol/L avec des apports sodés normaux
- Une absence d'insuffisance rénale, surrénale ou thyroïdienne
- Une absence de prise récente de diurétiques

Les critères relatifs sont :

- Une correction partielle de l'hyponatrémie par la prise de diurétiques
- Une absence de correction par l'administration de NaCl 0,9% associée à une augmentation de la natriurèse
- Une augmentation de la fraction d'excrétion du sodium (FE_{Na} > 0,5-1%), de l'urée ($FE_{urée}$ > 55%) et de l'acide urique ($FE_{ac\ urique}$ > 12%)
- Une azotémie et une uricémie basse

iii. Insuffisance corticotrope

Au cours de l'HSA, près de 8,2% des patients présentant une hyponatrémie présentent une insuffisance corticotrope par atteinte de l'axe pituitaire comme montré par Hannon.[30] L'hyponatrémie est alors rapidement corrigée après supplémentation en corticoïde.[31]

iv. Diagnostic différentiel

Le diagnostic étiologique d'une hyponatrémie au cours d'une HSA est un challenge : en effet les deux principales étiologies, le CSWS et le SIADH, partagent les mêmes caractéristiques cliniques hormis leur volume intravasculaire : hypovolémie pour le CSWS et normovolémie pour le SIADH, mais leur traitement est différent et l'application d'un traitement non adapté pourrait être délétère.

La mesure de la volémie a longtemps été le paramètre principal du diagnostic différentiel, mais elle est difficile à objectiver, surtout chez un patient de réanimation, la ventilation mécanique, les amines vasopressives, la présence d'une cardiopathie interagissent avec les critères diagnostiques de la volémie.

L'évaluation clinique de la volémie repose sur la recherche de signes d'hypovolémie (hypotension, tachycardie, hypoperfusion périphérique…) qui sont souvent tardifs et peu sensibles. Le poids du patient peut être intéressant mais il est difficile à mesurer en pratique courante. Les mesures statiques telle que la pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ne permettent pas d'estimation fiable de la volémie en raison des interactions complexes entre la volémie, la compliance et la pression thoracique positive chez un patient ventilé. La mesure du diamètre de la veine cave inférieure par échographie cardiaque est un reflet de la pression de l'oreillette droite et donc de la PVC, en ventilation spontanée et mécanique. Cette mesure a les mêmes limites que la PVC. Le développement d'indices dynamiques permettant d'estimer la réponse hémodynamique à un remplissage ont été évoqués pour évaluer la volémie du patient. Mais elles ne sont qu'un reflet indirect de la volémie. Elles sont souvent invasives et ne peuvent donc pas être utilisées uniquement pour faire le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie mais doivent s'envisager dans la prise en charge hémodynamique globale du patient. En revanche la variation du diamètre de la veine cave inférieur par échographie et son index de collapsibilité sont un bon reflet de la réponse au remplissage et sont plus facilement utilisables au lit du patient. [32]

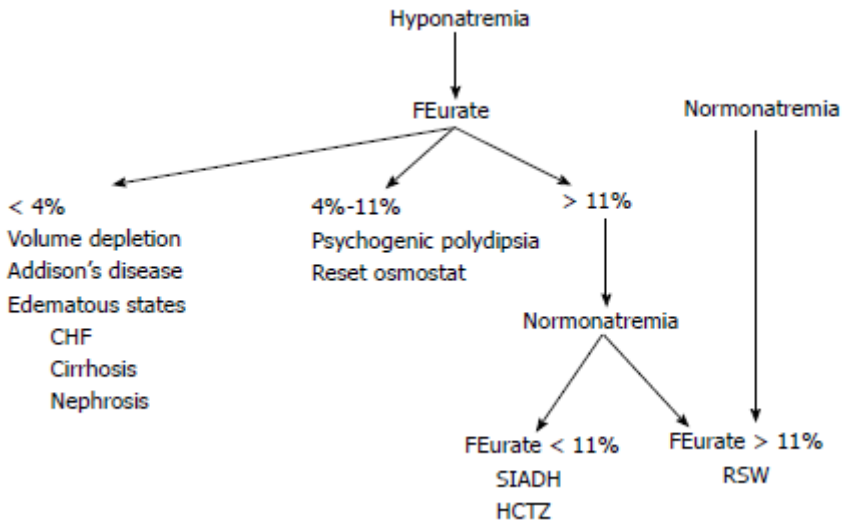
L'établissement du statut volémique du patient est donc limité et le risque d'une mauvaise évaluation est élevé. Comme l'a montré Maesaka, des études ayant évalué la volémie de patients hyponatrémiques avec des méthodes fiables (détermination du volume sanguin par la méthode de dilution radioisotopique

soit le gold standard) retrouvaient des taux bien plus importants de patients répondant aux critères de CSWS que de SIADH. Ce qui est contraire aux données de la littérature.[33] Le CSWS est donc probablement sous-estimé dans la plupart des études se basant sur des critères standard d'évaluation de la volémie.

Il est donc nécessaire d'utiliser d'autres paramètres diagnostiques.

La réponse à une administration de soluté hypertonique permettrait de différencier un SIADH et un CSWS. Dans le cas du CSWS, ce traitement en restaurant la volémie supprime le stimulus de sécrétion de l'ADH et permet une dilution des urines aboutissant à la correction de la natrémie. Dans le cas du SIADH, le traitement aura un effet de courte durée et pourrait aggraver l'hyponatrémie puisque le sel apporté sera excrété et l'eau retenue.[34]

Une approche basée sur la fraction d'excrétion de l'acide urique serait plus intéressante. Un taux d'acide urique bas dû à une augmentation de son excrétion rénale (fraction d'excrétion de l'acide urique supérieure à 10%) est observé au cours du SIADH et du CSWS. Maesaka a montré qu'après correction de la natrémie, la fraction d'excrétion de l'acide urique diminuait et se normalisait au cours du SIADH tandis qu'elle restait élevée au cours du CSWS. [16,24,35] Ce test est limité par la nécessité de corriger la natrémie ce qui peut poser des difficultés en pratique clinique quand l'intérêt de différencier ces deux étiologies est de leur proposer un traitement adapté. Néanmoins, ce test permettrait de faire le diagnostic rétrospectivement. Actuellement la pertinence de ce critère diagnostique n'est pas affirmée.[36]



Maesaka, World Journal of Nephrology, 2017

Figure 1 : Algorithme diagnostique des hyponatrémies selon la fraction d'excrétion de l'acide urique. CHF Congestiv Heart Failure, HCTZ : Hydrochlorothizide, RSW : Renal Salt Wasting Syndrom

e. Traitement

i. La supplémentation sodée

La supplémentation sodée est le traitement de première intention de l'hyponatrémie au cours de l'HSA, une fois l'insuffisance surrénalienne éliminée. Il s'agit du traitement recommandé dans le cas d'un CSWS où il s'agit à la fois de corriger la natrémie et la volémie. Malgré la forte prévalence d'hyponatrémie chez les patients neurolésés, aucun essai clinique randomisé n'a évalué différents fluides hypertoniques dans le traitement de l'hyponatrémie. Aucune recommandation n'impose de protocole de supplémentation au cours de l'HSA et les avis divergent quant à son application. Elle est fréquemment parentérale mais peut être aussi orale dans le cas d'une hyponatrémie tardive.

- Sérum Salé Hypertonique 3%

Le sérum salé hypertonique à 3% est le traitement à instaurer en urgence devant toute hyponatrémie symptomatique. De multiples formules sont proposées pour estimer l'augmentation de la natrémie induite, mais dans tous les cas, il existe un risque de sous-estimer l'augmentation de la natrémie.[37]

Au cours de l'hyponatrémie chronique ou non symptomatique chez les patients neurochirugicaux, les données existantes sur l'utilisation des SSH sont basées sur des essais non randomisés. La posologie et la durée du traitement ne sont actuellement pas clairement définis. Le SSH 3% contient la concentration minimale de sodium capable de dépasser la concentration osmolaire maximale d'urine. En conséquence, si le SSH 3% constitue la seule source de reconstitution, la natrémie augmentera toujours, car le phénomène de désalinisation (c'est-à-dire l'excrétion urinaire à des concentrations élevées d'électrolytes : sodium et potassium, générant ainsi de l'eau libre dont la réabsorption va être favorisée par les concentrations élevées d'ADH) est hautement improbable.[38]

Les données actuelles indiquent que la perfusion continue de 3% de SSH est sûre en présence d'une surveillance stricte de la natrémie du patient, en respectant un objectif de correction de 4 à 6 mmol/L par jour, et lorsque la natrémie cible maximale est inférieure à 155-160 mmol/L (hypernatrémie permissive ou thérapeutique).

Une perfusion de SSH à 3% peut provoquer des effets secondaires tels qu'une hypernatrémie, une hyperchlorémie, une acidose métabolique hyperchlorémique, une hypokaliémie et une insuffisance rénale aiguë. Un bolus intraveineux initial peut provoquer une hypotension artérielle transitoire, ainsi qu'une hypervolémie et un œdème pulmonaire hémodynamique.[39]

- La supplémentation sodée guidée par la balance sodée

En réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble, le traitement d'une hyponatrémie au cours d'une HSA repose en première intention sur la supplémentation hydrosodée, réalisée par augmentation des apports de chlorure de sodium dans le programme de perfusion quotidien pour supplémenter le déficit sodique et compenser les pertes et une adaptation des apport hydriques au bilan hydrique quotidien et à la volémie. Le clinicien prescrit chaque matin la dose de chlorure de sodium du programme en se basant sur la variation de la natrémie et de la natriurèse du bilan de 6 heures.

- La supplémentation sodée au cours du SIADH

Il est admis qu'un apport sodé au cours du SIADH entraine rapidement l'excrétion rénale des électrolytes et d'eau car il permet au rein de concentrer à nouveau les urines.[40] Le risque étant d'aggraver l'hyponatrémie.

Musch montre que la réponse à un apport sodé au cours du SIADH est conditionnée par l'osmolarité urinaire initiale. Dans une étude sur 17 patients présentant un SIADH recevant 2 litres de sérum salé isotonique, les 6 patients n'ayant pas amélioré leur natrémie étaient ceux qui avaient une osmolarité urinaire supérieure à 530 mosm/L.[41]

Si l'utilisation du SSH est recommandé en cas d'hyponatrémie symptomatique comme traitement d'urgence, son utilisation au cours du SIADH est peu répandue. En effet, au cours du SIADH le rein élimine les apports sodées mais la concentration sodée du SSH est supérieure aux capacités de concentration du rein permettant une augmentation transitoire de la natrémie.[39]

- Autre soluté

D'autres pistes pourraient être explorées. Par exemple, l'administration d'une solution de lactate de sodium 0,5 M (osmolarité 1008 mOsm/L) dans le but de réduire les épisodes d'hypertension intracrânienne chez les patients atteints de

traumatisme crânien est capable de corriger la natrémie sans produire d'hyperchlorémie ou d'acidose métabolique, comme récemment démontré par Ichai et al. [32]

ii. Les vaptans

Les vaptans regroupent plusieurs molécules antagonistes spécifiques des récepteurs de l'ADH. Leur propriété clinique dépend du type de récepteur ciblé et de sa localisation.

Les antagonistes des récepteurs V2 ont une action sur la régulation de l'eau libre. En effet l'ADH agit via les récepteurs V2 provoquant une réabsorption d'eau libre conduisant à une augmentation de la rétention d'eau. Plus précisément, la liaison de l'ADH aux récepteurs V2 situés dans le rein au niveau du canal collecteur entraine la synthèse de l'aquaporine-2 et sa translocation des endosomes aux membrane apicale des cellules canalaires et permettant la réabsorption d'eau. Les vaptans antagonistes des récepteurs V2 sont donc aquarétiques car ils corrigent l'hyponatrémie en produisant une diurèse de l'eau sans affecter l'excrétion de sodium et de potassium contrairement aux diurétiques.[42] Leur utilisation au cours de l'hyponatrémie hypo osmolaire normo ou hyper volémique, soit le SIADH et la décompensation cardiaque ou cirrhotique, a montré une bonne efficacité de ces traitement.[43] Le délai d'action des vaptans étant supérieur à une heure, ils ne sont pas une bonne option pour le traitement de l'hyponatrémie symptomatique.

Néanmoins un risque élevé de sur correction de la natrémie ou d'hypernatrémie a pu être observé, touchant jusqu'à 31% des patients selon les séries. Ce risque est plus élevé au cours du SIADH, pour une natrémies inférieure à 126 mmol/L et un IMC bas.[44] Un taux d'urée sanguine bas est également associé à un risque

de sur correction de la natrémie.[45] Des données animales montrent même plus de complications ischémiques de type myélinolyse centro-pontine chez des rats traités par tolvaptan.[46] De plus ce traitement est contre indiqué chez les patients hypovolémiques en raison du risque de déshydratation. Ce traitement est donc plutôt déconseillé au cours du CSWS et en cas de risque de vasospasme sévère ce qui limite son utilisation au cours de l'HSA.

Une méta analyse sur le traitement par vaptans de l'hyponatrémie chez les patients neurolésés a été réalisée en 2017. La natrémie est alors corrigée par les vaptans avec une augmentation de 5,2 à 7,9 mEq/L en 24 heures avec un effet persistant à 96 heures après l'arrêt du traitement mais aucune association n'a été montrée avec le pronostique neurologique. 19% des patients traités par tolvaptan ont présenté une sur correction de la natrémie, complication non retrouvée chez les patients traités par conivaptan.[47]

Il existe chez les patients traités par vaptans pour une polykystose hépato rénale un risque d'atteinte hépatique, essentiellement une augmentation des transaminases.[48,49] Aucune atteinte hépatique n'a été décrite pour les patient traités pour une hyponatrémie.

En 2014, lors de la rédaction des recommandations européennes sur le traitement de l'hyponatrémie, les experts se sont positionnés en défaveur de l'usage des vaptans en cas de SIADH avec une hyponatrémie profonde ou modérée.[5]

iii. Les corticoïdes

Les minéralocorticoïdes de synthèse participent activement à la réabsorption sodée rénale et permettent une réduction de la natriurèse, par leur action similaire à l'aldostérone. Deux minéralocorticoïdes sont actuellement

disponibles : la fludrocortisone et l'hydrocortisone, la fludrocortisone ayant moins d'effets secondaires en raison d'un effet glucocorticoïde moins marqué.

De nombreuses études ont cherchée à mettre en évidence une amélioration du pronostique neurologique ou une diminution du vasospasme grâce aux minéralocorticoïdes. Plusieurs stratégies ont été évaluées comparant un traitement préventif et un traitement curatif de l'hyponatrémie sans montrer de supériorité d'une de ces stratégies. Une méta analyse récente n'a pu retrouver de bénéfice statistique à ce traitement que ce soit pour améliorer le pronostique neurologique ou la survenue d'un vasospasme, mais les études inclues étaient de faible puissance. De même ces études ont des résultats hétérogènes concernant la diminution de la natriurèse ou une amélioration du contrôle de la volémie. De plus, la plupart des études mettaient en évidence des effets indésirables liés au traitement : hypokaliémie le plus souvent mais aussi quelques cas d'œdème pulmonaire ou de défaillance cardiaque.[50] L'utilisation de la fludrocortisone est limitée par le fait qu'elle serait moins efficace sur les hyponatrémies profonde et que son délai d'action est long, elle ne doit donc pas être envisagée dans le cas d'une hyponatrémie aigue symptomatique et qu'il existe un phénomène de résistance au cours d'une utilisation prolongée.[38]

L'utilisation de fludrocortisone en traitement et en prévention de l'hyponatrémie est actuellement suggérée avec un faible niveau de recommandation par les sociétés savantes américaines. [15,16] La posologie de fludrocortisone est de 0,1 à 0,2 mg de fludrocortisone par 8 ou 12 heures administrée per os ou par voie intraveineuse pour une durée de 5 jours.

D'autres études ont été menées sur l'action des corticostéroïdes au cours de l'HSA, dans l'hypothèse d'un bénéfice de l'effet anti-inflammatoire sur la survenue du vasospasme, ces études n'ont pas trouvé de bénéfice au cours de

ce traitement.[51] Les corticostéroïdes peuvent être associés à une augmentation de la mortalité au cours du traumatisme crânien, suggérant un effet délétère sur les lésions intra cérébrales, comme montré par l'étude CRASH. [52–54] Néanmoins, dans cette étude il s'agissait d'une administration précoce d'une forte dose de corticostéroïde alors qu'au cours de l'hyponatrémie, l'introduction de corticoïde est plus tardive. L'utilisation de ces traitements pourraient donc être à risque au cours de l'HSA, surtout de haut grade bien qu'aucune étude n'ait encore étayé ce lien.

iv. La restriction hydrique : à éviter dans le contexte de l'HSA

La restriction hydrique reste le traitement de première intention du SIADH, ce qui correspond à une restriction de moins de 1L par jour ou équivalente à la diurèse des 24 heures moins 500 mL des apports journaliers.[18] La capacité rénale à concentrer les urines et l'adhésion du patient sont les deux facteurs pouvant expliquer un échec du traitement. Dans le cadre des SIADH transitoire, une courte durée de traitement peut suffire mais dans quand il s'agit de SIADH prolongé, un tel traitement est souvent difficile à tenir pour les patients, ce qui entraine des récidives de l'hyponatrémie.[55]

Au cours de l'HSA, et plus particulièrement lors de la survenue d'un vasospasme, le maintien du débit sanguin cérébral et donc de la volémie est primordial pour éviter l'ischémie cérébrale retardée. L'effet délétère de la restriction hydrique dans ce contexte est connu depuis longtemps : en 1985, Wijdicks montrait chez 44 patients présentant une hyponatrémie au cours d'une HSA que la restriction hydrique était associée à la survenue d'une ischémie cérébrale.[56] Si aujourd'hui le traitement triple H (hypertension, hypervolémie, hémodilution) est obsolète,

l'hypervolémie et l'hémodilution induisant une diminution de l'oxygénation cérébrale[57,58], le maintien d'une normovolémie reste d'actualité.[59,60]

La restriction hydrique ne doit donc être appliquée chez les patients présentant une HSA.

v. Déméclocycline et diurétiques de l'anse

La déméclocycline, un antibiotique de la classe des tétracyclines, a une activité aquarétiques, probablement en réduisant l'expression des aquaporine 2 au niveau de la médullaire interne rénale. Elle est connue depuis longtemps comme un traitement efficace du SIADH pour une posologie de 600 à 1200 mg/j.[28] Elle est actuellement citée dans les recommandations américaines mais non dans celles européennes, associée à la restriction hydrique au cours de l'hyponatrémie chronique.[61] Son utilisation spécifique chez les patients neurochirurgicaux n'a pas été reportée. Son action imprévisible et ses effets secondaires (nausée, vomissement, néphrotoxicité et insuffisance rénale réversible, candidose et augmentation du risque de résistance bactérienne) avec un risque de polyurie importante limitent son utilisation.[62] Les vaptans ont actuellement supplanté la déméclocycline.

Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. En conséquence, ils réduisent l'osmolarité de l'interstitium médullaire et altèrent les mécanismes de concentration rénale conduisant à une production d'urine hypotonique. Cependant, de fortes doses de ces diurétiques, en induisant une hypovolémie et en stimulant la libération d'ADH peuvent entraîner une réduction de la natrémie.[62] Les diurétiques de l'anse à faible dose associés à des apports sodés oraux sont proposés par les recommandations européennes comme traitement de deuxième intention de

l'hyponatrémie chronique due au SIADH.[5] Il n'existe pas de donnée sur cette stratégie thérapeutique chez les patients neurochirurgicaux.

vi. Traitement de la surcorrection de l'hyponatrémie

En cas de surcorrection accidentelle de la natrémie, soit une augmentation de plus de 10 mmol/L ou de 8 mmol/L avec facteur de risque de myélinolyse centro-pontine au cours des 24 premières heures, la natrémie doit être abaissée dans le but d'éviter la myélinolyse centro-pontine.

Le schéma suivant peut être utilisé dans le cas de surcorrection de la natrémie, en particulier lorsqu'il s'agit d'une hyponatrémie chronique et que la natrémie initiale est inférieure à 120 mmol/L : arrêt de tous les traitements tendant à réduire la natriurèse, perfusion d'une solution de dextrose à 5% (3 ml/kg/h) permettant d'administrer de l'eau sans électrolyte et administration intraveineuse de desmopressine (2 à 4 µg en trois prises dans la journée).[5,61]

Ces recommandations sont établies pour toutes hyponatrémies et suggèrent que le desmopressine ne soit pas utilisée en cas d'HTIC en raison du risque d'aggravation de l'œdème cérébral comme montré sur des données animales[63], néanmoins il existe quelques études sur l'utilisation de la desmopressine au cours de l'HSA comme agent hémostatique ne retrouvant pas de complication lié à l'utilisation de ce traitement, hormis l'hyponatrémie.[64]

Une surveillance horaire de la natrémie doit être réalisée pour éviter une diminution au-delà de la valeur cible prédéterminée. L'objectif est alors de revenir une natrémie correspondant à une augmentation de 4 à 6 mmol/L de la natrémie initiale. [65]

3. Urée

L’urée, le produit final de la dégradation des protéines

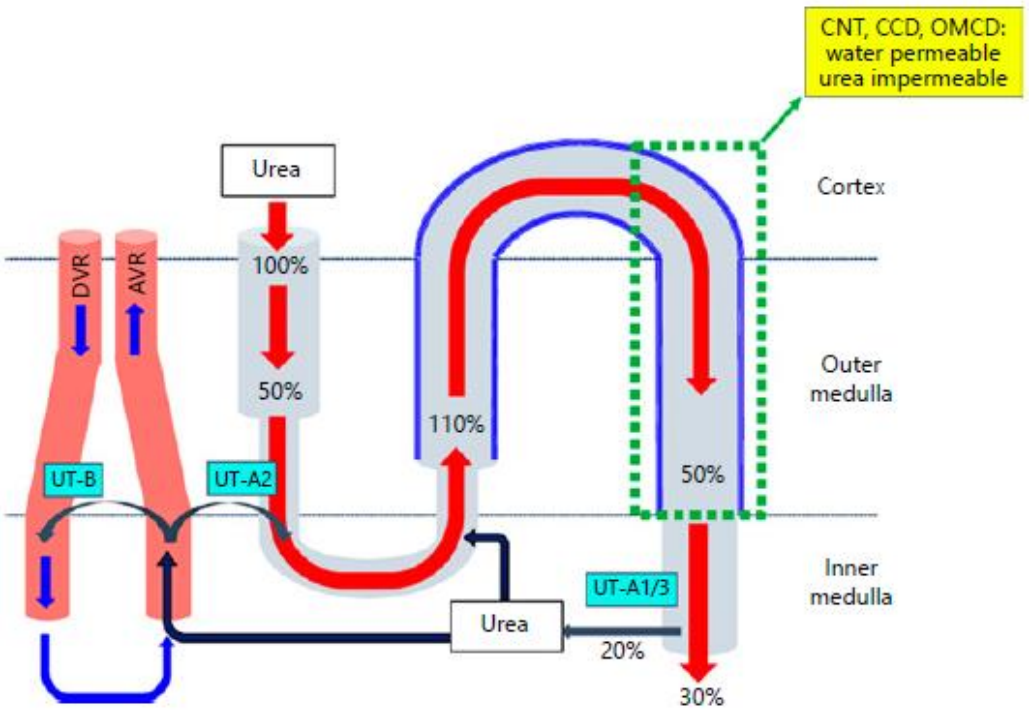
a. Métabolisme

L’urée est la première substance organique à avoir été synthétisée. En 1828, Friedrich Wöhler synthétisa accidentellement de l’urée à partir de cyanate d’ammonium.

L'urée est une petite molécule organique (poids moléculaire de 60 Da) comprenant deux groupes amino (NH2) et un groupe carbamyle lié (C-O). C'est le principal produit final azoté du catabolisme des protéines et des acides aminés. Les protéines sont d'abord dégradées en acides aminés constituants, qui sont à leur tour dégradés (désaminés), avec production d'ammoniac (NH3), qui est toxique. Au cours du cycle de l’urée constitué de cinq réactions enzymatiques, l’ammoniac résultant de la dégradation des protéines est converti en urée non toxique.

Le taux de production d'urée dépend des apports protéiques. Toute pathologie associée à lésion tissulaire peut entrainer une augmentation de l’urée.

Une faible quantité d'urée (<10%) est éliminée par la sueur et l'intestin, mais la majeure partie de l'urée produite dans le foie est transportée dans le sang vers les reins où elle est éliminée du corps dans l'urine. [66,67]



Rondon Berrios, Blood Purification, 2019

Figure 2 : Elimination rénale de l'urée

L'urée est filtrée librement par le glomérule, 50% de l'urée est réabsorbé passivement au niveau du tubule proximal. L'urée est stockée au niveau de la médullaire interne où elle constitut la moitié des électrolytes présents et participe au gradient permettant les mécanismes de concentration des urines. Une fraction de l'urée éliminée est sécrétée par la branche descendant de l'anse de Henlé par le recepteur UT-A2 tandis que la branche ascendante est imperméable à l'urée. En présence de vasopressine, environ 20% de la filtration l'urée est absorbée par les transporteurs d'urée UT-A1 de la membrane apicale des cellules canalaires du tube collecteur. L'urée sort ensuite de ces cellules par le transporteur de l'urée UT-A3 dans la membrane basolatérale. Au final seulement 30% de l'urée filtrée est excrétée dans l'urine. [68,69]

Bien que souvent considérée comme un simple déchet métabolique, l'urée a deux fonctions physiologiques importantes décrites ci-dessus : la détoxication de l'ammoniac et la concentration des urines.

b. L'urée en thérapeutique

i. L'urée comme diurétique

En 1892, Friedrich a été le premier à utiliser l'urée à visée anti-œdémateuse avec de bons résultats pour des doses de 3 à 14 g. En 1918, Volhard utilise des doses encore plus importantes (40 à 60 g par jour) avec succès dans l'œdème néphrotique. Malgré les connaissances de l'effet diurétique de l'urée son utilisation est peu repandue. L'urée était alors considérée comme un traitement à risque, essentiellement d'urémie. Pourtant en 1916, Hewlett avait montré que l'augmentation de l'urée n'était qu'une conséquence du traitement, sans risque de toxicité surtout quand la fonction rénale était normale.[70]

En 1925, Crawford et McIntosh publient le premier compte rendu détaillé de son utilisation dans huit cas d'insuffisance cardiaque congestive. L'urée était administrée à la posologie de 30g puis 45g par jour en 3 prises. Au cours du traitement, l'augmentation de la diurèse dépendait de la dose d'urée administrée. Pour 45g d'urée la diurèse doublait. L'effet diurétique était maximal après trois jours de traitement persistait 24 heures après l'arrêt du traitement. L'administration prolongée provoquait alors plusieurs effets secondaires : anorexie, vomissements et asthénie. L'arrêt de l'urée permettait alors d'arrêter ces effets secondaires et la reprise du traitement était possible à petite dose après quelques jours d'arrêt. L'excrétion d'urée dans l'urine était proportionnelle à la dose administrée. L'urée sanguine s'élevait initialement de 10 à 15 mmol/L en quelques jours ; demeurait stable pendant la période

d'administration puis chutait rapidement avec un retour à la normale lorsque l'urée était arrêtée.[71]

En 1932, Miller et Feldman ont décrit cinq cas de patients atteints d'insuffisance cardiaque droite traités par intermittence avec de l'urée pendant 1 à 3 ans et chez qui la surcharge hydrique avait pu être diminué grâce à l'association d'urée et d'un diurétique mercuriel, le mersalyl. Aucun signe de lésion rénale n'a été observé à l'autopsie.

Depuis les années 1950, l'utilisation des diurétique mercuriels comme le mersalyl ont amélioré la prise en charge de la surcharge hydro sodée de l'insuffisance cardiaque. Le traitement de l'insuffisance cardiaque reposait alors sur les diurétiques mercuriels, les digitaliques, la restriction hydrique et sodée. Néanmoins, les patients présentaient lors de traitement au long cours une résistance à ce diurétique. L'association de l'urée aux diurétiques mercuriels est alors décrite sur de petits effectifs, avec une efficacité suggérant l'intérêt de l'urée en cas d'échec des traitements conventionnels. Papp montre alors en 1957, sur 18 patients en insuffisance cardiaque chronique, qu'une association que l'urée permet d'améliorer le contrôle du bilan entrée sortie et limite l'effet rebond observé à l'arrêt des diurétiques. Mais pour la plupart de ces patient l'effet est seulement transitoire.[72]

La découverte des diurétiques thiazidiques et de l'anse permettra l'arrêt de l'utilisation des diurétiques mercuriels à fort risque de toxicité. L'efficacité de ces nouvelles classes de diurétiques rendra l'usage de l'urée en tant que diurétique obsolète.

ii. Traitement de l'hypertension intracrânienne par l'urée

L'utilisation de l'urée comme traitement médical de l'HTIC fait suite à la découverte dans les années 1920 de la relation entre l'administration d'une

solution hypertonique et la baisse de pression intracrânienne. A la recherche de la meilleure drogue permettant de limiter les risques d'œdème cérébral ou d'herniation cérébrale au cours des chirurgies d'exérèse tumorale, plusieurs traitements ont été testée : solution salée hypertonique, dextrose, sucrose et glucose et sulfate de magnésium. Leur mécanisme d'action reposait sur l'hypothèse que les substances administrées participaient à un gradient osmotique diminuant l'œdème cérébral, mais leur utilisation excessive conduisit à des décès, freinant fortement le développement de ces thérapeutiques. Dans les années 1950, à partir des recherches de Settlage sur la baisse de la pression intracrâniennes par l'urée chez des singes [73] et des propriétés diurétique osmotique de l'urée, Javid va bouleverser la gestion de la pression intra crâniennes en neurochirurgie [74]. Sur de nombreuses études, ils montrent une rapide réduction de la pression intracrânienne suivant l'administration d'urée permettant d'une part de diminuer les risques liés à l'hypertension intracrânienne pendant une intervention neurochirurgicale et d'autre part de diminuer les symptômes de l'HTIC chez les patients. A partir de 1965, l'usage de l'urée est largement répendu en neurochirurgie mais son utilisation s'étend à la maladie de Ménière et au glaucome.[75]

L'urée à un pic d'action maximal en moins d'une heure avec un effet persistant jusqu'à dix heures. Son utilisation pour limiter l'œdème cérébral est alors recommandé en péri et en post opératoire de la chirurgie intra crâniennes, pour les traumatismes crâniens, dans le cadre de glaucome ou de chirurgie intra orbitaire. Le traitement repose sur l'administration d'urée à 1 g/kg pouvant être augmentée à 1,5 g/kg en intraveineuse associée à un contrôle des apports liquidien, le traitement pouvant être poursuivi plusieurs jours. L'urée peut également être administrée par voie orale en raison de sa bonne absorption

gastrointestinale mais cette voie était alors peu utilisée devant le risque de trouble digestif. [75]

Concernant la tolérance de l'urée, les premières études sont en font un traitement sur. Avec plus de 300 patients traité, Javid retrouve peu d'effets secondaires : un cas de déshydratation et plusieurs épisodes de nécrose cutanée suite à l'extravasation d'urée.[75] Mais les données de la littérature suggèrent d'autres effets indésirables : risque de rebond de l'HTIC, troubles de l'hémostase liés à une dysfonction plaquettaire urémique, risque de saignement intracrânien suite à une réduction rapide du volume cérébral, hémolyse due à une hémoglobinurie, hyperkaliémie et troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées). De plus l'usage de l'urée est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou un état de déshydratation.

Un autre inconvénient de l'urée est lié à sa préparation très contraignante en raison de son instabilité. L'urée est dégradée par la chaleur, nécessitant une utilisation dans les 24 heures suivant la préparation. La possibilité de disposer d'un stock d'urée prête à l'emploi pour les situations d'urgences était donc impossible.

Dans les années 1960, l'apparition du mannitol et l'emploi des corticoïdes comme traitement anti œdémateux dans le cadre des tumeurs cérébrales va marquer le début du déclin de l'urée. Au final, le mannitol se montrera plus performant que l'urée pour le contrôle de la pression intracrânienne avec un risque de rebond de l'HTIC moins important et son utilisation remplacera complètement celle de l'urée dans les années 1970. [76]

iii. Traitement de l'hyponatrémie par urée

En 1980, Decaux publie plusieurs observations [77,78] sur le traitement de l'hyponatrémie par l'urée chez 3 puis 7 patients présentant un SIADH chronique, en se basant sur les données de Stephensen et Kokko qui mettent en avant le rôle important de l'urée dans le mécanisme de concentration des urines au niveau de la médullaire interne et son effet indirect sur la résorption passive du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il confirme l'existence d'une corrélation entre l'urée plasmatique et la natrémie au cours du SIADH chez des sujets ne recevant pas d'urée, puis montre que l'urée corrige l'hyponatrémie chez les patients traités sans recours à la restriction hydrique et qu'elle peut être utilisée au long cours avec une bonne tolérance clinique, les doses d'urée varient alors de 10 à 60 grammes par jour. L'urée aurait également une action anti natriurétique.

Sur une étude de 1982 [79], Decaux montre que l'urée associée à une augmentation des apports sodés et une restriction hydrique a une action rapide sur la correction de la natrémie : en 24 heures la natrémie augmente de 117 mmol/L à 134 mmol/L en moyenne. Il conclut que l'urée pourrait être utilisée pour traiter les hyponatrémies sévères symptomatique nécessitant une correction rapide.

La problématique du traitement de l'hyponatrémie due au SIADH chez les patients de neurochirurgie est liée au risque de majoration des lésions neurologiques par le traitement par restriction hydrique. Reeder publie en 1989 une étude rétrospective du traitement par urée chez ces patients indifféremment de l'étiologie de l'hyponatrémie (SIADH ou CSWS)[80]. 48 patients sont traités par 40 grammes d'urée par 8 heures en intraveineuse associée à des apports hydrosodés de NaCl 0,9% de 60 à 100ml/h. La natrémie est alors corrigée

chez 85% des patients en 24 heures avec une élévation moyenne de la natrémie de 8 mmol/L.

L'efficacité de l'urée comme traitement de l'hyponatrémie au cours du SIADH chronique semble alors acquise. Decaux en 2010 [81] et Coussemont en 2012 [82] vont alors évaluer rétrospectivement son efficacité chez les patients de soins intensifs, présentant une hyponatrémie d'installation plus rapide. Dans ces deux études l'urée corrige l'hyponatrémie. Coussemont sélectionne ses patients sur le diagnostic d'un SIADH défini par des critères biologiques et la présence d'une euvolémie clinique alors que la selection des patients de Decaux se fait sur la présence d'une hyponatrémie euvolémique, la réponse au traitement par urée est selon lui, le signe de l'existence d'un SIADH.

Pierrakos [83] va apporter de nouvelles informations sur la cinétique de la correction de la natrémie par l'urée au cours d'une étude sur des patients présentant un SIADH compliquant une HSA. Le traitement par urée était débuté en moyenne 7 jours après l'apparition d'une hyponatrémie qui était en moyenne à 127 mmol/L. l'urée permettait d'obtenir chez tous les patients une natrémie supérieure à 130 mmol/L en 1 jour (1-2) et une natrémie supérieure à 135 mmol/L en 3 jours (2-4).

En 2014, l'european guidelines society of endocrinology recommande l'utilisation de l'urée en deuxième intention comme traitement des SIADH. [5,61]

Puisque l'urée est un traitement efficace pour faire baisser la pression intracrânienne et pour corriger une hyponatrémie, Annoni, en 2017, a cherché à caractériser la baisse de la pression intracrânienne au cours de la correction de l'hyponatrémie chez des patient neuro-lésés. L'urée pourrait donc avoir une place spécifique chez ces patients. Néanmoins le format de l'étude, rétrospectif monocentrique sur peu de patients en limite les conclusions. Les données

suggèrent toutefois que la baisse de la pression intracrânienne est indépendante de l'augmentation de la natrémie ce qui est corrélés aux observations de Javid dans les années 60. [84]

Rondon Berrios, en 2018, compara rétrospectivement la correction de l'hyponatrémie de patients présentant hospitalisés pour une hyponatrémie due au SIADH par urée ou par restriction hydrique. L'urée permettait une correction plus importante de la natrémie avec une augmentation de 6 mmol/L chez les patients traités par urée et 2,5 mmol chez ceux bénéficiant d'un autre traitement.[85]

Depuis l'urée a été décrite chez plus de patients notamment en carcinologie[86] et chez les patients présentant un SIADH réfractaire à la restriction hydrique [87,88] avec des résultats concordant avec ceux des études précédentes.

iv. Autre

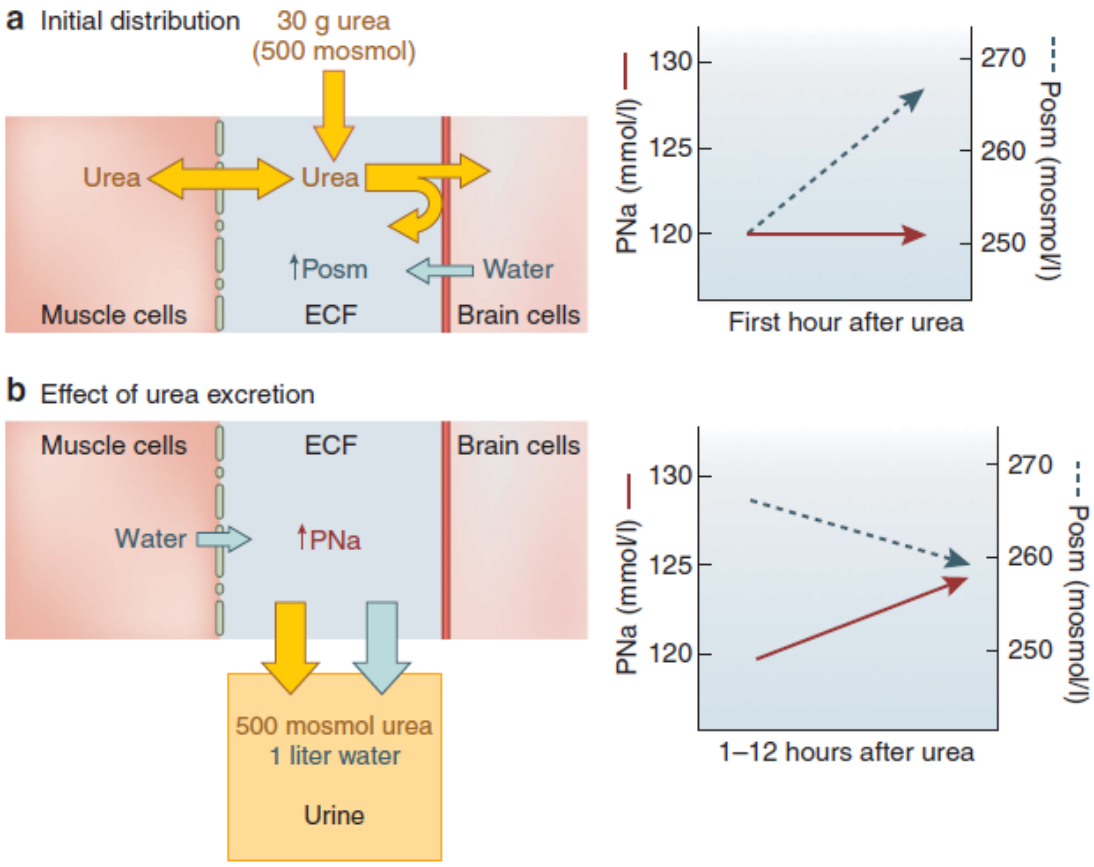
L'utilisation de l'urée comme diurétique a été testée au cours de l'insuffisance cardiaque [89] et de la décompensation oedémato-ascitique[90] avec succès, néanmoins sur de petits effectifs.

c. Mécanisme d'action de l'urée

Le mécanisme d'action de l'urée repose sur ses propriétés osmotiques et diurétiques.

L'urée est une molécule hydrophile. Elle est considérée comme une osmole ineffective car de nombreux transporteurs membranaires permettent lui permettent de diffuser facilement de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Sa capacité de diffusion est variable selon le tissu : son coefficient est de 0,5 pour les capillaires cérébraux. Son augmentation rapide au niveau cérébral crée un gradient osmotique permettant de diminuer le contenu d'eau intra cellulaire d'où son effet osmotique. Cet effet est indépendant de l'élimination rénale d'eau comme montré par Javid sur des singes nephrectomisés.[91]



Stern, Kidney International, 2015

Figure 3 : Propriété diurétique de l'urée : chez une femme de 50kg, l'administration de 30g d'urée (soit 500 mosml d'urée) induira une diurèse de 1 litre d'eau sans électrolyte, ce qui augmentera la natrémie de 5meql/L.

L'excrétion rénale d'eau libre, soit sans électrolyte dépend de l'excrétion de solutés. Puisque l'urée administrée est filtrée librement par le glomérule et la moitié de l'urée filtrée est excrété dans l'urine finale, l'urée permet donc

l'excrétion d'eau libre. Si la fonction rénale est normale, toute l'urée est excrétée en environ 12 heures.

Le gradient de l'urée de part et d'autre de la barrière hématoencéphalique diminue rapidement et l'augmentation de la natrémie induite limite le passage de l'eau du secteur vasculaire à celui cellulaire. Il existe un risque théorique de correction trop rapide de l'hyponatrémie en cas d'étiologie rapidement réversible de l'hyponatrémie en raison de la diurèse induite.[92]

L'urée permet donc d'augmenter la natrémie en concentrant le volume intravasculaire par excrétion d'eau libre. Cependant au cours du SIADH et du CSWS il existe une part de perte rénale sodée.

L'urée joue un rôle important dans le mécanisme de concentration des urines. De nouveau modèles se développent en prenant en compte la découverte des différents transporteurs membranaires de l'urée au niveau de l'anse de Henlé.[69] L'urée en participant à la concentration des urines est donc impliquée dans la régulation de la natriurèse mais ces mécanismes ne sont pas encore connus.

d. L'urée comme traitement de l'hyponatrémie en pratique

i. Indication

L'urée est recommandée chez les patients présentant une hyponatrémie hypo-osmolaire due à une sécrétion inappropriée d'ADH en deuxième intention ou quand une restriction hydrique ne peut être réalisée. L'urée a montré son efficacité au cours des hyponatrémies aigues ou chronique. Dans quelques études rétrospectives, ce traitement a souvent été administré au cours d'hyponatrémie hypo osmolaire, sans diagnostique étiologique de

l'hyponatrémie. Les cohortes comportaient alors une majorité de SIADH et retrouvaient une efficacité de l'urée conservée sans effet secondaire majeur.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur le traitement de l'hyponatrémie par urée au cours d'une HSA, sur le service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble. L'urée était alors introduite lorsque le traitement de l'hyponatrémie était jugé insuffisant malgré un traitement conventionnel adapté. Le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie (CSWS ou SIADH) n'était pas réalisé avant d'introduire l'urée. L'urée a alors permis de corriger la natrémie avec une augmentation de la natrémie de 6 mmol/L. Nous avons identifié des patients ne répondant pas à l'urée chez qui la diurèse était augmentée.

ii. Précaution d'emploi

L'urée ayant un effet diurétique, un état de déshydratation contre indique un traitement par urée. La dysfonction rénale peut être une contre-indication si elle est sévère : l'administration d'urée augmente transitoirement le taux plasmatique d'urée sans complication. L'augmentation de l'urée plasmatique au cours de l'insuffisance rénale est associée à des complications. [93]

iii. Durée du traitement

Au cours du SIADH chronique, l'urée permet de normaliser la natrémie mais son effet est suspensif, un traitement au long court doit donc être envisagé. Plusieurs études ont décrit des traitements sur plusieurs années.

Lors du traitement d'une hyponatrémie plus aiguë, l'urée corrige rapidement la natrémie et la normalise en 3 à 5 jours. Les études retrouvent peu de récidive à l'arrêt du traitement.

iv. Posologie

Dans le cas d'une hyponatrémie chronique, de faibles doses suffisent, une posologie de 0,25 à 0,5 g/kg/j est recommandée.

Dans le cas de l'hyponatrémie aigue, d'autant plus si elle est symptomatique, des doses plus élevées peuvent être administrée, l'urée ayant un effet dépendant de sa dose. Si des doses de plus de 1,5 g/kg/j ont pu être administrées en traitement d'une HTIC, au cours de l'hyponatrémie, une dose de 0,5 à 1 g/kg/j. Différentes études retrouvaient des doses médianes de 45 g/j. Quelques cas d'échec ont été décrit pour des doses de 30 g/j.

Dans tous les cas un fractionnement de la dose journalière et l'administration non à jeun sont recommandées.

v. Voie d'administration

L'administration per os ou intra veineuse est possible. L'absorption digestive est excellente ce qui rend cette voie d'administration supérieure à celle intraveineuse pour laquelle des cas de veinite ont été décrit.

Néanmoins en raison du goût très désagréable de l'urée, des cas d'arrêt du traitement ont été décrit. Il est donc nécessaire de diluer l'urée dans une solution sucrée (jus de fruit, sirop…) afin d'améliorer l'adhésion du patient au traitement.

vi. Effets indésirables

L'augmentation de l'urée sanguine a été un frein à l'utilisation de l'urée. Sur une ancienne étude de la toxicité de l'urée, des céphalées ont été décrites.

Des troubles digestifs comme une irritation de la muqueuse gastrique, des diarrhées et des vomissements ont également été décrit mais leur survenue est limitée par le fractionnement de la dose journalière et leur administration non à jeun.

Quelques cas de surcorrection ont été décrit au cours du traitement par urée. Ils surviennent lors de la correction d'hyponatrémie modérée à sévères donc inférieures à 130 mmol/L. Aucun cas de myélinolyse centro pontine n'ont été décrit. De plus des données animales suggèrent un effet protecteur de l'urée sur les astrocytes contre la myélinolyse centro-pontine.

Lors de surcorrection de l'hyponatrémie, la desmopressine a été utilisée pour rediminuer la natrémie.

Les taux plasmatiques d'urée augmentent au cours du traitement mais cette augmentation est rapidement réversible à l'arrêt du traitement. De plus cette augmentation n'est pas associée à une dysfonction rénale et donc le risque de complication liés à l'urémie est limité.

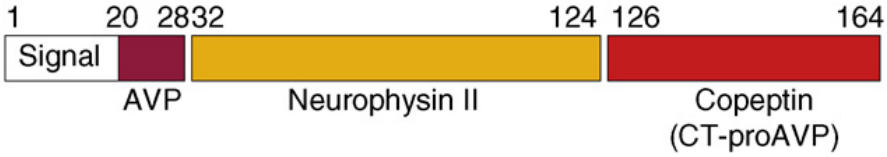
4. Copeptine

a. Qu'est-ce que la copeptine ?

La copeptine est un marqueur de substitution de l'ADH, permettant de remplacer avantageusement son dosage.

i. Métabolisme

La copeptine a été décrite pour la première fois en 1972. C'est un glycopeptide composé de 39 acides aminés qui provient du même précurseur (préprovasopressine) que l'hormone anti diurétique.



Morgenthaler, Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008

Figure 4 : Structure de la préprovasopressine

Ce précurseur de 164 acides aminés est synthétisé par les neurones magnocellulaires de l'hypothalamus, au niveau des noyaux supraoptique et paraventriculaires. Au cours du transport le long des neurones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la préprovasopressine est scindée en ADH (vasopressine), neurophysine II et copeptine (CTprovasopressine) puis ces 3 peptides sont stockés dans la post hypophyse avant d'être relargué dans la circulation sanguine après stimulation.

La copeptine est donc libérée en quantité équimolaire à celle de l'ADH.

Plusieurs hypothèses concernant le rôle de la copeptine ont été évoquées : initialement comme transporteur de la prolactine puis comme élément clef de la conformation structurelle du précurseur de l'ADH permettant sa maturation protéolytique.

Le métabolisme de la copeptine n'est actuellement pas connu. Elle pourrait théoriquement être éliminée par le rein en raison de sa petite taille. Des données indiqueraient une clairance rénale partielle et les taux de copeptine sont inversement corrélés à la décroissance de la fonction rénale.[94]

Deux études ont retrouvé sur des sujets sains, des valeurs de copeptine médiane de 4,3 pmol/L, entre 1,0 et 13,8 pmol/L. Le taux est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (médiane 5,2 contre 3,7 pmol/L, $p<0,0001$) mais n'est pas lié à l'âge. Aucune différence entre les deux sexes n'a été retrouvée pour des valeurs de copeptine liée à une modification de l'osmolarité.

La variation de la copeptine est indépendante du rythme circadien mais est influencée par les apports liquidiens.[95]

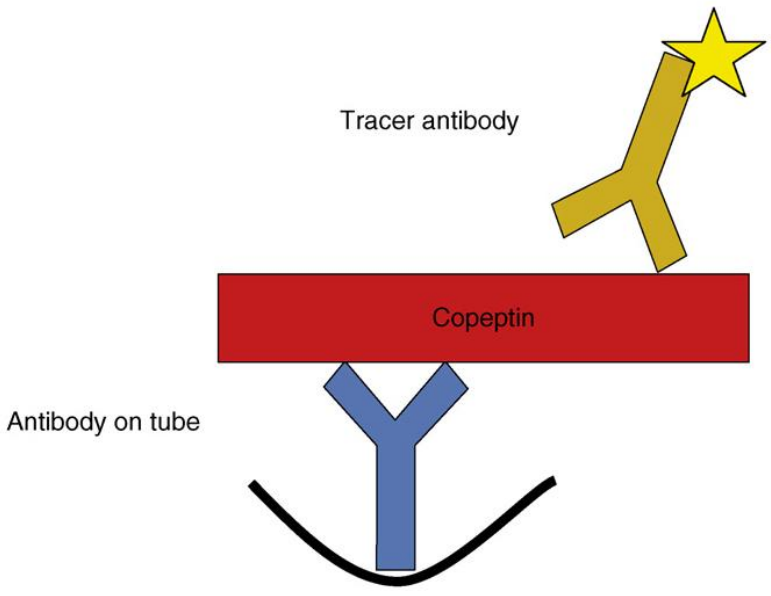
ii. Dosage de la copeptine

Le dosage de l'ADH n'a jamais pu être utilisé en pratique courante en raison de l'instabilité de l'ADH et de ses lourdes contraintes techniques qui peuvent facilement fausser les résultats. Les données expérimentales obtenues sont difficilement interprétables.

En effet in vivo la clairance de l'ADH est très rapide : demi vie de 10 à 44 minutes (inactivation plasmatique, par endopeptidases tissulaires, le foie et les rein et in vitro elle est instable dans l'échantillon. Sa concentration plasmatique est faible et son taux de liaison aux plaquettes élevé : jusqu'à 90%. En raison de sa petite taille, l'ADH ne peut être mesuré par les techniques immunométriques de type sandwich pourtant plus sensible.

Ce qui entraine des difficultés techniques en raison des conditions très strictes du traitement de l'échantillon. Le tube EDTA prélevé doit être centrifugé à 4°C dès la réception, puis le plasma doit immédiatement être congelé. Les résultats sont fréquemment faussés par des conditions pré analytiques mal respectée.
Contrairement à l'ADH, la copeptine a une demi vie beaucoup plus longue et est très stable à température ambiante, un prélèvement ne nécessite donc pas de traitement pré analytique immédiat. Son poids plus élevé (39 acide aminé pour 5 kDa contre 9 pour l'ADH) en fait un bon candidat aux techniques immuno-luminométriques permettant un dosage précis.

Le dosage de la copeptine a été permi par la technique par sandwich immuno-luminométrique.[96] Cette technique, manuelle, utilise deux anticorps polyclonaux spécifiques d'une partie de la copeptine : un anticorps de capture qui se fixe sur la copeptine et un anticorps de détection. Après lavage par tampon de luminescence les résultats sont obtenus par mesure de la chimiluminescence liée.



Morgenthaler, Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008

Figure 5 : Technique de sandwich immuno-luminométrique

Récemment le développement du Kryptor (utilisé pour NAT-URE) développé par ThermoFisher a permis l'amélioration du dosage de la copeptine en utilisant la même la luminescence mais en une seule phase automatisée. Le résultat est donc beaucoup plus rapide que la technique classique : 20 minutes contre 3 heures.

iii. Validation de la copeptine comme marqueur de substitution de l'ADH

Les marqueurs indirects des variations de l'ADH tels que l'osmolarité urinaire ou la clairance d'eau libre sont dépendant de la fonction rénale et de la filtration glomérulaire et ne sont donc pas un strict reflet de l'ADH. Contrairement à ces paramètres, l'AVP n'est pas influencée par la fonction rénale.

Pour évaluer la corrélation de la variation de la copeptine aux variations volémiques et osmolaires, Szinnai a mené une étude sur patients sains subissant pour le premier groupe une épreuve d'hypovolémie hyperosmolaire par restriction hydrique et pour les deux autres groupes, alternativement : une isovolémie hyperosmolaire par administration de NaCl 2%, une hypervolémie hypo osmolaire par administration de desmopressine et, en tant que contrôle, une isovolémie iso-osmolaire (apport volémique et osmolaires normaux). La copeptine avait alors le même modèle de variation que l'osmolarité.[95]

La corrélation entre les taux d'ADH et la copeptine a été bien établie. Tout d'abord chez des sujets sains puis en 2006, en pathologie, chez des patients en soins (ratio de 0,78 $p<0,000$). De plus la variation de l'osmolarité est mieux reflétée par la copeptine que par l'ADH.[96,97]

b. Place de la copeptine en clinique : revue de la littérature actuelle

i. Copeptine comme marqueur de stress dans en situation aigue

Le rôle de la copeptine comme marqueur de stress a été retrouvé dans les pathologies aigues grave comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et hemorragique, le sepsis et les infections respiratoires basses. La réponse hormonale au stress est induite par des circuits cérébraux aboutissant au relargage de CRH (corticotropin releasing hormone) qui induit celui d'ACTH (adrenocorticotropic hormone) au niveau pituitaire antérieur et donc au final permet la secretion de cortisol. La sécrétion d'ADH est également stimulée par la réponse au stress et cette hormone participe à la potentialisation de l'action de la CRH. La copeptine pourrait même mieux refléter le stress au le cortisol.[98]

ii. Copeptine et HSA

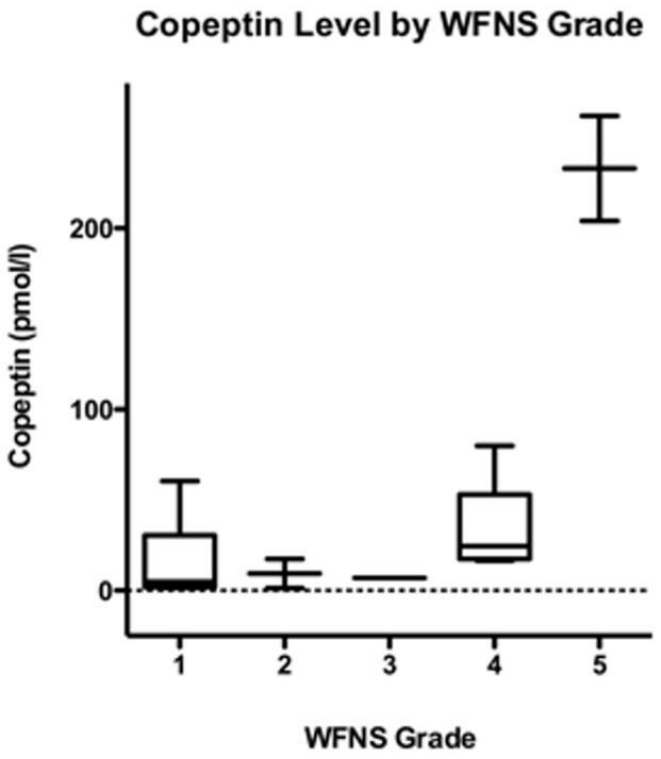
1. La copeptine comme marqueur de sévérité et pronostic de l'HSA

Actuellement trois échelles cliniques sont utilisées pour évaluer la gravité d'une HSA : le score de Glasgow, le score WFNS et le score de Fisher (score radiologique). La sévérité de l'HSA, définie par un score de Glasgow inférieur à 12 et/ou un grade 4 ou 5 sur l'échelle WFNS, est associée à un mauvais pronostic. Ces scores reposent sur une évaluation clinique du patient et peuvent être limité par la présence de facteurs confondant initiaux comme une crise épileptique. Il n'existe pas à ce jour de marqueur biologique performant pour l'évaluation de la sévérité de l'HSA en pratique courante.

En 2011, Zhu et al montrent sur une étude de 303 patients l'intérêt du taux de copeptine à l'admission comme marqueur prédictif indépendant de la mortalité

et d'un mauvais pronostique fonctionnel à un an ainsi que de la survenue d'un vasospasme. Néanmoins en analyse multivarié sa performance n'est pas meilleure que le score WFNS et le score de Fisher. [21]

En 2013, Fung et al mettent en évidence sur 18 patients, une augmentation significative des taux de copeptine pour des scores WFNS plus sévères.[99]



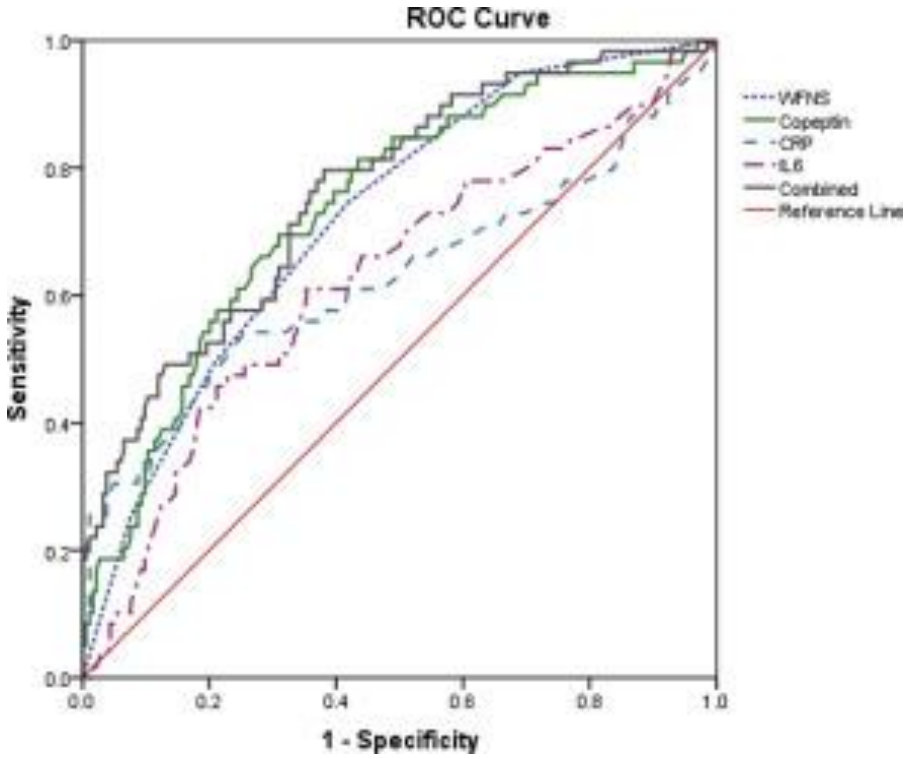
Fung, PLOS ONE, 2013

Figure 6 : Taux de copeptine à l'admission en fonction du grade WFNS

En 2017, Zheng et al comparent l'aptitude pronostique pour la survenue de vasospasme et d'un mauvais pronostique fonctionnel à 6 mois de la copeptine et de différents marqueurs neuronaux (MBP, GFAP, protéine S100B, NSE, pNF-H, protéine tau et UCH-L1). La copeptine montre alors de meilleurs résultats.[100]

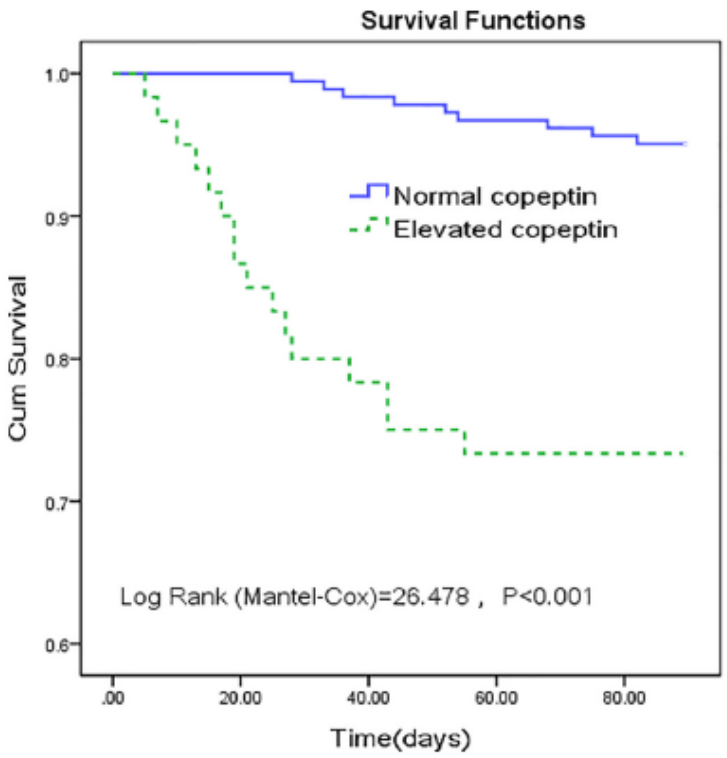
En 2019, Zuo et al confirment ces résultats sur une étude de 249 patients. Les résultats sont en faveur d'une bonne corrélation entre le taux de copeptine et

un mauvais résultat fonctionnel à 3 mois. Avec un cut off à 24 pmol/L la sensibilité est de 70,5% et la spécificité de 69,6%. L'analyse de la courbe ROC retrouve des résultats du même ordre que ceux du score WFNS et une amélioration des résultats pour un modèle combiné comprenant la copeptine et le score WFNS. Le taux de copeptine est également significativement associé à la mortalité à 3mois.[101]



Zuo, Journal of Neuroimmunology, 2019

Figure 7 : Courbe ROC évaluant la sensibilité et la spécificité de la copeptine et d'autre marqueurs ainsi qu'une combinaison de la copeptine et du WFNS pour l'évolution vers un mauvais pronostique neurologique



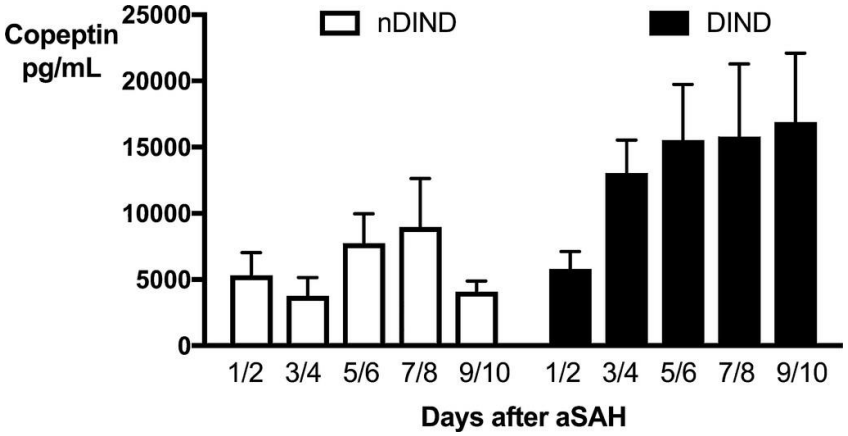
Zuo, Journal of Neuroimmunology, 2019

Figure 8 : Courbe de survie de Kaplan Meyer en fonction du taux de copeptine à l'admission

2. Copeptine et vasospasme

Plusieurs équipes ont mis en évidence la relation entre un taux de copeptine élevé à l'admission et la survenue d'un vasospasme.[102]

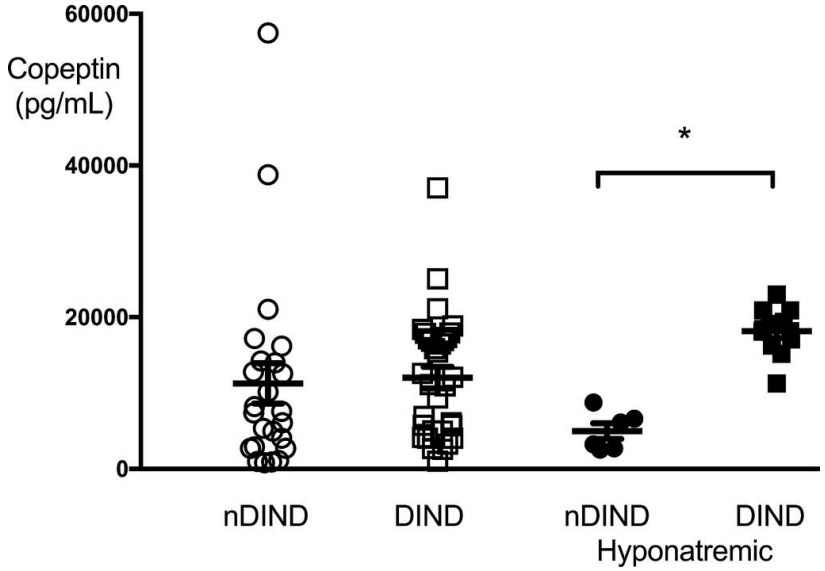
En 2018 Fernandez étudie la relation entre l'évolution du taux de copeptine dans le LCR, l'apparition d'une ischémie cérébrale retardée et d'une hyponatrémie au cours de l'HSA sur 19 patients. Chez les patients ne présentant pas d'ischémie cérébrale retardée la copeptine augmente légèrement puis décroit à partir du 4eme jour tandis que chez les patients présentant une ischémie cérébrale retardée elle augmente à partir du 6eme jour.



Fernandez, Journal of Neurosurgery, 2018

Figure 9 : Evolution des taux de copeptine selon la présence d'une ischémie cérébrale retardée. nDIND : non Delayed ischemic neurological deficit, DIND : Delayed ischemic neurological deficit

Les taux de copeptine sont significativement plus élevés chez les patients présentant une hyponatrémie et une ischémie cérébrale retardée que chez ceux présentant une hyponatrémie sans cette ischémie. L'auteur se basait sur l'hypothèse d'une relation directe de l'ADH sur la survenue d'une ischémie cérébrale retardée par un mécanisme de vasoconstriction médié par les récepteurs V1a de l'ADH et pas seulement par l'apparition d'une hyponatrémie.[103]



Fernandez, Journal of Neurosurgery, 2018

Figure 10 : Comparaison des taux de copeptine chez les patients présentant une ischémie cérébrale retardé ou non selon la présence d'une hyponatrémie. nDIND : non Delayed ischemic neurological deficit, DIND : Delayed ischemic neurological deficit, * p<0,05

iii. Copeptine et dysnatrémie

1. Copeptine et diabète insipide

Trois pathologies sont impliquées au cours du syndrome polyuro polydipsique : le diabète insipide (complet ou non), le diabète insipide néphrogénique et la polydipsie primaire. Leur mécanisme physiopathologique est lié à l'ADH. Le diabète insipide d'origine central est dû à un déficit central en ADH par atteinte de l'axe pituitaire, tandis que le diabète insipide néphrogénique est dû à l'altération de la capacité de dilution du rein par atteinte du récepteur de l'ADH dans les formes génétiques ou par atteinte fonctionnelle du néphron. L'ADH est alors très élevé. Dans le cadre de la potomanie, la réponse de l'ADH est adaptée et elle est donc diminuée.

Le diagnostic étiologique repose sur le test de restriction hydrique indirecte (indirect car les variations de l'ADH sont estimées à partir des variations de l'osmolarité) qui en fonction de la capacité de dilution des urines du rein permet de différencier un diabète insipide d'origine central, néphrogénique ou d'une polydipsie primaire par trouble de la soif. Ce test date de 1970 et a été déterminé rétrospectivement sur une faible population de 36 patients sans jamais avoir été validé prospectivement et a de nombreuses limites. Des études récentes, dans l'objectif d'améliorer ce test ont montré qu'il n'avait qu'une efficacité partielle, de l'ordre de 70%.[104]

En 1976, après le développement d'un test radio-immunologique permettant d'améliorer le dosage de l'ADH, Robertson intègre l'ADH au test de restriction hydrique pour en améliorer la sensibilité mais son application en pratique courante ne sera pas possible, l'amélioration du dosage ne permettant pas de s'affranchir des limites biologiques de l'ADH (courte durée de vie…).[105,106]

En 2011, Fenske, devant l'apparition de la copeptine comme marqueur de substitution de l'ADH, compare l'association de l'ADH à celle de la copeptine au test de restriction hydrique au cours d'une étude de 50 patients et retrouve des performance diagnostiques modérées pour le test de restriction hydrique, similaires à celles de la littérature, sans amélioration par la mesure de l'ADH. En revanche les performances diagnostiques de le copeptine sont bien meilleure, ce qui permet de déterminer un seuil de 20 pmol/L pour la copeptine basale discriminant le diabète insipide néphrogénique du diabète insipide central et de la polydipsie primaire. L'analyse de la courbe ROC de la copeptine montre que pour une valeur de supérieure à 5,0 pmol/L, la spécificité est de 81% et la sensibilité de 96% pour le diagnostic de polydipsie primaire.[107]

Pour différencier diabète insipide central et polydipsie primaire, Timper publie en 2015 une étude des taux de copeptine et d'ADH après un test de perfusion

salé hypertonique. Pour un taux de copeptine de 4,9 pmol/L, la spécificité est de 94.0% et la sensibilité de 94.4%.[108]

En 2018, Fenske compare les deux stratégies diagnostiques basées sur la mesure de la copeptine après un test de perfusion de sérum salé hypertonique ou un test de restriction hydrique. Ces résultats sont ensuite confrontés au diagnostic étiologique final déterminé à 3 mois par l'évolution clinique, la réponse au traitement et le test de restriction hydrique standard en aveugle des résultats mesurés par la copeptine. La capacité discriminative de la copeptine était significativement meilleure après le test de perfusion salé qu'après celui de restriction hydrique avec une précision diagnostique de 96,5% (IC 95% 92,1-98,6) p<0,001 entre le diabète insipide et la polydipsie primaire.[29]

En 2019, Wintzeler propose un test par dosage de la copeptine après stimulation par arginine. L'effet de l'arginine sur l'antéhypophyse est bien connu et utilisé en clinique pour stimuler la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance et des données suggèrent un effet sur la post hypophyse. Pour une valeur de 3,8 pmol/L à 60 min après administration d'arginine la précision diagnostique de la copeptine est de 93% (IC 95% 86-97) entre le diabète insipide et la polydipsie primaire.[109]

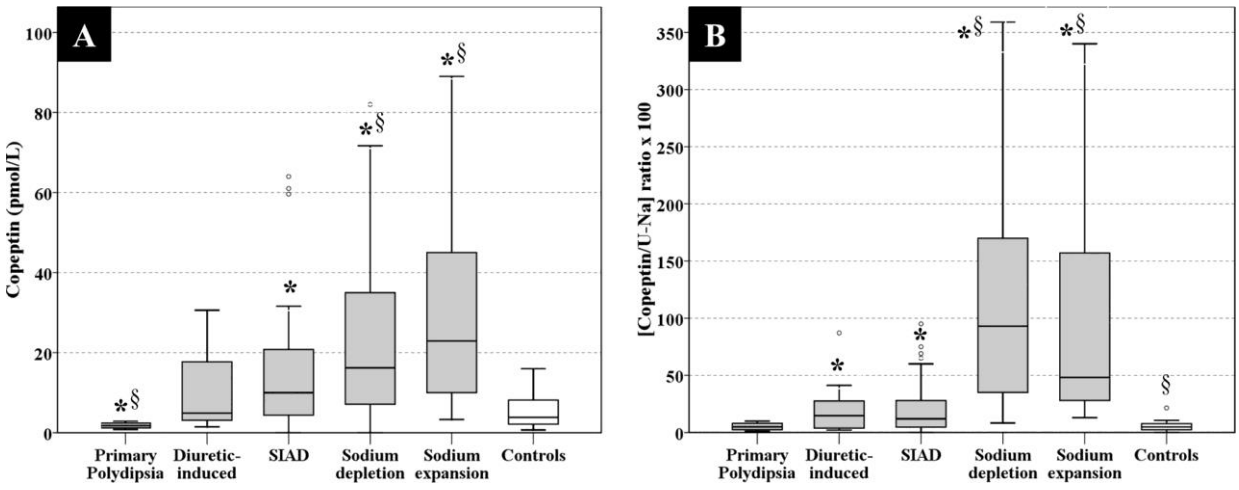
Devant ces résultats montrant la haute performance diagnostique de la copeptine, les auteurs suggèrent que la mesure de la copeptine devienne le test standard du diagnostic différentiel du diabète insipide.[110]

2. Copeptine dans le diagnostic différentiel d'une hyponatrémie hypo-osmolaire

Le diagnostic étiologique d'une hyponatrémie est fondamental pour adapter son traitement.

La sécrétion inappropriée d'ADH étant le mécanisme le plus fréquente au cours d'une hyponatrémies, son dosage et donc celui de la copeptine serait un marqueur intéressant pour le diagnostic étiologique de l'hyponatrémie. L'intérêt serait particulièrement marqué dans le cas d'une hyponatrémie associée à une atteinte neurologique centrale. Les deux étiologies les plus courantes (SIADH et CSWS) ont les mêmes caractéristiques biologiques mais deux mécanisme physiopathologique différent avec des traitements différents. L'ADH étant impliqué dans le SIADH, une stratégie diagnostique basée sur la copeptine serait très intéressante.

En 2009 Fenske montre au cours d'une étude sur 106 patients hyponatrémique une grande variabilité du taux de copeptine mais suggère que le ratio entre la copeptine plasmatique et le sodium urinaire pourrait aider à distinguer un SIADH d'une autre cause d'hyponatrémie. Pour un ratio $P_{copeptine}/U_{natrémie}*100 < 30$ pmol/mol la sensibilité est de 85% et la spécificité de 87%.



Fenske, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009

Figure 11 : Comparaison des taux de copeptine (A) et du ratio $P_{copeptine}/U_{natrémie}$ (B) en fonction de l'étiologie de l'hyponatrémie. * p<0,05 comparé au groupe contrôle, § p<0,05 comparé au groupe SIADH

Nigro et al publient en 2011 une analyse de 3 cohortes prospectives de patients hospitalisés pour une infection pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral. La copeptine était mesurée chez les patients hyponatrémiques et comparée à l'état volémique et à l'étiologie de l'hyponatrémie. Les résultats retrouvent des taux de copeptine plus bas chez les patients hypovolémiques comparés à ceux hypervolémique. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée selon l'étiologie de l'hyponatrémie. Les auteurs suggèrent que le stimulus non osmotique lié au stress dans le cas d'une pathologie aigue grave pourrait être un facteur confondant majeur et annuler le stimulus osmotique.[111]

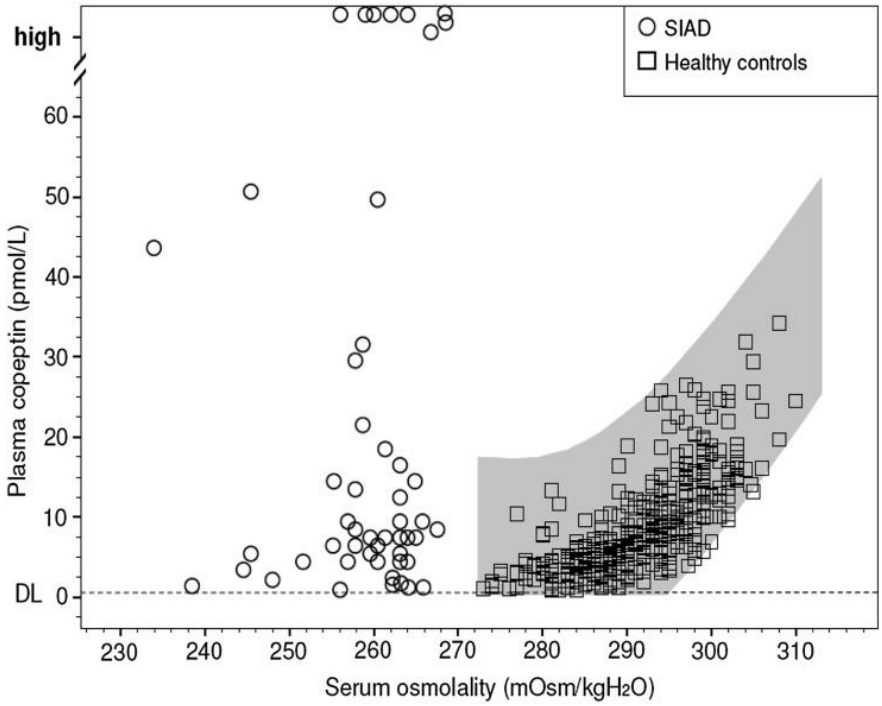
En 2017, le même groupe publie une nouvelle étude sur 298 patients présentant à l'admission une hyponatrémie profonde (<125 mmol/L). La performance diagnostique de la copeptine est comparée à d'autres marqueurs biologiques (sodium urinaire, osmolalité urinaire, FE_{Na}, $FE_{ac\ urique}$, $FE_{urée}$). Si un taux de copeptine inférieur à 3,9 pmol/L identifie une polydipsie primaire, un taux supérieur à 84 pmol/L une hyponatrémie hypovolémique, la copeptine et le ratio copeptine/sodium urinaire ont des performances très limitées dans le diagnostic d'une hyponatrémie hypo osmolaire.[112]

3. Copeptine et SIADH

Si la grande hétérogénéité des niveaux de copeptine au cours d'une hyponatrémie rend son interprétation difficile dans le diagnostic étiologique d'une hyponatrémie, son utilisation au cours du SIADH permet d'approfondir les connaissances actuelles sur sa physiopathologie.

En effet depuis 1980, quatre types de SIADH sont décrit en fonction de l'osmorégulation de l'ADH.

En 2014, Fenske reprends cette classification en utilisant la variation de la copeptine au cours d'un test de perfusion salé hypertonique chez 50 patients présentant un SIADH.



Fenske, Journal of the American Society of Nephrology, 2014

Figure 12 : Comparaison de la réponse de la copeptine à une stimulation osmotique par sérum salé hypertonique chez des patients présentant un SIADH et un groupe contrôle

Elle retrouve chez 10% des patients des taux de copeptine élevés indépendants de l'osmolalité plasmatique, chez 14 % des patients des taux de copeptine qui augmentent avec l'osmolalité mais à un des seuils anormalement bas, chez 44% des patients des taux de copeptine normaux mais indépendant de l'osmolalité et chez 12% des patients un absence de copeptine indépendamment de l'osmolalité. A cette description correspondant à celle de 1980 de Zerbe[28], Fenske ajoute une cinquième catégorie comprenant 20% des patients

caractérisée par une diminution de la copeptine au cours de l'augmentation de l'osmolalité.[113]

Alors que la classification à partir de l'ADH ne permettait pas son utilisation en pratique courante, la copeptine pourrait permettre d'affiner le diagnostic de SIADH et surtout d'adapter la thérapeutique.

Toutefois cette classification est indépendante de l'étiologie du SIADH. Dans le cadre du cancer provoquant un SIADH au cours du syndrome paranéoplasique avec sécrétion de petide like ADH comme les tumeurs pulmonaires à petites cellule, on pourrait s'attendre à un type A. Or ce type de cancer est retrouvé dans les différents groupe de SIADH, résultat confirmé par Wintzler. La copeptine ne semble pas être un marqueur de l'étiologie du SIADH.

iv. Copeptine et cardiologie

1. Embolie pulmonaire

Après plusieurs études de cohorte soulignant l'intérêt de la copeptine pour la stratification du risque de mortalité ou d'évènement grave des patients présentant une embolie pulmonaire, la société européenne de cardiologie l'a cité avec les marqueurs biologiques ayant un intérêt dans ses recommandations de 2019. Un dosage supérieur à 24 pmol/L est associé à une augmentation de la mortalité avec un OR de 5,4 (IC 95% 1,7-17,6). Le dosage de la copeptine ne fait toutefois pas parti des scores de stratification du risque, son rôle pour guider le traitement n'ayant pas encore été montré au cours d'étude prospective.

2. Infarctus du myocarde

L'intérêt de la copeptine au cours de l'IDM repose sur sa cinétique : dès l'apparition de la douleur thoracique qui accompagne l'infarctus, la copeptine

s'élève rapidement pour décroître dans les premières heures et rejoindre les concentrations physiologiques dans un délai de cinq jours. Son augmentation précède celle de la troponine.

L'utilisation de la copeptine comme marqueur précoce de l'infarctus du myocarde a été étudié à de nombreuses reprises depuis 2009 avec un intérêt tout particulier pour son association à la troponine. Une méta analyse de 2014 montre que si l'association de la copeptine et de la troponine C à l'amission améliorait la sensibilité du diagnostic d'IDM (de 87 à 96% p=0,003) la spécificité était très diminuée (de 84% à 56%, p<0,001). Pour l'association à la troponine C ultra-sensible les résultats étaient meilleurs suggérant une valeur prédictive négative suffisante pour exclure l'IDM dès l'admission, résultat nuancé par le faible nombre d'étude ayant dosé la Tc ultra-sensible.[114]

L'association de la copeptine à la troponine ultrasensible a été testée sur 18 services d'urgence et 1477 patients admis pour suspicion d'IDM et à risque modéré. La mortalité à 30 jour était comparé entre les patients ayant pu rentrer à domicile précocement grâce à une stratégie basée sur le dosage de ces deux biomarqueurs et les autres. Les résultats retrouvent une mortalité plus faible (0,1% contre 1,1%) dans le groupe sortie précoce mais la mortalité globale reste très faible dans cette étude : 0,7%.[115]

3. Copeptine et insuffisance cardiaque

L'association d'une augmentation de l'ADH est associée à un mauvais pronostique chez les patient atteint d'une insuffisance cardiaque chronique. Le rôle de la copeptine comme marqueur pronostic potentiel de l'insuffisance cardiaque a été confirmé. [94,98]

La valeur pronostic de la copeptine seule ou associée au NT pro BNP, comme marqueur prédictif de l'évolution vers le décès ou la défaillance cardiaque au

cours de l'IDM a également été testée et confirmée (OR 4,14 p<0,0005).[116] La copeptine est d'ailleurs référencée comme biomarqueur cardiaque par la National Academy of Clinical Biochemistry.

4. Autre application

La copeptine est actuellement un bon marqueur pronostique de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale au cours de la polykystose rénale. L'ADH joue un rôle au cours de la dégradation de la fonction rénale chez les patients atteints de polykystoses rénales autosomiques dominante par son action sur l'AMPc qui aggrave la formation de kystes.[117]

5. Protocole de l'étude NAT-URE

a. Objectif de la recherche et critères de jugement

i. Objectif principal

L'objectif principal est de montrer l'efficacité du traitement par urée dans la correction d'une hyponatrémie persistante malgré une prise en charge adéquate, au cours d'une HSA.

L'étude porte sur les patients admis en réanimation pour une HSA et présentant une hyponatrémie définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/L et une natriurèse élevée, supérieure à 250 mmol/L, malgré des apports sodés adaptés. Le traitement par urée sera comparé à un placebo en double aveugle. Dans les deux groupes, les apports sodés seront adaptés à la natrémie et la natriurèse des 24 heures.

ii. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la variation de la natrémie en mmol/L entre la natrémie à l'inclusion avant introduction du traitement (urée ou placebo) et celle mesurée le jour de l'arrêt du traitement.

iii. Objectifs secondaires

1. Comparer les apports sodés nécessaires pour corriger la natrémie
2. Étudier le mécanisme d'action de l'urée
3. Évaluer l'impact du traitement sur la durée de séjour
4. Évaluer l'impact du traitement sur le devenir neurologique
5. Évaluer les effets indésirables du traitement
6. Persistance de la correction de la natrémie à 48 heures de l'arrêt du traitement

iv. Critères de jugement secondaire

1. Mesure des apports sodés quotidiens dans chaque groupe
2. Taux plasmatiques quotidiens de copeptine dans chaque groupe pendant le traitement et à 2 jours de l'arrêt du traitement.
3. Durée de séjour en réanimation et/ou en unité de soins continus
4. Mesure du score de Rankin modifié à 3 mois
5. Prévalence des effets indésirables de l'urée (céphalées, troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhées…)
6. Variation de la natrémie mmol/L mesurée avant introduction du traitement et 48H après arrêt du traitement

b. Conception et méthodologie de la recherche

Cette recherche sera une étude médicamenteuse thérapeutique prospective, comparative, randomisée, en 2 bras parallèles, en double aveugle, monocentrique.

i. Critères d'éligibilité des sujets

1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de minimum 18 ans
- HSA non traumatique
- Hyponatrémie définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/L et une natriurèse élevée, supérieure à 250 mmol/L malgré des apports salés bien conduits

2. Critères de non inclusion

- Décompensation cardiaque sévère (FEVG < 30%)
- Cirrhose hépatique sévère (TP < 30%, ascite), insuffisance rénale sévère connue (DFG < 30mL/min/1.73m²)
- Urée sanguine > 25 mmol/L à l'état basal

- Osmothérapie et diurétiques au cours des dernières 48 heures
- Traitement en cours par corticoïdes systémiques
- Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP correspondant à l'ensemble des personnes protégées : femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale.
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale
- Hypersensibilité à l'un des composants de l'ergytonyl connue
- Contre-indications à l'ergytonyl : patients diabétiques traités

c. Traitements et procédures autorisées

La prise en charge du patient reste inchangée par rapport aux pratiques habituelles du service en dehors :

- de la prise du traitement à l'étude ou du placebo,
- des prélèvements sanguins et urinaires,
- d'un appel téléphonique à 3 mois pour le score neurologique de Rankin modifié.

La prise en charge habituelle des patients dans le service est décrite ci-dessous. Un objectif de pression artérielle moyenne (PAM) est défini pour chaque patient en fonction de la présence ou non d'un vasospasme du polygone de Willis sur l'imagerie, du contexte clinique, du délai depuis l'HSA, de l'évolution clinique du patient. Ce dernier est atteint par remplissage et vasopresseurs, selon les habitudes du service. Les apports hydro-sodés seront prescrits par le praticien en charge du patient. Celui-ci devra prendre en compte la balance hydro-sodée en calculant quotidiennement la natriurèse et en s'aidant de la variation de la natrémie tous les jours. Les traitements relatifs à la prise en charge d'un

vasospasme tels que la Nimodipine (calcium bloquant) et la Milrinone (inhibiteur des phosphodiestérases) sont autorisés. Leur date d'introduction et leur posologie seront colligées dans l'eCRF. La prise de corticoïde et/ou de diurétique sera interdite pendant les 7 premiers jours de l'étude.

d. Modalité de recrutement

Le recrutement sera réalisé parmi les patients admis en Réanimation Neuro Chirurgicale du CHU de Grenoble-Alpes pour une HSA. Selon l'hypothèse principale, le nombre nécessaire de patients à inclure est de 52 patients.

e. Traitements utilisés pour la recherche

i. Traitement à l'étude

Le traitement étudié est l'Urée, fournie par la pharmacie en contenant en plastique de 20 g sous forme de poudre pour solution buvable à diluer. La posologie sera de 1 g/kg/24 heures adaptée au poids idéal théorique arrondi selon des abaques (annexe 1), la dose journalière sera administrée en 2 à 3 prises par jour per os ou par sonde naso-gastrique. Une préparation extemporanée de l'urée sera réalisée dans le service selon la notice présente en annexe 9.

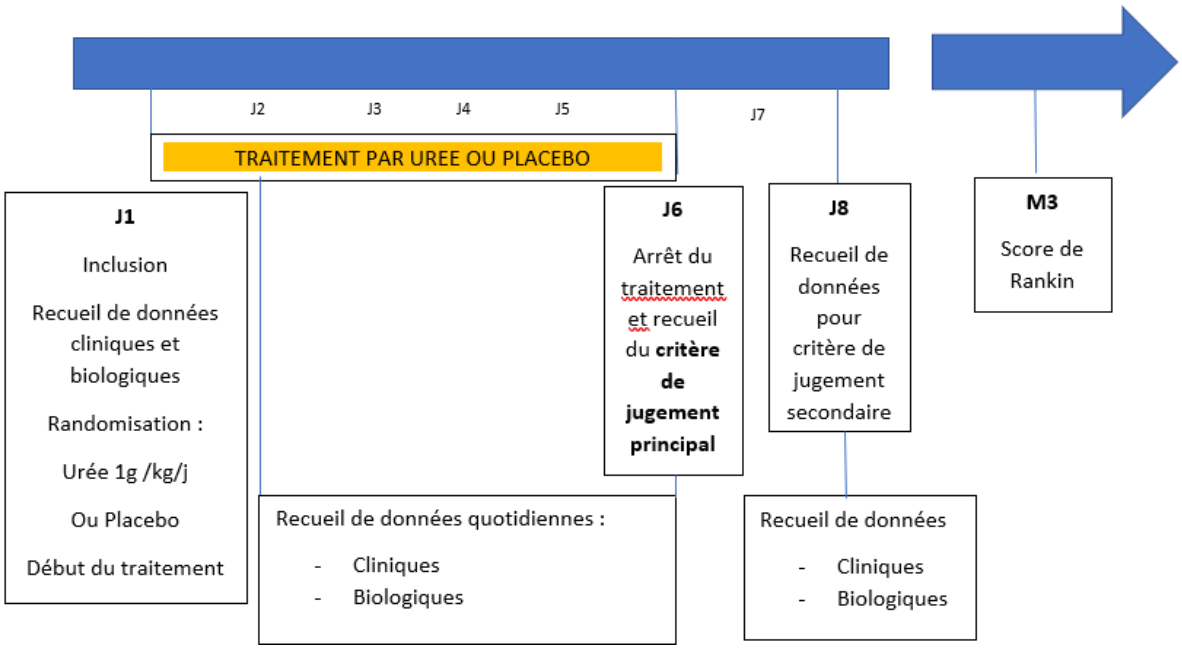
ii. Traitement placebo

Le placebo sera constitué d'ERGYTONYL ® (laboratoire Nutergia) sous forme de solution buvable, choisi pour son goût peu agréable. La dose et la fréquence d'administration seront adaptées au poids idéal théorique selon des abaques (annexe 1) afin de conserver les mêmes proportions que l'urée. L'administration se fera per os ou par sonde naso-gastrique.

Les lots de produits expérimentaux seront fabriqués et libérés par la pharmacotechnie du CHU Grenoble Alpes par campagne de fabrication en suivant le rythme des inclusions. Ils seront ensuite stockés à la PUI, secteur Essais Cliniques.

f. Déroulement de la recherche

i. Déroulement des visites liées à l'étude



Au cours de la recherche, toutes les visites se déroulent dans le service de Réanimation Neuro Chirurgicale, à l'exception de la visite de fin d'étude à 3 mois qui sera un entretien téléphonique.

Une attention particulière sera apportée au dosage de la natrémie le jour de l'arrêt du traitement (critère de jugement principal) et 48h après la fin du traitement Cette évaluation devra avoir lieu exactement à J7 (week-end et jours fériés compris). Seul le dosage de la copeptine est accepté à +/- 1 jour pour le dernier dosage (car il n'est pas réalisable les week-ends et jours fériés).

ii. Visite de sélection

Classiquement l'hyponatrémie n'est pas immédiate lors de l'admission en réanimation pour une HSA mais celle-ci survient en moyenne 7 jours après le saignement.[118] Lors de la visite de sélection, le médecin investigateur informe le sujet (ou la personne de confiance) et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du sujet dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine et vérifie les critères d'éligibilité. Un dosage de béta-hCG est prévu en début d'étude afin de vérifier l'absence de grossesse pour les femmes en âge de procréer. Après cette information, le sujet dispose d'un délai de réflexion.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au sujet.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- À la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, une copie de chaque formulaire de consentement est transmise au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Le consentement sera recueilli auprès du patient s'il est en état de consentir. Dans le cas contraire, le consentement sera recueilli auprès des proches. Dans ce cas, un consentement sera recherché ultérieurement, jusqu'à la fin du suivi, lorsque le patient sera apte à consentir.

Dans l'hypothèse selon laquelle une hyponatrémie est constatée en l'absence des proches du patient et que ce dernier est inapte à consentir à la recherche, une procédure d'inclusion en urgence est prévue (déclaration investigateur). Néanmoins, celle-ci ne dispense pas de recueillir le consentement des proches et/ou du patient dès que possible.

iii. Visite d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, les éléments suivants seront recueillis :

- Données démographiques : âge, sexe, poids, taille et IMC
- Données cliniques : date de rupture de l'anévrisme ou de l'HSA, date d'entrée en réanimation, examen clinique (Glasgow, WFNS), score de Fisher, examen neurologique (DTC), principaux antécédents, les caractéristiques de l'HSA non traumatique (type d'anévrisme, traitement), la présence de vasospasme, présence ou non de DVE
- Résultats biologiques et urinaires

La randomisation suivra immédiatement l'inclusion afin de démarrer le traitement au plus tôt.

Les visites de sélection et inclusion auront lieu le même jour.

iv. Visites de suivi

Les visites J1 à J6 et J8 sont identiques, et les paramètres suivants seront recueillis :

- Données cliniques : examen neurologique, diurèse sur 24 heures, traitements en cours (nimodipine, milrinone, DVE),
- La balance hydrosodée sur 24 heures : apports et pertes urinaires d'eau et de sodium
- Prélèvements sanguins et urinaires

L'introduction de Milrinone si diagnostique d'un vasospasme pendant les 7 jours d'observation ou à l'inclusion sera recueillie avec les données suivantes : jour d'introduction, dose et durée du traitement extrait du logiciel Reasic.

En cas de persistance d'une hyponatrémie au-delà de J8 après introduction du traitement à l'étude (urée ou placebo), c'est-à-dire après la date du recueil du critère de jugement principal, il sera possible d'introduire des corticoïdes (fludrocortisone ou autres). Ces traitements seront colligés.

Si durant le suivi du patient la natrémie dépasse 145 mmol/L, le traitement ne doit plus être administré.

v. Visite de fin d'étude à 3 mois

La visite de fin d'étude a lieu à 3 mois de l'inclusion.

Les données suivantes seront recueillies :

- Durée en jours de l'hospitalisation en réanimation et soins continus
- Évaluation du score de Rankin modifié (annexe 3) à 3 mois du début du traitement par entretien téléphonique réalisé par un personnel formé
- Contrôle de l'hémogramme
- Recueil des événements indésirables
- Traitements concomitants reçus pendant le séjour en RNC (nimodipine, milrinone, corticoïdes, fludrocortisone, DVE),

g. Variables mesurées

i. Paramètres cliniques

À l'inclusion :

- Age, sexe, poids, taille et IMC du patient

- Les caractéristiques de l'HSA non traumatique : anévrismale ou non anévrismale, localisation de l'anévrysme, type de stratégie de sécurisation de l'anévrisme,
- La présence éventuelle d'un vasospasme associé (symptômes, sévérité) et traitement (angioplastie, milrinone)
- DVE
- Principaux antécédents
- Score de Glasgow initial, grade WFNS et score de Fisher
- Date de rupture de l'anévrisme
- Date d'entrée en réanimation

Suivi quotidien (J0-J5 et J7) :

- Paramètres cliniques recueillis tous les jours :
- Pression artérielle (PAS, PAD, PAM)
- Fréquence cardiaque
- Température corporelle
- Diurèse sur 24 heures
- Apports hydriques et sodés sur 24hÉtat neurologique : conscient ou sous sédation (médicaments)
- État respiratoire : ventilation spontanée ou assistance respiratoire (type)
- Recueil des événements indésirables
- Calcul de :

  La fraction d'excrétion du sodium ($Fe_{Na} = U_{Na} * P_{créat} / P_{Na} * U_{créat}$)

  La fraction d'excrétion de l'urée ($Fe_{Urée} = U_{urée} * P_{créat} / P_{urée} * U_{créat}$)

  La fraction d'excrétion de l'acide urique ($Fe_{Ac\ Urique} = U_{urée} * P_{ac\ urique} / U_{ac\ urique} * P_{créat}$)

A 3 mois :

- Durée de séjour en réanimation/USC
- Complications non neurologiques pendant le séjour : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, infection urinaire…
- Score de Rankin modifié, recherche d'un infarctus cérébral post-HSA
- Traitements concomitants reçus pendant le séjour en RNC (nimodipine, milrinone, corticoides, fludrocortisone, DVE),
- Recueil des événements indésirables

ii. Paramètres paracliniques hors biologiques

De J1 à J6 et à J8, des doppler transcrâniens seront réalisés.

h. Paramètres biologiques

i. Grille des EBP nécessaire à la recherche

La grille ci-après reprend tous les examens de biologie et de pathologie (EBP) nécessaires à l'étude.

Elle s'articule en 2 parties : dans la première partie en blanc, les EBP sont réalisés en local dans le centre de l'étude et sont notés « PCS » lorsqu'ils sont réalisés dans la Prise en Charge de Soin ou noté « X » lorsqu'ils sont réalisés dans le cadre de la recherche. Dans la deuxième partie en gris, les EBP sont notés « RC » et sont réalisés à des fins de recherche en centralisé ou forment de collection d'échantillon issu du corps humain.

EBP REALISE EN LOCAL → Prise en Charge de Soin courant du patient (PCS) / lié à la recherche (X)									
	Échantillon à prélever	Selection/Inclusion = V1/J1	V2 J2	V3 J3	V4 J4	V5 J5	V6 J6	V7 J8	FDE=M3 Bilan en ville
NFS et plaquettes	Tube EDTA K2 (lavande) avec 3mL de sang	PCS						PCS	PCS[*b]
Biochimie plasmatique : Ionogramme complet (Na, K, Cl, protéines totales, bicarbonates), urée, créatinine et osmolarité sanguine	Tube Héparinate de lithium avec gel (vert pâle) avec 3mL de sang	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	
HCG plasmatique		PCS-RT[*a]							
NT-pro-BNP		PCS							
Cortisol plasmatique	Tube SST sec avec gel (jaune d'or) avec 3.5mL de sang	PCS							
Ionogramme urinaire simple (Na, K)	Diurèse des 24h en cantine ou Pot bleu env. 20mL d'urine Puis transfert de 6mL d'urine par l'IDE sur un tube urinaire sans additif (BEIGE)	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	PCS	
Urée, créatinine et osmolarité urinaire		X	X	X	X	X	X	X	
*a : Reflex testing dans le cadre du soin en réanimation, HCG plasmatique à doser si femme âge de procréer. *b : si le patient n'a pas de venue à l'hôpital dans le cadre de sa prise en charge, il fera son bilan de suivi à 3 mois à l'issu de l'appel téléphonique et les résultats seront envoyés à l'investigateur qui relèvera l'hémoglobine.									
Collection biologique et analyse à la fin d'étude [*1] **Examen spécifique réalisé dans le cadre du protocole de recherche (RC)**									
	Échantillon à prélever	Inclusion = V1/J0	V2 J1	V3 J2	V4 J3	V5 J4	V6 J5	V7 J7	FDE Suivi tél M3

Collection transitoire de sérum : Copeptine Et si possible : Apeline et ratio Copeptine/Apeline	Tube SST sec avec gel (jaune d'or, GRAND) avec 5mL de sang	RC	RC	RC	RC	RC	RC[*2]	RC[*2]	
*1 : Pour des raisons logistiques, la collection ne sera pas faite le weekend. *2 : Si le J5 est un dimanche, on fait le lundi / si le J7 est un dimanche on fait le lundi / si le J7 est un samedi, on fait le vendredi.									

Volume sanguin maximal SOIN + RECHERCHE (en mL)	15	8	8	8	8	8	15	3

i. Aspect data management et statistiques

i. Recueil et protection des données

Un cahier d'observation électronique (eCRF) sera créé pour l'étude. Le CRF électronique sera le logiciel de gestion ClinSight. Le(s) personne(s) responsables du remplissage du CRF devra/ devront être clairement identifié(s) dans le document de délégation de tâches. La collecte des données cliniques reposera sur une base de données cliniques, conforme aux données présentes dans le CRF. Cette base de données sera protégée par des codes d'accès personnalisés.

ii. Calcul du nombre de sujet nécessaire

L'hypothèse principale est basée sur une différence de 6 mmol/L entre la natrémie du jour d'inclusion et celle à 48 heures de l'arrêt du traitement par urée versus 2 mmol/l avec le placebo. Avec une puissance de 90%, un risque alpha de 5% en test bilatéral, et un écart type de 4 mmol/L, le nombre de sujets nécessaire est de 23 patients dans chaque groupe soit 46 patients au total. Pour tenir

compte des patients perdus de vus et des données manquantes sur le critère principal, un total de 52 patients sera nécessaire.

iii. Randomisation

La randomisation mise en place pour cette étude sera une randomisation centralisée sur l'individu, avant la première inclusion. L'étude étant monocentrique, la randomisation ne sera pas stratifiée. La liste de randomisation sera créée en utilisant des blocs de tailles aléatoires. Elle sera élaborée par un ingénieur statisticien de la cellule Data-Stat du Pr Jean-Luc Bosson. La liste de randomisation est conservée par le promoteur.

iv. Méthode et statistiques employés

Les analyses seront effectuées en intention de traiter. L'analyse du critère de jugement principal se fera par la mise en place d'une régression linéaire expliquant la natrémie mesurée à 48h par la natrémie à l'inclusion et le groupe de randomisation.

Les analyses mises en place pour les objectifs secondaires se feront par l'utilisation d'un Chi2 pour les variables catégorielles (ou test exact de Fisher si les hypothèses du Chi2 ne sont pas vérifiées), et un test de Student pour les variables continues pour lesquelles une distribution normale aura été validée graphiquement (un test de Mann-Whitney si la normalité de la distribution n'est pas confirmée).

Le seuil de significativité alpha retenu pour toutes les analyses est de 0.05.

Les analyses descriptives seront exprimées en moyennes et écart-type, ainsi qu'en médianes et interquartiles pour les variables continues, et en effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles.

Les analyses descriptives par groupes se feront de la même manière, avec la mise en place si nécessaire d'un Chi2 (ou test exact de Fisher) pour les variables catégorielles, et un test de Student (ou Mann Whitney si la distribution n'est pas normale) pour les variables continues.

Aucune analyse intermédiaire n'est programmée.

Pour le critère de jugement principal si les données manquantes représentent 5 à 15% de la base, une imputation multiple mise en place.

v. Etude exploratoire associée

Actuellement, des études mettent en avant l'intérêt du rapport copeptine / apeline sérique comme un marqueur fiable de la sécrétion de vasopressine.[119,120] L'apeline est une hormone qui inhibe l'action de l'AVP. Le rapport copeptine/apeline pourrait apparaître plus intéressant que le dosage de copeptine.

Le dosage de l'apeline n'est actuellement pas disponible. Le prélèvement de sérum utilisé pour la copeptine sera conservé jusqu'à la fin de l'étude et pourra être utilisé pour le dosage de l'apeline si technique de dosage disponible.

6. Calendrier prévisionnel de la recherche

- Début des inclusions : Juin 2020
- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée du traitement : 5 jours
- Durée de participation de chaque sujet : 3 mois
- Fin des inclusions : Juin 2022
- Durée totale de la recherche : 27 mois
- Fin de la recherche : Septembre 2022

L'évaluation de la durée d'inclusion basée sur les données du service de réanimation neurochirurgicale du CHU.

Entre juillet 2013 et octobre 2018, 553 patients ont été hospitalisés pour une HSA non traumatique sur le service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble, soit une moyenne de 107 patients par an. 186 patients ont présenté une hyponatrémie définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/L sur deux ionogrammes consécutifs. La prévalence de l'hyponatrémie est donc de 33,6%.

En se basant sur ces données, on peut donc estimer que 36 patients seraient incluables par an, soit une durée prévisible d'inclusion d'un an et demi. En prenant en compte les difficultés d'inclusion (notamment le week end), une durée d'inclusion de 2 ans semble adaptée.

7. Discussion

Une étude préalable, rétrospective et non publiée à ce jour réalisée sur le service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble a retrouvé une efficacité du traitement par urée à corriger l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés pour une HSA. Cet effet était comparable à celui décrit dans la littérature : la natrémie était corrigée et augmentait de 6 mmol/L au troisième jour du traitement. Les patients étaient traités indépendamment de l'étiologie de l'hyponatrémie (SIADH ou CSWS). Nous avons observé sur ce petit effectif que les patients n'ayant pas répondu à l'urée au troisième jour de traitement présentaient une augmentation de leur diurèse tandis que celle-ci se stabilisait chez les patients répondant au traitement. En raison du faible effectif nous n'avons pas pu caractériser plus précisément cette population.

A ce jour l'urée est recommandée en traitement du SIADH et doit être évitée au cours des hyponatrémies hypovolémiques afin de ne pas aggraver l'hypovolémie. Lors de la prise en charge en réanimation, la maintient d'une normovolémie est fondamental et les patients bénéficient d'une surveillance rapprochée et d'adaptations thérapeutiques fréquentes afin de contrôler la volémie. L'installation d'une hypovolémie délétère est donc peu probable.

L'hyponatrémie au cours d'une HSA a de nombreuses spécificités comparées à celle de la population générale : plus forte prévalence du CSWS, limitation des options thérapeutiques et lésion de la barrière hémato-encéphalique rendant les variations de la natrémie plus délétères. Très peu d'études sur l'urée se sont penchées en exclusivité sur les patients neurochirurgicaux. Les données seraient en faveur d'une efficacité de l'urée mais NAT-URE permettra de la prouver. De

plus NAT-URE pourrait nous permettre de définir plus précisément la population répondant à ce traitement et donc d'intégrer plus couramment l'urée à la prise en charge des patients.

L'intégration de la copeptine au schéma expérimental nous permettra d'étudier les variations de l'ADH au cours du traitement par urée et de rechercher des arguments en faveur d'un mécanisme d'action de l'urée lié à l'ADH.

Néanmoins de nombreux facteurs confondants seront à prendre en compte : l'augmentation de la copeptine liée à la réponse humorale au stress, à la sévérité de l'HSA, et celle liée à l'apparition d'un vasospasme ou d'une ischémie cérébrale retardée. Le groupe contrôle devrait permettre de s'affranchir de ce biais. D'autres complications pourraient modifier les variations de la copeptine : cardiopathie de stress initiale, pneumopathie liée au soin, sepsis…

Les données actuelles ne permettent pas d'utiliser la copeptine pour le diagnostique d'un SIADH devant la grande hétérogénéité des variations de l'ADH au cours de ce syndrome. Différencier un CSWS d'un SIADH grâce à la copeptine semble difficile devant les données de la littérature d'autant plus qu'il n'existe pas de données sur la copeptine et le CSWS.

Conclusion

L'hyponatrémie est une complication fréquente des Hémorragies Sous Arachnoïdienne (HSA), impactant le pronostic neurologique. Son traitement devrait s'adapter à son étiologie : syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique (SIADH) ou syndrome de perte de sel mais le diagnostic différentiel chez les patients de réanimation est difficile. La supplémentation sodée est utilisée en première intention mais elle est insuffisante au cours du SIADH. L'urée est efficace et à faible risque de complication dans le SIADH par son action diurétique osmotique et son rôle dans la réabsorption sodée. L'ADH joue un rôle fondamental dans l'homéostasie volémique et de la natrémie. La copeptine, son marqueur de substitution est un marqueur étiologique prometteur des hyponatrémies. Nous avons conçu une étude monocentrique en réanimation neurochirurgicale au Centre Hospitalier de Grenoble Alpes, prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle du traitement de l'urée contre placebo de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés pour une HSA. Nous étudierons la correction de la natrémie à la fin du traitement. La copeptine sera dosée au cours du traitement pour rechercher un effet relatif à la régulation de l'ADH. Selon notre hypothèse de départ, le nombre de sujet nécessaire est de 52. La prévalence de l'hyponatrémie dans le service est de 34% sur une moyenne de 107 patients hospitalisés par an pour une HSA. Soit une durée d'inclusion prévue de 2 ans. Cette étude pourra permettre d'intégrer le traitement par urée à la prise en charge de l'hyponatrémie au cours de l'HSA.

THÈSE SOUTENUE PAR : DACRE WRIGHT Anne-Gaëlle

TITRE : TRAITEMENT PAR UREE DE L'HYPONATREMIE AU COURS DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOIDIENNE : PROTOCOLE DE NAT-URE

CONCLUSION :

L'hyponatrémie est une complication fréquente des HémorraAZIgies Sous Arachnoïdienne (HSA), impactant le pronostic neurologique. Son traitement devrait s'adapter à son étiologie : syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique (SIADH) ou syndrome de perte de sel mais le diagnostic différentiel chez les patients de réanimation est difficile. La supplémentation sodée est utilisée en première intention mais elle est insuffisante au cours du SIADH. L'urée est efficace et à faible risque de complication dans le SIADH par son action diurétique osmotique et son rôle dans la réabsorption sodée. L'ADH joue un rôle fondamental dans l'homéostasie volémique et de la natrémie. La copeptine, son marqueur de substitution est un marqueur étiologique prometteur des hyponatrémies. Nous avons conçu une étude monocentrique en réanimation neurochirurgicale au Centre Hospitalier de Grenoble Alpes, prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle du traitement de l'urée contre placebo de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés pour une HSA. Nous étudierons la correction de la natrémie à la fin du traitement. La copeptine sera dosée au cours du traitement pour rechercher un effet relatif à la régulation de l'ADH. Selon notre hypothèse de départ, le nombre de sujet nécessaire est de 52. La prévalence de l'hyponatrémie dans le service est de 34% sur une moyenne de 107 patients hospitalisés par an pour une HSA. Soit une durée d'inclusion prévue de 2 ans. Cette étude pourra permettre d'intégrer le traitement par urée à la prise en charge de l'hyponatrémie au cours de l'HSA.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Jean-François PAYEN

Annexes

Annexe 1 :

Adaptation posologique de l'urée en fonction du poids

Poids (kg)	Dose totale (g/j)	Répartition journalière
40 - 59	40	20g matin et soir
60 - 79	60	20g matin, midi et soir
> 80 kg	80	40g matin, 20g midi et soir

Adaptation posologique du placebo en fonction du poids

Poids (kg)	Dose totale (g/j)	Répartition journalière
40 - 59	40	20 mL matin et soir
60 - 79	60	20 mL matin, midi et soir
> 80 kg	80	40 mL matin, 20 mL midi et soir

Annexe 2

Annexe 2 : Échelle de Rankin modifiée et score

0 : Aucun symptôme

1 : pas d'incapacité significative malgré les symptômes, capable de mener toutes ses obligations et activités habituelles

2 : incapacité légère, incapable de mener toutes activités antérieures mais capable de vaquer à ses occupations sans assistance. Peut rester seul à la maison au moins une semaine. Peut s'habiller, manger, bouger, aller aux toilettes préparer un repas simple, faire des courses. Pas de supervision.

3 : Invalidité modérée, a besoin de quelque aide mais capable de marcher seul avec ou sans canne. Peut s'habiller, faire sa toilette, manger seul. A besoin d'assistance pour repas simple, corvées ménagères, s'occuper de son argent, faire les courses, se déplacer.

4 : invalidité moyennement sévère, incapable de marcher sans aide et incapable de gérer ses besoins corporels sans assistance. A besoin d'assistance pour s'habiller, manger, se laver, aller aux toilettes. Peut rester seul quelques temps dans la journée mais aide tous les jours.

5 : invalidité sévère, rivé au lit, incontinent et nécessitant une surveillance et des soins de nursing permanents (jour +/- nuit).

Questions :

1. Avez-vous des symptômes ?
   - ☐ Non : mRs = 0
   - ☐ Oui : mRs ≥ 1
2. Pouvez-vous faire toutes vos activités antérieures ?
   - ☐ Oui : mRs = 1
   - ☐ Non : mRs ≥ 2
3. Êtes-vous indépendant des autres pour les activités de la vie quotidienne ?
   - ☐ Oui : mRs = 2
   - ☐ Non : mRs ≥ 3
4. Pouvez-vous marcher sans l'aide d'autres personnes ?
   - ☐ Oui : mRs = 3
   - ☐ Non : mRs ≥ 4
5. Pouvez-vous rester seul quelques temps dans la journée ?
   - ☐ Oui : mRs = 4
   - ☐ Non : mRs = 5

Score de Rankin modifié

Valeur	Symptomes
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptomes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Remerciements

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

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

A Monsieur le Professeur Rostaing, merci d'avoir accepté de juger mon travail, merci pour votre présence aujourd'hui.

Au docteur Boucheix, merci de m'avoir fait confiance, merci pour ta rigueur et ta patience et merci pour tout ce que tu m'as appris en réanimation neurochirurgicale. Merci d'avoir accepté de me soutenir !

Merci à toutes les ARC qui ont travaillé sur le projet de NAT-URE : Cyrielle Clape, Marina Garein, Anaïs Adolle et toutes les autres. Merci pour tout ce que vous avez réalisé pour cette étude et toute l'aide que vous m'avez apporté.

Merci à tout ceux et celles qui ont apporté leur pierre à la construction de ce projet : le Dr Claire Chapuis, le Pr Jean-Luc Bosson et Antoine Vilotitch, Pierre Audoin, Candice Trocmé et tout les autres. Merci pour le travail réalisé et celui qui reste à faire.

Merci à toute l’équipe du PAR et, au-delà, à celles des nombreux hôpitaux périphériques que j’ai fréquentés, merci pour tout ce que vous m’avez appris et qui me permettra, j’espère, d’être un bon médecin.

Merci à mes parents et ma famille, merci pour tout...merci pour l’éducation et les valeurs que vous m’avez transmises, votre confiance et votre amour.

Et surtout merci à Jean-Baptiste, mon mari, merci pour ton amour et ton soutient, merci de me pousser toujours plus loin, merci pour tout !

Références

1 Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)* 2018; **24**: 1623–1657.

2 Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE *et al.* Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; **76**: 588–597.

3 D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; **27**: 222–240.

4 Akcakaya MO, Aydoseli A, Aras Y, Sabanci PA, Barburoglu M, Alkir G *et al.* Clinical Course of Non-Traumatic Non-Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Single Institution Experience over 10 Years and Review of the Contemporary Literature. *Turk Neurosurg* 2017; **27**: 732–742.

5 Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology* 2014; **170**: G1–G47.

6 Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P *et al.* The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64**: 250–254.

7 Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2009; **12**: 347–351.

8 Qureshi AI, Suri MFK, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M *et al.* Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; **50**: 749–755; discussion 755-756.

9 Mapa B, Taylor BES, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES. Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2016; **85**: 305–314.

10 Benvenuti S, Deledda C, Luciani P, Modi G, Bossio A, Giuliani C *et al.* Low extracellular sodium causes neuronal distress independently of reduced osmolality in an experimental model of chronic hyponatremia. *Neuromolecular Med* 2013; **15**: 493–503.

11 Bales J, Cho S, Tran TK, Korab GA, Khandelwal N, Spiekerman CF *et al.* The Effect of Hyponatremia and Sodium Variability on Outcomes in Adults with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery* 2016; **96**: 340–349.

12 Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990; **27**: 106–108.

13 Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, Esche J, Kristof R, Klingmüller D *et al.* Hyponatremia After Spontaneous Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage—A Prospective Observational Study. *World Neurosurgery* 2019. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.210.

14 Hoffman H, Ziechmann R, Gould G, Chin LS. The Impact of Aneurysm Location on Incidence and Etiology of Hyponatremia Following Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2018; **110**: e621–e626.

15 Harrigan MR. Cerebral Salt Wasting Syndrome: A Review. *Neurosurgery* 1996; **38**: 152–160.

16 Betjes MGH. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2002; **13**: 9–14.

17 Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Aken HV, Horsthemke J *et al.* Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 1997; **349**: 245–249.

18 Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F *et al.* Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; **25**: 2198–2203.

19 Wijdick EFM, Vermeulen M, van Brummelen P, van Gijn J. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1988; **90**: 209–214.

20 Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH *et al.* Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; **20**: 1156–1161.

21 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* 2001; **95**: 420–424.

22 Porzio P, Halberthal M, Bohn D, Halperin ML. Treatment of acute hyponatremia: ensuring the excretion of a predictable amount of electrolyte-free water. *Crit Care Med* 2000; **28**: 1905–1910.

23 Singh S, Bohn D, Carlotti APCP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 2002; **30**: 2575–2579.

24 Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron* 1999; **82**: 100–109.

25 Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010; **21**: 339–352.

26 Decaux G. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH). *Seminars in Nephrology* 2009; **29**: 239–256.

27 Orban J-C, Ichai C. Hyponatrémies en réanimation. */data/traites/an/36-57421/* 2011.https://www.em-consulte.com/en/article/671482 (accessed 12 Feb2020).

28 Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annu Rev Med* 1980; **31**: 315–327.

29 Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J *et al.* A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med* 2018; **379**: 428–439.

30 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* 2014; **99**: 291–298.

31 Verbalis JG. Hyponatremia with intracranial disease: not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 59–62.

32 Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2009; **24**: 329–337.

33 Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia. *J Clin Med* 2014; **3**: 1373–1385.

34 Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining Fractional Urate Excretion Rates in Hyponatremic Conditions and Improved Methods to Distinguish Cerebral/Renal Salt Wasting From the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Front Med (Lausanne)* 2018; **5**: 319.

35 Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Application of established pathophysiologic processes brings greater clarity to diagnosis and treatment of hyponatremia. *World J Nephrol* 2017; **6**: 59–71.

36 Arieff AI, Gabbai R, Goldfine ID. Cerebral Salt-Wasting Syndrome: Diagnosis by Urine Sodium Excretion. *Am J Med Sci* 2017; **354**: 350–354.

37 Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**: 272–286.

38 Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hyponatremia in the neurocritical care patient: An approach based on current evidence. *Med Intensiva* 2015; **39**: 234–243.

39 Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; **3**: 61–73.

40 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* 1957; **23**: 529–542.

41 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* 1995; **99**: 348–355.

42 Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; **371**: 1624–1632.

43 Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J *et al.* A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; **86**: 761–771.

44 Kim Y, Lee N, Lee KE, Gwak HS. Risk factors for sodium overcorrection in non-hypovolemic hyponatremia patients treated with tolvaptan. *Eur J Clin Pharmacol* 2020. doi:10.1007/s00228-020-02848-6.

45 Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B *et al.* Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *American Journal of Kidney Diseases* 2018; **71**: 772–782.

46 Soupart A, Schroeder B, Decaux G. Treatment of hyponatraemia by urea decreases risks of brain complications in rats. Brain osmolyte contents analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; **22**: 1856–1863.

47 Der-Nigoghossian C, Lesch C, Berger K. Effectiveness and Tolerability of Conivaptan and Tolvaptan for the Treatment of Hyponatremia in Neurocritically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2017; **37**: 528–534.

48 Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, Alpers DH, Blais JD, Smotzer DM *et al.* Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Analysis of Clinical Trials Database. *Drug Saf* 2015; **38**: 1103–1113.

49 Muto S, Okada T, Yasuda M, Tsubouchi H, Nakajima K, Horie S. Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial. *Drug Healthc Patient Saf* 2017; **9**: 93–104.

50 Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurgery* 2018; **109**: 222–229.

51 Mistry AM, Mistry EA, Ganesh Kumar N, Froehler MT, Fusco MR, Chitale RV. Corticosteroids in the Management of Hyponatremia, Hypovolemia, and Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2016; **42**: 263–271.

52 Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G *et al.* Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1321–1328.

53 Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B *et al.* Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; **365**: 1957–1959.

54 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; : CD000196.

55 Decaux G. SIADH et traitement par vaptans. *Annales d'Endocrinologie* 2012; **73**: 130–134.

56 Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985; **17**: 137–140.

57 Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P *et al.* Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1844–1851; quiz 1852.

58 Rajajee V, Pandey AS, Williamson CA. Subarachnoid Hemorrhage and Therapy Formerly Known as 'Triple-H'-New Directions. *World Neurosurg* 2019; **127**: 500–501.

59 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* 2012; **43**: 1711–1737.

60 Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P *et al.* Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; **15**: 211–240.

61 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH *et al.* Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; **126**: S1-42.

62 Filippatos T, Elisaf M, Liamis G. Pharmacological management of hyponatremia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; **19**: 1337–1344.

63 Dóczi T, Szerdahelyi P, Gulya K, Kiss J. Brain water accumulation after the central administration of vasopressin. *Neurosurgery* 1982; **11**: 402–407.

64 Francoeur CL, Roh D, Schmidt JM, Mayer SA, Falo MC, Agarwal S *et al.* Desmopressin administration and rebleeding in subarachnoid hemorrhage: analysis of an observational prospective database. *J Neurosurg* 2018; : 1–7.

65 Sterns RH. Adverse Consequences of Overly-Rapid Correction of Hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; **52**: 130–142.

66 Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**: 1444–1458.

67 Walser M, Bodenlos LJ. UREA METABOLISM IN MAN*. *J Clin Invest* 1959; **38**: 1617–1626.

68 Rondon-Berrios H. Urea for Chronic Hyponatremia. *Blood Purif* 2019; : 1–7.

69 Sands JM, Layton HE. The Physiology of Urinary Concentration: an Update. *Semin Nephrol* 2009; **29**: 178–195.

70 Hewlett AW, Gilbert QO, Wickett AD. THE TOXIC EFFECTS OF UREA ON NORMAL INDIVIDUALS. *Arch Intern Med (Chic)* 1916; **XVIII**: 636–651.

71 Crawford H, McINTOSH JF. THE USE OF UREA AS A DIURETIC IN ADVANCED HEART FAILURE. *Arch Intern Med (Chic)* 1925; **36**: 530–541.

72 Papp C, Smith KS. Urea, the Forgotten Diuretic. *BMJ* 1957; **2**: 906–911.

73 Smythe L, Smythe G, Settlage P. The Effect of Intravenous Urea on Cerebrospinal Fluid Pressure in Monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 1950; **9**: 438–442.

74 Rocque BG. Manucher Javid, urea, and the rise of osmotic therapy for intracranial pressure. *Neurosurgery* 2012; **70**: 1049–1054; discussion 1054.

75 Javid M. Urea; new use of an old agent; reduction of intracranial and intraocular pressure. *Surg Clin North Am* 1958; **38**: 907–928.

76 Otvos B, Kshettry VR, Benzel EC. The history of urea as a hyperosmolar agent to decrease brain swelling. *Neurosurg Focus* 2014; **36**: E3.

77 Decaux G, Brimioulle S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med* 1980; **69**: 99–106.

78 Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone with Furosemide. *New England Journal of Medicine* 1981; **304**: 329–330.

79 Decaux G, Unger J, Brimioulle S, Mockel J. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA* 1982; **247**: 471–474.

80 Reeder RF, Harbaugh RE. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *Journal of Neurosurgery* 1989; **70**: 201–206.

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

82 Coussement J, Danguy C, Zouaoui-Boudjeltia K, Defrance P, Bankir L, Biston P *et al.* Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea in critically ill patients. *Am J Nephrol* 2012; **35**: 265–270.

83 Pierrakos C, Taccone F, Decaux G, Vincent J-L, Brimioulle S. Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: a single-center experience. *Annals of Intensive Care* 2012; **2**: 13.

84 Annoni F, Fontana V, Brimioulle S, Creteur J, Vincent J-L, Taccone FS. Early Effects of Enteral Urea on Intracranial Pressure in Patients With Acute Brain Injury and Hyponatremia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; **29**: 400–405.

85 Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, Ray EC, Bender FH, Kleyman TR *et al.* Urea for the Treatment of Hyponatremia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018; : CJN.04020318.

86 Nervo A, D'Angelo V, Rosso D, Castellana E, Cattel F, Arvat E *et al.* Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; **90**: 842–848.

87 Lockett J, Berkman KE, Dimeski G, Russell AW, Inder WJ. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; **90**: 630–636.

88 Decaux G, Gankam Kengne F, Couturier B, Musch W, Soupart A, Vandergheynst F. Mild water restriction with or without urea for the longterm treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Can urine osmolality help the choice? *European Journal of Internal Medicine* 2018; **48**: 89–93.

89 Cauchie P, Vincken W, Decaux G. Urea treatment for water retention in hyponatremic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1987; **17**: 102–104.

90 Decaux G, Mols P, Cauchie P, Flamion B, Delwiche F. Treatment of hyponatremic cirrhosis with ascites resistant to diuretics by urea. *Nephron* 1986; **44**: 337–343.

91 Javid M, Anderson J. The effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys before and after bilateral nephrectomy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1959; **53**: 484–489.

92 Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia? *Kidney International* 2015; **87**: 268–270.

93 Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1316–1325.

94 Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2008; **19**: 43–49.

95 Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U *et al.* Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3973–3978.

96 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clinical Chemistry* 2006; **52**: 112–119.

97 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* 2011; **96**: 1046–1052.

98 Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Medical Weekly* 2010; **140**. doi:10.4414/smw.2010.13101.

99 Fung C, Marchis GMD, Katan M, Seiler M, Arnold M, Gralla J *et al.* Copeptin as a Marker for Severity and Prognosis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PLOS ONE* 2013; **8**: e53191.

100 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* 2017; **475**: 64–69.

101 Zuo Z, Ji X. Prognostic value of copeptin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimmunol* 2019; **330**: 116–122.

102 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**: R288.

103 Fernandez SJ, Barakat I, Ziogas J, Frugier T, Stylli SS, Laidlaw JD *et al.* Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2018; : 1–7.

104 Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2018; **48**: 244–253.

105 Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973; **52**: 2340–2352.

106 Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med* 1981; **305**: 1539–1546.

107 Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J *et al.* Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1506–1515.

108 Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J *et al.* Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 2268–2274.

109 Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B *et al.* Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet* 2019; **394**: 587–595.

110 Christ-Crain M, Fenske WK. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. *J Endocrinol Invest* 2020; **43**: 21–30.

111 Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the Differential Diagnosis of Hyponatremia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; **94**: 123–129.

112 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)* 2017; **86**: 456–462.

113 Fenske WK, Christ-Crain M, Hörning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M *et al.* A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**: 2376–2383.

114 Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C *et al.* Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; **3**: 18–27.

115 Giannitsis E, Clifford P, Slagman A, Ruedelstein R, Liebetrau C, Hamm C *et al.* Multicentre cross-sectional observational registry to monitor the safety of early discharge after rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin: the Pro-Core registry. *BMJ Open* 2019; **9**: e028311.

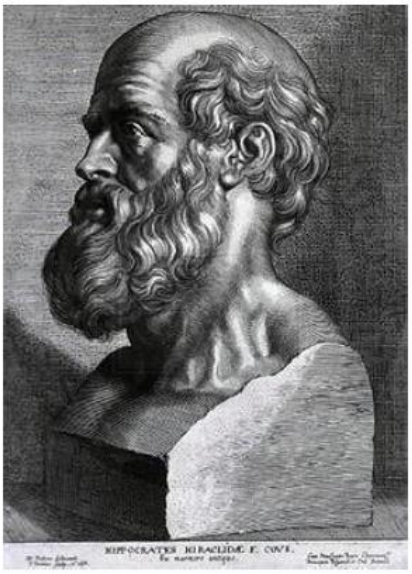
116 Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG *et al.* C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; **115**: 2103–2110.

117 Bankir L, Bichet DG. What can copeptin tell us in patients with autosomal dominant polycystic disease? *Kidney Int* 2019; **96**: 19–22.

118 Hall A, O'Kane R. The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery* 2018; **109**: 381–392.

119 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* 2013; **98**: 2084–2089.

120 Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, Iturrioz X, Llorens-Cortes C. Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front Endocrinol* 2017; **8**. doi:10.3389/fendo.2017.00120.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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