



Les médicaments de l'hyponatrémie

Pr Marie ESSIG

© 2016 Pr Marie ESSIG

Mr F, 70 ans, Hyponatrémie à 130mM

Antécédents:

- BAV syncopal en janvier 2014 ayant conduit à une hospitalisation en réanimation. Pose d'un pacemaker, sans problème particuliers depuis.
- Tabac: 40 PA. remplacement par cigarette électronique depuis 18 mois.

Apports liquidiens: 4 tasses de café soit environ 400mL vin. 600 mL. Apports protidiques normaux

Pas de fatigue mais diminution de l'appétit depuis quelques mois.

Fonction rénale normale (créatinine pl: 51 μ M, DFGe: 145mL/min/1.73m²)

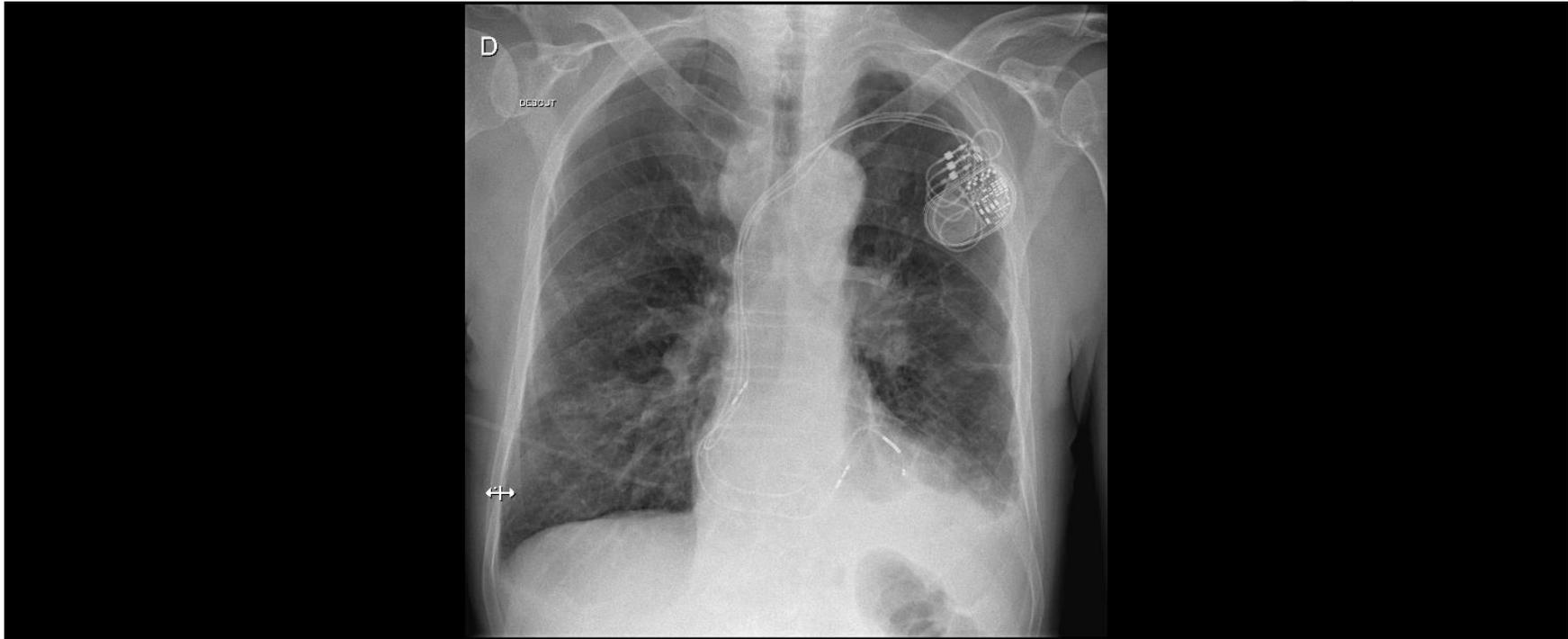
Clinique: poids stable, pas d'OMI, PA correcte. pas d'hypotension

- BDC réguliers, pas de souffle, Auscultation pulmonaire normale, Palpation abdominale normale, pas d'adénopathies cervicales, Palpation thyroïdienne normale

- Examens complémentaires?
- Hypothèses diagnostiques ?
- Quel traitement ?

Consultation N°2

- Restriction hydrique à 1L bien suivie d'après le patient
- Biologie: persistance d'une hyponatrémie à 131mM. Hypouricémie à 179 μ M. pas d'insuffisance thyroïdienne ou surrénale (TSH: 0.89 μ UI/mL, cortisol: 568 nM). Pas de dyscalcémie. Albuminémie correcte (44g/L)
- Autres examens ?
- Autres traitements ?



Monsieur J, 62 ans,

- Diabète sucré de type 2 insulino-réquerant évoluant depuis l'âge de 30 ans, compliqué d'une néphropathie diabétique et d'une rétinopathie diabétique.
- HTA.
- AVC en 2012 avec aphasie transitoire sans séquelle (IRM normale).
- Cardiomyopathie hypertrophique avec une FEVG à 70 % en février 2015.
- AOMI.
- BPCO post-tabagique.

- Biologie: Insuffisance rénale avancée (créatinine: 228 μ M) avec un syndrome néphrotique important (P/C: 685mg/mmol, albuminémie: 24g/L). hyponatrémie profonde (124mM). Anémie à 8.7g/dL déjà présente sur le bilan du 16/03.

- Clinique: OMI volumineux avec aussi une infiltration des membres supérieurs
- HTA non contrôlée
- BDC réguliers, pas de souffle
- Auscultation pulmonaire normale

- Hypothèses diagnostiques ?
- Quel traitement ?

Monsieur D 45 ans

Adressé pour insuffisance rénale (créatinine pl: 190 μ M, DFGe : 35,6 mL/min/1,73m²). Il y a 5 ans, la créatinine plasmatique était à 113 μ M

Antécédents principaux:

Hépatite C chronique traitée il y a 5 ans par interféron,
HTA connue depuis cette époque, actuellement traitée par Bisoprolol
AVP il y a 30 ans compliqué d'une infection nosocomiale à Staphylocoque.

Consomme régulièrement du tabac (30 PA), de la marijuana et de l'Alcool (2 verres/J).

Son poids est de 73kg pour une taille de 180cm.

PA, 156/109 mmHg. pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Son examen clinique est normal par ailleurs.

A la bandelette urinaire: il existe 3+ de protéinurie et d'hématurie.

- 1 : Examens complémentaires pour préciser la nature de l'insuffisance rénale ?
- 2 : Hypothèses sur la nature de l'atteinte rénale ?
- 3 : Principes de charge ?

Trois mois plus tard, le patient a été récemment vu par la diététicienne qui rapporte une alimentation riche en glucide simple (pâtisserie et soda ~1L/J), avec une consommation de lait d'~1L/J, et des apports hydriques importants.

Le bilan biologique de surveillance montre les éléments suivants : Créatinine pl : 223 μ M (DFGe : 29,4 mL/min/1,73m²), Na : 127mmol/L, K : 5,8mmol/L, HCO₃ : 17 mmol/L, Hb : 9,4g/dL, Ca : 2,17mmol/L, Phosphore : 1,14 mmol/L, PTH, 134 pg/mL [10-55], 25 (OH) : 14 ng/mL [40-100], ferritine ng/mL [20-200] : 25ProtU/créatU : 1,3g/g, NaU : 35 mmol/L.

Son traitement est le suivant : CoTareg : 160/12,5mg : 1cp/J, Amlodipine : 10mg/J.

Le patient vous appelle quelques jours plus tard car il est nauséux et a une instabilité à la marche.

- 4 : Hypothèse diagnostique ?
- 5 : Quel traitement ?

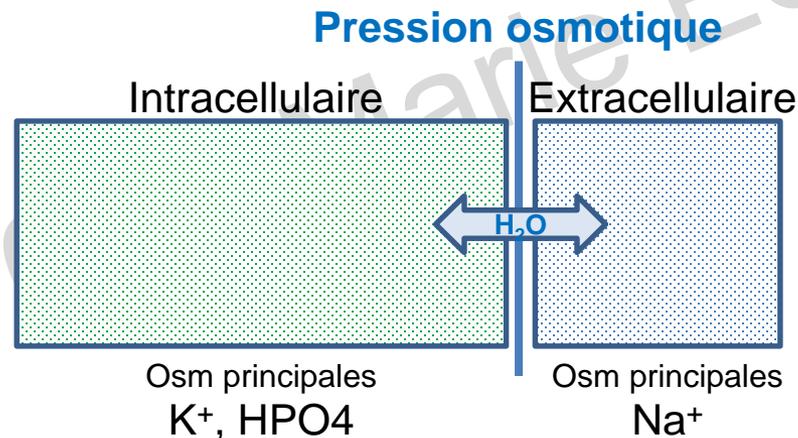


La natrémie: est-ce vraiment intéressant ?

© 2016 Pr Marie ESSIG

Natrémie et bilan hydrique

- La natrémie n'est pas une valeur régulée 🙄
- Elle reflète le rapport osmoles/H₂O de l'organisme



- Natrémie = reflet du stock d'eau de l'organisme
 - Hyponatrémie ⇔ augmentation du stock d'eau



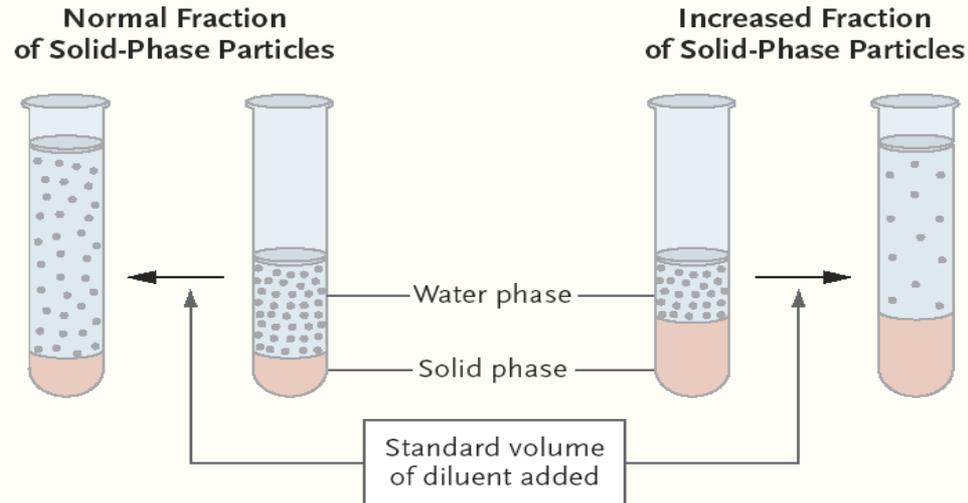


Existe-t-il réellement un excès d'eau?

© 2016 Pr Marie ESSIG

La problématique des fausses hyponatrémies

Causes	Osmolalité	
Osmoles actives	Iso ou hypertonique	Glucose Mannitol Glycine
Osmoles inactives	Isotonique	Urée, <i>Alcool</i> Ethylene Glycol
Artefacts de laboratoire	isotonique	Hyperlipidémies Hyperprotidémies





Connaître le stock d'eau: est-ce intéressant ?

© 2016 Pr Marie ESSIG

Stock d'eau et volume cellulaire

~60% des osmoles de l'organisme sont intracellulaires

➤ ~60% de l'eau total de l'organisme est intracellulaire

Le nombre d'osmoles intracellulaires est considéré comme constant

➤ Les variations du volume d'eau intracellulaire sont les principaux déterminants des variations du volume cellulaire

➤ Le volume cellulaire doit être régulé



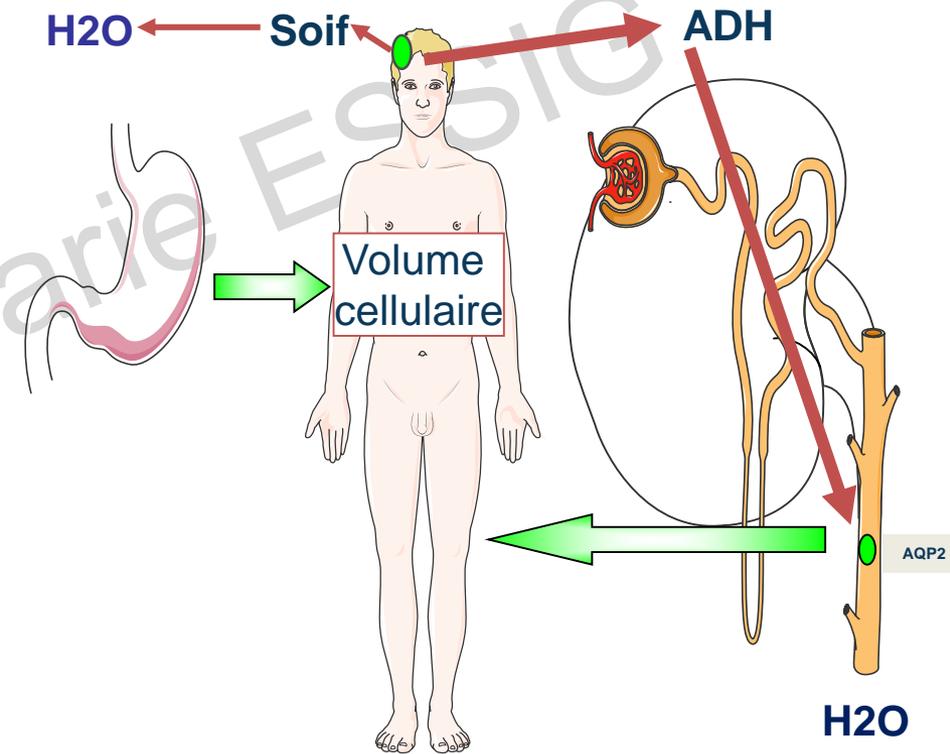
Hyponatrémie ⇔ augmentation du volume cellulaire

➔ risque d'œdème cérébral

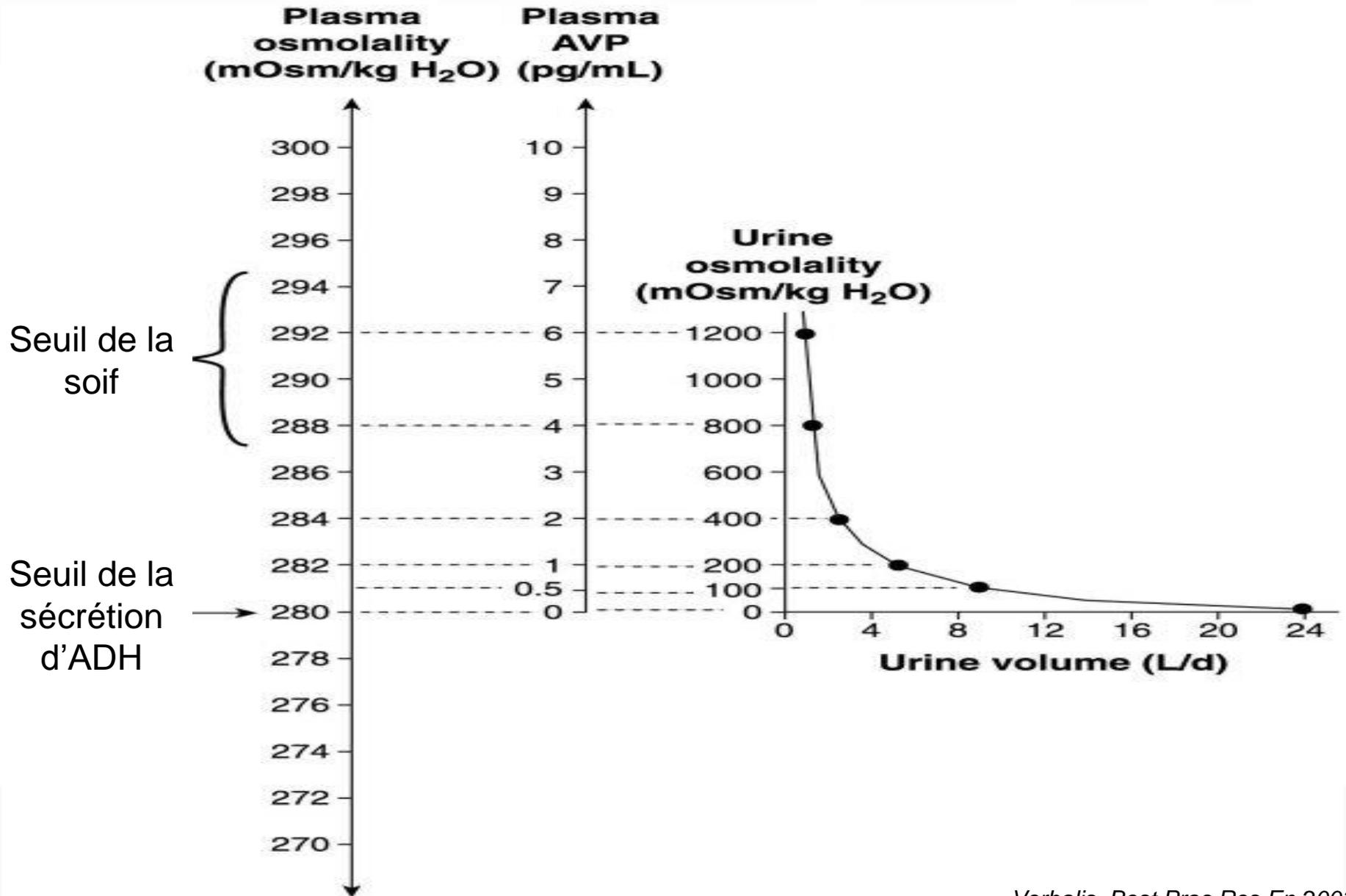


Boucle régulatrice du volume cellulaire

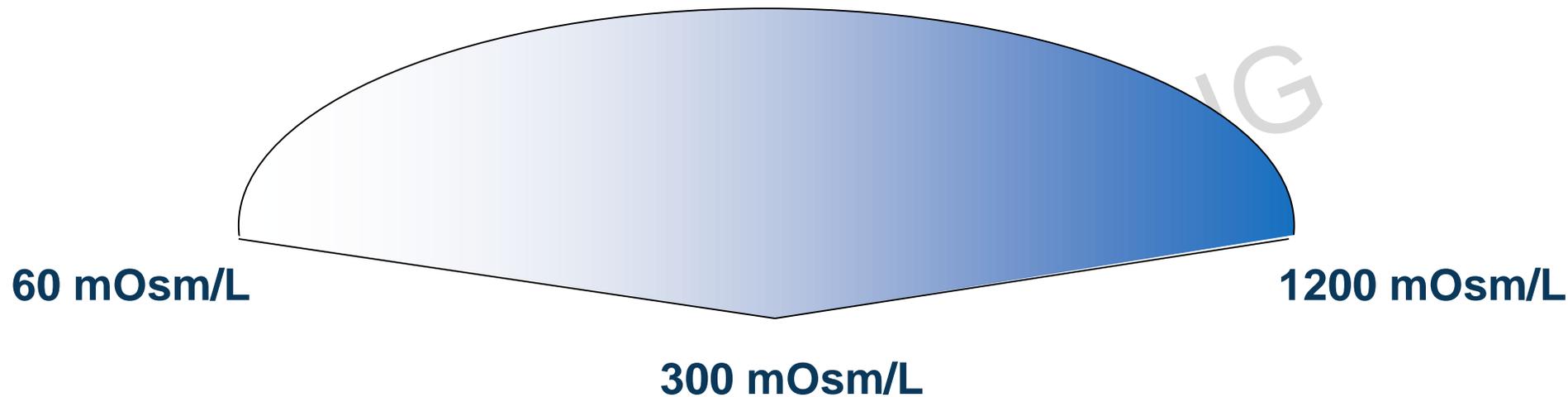
Grandeur régulée	Volume cellulaire	
Déterminant	H ₂ O intracellulaire (~ 60% de l'eau totale)	
Capteurs	Osmorécepteurs	
	↑ stock H ₂ O	↓ stock H ₂ O
Systèmes effecteurs	ADH Centre de la soif	
Résultat	Dilution urines Max 60 mOsm/L	Concentration U Max : 1200 mOsm/L Ingestion d' H ₂ O



Lien entre osmolalité et ADH

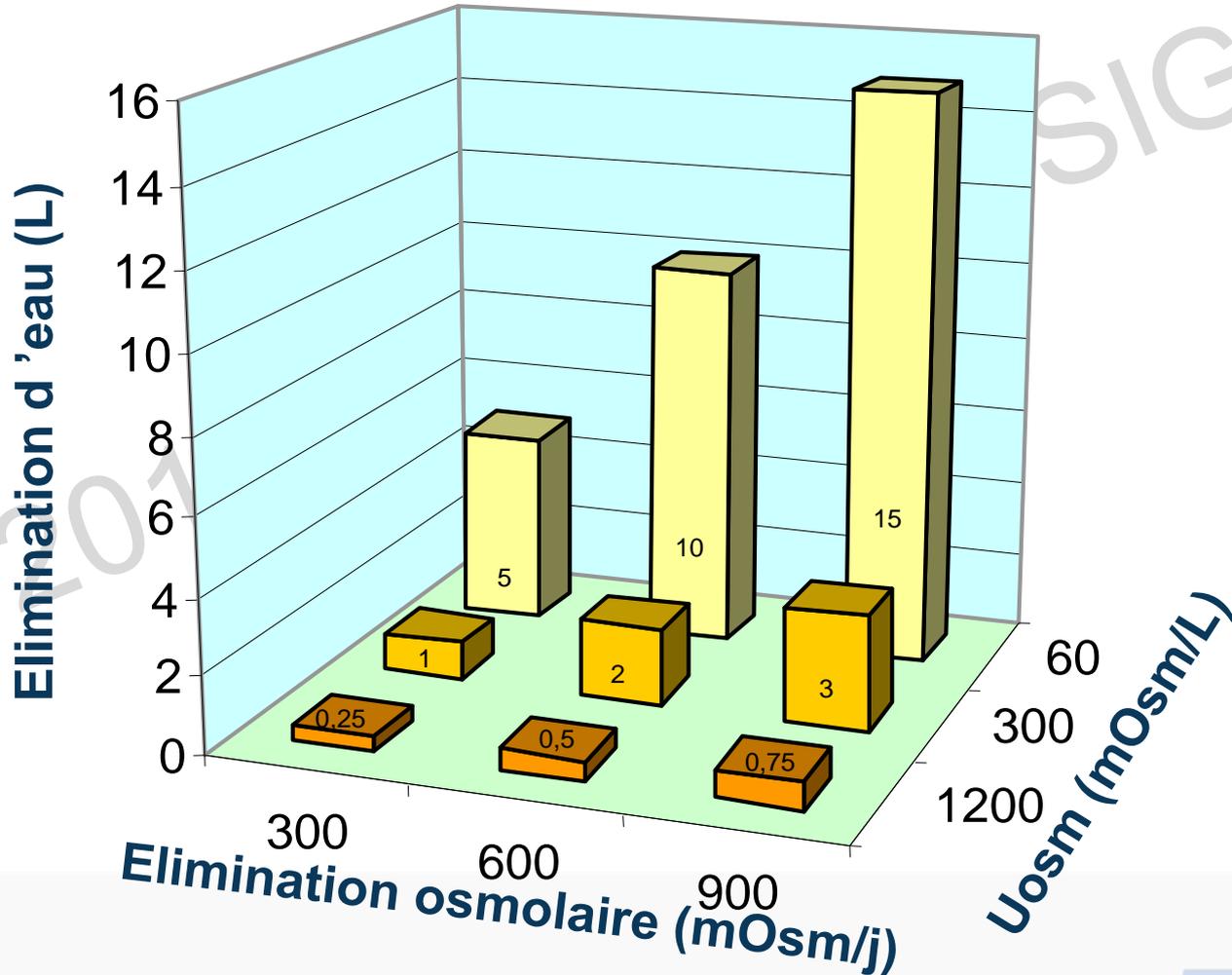


Elimination rénale d'eau



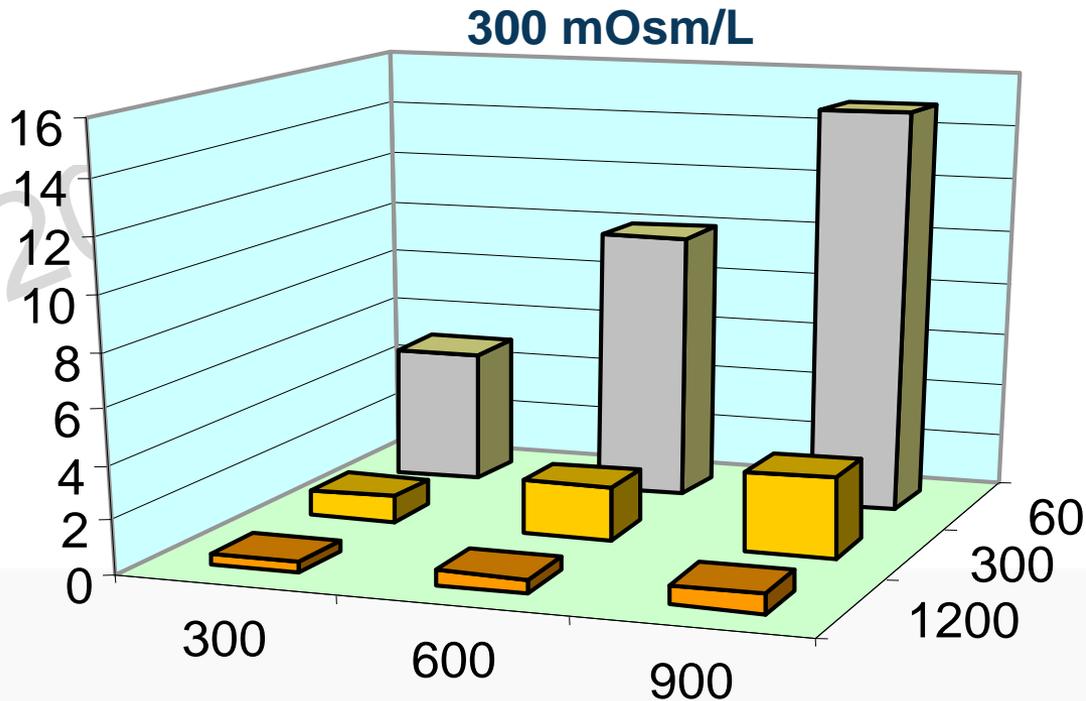
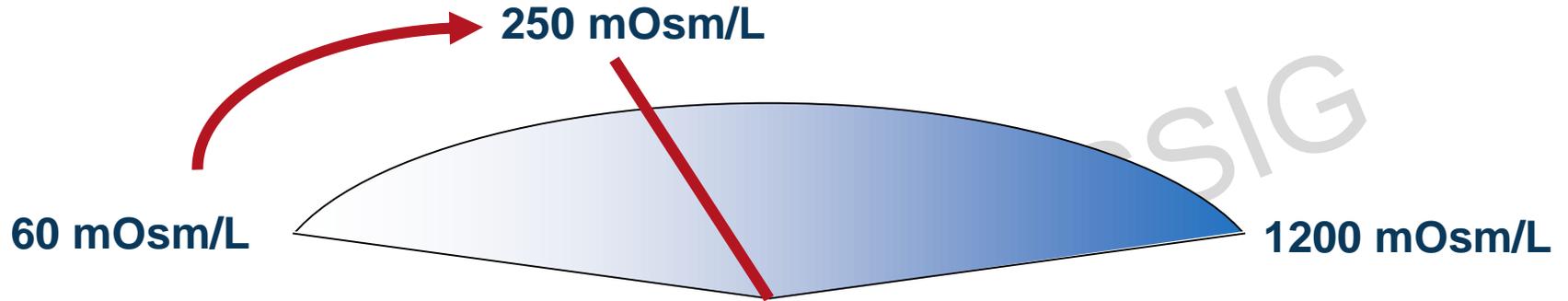
- Segment du dilution
 - Rétention d'osmoles / Elimination d'eau
 - Nécessite le fonctionnement du cotransport Na/Cl sensible aux thiazides
- Segment de concentration
 - Elimination d'osmoles / Rétention d'eau
 - Nécessite le fonctionnement du cotransport Na/K/2Cl sensible au furosémide

Elimination d'eau / élimination d'osmoles



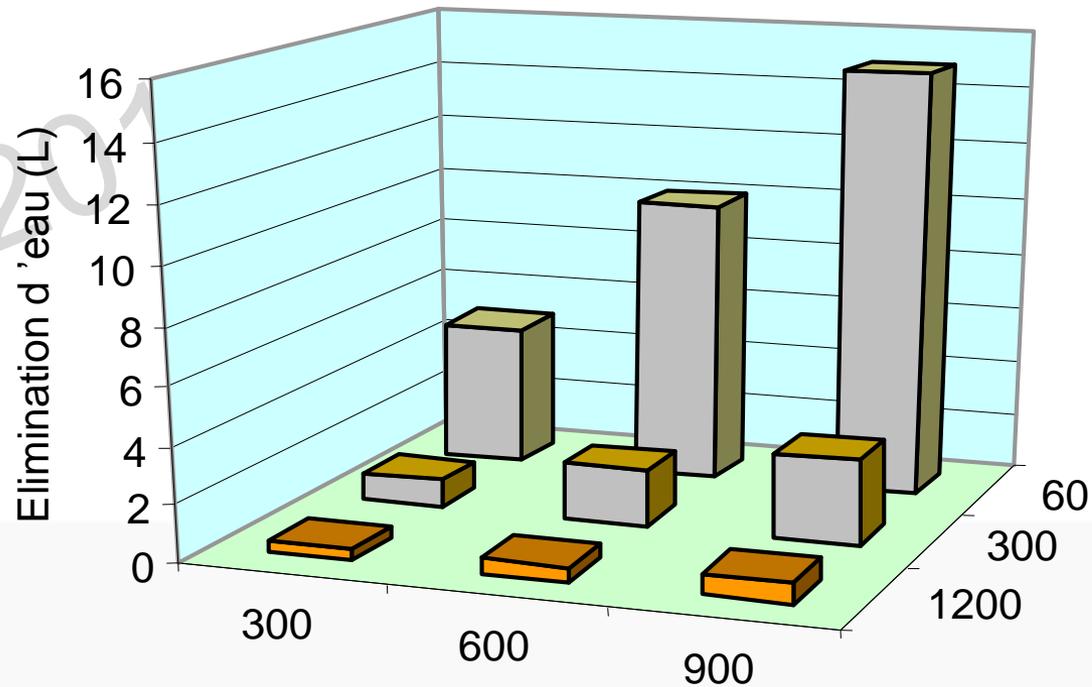
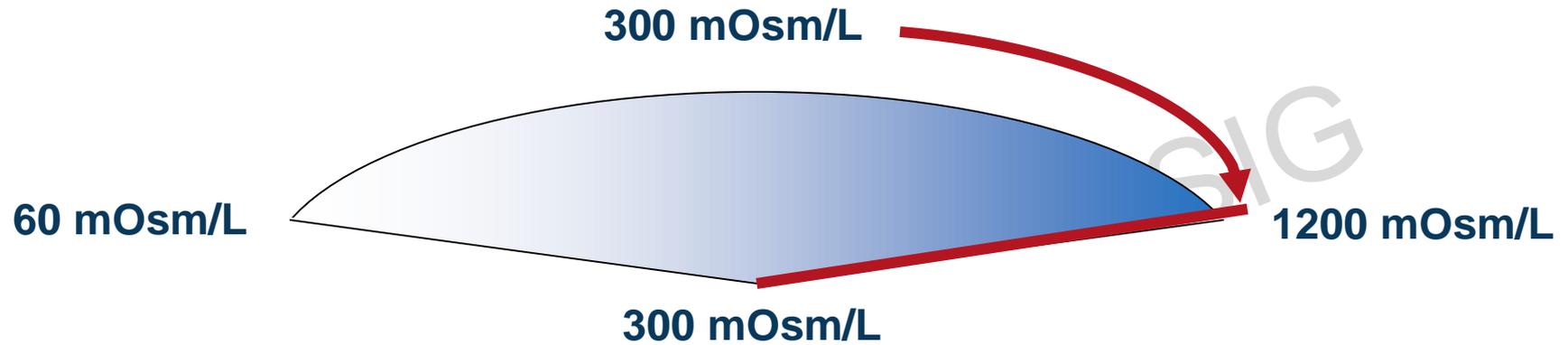
Elimination rénale d'eau

Abolition du segment de dilution (exp: thiazides)



Elimination rénale d'eau

Fonctionnement inadaptée du segment de concentration (SIADH)



Mécanismes de l'hyperhydratation

- Dépassement des capacités rénales d'élimination

Trop d'eau / pas assez d'osmoles



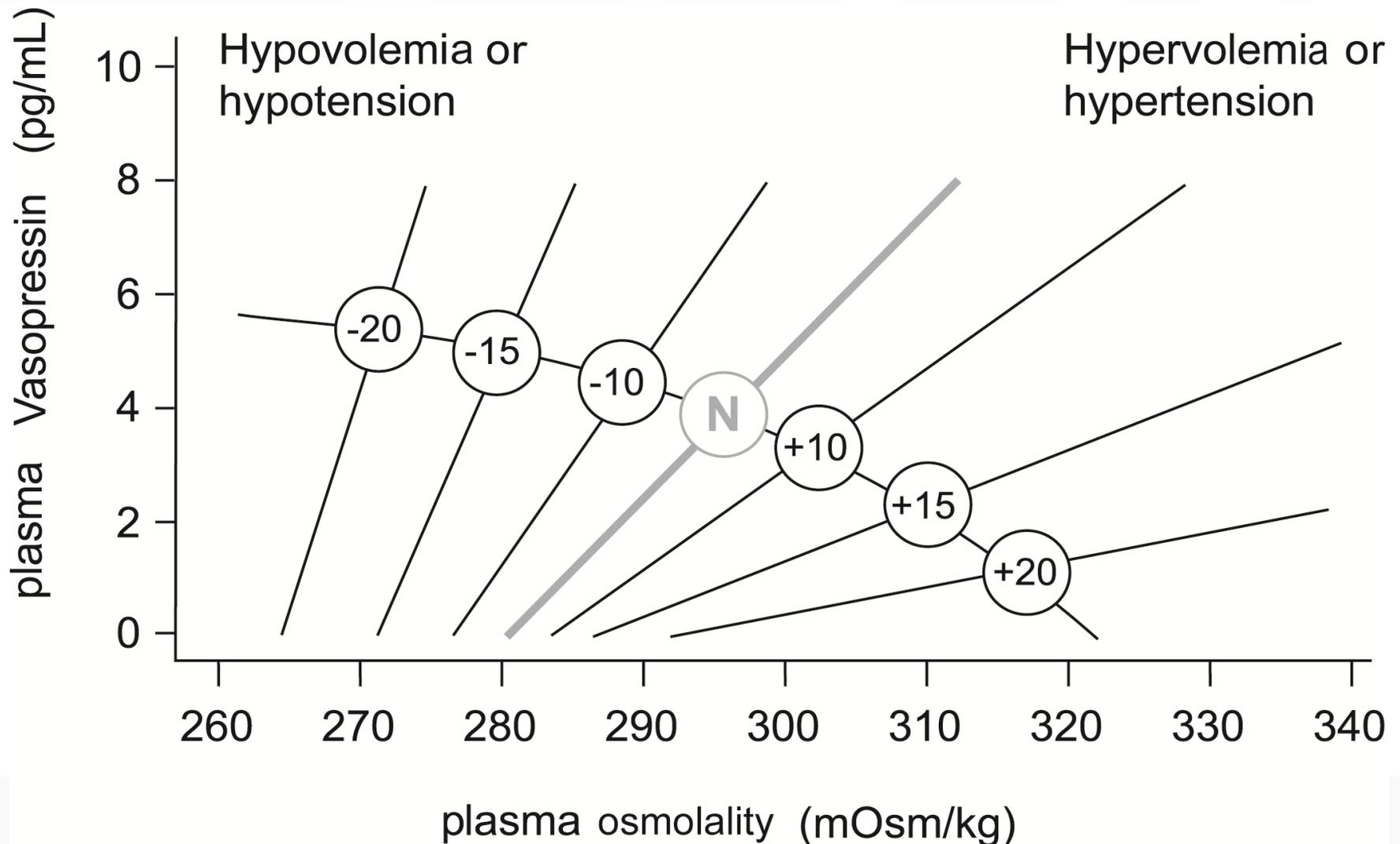
- Sécrétion non osmotiques de l'ADH
 - Modification de la boucle de contrôle de l'ADH
 - Sécrétion ectopique
- *Mutation activatrice du récepteur rénal de l'ADH*



Sécrétion non osmotique de l'ADH

© 2016 Pr Marie ESSIG

Stimulation volémique de l'ADH



Stimulation neurotrophe de l'ADH

Médicaments

Antidépresseurs: SSRIs, Tricyclique, IMAO, Venlafaxine

Anticonvulsants: Carbamazépine, Oxacarbamazépine, Sodium valproate, Lamotrigine

Antipsychotiques: Phénothiazides, Butyrophenones

Anticancéreux: alcaloïdes, sels de platine, Ifosfamide, Melphalan, Cyclophosphamide, Methotrexate, Pentostatin

Antidiabétiques: *Chlorpropamide, Tolbutamine*

Divers: Opioides, Ecstasy, AINS, Clofibrate, Amiodarone, IPP, Nicotine, Ac monoclonaux

Analogues de la Vasopressine: Desmopressine, Oxytocine, Terlipressine

Hormonale

Insuffisance surrénale
Hypothyroïdie

Atteinte du SNC

Infection: Encephalite, Meningite, Abscès, SIDA, Accès palustre

Atteinte vasculaire: Hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne, ischémie, thrombose du sinus caverneux

Tumeur cérébrale

Traumatisme crânien

Autres: Hydrocéphalie, SEP, Guillain – Barré, Délirium tremens, porphyrie aiguë intermittente.

Divers

Anesthésie générale, nausée, douleur
Exercice, stress



Sécrétion ectopique

Tumeurs

Poumon

Oropharynx

Tractus Gastro-intestinal: estomac, duodenum, pancreas

Tractus génitourinaire: uretere, vessie, prostate, endometrium

Divers: Lymphomas, thymome, sarcomas, neuroblastome olfactif

Atteintes
pulmonaire

Infections: Pneumopathies, Abscès, Viroses, Tuberculose, Aspergillose

Asthme

Mucoviscidose

© 2016 Pr Marie ESCIG



Comment distinguer ces différentes causes ?



2016

Pr

Marie

ESSIG

Démarche diagnostique

	Apports hydriques excessifs	Stimulation volémique		Stimulation neurotrophe	Sécrétion ectopique
Interrogatoire	Apports H ₂ O >> Apports Osm	Adéquats		Adéquats	Adéquats
Clinique					
Nutrition	Dénutrition si apports osm faibles	normale		normale	normale
Volémie	Euvolémie	Hypovolémie ↓ Poids Plis cutanés HypoTA	Pseudo Hypovolémie ↑ Poids Oedèmes	Euvolémie clinique	Euvolémie clinique
Biologie					
Osm U	↓ < 100mOsm/Kg	↑ >100mOsm/Kg		↑ >100mOsm/Kg	↑ >100mOsm/Kg
Na U	Adapté > 30mmol/L	↓ < 30mmol/L		Adapté > 30mmol/L	Adapté > 30mmol/L
Uricémie	↓	↑		↓	↓

Critères diagnostiques du Syndrome d'antidiurèse inappropriée

Essential criteria

- Effective serum osmolality < 275 mOsm/kg
- Urine osmolality > 100 mOsm/kg at some level of decreased effective osmolality
- Clinical euvolaemia
- Urine sodium concentration > 30 mmol/L with normal dietary salt and water intake
- Absence of adrenal, thyroid, pituitary or renal insufficiency
- No recent use of diuretic agents

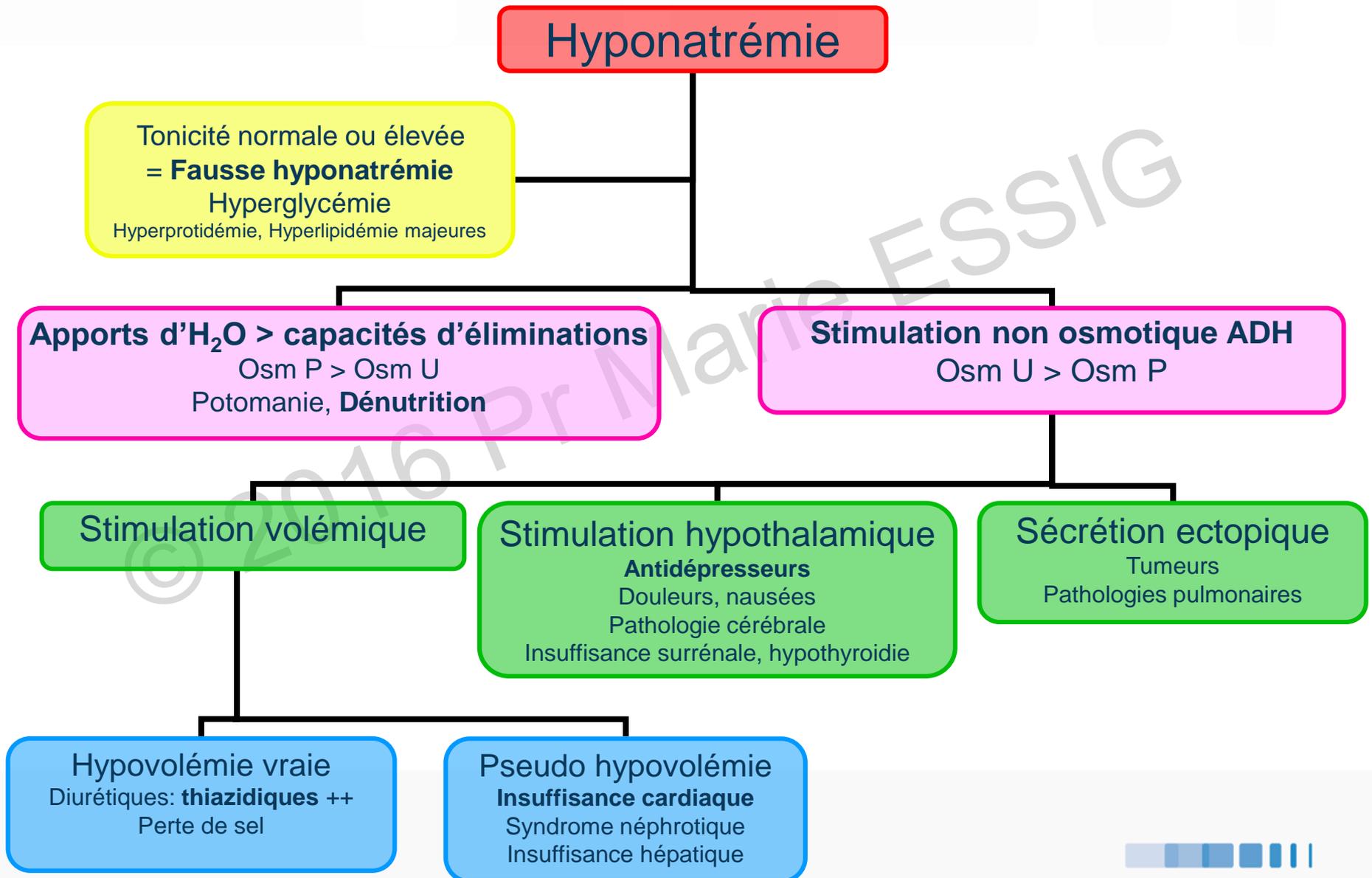
Supplemental criteria

- Serum uric acid < 0.24 mmol/L (< 4 mg/dL)
- Serum urea < 3.6 mmol/L (< 21.6 mg/dL)
- Failure to correct hyponatraemia after 0.9% saline infusion
- Fractional sodium excretion > 0.5%
- Fractional urea excretion > 55%
- Fractional uric acid excretion > 12%
- Correction of hyponatraemia through fluid restriction

Adapté de Schwartz *Am J Med* 1957; and Janicic . *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003



Arbre diagnostique





Traitements

© 2016 Pr Marie ESSIG

Armes thérapeutiques

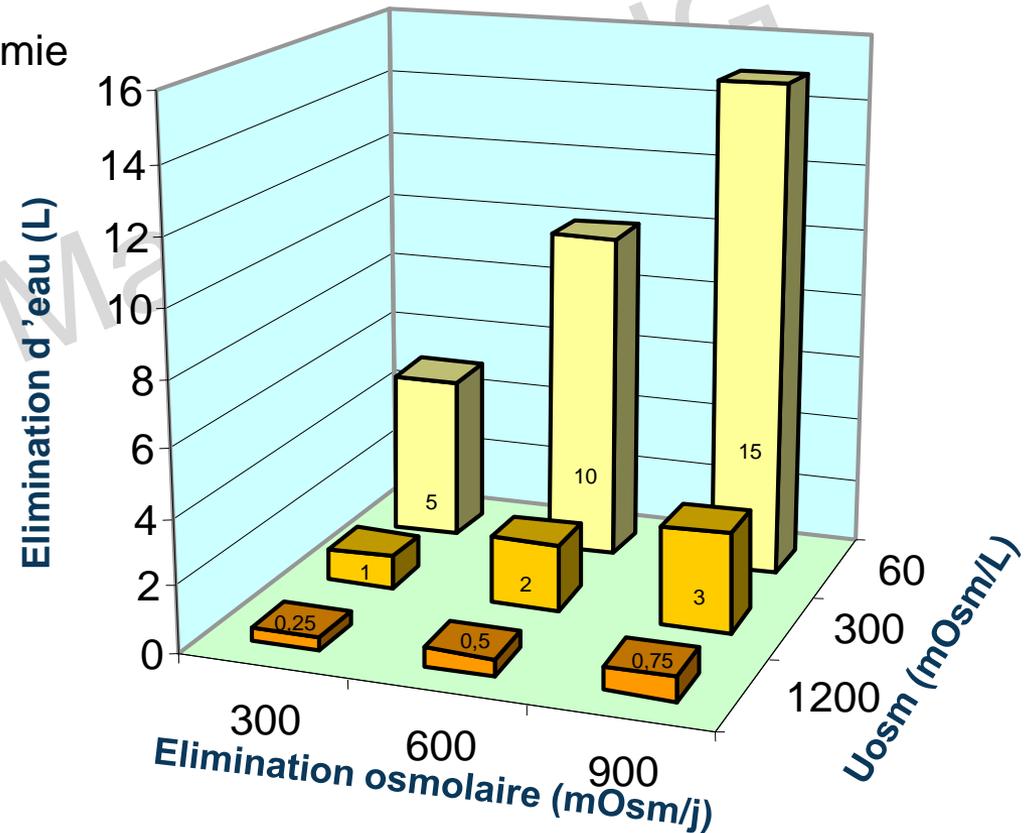
- Adapter les apports hydriques et osmotiques
 - Restriction hydrique: 500 mL/J
 - Apports osmotiques:
 - Apports protidiques: suppléments hyperprotidiques
- Arrêter le stimulus non osmotique de l'ADH
 - Correction de la volémie
 - Apports de NaCl si contraction volémique
 - Régime désodé et diurétiques si pseudohypovolémie
 - Arrêt des stimulations neurotropes
- *Blocage de l'action rénale de l'ADH*
 - Antagoniste du récepteur V2 de l'ADH: Vaptan
 - Blocage des cellules du canal collecteur: Déméclocycine, Lithium

Recommandations européennes

- En cas d'hypovolémie
 - 7.4.4.1. We recommend restoring extracellular volume with i.v. infusion of 0.9% saline or a balanced crystalloid solution at 0.5–1.0 ml/kg per h (1B).
- Si Euvolémie, après arrêt des traitements éventuellement impliqués
 - 7.4.2.2. We suggest fluid restriction to prevent further fluid overload (2D).
 - 7.4.2.3. We recommend against vasopressin receptor antagonists (1C).
 - 7.4.2.4. We recommend against demeclocycline (1D).

Lorsque la restriction hydrique n'est plus tenable

- Il faut augmenter les osmoles urinaires pour éliminer plus d'eau !!
- Osmoles possibles
 - NaCl: NON car modifie la volémie
 - Urée: ++
 - Sachet de 15g
 - 1 – 3 sachets /J



Recommandations européennes

- Première ligne: Restriction hydrique
 - 7.4.3.1. In moderate or profound hyponatraemia, we suggest restricting fluid intake as first-line treatment (2D).
- Seconde ligne: Urée
 - 7.4.3.2. In moderate or profound hyponatraemia, we suggest the following can be considered equal secondline treatments: increasing solute intake with 0.25–0.50 g/kg per day of urea or a *combination of low-dose loop diuretics and oral sodiumchloride* (2D).
- 7.4.3.3. In moderate or profound hyponatraemia, we recommend against lithium or demeclocycline (1D).

En résumé: Traitement

Hyponatrémie

Apports d'H₂O > capacités d'éliminations

Osm P > Osm U
Potomanie, Dénutrition

Restriction hydrique

Augmentation des apports osmolaires

Crème hyperprotidique

Stimulation non osmotique ADH

Osm U > Osm P

Stimulation volémique

Stimulation neurotrophe

Antidépresseurs
Douleurs, nausées
Pathologie cérébrale

Sécrétion ectopique

Tumeur pulmonaire
Pathologie pulmonaire

Hypovolémie vraie

Diurétiques: thiazidiques ++
Perte de sel

Apports NaCl

Pseudo hypovolémie

Insuffisance cardiaque
Syndrome néphrotique
Insuffisance hépatique

Restriction sodée (2g/J) ± Diurétiques

Restriction hydrique 500 mL/J

Restriction hydrique

500 mL/J

Urée: 0.5g/kg/J (~15-30g/J)



En cas d'urgence neurologique

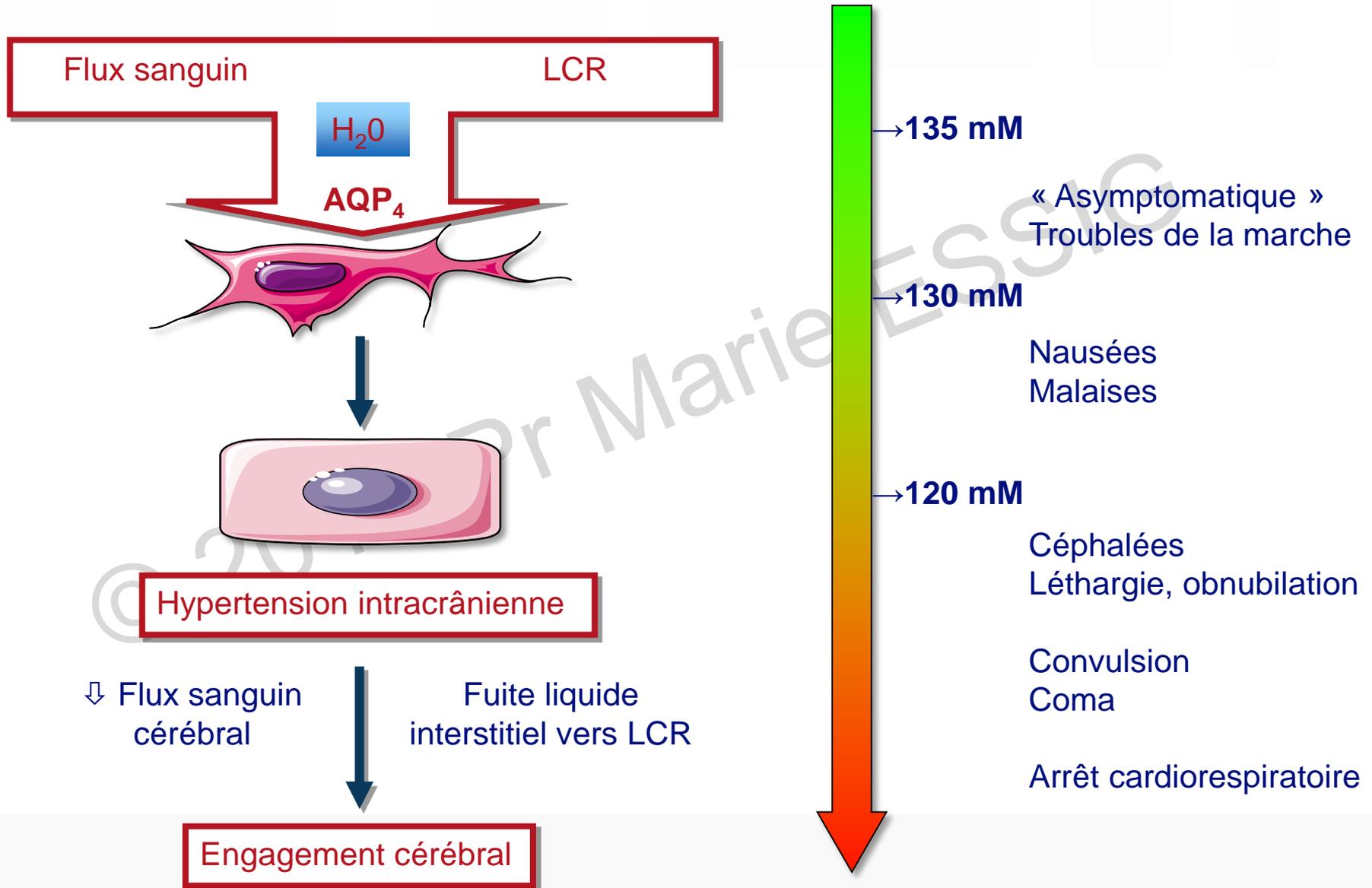
- Apport rapide de 150mL de NaCl 3%
- *7.1.1.1. We recommend prompt i.v. infusion of 150 ml 3% hypertonic for 20 min (1D).*
- Vérification de la natrémie après 20 min
- *7.1.1.2. We suggest checking the serum sodium concentration after 20 min while repeating an infusion of 150 ml 3% hypertonic saline for the next 20 min (2D).*
- A renouveler X2 avec cible \uparrow 5mM [Na⁺]
- *7.1.1.3. We suggest repeating therapeutic recommendations 7.1.1.1 and 7.1.1.2 twice or until a target of 5 mmol/l increase in serum sodium concentration is achieved (2D).*
- Si insuffisant: NaCl 3% IVSE cible \uparrow 1 mmol/L [Na⁺]
- Surveillance [Na⁺] / 4H
- STOP dès résolution des symptômes ou Delta [Na⁺] = 10 mmol/L
- *7.1.3.1. We recommend continuing an i.v. infusion of 3% hypertonic saline or equivalent aiming for an additional 1 mmol/l per h increase in serum sodium concentration (1D).*



La problématique de l'hyponatrémie chronique

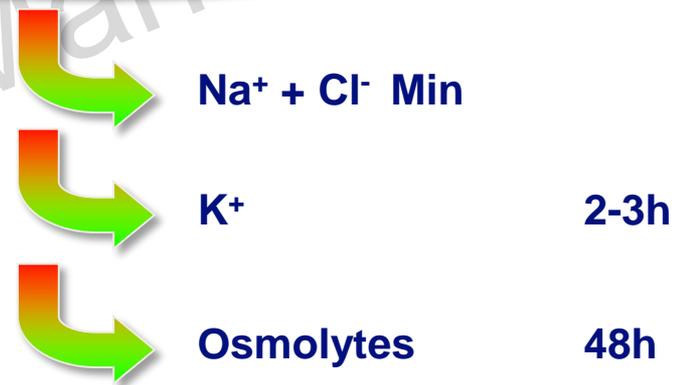
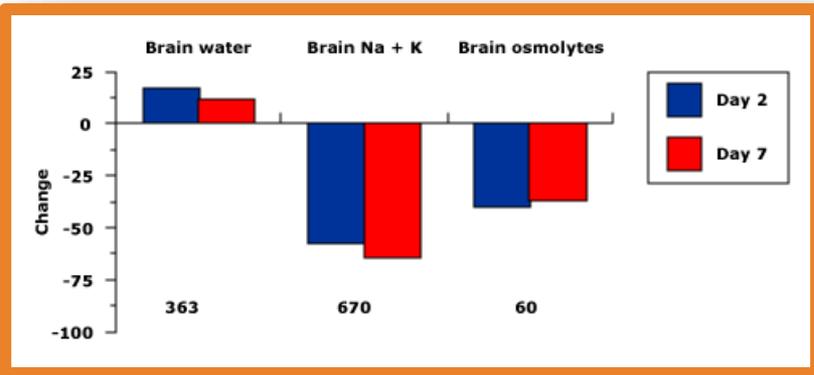
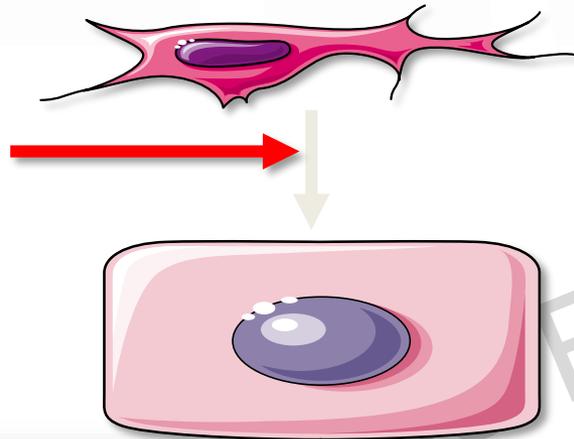
© 2016 Pr Marie ESSIG

Effets cérébraux de l'hyponatrémie

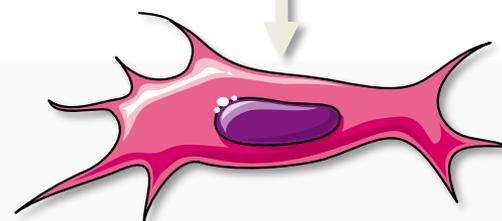


Adaptation à l'hyponatrémie chronique

Hyponatrémie



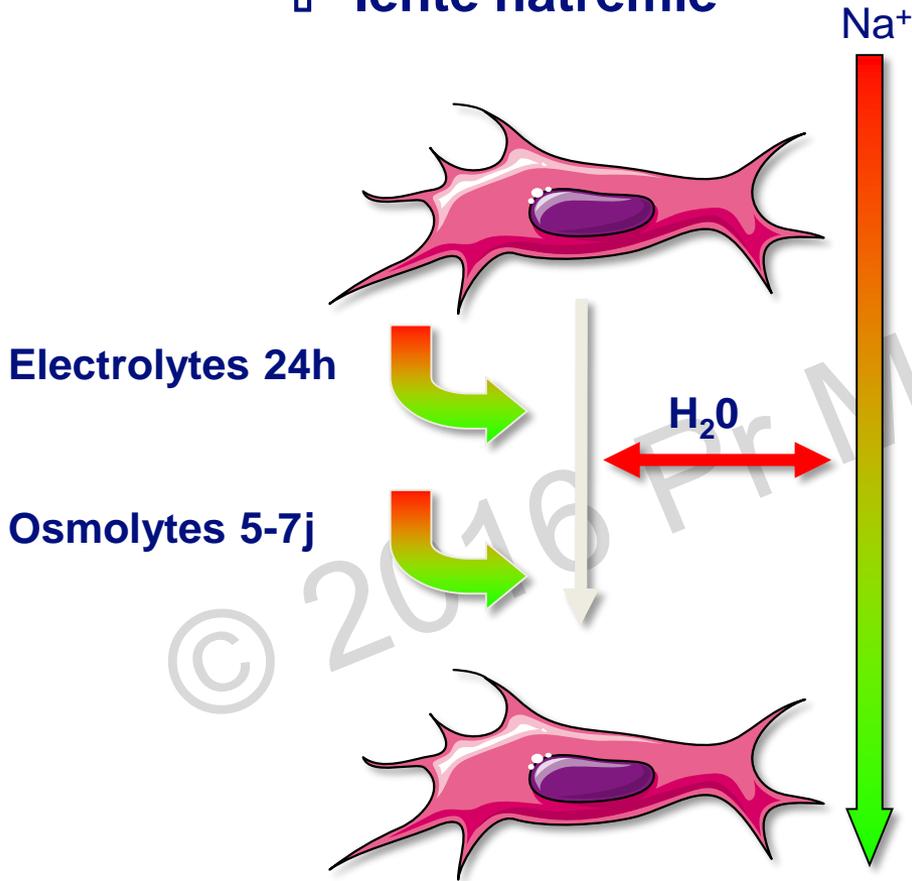
H_2O



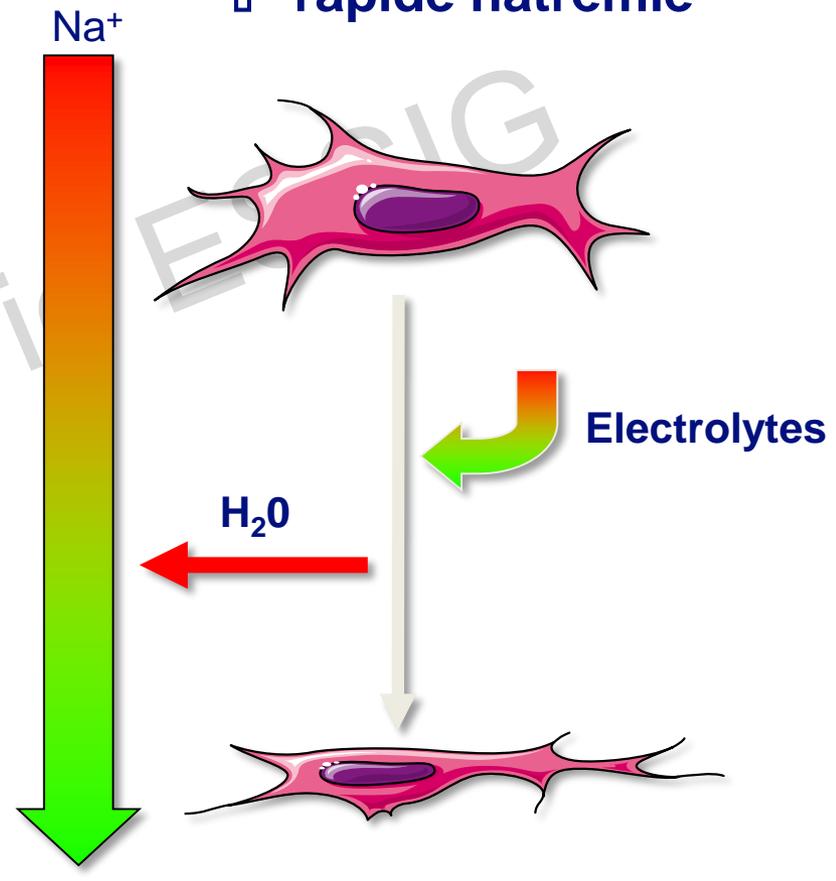
↓ 28% de la natrémie
 ↑ 3-6% du contenu en H_2O

Correction de l'hyponatrémie chronique

↑ lente natrémie

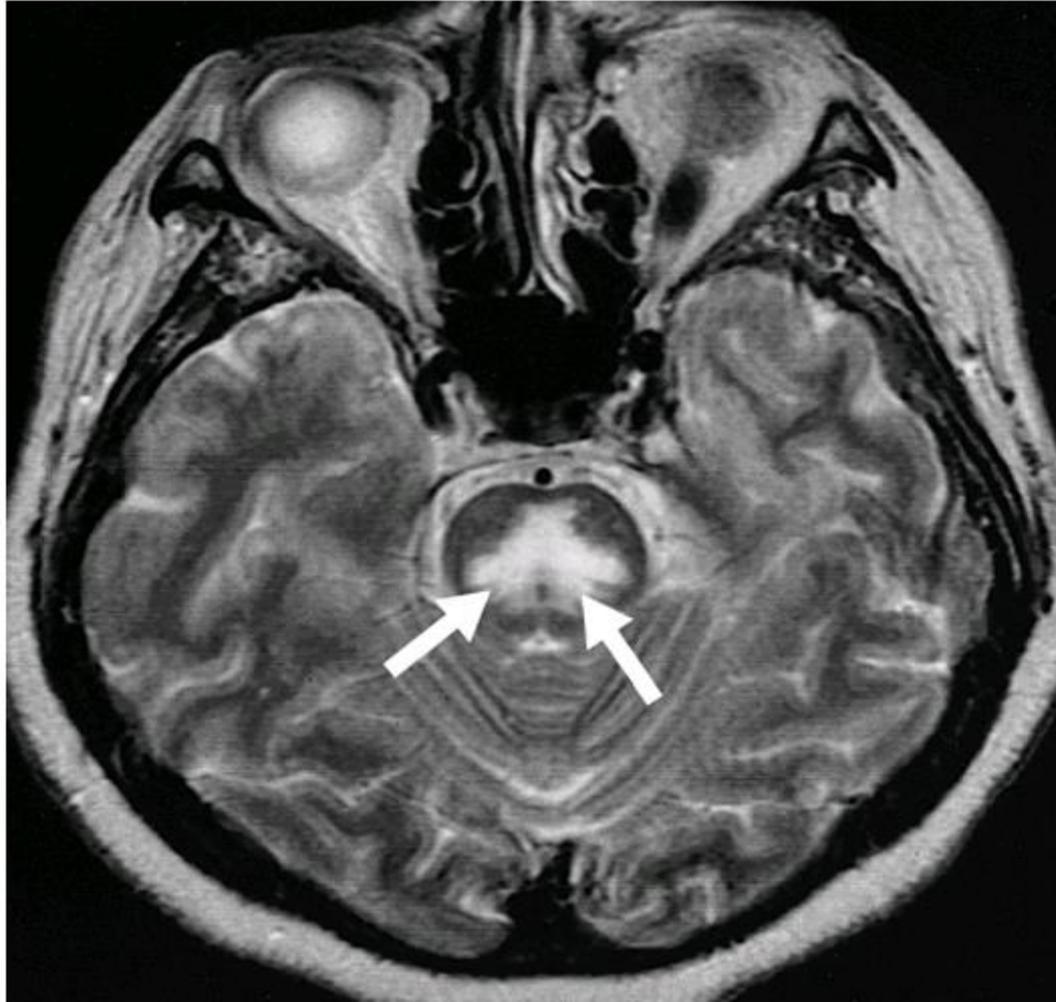


↑ rapide natrémie



Myélinolyse centropontique

Risque: 15-30% si $\Delta [\text{Na}^+] > 15 \text{ mEq/L/24h}$



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

Myélinolyse centropontique

- Physiopathologie mal connue
 - Rôle du transport cérébral de NaCl et de la déplétion en osmolytes antioxydants
 - Transport excessif lors de la correction de l'hyponatrémie
 - ==> ratio (électrolytes/osmolytes) élevé
- Symptomatologie:
 - Déficits focaux, Syndrome pyramidal,
 - Quadriplégie spastique, Locked-in syndrome,
 - Troubles du comportement
- Chronologie:
 - quelques heures à quelques jours après la correction de l'hyponatrémie (0,5 – 7 j)
- Facteurs de risque:
 - Dénutrition, Alcoolisme, Maladie hépatique
 - Hypokaliémie,

Pour limiter le risque de myélinolyse centropontique

- Respecter un Delta $[Na^+]$ de 10 mM les premières 24H puis 8mM/J jusqu'à 130mM
- *7.1.2.4. We recommend limiting the increase in serum sodium concentration to a total of 10 mmol/l during the first 24 h and an additional 8 mmol/l during every 24 h thereafter until the serum sodium concentration reaches 130 mmol/l .*
- Suivi $[Na^+]$ à H6, H12 puis quotidien
- *7.1.2.5. We suggest checking the serum sodium concentration after 6 and 12 h and daily afterwards until the serum sodium concentration has stabilised under stable treatment (2D).*

Hyponatrémie chronique

Apports d' H_2O > capacités d'éliminations
Osm P > Osm U
Potomanie, Dénutrition

Restriction hydrique
Augmentation des apports osmolaires
Crème hyperprotidique

Stimulation non osmotique ADH
Osm U > Osm P

Stimulation volémique

Stimulation neurotrophe

Antidépresseurs
Douleurs, nausées
Pathologie cérébrale

Sécrétion ectopique

Tumeur pulmonaire
Pathologie pulmonaire

Hypovolémie vraie
Diurétiques: thiazidiques ++
Perte de sel

Apports NaCl

Pseudo hypovolémie
Insuffisance cardiaque
Syndrome néphrotique
Insuffisance hépatique

Restriction sodée, Diurétiques
Restriction hydrique

Restriction hydrique
500 mL/J

Urée: 0.5g/kg/J (~15-30g/J)

Delta Na max: 10mM/J1 puis 8mM/J

Si œdème cérébral majeur

NaCl3%: 150 mL en 20 min puis contrôle [Na]



Attention au Piège: Apports de NaCl à VEC normal

« perfusion de NaCl dessalée »

- Situation: Apports NaCl effectués alors qu'existe une stimulation de l'ADH (post-opératoire, médicaments, etc) et que le VEC est normal
- Apport sodé
 - ==> expansion du volume extracellulaire
 - ==> mise en jeu de la boucle régulatrice du Volume Extracellulaire
 - ==> augmentation de la natriurèse: on perd le sel
- Stimulation de l'ADH
 - ==> Concentration des urines: on garde l'eau
- ➔ « Dessalination » du NaCl
- Il n'y a pas de correction de la natrémie
- *NB: la natriurèse est élevée, reflétant les apports de NaCl, et l'hyponatrémie persiste !!*

Mr F, 70 ans, Hyponatrémie à 130mM

Antécédents:

- BAV syncopal en janvier 2014 ayant conduit à une hospitalisation en réanimation. Pose d'un pacemaker, sans problème particuliers depuis.
- Tabac: 40 PA. remplacement par cigarette électronique depuis 18 mois.

Apports liquidiens: 4 tasses de café soit environ 400mL vin. 600 mL. Apports protidiqes normaux

Pas de fatigue mais diminution de l'appétit depuis quelques mois.

Fonction rénale normale (créatinine pl: 51 μ M, DFGe: 145mL/min/1.73m²)

Clinique: poids stable, pas d'OMI, PA correcte. pas d'hypotension

- BDC réguliers, pas de souffle, Auscultation pulmonaire normale, Palpation abdominale normale, pas d'adénopathies cervicales, Palpation thyroïdienne normale

➤ Examens complémentaires?

- Osm U, NaU, uricémie, TSH, Cortisol

➤ Hypothèses diagnostiques ?

- Sécrétion non osmotique de l'ADH

- Pas de stimulation volémique → sécrétion neurotrophe ou sécrétion ectopique

➤ Quel traitement ?

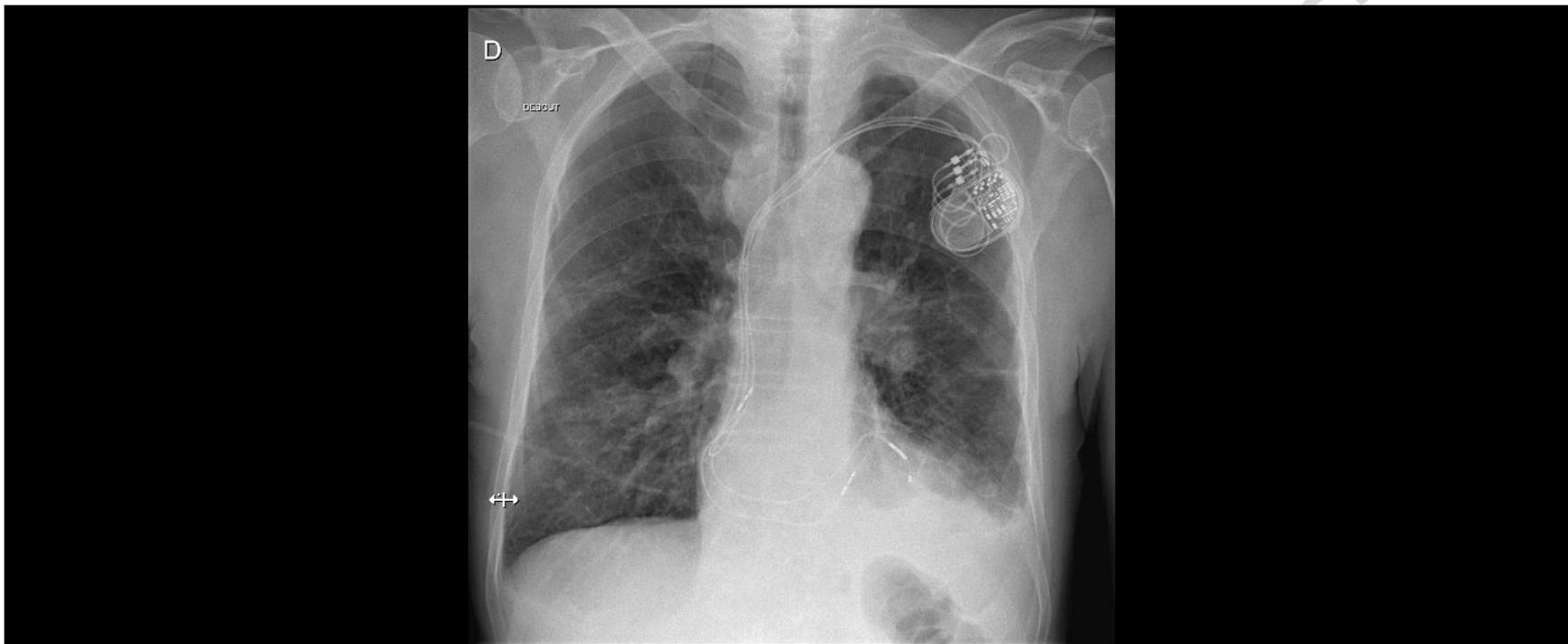
- Restriction hydrique:



Consultation N°2

- Restriction hydrique à 1L bien suivie d'après le patient
- Biologie: persistance d'une hyponatrémie à 131mM. Hypouricémie à 179 μ M. pas d'insuffisance thyroïdienne ou surrénale (TSH: 0.89 μ UI/mL, cortisol: 568 nM). Pas de dyscalcémie. Albuminémie correcte (44g/L)
- Autres examens ?
 - Radiographie de thorax, PSA
- Autres traitements ?
 - Maintien restriction hydrique
 - Urée: 15g/J

Adénocarcinome bronchique avec envahissement médiastinal et métastases



Monsieur J, 62 ans,

- Diabète sucré de type 2 insulino-réquerant évoluant depuis l'âge de 30 ans, compliqué d'une néphropathie diabétique et d'une rétinopathie diabétique.
- HTA.
- AVC en 2012 avec aphasie transitoire sans séquelle (IRM normale).
- Cardiomyopathie hypertrophique avec une FEVG à 70 % en février 2015.
- AOMI.
- BPCO post-tabagique.

Biologie: Insuffisance rénale avancée (créatinine: 228 μ M) avec un syndrome néphrotique important (P/C: 685mg/mmol, albuminémie: 24g/L). hyponatrémie profonde (124mM). Anémie à 8.7g/dL

Clinique: OMI volumineux avec aussi une infiltration des membres supérieurs

- HTA non contrôlée
 - BDC réguliers, pas de souffle
 - Auscultation pulmonaire normale
- Hypothèses diagnostiques ?
- Stimulation volémique de l'ADH avec pseudohypovolémie due au syndrome néphrotique
- Quel traitement ?
- Traitement de l'hypervolémie: Restriction sodée et diurétiques
 - Traitement de l'hyponatrémie: restriction hydrique

Monsieur D 45 ans

Adressé pour insuffisance rénale (créatinine pl: 190 μ M, DFGe : 35,6 mL/min/1,73m²). Il y a 5 ans, la créatinine plasmatique était à 113 μ M

Antécédents principaux: hépatite C chronique traitée il y a 5 ans par interféron, HTA, AVP il y a 30 ans compliqué d'une infection nosocomiale à Staphylocoque.

Consomme régulièrement du tabac (30 PA), de la marijuana et de l'Alcool (2 verres/J).

Son poids est de 73kg pour une taille de 180cm.

PA, 156/109 mmHg. pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Son examen clinique est normal par ailleurs.

A la bandelette urinaire: il existe 3+ de protéinurie et d'hématurie.

1 : Examens complémentaires pour préciser la nature de l'insuffisance rénale ?

- Echographie rénale
- Ratio Protéinurie/créatininurie, Culot urinaire
- Biopsie rénale

2 : Hypothèses sur la nature de l'atteinte rénale ?

- GNMP associée à l'HCV
- Maladie de Berger

3 : Principes de charge ?

- Néphroprotection: PA < 140/90 mmHg, Pu < 500mg/g, FDR CV, pas de néphrotoxiques

Trois mois plus tard, le patient a été récemment vu par la diététicienne qui rapporte une alimentation riche en glucide simple (pâtisserie et soda ~1L/J), avec une consommation de lait d'~1L/J, et des apports hydriques importants.

Le bilan biologique de surveillance montre les éléments suivants : Créatinine pl : 223 μ M (DFGe : 29,4 mL/min/1,73m²), Na : 127mmol/L, K : 5,8mmol/L, HCO₃ : 17 mmol/L, Hb : 9,4g/dL, Ca : 2,17mmol/L, Phosphore : 1,14 mmol/L, PTH, 134 pg/mL [10-55], 25 (OH) : 14 ng/mL [40-100], ferritine ng/mL [20-200] : 25ProtU/créatU : 1,3g/g, NaU : 35 mmol/L.

Son traitement est le suivant : CoTareg : 160/12,5mg : 1cp/J, Amlodipine : 10mg/J.

Le patient vous appelle quelques jours plus tard car il est nauséux et a une instabilité à la marche.

- 4 : Hypothèse diagnostique ?
 - Effets neurologiques de l'hyponatrémie
- 5 : Quel traitement ?
 - Adaptation des apports hydriques