

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Diagnostic et pronostic des hyponatrémies sévères ou chroniques :  
à partir d'une cohorte de patients explorés par test de charge hydrique**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Elise BOUDERLIQUE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel LETAVERNIER**

**Madame le Docteur Marie FRIMAT**

**Monsieur le Docteur Arnaud LIONET**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD**



# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

## Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>1</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b><i>I - Physiologie de l'eau et du sodium.....</i></b>	<b>4</b>
1/ Rôle de la soif.....	5
2/ Mécanismes de concentration des urines .....	7
<b><i>II - Généralités sur les hyponatrémies.....</i></b>	<b>11</b>
1/ Définition.....	11
2/ Étiologie et diagnostic.....	11
a/ Hyponatrémie normo-osmolaire.....	12
b/ Hyponatrémie hypotonique.....	13
c/ Cas particulier des SIADH.....	15
d/ Test de charge hydrique.....	20
3/ Manifestations cliniques.....	20
4/ Épidémiologie.....	22
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>32</b>
<b><i>I – Description de la cohorte.....</i></b>	<b>32</b>
<b><i>II – Résultats des tests de charge hydrique.....</i></b>	<b>34</b>
<b><i>III – Analyses de morbi-mortalité :.....</i></b>	<b>38</b>
1/ Mortalité.....	38
2/ Ré-hospitalisations et événements osseux, néoplasiques et cardio-vasculaires...	39
<b><i>IV – Critères d'évaluation secondaires.....</i></b>	<b>41</b>
1/ Pertinence diagnostique des tests de charge hydrique.....	41
2/ Pertinence des caractéristiques cliniques et biologiques pour le diagnostic de SIADH.....	45

a/ Au moment de l'hyponatrémie :.....	45
b/ La veille du test .....	47
Données cliniques.....	47
Données biologiques plasmatiques.....	47
Données biologiques urinaires.....	49
c/ Données du test.....	51
A T0 .....	51
En fin de test.....	51
En cours de test.....	53
3/ Pertinence du suivi clinico-biologique spécialisé dans la prise en charge des hyponatrémies sévères et/ou chroniques.....	55
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>68</b>

## Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine

ADH : Hormone anti-diurétique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AVP : Arginine vasopressine

BNP : Peptide natriurétique de type B

IMC : Indice de masse corporel

ORL : Oto-rhino-laryngologique

Posm : Osmolarité plasmatique

SIADH : Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

TSH : Hormone thyroïdienne

## RÉSUMÉ

L'hyponatrémie constitue le premier trouble hydro-électrolytique observé dans la population hospitalisée. Ses conséquences en termes de morbi-mortalités sont majeures que ce soit de manière aiguë ou chronique. Nous avons constitué une cohorte monocentrique, rétrospective, observationnelle, incluant l'ensemble des patients explorés entre 2010 et 2016 par test de charge hydrique pour la survenue d'une hyponatrémie sévère et/ou chronique. L'objectif principal de notre étude était d'étudier la mortalité ainsi que les ré-hospitalisations et la survenue d'événements cardio-vasculaires, néoplasiques et osseux. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer 1/ le bénéfice de la réalisation d'un test de charge hydrique, 2/ les critères diagnostiques pour déterminer la présence d'un trouble persistant des urines en cas d'impossibilité de réaliser un test dynamique, 3/ le bénéfice de la réalisation d'un suivi spécialisé. Notre cohorte était composée de 66 tests pour 61 patients, avec 31 SIADH, 27 tests normaux et 8 tests non classables. Les patients présentant un SIADH étaient plus jeunes (69 ans contre 73, en fin de suivi,  $p=0,04$ ), plus fréquemment des femmes (sexe-ratio : 0,8 contre 1,4), et plus maigres (IMC au diagnostic = 23 Kg/m<sup>2</sup> contre 28,  $p=0,0002$ ). Il n'existait pas de différence de mortalité entre les groupes ( $p=0,3$ ), pour un suivi moyen de 3,3 ans. On retrouvait une tendance non significative à plus de ré-hospitalisations et d'événements osseux dans le groupe SIADH. Les patients porteurs d'un SIADH prenaient plus de traitement pour lutter contre l'hyponatrémie ( $p=0,03$ ). L'existence d'une natrémie plus basse avant réalisation du test mesurée à 134 contre 136 mmol/L ( $p = 0,03$ ), était la seule donnée permettant de distinguer l'existence d'un SIADH avant réalisation du test. Au cours du test, la positivité de la clairance moyenne de l'eau libre permettait de distinguer un SIADH de l'absence de trouble de dilution ( $p < 0,0001$ ). De même, le pourcentage de charge hydrique éliminé était

différent en fin de test : 22% contre 40 % pour les tests normaux (  $p < 0,0001$  ) ; et à 2 heures : 15% contre 31% (  $p < 0,0001$  ). Près de 50% des patients explorés par test de charge hydrique ne présentait pas de trouble de dilution des urines, et les critères cliniques et biologiques réalisés avant le test ne permettait pas de les distinguer. La mise en place d'un suivi spécialisé, tout particulièrement pour les patients présentant un SIADH, semble améliorer leur devenir global.



# INTRODUCTION

## I - Physiologie de l'eau et du sodium

La natrémie est étroitement régulée afin d'être maintenue dans une échelle de variation limitée à l'état physiologique (entre 135 et 145 mmol/L). La natrémie ne reflète pas le stock de l'organisme en sodium mais est un déterminant principal de l'osmolarité (ou tonicité) extracellulaire. Ses variations sont régulées par un ensemble de mécanismes homéostatiques qui visent à l'échelle de l'organisme à réguler le maintien de l'équilibre hydrique en fonction des apports et de l'excrétion en eau.

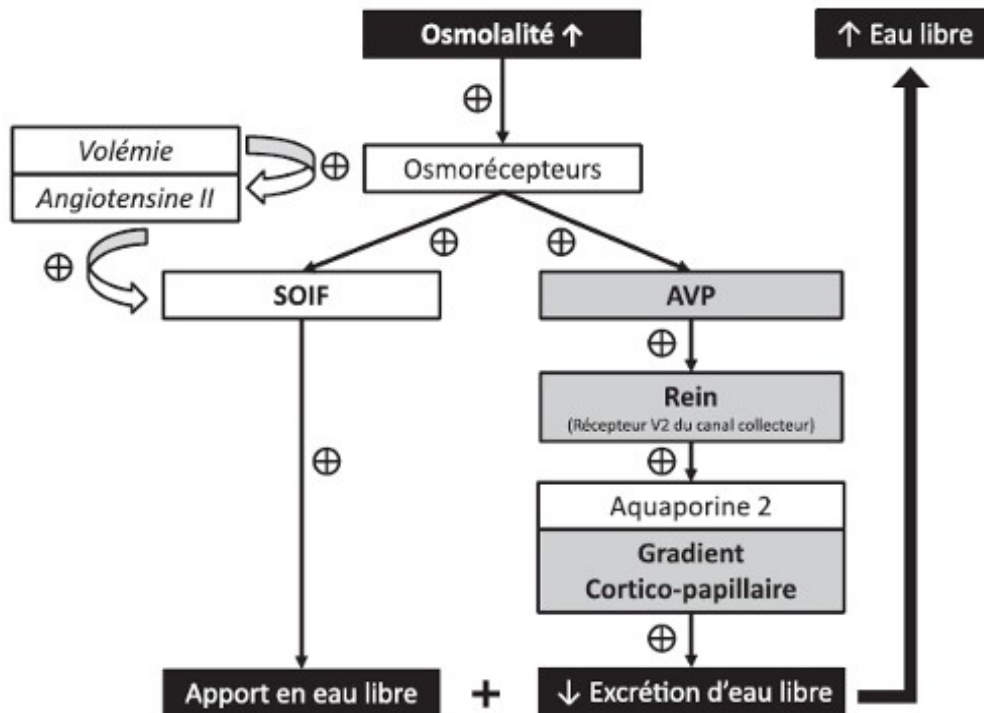
L'eau représente 55 à 65 % du poids de l'organisme, ce pourcentage varie en fonction de l'âge et du sexe, cette proportion est répartie entre le secteur intracellulaire qui en représente les deux tiers soit environ 40 % du poids corporel et le secteur extracellulaire qui représente le tiers restant soit environ 20 % du poids du corps.

Le secteur extracellulaire se compose de plusieurs volumes lui-aussi avec les trois-quarts de son volume représentés par le secteur interstitiel et le secteur trans-cellulaire (LCR, séreuses, liquides articulaires) ; sa dernière composante qui représente 25 % soit environ 5 % du poids corporel est le secteur plasmatique. (1,2)

A l'état d'équilibre, le volume des apports en eau (boisson + eau alimentaire) correspond à l'importance des pertes hydriques (diurèse + pertes insensibles).

Bien que les apports quotidiens en eau et en osmoles soient variables, le maintien d'une tonicité constante, osmolalité plasmatique entre 285 et 290 mOsm/Kg, est assuré par l'association : d'une adaptabilité dans la capacité de concentration et de dilution des

urines ; l'action de l'ADH (hormone anti-diurétique) autrement appelée AVP (arginine vasopressine) et la réponse aux osmorécepteurs.



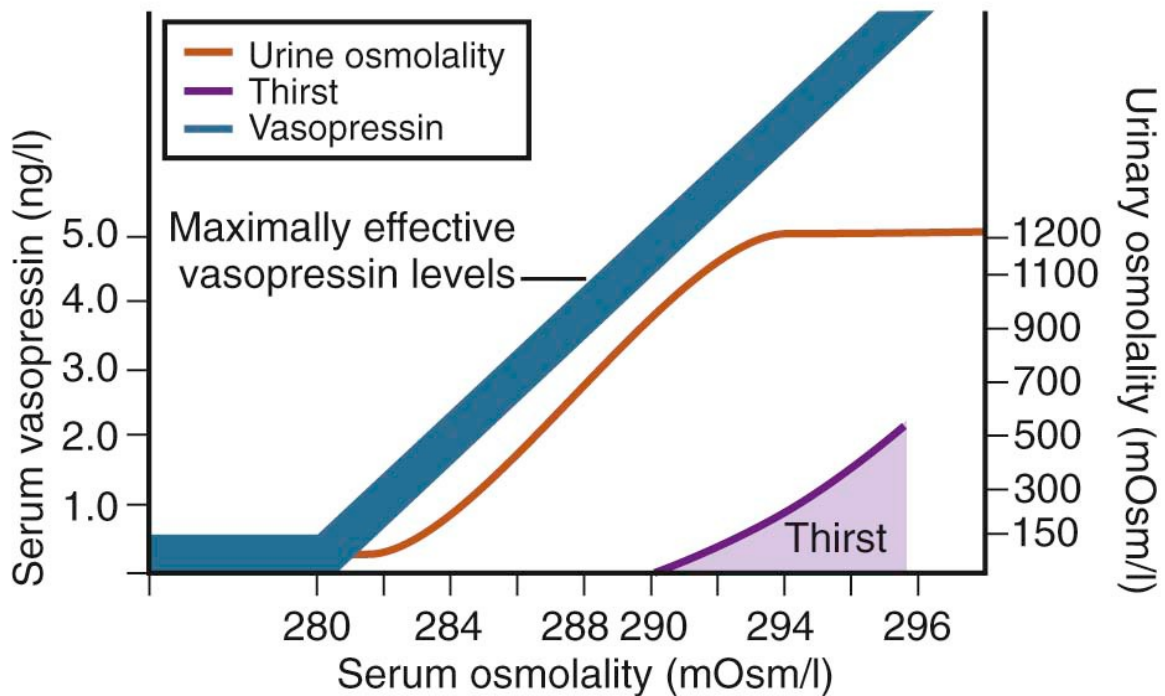
*Mécanismes physiopathologiques à l'origine de la régulation du bilan de l'eau (1)*

Ainsi en fonction des conditions environnementales, l'organisme est capable d'adapter son excrétion hydrique et de faire varier l'osmolarité urinaire entre 100 mOsm/Kg et 1000 mOsm/Kg, ce qui conduit à un volume de diurèse pouvant se moduler entre 500 mL et 20 à 25 L dans des conditions extrêmes. (3)

1/ Rôle de la soif

Le principal stimulus à la sensation de soif est l'hyperosmolarité plasmatique, avec un seuil se situant entre 290 et 295 mOsm/Kg et se situe au-dessus du seuil de déclenchement de l'ADH, ce qui permet d'éviter d'induire une sensation de soif pour des variabilités faibles d'osmolarité. (1,4)

## Response to Changes in Serum Osmolality



### *Mécanismes de maintien de l'osmolarité plasmatique (5)*

Les autres facteurs qui régulent la sensation de soif sont le système rénine-angiotensine-aldostérone via l'action de l'angiotensine II, l'hypovolémie (avec par exemple les situations d'hémorragie) et l'hypotension. Certains médicaments ont également un retentissement sur la sensation de soif (augmentation par les agonistes cholinergiques par exemple, ou diminution par les amphétamines). (1,4,6)

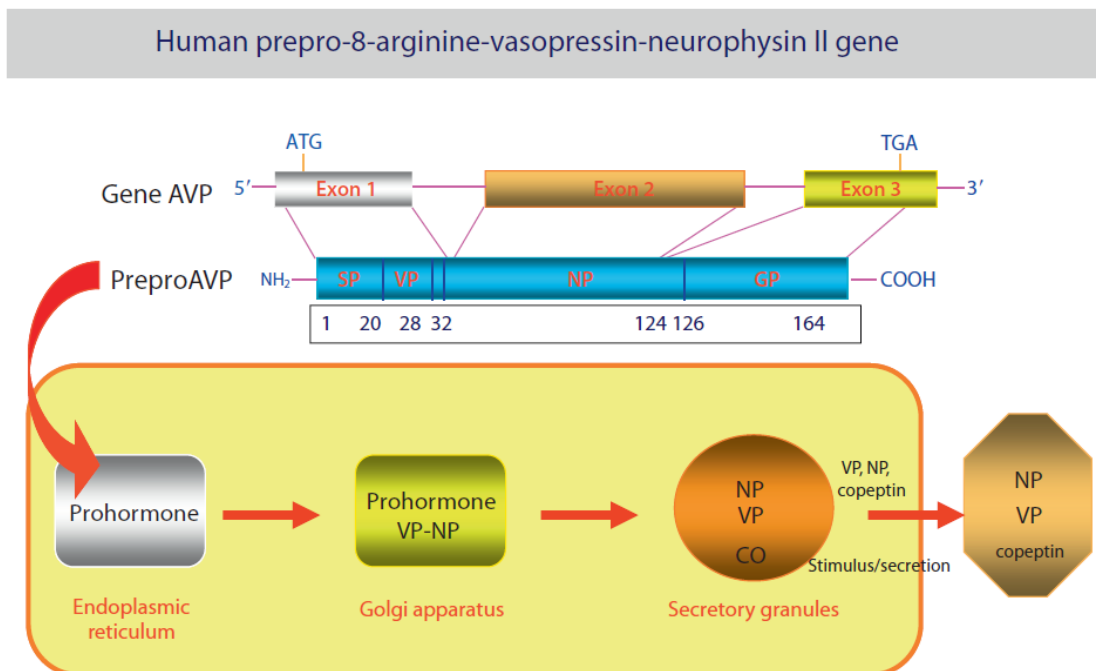
La soif est également régulée par les habitudes de vie de chaque individu, qui prennent en compte les comportements sociaux ainsi que l'accessibilité à l'eau.

## 2/ Mécanismes de concentration des urines

La cellule principale du canal collecteur est un élément indispensable pour assurer la réabsorption d'eau. En effet, l'ADH exerce une action régulatrice uniquement au niveau de ces cellules. Il existe par ailleurs également une réabsorption hydrique au sein de la partie proximale des tubules rénaux (tubes contournés proximaux et branche descendante de l'anse de Henlé), par le biais d'aquaporines. (1)

L'ADH est une protéine issue du clivage d'un pré-pro-peptide de 164 acides aminés, qui sera clivé en plusieurs peptides : la neurophysine II, la copeptine et la pro-AVP.

L'ADH ou AVP, composé de 9 acides aminés, est stocké au niveau de la post-hypophyse et est libérée dans la circulation veineuse hypophysaire en fonction des besoins de l'individu. (7,8)



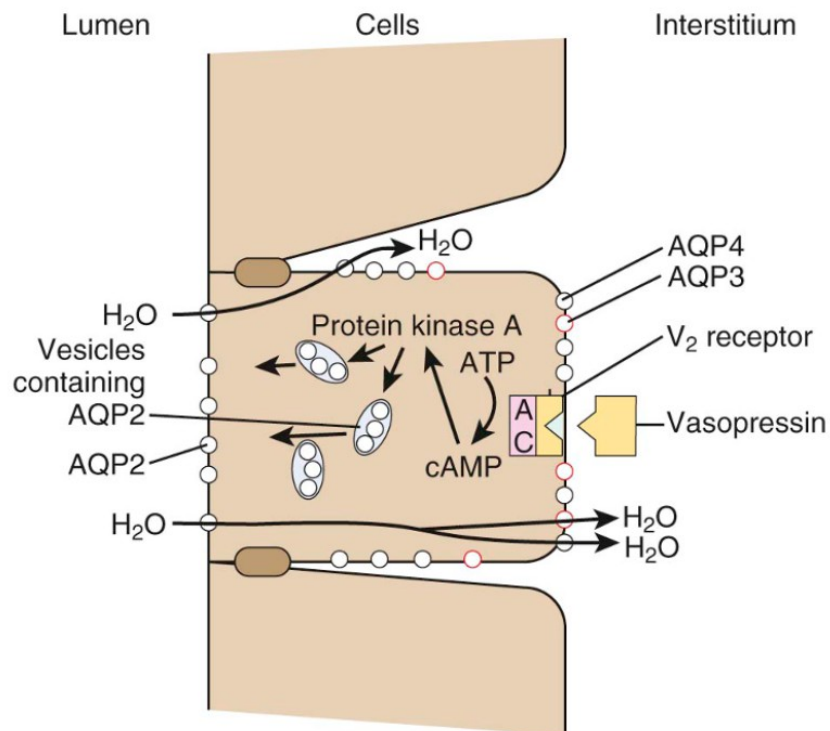
Biosynthèse de l'ADH (VP : Vasopressine, CO : copeptine, NP : neurophysine) (7)

La sécrétion d'ADH est régulée de manière physiologique par l'osmolarité et par l'équilibre volémique. En physiopathologie, l'ADH est stimulée par tous les signaux de stress : nausées, vomissements, douleur, hypoxémie, acidose, noradrénaline, dopamine.

La sensibilité de l'ADH à l'état volémique est très fine, et celle-ci est à l'origine de la communication entre la régulation du milieu intra et extracellulaire. Son action a lieu par l'intermédiaire de l'action des baro et volo – récepteurs situés au niveau de la crosse aortique, de l'auricule gauche et du sinus carotidien. La diminution de plus de 10 à 20 % du volume sanguin ou de la pression artérielle conduit à la libération d'ADH par abaissement du seuil de régulation de l'osmolarité. (6,9)

L'ADH agit par l'intermédiaire du récepteur V2. La liaison du peptide à son récepteur au niveau du pôle basolatéral de la cellule induit le couplage du récepteur aux protéines G. Cette interaction est à l'origine de la production d'AMPc qui induit l'activation de la protéine kinase A permettant la phosphorylation de l'aquaporine 2, nécessaire à sa localisation apicale au niveau du tube collecteur. (10)

En association avec les aquaporines 3 et 4, elle rend le tube collecteur perméable à l'eau, permettant un transport passif d'eau.



Mécanisme d'action cellulaire de la vasopressine (11)

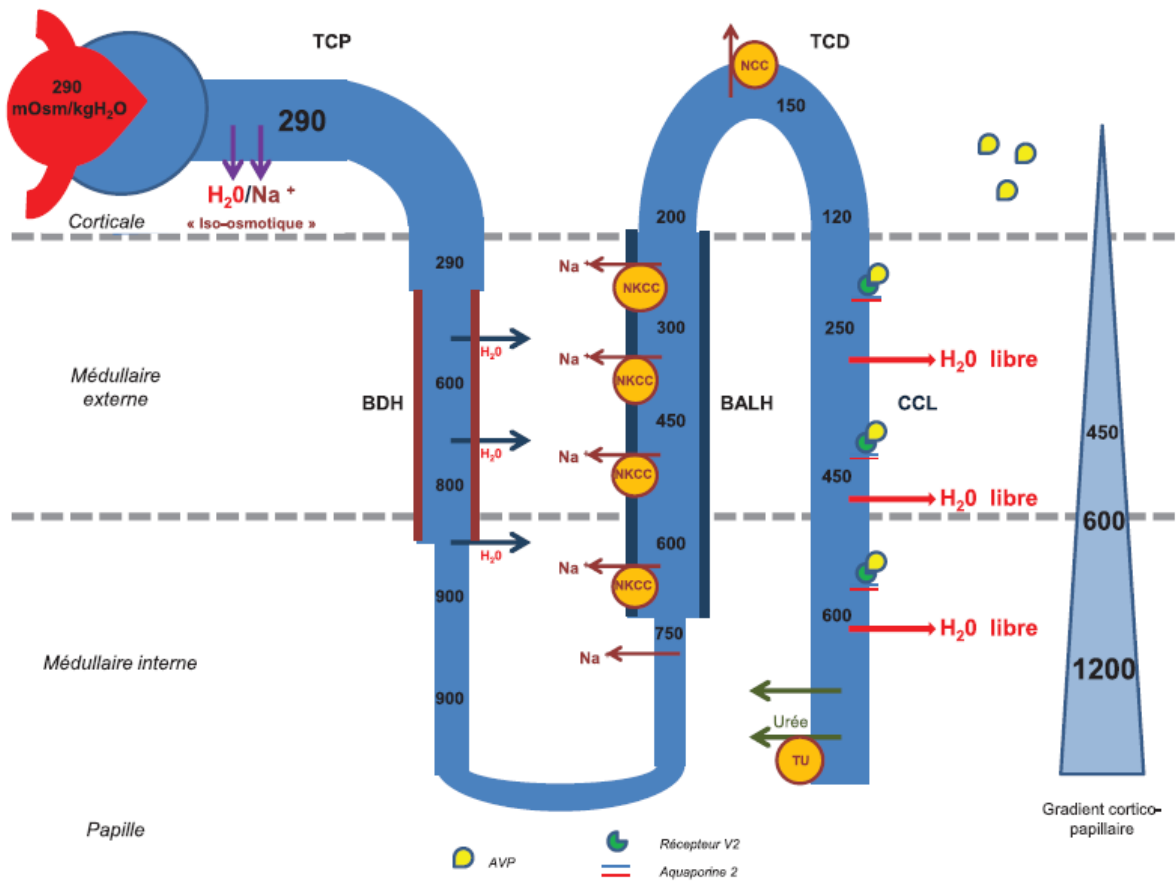
La présence d'un gradient osmotique est nécessaire afin de permettre l'existence de mouvement hydrique. Il s'agit du gradient cortico-papillaire.

Le gradient cortico-papillaire est établi par un mécanisme à contre-courant au sein de l'anse de Henlé que l'on peut diviser en deux parties :

- La branche descendante imperméable au sodium et perméable à l'eau.
- La branche ascendante large imperméable à l'eau et perméable au sodium.

Ce contre-courant sodé participe pour 50 à 80% du gradient cortico-papillaire, il est complété par la mise en œuvre d'un gradient d'urée qui est réabsorbé au niveau du canal collecteur.

Le maintien de ce gradient est assuré par les apports osmotiques réalisés par l'intermédiaire des vasa recta situés au niveau de la médulla. (1,12)



Mécanisme de formation du gradient cortico-papillaire (1)

## II - Généralités sur les hyponatrémies

### 1/ Définition

L'hyponatrémie est définie par la mesure abaissée de la concentration sérique en sodium (inférieure à 135 mmol). Celle-ci peut être associée à des états différents de tonicité plasmatique. L'osmolarité plasmatique, mesurée en mOsm/litres de plasma, (alors que l'osmolalité s'exprime en mOsm/Kg d'eau), est le meilleur marqueur de la force osmotique s'exerçant dans le milieu extra-cellulaire et correspond à la concentration de tous les solutés présents dans une masse définie d'eau. Néanmoins, en pratique clinique l'usage courant utilise indifféremment les deux termes. (13)

L'osmolarité plasmatique peut être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Posm} = \text{Natémie (mmol/L)} \times 2 + \text{Glycémie (mmol/L)} + \text{urée plasmatique (mmol/L)}. \quad (6)$$

Elle peut également être mesurée directement par la détermination de l'abaissement du point de congélation.

### 2/ Étiologie et diagnostic

D'après Edelman, la natrémie corrigée est définie par l'équation suivante : sodium échangeable + potassium échangeable / eau totale. Ces variables définissent donc les facteurs de variation de l'osmolarité intra et extra cellulaire. (14)

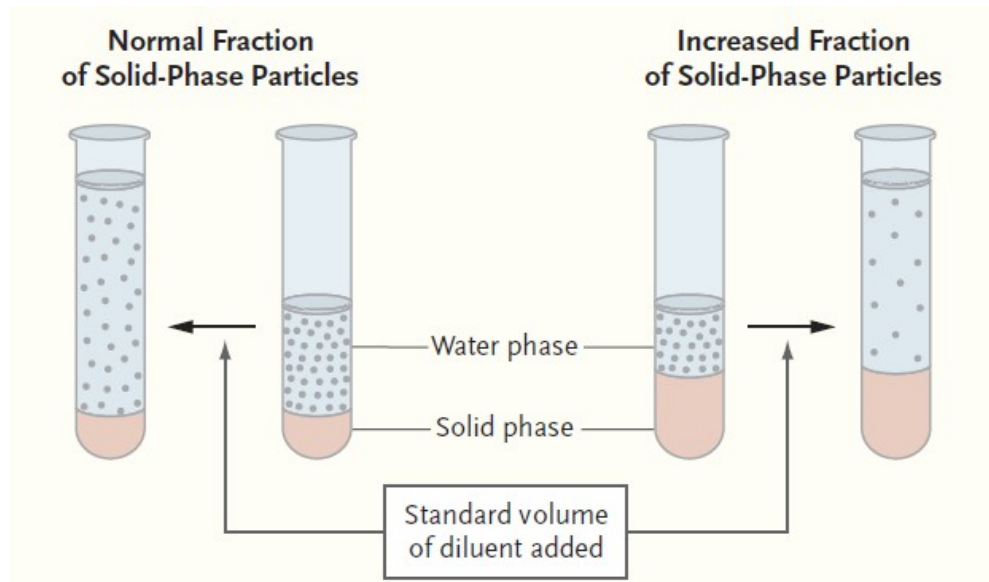


### a/ Hyponatrémie normo-osmolaire

Les hyponatrémies pour lesquelles l'osmolarité plasmatique est normale, sont associées aux situations de dyslipidémies et hyperprotidémies majeures.

Le sodium mesuré au laboratoire est celui présent dans la phase liquide du plasma. De manière physiologique, celle-ci représente 93 % du volume plasmatique. Les principales méthodes de mesure de la natrémie se réalisent après dilution préalable de l'échantillon. Ainsi la natrémie plasmatique est extrapolée par un facteur 0,93. Dans les situations où cette proportion n'est pas respectée, la dilution réalisée abaisse faussement le dosage du sodium par la présence augmentée d'une phase non aqueuse plasmatique.

Il est possible de s'affranchir de cette erreur, par réalisation d'un dosage par potentiométrie directe. (1,15,16)



### Fausses hyponatrémies induites par dosage avec facteur de dilution (15)

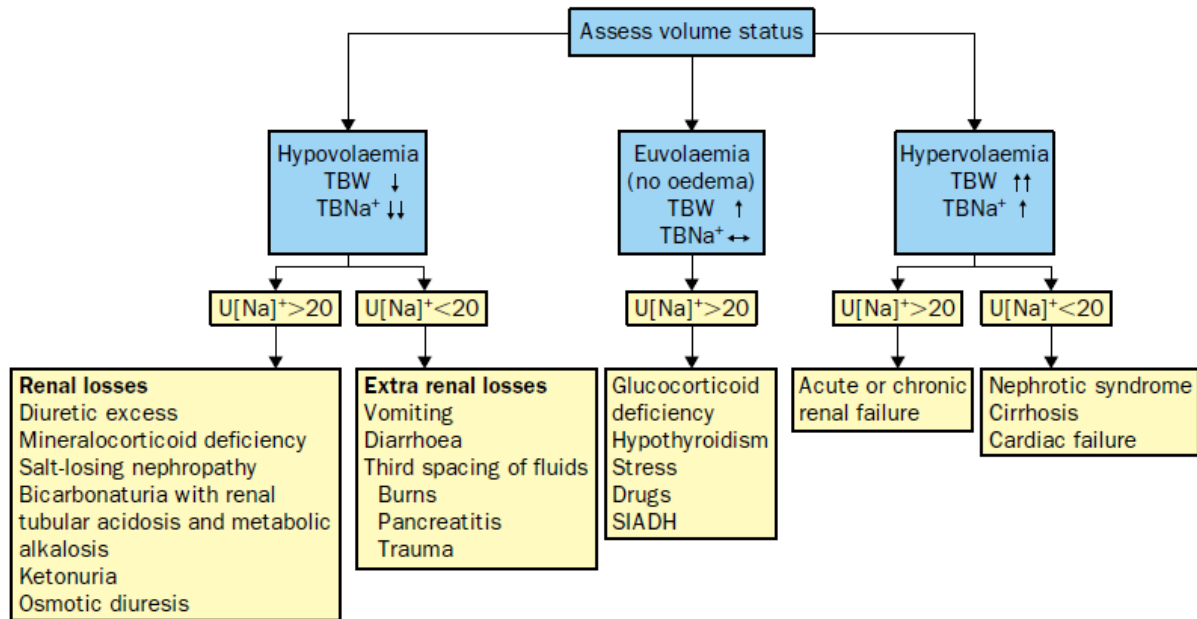
En dehors de ces situations, lorsque la natrémie est basse et que l'osmolarité plasmatique est normale voire augmentée, il convient d'évaluer le trou osmotique : variation entre l'osmolarité calculée et mesurée, qui évalue la présence d'un soluté inconnu ayant un pouvoir osmotique (mannitol, éthanol, certaines toxines urémiques, ...). (1,17,18)

#### b/ Hyponatrémie hypotonique

La hiérarchisation diagnostique repose habituellement sur l'évaluation de l'état d'équilibre du secteur extracellulaire (qui représente une évaluation du stocké sodé de l'organisme).

Lorsqu'il existe une hyper-volémie, il existe une augmentation de l'eau totale et une inflation sodée globale à l'échelle de l'organisme en raison d'une réabsorption rénale par augmentation de la sécrétion d'ADH ou par défaut d'excrétion rénale en eau. Ceci survient, dans plusieurs situations : insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, syndrome néphrotique et insuffisance rénale. (19)

Dans les situations d'hypovolémie, il existe une diminution du stocké sodé, avec une augmentation de l'eau libre en raison de la sécrétion d'ADH induite par l'hypovolémie vraie. On retrouve, dans ce mécanisme les situations de pertes extra-rénales en sodium (digestives le plus fréquemment, ou non digestives : cutanées, grands brûlés, activité physique intense, ...) ou rénales (diurétiques, néphropathies avec perte en sel, déficit en minéralocorticoïdes, ...). (1)



Algorithme diagnostique pour les hyponatrémies hypotoniques (20)

Dans les situations où le secteur extracellulaire est normal, il existe une augmentation isolée de l'eau totale. Et après exclusion des diagnostics différentiels : hypothyroïdie, insuffisance corticotrope, le diagnostic retenu est celui d'un SIADH. Néanmoins, l'évaluation du secteur extra-cellulaire peut s'avérer complexe, notamment pour éliminer une hypovolémie vraie ou relative à l'origine d'une sécrétion d'ADH.

Pour tous ces diagnostics, il existe une sécrétion importante d'ADH, qui explique la faible osmolarité plasmatique, dont le reflet sera évalué par l'absence de dilution des urines (osmolarité urinaire anormalement élevée dans un contexte d'hyponatrémie hypotonique).

Par ailleurs, en conditions physiologiques extrêmes, afin d'éliminer un apport hydrique standard de 2L, pour une capacité de dilution minimale d'environ 60 mOsm/Kg, les apports osmotiques minimaux sont donc de 120 mOsm/jour.

Ainsi, lorsque soient les apports hydriques (potomanie), soient les apports osmotiques ne

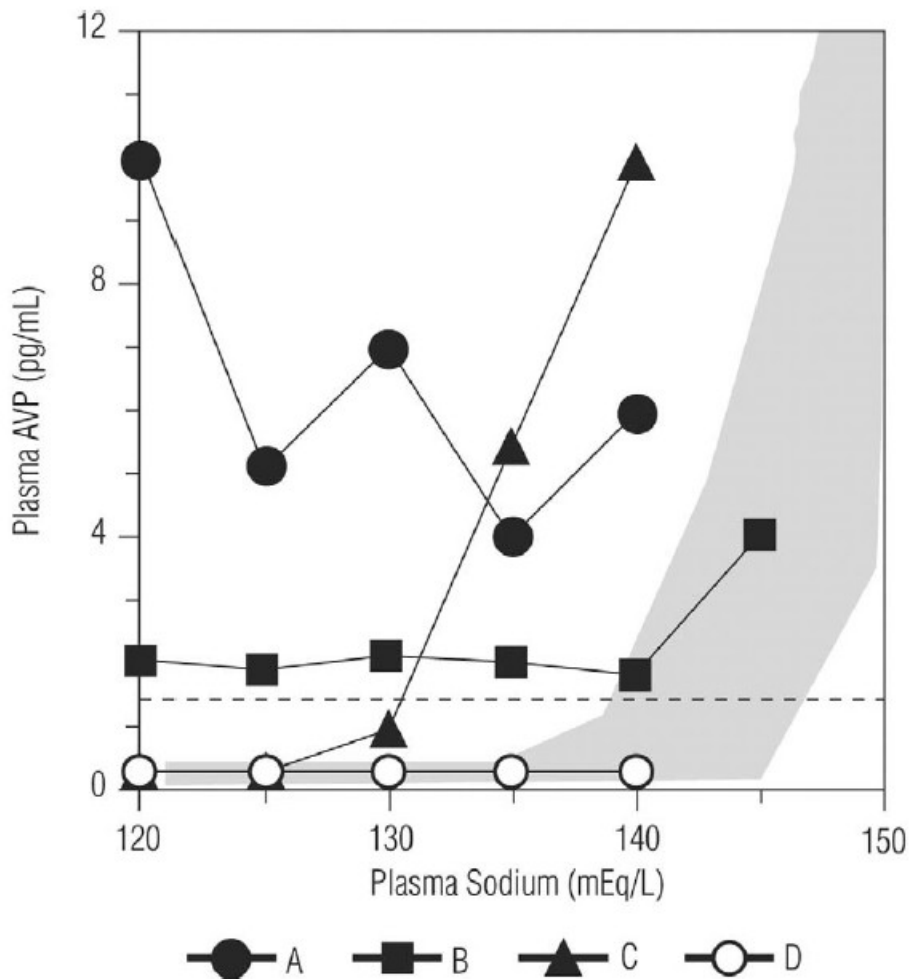
sont pas équilibrés, les capacités rénales de dilution maximale sont dépassées et l'on observe une accumulation d'eau par défaut d'excrétion (exemple du « tea and toast syndrome »). (1,19)

### c/ Cas particulier des SIADH

Le SIADH fut défini par Bartter de manière inaugurale, dont les critères actuels sont en grande partie inchangés et associent : hyponatrémie  $< 135$  mmol/L, hypoosmolarité plasmatique  $< 280$  mOsm/Kg, osmolarité urinaire inadaptée à l'osmolarité plasmatique ( $>100$  mOsm/Kg), natriurèse conservée ( $>20-30$  mmol/L), absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénalienne, hépatique, de prise de diurétiques. (21,22)

Le SIADH, reste cependant un diagnostic d'exclusion survenant en l'absence de tout facteur pouvant induire un stimulus de sécrétion d'ADH.

Les SIADH ont été répartis en 4 sous-types en fonction de leur variation d'ADH en regard des variations d'osmolarité plasmatique. (23,24)



*Différents types de SIADH en fonction de leur réponse en ADH (23)*

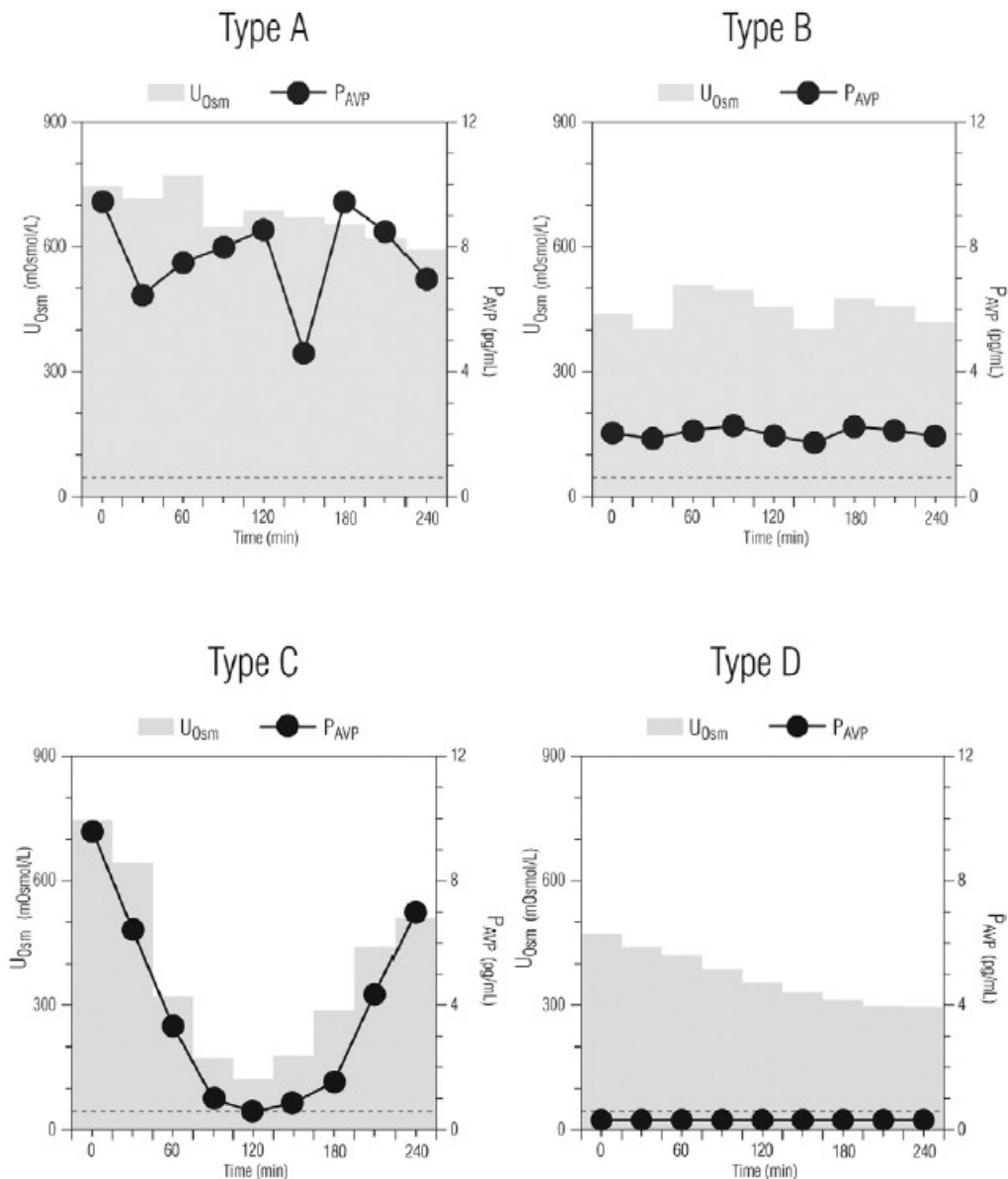
Type A : libération erratique d'ADH, constamment élevée, fluctuante, et sans rapport avec les variations d'osmolarité plasmatique.

Type B : sécrétion d'ADH constante, sans relation avec le niveau d'osmolarité plasmatique en dehors des valeurs normales.

Type C ou reset-osmostat : le seuil de libération d'ADH est abaissé. Ceci mène à un niveau indétectable d'ADH pour les valeurs très basses de natrémie, mais qui s'élève de manière inappropriée au cours de sa correction à des valeurs pourtant encore basses de natrémie.

Type D : sécrétion d'ADH indétectable quelque soit la valeur de l'hyponatrémie. Les deux

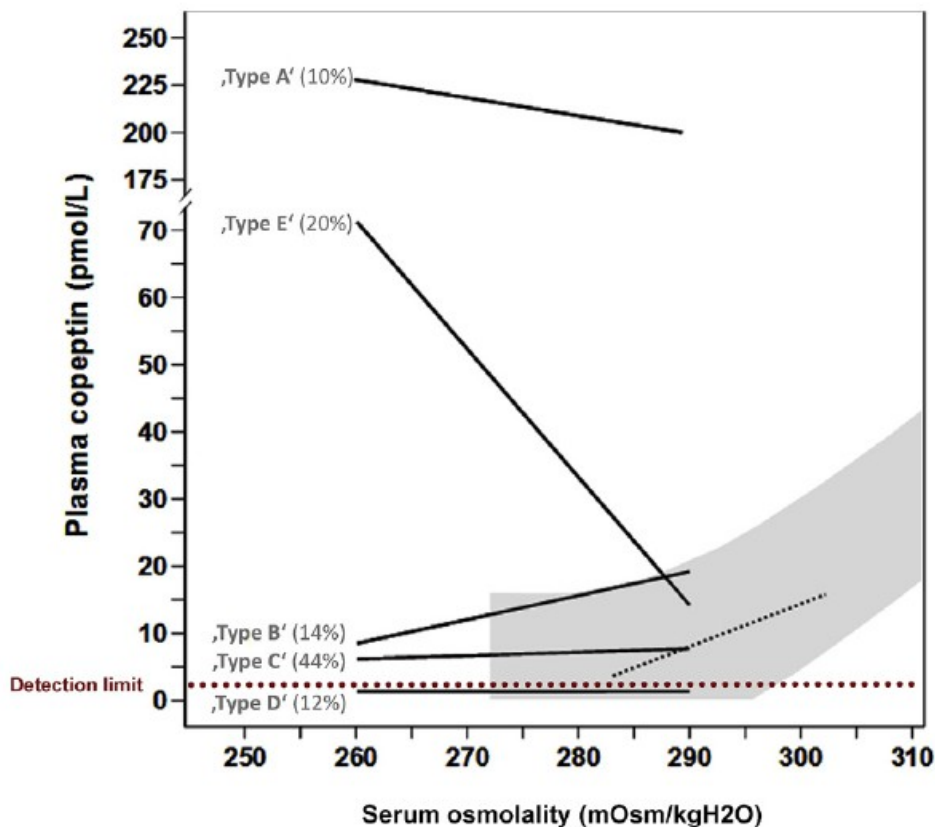
hypothèses sont : mutation activatrice du récepteur à l'ADH entraînant une augmentation de la sensibilité rénale à l'ADH (25) ; ou la présence d'une molécule ayant une action ADH-like. (23)



Effet d'une charge hydrique sur l'osmolarité urinaire et le taux d'ADH plasmatique en fonction des différents sous-types de SIADH (23)

Ces différents types ont été repris par Fenske, avec le dosage de la copeptine (facteur émis de manière équimolaire à l'ADH, et dont la stabilité biologique permet une meilleure interprétabilité des dosages).

Celui-ci reprend les 4 sous-types décrits par Robertson, auquel s'ajoute un dernier type : E, associé à un niveau décroissant de copeptine en fonction de l'osmolarité plasmatique.



Différents types de SIADH en fonction de la copeptine (22)

Les principales étiologies de SIADH ne sont pas prédictibles en fonction de l'analyse en sous-type biologique et sont : tumorales, infectieuses, respiratoires, neurologiques, médicamenteuses, ou autres causes transitoires ou permanentes (douleurs, nausées, SIDA, ...) ou idiopathiques.

Tumorale	Pathologie respiratoire	Pathologie neurologique
<b>Carcinome</b>	<b>Infectieuse</b>	<b>Inflammatoire</b>
Pulmonaire	Tuberculose	Encéphalite
Génito-urinaire (uretère, vessie, prostate)	Pneumopathie aiguë bactérienne et virale	Méningite
Digestif (œsophage, pancréas)	Aspergillose	Lupus érythémateux
<b>Lymphome / Leucémie</b>	Empyème	Abcès
<b>Sarcome</b>	Abcès	SEP
<b>Mésothéliome</b>	<b>Ventilatoire</b>	<b>Dégénérative</b>
	Asthme, BPCO	Guillain-Barré
	Ventilation mécanique à pression positive	Lésions médullaires
	Fibrose	<b>Intra-crânienne</b>
	Pneumothorax	Hématome sous dural
		Hémorragie méningée
		Tumeur cérébrale
		Traumatisme crânien
		Hydrocéphalie

Toxique	Autre
<b>Stimulant la libération d'ADH</b>	<b>Permanent</b>
IRS	SIDA
Antidépresseurs tricycliques	Inflammation chronique (IL-6)
Carbamazépine	Atrophie sénile
Nicotine	Héréditaire ( mutation activatrice récepteurs V2)
Narcotiques	Idiopathique
Cytotoxiques (cyclophosphamide, ifosfamide, ...)	<b>Transitoire</b>
AINS	Effort prolongé (marathon, ...)
Antipsychotiques	Post-opératoire
<b>Effet potentialisant l'action de l'ADH</b>	Nausées / vomissements
Minirin	Douleur
Desmopressine	
Ocytocine	
Inhibiteurs des prostaglandines	

Principales étiologies de SIADH (26)



#### d/ Test de charge hydrique

Dans les conditions où le diagnostic étiologique est complexe, il est possible de réaliser un test de charge hydrique. Celui-ci a pour objectif d'évaluer le comportement rénal en condition de stress hydrique. Lors de première description de ce test, il était réalisé après une période de restriction hydrique afin de s'affranchir du risque d'hyponatrémie à l'initiation du test. Puis une charge hydrique de 20 ml/Kg sur 15 à 30 minutes était réalisée par voie orale, suivi d'un recueil urinaire de plusieurs heures.

Pour des individus sains l'excrétion d'eau dans les 5 heures est d'au moins 80 %, et l'osmolarité urinaire s'abaisse au moins à 100 mOsm/Kg.

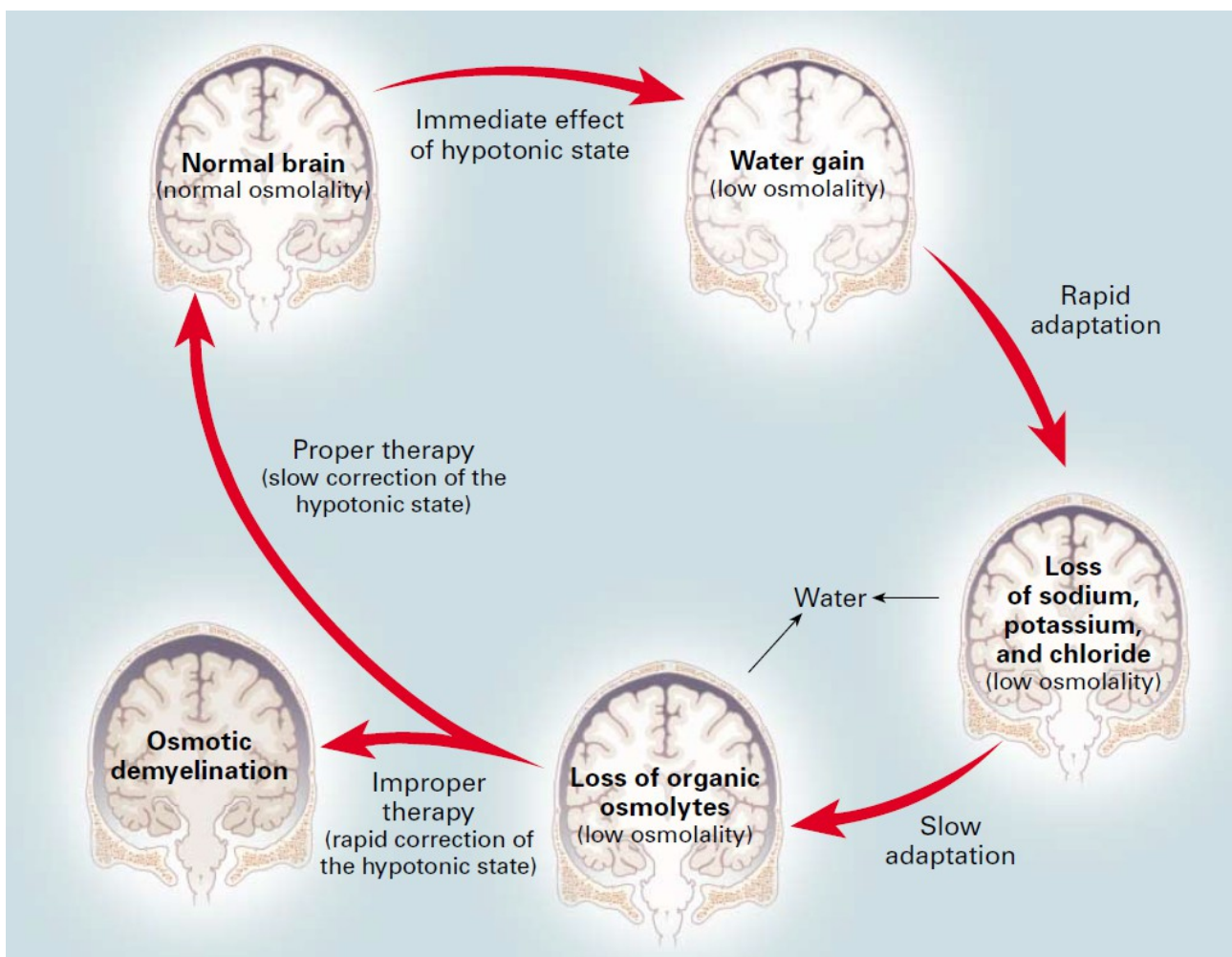
Pour les individus présentant des SIADH, l'excrétion d'eau est inférieure à 40 % dans les 5 heures, et ils échouent à abaisser leur osmolarité urinaire qui reste constamment supérieure à l'osmolarité plasmatique. (27,28)

### 3/ Manifestations cliniques

La natrémie, en étant le reflet de l'osmolarité extra-cellulaire et donc du secteur intracellulaire, est à l'origine de mouvement hydrique entre les secteurs intra et extra – cellulaire en cas de variations.

Ainsi dans les situations d'hyponatrémie, il existe un transfert d'eau du secteur extra-cellulaire vers le compartiment intracellulaire ; ce qui est à l'origine d'un œdème intracellulaire. Les cellules les plus sensibles à ces variations sont les cellules cérébrales, qui ne supportent que 5% de variabilité de volume. (1,29)

Les signes cliniques sont aspécifiques : nausées, vomissements, troubles de la marche et de l'équilibre, confusion, crises convulsives, céphalées, troubles de la vigilance ; et leur survenue ainsi que leur gravité est corrélée à la vitesse d'instauration du trouble plutôt qu'à sa gravité. En effet dans les cas extrêmes de variation très brutale, l'œdème cérébral peut conduire à la survenue d'une hypertension intracrânienne. Alors que lorsque l'hyponatrémie survient de manière progressive, les cellules modulent leur quantité intracellulaire d'osmoles afin d'atténuer les variations de volume. (30,31)



Effets de l'hyponatrémie et des phénomènes adaptatifs sur l'équilibre cérébral (30)

Par ailleurs, sur le long terme, l'existence d'une hyponatrémie est à l'origine d'un sur-risque fracturaire. Il existe en outre un sur-risque de chute dans ce contexte, qui ne suffit pas expliquer le sur-risque de fractures. En effet, ces données ont également été confirmée de manière expérimentale, puisque l'on constate la survenue d'une déminéralisation osseuse accrue chez les rongeurs hyponatrémiques avec concentration élevée en AVP. L'hypothèse retenue est que le stock sodé tend à être rétabli par la libération du pool d'électrolytes osseux induit par l'action des ostéoclastes. Néanmoins aucune donnée n'est disponible afin d'évaluer si le maintien d'une natrémie normale permet de normaliser le risque osseux. (32–34)

On retrouve une augmentation de la mortalité pour l'ensemble des patients présentant une hyponatrémie. En effet cette observation est retrouvée dans cohorte épidémiologique américaine NHANES, y compris après ajustement sur les facteurs de comorbidité. (35) On retrouve également une augmentation de la mortalité pour les hyponatrémies survenant en cours d'hospitalisation. (36) Une méta-analyse, reprenant les données de 81 études retrouve une augmentation significative du risque de mortalité induit par l'hyponatrémie. Dans cette étude, il était retrouvé une différence de natrémie moyenne de 5 mmol/L entre les patients survivants et décédés (130 contre 135 mmol/L), avec une corrélation inverse entre le risque de mortalité et le niveau de natrémie. (37)

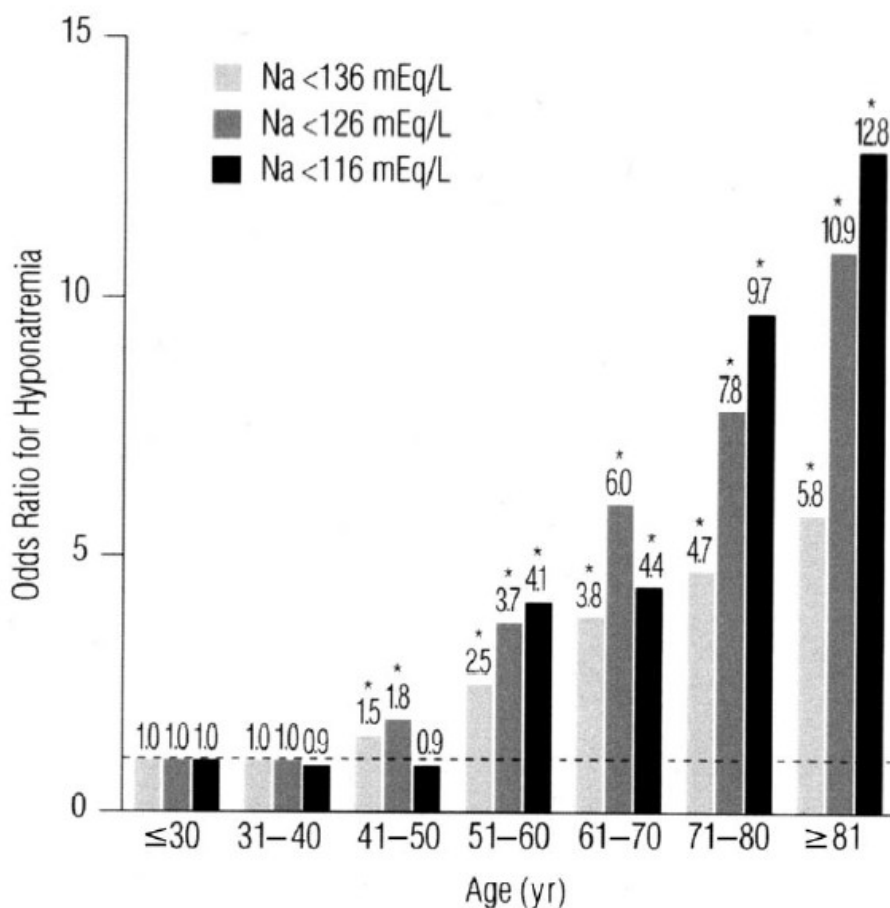
#### 4/ Épidémiologie

L'hyponatrémie constitue le premier trouble ionique constaté chez les patients hospitalisés. A l'admission, environ un quart des patients présente une hyponatrémie. Si l'on considère les hyponatrémies survenant en cours d'hospitalisation, elles représentent

environ 14 % des séjours. (19,38,39) Ainsi si l'on considère l'ensemble des hyponatrémies constatées lors des séjours hospitaliers, cela représente près d'un patient sur deux quel que soit le niveau d'hyponatrémie, et 6% des patients si l'on considère les hyponatrémies profondes (inférieures à 126 mmol). (38)

Au sein de la cohorte américaine NHANES, l'incidence de survenue d'hyponatrémie est estimée à 1,72 % des adultes non hospitalisés. (35)

Le principal facteur de risque retrouvé à la survenue d'une hyponatrémie est l'âge, avec dans une moindre proportion l'influence du sexe, avec un sur-risque existant chez les femmes. (38,39)



*Association entre risque de survenue d'hyponatrémie et âge (38)*

La survenue d'une hyponatrémie représente un surcoût économique important. En effet, d'après la méta-analyse réalisée en 2016, l'hyponatrémie est associée à un risque d'allongement de la durée d'hospitalisation mais aussi à un sur-risque de réadmission hospitalière important. L'analyse économique réalisée sur les études américaines retrouve un surcoût estimé à 3000 \$ pour les hospitalisations pour des sujets présentant des hyponatrémies par rapport aux patients normonatrémiques. (40)

Cependant, la mise en place d'une prise en charge standardisée par des professionnels expérimentés permet d'améliorer la morbi-mortalité. En effet, d'après l'étude de Tzoulis, qui comparait une prise en charge « standard » à une prise en charge spécialisée protocolée, les patients présentait une réduction de la durée d'hospitalisation, un pourcentage de patient avec natrémie normalisée à la sortie d'hospitalisation plus élevée et une tendance à une moindre mortalité dans le groupe interventionnel. (41)

Il existe actuellement peu de données analysant spécifiquement le devenir des patients présentant une hyponatrémie par SIADH.

## OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la morbi-mortalité des patients présentant une hyponatrémie par SIADH prouvée par test de dilution et de les comparer à une population de patients ayant présenté une hyponatrémie de même niveau de gravité sans SIADH. Les critères de morbi-mortalité reposent sur la mortalité, la survenue de ré-hospitalisation pour récurrence d'hyponatrémie, et/ou d'un événement cardio-vasculaires, néoplasiques ou osseux.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer l'apport d'un test de dilution dans la prise en charge des patients présentant des hyponatrémies sévères et/ou chroniques.
- d'évaluer les critères les plus sensibles pour le diagnostic d'un trouble persistant de dilution des urines avec et sans les données du test de charge hydrique.
- d'évaluer la pertinence du suivi clinico-biologique spécialisé chez les patients présentant des hyponatrémies sévères et/ou chroniques.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle.

La population étudiée représentent l'ensemble des patients ayant présenté une hyponatrémie dont les caractéristiques ont conduit à la réalisation d'un test de charge hydrique, au centre hospitalier de Valenciennes, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2016.

Les données recueillies étaient :

1. au moment de l'hyponatrémie :

- Caractéristiques cliniques :
  - antécédents personnels : d'hyponatrémie, de facteurs de risques cardio-vasculaires, neurologiques, hépatiques, néoplasiques
  - consommation tabagique et éthylique
  - contexte infectieux pouvant être en lien avec la survenue d'une dysnatrémie
- Prise de thérapeutiques inductrices d'hyponatrémie ou de SIADH.
- Caractéristiques biologiques :
  - Nadir de natrémie
  - Kaliémie
  - Albuminémie

- Urée plasmatique
- Créatinine plasmatique
- Osmolarité plasmatique
- Natriurèse
- Kaliurèse
- Urée urinaire
- Créatinine Urinaire
- Fraction d'excrétion urinaire du sodium
- Fraction d'excrétion urinaire de l'urée

## 2. Au moment du test :

- Données démographiques
  - Pressions artérielles
  - Poids
  - Taille
  - IMC
- Thérapeutiques utilisées pour la prise en charge au long cours de l'hyponatrémie
- Indication du test : hyponatrémie chronique/récurrente ou hyponatrémie aiguë sévère
- Données biologiques du test :
  - la veille du test :

Analyse sanguine : Natrémie, kaliémie, osmolarité plasmatique, urée, créatininémie, albuminémie, uricémie, BNP, rénine, aldostérone, TSH, cortisolémie à 8h, ACTH.



Analyse urinaire : Natriurèse, kaliurèse, osmolarité urinaire, urée, uricurie, créatinine, Fraction d'excrétion du sodium, de l'urée et de l'acide urique

➤ le jour du test :

En début et fin de test : natrémie, natriurèse, osmolarité plasmatique et urinaire

Concernant le test : delta maximal d'osmolarité plasmatique, nadir d'osmolarité urinaire, pourcentage de charge hydrique éliminée à 2 heures et en fin de test, durée du test, clairance moyenne de l'eau libre, delta de poids.

### 3. Au cours du suivi à 1 an, 2 ans et à la dernière consultation ou séjour hospitalier

- Données cliniques :
  - age, pressions artérielles, poids, taille, IMC
  - prise de médicaments inducteurs d'hyponatrémie
  - pathologies néoplasiques, neurologiques, respiratoires, cardiaques ou hépatiques
- Survenue d'événements :
  - mortalité et cause des décès
  - nombre d'hospitalisations pour hyponatrémie, événements cardio-vasculaires ou autre cause
  - événements osseux : ostéoporose, fractures à faible cinétique
- Thérapeutiques poursuivies pour le traitement de l'hyponatrémie
- Données biologiques : natrémie, kaliémie, osmolarité plasmatique, urée plasmatique, créatininémie, albuminémie, natriurèse, kaliurèse, osmolarité urinaire, urée urinaire, créatininurie.

Les thérapeutiques inductrices d'hyponatrémie recueillies étaient renseignées en fonction de leur classe médicamenteuse ; à savoir :

- AINS
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Antipsychotiques
- Anxiolytique
- Diurétiques
- Inhibiteurs de la pompe à proton

Les thérapeutiques utilisées pour la prise en charge au long cours de l'hyponatrémie étaient renseignées en fonction des catégories suivantes :

- Aucune
- Restriction hydrique
- Gélules de Chlorure de Sodium
- Furosémide
- Déméclocycline
- Urée
- Tolvaptan

Pour les patients ayant réalisés plusieurs de tests de charge hydrique, l'ensemble des données des différents tests étaient recueillies et interprétées de manière indépendante.

La réalisation du test de charge hydrique était réalisée selon le protocole suivant :

- Tous les traitements diurétiques étaient suspendus depuis au minimum une semaine avant le test.
- Le patient était hospitalisé la veille du test.
  - A jeun entre 20 heures et minuit.
  - En décubitus dorsal à partir de minuit
- Une heure avant le début du test de dilution, la vessie était vidée. Le test pouvait démarrer si deux mesures d'osmolarité urinaires à 30 minutes d'intervalle étaient sensiblement identiques.
- Le test débutait par l'ingestion de 20 ml/kg d'eau désionisée en 20 à 30 minutes (correspondant au T0). La vessie était vidée 20 minutes après le début de l'ingestion d'eau.
- Après chaque miction, le volume uriné était compensé à dose pour dose par l'ingestion d'eau désionisée.
- La surveillance biologique était réalisée toutes les 30 minutes.
- Tout événement clinique indésirable était rapporté.
- Le test était suspendu lorsqu'un plateau d'osmolarité urinaire était atteint (au moins trois prélèvements avec un delta d'osmolarité urinaire inférieur à 30 mOsm/kg d'H<sub>2</sub>O) correspondant pour la plupart à un test d'une durée de 4 heures.

L'interprétation et la lecture des tests était réalisée en aveugle du contexte clinique, par une double lecture avec un consensus sur le diagnostic posé.

Les analyses statistiques étaient réalisées avec le Logiciel GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA), et comportaient la réalisation moyennes, intervalles de confiance à 95% et pourcentages dont les comparaisons étaient effectuées par test de Mann et Whitney pour les données quantitatives. Les comparaisons des données qualitatives étaient effectuées par un test exact de Fisher. La population de référence pour les comparaisons statistiques était le groupe : « test normal ». Les analyses de survie ont été modélisées par courbes de Kaplan Meyer et analysées selon un test du Log Rank. La significativité était retenue pour un  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

Nous avons étudié une population de 61 patients ayant réalisé 66 tests de charge hydrique, et ayant présenté un ou plusieurs épisodes d'hyponatrémie sévère et/ou symptomatique, ou présentant une hyponatrémie chronique et/ou récidivante.

### I – Description de la cohorte

Parmi les 61 patients, on comptait 32 hommes et 29 femmes (sexe-ratio 1,10). L'âge moyen au diagnostic était de 68,2 ans [ 64,96 – 71,44] . Le poids moyen était de 69,94 Kg [65,34 – 74,54]. L'indice de masse corporelle moyen était de 25,62 [24,05 – 27,20]. Trente quatre pourcents des patients était tabagiques (n = 21) ; 44,2 % des patients présentait une consommation éthylique chronique (n = 27). Un patient présentait une cirrhose hépatique ; 18 % des patients présentait une pathologie infectieuse au diagnostic d'hyponatrémie (n = 11), dont 5 étaient considérées comme toujours évolutive à la sortie d'hospitalisation ; 31,1 % des patients présentait une pathologie neurologique chronique (n = 19) ; 27,8 % des patients présentait une pathologie respiratoire (n = 17) ; 13,1 % des patients présentait une pathologie cardiaque (n = 8) ; 18 % des patients présentait une néoplasie (n = 11), dont 9 étaient considérées en rémission et 2 étaient évolutives ; 39,3 % des patients avait déjà présenté un ou plusieurs épisodes d'hyponatrémie (n = 24) ; 16,3 % des patients avait des antécédents d'ostéoporose ou de fractures à faible cinétique (n = 10) ; 67,2 % des patients poursuivait un traitement médicamenteux inducteur d'hyponatrémie (n = 41). Ceux-ci étaient répartis avec 12 patients sous antidépresseurs, 1 patient sous AINS, 6 patients sous anti-épileptiques, 4 patients sous anti-psychotiques, 25 patients sous anxiolytiques, 17 patients sous diurétiques, et 16 patients sous IPP.

TABLEAU 1 : Description de la population, lors du diagnostic d'hyponatrémie ayant conduit à l'indication du test de charge hydrique

	Population au diagnostic inaugural (n = 61)
Sexe-ratio	1,1 (32 ♂ ; 29 ♀)
Age – années	68,2 [64,96 – 71,44]
IMC – Kg/m <sup>2</sup>	25,62 [24,05 – 27,2]
Tabac – n (%)	21 (34,4)
OH chronique – n (%)	27 (44,2)
Infection – n (%)	11 (18)
Pathologie neurologique – n (%)	19 (31,1)
Pathologie respiratoire – n (%)	17 (27,8)
Pathologie cardiaque – n (%)	8 (13,1)
Néoplasie – n (%)	11 (18)
<i>dont active</i>	2 (3,2)
Cirrhose hépatique – n (%)	1 (1,6)
Ostéoporose ou fracture – n (%)	10 (16,3)
Antécédents d'hyponatrémie – n (%)	24 (39,3)
Médicaments inducteurs – n (%)	41 (67,2)

Trente-huit % des patients ne poursuivaient aucune thérapeutique visant à réguler le bilan hydrique ; 64 % d'entre eux poursuivaient une restriction hydrique seule ou associée à une autre thérapeutique visant à limiter la surcharge hydrique ; 36 % des patients poursuivaient une thérapeutique autre que la restriction hydrique pour la gestion de leur(s) hyponatrémie(s) ; avec 11% des patients recevant des suppléments en chlorure de sodium (sous forme de gélules), 16 % recevant du furosémide, 1 % recevant de l'urée, 5 % recevant de la déméclocycline et 3 % recevant du tolvaptan.

## **II – Résultats des tests de charge hydrique**

Parmi ces 66 tests, 31 tests présentaient des caractéristiques pouvant permettre de conclure à la présence d'un SIADH. Concernant 27 tests de charge hydrique, nous retenons l'examen comme ne mettant pas en évidence de trouble persistant de dilution des urines en regard de l'âge du patient ; ceux-ci étaient donc considérés comme normaux. Pour les 8 tests restants, les données recueillies ne permettaient pas d'arriver à un consensus sur les capacités de dilution des urines de ces patients. Nous avons donc considérés les données correspondantes pour l'analyse de la population globale ; néanmoins nous les avons exclus des analyses en sous-groupes.

Concernant les données démographiques de la population initiale en fonction des résultats du test, nous retrouvions une tendance non significative à un sexe ratio inversé, avec prépondérance masculine chez les patients présentant un test normal (sexe-ratio = 1,4), alors que les patients présentant un SIADH sont plus souvent des femmes (sexe-ratio = 0,8).

Concernant la répartition des âges, il existait une tendance non significative à la présence de patients plus jeunes chez ceux présentant un SIADH ( $p = 0,06$ ).

Les patients présentant un SIADH avaient au moment du diagnostic initial un IMC significativement plus bas  $22,9 \text{ Kg/m}^2$  [20,8 – 25] par rapport aux patients ne présentant pas de trouble de dilution :  $28,3$  [25,6 – 31] ( $p = 0,0002$ ).

Il existe une tendance non significative à la présence de plus d'infections au moment du

diagnostic chez les patients présentant un SIADH par rapport à ceux présentant un test normal (n = 6 vs 1 ; p = 0,1).

Il existe une tendance non significative à la présence de plus de consommation éthylique (51,7 % vs 46,2 %), à une sur-incidence de pathologies cardio-respiratoires (37,9 % et 17,2 % vs 15,4 % et 7,7%), et à sur-exposition à des maladies infectieuses (n = 6 vs 1) dans la population présentant un SIADH par rapport au groupe contrôle.

Il n'existait pas de différence significative concernant les autres critères recueillis au moment du premier diagnostic, consommation tabagique, présence d'une pathologie neurologique, ou hépatique chronique, présence d'une néoplasie, antécédents osseux d'ostéoporose ou de fracture à faible cinétique, antécédents connus d'hyponatrémie, et prise de médicaments inducteurs.



TABLEAU 2 : Description de la population en fonction des résultats des tests de charge hydrique \*  $p < 0,05$

	SIADH n = 29	Tests normaux n = 26
Sexe-ratio	0,8 (13 ♂ ; 16 ♀)	1,4 (15 ♂ ; 11 ♀)
Age – années	65,7 [61,2 – 70,3]	70,2 [64,2 – 76,1]
IMC – Kg/m <sup>2</sup>	22,9 [20,8 – 25]*	28,3 [25,6 – 31]
Tabac – n (%)	10 (34,5)	9 (34,6)
OH chronique – n (%)	15 (51,7)	12 (46,2)
Infection – n (%)	6 (20,7)	1 (3,8)
Pathologie neurologique – n (%)	11 (37,9)	8 (30,8)
Pathologie respiratoire – n (%)	11 (37,9)	4 (15,4)
Pathologie cardiaque – n (%)	5 (17,2)	2 (7,7)
Néoplasie – n (%)	4 (13,8)	7 (26,9)
<i>dont active</i>	<i>0 (0)</i>	<i>2 (8)</i>
Ostéoporose ou fracture – n (%)	6 (20,7)	4 (15,4)
Antécédents d'hyponatrémie – n (%)	11 (37,9)	9 (34,6)
Médicaments inducteurs – n (%)	17 (58,6)	19 (73,1)

On ne retrouve pas de différence significative entre les traitements poursuivis par les différents groupes de patients afin de maintenir leur natrémie dans les valeurs normales.

TABLEAU 3 : Traitements poursuivis pour la prévention de l'hyponatrémie au moment du test ; \*  $p < 0,05$

% (n)	SIADH	Tests normaux
	n = 29	n = 26
Aucun	29 (9)	44 (12)
Restriction hydrique	61 (19)	55 (15)
Gélules de NaCl	13 (4)	11 (3)
Furosémide	16 (5)	15 (4)
Urée	3 (1)	0 (0)
Déméclocycline	3 (1)	7 (2)
Tolvaptan	6 (2)	0 (0)

### III – Analyses de morbi-mortalité :

Nous avons recueilli les données de morbi-mortalité de ces patients au cours des consultations de suivi, et/ou des ré-hospitalisation au sein du centre hospitalier.

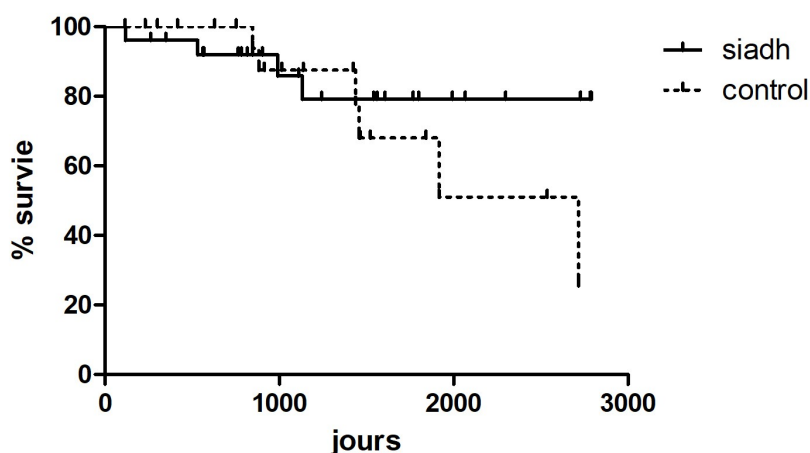
Le suivi moyen était de 1215 [894 – 1536] jours dans le groupe SIADH et n'était pas significativement différent du groupe test normaux : 1103 [761 – 1445] jours ( $p = 0,6$ ).

On notait quatre patients perdus de vue au cours du suivi (aucune donnée évolutive recueillie) dans le groupe test normaux et un patient au sein du groupe SIADH.

#### 1/ Mortalité

Il n'existait pas de différence significative de mortalité entre les groupes ( $p = 0,3$ ).

On recensait 4 décès au cours de l'ensemble du suivi chez les patients ayant présenté un SIADH soit 14% des patients, et 6 pour ceux ne présentant pas de trouble de dilution des urines soit 24% des patients.



*Figure 1 : Survie globale*

Les patients étaient décédés de : bradycardie extrême dans un contexte de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, d'une néoplasie pancréatique, d'une pneumopathie d'inhalation dans un contexte de rechute de cancer ORL et d'une cause non connue pour les patients du groupe SIADH.

Les causes des décès au sein du groupe test normal, étaient : sepsis sévère d'origine urinaire, carcinome bronchique à petites cellules, pneumopathie d'inhalation dans un contexte de néoplasie neuro-endocrine métastatique, pneumopathie d'inhalation dans un contexte de rechute de myélome multiple, et pneumopathie d'inhalation dans un contexte d'hématémèse sur œsophagite ulcérée et une cause non connue, sans connaissance de la présence d'une hyponatrémie lors de l'événement.

## 2/ Ré-hospitalisations et événements osseux, néoplasiques et cardio-vasculaires

Concernant les ré-hospitalisations, on ne retrouvait pas de différence significative entre pour les séjours survenus pour hyponatrémie (n = 4 pour le groupe SIADH contre 2 dans le groupe normal) ; ou pour cause cardio-vasculaire (n = 2 pour le groupe SIADH contre 4 dans le groupe normal) ; ou concernant un autre motif ( n = 13 pour le groupe SIADH contre 15 dans le groupe normal).

Les autres motifs de ré-hospitalisation comportaient : des causes infectieuses, néoplasiques ou traumatiques pour la plupart des séjours.

On ne retrouvait pas de différence significative concernant la survenue d'événements

néoplasiques (n = 5 contre 6 avec 2 cancers évolutifs contre 5).

On retrouvait une tendance non significative concernant les événements osseux : survenue de 6 fractures ostéoporotiques dans le groupe SIADH contre 3 dans le groupe contrôle.

TABLEAU 4 : Données de morbi-mortalité, \*  $p < 0,05$

	SIADH	Tests normaux
Durée de suivi (jours)	1215 [894 – 1536]	1103 [761 – 1445]
Ré-hospitalisation		
Pour hyponatrémie (n)	4	2
Pour cause CV (n)	2	4
Pour autre cause (n)	13	15
Cancer (n)	5	6
dont évolutifs (n)	2	5
Fractures ostéoporotiques (n)	6	3

## IV – Critères d'évaluation secondaires

### 1/ Pertinence diagnostique des tests de charge hydrique

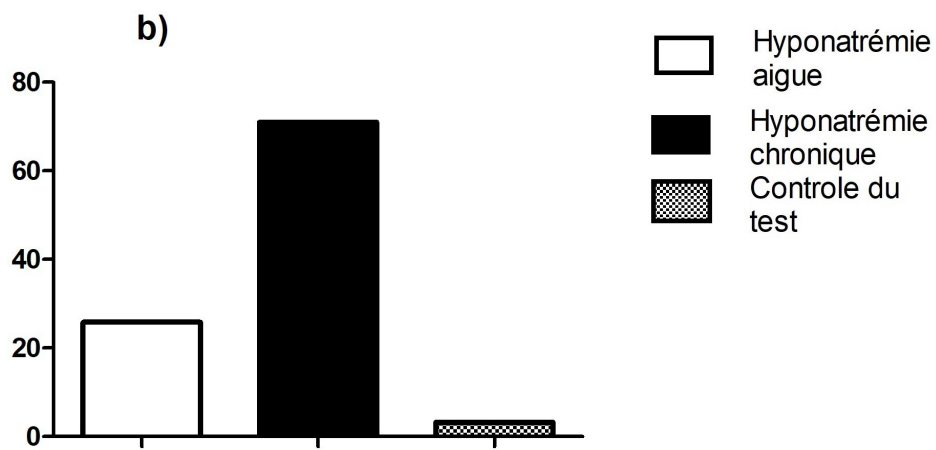
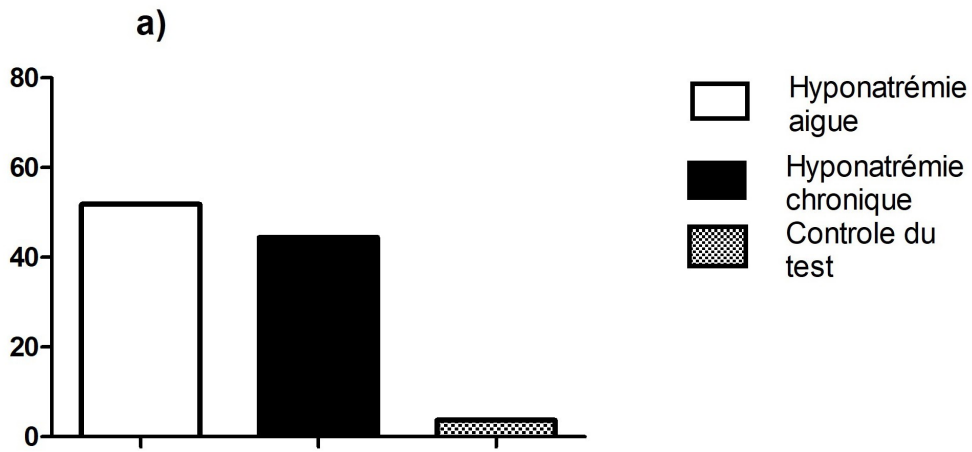
Les indications à la réalisation du test de charge hydrique peuvent être regroupées en trois catégories : épisode unique ou répété d'hyponatrémie aiguë sévère et/ou symptomatique ; hyponatrémie chronique ou récidivante ; contrôle d'un test de charge hydrique réalisé précédemment dont l'interprétation ne permet pas d'établir un diagnostic de certitude.

Pour les patients présentant un SIADH, 8 (25,8 %) tests étaient réalisés pour hyponatrémie aiguë, 22 (71 %) étaient réalisés pour hyponatrémie chronique et 1 (3,2 %) pour contrôler un test précédent.

Concernant les patients ne présentant pas de trouble persistant de dilution des urines, 14 (51,9 %) tests étaient réalisés pour hyponatrémie aiguë, 12 (44,4 %) étaient réalisés pour hyponatrémie chronique et 1 (3,7 %) pour contrôler un test précédent.

Figure 2 : Indication du test.

a) Tests normaux (n = 27); b) SIADH (n= 31) ;



Les diagnostics évoqués par le praticien référent du patient avant la réalisation du test de charge hydrique peuvent être regroupés en trois catégories : trouble de dilution persistant des urines (SIADH), inadéquation entre les apports osmotiques et hydriques quotidiens (Tea and Toast syndrome, potomanie), ou iatrogénie.

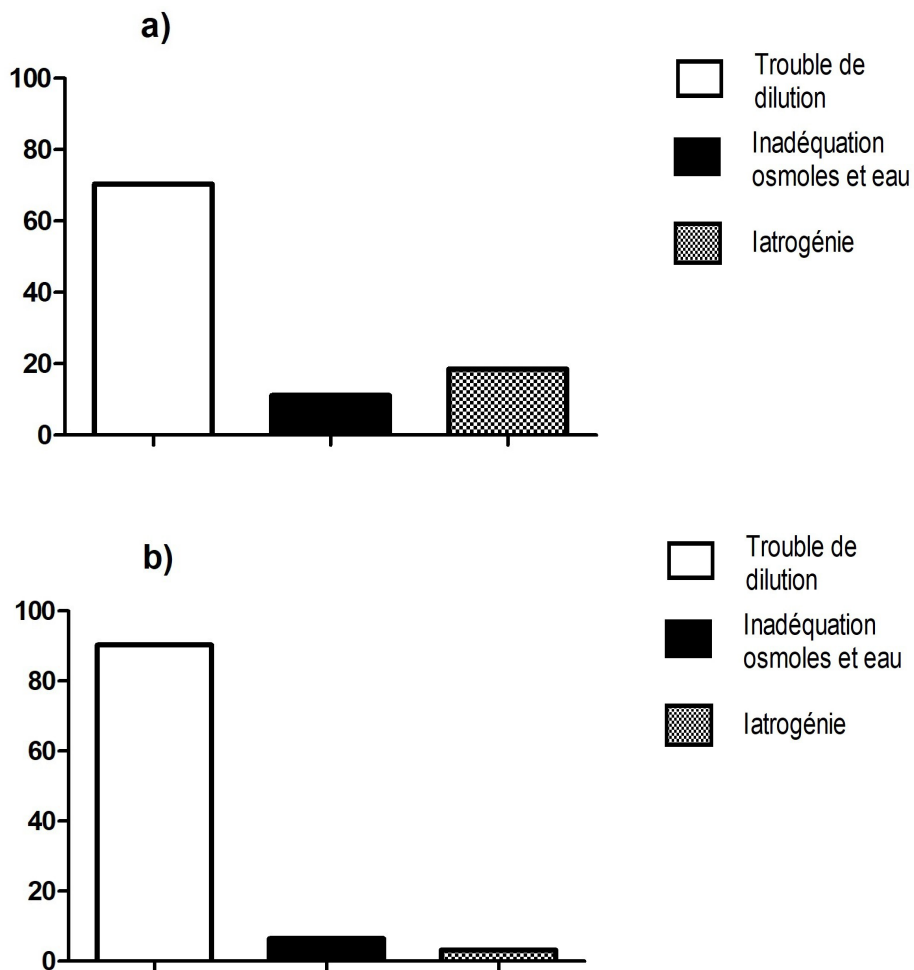
Pour les patients présentant un SIADH, le diagnostic évoqué était un trouble de dilution des urines chez 28 patients (90,3 %), une inadéquation entre les apports osmotiques et hydriques pour 2 patients (6,5 %), et une étiologie iatrogène chez un malade (3,2 %).

Pour les patients ayant un test considéré comme normal, le diagnostic évoqué était un trouble de dilution des urines chez 19 malades (70,4 %), une inadéquation entre les apports osmotiques et hydriques pour 3 patients (11,1 %), et une étiologie iatrogène chez 5 patients (18,5 %).



Figure 3 : Diagnostics supposés avant la réalisation du test

a) Tests normaux (n = 27) ; b) SIADH (n= 31) ;



## 2/ Pertinence des caractéristiques cliniques et biologiques pour le diagnostic de

### SIADH

#### a/ Au moment de l'hyponatrémie :

Concernant les données biologiques recueillies lors de l'épisode inaugural d'hyponatrémie ayant conduit à l'indication de la réalisation du test de charge hydrique, il n'existait aucune différence significative entre les patients ayant un test en faveur ou non d'un trouble persistant de dilution des urines.

Dans l'ensemble des deux groupes, le nadir de natrémie observé était de 120 [117,9 – 122,1] mmol/L, en regard d'une osmolarité plasmatique de 256 [252 – 260] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O.

Les patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale qu'elle soit aiguë ou chronique : urée plasmatique à 0,26 [0,23 – 0,30] g/L, et créatininémie à 7,2 [6,6 – 7,8] mg/L.

La natriurèse n'était pas verrouillée : 45,4 [37,6 – 55,1] mmol/L.

L'osmolarité urinaire était constamment élevée : 354 [321 – 386] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O.

La fraction d'excrétion du sodium était basse, inférieure à 1% : 0,49 [0,37 – 0,61]. Et la fraction d'excrétion de l'urée n'était pas abaissée, supérieure à 30% : 36,5 [32,9 – 40].

TABLEAU 5 : Paramètres biologiques de l'épisode d'hyponatrémie précédant la réalisation du test de charge hydrique. \*  $p < 0,05$

	SIADH n = 31	Tests normaux n = 27
<b>Sang</b>		
Na – mmol/L	121 [118,3 – 124,6]	118 [114,5 – 121,9]
K – mmol/L	4 [3,9 – 4,3]	3,8 [3,5 – 4]
Albumine – g/L	39,6 [37,1 – 42]	37,5 [34,9 – 40,2]
Urée – g/L	0,26 [0,22 – 0,3]	0,26 [0,18 – 0,34]
Créatinine – mg/L	7,1 [6,2 – 7,9]	7,3 [6,2 – 8,4]
Osmolarité – mOsm/Kg d'H <sub>2</sub> O	260 [253 – 266]	255 [249 – 261]
<b>Urines</b>		
Na – mmol/L	51,5 [36,9 – 66]	39,4 [29,4 – 49,3]
K – mmol/L	46,3 [36,9 – 55,8]	33,1 [25,5 – 40,7]
Urée – g/L	9,3 [7,8 – 10,8]	8 [5,8 – 10,1]
Créatinine – mg/L	806 [589 – 1024]	637 [469 - 806]
Osmolarité – mOsm/Kg d'H <sub>2</sub> O	379 [333 – 426]	329 [273 – 384]
<b>FE NA - %</b>	0,54 [0,3 – 0,78]	0,45 [0,31 – 0,59]
<b>FE Urée - %</b>	33,4 [27,3 – 39,5]	39,8 [34,9 – 44,6]

## b/ La veille du test

### Données cliniques

Les patients étaient tous hospitalisés la veille de la réalisation du test de charge hydrique. Les données recueillies ce jour-là sont donc considérées comme ayant lieu en condition de stabilité de l'équilibre hydro-sodé.

Les patients présentaient une hypertension artérielle modérée, sans différence significative entre les groupes : 146 [141 – 152] / 80 [76 – 83] mmHg ( $p = 0,5$ ).

On retrouvait la présence dans l'ensemble de la cohorte d'un surpoids : IMC = 26 Kg/m<sup>2</sup> [24,7 – 27,6]. Les patients présentant un SIADH étaient significativement plus maigres : 24 [22 – 26,3] Kg/m<sup>2</sup> par rapport à ceux ne présentant pas de troubles de dilution des urines : 28 [25,7 – 30,5] Kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,006$ ).

### Données biologiques plasmatiques

Les patients présentaient globalement une natrémie dans les valeurs normales basses : 135 [133,8 – 135,5] mmol/L. On retrouvait des natrémies significativement plus basses la veille du test chez les patients présentant des SIADH : 134 [132,8 – 135,1] mmol/L par rapport à ceux ayant un test normal : 136 [134,2 – 137,1] mmol/L ( $p = 0,03$ ).

Les valeurs d'osmolarité plasmatiques avaient elles aussi des valeurs comprises dans les normales basses : 286 [282 – 290] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O. On retrouvait néanmoins une tendance non significative à des valeurs plus basses chez les patients présentant un SIADH : 284 [278 – 290] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O contre 289 [281 – 296] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O ( $p =$

0,3), en raison d'un nombre plus important de données manquante pour cette valeur.

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les autres valeurs biologiques.

Il n'existait pas d'insuffisance rénale chez ces patients : urée plasmatique dosée à 0,32 g/L [0,28 – 0,36] ; créatininémie relevée à 8,3 mg/L [7,8 – 8,8], et kaliémie normale à 4,2 mmol/L [4,1 – 4,3].

L'équilibre hydro-sodé était estimé cliniquement normal afin de s'assurer l'absence d'une influence volémique pour l'interprétation du test. Son évaluation indirecte par l'analyse biologique des taux de BNP, rénine et aldostérone était normale également.

Le BNP moyen était de 119 pg/mL [71 – 167] (évocateur d'insuffisance cardiaque si >400 pg/mL).

La rénine était mesurée en moyenne à 25 mUI/L [9 – 41] (normes du laboratoire comprises entre 2,8 et 46,1 mUI/L).

L'aldostérone était mesurée en moyenne à 78 [64 – 93] pmol/L (normes du laboratoire comprises entre 22 et 477 pmol/L).

Aucun patient ne présentait de dysthyroïdie. Les dosages de TSH retrouvait une valeur moyenne de 1,7 mUI/L [1,4 – 1,9] (valeurs normales du laboratoire : 0,4 – 3,6 mUI/L).

Un patient présentait une insuffisance surrénalienne (celui-ci présentait un test pathologique, et était par la suite supplémenté en hydrocortisone). Les autres patients présentaient des taux de cortisolémie dosée à 8h00 à 16,7 [15-18] µg/dL (normales du laboratoire : 5 – 25 µg/dL).

### Données biologiques urinaires

On ne retrouvait pas de différences significatives entre les patients présentant un SIADH ou non concernant ces différentes valeurs.

L'ensemble des patients présentaient des natriurèses élevées : 79 [67 – 91] mmol/L.

L'osmolarité urinaire était constamment élevée (en regard de natrémie et d'osmolarité plasmatiques à tendance basse) 439 [378 – 500] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O.

Les fractions d'excrétion du sodium étaient proches de 1% : 0,88 [0,72 – 1] %.

Les fractions d'excrétion de l'urée étaient supérieures à 30 % : 38,4 [35,3 – 41,5] %.

Les fractions d'excrétion de l'acide urique inférieures à 10 % : 8,4 [7,2 – 9,7] %.

TABLEAU 6 : données clinico-biologiques la veille de la réalisation du test de charge hydrique ; \*  $p < 0,05$

	SIADH n = 31	Tests normaux n = 27
<b>Clinique</b>		
PAS – mmHg	147 [138 - 156]	140 [133 - 147]
PAD – mmHg	82 [76 - 88]	77 [71 - 82]
IMC – Kg/m <sup>2</sup>	24 [22 – 26,3]*	28 [25,7 – 30,5]
<b>Sang</b>		
Na	134 [132,8 – 135,1]*	136 [134,2 – 137,1]
K	4,2 [4 – 4,3]	4,2 [4 – 4,3]
Osmolarité	284 [278 - 290]	289 [281 - 296]
Créatinine	8 [7,3 – 8,8]	8,4 [7,5 – 9,3]
Urée	0,32 [0,26 – 0,38]	0,32 [0,26 – 0,38]
Albumine	40 [38 – 42]	39 [38 – 40]
BNP	109 [64 – 155]	137 [27 – 247]
Rénine	20,9 [0 – 42]	29,3 [0 – 60,7]
Aldostérone	81 [56 – 107]	72 [53 – 91]
TSH	1,6 [1,3 – 2]	1,8 [1,4 – 2,2]
Cortisol	16 [13,3 – 18,7]	17,7 [15 – 20,4]
<b>Urines</b>		
Na	90 [70 – 109]	72 [55 – 90]
K	52 [39 – 64]	40 [28 – 52]
Osmolarité	484 [387 – 581]	425 [330 – 520]
Urée	10 [8 - 12]	8 [6 - 9]
Créatinine	797 [609 – 985]	615 [457 – 773]
<b>FE NA</b>	0,85 [ 0,64 – 1,1]	0,94 [0,63 – 1,3]
<b>FE Urée</b>	36,5 [33,3 – 39,7]	41,3 [35 – 47,6]
<b>FE Acide urique</b>	8,7 [7,2 – 10,2]	7,7 [5,5 – 9,9]

### c/ Données du test

Nous avons analysé les données biologiques recueillies au cours des tests de charge hydrique en 3 parties : au début du test (T0), en fin de test, et en cours de test.

#### A. T0

Les natrémies de début de test étaient similaires aux valeurs recueillies la veille du test. Celles-ci étaient normales basses et étaient significativement plus basses chez les patients présentant un SIADH : 134,8 mmol/L [133,7 – 136] contre 136,6 mmol/L [135,5 – 137,8] chez les autres ( $p = 0,02$ ).

Les données d'osmolarité plasmatique étaient concordantes avec les valeurs de natrémie. L'osmolarité plasmatique moyenne était significativement plus basse chez les patients présentant un SIADH 282,8 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [279,4 – 286,2] contre 288 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [285,6 – 290,4] ( $p = 0,01$ ).

Les données urinaires n'étaient pas significativement différentes entre les groupes. Les natriurèses étaient élevées : 113 mmol/L [103 – 123] ( $p = 0,2$ ), et l'osmolarité urinaire était elle aussi haute avec une tendance à être un peu plus élevée chez les patients présentant un SIADH : 515 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [457 – 573] contre 429 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [374 – 484] ( $p = 0,06$ ).



### En fin de test

Les tests étaient interrompus en moyenne après 195 minutes [187 – 203] et étaient significativement plus long lorsque le diagnostic retenu était un SIADH : 201 minutes [189 – 213] contre 185 minutes [172 – 198] ( $p = 0,04$ ).

En fin de test, comme attendu, les natrémies étaient significativement plus basses chez les patients présentant un SIADH : 129 [128 – 130] mmol/L contre 131 [130 – 132] mmol/L ( $p = 0,0055$ ).

De même, les osmolarités plasmatiques en fin de test étaient plus basses chez les patients présentant un SIADH : 269 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [266 – 272] contre 275 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [272 – 278] ( $p = 0,006$ ).

En fin de test, les osmolarités urinaires étaient basses chez les patients présentant des tests normaux : 108 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [95 – 121], alors que les patients présentant un SIADH conservaient des osmolarités urinaires élevées : 352 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [302 – 402] ( $p < 0,0001$ ).

Les natriurèses des patients présentant des tests normaux s'abaissaient en fin de test : 26 mmol/L [22 – 30] alors que les patients présentant un SIADH gardaient des natriurèses élevées : 75 mmol/L [60 – 90] ( $p < 0,0001$ ).

### En cours de test

La variation maximale d'osmolarité plasmatique constatée au cours du test (delta d'osmolarité plasmatique) était similaire entre les groupes ( $p = 0,3$ ) et celle-ci était en moyenne de 14 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O.

La variation pondérale observée chez les patients au cours du test (notée : perte de poids), correspondait au poids de fin de test – le poids de début de test. La perte de poids n'était pas différente entre les groupes ( $p = 0,06$ ) et était en moyenne de -0,6 Kg [-1 ; -0,23].

Le nadir d'osmolarité urinaire constaté était significativement plus bas chez les patients présentant un test normal : 103 [91 – 115] mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O contre 285 mOsm/Kg d'H<sub>2</sub>O [245 – 325] ( $p < 0,0001$ ).

Le pourcentage de charge hydrique éliminé à 2 heures de test était significativement plus bas chez les patients présentant un SIADH : 15 [12 – 18] % contre 31 [27 – 35] % ( $p < 0,0001$ ).

Le pourcentage de charge hydrique éliminé en fin de test était également significativement plus bas chez les patients présentant un SIADH : 21,6 % [17,9 – 25,3] contre 40,3 % [36,2 – 44,5] ( $p < 0,0001$ ).

La clairance moyenne de l'eau libre sur l'ensemble du test était significativement différente entre les groupes ( $p < 0,0001$ ). Lorsque les patients présentaient un SIADH, elle était négative : -0,33 mL/min [-0,62;-0,04]. Lorsque les patients présentaient un test normal, elle était positive : 3,19 mL/min [2,37 – 4].

TABLEAU 7 : données biologiques au cours des tests de charge hydrique \*  $p < 0,05$

	SIADH n = 31	Tests normaux n = 27
<b>Données à T0</b>		
Natrémie	134,8 [133,7 – 136]*	136,6 [135,5 – 137,8]
Osmolarité plasmatique	282,8 [279,4 – 286,2]*	288 [285,6 – 290,4]
Natriurèse	120 [105 – 136]	106 [90 – 121]
Osmolarité urinaire	515 [457 – 573]	429 [374 – 484]
<b>Données en fin de test</b>		
Natrémie	129 [128 – 130]*	131 [130 – 132]
Osmolarité plasmatique	269 [266 – 272]*	275 [272 – 278]
Natriurèse	75 [60 – 90]*	26 [22 – 30]
Osmolarité urinaire	352 [302 – 402]*	108 [95 – 121]
Durée du test (min)	201 [189 – 213]*	185 [172 – 198]
<b>Données en cours de test</b>		
Delta Osmolarité plasmatique	15 [13 – 16,5]	13 [12 - 15]
Perte de poids	-0,3 [-0,8 ; 0,2]	-1 [-1,7 ; -0,2]
Nadir Osmolarité urinaire	285 [245 – 325]*	103 [91 - 115]
% charge hydrique éliminée à 2H	15 [12 – 18]*	31 [27 – 35]
% charge hydrique éliminée en fin test	21,6 [17,9 – 25,3]*	40,3 [36,2 – 44,5]
Clairance de H2O libre	-0,33 [-0,62 ; -0,04]*	3,19 [2,37 – 4]

### 3/ Pertinence du suivi clinico-biologique spécialisé dans la prise en charge des hyponatrémies sévères et/ou chroniques

Les patients étaient significativement plus jeunes dans le groupe SIADH : 68,7 ans [64,5 – 73] en moyenne contre 72,5 ans [66 – 79] ( $p = 0,04$ ) au terme du suivi.

On ne retrouvait pas de différence significative au cours du suivi, concernant les autres données cliniques : pressions artérielles, IMC.

Les natrémies observées au cours des consultations de suivi étaient souvent basses, avec une tendance plus élevée de manière non significative dans le groupe test normaux : 134 mmol/L [131 – 137] contre 130 mmol/L [126 – 134] ( $p = 0,1$ ).

Les patients quel que soit leur groupe ne développaient pas d'insuffisance rénale : urée plasmatique moyenne à 0,45 g/L [0,36 – 0,54], créatininémie moyenne à 10,7 mg/L [8,2 – 13,2].

La poursuite de médicaments inducteurs n'était pas significativement différente entre les groupes ( $n = 13$  dans le groupe SIADH contre 7 dans le groupe contrôle).

Néanmoins, il y avait significativement plus de patients poursuivant un traitement afin de lutter contre la récurrence d'hyponatrémie dans le groupe SIADH ( $n = 12$ ) par rapport au groupe contrôle ( $n = 3$ ) ( $p = 0,03$ ).

Les traitements poursuivis étaient uniquement composés d'une restriction hydrique dans le groupe contrôle, dans le groupe SIADH, 8 patients poursuivaient une restriction

hydrique isolée, 2 prenaient des gélules de chlorure de sodium, un patient prenaient du tolvaptan et un patient poursuivait également un traitement par hydrocortisone.

TABLEAU 8 : Données clinico-biologiques au dernier point de suivi, \*  $p < 0,05$

	SIADH	Tests normaux
Age	68,7 [64,5 – 73]*	72,5 [66 – 79]
PAS	139 [129 - 149]	139 [128 – 150]
PAD	78 [71 – 86]	74 [66 – 82]
IMC	25,2 [21,9 – 28,5]	27,1 [20,2 – 34,1]
Natrémie	130 [126 – 134]	134 [131 – 137]
Kaliémie	4,3 [4,1 – 4,5]	4,2 [4 – 4,5]
Urée plasmatique	0,34 [0,26 – 0,42]	0,49 [0,34 – 0,65]
Créatininémie	8,1 [6,9 – 9,3]	11,6 [7 – 16,2]
Prise de médicaments inducteurs (n)	13	7
Traitement au long cours pour lutter contre l'hyponatrémie (n)	12*	3

## DISCUSSION

Nous avons analysé une cohorte monocentrique de 61 patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes d'hyponatrémie dont la sévérité, la récurrence et la complexité diagnostique ont conduit à leur exploration par un test de charge hydrique.

Au sein de cette population, 66 tests de charge hydrique ont été effectués. Nous avons identifié 31 tests comme caractéristiques de la présence d'un SIADH et 27 avec des capacités de dilution normale. Les 8 tests restant n'étaient pas suffisamment contributifs pour permettre de classer avec certitude le patient dans une catégorie.

Les données démographiques initiales de nos patients n'étaient pas superposables.

Dans notre étude, les patients présentant un SIADH étaient significativement moins âgés que les autres avec une différence d'âge de 4 ans en moyenne. L'étude de Cuesta, retrouve une tendance similaire à notre cohorte, avec des patients plus âgés dans les groupes d'hyponatrémie non liées à un SIADH. (42)

Dans le groupe SIADH, on retrouvait une prépondérance féminine. Dans la littérature, l'importance du sexe est un facteur de risque mineur, plus ou moins retrouvé en fonction des études, et qui semble avoir un impact modéré. En effet, selon la cohorte NHANES, on retrouve une sur-incidence d'hyponatrémie dans la population féminine ( $p = 0,004$ , incidence = 2,09%), alors que l'étude de Hawkins, retrouve un sur-risque mineur pour les hommes de manière faiblement significative dans une cohorte d'hyponatrémie survenant de manière hospitalière. (35,39)

On retrouvait également un IMC significativement plus bas dans le groupe SIADH. Il existe

peu de données analysant le profil staturo-pondéral avec le risque d'hyponatrémie de manière général et de SIADH de manière spécifique. Néanmoins plusieurs études s'intéressant aux facteurs de risque prédictifs de survenue d'un SIADH post-opératoire d'une chirurgie transphénoïdale, retrouvent une association significative entre l'existence d'un IMC plus bas chez les patients développant secondairement un SIADH. (43,44)

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative de mortalité entre les deux groupes. La faiblesse des effectifs, conduit probablement à un manque de puissance. Néanmoins, il s'agit de la première étude s'intéressant au devenir de patients hyponatrémiques explorés par test de charge hydrique. En effet dans la littérature, il existe de nombreuses études épidémiologiques s'intéressant aux données de morbi-mortalité pour les patients ayant présenté un épisode d'hyponatrémie toutes causes confondues. On retrouve alors une mortalité importante des patients présentant une hyponatrémie. Cet effet est retrouvé au sein de la large cohorte américaine NHANES, avec un hazard ratio de mortalité à 2,43 ( $p < 0,001$ ) après ajustement. (35) Une étude récente reprenant les données de registre suédoises, confirme cette association forte de mortalité pour les patients ayant eu une hospitalisation avec survenue d'une hyponatrémie par rapport à une population contrôle de patients hospitalisés sans hyponatrémie. (45)

Il existe néanmoins peu de données s'intéressant aux données de survie entre les différentes étiologies d'hyponatrémie. Dans l'étude de Cuesta (42), qui s'intéresse aux données de mortalité pour les patients présentant des SIADH, on retrouve comme décrit habituellement une surmortalité pour les patients présentant une hyponatrémie par rapport à ceux normonatrémiques : 9 % contre 3 % de mortalité hospitalière ( $p < 0,0001$ ). Cette association persiste si l'on compare les patients présentant un SIADH par rapport aux patients normonatrémiques : risque relatif 1,76 ( $p = 0,02$ ).

Concernant le risque de récurrence d'hyponatrémie, on ne retrouvait pas de différence significative que ce soit sur le nombre d'hospitalisation, ou sur les valeurs de natrémie observées dans le suivi. Néanmoins, on retrouve une tendance non significative à des natrémies plus basses et à plus d'hospitalisation pour les patients présentant un SIADH, en dépit du fait que ces patients prenaient significativement plus de traitements au long cours afin de maintenir une natrémie normale. On peut donc émettre l'hypothèse qu'en dépit de la faiblesse des effectifs de notre étude, la réalisation d'un suivi systématique spécialisé organisé dans le centre, permet un dépistage et un ajustement thérapeutique étroit permettant ainsi de limiter les conséquences du trouble de dilution persistant des urines sans cependant dans notre étude, réussir à un équilibre optimal. Il n'existe pas d'étude dans la littérature s'intéressant à l'impact des modalités de surveillance à long terme (suivi spécialisé versus suivi standard) sur le risque de morbi-mortalité. Néanmoins, l'étude de Tzoulis (41) qui évalue l'impact d'une prise en charge initiale hospitalière, standardisée et réalisée par des praticiens experts sur les données de durée d'hospitalisation et de ré-hospitalisation, montre un intérêt médico-économique majeur à cette approche. En effet, il montre qu'une prise en charge spécialisée permet : un meilleur équilibre de la natrémie en sortie d'hospitalisation (natrémie <130 mmol dans 6% des cas contre 42 % pour une prise en charge standardisée) ; une durée d'hospitalisation plus courte (11 jours contre 15 jours en moyenne) ; une tendance à une mortalité hospitalière moindre (5% contre 17%). Il est donc possible de supposer qu'à l'instar de ce bénéfice initial, une prise en charge spécialisée poursuivie au long cours permette de réduire le risque de mortalité, de ré-hospitalisation et un meilleur équilibre hydro-électrolytique global.



En effet, si l'on s'intéresse aux données de mortalité observées habituellement dans le suivi des patients hyponatrémiques ou présentant un SIADH, celles-ci sont bien supérieures à celles observées dans notre étude, bien que notre étude soit rétrospective et qu'elle n'analyse pas spécifiquement l'impact de la prise en charge spécialisée sur la mortalité des patients présentant des hyponatrémies. Dans l'étude de Basu et Ryder de 2014 (46) qui s'intéressait à comparer le devenir de patients présentant un SIADH à ceux présentant une insuffisance rénale aiguë, la mortalité à un an des patients présentant un SIADH était de 54 %, et de 81 % à cinq ans ; alors que dans notre étude la mortalité était de 14 % à environ 3 ans pour les patients porteurs d'un SIADH.

Notre étude retrouvait également une tendance non significative à une survenue plus fréquente d'événements osseux (ostéoporose ou fracture à faible cinétique) dans le suivi pour le groupe SIADH. Les données recueillies pour ce critère ne sont probablement pas exhaustives, puisque les patients n'étaient pas explorés dans le suivi de manière systématique à la recherche d'une ostéoporose. Nous ne possédons donc avec certitude que des événements fracturaires ayant nécessité une prise en charge hospitalière, ainsi puisque le suivi moyen était de 3,3 ans, les effectifs sont probablement sous-estimés. Néanmoins, ce biais n'existe pas de manière compétitive entre les groupes et la tendance observée n'est probablement pas impactée par ce facteur.

Il existe de nombreuses données expérimentales et cliniques qui confirment cette association. En effet, l'existence d'une hyponatrémie est associée de manière constante à la survenue d'un risque ostéoporotique et fracturaire élevé (32–34).

Par ailleurs l'existence d'une hyponatrémie est associée à un risque plus élevé de troubles de l'équilibre et de chutes. (47) Nous n'avons pas recueilli de manière spécifique ce critère. Néanmoins, nous ne retrouvons pas de différence d'hospitalisation pour ce motif

(hospitalisation pour autre cause qu'hyponatrémie ou cause cardio-vasculaire).

Notons que le risque fracturaire semble non associé à ce risque de chute, puisque persistant après ajustement sur ce critère. (33)

Le bénéfice de la réalisation d'un test de dilution n'est pas décrit dans la littérature. Il est néanmoins recommandé dans les situations clinico-biologiques complexes. (1)

Ainsi, en ce qui concerne le groupe SIADH, on retrouve une forte association avec la présence d'une hyponatrémie chronique. Par ailleurs, on retrouvait une forte association entre le diagnostic supposé et le trouble retrouvé.

Dans les cas des test normaux, la présomption diagnostique semble plus complexe, puisque la moitié de notre cohorte présentait une hyponatrémie aiguë et l'autre moitié une hyponatrémie chronique. De plus il existe une proportion plus élevée de iatrogénie, d'inadéquation entre les apports osmolaires et hydrique. Il est également possible que ces patients aient présenté un SIADH aigu et transitoire (contexte de sepsis) ou une hypovolémie infra clinique, avec résolution complète au moment du test, mais nous ne disposons pas de données suffisantes pour établir le diagnostic rétrospectif de ces hyponatrémies à test normal.

Si l'on s'intéresse aux données pertinentes pour l'établissement d'un diagnostic de SIADH sans la réalisation d'un test de dilution, concernant les données recueillies à propos de l'épisode d'hyponatrémie précédant la réalisation du test de charge hydrique, nous ne retrouvons pas de différence entre les groupes. En effet, les patients étaient sélectionnés par les praticiens du centre hospitalier pour la réalisation du test de charge hydrique sur

les caractéristiques de cet épisode. Cela conforte donc le caractère homogène d'indication pour ces patients à la réalisation d'un test de charge hydrique.

Lors de cet épisode, l'ensemble des patients répondaient aux caractéristiques clinico-biologiques habituellement retenues afin d'évoquer le diagnostic de SIADH (21,22) : hyponatrémie < 135 mmol/L, hypoosmolarité plasmatique < 280 mOsm/Kg, osmolarité urinaire inadaptée à l'osmolarité plasmatique (> 100 mOsm/Kg), natriurèse conservée (>20-30 mmol/L), absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénalienne, hépatique, de prise de diurétiques.

L'ensemble des patients avaient été considérés comme euvolémiq ue par les praticiens lors de leur prise en charge, néanmoins il est usuel de considérer ce critère comme difficilement évaluable dans cette situation. En effet, deux études retrouvaient que sur des critères uniquement cliniques en situation d'hyponatrémie, environ 50% des patients présentant une déplétion sodée n'étaient pas détectés. (19,48–50) Concernant les critères biologiques, nous ne retrouvions pas de différence concernant les fractions d'excrétion du sodium et de l'urée au diagnostic. Les fractions d'excrétions du sodium nous semblaient basses dans ce contexte, en moyenne à 0,5 %. Ces résultats sont également retrouvés dans la littérature concluant à l'absence d'efficacité des fractions d'excrétion de sodium et d'urée pour orienter le diagnostic de façon pertinente. ,

La fraction d'excrétion de l'acide urique pourrait être un élément intéressant notamment afin de mieux prédire le diagnostic de SIADH, particulièrement dans la sous-population de patients sous diurétiques, comme le décrit Fenske (51), sans que nous ne retrouvions cependant de différence sur ce critère dans notre étude. Les études suggèrent l'utilisation d'une association de plusieurs critères (fractions d'excrétion du sodium, urée, acide urique, natriurèse, ...). (48–50)

Par ailleurs, l'exploration de la présence éventuelle d'une insuffisance corticotrope au sein de notre cohorte était principalement réalisée par la réalisation soit d'un cycle du cortisol soit par une cortisolémie réalisée à 8h, au cours d'une hospitalisation. L'examen de référence reste la réalisation d'un test au synacthène même si les données récentes de la littérature semblent suggérer que le dosage isolé de la cortisolémie le matin puisse être suffisamment sensible au sein d'une population ambulatoire. (19,52,53)

Concernant les données recueillies au cours des tests de charge hydrique, les tests considérés comme normaux dans notre étude, ne répondaient néanmoins pas strictement aux critères usuels de dilution maximale retrouvés dans une population de volontaires sains : 40 % de charge hydrique éliminée en moyenne en fin de test contre 80 % à 5 heures décrit dans la littérature. (27) Les hypothèses que nous avançons pour expliquer ces résultats sont multiples. D'une part, notre cohorte de patient ne correspond pas à une population de volontaires sains puisqu'ils ont tous été explorés à la recherche d'un SIADH. De plus, il s'agit d'une population de patients dont l'âge moyen était de 70 ans dans le groupe normal. Il est largement décrit, qu'avec l'âge les capacités de dilution des urines physiologiques s'altèrent (54,55), ce qui peut justifier cette capacité de dilution moindre qu'en population plus jeune. De plus, les données de la littérature ne précisent pas les modalités de calcul de l'excrétion hydrique au cours du test, ainsi que les modalités de compensation ou non de la perte hydrique au cours du temps. En effet, le protocole réalisé au sein du centre hospitalier, comporte une compensation hydrique volume pour volume après chaque recueil urinaire dans le but d'assurer une dilution optimale en un temps minimal. Ces apports hydriques sont pris en compte tout au long du test afin de calculer le pourcentage de charge hydrique éliminé. Les données précoces du test dans notre étude, suggèrent que si cette compensation hydrique n'était pas réalisée, nos résultats pourraient

être comparables à ceux de la littérature. Pour finir, au sein de notre population la durée moyenne des tests était de 185 minutes pour les tests normaux soit près de 2 heures de moins que la description inaugurale.

Le pourcentage de charge hydrique éliminée au cours du test, que ce soit à 2h ou en fin de test permet de différencier les groupes de manière significative.

Ainsi à 2h, on retrouve un cut-off franc autour de 20-25 % et en fin de test un seuil d'environ 30% afin de catégoriser de manière précise les patients entre les groupes.

Dans la littérature, aucune étude ne s'est pour l'instant attachée à déterminer quelle était la durée de surveillance optimale au cours d'un test de charge hydrique afin de minimiser l'impact économique (nombres de dosages biologiques, temps paramédical, ...) tout en permettant d'établir un diagnostic de certitude. Notre étude suggère donc qu'une durée de deux heures puisse être suffisante. Néanmoins, il ne s'agissait du critère primaire pour lequel notre étude était réalisée, et nous ne disposons pas des analyses concernant l'ensemble des paramètres biologiques plasmatiques et urinaire à ce délai.

Le critère semblant avoir un impact diagnostique le plus important dans les données recueillies au cours des test, apparaît être la clairance moyenne de l'eau libre. En effet, le seuil diagnostique inférieur ou supérieur à 0 sur l'ensemble du test, permet dans notre cohorte de classer 100 % des tests dans le groupe idoine. La forte valeur diagnostique de la clairance de l'eau libre pour classer les patients en fonction de l'étiologie de l'hyponatrémie est également retrouvée dans une étude s'intéressant à la réalisation d'un test de charge hydrique chez des volontaires sains, des patients porteurs de SIADH et des patients en surcharge hydrosodée. Dans ces conditions, la clairance de l'eau libre était négative pour les patients présentant un SIADH et positive dans les autres conditions. (56)

Les autres critères retrouvés dans notre étude qui permettaient de distinguer une population atteinte de troubles de dilution étaient, une natrémie plus basse en début de test pour les patients présentant un SIADH ; néanmoins ce critère même s'il est épidémiologiquement significatif entre les deux groupes de notre étude, ne constitue pas un critère diagnostique pertinent en pratique clinique puisque la différence entre les groupes n'est que de 2 mmol.

Par ailleurs, les natrémies de fin de test étaient elles aussi significativement différentes. Cependant le delta d'osmolarité observé au cours des tests n'est pas différent. La différence de natrémie de fin de test est à l'instar de celles de début de test, de 2 mmol entre les groupes.

Les données biologiques urinaires de fin de test sont également différentes entre les groupes avec des osmolarité urinaires à environ 100 mOsm/Kg pour les tests normaux contre 350 mOsm/Kg pour les SIADH. De même la natriurèse de fin de test s'abaissait franchement à environ 25 mmol/L pour les tests normaux contre 75 pour les autres.

Ainsi les différences sont franches entre les deux groupes et peuvent ainsi dans notre population être retenus comme des critères diagnostics importants. L'ensemble de ces données sont concordantes avec les critères usuels de diagnostic de SIADH en contexte d'hyponatrémie dont les critères majeurs sont : natriurèse conservée et osmolarité urinaire inadaptée. (19)

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'hyponatrémie est une pathologie fréquente, sévère et sous diagnostiquée. Elle constitue la première anomalie métabolique observée en hospitalisation et est associée à une lourde morbi-mortalité. Il existe peu de données s'intéressant au pronostic spécifique des patients présentant un SIADH. Notre étude constitue la plus importante cohorte de patients hyponatrémiques explorés par test de charge hydrique avec des données évolutives à long terme.

Si les résultats notamment sur le taux de mortalité d'une population atteinte de SIADH sont inférieurs dans notre étude comparativement à ceux de la littérature, nous n'avons pas réussi à démontrer de différence significative versus une population de patients ayant présenté un épisode d'hyponatrémie sévère et/ou chronique sans SIADH, très probablement lié à la faiblesse de l'effectif.

De façon plus intéressante, nous avons remis en question les critères biologiques de définition du diagnostic dans la mesure où nous n'avons confirmé de façon certaine un SIADH que dans 50% des patients explorés. Ainsi les critères de définition historiques d'un SIADH nous semblent insuffisants pour confirmer le diagnostic d'une pathologie potentiellement associée à un risque plus élevé de néoplasie. Pour autant, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'autres marqueurs cliniques ou biologiques, permettant de confirmer le diagnostic de SIADH quand la réalisation du test de dilution nécessite un plateau technique dédié avec du personnel spécialisé. Cela étant, il nous semble possible de pouvoir interpréter de façon pertinente un test d'une durée plus courte, comportant des paramètres biologiques simples recueillis à 2 heures (ionogrammes et osmolarités

plasmatiques et urinaires) et simplifier ainsi les paramètres de faisabilité afin de mieux définir le pronostic des SIADH dont les répercussions et le suivi à long terme sont insuffisamment déterminés.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Braconnier A, Vrigneaud L, Bertocchio J-P. Hyponatrémies : de la physiopathologie aux traitements. *Revue de la littérature pour le clinicien. Néphrologie Thérapeutique*. juill 2015;11(4):201-12.
2. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 1980;33(1):27-39.
3. Physiology of Water Balance | *Comprehensive Clinical Nephrology*.
4. Thirst & Water Balance | *Comprehensive Clinical Nephrology*.
5. Image: Mechanisms maintaining plasma osmolality. | *Comprehensive Clinical Nephrology*.
6. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2003;17(4):471-503.
7. Iorgi ND, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes Insipidus - Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr*. 2012;16.
8. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 juin 1983;244(6):E607-14.
9. Robertson GL. Normal and Disordered Function. *Neuroendocrinology*. 2001;24.
10. Umenishi F, Narikiyo T, Vandewalle A, Schrier RW. cAMP regulates vasopressin-induced AQP2 expression via protein kinase A-independent pathway. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. août 2006;1758(8):1100-5.
11. Image: Mechanism of action of vasopressin (antidiuretic hormone) | *Comprehensive Clinical Nephrology*.
12. Dantzler WH, Layton AT, Layton HE, Pannabecker TL. Urine-Concentrating Mechanism in the Inner Medulla: Function of the Thin Limbs of the Loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 oct 2014;9(10):1781-9.
13. CUEN. ANOMALIES DU BILAN DE L'EAU ET DU SODIUM - Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition.
14. Edelman IS, Leibman J, O'meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations Between Serum Sodium Concentration, Serum Osmolarity and Total Exchangeable Sodium, Total Exchangeable Potassium and Total Body Water<sup>1</sup>. *J Clin Invest*. 1 sept 1958;37(9):1236-56.
15. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med*. 9 oct 2003;349(15):1465-9.

16. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious Electrolyte Disorders: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):50-7.
17. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med*. 12 janv 1984;310(2):102-5.
18. Guglielminotti J, Pernet P, Maury E, Alzieu M, Vaubourdolle M, Guidet B, et al. Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: Evidence for the sick cell syndrome?: *Crit Care Med*. mai 2002;30(5):1051-5.
19. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. oct 2013;126(10, Supplement 1):S1-42.
20. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet*. 18 juill 1998;352(9123):220-8.
21. Bartter C, Schwartz B. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Am J Med*. 1967;17.
22. Fenske WK, Christ-Crain M, Hörning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M, et al. A Copeptin-Based Classification of the Osmoregulatory Defects in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. oct 2014;25(10):2376-83.
23. Robertson GL. Regulation of Arginine Vasopressin in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Am J Med*. 1 juill 2006;119(7):S36-42.
24. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin Function in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Annu Rev Med*. févr 1980;31(1):315-27.
25. Feldman BJ, Vargas GA, Matsuda-Abedini M, Portale AA. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;7.
26. Fenske W, Allolio B. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: Diagnostic and Therapeutic Advances. *Horm Metab Res*. sept 2010;42(10):691-702.
27. Moses AM, Miller M, Streeten DHP. Pathophysiologic and pharmacologic alterations in the release and action of ADH. *Metabolism*. juin 1976;25(6):697-721.
28. Boh DM, VanSon AR. The water-load test. *Am J Nurs*. janv 1982;82(1):112-3.
29. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):55-65.
30. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 25 mai 2000;342(21):1581-9.
31. 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*. 1 avr 2014;29(suppl\_2):i1-39.
32. Hannon MJ, Verbalis JG. Sodium homeostasis and bone: *Curr Opin Nephrol*

Hypertens. juill 2014;23(4):370-6.

33. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BHC, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The rotterdam study. *J Bone Miner Res.* août 2011;26(8):1822-8.
34. Tamma R, Sun L, Cuscito C, Lu P, Corcelli M, Li J, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 nov 2013;110(46):18644-9.
35. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of Hyponatremia and Association with Mortality: Results from NHANES. *Am J Med.* déc 2013;126(12):1127-1137.e1.
36. Wald R. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med.* 8 févr 2010;170(3):294.
37. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate Hyponatremia Is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. *Alisi A, éditeur. PLoS ONE.* 18 déc 2013;8(12):e80451.
38. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and Prevalence of Hyponatremia. *Am J Med.* juill 2006;119(7):S30-5.
39. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* nov 2003;337(1-2):169-72.
40. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* août 2016;129(8):823-835.e4.
41. Tzoulis P, Carr H, Bagkeris E, Bouloux PM. Improving care and outcomes of inpatients with syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): a prospective intervention study of intensive endocrine input vs. routine care. *Endocrine.* févr 2017;55(2):539-46.
42. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon AM, McGurren K, et al. Mortality rates are lower in SIAD, than in hypervolaemic or hypovolaemic hyponatraemia: Results of a prospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2017;87(4):400-6.
43. Matsuyama J, Ikeda H, Sato S, Yamamoto K, Ohashi G, Watanabe K. Early water intake restriction to prevent inappropriate antidiuretic hormone secretion following transsphenoidal surgery: low BMI predicts postoperative SIADH. *Eur J Endocrinol.* déc 2014;171(6):711-6.
44. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors. *J Neurosurg.* déc 2013;119(6):1453-60.
45. Mannheimer B, Skov J, Falhammar H, Calissendorff J, Lindh JD, Nathanson D. Sex-specific risks of death in patients hospitalized for hyponatremia: a population-

based study. *Endocrine*. 2 sept 2019;

46. Basu A, Ryder REJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis is associated with excess long-term mortality: a retrospective cohort analyses. *J Clin Pathol*. sept 2014;67(9):802-6.
47. Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? *Clin Kidney J*. 1 nov 2009;2(suppl 3):iii5-11.
48. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med*. oct 1995;99(4):348-55.
49. Chung H-M, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical Assessment of Extracellular Fluid Volume in Hyponatremia. *Am J Med*. 1987;83:4.
50. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Clin J Am Soc Nephrol*. juill 2008;3(4):1175-84.
51. Fenske W, Störk S, Koschker A-C, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of Fractional Uric Acid Excretion in Differential Diagnosis of Hyponatremic Patients on Diuretics. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):2991-7.
52. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol*. déc 2017;78(6):495-511.
53. Mackenzie SD, Gifford RM, Boyle LD, Crane MS, Strachan MWJ, Gibb FW. Validated criteria for the interpretation of a single measurement of serum cortisol in the investigation of suspected adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 14 août 2019;cen.14071.
54. Suboi Y, Okada K. Vasopressin and Renal Sodium of Hyponatremia in Elderly. *Endocrine*. 1996;8.
55. Ledingham JG, Crowe MJ, Forsling ML, Phillips PA, Rolls BJ. Effects of aging on vasopressin secretion, water excretion, and thirst in man. *Kidney Int Suppl*. août 1987;21:S90-92.
56. Mallie JP, Bichet DG, Halperin ML. Effective water clearance and tonicity balance: the excretion of water revisited. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. Févr 1997;20(1):16-24.

**AUTEUR : Nom : BOUDERLIQUE**

**Prénom : ELISE**

**Date de soutenance : 25 octobre 2019**

**Titre de la thèse : Diagnostic et pronostic des hyponatrémies sévères ou chroniques : à partir d'une cohorte de patients explorés par test de charge hydrique**

**Thèse - Médecine – Lille 2019**

**Cadre de classement : DES Néphrologie**

**Mots-clés : Hyponatrémie, SIADH, test de charge hydrique**

**Résumé :**

L'hyponatrémie constitue le premier trouble hydro-électrolytique observé dans la population hospitalisée. Ses conséquences en termes de morbi-mortalités sont majeures que ce soit de manière aiguë ou chronique. Nous avons constitué une cohorte monocentrique, rétrospective, observationnelle, incluant l'ensemble des patients explorés entre 2010 et 2016 par test de charge hydrique pour la survenue d'une hyponatrémie sévère et/ou chronique. L'objectif principal de notre étude était d'étudier la mortalité ainsi que les ré-hospitalisations et la survenue d'événements cardiovasculaires, néoplasiques et osseux. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer 1/ le bénéfice de la réalisation d'un test de charge hydrique, 2/ les critères diagnostiques pour déterminer la présence d'un trouble persistant des urines en cas d'impossibilité de réaliser un test dynamique, 3/ le bénéfice de la réalisation d'un suivi spécialisé. Notre cohorte était composée de 66 tests pour 61 patients, avec 31 SIADH, 27 tests normaux et 8 tests non classables. Les patients présentant un SIADH étaient plus jeunes (69 ans contre 73, en fin de suivi,  $p=0,04$ ), plus fréquemment des femmes (sexe-ratio : 0,8 contre 1,4), et plus maigres (IMC au diagnostic = 23 Kg/m<sup>2</sup> contre 28,  $p=0,0002$ ). Il n'existait pas de différence de mortalité entre les groupes ( $p=0,3$ ), pour un suivi moyen de 3,3 ans. On retrouvait une tendance non significative à plus de ré-hospitalisations et d'événements osseux dans le groupe SIADH. Les patients porteurs d'un SIADH prenaient plus de traitement pour lutter contre l'hyponatrémie ( $p=0,03$ ). L'existence d'une natrémie plus basse avant réalisation du test mesurée à 134 contre 136 mmol/L ( $p = 0,03$ ), était la seule donnée permettant de distinguer l'existence d'un SIADH avant réalisation du test. Au cours du test, la positivité de la clairance moyenne de l'eau libre permettait de distinguer un SIADH de l'absence de trouble de dilution ( $p < 0,0001$ ). De même, le pourcentage de charge hydrique éliminé était différent en fin de test : 22% contre 40 % pour les tests normaux ( $p < 0,0001$ ) ; et à 2 heures : 15% contre 31% ( $p < 0,0001$ ). Près de 50% des patients explorés par test de charge hydrique ne présentait pas de trouble de dilution des urines, et les critères cliniques et biologiques réalisés avant le test ne permettait pas de les distinguer. La mise en place d'un suivi spécialisé, tout particulièrement pour les patients présentant un SIADH, semble améliorer leur devenir global.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs : Professeur Emmanuel LETAVERNIER, Docteur Marie FRIMAT, Docteur Arnaud LIONET**

**Directeur de thèse : Docteur Laurence VRIGNEAUD**