

Analyse critique des recommandations internationales 2014 sur la prise en charge des hyponatrémies

Critical Analysis of International 2014 Recommendations on Hyponatremia Treatment

C. Rafat · D. Dreyfuss

Reçu le 20 mai 2015 ; accepté le 5 juin 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

L'hyponatrémie est l'anomalie électrolytique la plus fréquemment identifiée en réanimation, et sa prise en charge représente un défi majeur pour le réanimateur [1]. L'absence de correction rapide d'une hyponatrémie compliquée d'encéphalopathie expose au risque d'état de mal épileptique et au décès. A contrario, une réascension trop rapide de la natrémie crée les conditions propices au développement d'une myélinolyse centropontine et/ou extrapontine (MCP) aux conséquences cliniques dévastatrices [2]. La multiplicité des conditions conduisant à l'hyponatrémie nécessite une analyse systématique afin d'adopter la meilleure stratégie thérapeutique. Enfin, de nombreuses études conduites en réanimation ont bien démontré que même des formes modérées d'hyponatrémie étaient associées à un surrisque de mortalité, quoiqu'il soit difficile d'inférer une relation de causalité.

L'article de Spasovski et al. visant à élaborer des *guidelines* de prise en charge diagnostique et clinique de l'hyponatrémie est bienvenu. Il convient cependant de souligner les forces et les limites méthodologiques de ce travail [3]. Il est le fruit de la réflexion d'un panel d'experts européens, avec une approche multidisciplinaire et un effort conséquent pour noter la pertinence clinique et scientifique des recommandations selon une méthodologie éprouvée. Ils élaborent des définitions standardisées, s'agissant de la classification de l'hyponatrémie fondée sur sa sévérité clinique ou biochimique et sa vitesse d'installation. La mise au point d'une terminologie systéma-

tique doit également être saluée dans une optique de rationalisation de la recherche clinique. Néanmoins, comme en conviennent les auteurs eux-mêmes, le manque de données cliniques probantes ne permet pas d'édicter des conclusions définitives. En réalité, l'argumentaire des auteurs repose beaucoup plus sur un soubassement physiologique et physiopathologique que sur des études avec un niveau de preuve satisfaisant. À cet égard, davantage que des *guidelines*, les préconisations issues de ce travail doivent être lues comme des recommandations. Enfin, il ne s'agit pas de la seule tentative d'homogénéiser les pratiques cliniques dans le cadre de l'hyponatrémie, un comité d'experts américains ayant récemment formulé ses propres recommandations [4].

En dépit des grandes qualités de ces recommandations, plusieurs points méritent d'être débattus.

Si les auteurs ne font pas mention des indications des vaptans dans le traitement des hyponatrémies dans la version publiée dans *Intensive Care Medicine*, ils proposent en contrepartie dans *Nephrology Dialysis and Transplantation* un argumentaire solide en défaveur de l'utilisation des antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine dans les formes sévères de l'hyponatrémie [4,5]. Tout en soulignant le caractère modéré des hyponatrémies ayant fait l'objet des essais randomisés, ils rappellent que leur administration ne se traduit que par une ascension modeste et retardée de la natrémie sans bénéfice en termes de mortalité. Pour parachever leur exposé, les experts notent le risque d'hépatotoxicité liée au tolvaptan et la description récente de cas de MCP survenant suite à un traitement par vaptan [6]. Dès lors que la seule forme intraveineuse de vaptan (conivaptan) n'est pas disponible en France et que les indications autorisées du tolvaptan (dans le cadre de l'hyponatrémie) sont restreintes aux cas de SIADH, il apparaît évident qu'il n'existe pas de place actuellement pour cette classe pharmacologique en réanimation.

Les auteurs fixent comme objectif de correction de la natrémie un seuil de 10 mmol/l dans les 24 premières heures de la prise en charge thérapeutique. Un tel objectif est discutable. En particulier, il a été montré que des cas de MCP

C. Rafat (✉)

Urgences néphrologiques et transplantation rénale,
hôpital Tenon, AP-HP, F-75020 Paris, France
e-mail : cedric.rafat@tnn.aphp.fr

D. Dreyfuss

Service de réanimation médicochirurgicale,
hôpital Louis-Mourier, AP-HP, F-92700 Colombes, France

Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, UMRS 1137,
F-75018 Paris, France

Inserm IAME U1137, F-75018 Paris, France

pouvaient survenir dans des situations de réascension inférieure à un tel objectif. À ce titre, d'autres recommandations ont fixé des objectifs plus stricts, avec un seuil limite de 8 mmol/l pour les premières 24 heures [4]. Inversement, une correction initiale et partielle rapide de la natrémie de 4 à 6 mmol/l durant les six premières heures est suffisante pour obtenir une résolution des symptômes les plus sévères associés à l'hyponatrémie. Surtout, les auteurs ne prennent pas suffisamment en considération les autres facteurs influant sur la survenue de la MCP que sont l'alcoolisme, la dénutrition, la coexistence d'une hypokaliémie, le contexte de transplantation hépatique [7,8]. Il faut ainsi souligner que la survenue de la MCP est multifactorielle et non réductible aux seules variations de la natrémie. Par conséquent, plutôt qu'un objectif « universel », il semble plus approprié de déterminer des cibles de natrémie adaptées individuellement à chaque patient, selon son profil de facteurs de risque.

Les auteurs accordent une place centrale dans l'algorithme décisionnel à l'osmolalité plasmatique mesurée. Ils soulignent à juste titre qu'une osmolalité plasmatique calculée peut être prise en défaut en raison de la présence d'osmolytes efficaces, non pris en compte dans le calcul. Cette analyse se heurte à deux écueils pratiques. D'une part, l'osmolalité mesurée n'est pas nécessairement disponible en routine clinique dans tous les centres. D'autre part, une analyse du contexte clinique et des analyses biochimiques simples permettent d'évaluer sans difficulté la présence d'osmolytes efficaces identifiables dans bon nombre de circonstances cliniques. Celles-ci sont parfaitement résumées dans le Tableau 3 de la revue.

Sur le plan thérapeutique, ces auteurs préconisent le recours au soluté salé hypertonique (NaCl : 3 %) dans toutes les formes symptomatiques d'hyponatrémie sévère. Lorsque l'hyponatrémie est la conséquence d'une potomanie, une simple restriction des apports hydriques permet d'observer une « autocorrection » de la natrémie, car la réponse rénale normale à la charge hydrique excessive est l'émission d'une polyurie hypotonique. Dans ces conditions, une administration excessive de soluté salé hypertonique expose le patient à une « surcorrection » génératrice de MCP et doit faire réserver ce traitement aux formes très symptomatiques dans ce contexte. À l'inverse, en situation de diminution du volume extracellulaire, situation au cours de laquelle le rein est incapable de diluer les urines tant que ce volume n'a pas été restauré, l'administration de soluté salé hypertonique est plus aisée. Aussi, une distinction entre les patients dont l'hyponatrémie est liée à un excès d'apports d'eau libre par rapport à ceux dont l'hyponatrémie procède d'un défaut d'excrétion d'eau libre aurait mérité d'être établie sur le plan thérapeutique, à l'image de l'algorithme diagnostique proposé par les auteurs eux-mêmes. Un point fondamental, car il constitue probablement une des avancées récentes les plus

importantes de la prise en charge de l'hyponatrémie sévère, est la prévention de la « surcorrection ». Les auteurs ne détaillent guère les options thérapeutiques à disposition des cliniciens lorsque ceux-ci sont confrontés à cette problématique, alors qu'elle est presque tout aussi importante que le traitement de l'encéphalopathie hyponatrémique. L'administration de solutés hypotoniques, dans le but d'obtenir une stabilisation de la natrémie (lorsque la cinétique de la natrémie annonce une « surcorrection » de celle-ci) ou une baisse de la natrémie (en cas de « surcorrection » avérée), peut s'avérer fastidieuse et peu efficace, en particulier en situation d'hyperdiurèse hypotonique. A contrario, l'administration de desmopressine (forme synthétique de l'hormone antidiurétique, dépourvue d'effet vasculaire) par voie intraveineuse permet de bloquer de façon efficace l'excrétion de l'eau libre, ce qui entraîne une réduction marquée de la diurèse et, par conséquent, d'atteindre ces mêmes objectifs. Il existe désormais trois études observationnelles conduites par deux équipes différentes ayant permis de conforter son intérêt et sa simplicité d'utilisation dans cette indication [9–11]. Les auteurs des recommandations suggèrent de s'adresser au spécialiste avant de recourir à cette prescription. Or, la disponibilité d'une permanence néphrologique est loin d'être acquise. Ensuite, l'innocuité de cette mesure thérapeutique la rend indispensable à tout réanimateur confronté à une surcorrection de la natrémie dans le contexte d'une polyurie hypotonique. En effet, usuellement, l'administration de DDAVP est quasi immédiatement suivie d'une chute de la clairance de l'eau libre et d'une diminution de la vitesse de correction de la natrémie telle que la natrémie ne varie plus ou peu et que ces variations ne sont plus conditionnées que par la quantité et la tonicité des liquides prescrits. On transforme ainsi une « équation à deux inconnues » (évolution de la natrémie sous l'effet de l'élimination rénale d'eau et de la perfusion) en une « équation à une seule inconnue » (Fig. 1).

Les auteurs retiennent dans leur classification diagnostique l'existence du *salt wasting syndrome* (SWC). Il convient de souligner les difficultés diagnostiques inhérentes à la définition de ce syndrome et de s'interroger sur le bien-fondé de la distinction faite avec le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). En premier lieu, le diagnostic repose sur l'observation concomitante d'une volémie efficace diminuée et d'une balance sodée négative. Cependant, l'appréciation adéquate de la volémie d'un patient peut s'avérer redoutable en pratique clinique courante. Les auteurs partagent explicitement ce point de vue au point ne faire intervenir que tardivement l'appréciation de la volémie dans la démarche diagnostique. De plus, l'appréciation de la volémie efficace s'appuie, dans ce même algorithme, sur l'observation d'une natriurèse basse. Cette approche est inopérante en cas de suspicion de SWC, dans la mesure où celle-ci est par essence élevée. Les critères biologiques censés permettre d'établir un distinguo

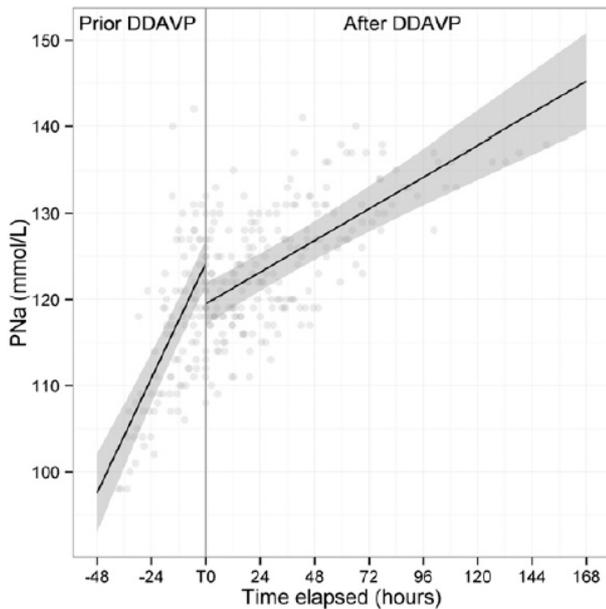


Fig. 1 Cinétique de correction de la natrémie avant et après administration de desmopressine (DDAVP) chez 20 patients admis en réanimation pour hyponatrémie sévère. La pente de correction de la natrémie a été significativement réduite de 0,5860 mmol/l par heure à 0,1560 mmol/l par heure ($p = 0,001$) après administration de DDAVP

avec le SIADH ne s'avèrent guère plus profitables. La natriurèse serait ainsi très élevée dans le SWC et « seulement » élevée dans le SIADH. De la même façon, l'urée plasmatique serait « normale-basse » dans le SIADH, tandis qu'elle serait « normale-haute » dans le SWC (Tableau 5 de la revue). Enfin, on peut s'interroger sur la pertinence thérapeutique d'une telle différenciation diagnostique. Dans le contexte clinique où un tel dilemme diagnostique peut survenir, essentiellement en milieu de réanimation neurochirurgicale, l'implication thérapeutique est identique dans les deux cas, à savoir des apports sodés hypertoniques [12].

En dépit de ces quelques limites, ces recommandations s'imposent comme l'un des travaux les plus aboutis à ce

jour. Elles constituent une aide précieuse pour tous les cliniciens confrontés à une problématique clinique quotidienne et complexe. Enfin, elles mettent en perspective de grands défis diagnostiques et thérapeutiques, qui n'ont pas trouvé de réponses définitives.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Funk GC, Lindner G, Druml W, et al (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 36:304–11
2. Berl T (1990) Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 37:1006–18
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 40:320–31
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al (2007) Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 120:S1–S21
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 29:i1–i39
6. Avila M (2014) The Clinical Practice Guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia: a response from Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. *Eur J Endocrinol* 171:L1–L3
7. Norenberg MD (2010) Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 25:97–106
8. Ardizzone G, Arrigo A, Schellino mm, et al (2006) Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc* 38:789–92
9. Sood L, Sterns RH, Hix JK, et al (2013) Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 61:571–8
10. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, et al (2008) DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:331–6
11. Rafat C, Schortgen F, Gaudry S, et al (2014) Use of desmopressin acetate in severe hyponatremia in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:229–37
12. Sterns RH, Silver SM (2008) Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 19:194–6