

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-51

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DES DE MEDECINE GENERALE)

par

Elise ASGARALY , KRAI-ASGARALY
Née le 6 mars 1989 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2019

**HYPONATREMIE SEVERE : CONSEQUENCES
NEUROLOGIQUES D'UNE CORRECTION TROP RAPIDE.**

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

**Membre du jury : Monsieur le Professeur Damien MASSON
Madame le Docteur Botum Kalyane BACH NGOHOU**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David TREWICK

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur Le Conte**, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir à travers ce travail l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A **Monsieur Le Professeur Masson**, d'être présent parmi les membres de mon jury et d'avoir accepté de participer à ce travail. Merci pour votre précieuse aide concernant l'étude statistique. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

A **Madame le Docteur Bach-Ngohou**, d'être présente parmi les membres de mon jury et d'avoir accepté de participer à ce travail. Merci également pour votre aide concernant l'étude statistique. Veuillez trouver ici l'assurance de ma plus grande considération.

A **Monsieur le Docteur Trewick**, d'avoir accepté d'être mon directeur pour ce travail. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir accompagné et conseillé tout au long de ce chemin. Merci pour ta pédagogie et ton aide.

A mes Enfants, ma **Louise** et mon **Valentin**, mes plus belles réussites. C'est un bonheur de vous voir grandir chaque jour et d'être votre maman.
Je vous aime.

A mon Mari, **Nicolas** qui m'a supporté tout au long de mes années d'étude de médecine et qui m'accompagne tous les jours au quotidien. Merci d'être là pour moi.
Je t'aime.

A mes **Parents** qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de ma vie. Merci du fond du coeur.

A mes Sœurs, **Sarah et Mathilde**. C'était un plaisir de grandir à vos cotés. Merci d'être là chaque jour. Merci pour ton aide sur le plan Mathilde.

A mon adorable neveu **Victor**

A mes grands-parents : Renée, Denis, Mariam, Asgar.

A l'ensemble de **ma famille**.

A toute **ma belle famille** : Pascale, Dominique, Pauline (merci pour ton aide sur Excel), Baptiste, Emilie, Franck, Adeline, Hippolyte, Barnabé, Charlotte, Monique Krai, Monique et Robert.

A Maître **Xavier** et sa fille **Clémence**. A **Mathieu**.

A mon cousin **Raj** qui va bientôt me rejoindre dans le clan des « Docteurs Asgaraly ».

A **Ariane** ma meilleure amie depuis de si longues années. Nous nous sommes suivies depuis plus de la moitié de nos vies maintenant, merci de m'épauler chaque jour. Merci pour tes relectures.

A mes amies depuis notre P1 : **Jeanne, Caroline, Sybille, Claire G, Claire T, Alexia**.

A mes amies de fac : **Clotilde, Oriane, Diane, Mailys, Marion**.

A mes amies de la « **Red Team** » des urgences.

Aux **Chupin, Tanguy, Guibert, Merieau, Lebourhis, Gloria, Jousse, Casas, Besnier, Le Seac'h, Alonso, Willford, Joly, Roudier, Delaplace, Lendormy, Artaux, Freuchet, Vour'h...**

A l'ensemble de mes **chefs et collègues** qui m'ont appris la médecine et qui m'ont accompagné tout au long de mes différents stages.

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION.....	6
I. Contexte	6
II. Définition d'une hyponatrémie et physiopathologie	6
III. Signes cliniques d'une hyponatrémie	6
IV. Etiologies	7
V. Traitements et leurs risques.....	8
VI. Etudes chez l'animal.....	12
VII. Etudes chez l'homme	13
OBJECTIF.....	14
I. Objectif principal.....	14
II. Critères de jugement principaux	14
III. Objectifs secondaires	14
MATERIELS ET METHODES	15
I. Type d'étude.....	15
II. Critère d'inclusion et d'exclusion	15
RESULTATS.....	20
I. Données démographiques.....	20
I.1. Généralités	20
I.2. Description de l'âge et du sexe dans les 2 groupes	20
I.3. Comparaison statistique des âges entre les 2 groupes	21
I.4. Comparaison statistique des sexes entre les 2 groupes.....	22
I.5. Description des facteurs de risque d'hyponatrémie dans les 2 groupes.....	22
I.6. Comparaison statistique des facteurs de risque d'hyponatrémie entre les 2 groupes.....	23
II. Etat d'hydratation du secteur extracellulaire.....	23
II.1. Description des secteurs extracellulaires dans les 2 groupes	23
II.2. Comparaison statistique des secteurs extracellulaires entre les 2 groupes.....	23
II.3. Description détaillée du secteur extracellulaire diminué dans les 2 groupes.....	24
II.4. Comparaison statistique des secteurs extracellulaires diminués entre les 2 groupes....	24
III. Paramètres biologiques.....	25
III.1. Description des Natrémies, Kaliémies, créatinine et Créatininurie de départ	25
III.2. Comparaison statistique des Natrémies de départ entre les 2 groupes	25
III.3. Evolution des natrémies sous traitement en fonction du temps.....	27
IV. Signes cliniques pouvant être dus aux comorbidités	27
IV.1. Proportion des signes cliniques pouvant être dus aux comorbidités	27
IV.2. Comparaison statistique entre les 2 groupes.....	27
V. Traitements des Hyponatrémies.....	29
V.1. Description des traitements dans les 2 groupes	29
V.2. Comparaison statistique des traitements entre les 2 groupes.....	29
VI. Signes neurologiques	30
VI.1. Description des signes neurologiques avant et après correction de la natrémie dans les 2 groupes.....	30
VI.2. Comparaison statistique des signes neurologiques entre les 2 groupes.....	30
VI.3. Date moyenne d'apparition des signes neurologiques après la correction	31

VII. Décès	31
VII.1. Description de nombres de décès dans les 2 groupes.....	31
VII.2. Comparaison statistique des décès entre les 2 groupes	31
VIII. Autres résultats	32
VIII.1. Proportion des patients réhospitalisés à distance	32
VIII.2. Comparaison statistique des durées moyennes d'hospitalisation	32
DISCUSSION	34
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE	39

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

IEC : Inhibiteur enzyme de conversion

IRM : Imagerie par résonance magnétique

mM/L : mmol/L

Na : Natrémie

NaCl : Chlorure de Sodium

SEC : Secteur ExtraCellulaire

SIC : Secteur IntraCellulaire

SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyroid stimulating hormone

INTRODUCTION

I. Contexte

L'hyponatrémie est une des plus fréquentes anomalies hydro-électrolytiques rencontrées en pratique clinique. Elle se définit par une natrémie plasmatique ≤ 135 mmol/L. La natrémie plasmatique normale se situe entre 135 et 145 mmol/L.

Cette anomalie représente 15 à 20% des motifs d'admission aux urgences adultes. Elle mène à de multiples symptômes cliniques et est associée à une augmentation de la mortalité, morbidité et de la durée d'hospitalisation.

Plusieurs consensus ont été publiés au cours des dernières années pour standardiser la définition, l'approche diagnostique et la prise en charge. Un des aspects en constante évolution concernant la prise en charge de l'hyponatrémie est la vitesse de correction optimale. En effet, une correction trop rapide exposerait à des risques de lésions démyélinisantes du système nerveux central. Cependant, l'incidence de ces lésions est encore inconnue. (1)

II. Définition d'une hyponatrémie et physiopathologie

Pour rappel, l'eau représente 60% du poids du corps et est répartie dans un secteur intracellulaire (SIC) et dans un secteur extracellulaire (SEC). En effet, 2/3 de l'eau est localisée dans le SIC et 1/3 dans le SEC, lui-même composé du secteur vasculaire (1/4) et du secteur interstitiel (3/4). L'osmolalité plasmatique = $Na \times 2 + Urée + Glycémie = 140 \times 2 + 5 + 5 = 290$ mOsm/Kg d'eau. C'est la somme des concentrations de toutes les molécules non diffusibles dissoutes dans 1 litre d'eau plasmatique. Le sodium est le principal soluté du SEC. Et le potassium est le principal soluté du SIC. Toute modification de l'osmolalité entraîne un mouvement d'eau visant à revenir à l'état d'équilibre osmotique entre le SEC et le SIC. Les cellules font varier leur contenu en molécules osmoactives pour rétablir leur volume initial. Une hypo-osmolalité plasmatique soit une hyperhydratation intracellulaire est toujours due à une hyponatrémie. (2,3)

L'hyponatrémie est définie par un taux de sodium ≤ 135 mM/L, l'hyponatrémie légère entre 125 et 135 mM/L et une hyponatrémie sévère $Na \leq 125$ mM/L. (1)

III. Signes cliniques d'une hyponatrémie

Les signes cliniques d'une hyponatrémie sont peu spécifiques (4) : ils peuvent être classés en 3 groupes :

- Symptômes sévères : vomissements, arrêt cardiorespiratoire, troubles de conscience allant jusqu'au coma. (Glasgow ≤ 8)
- Symptômes modérément sévères : nausées sans vomissement, confusion, céphalée
- Pauci ou asymptomatique.

IV. Etiologies

Il y a plusieurs types d'hyponatrémies classés en fonction du secteur extracellulaire : hyponatrémie de déplétion (SEC diminué), hyponatrémie de dilution (SEC augmenté) et les hyponatrémies avec un SEC normal. Pour interpréter une hyponatrémie et donc d'en déterminer l'étiologie, il faut savoir apprécier le SEC :

❖ SEC normal :

- *Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) :*
 - d'origine tumorale notamment le cancer bronchique à petites cellules
 - d'origine médicamenteuse : tous les psychotropes (sauf les benzodiazépines) en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, carbamazépine, chimiothérapie, AINS, diurétiques thiazidiques, Minirin, ocytocine.
 - d'origine post-opératoires, la douleur, les nausées, des morphiniques.
 - d'origine neurologique : types infectieuses (méningites, abcès, encéphalite), types tumorales primitives ou secondaires, types vasculaires (AVC thrombotique ou hémorragique, sclérose en plaque, Guillain Barré)
 - d'origine pulmonaire : pneumopathie, abcès, tuberculose, asthme, insuffisance respiratoire aigue.
 - d'origine toxique : ecstasy, amphétamines
 - d'origine idiopathique
- *Hypothyroïdie*
- *Insuffisance surrénale haute ou centrale*
- *Potomanie*
- *Syndrome des buveurs de bière, tea-toast syndrom et anorexie mentale* : Régime très pauvre en protéine et en sel.

❖ SEC augmenté :

- *Décompensation cardiaque*
- *Décompensation oedémato-ascitique du cirrhotique*
- *Syndrome néphrotique*
- *Insuffisance rénale terminale*

❖ SEC diminué :

- *diurétiques* : thiazidique, épargneur potassique, furosémide.
- *troubles digestifs* : diarrhées, vomissements.
- *défaut d'apport* : anorexie.
- *3^{ème} secteur* : syndrome occlusif.
- *choc hypovolémique* : d'origine septique, hémorragique.
- *polyurie osmotique*
- *insuffisance surrénalienne périphérique*

Il peut y avoir des « fausses hyponatrémies ». En effet, il est important de calculer l'osmolalité efficace pour déterminer si l'hyponatrémie est hypo-osmolaire, iso-osmolaire ou hyper-osmolaire. Ainsi, dans les hyponatrémies hypertoniques donc hyperosmolaires rencontrées dans les diabètes déséquilibrés par exemple : l'eau sort des cellules et donc dilue le sodium. C'est pour cela qu'on calcule la natrémie corrigée à la glycémie afin d'apprécier la vraie natrémie plasmatique.

Et dans certains cas, il peut y avoir une diminution du volume d'eau plasmatique comme par exemple dans les hypertriglycéridémies majeures avec un sérum d'aspect lactescent, dans les hyperprotidémies importantes supérieures à 100 g/L ou dans les hypergammaglobulinémies dans les myélomes. (2,3)

V. Traitements et leurs risques

Au cours des 30 dernières années, la vitesse limite de correction a été révisée et abaissée. (5)

Table 3 Published recommendations
<ul style="list-style-type: none">▶ Too rapid is >20 mmol/l over 3 days (Norenberg)▶ If $\text{Na}^+ < 105$ mmol/l correct at 2 mmol/l/hour for first 20 mmol/l, then allow to drift to normal. If $\text{Na}^+ \geq 105$ mmol/l correct at 2 mmol/l/hour to 125–130 mmol/l (Ayus 1985)▶ Not >12 mmol/l/day for first day, and subsequent days slower (Sterns 1987–1992)▶ 2.5 mmol/l/hour and no more than 20 mmol/day (Berl 1990)▶ Not >8 mmol/l/day (Oh 1995)▶ 15 mmol/l in 24 hours (Kumar and Berl 1998)▶ <10 mmol/l/day (Laureno and Karp 1997), <10 mmol/l/day in first 24 hours and less on subsequent days (Karp and Laureno 2000)▶ Should not exceed 1–2 mmol/l/hour and never more than 8 mmol/l/day (Brown 2000)▶ Should not exceed 8 mmol/l on any day of correction (Adroque, 2000)
Although recommendations for slow correction have been standard for years, what is regarded as “slow” has changed.

Figure 1 : Différentes recommandations du seuil de correction de la natrémie évoluant au cours des années.

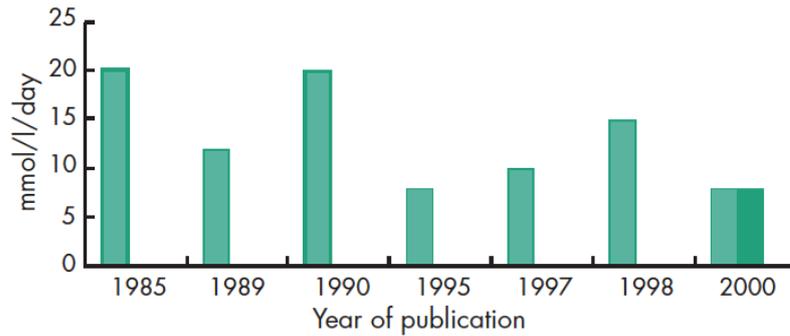


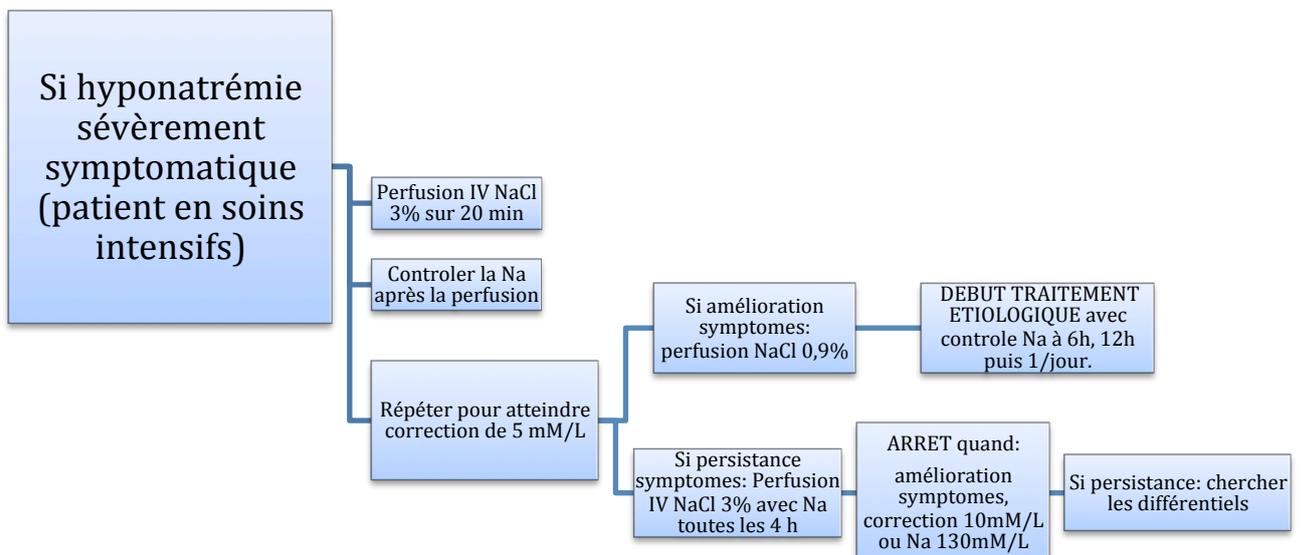
Figure 4 Maximum suggested correction of sodium in 24 hours.

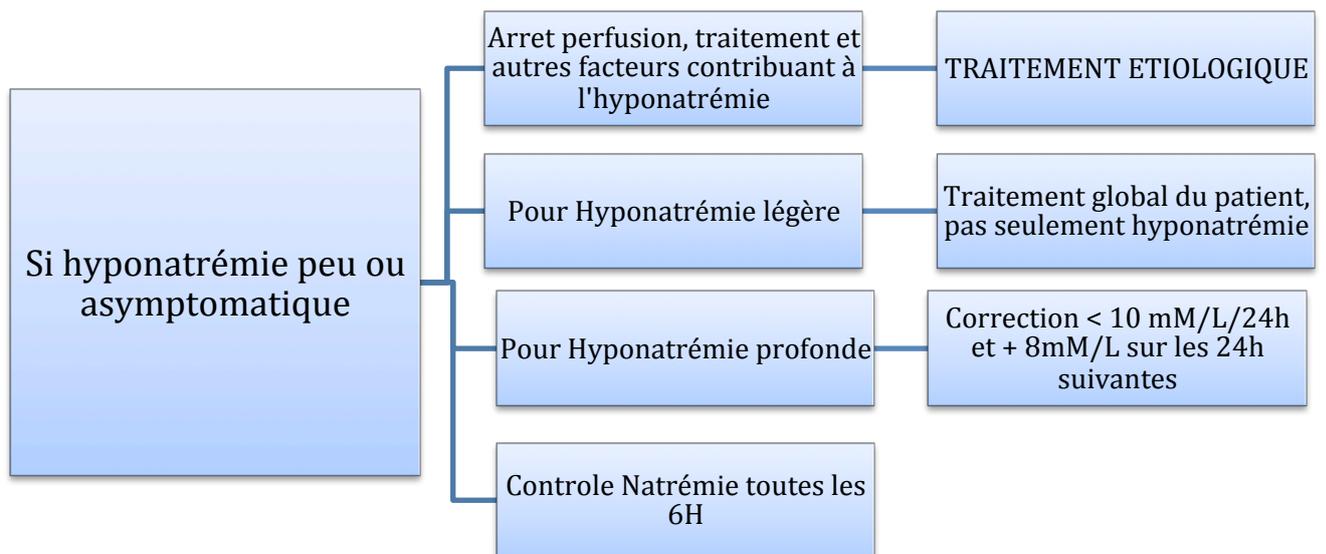
Figure 2 : L'évolution du seuil de correction en fonction des années

Aujourd'hui, les recommandations sont une vitesse de correction maximum de 10 mM/L sur les 24 premières heures et 8 mM/L sur les 24 heures suivantes.

Si le patient est à haut risques de lésions osmotiques démyélinisantes (hypokaliémie, alcoolisme chronique, dénutrition, hépatopathie) une augmentation même plus lente à 8mM/L/24H est même proposée. (1)

Dans l'article du NDT, les recommandations en matière de traitement sont les suivantes (1,4) :





Les différents traitements étiologiques qui existent sont la restriction hydrique (< 1L/jour), solutés hypertoniques ou isotoniques, traitements diurétiques, arrêt de traitements iatrogènes. (3,6)

La complexité du traitement est de trouver le juste équilibre entre une sous correction qui expose au risque d'un engagement cérébral potentiellement mortel et une correction trop agressive qui expose à un risque de myélinolyse centropontine ou extrapontine. (5,6)

Comment guider le clinicien ? Plusieurs formules permettent d'estimer la natrémie après un traitement avec du sérum hypertonique. La formule d'ADROGUE-MADIAS est la formule de référence la plus utilisée depuis 2000 (7).

Les risques de lésions osmotiques démyélinisantes post-thérapeutiques sont cités dans tous les référentiels sur l'hyponatrémie. Leurs incidences sont inconnues mais probablement faibles. Allant de 5,35% des patients dans l'étude de STERNS (8) à 0,6% dans l'étude de GEORGES et ses collègues de 2018 (9). Les études décrivant ces lésions sont menées sur les *case report* ou sur des petits échantillons. Il manque des recherches multicentriques. (1,7,8,10)

La myélinolyse :

Décrite pour la première fois en 1959 par ADAMS, VICTOR and MANCALL. L'étude anatomopathologique des cerveaux de leurs quatre patients retrouvait une perte de myéline. Les lésions étaient pontines et extrapontines (thalamus, capsule interne et cervelet).

Initialement, les étiologies suspectées étaient la dénutrition et l'alcoolisme. Puis, les anomalies de la natrémie ont été évoquées pour la première fois en 1962 par ADAMS.

Cependant, le lien le plus convainquant entre l'hyponatrémie et myélinolyse a été établi en 1977 par BURCAR et ses collègues. (11) . Ils ont décrit une femme de 50 ans admise pour nausées et vomissements. Sa natrémie à l'entrée était à 96 mM/L secondaire à un SIADH. Elle a été corrigée en 24 heures avec une restriction hydrique et du sérum hypertonique. Malgré la correction, une confusion persiste et elle devient comateuse au bout du quatrième jour. Elle décède deux mois après sur des complications infectieuses. L'hyponatrémie était la seule anomalie biologique initiale pendant son hospitalisation.

Au début des années 80, le rôle de la vitesse de correction de la natrémie sur les lésions démyélinisantes est établi sur le chien, le lapin et les rats. L'hyponatrémie non corrigée ne causait pas ce genre de lésions. Mais il semblerait que d'autres facteurs entre en jeu car des cas restent inexplicables sans anomalie de la natrémie. (12,13)

Les symptômes initiaux d'une myélinolyse peuvent être un mutisme, une dysarthrie, une léthargie, une labilité émotionnelle, une agitation, une insomnie, une désinhibition. Les symptômes plus classiques retrouvés chez 90 % des patients sont une dysarthrie, une quadriparesie spastique, paralysie pseudobulbaire, tétraplégie pouvant aller jusqu'au *locked-in-syndrom*, un coma ou la mort. (5,6,10,13)

Le diagnostic est confirmé par IRM mais le phénomène de démyélinisation de la substance blanche est encore mal compris. (14). Sur le plan physiopathologique, le cerveau développe des mécanismes d'osmorégulations répondant aux variations des volumes cellulaires, cependant en cas de variation rapide de la natrémie, les cellules n'ont pas le temps de s'adapter à l'osmolalité ce qui provoque des lésions cellulaires de type démyélinisation. (13). En effet, les cellules cérébrales gonflent quand l'eau se déplace du SEC vers le SIC à cause de la différence d'osmolalité. Quand une hyponatrémie se développe rapidement le cerveau n'a pas le temps de s'adapter à cet environnement hypotonique. La plupart du temps, le cerveau réduit le nombre de ses particules osmotiquement actives dans ses cellules (le potassium principalement) afin de restaurer le volume cérébral. Ce processus prend 24-48 heures. (1,7). Les oligodendrocytes sont très sensibles à la variation des volumes cellulaires donc meurent rapidement. (2,5)

Les facteurs favorisants qui ont été mis en évidence sont un éthylisme chronique, une dénutrition, une hypokaliémie, une hypoxie, être une femme de moins de 50 ans, un déficit en thiamine. (9,14)

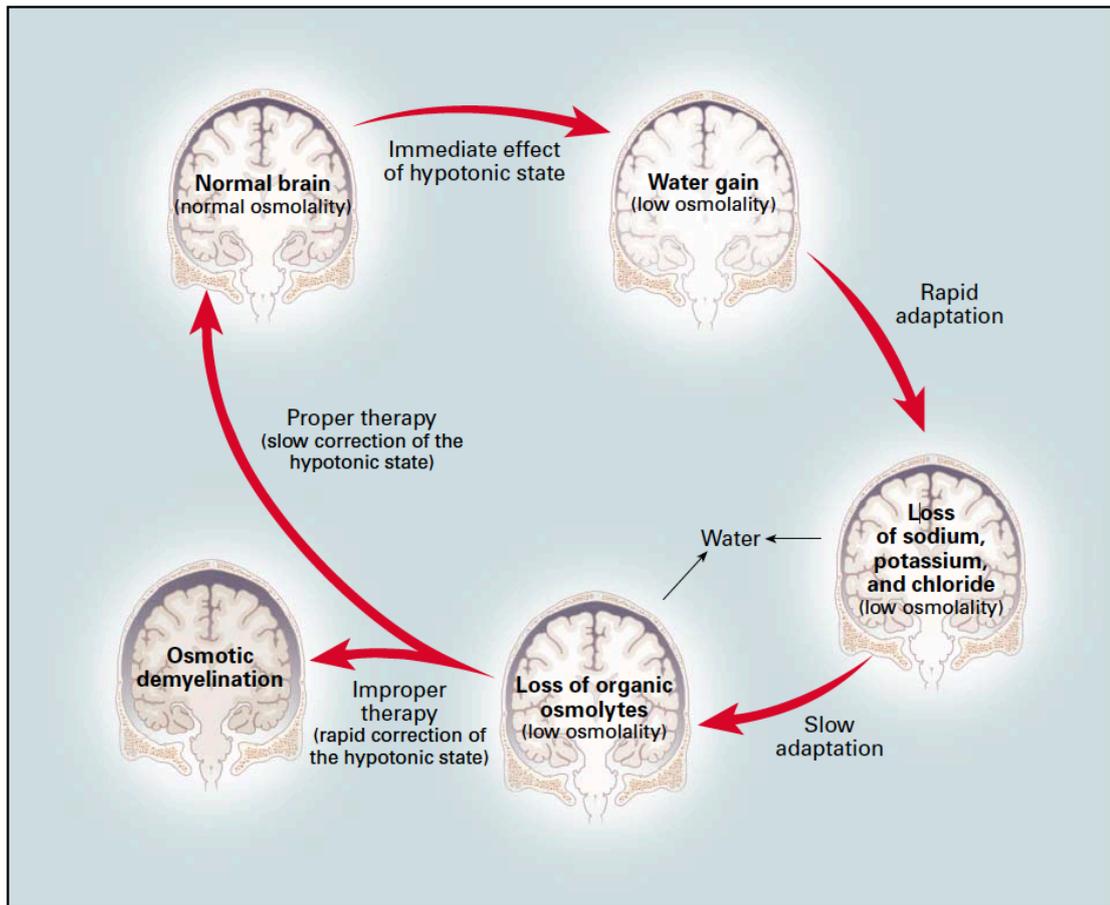


Figure 3 : Effets de l'hyponatrémie sur le cerveau et la réponse adaptative. (7)

VI. Etudes chez l'animal

Dans l'étude de STERNS sur la vitesse de correction de la natrémie (15), une hyponatrémie est induite chez les rats atteignant 106 mM/L en 7h causant des convulsions et des comas. Les symptômes sont 100% résolutifs après la correction. Mais des symptômes neurologiques apparaissent après un délai retardé avec des lésions démyélinisantes et 40% de mortalité est observé lors d'une correction rapide alors qu'une correction lente à 0,3 mM/L/H corrige les complications et permettent 100% de survie.

Dans une étude sur la myélinolyse des rats faite en 1982, (16) les chercheurs ont traité les rats avec un soluté hypertonique après 3 jours d'hyponatrémie. Des lésions démyélinisantes sont retrouvées dans le néocortex, claustrum, corps striés, capsule externe, commissure antérieure, hippocampe et vermis supérieur du cervelet des rats. Ils ont comparé avec les lésions retrouvées chez l'homme et en conclu que la vitesse de correction de la natrémie pouvait avoir un lien avec ce type de lésions également chez l'homme. Montrant de nouveau le lien entre la correction de natrémie et les lésions neurologiques.

Par ailleurs, une étude réalisée sur les chiens (10), montre 71 % de lésions pour une correction supérieure à 14 mM/L dans les premières 24h. Aussi, les lésions de myélinolyse sont plus fréquentes lors de la correction d'une hyponatrémie chronique.

VII. Etudes chez l'homme

L'étude menée par STERNS, et al, en 1994, (8) réalisée sur des formulaires remplis par des membres de la Société Américaine de Néphrologie. Il s'agit du recueil des thérapeutiques effectuées sur 56 patients hyponatrémiques ≤ 105 mM/L traités avec ou sans soluté hypertonique. 14 complications neurologiques post-thérapeutiques sont observées après avoir atteint une natrémie > 120 mM/L. 11 patients se sont améliorés puis aggravés secondairement après le 6^{ème} jour. 3 patients (5,35%) présentaient des lésions de myélinolyse centropontine documentée. Il y avait 2/3 de femme et l'âge moyen était de 59 ans. Il y avait 16,7 % d'alcooliques. Ni l'alcoolisme ni les autres facteurs de risques responsables d'hyponatrémie n'étaient significativement associés aux complications neurologiques. Ce type de complication n'a pas été observé pour une correction lente soit une variation de natrémie < 12 mM/24H ou < 18 mM/48H. Cependant, cette étude a été réalisée sur un petit échantillon ce qui limite sa validité.

Dans une récente étude rétrospective de 2018, (9) réalisée entre 2001 et 2017 sur 1490 patients avec une hyponatrémie < 120 mM/L, le seuil de correction rapide était de > 8 mM/L/24H. L'âge moyen des patients était 66 ans, 55% de femme. La correction médiane était de 6,8 mM/24H et 41 % des patients ont été corrigé de façon trop rapide. Les facteurs de risque de correction trop rapide étaient : l'âge jeune, être une femme, la schizophrénie, un facteur de comorbidité de Charlson bas, une hyponatrémie profonde initiale, natriurèse urinaire < 30 mM/L. 295 patients (20%) ont eu une IRM, 9 patients (0,6%) ont présenté une myélinolyse radiologique. Sur 8 patients (0,5%) qui ont des lésions démyélinisantes, 7 patients (88%) ont été corrigé > 8 mM/L/24H. Les facteurs de risque de lésions cérébrales sont l'hypovolémie (75%), le syndrome de buveurs de bières (63%), patients traités avec des diurétiques thiazidiques, 50% d'alcoolique chronique, 50% de dénutrition et 63% d'hypokaliémie. Cette étude multicentrique étudie un large échantillon. Mais elle est rétrospective avec des pertes de données non négligeables.

Jusqu'ici, peu d'études ont directement comparé les conséquences neurologiques d'une correction trop rapide par rapport aux recommandations chez les patients présentant une hyponatrémie sévère.

Le but de notre étude est donc de comparer les signes neurologiques entre les patients corrigés selon les recommandations et les patients corrigés trop vite.

OBJECTIF

I. Objectif principal

Le but de notre étude est de comparer les signes neurologiques, pouvant évoquer des lésions démyélinisantes, chez des patients ayant une hyponatrémie corrigée selon les recommandations et des patients corrigés trop rapidement.

II. Critères de jugement principaux

Y a-t-il une différence significative entre les pourcentages de patients présentant des signes neurologiques après correction de la natrémie entre les deux groupes ?

III. Objectifs secondaires :

1. Description des caractéristiques de la population :

- Démographie : âge, sexe, facteurs de risque
- Signes cliniques de départ : évaluation du SEC
- Paramètres biologiques : natrémie de départ et évolution de la natrémie en fonction du temps
- Traitements entrepris
- Signes cliniques d'hyponatrémie
- Signes cliniques neurologiques pouvant être liés aux comorbidités

2. Comparaison de la mortalité et de la durée d'hospitalisation entre les deux groupes.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée au CHU de Nantes sur 24 mois, du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2016.

II. Critère d'inclusion et d'exclusion

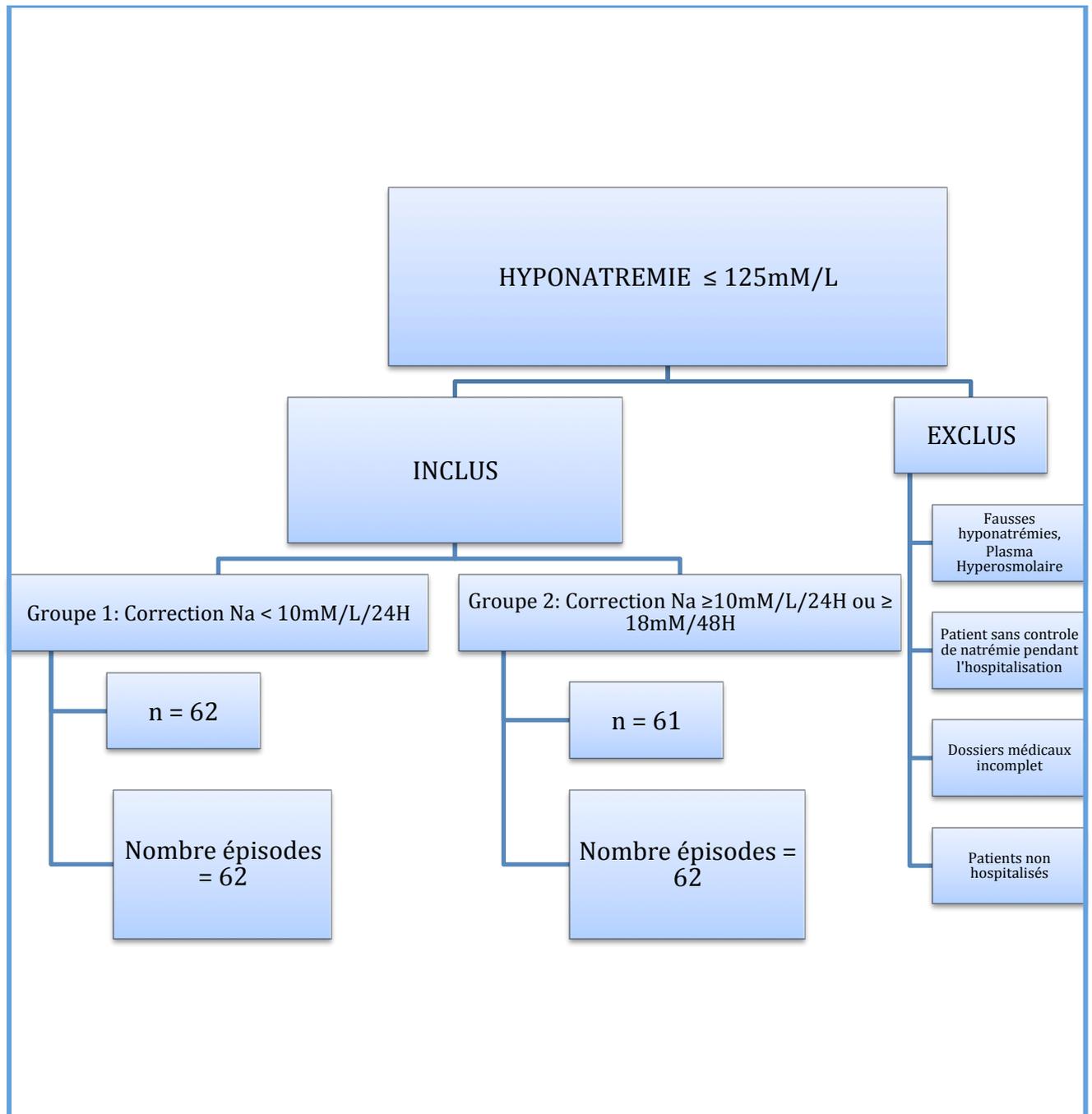


Figure 4 : Flowchart

Critères d'inclusion :

- Patients admis dans le service des Urgences du CHU de Nantes Adultes en médecine, SAUV et consultation debout (hors traumatologie) entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016.
- Patients hospitalisés au moins 24h avec un contrôle biologique de la natrémie après la correction. Dossiers complets avec des observations médicales descriptives des symptômes.
- Patients âgés de plus de 15 ans et 3 mois.
- Patients présentant une hyponatrémie ≤ 125 mM/L pour ceux qui ont eu un ionogramme sanguin avec mesure de la natrémie aux urgences.

Critères d'exclusion :

- Fausse hyponatrémie sur hyperglycémie, hyperprotidémie, hypertriglycéridémie.
- Hyponatrémie avec plasma hyperosmolaire.
- Patients sans contrôle de natrémie réalisés en hospitalisation.
- Dossiers médicaux incomplets sans observation médicale détaillée.
- Patients non hospitalisés au décours du passage aux urgences

Méthode de l'étude :

- Le laboratoire de biologie du CHU de Nantes nous a fourni la liste des patients ayant eu un dosage de Natrémie ≤ 125 mM/L entre 2015 et 2016.
- Nous avons trié les patients en deux groupes en fonction de leur vitesse de correction :
- 2 groupes étudiés :
Groupe 1 : corrigé selon les recommandations < 10 mM/L/24H
Groupe 2 : corrigé trop vite ≥ 10 mM/L/24H ou ≥ 18 mM/L/48H
- Dans le groupe 2 : il y a le même patient avec 2 épisodes d'hyponatrémie espacés de plus de 2 mois, pour l'étude statistique il y a eu une ablation du doublon dans les données démographiques mais il a été gardé pour le reste de l'étude signes cliniques.
- Les dossiers des patients sélectionnés de façon aléatoire, ont été consultés entre mai 2017 et juillet 2017 sur le logiciel MILLENIUM où les données sont informatisées.

- Il n'y a pas eu de demande de consentement de la part des patients car cette étude est anonyme et observationnelle.
- Analyse laboratoire de la natrémie : technique de potentiométrie indirecte sur module ISE Cobas 8000 - Roche Diagnostics (Technique ISE indirect Na-K-Cl for Gen.2)
- Les analyses statistiques ont été réalisées avec les tests : T test non appariés, Test de Fisher exact, Test de Khi 2 d'indépendance. Une valeur de $p < 0,05$ est considéré comme significative.
- Certains effectifs trop petits n'ont pas pu être inclus dans les statistiques.
- Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une feuille de calcul EXCEL, les informations relevées sont reportées pour chaque patient en valeurs numériques pour les données quantitatives et pour les critères de jugement principaux et secondaires en notant 1 pour sa présence.
- Recueil des données :
 - ❖ Données démographiques : âge et sexe
 - ❖ Facteurs de risque d'hyponatrémie : alcoolisme, dénutrition, hypoalbuminémie, natrémie antérieure avec la date correspondante, potomanie, antécédents psychiatriques.
 - ❖ Traitements diurétiques : épargneurs potassiques, thiazidiques, furosémide
 - ❖ Traitements antihypertenseurs : IEC/ARA 2
 - ❖ Traitements psychotropes : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, neuroleptiques, inhibiteur de la monoamine oxydase
 - ❖ SEC Normal: SIADH, SIADH sur traitements psychotropes, SIADH sur traitements diurétiques, potomanie, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne centrale
 - ❖ SEC Augmenté : Décompensation cardiaque, décompensation oedématoascitique, insuffisance rénale terminale
 - ❖ SEC Diminué : diurétique : diurétique thiazidique, épargneur potassique, furosémide, troubles digestifs, défaut d'apport, 3eme secteur, choc hypovolémique sur sepsis, choc hypovolémique sur hémorragie, polyurie osmotique, insuffisance surrénalienne périphérique.

- ❖ Histoire de la maladie détaillée
- ❖ Bilan complémentaire étiologique : introduction d'un nouveau traitement si oui, lequel, TSH (micromol/L), Cortisol, imagerie, autres examens complémentaires
- ❖ Bilan biologique de départ avant la correction de la natrémie avec la date correspondante: Natrémie avant la correction, Kaliémie, Calcémie, urée, créatinine, protéines sériques, albumine, glycémie, triglycéride, alcoolémie, osmolalité plasmatique
- ❖ Ionogramme urinaire : natriurèse, kaliurèse, glycosurie, créatininurie, urée urinaire, acide urique urinaire
- ❖ Bilan biologique après correction avec la date correspondante : Natrémie après la correction, Kaliémie, Calcémie, urée, créatinine, protéines sériques, albumine, glycémie, natriurèse
- ❖ Evaluation de la vitesse de correction de la natrémie en fonction du temps:
 - GROUPE 1 : nombre de mmol/L de correction de la natrémie en 24 h ou plus.
 - GROUPE 2 : nombre de mmol/L de correction de la natrémie en 24h ou moins, c'est la première natrémie \leq 24h ou 48h correspondante au seuil fixé qui a été relevée.
- ❖ Les signes cliniques avant et après correction ont été relevés à partir des observations médicales des médecins ayant examiné le patient avec notification de la date précise de la description :
 - Asymptomatique
 - Signes neurologiques tout type
 - Signes neurologiques pouvant être dus aux comorbidités :
 - ♦ Troubles digestifs pouvant aussi être dus à un syndrome occlusif, une anorexie, des douleurs abdominales sur métastases, une gastroentérite aigüe, des douleurs sur infarctus cardiaque.
 - ♦ Confusion pouvant aussi être due à : une hypercapnie sur pneumopathie, un sepsis, une encéphalopathie hépatique, un alcoolisme chronique, une démence, un surdosage en morphine, une acidose de jeun.
 - ♦ Coma pouvant aussi être du à : une défaillance multi viscérale, un AVC hémorragique, un lymphome, un cancer, une hypercapnie, une encéphalopathie hépatique, une pneumopathie.
 - ♦ Convulsions pouvant aussi être dues : à une maladie épileptique connue.

- Ralentissement psychomoteur, asthénie, confusion, agitation, obnubilation, troubles de la vigilance
 - Troubles digestifs : nausées, vomissement, dégoût de l'eau, douleurs abdominales
 - Trouble de la conscience évalué avec la score de Glasgow (/15)
 - Convulsions ou mouvements anormaux
 - Signes cliniques pouvant évoquer une myélinolyse centro ou extrapontine typique
 - Tétraplégie, *locked in syndrom*
 - Coma : score de Glasgow < 8/15
 - Décès
 - Autres signes neurologiques
-
- ❖ Décès : Causes des décès : hyponatrémie, neurologique, respiratoire, digestif, cancer, sepsis, cardiaque, hépatique.
 - ❖ Persistance des troubles neurologiques et la date (en jour)
 - ❖ Résolution des troubles neurologiques et la date (en jour)
 - ❖ Réhospitalisation ultérieure sans troubles neurologiques avec la date (en jour)
 - ❖ Réhospitalisation ultérieure avec troubles neurologiques avec la date (en jour)
 - ❖ Date d'apparition moyenne des troubles neurologiques après la correction (en jour)
 - ❖ Durée en jour de l'hospitalisation
 - ❖ Traitements utilisés : soluté hypertonique, soluté isotonique, restriction hydrique, traitement non connu, aucun traitement, sel Per Os, bolus de sel en intraveineux, arrêt des traitements iatrogènes, diurétique : lasilix, traitement considéré comme inadapté. Nous avons également relevé les détails précis des thérapeutiques instaurées pour chaque patient.
 - ❖ Les diagnostics étiologiques retenus pour l'hyponatrémie
 - ❖ Un complément d'information concernant quelques détails pouvant être notifié concernant le patient ou ses symptômes.

RESULTATS

I. Données démographiques

I.1. Généralités

- Nombre d'entrée aux urgences médecine adulte entre 1/01/2015 et 31/12/2016 : **119 761** passages.
- Nombre de natrémie mesurée sur cette période : **65 115** soit **54,4%** des patients.
- Nombre de patients présentant une natrémie < 125 mM/L : **515** patients. Soit **0,43 %** des patients admis aux urgences.
- Nombre de natrémie entre 125 et 135 mM/L : **6101** patients soit 9,36%.
- GROUPE 1 : 62 patients dans notre groupe contrôle, corrigés selon les recommandations
- GROUPE 2 : **62** patients corrigés trop vite. Soit **12 %** des patients qui ont une correction trop rapide.

I.2. Description de l'âge et du sexe dans les 2 groupes

Groupe 1 :

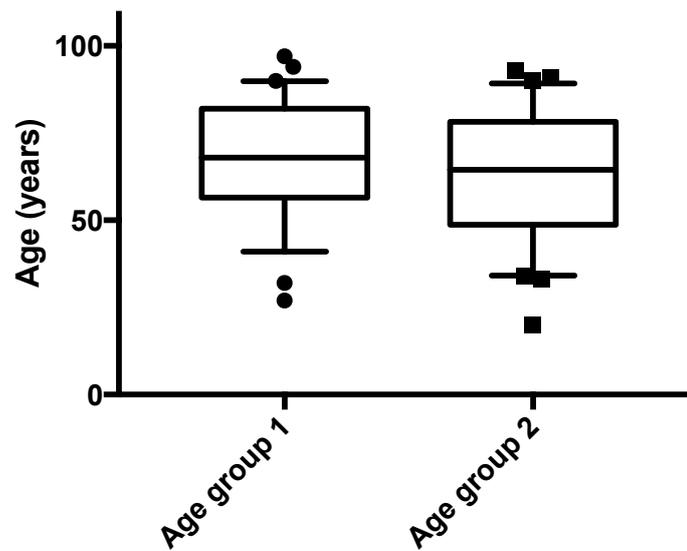
Moyenne âges	Médiane âges	Ecart-type âges	Nombre hommes	Nombre femmes	Total population
68,26	68	15,76	32	30	62

Groupe 2 :

Moyenne âges	Médiane âges	Ecart-type âges	Nombre hommes	Nombre femmes	Total population
63,05	64,5	17,22	23	39	62

Groupe 1			n = 62
Groupe 2 : Groupe corrigé trop vite			n = 61
	Hommes	Femmes	
Groupe 1	32	30	
Groupe 2	23	38	

I.3. Comparaison statistique des âges entre les 2 groupes



	Age group 1	Age group 2
Number of values	62	62
Minimum	27	20
Maximum	97	93
Mean	68,26	63,05
Std. Deviation	15,76	17,22
Std. Error of Mean	2,001	2,187
Lower 95% CI of mean	64,26	58,68
Upper 95% CI of mean	72,26	67,42

Table Analyzed

Column B

vs.

Column A

Unpaired t test

P value

P value summary

Significantly different (P < 0.05)?

One- or two-tailed P value?

t, df

Age

Age group 2

vs,

Age group 1

0,0814

ns

No

Two-tailed

t=1,757 df=122

Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les deux groupes.

I.4. Comparaison statistique des sexes entre les 2 groupes

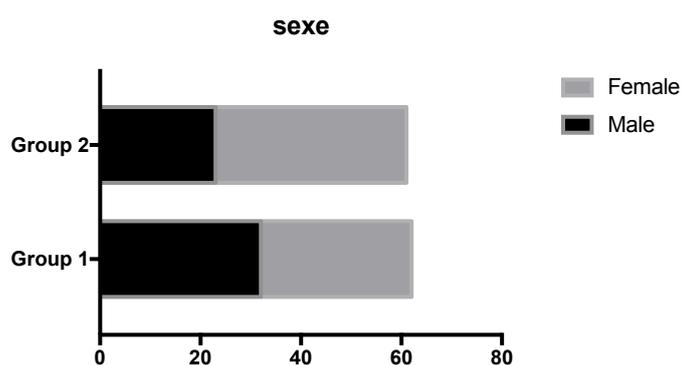


Table Analyzed	sexe
P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0,1479
P value summary	ns
One- or two-sided	Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)?	No

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de sexes entre les deux groupes.

I.5. Description des facteurs de risque d'hyponatrémie dans les 2 groupes.

Antécédents	Groupe 1 en %	Groupe 2 en %
Alcoolisme	33,9	37,1
Dénutrition	11,3	16,1
Potomanie	1,6	14,8
Psychiatriques	4,8	27,9
Aucun	59,7	37,7

NB : Le total de chaque groupe fait plus de 100% car certains ont deux facteurs de risque.

Traitement	Groupe 1 en %	Groupe 2 en %
Epargneur potassique	11,300	6,500
Thiazidique	16,100	19,400
Furosemide	14,500	12,900
IEC/ARA 2	24,200	25,800
ISRS	12,900	16,400
NL	9,700	26,200
Aucun	41,900	34,4

NB : Le total de chaque groupe fait plus de 100% car certains ont deux traitements.

I.6. Comparaison statistique des facteurs de risque d'hyponatrémie entre les 2 groupes

Tests d'indépendance (Test exact de Fisher)

Facteur de risque	p (test exact de Fisher)	Conclusion
Alcoolisme	0,71 > 0,05 ns	Indépendance
Dénutrition	0,44 > 0,05 ns	Indépendance
Antécédent de potomanie	0,004 < 0,05	Dépendance
Antécédent de troubles Psy	0,0003 < 0,05	Dépendance
Prise d'épargne potassique	0,53 > 0,005 ns	Indépendance
Prise de Thiazidiques	0,65 ns	Indépendance
Prise d'IEC/ARA2	0,84 ns	Indépendance
Prise d'ISRS	0,46 ns	Indépendance
Prise de NL	0,011	Dépendance
Prise de Furosémide	>0,99	Indépendance
Absence de facteur de risque	0,02	Dépendance

Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les antécédents de potomanie, de troubles psychiatriques et de prise de neuroleptique.

II. Etat d'hydratation du secteur extracellulaire

II.1. Description des secteurs extracellulaires dans les 2 groupes

ETAT DU SEC	Groupe 1	Groupe 2
SEC normal	16,13	13,9
SEC augmenté	20,97	8,06
SEC diminué	59,68	70,97

II.2. Comparaison statistique des secteurs extracellulaires entre les 2 groupes

Test statistique : Khi-deux d'indépendance
 $p = 0,13 > 0,05$

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme d'hydratation du secteur extracellulaire.

II.3. Description détaillée du secteur extracellulaire diminué dans les 2 groupes

SEC Diminué	Groupe 1 SEC Diminué
diurétique	19,35
troubles digestifs	20,97
défaut apport	14,52
3eme secteur	3,23
choc hypovolémique sur sepsis	17,74
choc hypovolémique sur hémorragie	8,06
polyurie osmotique	0

SEC diminué	Groupe 2 SEC Diminué
diurétique	16,13
troubles digestifs	32,26
défaut apport	12,9
3eme secteur	6,45
choc hypovolémique sur sepsis	22,58
choc hypovolémique sur hémorragie	1,61
polyurie osmotique	3,23

II.4. Comparaison statistique des secteurs extracellulaires diminués entre les 2 groupes

Test statistique : Khi-deux d'indépendance
 $p = 0,64 > 0,05$

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les causes d'hyponatrémie entre les deux groupes.

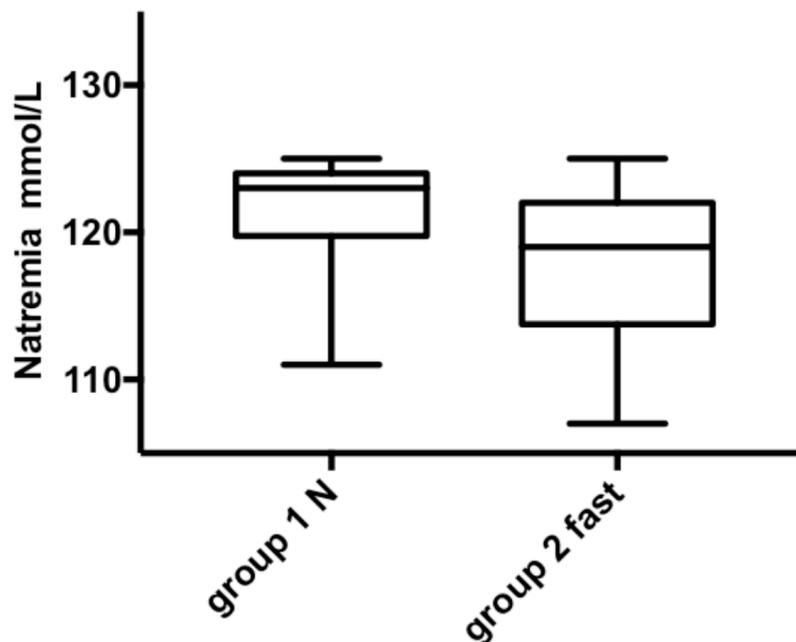
III. Paramètres biologiques

III.1. Description des Natrémies, Kaliémies, Créatinine et Créatininurie de départ

	GROUPE 1			GROUPE 2		
	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Natrémie de départ (mM/L)	121,37	123	3,93	118,34	119	5,31
Kaliémie de départ (mM/L)	4,19	4,1	0,83	4,05	3,9	1,16
Créatinine de départ (μ M/L)	112,03	66,5	175,39	96,58	69	84,18
Créatininurie (g/L)	6,15	5,1	3,5	3,9	3,1	2,31

III.2. Comparaison statistique des Natrémies de départ entre les 2 groupes

Natrémie de départ Non corrigées



	62	62
Minimum	111	107
25% Percentile	119,8	113,8
Median	123	119
75% Percentile	124	122
Maximum	125	125
Mean	121,2	117,9
Std. Deviation	4,031	5,199
Std. Error of Mean	0,512	0,6602
Lower 95% CI of mean	120,2	116,6
Upper 95% CI of mean	122,3	119,2
Sum	7517	7311

Table Analyzed	Natrémie de départ Non corrigées
Column B	group 2 fast
vs.	vs,
Column A	group 1 N
Unpaired t test	
P value	0,0001
Significantly different (P < 0.05)?	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=3,977 df=122
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	121,2 ± 0,512, n=62
Mean ± SEM of column B	117,9 ± 0,6602, n=62
Difference between means	-3,323 ± 0,8355
95% confidence interval	-4,977 to -1,669
R squared (eta squared)	0,1148
F test to compare variances	
F, DFn, Dfd	1,663, 61, 61
P value	0,0491
P value summary	*
Significantly different (P < 0.05)?	Yes

Les natrémies de départ sont significativement plus basses dans le groupe 2.

III.3. Evolution des natrémies sous traitement en fonction du temps

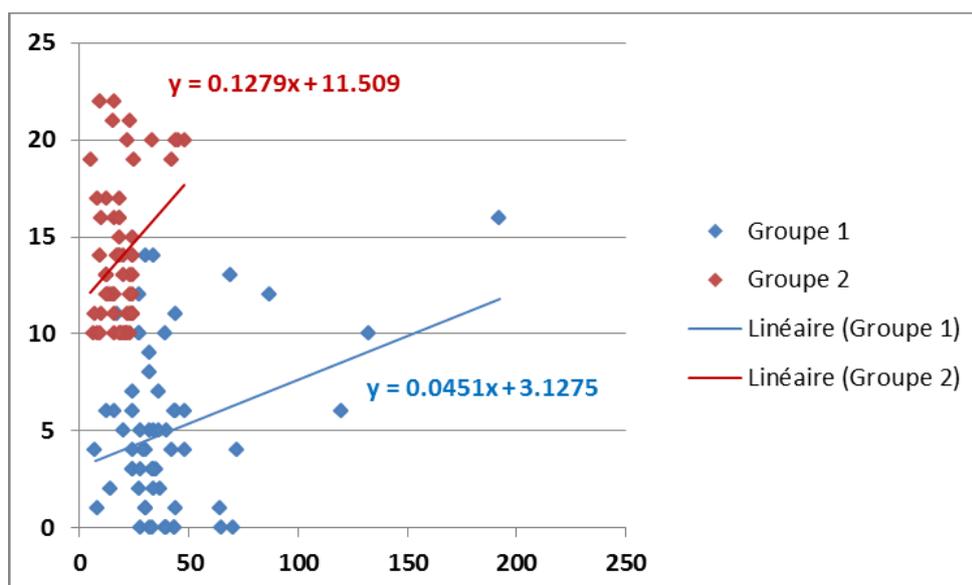


Figure 5 : Graphique de correction de la natrémie (mmol/L) en fonction du temps (heures)

IV. Signes cliniques pouvant être dus aux comorbidités

IV.1. Proportion des signes cliniques pouvant être dus aux comorbidités

Avant correction (effectif 62)

Groupe 1 n = 21

Groupe 2 n = 32

42,74% des signes neurologiques peuvent être expliqués par des comorbidités.

Après correction (effectif 62)

Groupe 1 n = 8

Groupe 2 n = 10

14,51% des signes neurologiques peuvent être expliqués par des comorbidités.

IV.2. Comparaison statistique entre les 2 groupes.

Test statistique : Khi-deux d'indépendance.

$p = 0,046 < 0,05 \rightarrow$ Hypothèse rejetée

La présence de signes neurologiques avant traitement est significativement liée aux comorbidités.

Table Analyzed signes neurologiques AVANT correction V3 mars 2019
P value and statistical significance
Test Chi-square
Chi-square, df 3,987, 1
z 1,997
P value 0,0458
P value summary *
One- or two-sided Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)? Yes

Data analyzed	signes neuro	pas de signes neuro	Total
Groupe 1 - N	21	41	62
Groupe 2 - FAST	32	30	62
Total	53	71	124

Percentage of row total	signes neuro	pas de signes neuro
Groupe 1 - N	33,87%	66,13%
Groupe 2 - FAST	51,61%	48,39%
Percentage of column total	signes neuro	pas de signes neuro
Groupe 1 - N	39,62%	57,75%
Groupe 2 - FAST	60,38%	42,25%
Percentage of grand total	signes neuro	pas de signes neuro
Groupe 1 - N	16,94%	33,06%
Groupe 2 - FAST	25,81%	24,19%

Test statistique : Khi-deux d'indépendance.
 $p = 0,61 > 0,05 \rightarrow$ Hypothèse non rejetée

La présence de signes neurologiques après traitement n'est pas liée aux comorbidités.

Table Analyzed signes neurologiques APRES correction V3 mars 2019
P value and statistical significance
Test Chi-square
Chi-square, df 0,26, 1
z 0,5099
P value 0,6101
P value summary ns
One- or two-sided Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)? No

Data analyzed	Signes neurologiques	Pas de signes neurologiques	Total
Groupe 1 - N	8	54	62
Groupe 2 - FAST	10	52	62
Total	18	106	124

Percentage of row total	Signes neurologiques	Pas de signes neurologiques
Groupe 1 - N	12,90%	87,10%
Groupe 2 - FAST	16,13%	83,87%
Percentage of column total	Signes neurologiques	Pas de signes neurologiques
Groupe 1 - N	44,44%	50,94%
Groupe 2 - FAST	55,56%	49,06%
Percentage of grand total	Signes neurologiques	Pas de signes neurologiques
Groupe 1 - N	6,45%	43,55%
Groupe 2 - FAST	8,06%	41,94%

V. Traitements des Hyponatrémies

V.1. Description des traitements dans les 2 groupes

	Groupe 1	Groupe 2
Soluté hypertonique	0,0	12,9
Soluté isotonique	50,0	58,1
Restriction hydrique	27,4	16,1
Traitement non connu	14,5	11,3
Arrêt traitement iatrogène	17,7	16,1
Diurétique: lasilix	11,3	3,2
Traitement inadapté	9,7	8,1

V.2. Comparaison statistique des traitements entre les 2 groupes

	GROUPE 1	GROUPE 2
Soluté hypertonique	0	8
Soluté isotonique	31	36
Restriction hydrique	17	10
Arrêt iatrogène	11	10
Inadapté + inconnu	15	12

Test : Khi-deux

$p = 0,007 < 0,05 \rightarrow$ rejet H_0

Il existe une différence statistiquement significative en terme de traitement entre les deux groupes.

VI. Signes neurologiques

VI.1. Description des signes neurologiques avant et après correction de la natrémie dans les 2 groupes

AVANT CORRECTION

signes cliniques de l'hyponatrémie avant la correction		
	Groupe 1	Groupe 2
Asymptomatique	45,2	29,0
Signes neurologiques	54,8	71,0
Troubles digestifs	16,1	30,6
Convulsions	9,7	11,3

APRES CORRECTION

Effectifs	Asymptomatiques	Signes neurologiques	Décès
Groupe 1	51	11	11
Groupe 2	45	15	7

Pourcentages %	Asymptomatiques	Signes neurologiques	Décès
Groupe 1	82.3	17.7	17.7
Groupe 2	72.6	24.2	11.3

Aucun patient de notre étude n'a présenté des signes de myélinolyse typique, de tétraplégie ou *locked-in-syndrome*.

VI.2. Comparaison statistique des signes neurologiques entre les 2 groupes

Test statistique : Khi-deux d'indépendance
 $p = 0,12 > 0,05$

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de signes cliniques neurologique avant la correction.

Test statistique : Khi-deux d'indépendance.
 $p = 0,44 > 0,05$. Hypothèse non rejetée.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de signes cliniques neurologiques après la correction.

VI.3. Date moyenne d'apparition des signes neurologiques après la correction

	GROUPE 1:	GROUPE 2:
Date moyenne d'apparition des symptômes neurologiques (en jour)	7	10,7

Les données sont néanmoins insuffisantes pour faire une comparaison statistique entre les 2 groupes.

VII. Décès

VII.1. Description de nombres de décès dans les 2 groupes

% Décès	17.7	11.300
Cause décès	Groupe 1	Groupe 2
hyponatrémie	1.6	0.0
hémorragie cérébrale/AVC	3.2	0.0
pneumopathie	4.8	6.5
hémorragies digestives	3.2	3.2
Cancer	4.8	0.0
sepsis	3.2	0.0
choc cardiogénique	0.0	1.6
DOA	3.2	1.6

VII.2. Comparaison statistique des décès entre les 2 groupes

Test : Fisher exact

p > 0,99

Il n'y a pas de différence significative de la mortalité entre nos deux groupes.

VIII. Autres résultats

VIII.1. Proportion des patients rehospitalisés à distance

	GROUPE 1	GROUPE 2
Proportion des patients réhospitalisé SANS troubles neurologiques	41,94%	58,06%
Proportion des patients réhospitalisé AVEC troubles neurologiques	6,45%	3,23%

VIII.2. Durée moyenne d'hospitalisation

	GROUPE 1	GROUPE 2
Durée d'hospitalisation moyenne en jour	11,8	10,9

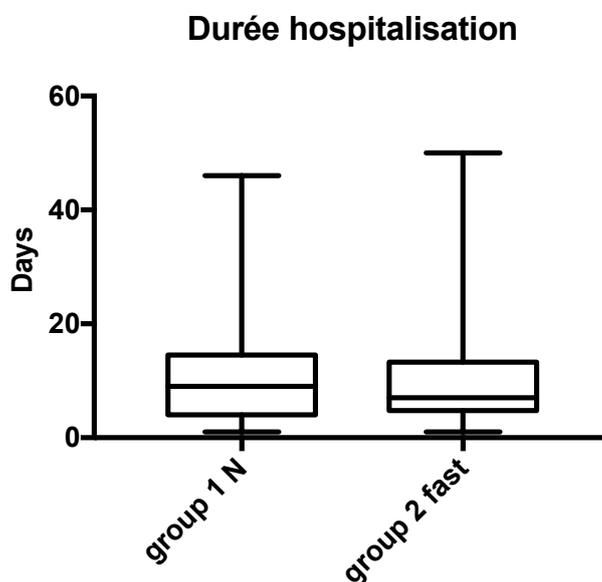


Table Analyzed		Durée hospitalisation
Column B		group 2 fast
vs.		vs,
Column A		group 1 N
Unpaired t test		
P value		0,6689
P value summary		ns
Significantly different (P < 0.05)?		No
One- or two-tailed P value?		Two-tailed
t, df		t=0,4287 df=120
How big is the difference?		
Mean ± SEM of column A		11,8 ± 1,474, n=60
Mean ± SEM of column B		10,94 ± 1,378, n=62
Difference between means		-0,8645 ± 2,017
95% confidence interval		-4,857 to 3,128
R squared (eta squared)		0,001529
F test to compare variances		
F, DFn, Dfd		1,108, 59, 61
P value		0,6925
P value summary		ns
Significantly different (P < 0.05)?		No
Number of values	60	62
Minimum	1	1
25% Percentile	4	4,75
Median	9	7
75% Percentile	14,5	13,25
Maximum	46	50
Mean	11,8	10,94
Std. Deviation	11,42	10,85
Std. Error of Mean	1,474	1,378
Lower 95% CI of mean	8,85	8,18
Upper 95% CI of mean	14,75	13,69

Il n'y a pas de différence significative de durée d'hospitalisation entre les deux groupes

DISCUSSION

Il s'agit de la première étude qui compare directement deux groupes ayant une hyponatrémie sévère, en terme de survenu de troubles neurologiques en fonction de la vitesse de correction.

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative en terme de complications neurologiques entre le groupe de patients traités selon les recommandations et le groupe des patients surcorrigés. Nous n'avons pas observé de cas de myélinolyse centro ou extrapontine clinique.

Nous avons trouvé 12% des patients, ayant une hyponatrémie sévère, surcorrigés. Globalement, ce chiffre est inférieur aux données de la littérature. L'étude de Georges et al, (9) retrouvait 41% de patients surcorrigés avec 0.6% de patients présentant une myélinolyse centropontine prouvée radiologiquement. Aratani et al (17) n'ont retrouvé que 19,6% des patients qui étaient corrigés trop rapidement sans cas de myélinolyse centropontine.

Cette différence s'explique probablement par des médecins français plus prudents. Les formules permettant de prédire la natrémie après la correction sont peu fiables. La formule d'Adrogué-Madias (7) est critiquée car il semblerait qu'elle sous estime l'augmentation de la natrémie risquant donc une correction trop rapide. En effet, dans une étude publiée en 2007, les natrémies sont surévaluées de 74% par rapport aux prévisions de la formule. (18) .

Les recommandations pour la prise en charge de l'hyponatrémie sévère, qu'elles soient Nord Américaines ou Européennes (6) préconisent un traitement « agressif » avec des bolus de soluté salé hypertonique en cas d'hyponatrémie symptomatique (troubles de conscience, convulsion etc). Ces recommandations sont globalement assez peu diffusées en France et l'on continue à traiter l'hyponatrémie sévère en se passant bien souvent du soluté salé hypertonique. Globalement, 10% de notre effectif présentait des convulsions (groupe 1 : 9,7% et groupe 2 : 11,3%) mais une minorité de patient ont reçu du soluté salé hypertonique (groupe 1 : aucun et groupe 2 :12,9%). Pourtant, nos chiffres de mortalité sont dans la limite basse par rapport à ceux précédemment décrits dans la littérature. (groupe 1 : 17,7% et groupe 2 : 11,3%). En effet, la mortalité de l'hyponatrémie sévère est classiquement de 8% à 86% (19). Ces très grandes différences sont certainement dues aux différentes comorbidités que présente le patient dans une étude par rapport à une autre.

Aussi dans l'étude de Chawla et al de 2011, (20) une grande étude rétrospective sur 45 693 patients entre 1996 et 2007. Ils retrouvent 53 patients décédés après avoir développé une hyponatrémie < 120mM/L. 32 patients survivent après avoir développé une hyponatrémie < 110 mM/L. La mortalité avait tendance à augmenter avec la baisse de la natrémie entre 134 et 120 mM/L et ensuite, pour un taux < 120 mM, la tendance s'inverse avec une mortalité qui diminue plus la natrémie décroît. Les 2/3 des patients qui sont morts avec une natrémie < 120mM/L avaient au moins deux pathologies graves pouvant expliquer le décès. 3 décès (5,6%) pouvaient être potentiellement expliqués seulement par l'hyponatrémie et 1 décès (1,8%) dû à un oedème cérébral. Ainsi, plus que l'hyponatrémie c'est plutôt les comorbidités et les pathologies graves associées à l'hyponatrémie qui expliquerait une telle mortalité. A noter que l'étiologie de décès

la plus fréquente dans notre étude est la pneumopathie (7/18 décès) et non l'hyponatrémie (1/18).

Les recommandations internationales qui incitent à utiliser du soluté salé hypertonique en cas de signe de gravité sont basées sur des études anciennes, avec un faible effectif de patients, habituellement mono-centrique, rétrospective et non comparative. Les signes neurologiques des patients ayant une hyponatrémie profonde étaient systématiquement attribués à cette dernière alors qu'ils pouvaient parfaitement être dus à la présence de lésions intracérébrales, à une épilepsie sous-jacente, à une séquelle d'accident vasculaire cérébral, à d'autres troubles métaboliques (dyscalcémie, hypoglycémie), ou à un surdosage médicamenteux. Alors que ces données sont absolument fondamentales, elles manquent aux études princeps, rendant difficile la justification « neurologique » d'un traitement agressif de l'hyponatrémie. Nous sommes les premiers à avoir étudié les signes neurologiques en relation avec les comorbidités du patient. Nous avons trouvé que 42,74% des patients avaient des comorbidités qui pouvaient expliquer les signes neurologiques initiaux.

Les seuls facteurs de risque que nous avons retrouvé qui exposaient les patients à une correction trop rapide, étaient psychiatriques : potomanie, troubles psychiatriques, prise de neuroleptiques. On sait que classiquement cette population constitue une hyponatrémie en 24h-48h et le clinicien urgentiste en charge du patient a peut-être considéré ces hyponatrémies comme étant « aiguës » à la différence de toutes les autres qui sont plutôt « chroniques » et à estimer que la correction pouvait donc être rapide, d'où l'utilisation de soluté salé hypertonique.

Dans la littérature de 2018, l'étude de Georges et al, (9) retrouve la schizophrénie comme facteur de risque de correction trop rapide avec 4 % dans le groupe corrigé trop vite versus 1% dans le groupe corrigé normalement.

Nos deux groupes de patients étaient comparables en terme d'âge, de sexe, mais les natrémies de départ étaient plus basses dans le groupe surcorrigé. Nos résultats sont semblables à l'étude de Georges et al, (9) sur 1718 patients : le groupe corrigé lentement ≤ 8 mM/L/24h avait une natrémie plus haute à 117 mM/L contre 115 mM/L pour le groupe corrigé plus rapidement. Cela s'explique par la prise en charge plus agressive avec du soluté hypertonique chez les patients ayant une hyponatrémie plus profonde.

En ce qui concerne les étiologies, dans notre étude l'hyponatrémie était le plus souvent accompagnée par une déshydratation extracellulaire (65% des patients). La déshydratation extracellulaire était secondaire à des troubles digestifs dans 26.6% des cas et aux diurétiques thiazidiques dans 17.7% des cas. Les résultats sont similaires dans l'étude de 2017 (17), l'hyponatrémie hypovolémique retrouvée dans 64.3% des cas avec pour étiologie principale : la carence d'apport sur troubles digestifs (37,5%).

Par ailleurs, peu d'études ont démontré l'augmentation de mortalité liée à la correction lente d'une hyponatrémie sévère. Giordano et al ont publié en 2017 (21) une étude sur le taux de survie des patients des urgences incluant 67 cas d'hyponatrémie sévère inférieure à 120 mM/L. Le groupe A (35 patients) est corrigé lentement ($< 0,3$ mM/L/H) : la survie est de 25 %. Le groupe B (32 patients) est corrigé à un taux recommandé (0,3 mM/L/H et 0,5mM/L/H) : la survie est de 60%. Cette étude montre une mortalité très élevée dans le groupe corrigé plus lentement

que dans les recommandations. Cependant, cette étude n'est pas en accord avec la majorité des références sur l'hyponatrémie devant cette mortalité très importante. Sa puissance est limitée par le petit effectif étudié. Sa validité peut être ainsi remise en question.

L'hyponatrémie entre 125 mM/L et 135 mM/L dans notre étude représente 9,36% des cas aux urgences, parfois de découverte fortuite. Les natrémies ≤ 125 mM/L représentent 0,43% des entrées aux urgences. Plus d'un patient sur deux bénéficie d'une natrémie à l'entrée soit 54,4% des patients. Dans le NDT (1) les auteurs parlent plutôt de 15 à 20 % d'hyponatrémies aux urgences. Dans l'article de 2017 (21), ils estiment même le taux d'hyponatrémie à 40% des entrées aux urgences. Nos chiffres sont donc moins élevés au CHU de Nantes. L'intégration du circuit « debout » aux urgences est probablement responsable d'une baisse de la gravité globale des patients. Les services d'urgences Anglo-saxons qui avancent des chiffres d'hyponatrémie à 40% sont probablement des services « d'urgences lourdes ». En France, la prise en charge des soins par la sécurité sociale facilite l'accès aux soins pour tous. Donc les patients sont moins graves diluant ainsi la fréquence de l'hyponatrémie aux urgences. De même, le système de soins français permet au patient d'accéder facilement et « gratuitement » aux soins ambulatoires permettant aux médecins généralistes de traiter les hyponatrémies avant qu'elles ne deviennent trop profondes, permettant ainsi moins d'hospitalisations.

Une autre piste intéressante également est évoquée dans l'étude prospective datant de 1987, (22). Les lésions démyélinisantes ne dépendent pas seulement de la vitesse de correction mais également du seuil de correction atteint ; soit une natrémie normale entre 135 et 145 mM/L voire même une natrémie trop élevée > 145 mM/L. Sur 33 patients avec des hyponatrémies qui augmentaient jusqu'à 126 mM/L (± 1 mM/L) traités avec du sérum hypertonique dont la natrémie n'atteignait pas le seuil normal dans les premières 48H. Ils ont trouvé 100% des patients redevenus à un état neurologique normal en 40 \pm 6h après la correction. L'examen clinique régulier ne met pas en évidence de troubles neurologiques et les imageries de contrôle ne révèlent pas de lésions démyélinisantes. Cependant, la puissance de cette étude est faible compte tenu de son petit effectif.

De la même façon, notre étude ne retrouve pas de myélinolyse, compte tenu de la faible incidence (environ 0,5 %), il faudrait de plus grands échantillons pour la détecter.

Une étude de 1985 sur les rats, réalisée par Ayus et al, (23) montre également qu'une correction rapide vers une hyponatrémie légère n'entraîne pas de lésions neurologiques. Ils ont réalisé trois groupes : le groupe 1 : 13% de rats avec des lésions neurologiques corrigées avec 855mM de NaCl vers un taux légèrement hyponatrémique. Le groupe 2 : 100% des rats présentent des lésions corrigées vers un taux normal avec une restriction hydrique et le groupe 3: 100% de lésions présentes corrigées avec 855 mM de NaCl vers une normonatrémie également. Cette étude est intéressante, cependant elle n'est pas vraiment transposable à l'homme. En effet, les comorbidités et les facteurs de risque de myélinolyse ne sont pas pris en compte. Les rats ne sont pas dénutris, ni alcooliques, n'ont pas d'hypokaliémie, ni d'insuffisance hépatocellulaire.

Les biais :

Premièrement : notre effectif est probablement trop faible pour mettre en évidence des cas

de myélinolyse centropontine puisque l'incident se situe probablement aux alentours de 0.5-1%.

Deuxièmement nous avons les biais inhérents aux études rétrospectives avec le manque de certaines données secondaires telles que la natriurèse. Par contre, les descriptions neurologiques sont complètes et nous savons qu'il n'y a donc aucun cas de myélinolyse centropontine dans chaque groupe.

Axes de recherches futures :

La littérature décrit un certain nombre de facteurs de risque de correction rapide de la natrémie et des facteurs de risques de myélinolyse. Cependant, la puissance des études est plutôt faible sur le plan scientifique, il est donc difficile d'en tirer des conclusions fiables.

Il faudrait construire des études prospectives, qui décrivent la gravité du tableau clinique initial mais qui décrivent également les cofacteurs pouvant être responsables de ce tableau clinique, en particulier les troubles neurologiques sévères comme les convulsions. Les patients doivent être suivis 10 à 15 jours après la correction de l'hyponatrémie pour écarter toute survenue de myélinolyse centropontine. Les cofacteurs favorisant la myélinolyse doivent également être répertoriés à savoir l'hypokaliémie, l'alcoolisme etc.

L'important dans l'hyponatrémie sévère est de ne pas nuire au patient. Nous n'avons pas trouvé de différence en terme de mortalité entre chaque groupe, mais ceci devra être confirmé par une étude avec un effectif plus important. Il est possible, mais ça reste à confirmer, que seul un sous groupe de patients en hyponatrémie sévère avec des signes neurologiques, qui peuvent n'être attribués qu'à l'hyponatrémie, nécessiterait un traitement par soluté salé hypertonique, avec un risque de 74% de dépasser la cible avec les formules habituelles. Les autres patients pourraient probablement simplement bénéficier du traitement classique. Mais comment discerner ces patients ? Il faudrait travailler sur des protocoles standardisés simplifiés pour le clinicien aux urgences. Le faire réfléchir aux comorbidités pouvant expliquer les signes neurologiques. Et s'il estime que les signes neurologiques sont dus à l'hyponatrémie, il débute les protocoles avec du sérum salé hypertonique. Permettant ainsi aux patients n'ayant pas des signes neurologiques expliqués par l'hyponatrémie, plus de sécurité quant aux risques de myélinolyse centropontine.

De plus, même si les études précédemment citées sur le seuil cible de correction ont peu de puissance, elles sont intéressantes et ouvrent à la réflexion. (22,23)

Une idée pour une future étude serait de comparer les signes neurologiques en fonction du seuil de natrémie atteint et non plus de la vitesse de correction tout en prenant en compte les comorbidités.

CONCLUSION

Nous n'avons pas trouvé de différence statistique en terme de complications neurologiques entre le groupe corrigé selon les recommandations et le groupe corrigé trop vite.

Notre étude ne retrouve pas de cas de myélinolyse centropontine. Il n'y a pas de différence de mortalité entre nos deux groupes.

De plus, de nombreuses comorbidités entrent en jeu et peuvent expliquer la mortalité élevée de cette affection. Un seul décès est attribué à l'hyponatrémie dans notre étude (soit 5,55%).

BIBLIOGRAPHIE

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 25 févr 2014;29(Suppl. 2):ii1-39.
2. Chemchik H, El Hadj B, Naija W, Souii S, Aissaoui N, Bouzouita O, et al. Hyponatrémie en réanimation. *Rev Anesth Réanimation Médecine Urgence*. 2011;3(1):1-7.
3. Trewick D. Eau et le sel, Enseignement théorique DCEM2. 2013.
4. Ball S, Barth J, Levy M. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocr Connect*. sept 2016;5(5):G4-6.
5. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 sept 2004;75(suppl_3):iii22-8.
6. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. mai 2017;28(5):1340-9.
7. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 25 mai 2000;342(21):1581-9.
8. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(8):1522-30.
9. Georges JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk Factors and outcomes of rapid correction severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. juin 2018;13(7):984-92.
10. Laurenro R, Illowsky Karp B. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1 janv 1997;126(1):57-62.
11. Burcar P, Norenberg MD, Yarnell PR. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. *Neurology*. mars 1977;27:223-6.
12. Kleinschmidt-DeMasters B, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine Myelinolysis: Then...and Now. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 2006;65(1):1-11.
13. Laurenro R, Illowsky Karp B. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *The Lancet*. 25 juin 1988;1439-41.
14. Leblanc P-E. Hyponatrémie. In: *Troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques*. MAPAR 2002. 2002. p. 325-34.
15. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int*. 1989;35:69-75.
16. Kleinschmidt-DeMasters B., Norenberg MD. Neuropathologic observations in electrolyte-induced myelinolysis in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 1982;41(1):67-80.
17. Aratani S, Hara M, Nagahama M, Taki F, Futatsuyama M, Tsuruoka S, et al. A low initial serum sodium level is associated with an increased risk of overcorrection in patients with chronic profound hyponatremia: a retrospective cohort analysis. *BMC Nephrol*. déc 2017;18(1).
18. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic Saline for Hyponatremia: Risk of Inadvertent Overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 10 oct 2007;2(6):1110-7.
19. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):656-64.
20. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and Serum Sodium: Do Patients Die from or with Hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2011;6(5):960-5.
21. Giordano M, Ciarambino T, Priore EL, Castellino P, Malatino L, Cataliotti A, et al. Serum sodium correction rate and the outcome in severe hyponatremia. *Am J Emerg Med*. nov 2017;35(11):1691-4.

22. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. *N Engl Med.* 1987;317(19):1190-5.
23. Ayus JC, Krothapalli RK, Armstrong DL. Rapid correction of severe hyponatremia in the rat: histopathological changes in the brain. *Am Physiol Soc.* 1985;248(17):F711-9.

Vu, le Président du Jury, Professeur Le Conte Philippe

Vu, le Directeur de Thèse, Docteur Trewick David

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : Hyponatrémie sévère : conséquences neurologiques d'une correction trop rapide.**RESUME**

INTRODUCTION : L'hyponatrémie sévère définie par une natrémie plasmatique < 125 mmol/L est l'une des plus fréquentes anomalies hydro-électrolytiques. Pourtant, malgré plusieurs consensus, la vitesse de correction optimale est encore controversée. En effet, les recommandations actuelles préconisent une correction lente < 10 mmol/L/24H ou < 18 mmol/L/48H. Le risque en cas de correction rapide est une myélinolyse centro ou extrapontine du système nerveux central. Le but de notre étude est de comparer les signes neurologiques post-thérapeutiques évoquant des lésions démyélinisantes entre les patients corrigés selon les recommandations actuelles et les patients corrigés trop vite.

MATERIELS ET METHODES : Etude observationnelle rétrospective réalisée entre janvier 2015 et décembre 2016 sur le service des urgences du CHU de Nantes. Les patients étudiés présentaient une hyponatrémie sévère ≤ 125 mmol/L. 62 patients ont été corrigé trop vite c'est à dire ≥ 10 mmol/L/24 h ou ≥ 18 mmol/L/48H. Notre groupe contrôle corrigé normalement contenait 62 patients. Le critère d'évaluation principal était la différence de pourcentage de troubles neurologiques avant et après la correction de la natrémie. Les critères secondaires concernaient les données démographiques, l'évaluation du secteur extracellulaire, les traitements utilisés, les signes neurologiques pouvant être expliqués par les comorbidités, la durée d'hospitalisation et la mortalité.

RESULTATS : 119 761 patients sont passés aux urgences pendant notre étude. 515 patients présentaient une hyponatrémie sévère ≤ 125 mmol/L soit 0,43% des patients hospitalisés aux urgences. 62 patients ont été corrigé trop vite soit 12% des hyponatrémies sévères. Il n'y avait pas de différence en terme d'âge et de sexe entre les deux groupes. Les natrémies de départ dans le groupe corrigé trop vite étaient plus basses (13% des patients traités avec du sérum salé hypertonique vs 0% dans l'autre groupe). Les facteurs de risques principaux d'une correction trop rapide étaient l'antécédent de potomanie ou psychiatrique et la prise de neuroleptiques. L'étiologie principale d'hyponatrémie était la déshydratation extracellulaire sur troubles digestifs. 42,74% des signes neurologiques avant la correction peuvent être expliqués par des comorbidités de façon significative. Le principal traitement utilisé est le soluté isotonique. Il n'y avait pas de différence significative entre les signes neurologiques après la correction entre nos deux groupes (Groupe 1 : 17,7% vs Groupe 2 : 24,2%). Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de décès après la correction (Groupe 1 : 17,7% vs Groupe 2 : 11,3%). La mortalité globale est 14,5%. Nous n'avons aucun patient qui a présenté des signes de myélinolyse centropontine cliniquement typique. Un seul décès était lié à l'hyponatrémie (soit 5,55%). La cause principale des décès était la pneumopathie dans les deux groupes. Nous n'avions pas non plus de différence significative entre la durée d'hospitalisation des patients (groupe 1 : 11,8% vs groupe 2 : 10,9%).

CONCLUSION : Nous n'avons pas trouvé de différence statistique en terme de complications neurologiques entre le groupe corrigé selon les recommandations et le groupe corrigé trop vite. Notre étude ne retrouve pas de cas de myélinolyse centropontine. Il n'y a pas de différence de mortalité entre nos deux groupes. De plus, de nombreuses comorbidités entrent en jeu et peuvent expliquer la mortalité élevée de cette affection.

MOTS-CLES : Hyponatrémie, troubles neurologiques, myélinolyse centropontine, lésions démyélinisantes, mortalité, vitesse de correction.