

COMMENT J'EXPLORE ...

une hyponatrémie

V. THIELEN (1), J.J. LEGROS (2)

RÉSUMÉ : La découverte fortuite ou recherchée, dans le cadre d'un bilan orienté, d'une hyponatrémie même modérée (< 135 meq/l) impose un contrôle clinique et biologique complémentaire permettant d'en découvrir l'origine. En effet, si l'hyponatrémie peut n'être qu'une anomalie mineure dans un tableau bien connu d'atteinte cardiaque, rénale, ou hépatique, elle peut aussi constituer le signe d'appel d'une hyperlipidémie ou d'un myélome multiple méconnu (l'osmolarité mesurée est alors normale) ou d'une sécrétion paranéoplasique à un stade parfois débutant de la maladie (l'osmolarité mesurée est alors abaissée en proportion de l'hyponatrémie), demandant une intervention diagnostique et thérapeutique la plus rapide possible. C'est une réflexion physiopathologique, résumée ici dans un arbre décisionnel, qui devra amener le médecin au diagnostic.

INTRODUCTION

L'hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 135$ meq/l) est un problème fréquemment rencontré par le clinicien dans sa pratique quotidienne. On estime que près de 2 % des patients admis à l'hôpital présentent une hyponatrémie et que ce chiffre monte à 5 % chez les patients hospitalisés (hyponatrémie iatrogène). On peut considérer que l'hyponatrémie est le trouble ionique le plus fréquemment rencontré en milieu hospitalier. L'incidence est encore plus élevée dans la population gériatrique (prise de diurétiques, pathologies intercurrentes notamment rénales et digestives,...) (1). La mise en évidence d'une hyponatrémie demande une démarche diagnostique systématique que nous allons détailler. Par ailleurs, le syndrome de sécrétion inapproprié de vasopressine (hormone antidiurétique, ADH) est une affection fréquente et représente la cause principale d'hyponatrémie normovolémique (au moins 30 % des cas si l'on ne tient pas compte des hyponatrémies associées aux états oedémateux) (1).

LES GRANDES CAUSES D'HYPONATRÉMIE

Les trois causes principales d'hyponatrémie sont l'hyponatrémie factice, la perte abondante de sodium et le SIADH.

1. L'hyponatrémie factice

L'accumulation dans le plasma de quantités anormalement élevées d'osmolites présents, habituellement en petites quantités, crée un trou osmotique et, donc, une discordance entre l'os-

HOW TO EXPLORE : HYPONATREMIA

SUMMARY : The unexpected finding of hyponatremia should prompt a clinical and biological investigation to find the etiology. Hyponatremia can be the first manifestation of hyperlipemia, unknown paraproteinemia or the Schwartz-Bartter syndrome. Indeed, a quick diagnosis and appropriate treatment are often necessary to reduce morbidity.

KEYWORDS : *Hyponatremia - Etiologic diagnostic*

TABEAU I. AFFECTIONS RESPONSABLES D'UNE HYPONATRÉMIE FACTICE

- Hyperprotéinémie : myélome, maladie de Waldenström, gammopathie monoclonale d'origine indéterminée, lymphome non Hodgkinien,...
- Hyperlipidémie : alimentaire, familiale (2)

molarité mesurée et calculée (voir ci-dessous). On retrouve cette situation dans de nombreuses affections hématologiques ainsi que dans les dyslipidémies (tableau I).

2. La perte abondante de Na^+

Physiologique : transpiration profuse, surtout si les pertes sont remplacées par la prise d'eau pure.

Pathologique : diarrhée, atteinte tubulaire rénale, insuffisance surrénalienne.

Iatrogène : le plus souvent, régime désodé, parfois associé à la prise de diurétique (base du traitement du cirrhotique, du décompensé cardiaque) (2).

3. Le SIADH (la rétention d'eau libre)

Dans certaines conditions, l'hypo-osmolarité plasmatique accompagnant l'hyponatrémie n'entraîne pas l'inhibition physiologique de la sécrétion de la vasopressine, ce qui aboutit à une rétention d'eau libre et à l'aggravation de l'hémodilution plasmatique. On parle alors de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (vasopressine) (2).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique comprend 3 étapes essentielles : la mesure de l'osmolalité plasmatique, l'évaluation clinique du compartiment extracellulaire, la mesure de la natriurèse. Tout d'abord, il faut s'assurer de l'absence de trou osmotique par la détermination de l'osmolalité plasmatique. En effet, la présence d'osmolites en excès (protéines, lipides, glucides) crée une hyponatrémie "factice". La démonstration de ce trou osmotique implique la mise en évidence d'une différence significative entre l'osmolalité

(1) Etudiante 3^e doctorat.

(2) Professeur, Université de Liège, Service d'Endocrinologie.

mesurée par le laboratoire, qui est normale et l'osmolalité calculée, qui est, quant à elle, basse. Pour rappel, la formule du calcul de l'osmolalité plasmatique à partir de la natriémie, du glucose, de l'urée est la suivante :

$\text{Posm (mosmol/kg)} = \text{Na}^+(\text{meq/l}) \times 2 + \text{glycémie (mg/l)/200} + \text{urée (g/l)/30}$.

Cette formule tient compte des osmolites principaux dans le plasma et donne une valeur qui doit s'approcher de la valeur effectivement mesurée par le laboratoire. Une discordance de plus de 10 mosmol/kg sera considérée comme un trou osmotique (2).

Si l'osmolalité mesurée est basse (hyponatrémie hypo-osmotique), il faut poursuivre les investigations par l'évaluation du compartiment extracellulaire, notamment par la mise en évidence au cours de l'examen clinique de signes de déshydratation ou, au contraire, d'œdèmes. Une sécrétion inappropriée d'hormone vasopressine sera suspectée si aucune anomalie de la volémie n'est cliniquement décelable. Par contre, la mise en évidence d'œdème est compatible avec l'hyperhydratation extracellulaire rencontrée dans l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance hépatocellulaire, le syndrome néphrotique ainsi que l'insuffisance rénale. En présence de signes cliniques de déshydratation (plis de peau paresseux, tachycardie, vasoconstriction cutanée,...), il s'agit d'une déshydratation extracellulaire dont l'origine nécessite la mesure de la natriurèse : si elle est basse (< 10 meq/l), elle est due soit à des pertes digestives ou cutanées, soit à la création d'un troisième secteur; si elle est élevée (> 20 meq/l), il peut s'agir de pertes rénales ou d'insuffisance surrénalienne (2).

En pratique, le premier prélèvement sanguin reprendra au minimum un contrôle de l'osmolalité, des protéines sériques, des lipides, du sodium, du potassium, de l'urée et de la créatinine. On réalisera aussi dans le même temps une appréciation de l'osmolalité sur un échantillon d'urine. Dans un second temps, on effectuera le dosage de la vasopressine, celui de la vasopressine-neurophysine (plus stable) ainsi qu'un bilan thyroïdien (T4 et TSH) et surrénalien.

LE SIADH

Le SIADH doit être systématiquement suspecté chez tous patients ayant une hyponatrémie, une hypo-osmolalité plasmatique, une osmolalité urinaire élevée de façon inappropriée, supérieure à 300 mosmol/kg, (et très souvent supérieure à 500 mosmol/kg), une concentration urinaire de sodium habituellement supérieure à

TABEAU II. BILAN MINIMAL NÉCESSAIRE AU DIAGNOSTIC DE SIADH.

- osmolalité plasmatique (< 280 mosmol/l)
- osmolalité urinaire (> 300 mosmol/kg)
- excrétion Na ⁺ urinaire (> 20 meq/l)
- créatinine, urée, T4, TSH, cortisone et ACTH basal → normal

20 mmol/l et ce, en présence d'une concentration plasmatique de créatinine relativement normale, d'une balance acide-base et potassique normale et d'une fonction thyroïdienne et surrénalienne normale (3) (tableau II). Une libération inappropriée de vasopressine, quelle qu'en soit la cause, provoque une hyponatrémie en interférant avec le mécanisme de dilution des urines.

Il existe plusieurs situations cliniques au cours desquelles on retrouve un SIADH. Tout d'abord, celui-ci peut être paranéoplasique, notamment, dans le carcinome pulmonaire à petites cellules (SCCL); on parle alors de syndrome de Schwartz et Bartter. A ce propos, il faut noter la découverte récente, par notre groupe, de récepteurs à l'ocytocine sur des lignées de cellules cancéreuses pulmonaires (SCCL). On connaissait déjà la possibilité d'une sécrétion paranéoplasique d'ocytocine concomitante à celle de la vasopressine. Ces observations suggèrent l'existence d'un signal autocrine et paracrine médié par l'ocytocine et impliqué dans la croissance et le développement de la tumeur (4).

De nombreux médicaments sont à l'origine d'une forme iatrogène de SIADH : le clofibrate (Lipanthyl®), la chlorpropamide (Diabinese®) et la Carbamazépine (Tegretol®) potentialisent la réponse rénale à la vasopressine; d'autres comme les SSRI, les IMAO et certains neuroleptiques (Haldol®) facilitent la libération neurohypophysaire de la vasopressine. Il existe également des peptides à action antidiurétique par effet "vasopressine-like" (desmopressine, Minirin®), utilisés notamment pour traiter le diabète insipide d'origine centrale ou encore la maladie de Von Willebrand en raison de sa fonction d'agrégation plaquettaire (5).

D'autre part, n'importe quelle maladie du système nerveux central (AVC, infection, tumeur, hémorragie, traumatisme, ...) peut stimuler la libération d'hormone antidiurétique.

Par ailleurs, il existe une boucle de contre-régulation périphérique de la libération de la vasopressine via les nerfs vagues et glossopharyngiens de sorte que toute lésion de ces afférences peut entraîner un SIADH, notamment lors d'un envahissement néoplasique du vague ou encore au cours de chirurgies thoraciques ou abdominales importantes.

TABLEAU II. ETIOLOGIE DU SIADH

- paranéoplasique
- iatrogène : tricycliques, neuroleptiques, IMAO,...
- lésions du système nerveux central : AVC, tumeur, épilepsie,...
- perte du rétro-contrôle médié par les nerfs IX et X
 - chirurgie thoracique, abdominale.
 - atteinte médiastinale : néoplasie, infection,...
 - atteinte du système nerveux central
- divers : HIV, pneumopathie,...

Il existe encore certaines causes plus rares comme les pneumopathies qu'elles soient bactériennes, virales, ou encore tuberculeuses; cependant, le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé. L'infection HIV symptomatique est une cause de plus en plus fréquente de SIADH dont le mécanisme est multifactoriel et souvent intriqué (pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, infection ou néoplasie du système nerveux central, mais aussi pertes gastro-intestinales, insuffisance surrénalienne d'origine infectieuse,...) (5).

L'identification de la cause sous-jacente est d'une importance capitale, sans quoi la thérapeutique ne sera que symptomatique (6).

BIBLIOGRAPHIE

1. Decaux G.— Traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. *Méd Thérapeutique*, 2002, **8**, 204-210.
2. Legros JJ.— Comment j'explore... une hyponatrémie. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 189-190.
3. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH.— Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*, 1995, **238**, 97-110.
4. Péqueux C, Breton C, Hendrick JC, et al.— Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. *Cancer Res*, 2002, **62**, 4623-4629.
5. Kumar S, Berl T.— Sodium. *Lancet*, 1998, **352**, 220-226.
6. Saeed BO, Beaumont D, Handley GH, et al.— Severe hyponatremia : investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol*, 2002, **55**, 893-896.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.J. Legros, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.