

L'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé en soins intensifs : étiologie et prise en charge

Hyponatremia in the Neurologic Patient in Intensive Care Unit: Etiology and Treatment

P.L. Langlois · M.J. Bourguignon · W. Manzanaras

Reçu le 30 septembre 2015 ; accepté le 29 février 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez le patient cérébrolésé hospitalisé en soins intensifs. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic, augmentant significativement la mortalité. Nous présentons une revue concernant les étiologies, la physiopathologie et, plus particulièrement, le traitement de cette pathologie. La majorité de ces hyponatrémies est secondaire au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou au « syndrome cérébral de perte de sel ». La différence entre ces deux syndromes réside principalement dans l'appréciation de l'état volémique du patient, difficilement évaluable en réanimation. L'insuffisance surrénale aiguë, l'hypovolémie et l'administration inadéquate de solutés hypotoniques sont également des étiologies fréquentes. Bien que l'approche thérapeutique puisse varier en fonction de différents facteurs tels que la pathologie neurologique sous-jacente et la vitesse d'installation de l'hyponatrémie, l'administration de sérum salé hypertonique (SSH) 3 % constitue la pierre angulaire du traitement lors d'hyponatrémie sévère. L'utilisation d'autres molécules, comme la fludrocortisone ou les antagonistes de l'hormone antidiurétique, a été étudiée et pourrait être une voie thérapeutique intéressante. La physiopatholo-

gie de l'hyponatrémie chez les patients cérébrolésés est encore mal comprise. Le SSH constitue le traitement de choix dans l'hyponatrémie sévère ou symptomatique dans cette population.

Mots clés Hyponatrémie · Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique · Syndrome de perte de sel · Sérum salé hypertonique · Neurologie · Réanimation

Abstract Hyponatremia is the most prevalent electrolytic disorder found in patients with neurologic disorder hospitalized in the intensive care unit (ICU). It is a poor prognostic factor and increases mortality rates in these patients. We present a review concerning the etiology, pathophysiology, and particularly, the treatment of this pathology. Most cases of hyponatremia are caused either by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or by the cerebral salt wasting syndrome. The difference between them is the volemia of the patient, which is difficult to assess, especially in the ICU. Adrenal insufficiency, hypovolemia, and inadequate fluid resuscitation are also common causes of hyponatremia in the neurologic ICU. Even if the therapeutic approach varies accordingly to the concomitant neurological disorder and how fast the hyponatremia occurred, hypertonic saline solution is the cornerstone of the treatment in severe or symptomatic hyponatremia. The use of other molecules, such as fludrocortisone and antidiuretic hormone antagonist could be an interesting option in the future. The pathophysiology of hyponatremia in neurologically ill patients is not well understood. However, HSS is the treatment of choice in severe or symptomatic hyponatremia in this population.

Keywords Hyponatremia · Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion · Cerebral salt wasting · Hypertonic saline solution · Neurology · Intensive care

P.L. Langlois (✉)

Faculté de médecine et des sciences de la santé,
université de Sherbrooke, département d'anesthésiologie,
centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 3001,
12e avenue Nord Sherbrooke J1H5N4, Sherbrooke,
Québec, Canada
e-mail : Pascal.laferriere-langlois@usherbrooke.ca

M.J. Bourguignon

Faculté de médecine et des sciences de la santé,
université de Sherbrooke, centre hospitalier universitaire
de Sherbrooke, 3001, 12e avenue Nord Sherbrooke J1H5N4,
Sherbrooke, Québec, Canada

W. Manzanaras

Faculté de médecine, UDELAR, département des soins intensifs,
unité de soins intensifs de Hospital de Clínicas
(hôpital universitaire), Montevideo, Uruguay

Introduction

L'hyponatrémie, définie comme une concentration plasmatique de sodium inférieure à 135 mmol/l, est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Elle existe chez 15 à 20 % des patients nécessitant une admission en urgence dans un établissement hospitalier et peut atteindre 50 % chez les patients cérébrolésés hospitalisés en soins intensifs [1]. Parmi les différentes pathologies cérébrales, les traumatismes craniocérébraux (TCC), les néoplasies intracérébrales et les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) sont associés à de hautes incidences d'hyponatrémie, atteignant respectivement 9,6, 15,8 et plus de 50 % selon les études [2]. Selon celle de Sherlock et al. regroupant 316 patients souffrant d'HSA, 179 ont développé une hyponatrémie, inférieure à 130 mmol/l chez 62 [3]. Les étiologies les plus fréquemment associées aux pathologies intracrâniennes sont le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), le syndrome de perte de sel ou *cerebral salt-wasting* (CSW), la natriurèse liée à l'hypertension artérielle, qui sera ultérieurement détaillée, ainsi que l'insuffisance surrénale [4,5]. Ces hyponatrémies sont dites hypotoniques (osmolalité plasmatique inférieure à 275 mosm/kg), mais il demeure primordial d'éliminer une hyponatrémie isotonique ou hypertonique secondaire à une dilution du sodium par un mouvement osmotique d'eau vers le plasma, tel qu'en cas d'hyperglycémie, d'utilisation de mannitol ou d'immunoglobulines, d'une urémie ou de la présence de toutes autres osmoles dans le plasma [6]. La pseudohyponatrémie liée à un artefact de mesure doit également être éliminée.

L'hyponatrémie de toute cause assombrit le pronostic. Corona et al. ont récemment publié une revue systématique et une méta-analyse comportant 81 études et ont conclu que l'hyponatrémie, même modérée, entraîne une augmentation significative de la mortalité dans différentes populations de patients hospitalisés en soins intensifs [7]. Darmon et al. ont démontré dans une étude prospective de 11 125 patients hospitalisés en réanimation que l'hyponatrémie légère, modérée et sévère a respectivement des risques relatifs de 1,34, 1,51 et 2,64 de mortalité à 30 jours [8]. De plus, on observe une augmentation de la mortalité s'il y a un retard de plus de trois jours dans le traitement de l'hyponatrémie ou s'il y a surcorrection [9,10]. L'objectif de cette mise au point est de regrouper les plus récentes connaissances sur la physiopathologie, les méthodes diagnostiques et la prise en charge de l'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé hospitalisé en soins intensifs.

Physiologie de l'eau et du sodium et physiopathologie de l'hyponatrémie

La membrane cellulaire étant perméable à l'eau, l'osmolalité intracellulaire est approximativement équivalente à l'osmo-

lalité interstitielle et plasmatique. Étant particulièrement sensible à cet équilibre, le volume cellulaire risque d'augmenter jusqu'à lyser la membrane de la cellule si l'osmolalité plasmatique chute rapidement. Le sodium est la principale osmole extracellulaire de l'organisme, alors que le potassium et les protéines se trouvent principalement dans le milieu intracellulaire. Le gradient de concentration du sodium entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire dépend principalement de son transport actif vers le milieu extracellulaire par les pompes Na^+/K^+ ATPase qui bordent les membranes cellulaires.

Les milieux interstitiel et plasmatique, les deux compartiments du milieu extracellulaire, ont une concentration similaire en sodium, qui s'explique par la diffusion de celui-ci à travers les jonctions intercellulaires lâches dans la plupart des organes. Toutefois, la barrière hématoencéphalique, formée par les pieds des astrocytes, se caractérise par des jonctions cellulaires très serrées, limitant la diffusion passive de celui-ci. Cette caractéristique propre à l'encéphale peut être délétère, puisqu'une diminution rapide et importante de l'osmolalité plasmatique, telle qu'en cas d'hyponatrémie hypoosmotique par SIADH ou CSW, entraîne un mouvement d'eau vers les cellules cérébrales. En effet, puisque les membranes cellulaires sont perméables à l'eau, une diffusion passive osmotique d'eau vers le milieu interstitiel cérébral entraîne également une hyperhydratation intracellulaire et une augmentation du volume des cellules cérébrales. Il en résulte une augmentation du volume cérébral total. Chez l'adulte, l'expansion cérébrale est limitée par la boîte crânienne rigide, et l'hypertension intracrânienne (HTIC) associée à cette faible compliance met le cerveau à risque d'hypoperfusion cérébrale et d'engagement. En cas d'hyponatrémie hyperosmotique, le mouvement d'eau se fait plutôt en direction du plasma et dilue le sodium en déshydratant les cellules, n'entraînant pas d'HTIC. Ce type d'hyponatrémie est physiologiquement très différent des hyponatrémies hypoosmotiques et ne sera pas abordé dans ce texte.

Les cellules cérébrales comportent deux principaux mécanismes d'adaptation à la variation de leur osmolalité. Le premier permet l'adaptation rapide et consiste en un relargage d'ions sodiques et potassiques par la cellule, ce qui diminue presque instantanément sa tonicité. Si l'hyponatrémie persiste plus de 48 heures, la cellule s'adapte en expulsant des osmoles organiques afin de diminuer sa tonicité et par conséquent son volume [11]. Cet ultime mécanisme d'adaptation permet également de comprendre les risques d'une correction trop rapide d'une dysnatrémie subaiguë ou chronique, qui seront abordés ultérieurement.

En plus des mécanismes d'adaptation cellulaire, l'organisme maintient une natrémie entre 135 et 145 mmol/l par le biais de la soif et de sécrétions hormonales. La vasopressine (hormone antidiurétique : ADH) est sécrétée par l'hypophyse lorsqu'une élévation de l'osmolalité, telle qu'en cas

d'hypernatrémie, est décelée par les osmorécepteurs thalamiques. Il en résulte une réabsorption rénale d'eau et une augmentation de l'osmolalité urinaire. En situation physiologique normale, la vasopressine est indétectable sous le seuil de 280 mosmol/kg H₂O, mais certains facteurs extrinsèques peuvent le modifier. Par exemple, l'hypoxie est un stimulus non osmotique de sa sécrétion, tout comme l'hypoglycémie et les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (Il-6) [12]. L'ADH possède également un stimulus volémique permettant d'optimiser la réabsorption liquidienne lorsque le volume circulant efficace est diminué. Par ailleurs, le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), activé en cas d'hypovolémie, augmente la réabsorption rénale de sodium. Il est intéressant de réaliser que toutes les hyponatrémies hypo-osmotiques sont associées à un excès d'eau par sécrétion d'ADH, que ce soit par une augmentation non régulée de celle-ci (SIADH) ou secondaire à un stimulus non osmotique (CSW, natriurèse liée à une hypertension artérielle, insuffisance surrénale aiguë ; Tableau 1).

Le SIADH se caractérise par une antidiurèse en absence de stimulus osmotique ou volémique, entraînant une rétention liquidienne et donc une hyponatrémie hypo-osmotique [13]. Cette sécrétion est encore mal comprise, mais trouverait son origine dans une stimulation neuronale inadaptée au niveau des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, favorisant la sécrétion d'ADH par la neurohypophyse. La rétention d'eau favorise alors la sécrétion de peptides natriurétiques et supprime l'axe RAA, favorisant la natriurèse [2]. Tels que résumés dans le Tableau 2, les critères diagnostiques principaux sont l'hyponatrémie, l'hypo-osmolalité plasmatique, la concentration sodée urinaire excessive, l'osmolalité urinaire élevée et la volémie normale à augmentée [13].

Le CSW est une entité controversée dans la littérature médicale. Certains auteurs doutent de l'origine cérébrale et préfèrent utiliser le terme *renal salt-wasting* de façon à insister davantage sur l'origine rénale [5]. La physiopathologie consiste en une perte primitive de sel qui entraîne une diminution de la volémie et une sécrétion non osmotique d'ADH.

Il en résulte une rétention en eau libre qui, additionnée à la perte rénale de sodium, peut évoluer vers l'hyponatrémie. Plusieurs hypothèses existent pour expliquer l'origine de cette natriurèse, et la plus couramment acceptée implique une augmentation du tonus sympathique qui engendrerait la sécrétion de peptides natriurétiques cérébral (BNP) et atrial (ANP) [15]. Cependant, une théorie plus récente propose que la perte rénale de sodium soit liée à une anomalie du transport sodique du néphron [5]. Cette théorie repose entre autres sur le dosage de l'uricémie pour aider à distinguer le SIADH du CSW. Alors qu'on retrouve une uricémie abaissée et une fraction d'excrétion urinaire de sodium augmentée dans le SIADH et le CSW, la correction de l'hyponatrémie rétablit ces valeurs à leurs normales uniquement dans le SIADH [1,5]. Youmans et al. proposent, comme critère diagnostique de CSW, une fraction d'excrétion de l'acide urique (clairance de l'acide urique/clairance de la créatinine) supérieure à 10 %, une fois la natrémie corrigée [16]. De plus, ils suggèrent que ce critère permette de diagnostiquer un CSW infraclinique avant l'installation de l'hyponatrémie.

Néanmoins, le SIADH et le CSW comportent plusieurs caractéristiques cliniques et biochimiques similaires (Tableau 2), et la volémie demeure à ce jour le critère le plus fiable pour les distinguer [1,11,17]. Malheureusement, il n'existe que peu de marqueurs pour diagnostiquer l'hypovolémie en réanimation, et ceux-ci manquent de sensibilité, ce qui rend la distinction entre l'euvolémie et l'hypovolémie légère particulièrement difficile. Dans certaines études, une pression veineuse centrale inférieure à 5 cmH₂O a été utilisée comme marqueur diagnostique pour le CSW, mais ce paramètre statique est imprécis et hautement discutable pour la mesure de la volémie [1,10]. Ainsi, la volémie est actuellement le critère le plus fiable pour distinguer les deux syndromes, mais son évaluation demeure difficile, et beaucoup de controverses persistent dans la littérature.

Chez les patients cérébrolésés hospitalisés en soins intensifs, l'hyponatrémie est souvent secondaire à un SIADH ou à un CSW [16,18]. Il reste néanmoins primordial de considérer et d'éliminer d'autres causes facilement réversibles (Tableau 1) [19].

Tableau 1 Étiologies possibles d'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé		
Hyponatrémie hypovolémique	Hyponatrémie euvolémique	Hyponatrémie hypervolémique
CSW	SIADH	Soluté hypotonique
Pertes insensibles	Iatrogénique (desmopressine, carbamazépine)	Insuffisance cardiaque
Pertes digestives (diarrhées)	Insuffisance surrénalienne	Cirrhose
Insuffisance surrénalienne	Hypothyroïdie	Insuffisance rénale
Diurétique	Polydipsie	Syndrome néphrotique
Néphrites tubulo-interstitielles		
CSW : <i>cerebral salt wasting</i> ; SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique		

Tableau 2 Critères distinguant le SIADH et le CSW — inspiré de Kirkman [1], Audibert et al. [11] et Rahman et Friedman [14]		
	SIADH	CSW
Éléments similaires		
Natrémie (mmol/l)	< 135	< 135
Sodium urinaire (mmol ou l)	> 25	> 25
Osmolarité sérique (mosm ou kg)	< 285	< 285
Osmolarité urinaire (mosm ou kg)	> 200	> 200
Acide urique	↓	↓
Éléments distinctifs		
Albuminémie	→	↑
Urémie	↓	→ ou ↑
Créatinine	↓	↑
Bicarbonate	↓	↑
Hématocrite	→ ou ↓	↑
Volume extracellulaire	→ ou ↑	↓
Pli cutané	→	↓
Pression veineuse centrale	> 6	< 6
Poids	→ ou ↑	↓
Balance liquidienne	Positive	Négative
Diurèse	→ ou ↓	↑

La natriurèse associée à une hypertension artérielle dépend d'une décharge adrénergique et d'une hypertension qui inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et donc réduit la réabsorption rénale de sodium au niveau du tube contourné distal. Cette natriurèse peut évoluer vers une hyponatrémie secondaire à la perte rénale de sel et à une rétention d'eau libre en cas de sécrétion non osmotique d'ADH [20]. Finalement, l'insuffisance surrénale aiguë peut entraîner une perte rénale de sodium par l'incapacité des surrénales de sécréter l'aldostérone même en cas d'activation du SRAA. Les autres mécanismes d'adaptation volémique, tels que la soif et l'ADH seront activés et entraîneront une dilution du sodium plasmatique et donc une hyponatrémie [19].

Manifestations cliniques

Le spectre de manifestations cliniques de l'hyponatrémie est large et peut mimer la symptomatologie de la pathologie cérébrale sous-jacente. Le clinicien doit donc maintenir un niveau de suspicion élevé devant toute détérioration neurologique. Même si la profondeur de l'hyponatrémie influence la gravité des symptômes, son principal déterminant demeure la vitesse d'installation. Ainsi, une hyponatrémie d'installation aiguë (< 48 heures) ne permet pas l'adaptation cellulaire par expulsion d'osmoles organiques et peut entraîner une HTIC par un œdème cérébral qui se manifeste par des céphalées, des vomissements, des convulsions ou une

altération de la conscience. L'HTIC sévère peut provoquer une ischémie par diminution de la pression de perfusion cérébrale ou encore entraîner l'engagement amygdalien causant la mort cérébrale. À l'inverse, une hyponatrémie d'installation subaiguë (> 48 heures) permet d'éviter l'HTIC par le biais de mécanismes compensatoires préalablement discutés. La présentation clinique est alors plus insidieuse avec des symptômes à type de malaises, confusion, fatigue, crampes et un risque accru de chutes. Le risque de convulsions croît avec la profondeur de l'hyponatrémie, atteignant une incidence de 10 % chez les patients avec une hyponatrémie chronique inférieure à 110 mmol/l [21].

Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer une encéphalopathie hyponatrémique en période postopératoire, et ce avec une natrémie équivalente [22]. La femme en âge de procréer est également plus à risque de développer des séquelles cérébrales permanentes secondaires à cette encéphalopathie. L'hypothèse principale est l'inhibition par les estrogènes des pompes Na^+/K^+ ATPase nécessaires pour limiter l'œdème intracellulaire par l'excrétion de sodium intracellulaire [22].

Hyponatrémie au cours de situations cliniques spécifiques

Hémorragie sous-arachnoïdienne

Une incidence d'hyponatrémie approchant 50 % est rapportée dans les HSA de haut grade ou celles associées à une hydrocéphalie ou à un anévrisme de la circulation antérieure. La littérature médicale demeure toutefois contradictoire quant à l'étiologie de ces hyponatrémies [1]. En 2009, Kao et al. attribuaient 22,9 % des hyponatrémies en contexte d'HSA à un CSW et 35,4 % à un SIADH [23]. Plus récemment, Hannon et al. ont mené une étude prospective dans laquelle ils ont identifié le SIADH comme étiologie la plus fréquemment associée (71,4 %) à une HSA anévrismale non traumatique [24]. Les autres étiologies fréquentes rapportées par les auteurs étaient l'insuffisance surrénale (8,2 %), l'hypovolémie (10,2 %) et l'administration inadéquate de solutés hypotoniques tels que le sérum salé 0,45 % (10,2 %). Contrairement à l'étude précédente, les auteurs n'ont identifié aucun cas de CSW. Néanmoins, l'incidence élevée d'hyponatrémie dans cette population oblige à un suivi biologique étroit.

Un autre facteur confondant est le risque d'hyponatrémie secondaire aux catécholamines utilisées pour induire une hypertension artérielle en cas d'HSA avec vasospasmes [1], ce qui pourrait entraîner une natriurèse par haute pression artérielle.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Dans le contexte d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'hyponatrémie est principalement étudiée comme facteur pronostique et prédictif de mortalité, mais il existe peu de données concernant l'étiologie. Huang et al. ont étudié 925 patients souffrant d'un premier épisode d'AVC ischémique chez qui la prévalence d'hyponatrémie était approximativement de 11,6 % [25]. Celle-ci était associée à une augmentation significative de la mortalité à trois ans (RR : 2,23 ; IC 95 % : 1,30–3,82). Soiza et al. ont identifié l'hyponatrémie comme facteur indépendant prédictif de mortalité chez les patients de moins de 75 ans dans leur étude portant sur 8 540 patients [26]. Elle était associée à une augmentation significative de la mortalité intrahospitalière ($p = 0,039$) à trois mois ($p = 0,001$) et à un an ($p = 0,01$). Finalement, Serafini et al. ont récemment confirmé le risque accru de convulsions en cas d'hyponatrémie associée à un AVC, comme retrouvé dans certaines études ultérieures [27].

Traumatisme craniocérébral

L'hyponatrémie est fréquemment retrouvée chez les patients souffrant de TCC, particulièrement en présence d'œdème cérébral, d'un score de Glasgow inférieur à 8 ou d'une fracture de la base du crâne [28]. Une dysfonction de l'axe hypothalamohypophysaire est fréquemment présente [29]. Suite à un TCC, le développement d'une dysfonction endocrine est rapporté chez 15 à 68 % des patients, et l'hypopituitarisme est particulièrement fréquent (jusqu'à 50 %) [30]. Chez les patients hospitalisés en soins intensifs neurologiques, la dysfonction de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien est d'une grande importance, l'hypocorticisme assombrissant le pronostic [31].

L'insuffisance surrénale est plus fréquente chez les patients les plus jeunes et chez ceux traités par étomidate, propofol ou phénobarbital [29]. Outre l'hyponatrémie, les manifestations cliniques d'hypocorticisme incluent notamment l'hypoglycémie et l'hypotension artérielle [31]. La fonction pituitaire devrait être systématiquement évaluée chez les patients présentant une fracture de la base du crâne, une lésion axonale diffuse, une augmentation de la pression intracrânienne ou une durée prolongée d'hospitalisation en soins intensifs neurologiques [32]. Malgré l'incidence élevée d'insuffisance surrénale dans cette population, les recommandations actuelles découragent l'administration empirique de glucocorticoïdes à fortes doses [33].

Parmi les autres étiologies de l'hyponatrémie chez les patients souffrant de TCC, le SIADH est responsable du tiers des cas. Il est souvent associé aux hématomes sous-duraux et aux contusions focales [11]. Il peut survenir jusqu'à la deuxième semaine d'hospitalisation ou dans l'évolution d'un diabète insipide central. Il demeure important de souli-

gner l'étiologie iatrogène chez les patients recevant de la carbamazépine pour des convulsions, de la desmopressine pour un diabète insipide central et du mannitol comme agent osmotique pour le contrôle de la pression intracrânienne.

Neurochirurgie

La chirurgie pituitaire transphénoïdale entraîne une incidence élevée d'hyponatrémie postopératoire survenant habituellement entre les cinquième et neuvième jours. Dans une étude incluant 1 045 patients consécutifs traités pour chirurgie pituitaire, Jahangiri et al. ont rapporté une incidence d'hyponatrémie de 3 % en préopératoire et de 16 % en postopératoire, dont 19 % symptomatiques, avec une survenue en moyenne au quatrième jour postopératoire [34]. L'hyponatrémie a entraîné une réadmission de 15 % des patients. Dans l'analyse multivariée, l'hypopituitarisme préopératoire était la seule variable augmentant significativement le risque d'hyponatrémie postopératoire et pourrait être un indice de proximité entre la lésion opérée et la neurohypophyse. Le SIADH peut survenir au cours de la deuxième semaine d'hospitalisation et suivre un épisode de diabète insipide central. Il peut être expliqué par la sécrétion d'ADH stockée dans les axones neurohypophysaires lésés. Hussain et al. ont étudié l'incidence de l'hyponatrémie postopératoire tardive chez 339 patients, rapportant une incidence de 15 % au cours des 30 premiers jours postopératoires, entraînant la réhospitalisation de 6,4 % des patients [35].

En pédiatrie, Abla et al. ont identifié, chez 153 patients en postopératoire d'une chirurgie ouverte pour hamartome hypothalamique, une incidence de 2,6 % d'un syndrome d'alternance entre hyponatrémie et hypernatrémie sans toutefois spécifier le taux d'incidence d'hyponatrémie seule [36]. Une étude récente menée chez 320 enfants a identifié une association significative entre la sévérité de l'hyponatrémie postopératoire et une détérioration des capacités cognitives [37].

Prise en charge et traitement

Chez le patient cérébrolésé aux soins intensifs, l'hyponatrémie doit être considérée comme une urgence et nécessite une prise en charge rapide. Le traitement optimal dépend de :

- l'étiologie ;
- la rapidité d'installation ;
- la volémie extracellulaire ;
- la sévérité des symptômes [6,38].

La surcorrection peut se compliquer d'une myélinolyse centropontine alors que la correction sous-optimale d'une hyponatrémie aiguë peut entraîner des lésions cérébrales

permanentes [39]. Pour ces raisons, la prise en charge de l'hyponatrémie a été largement étudiée au cours des dernières années. La recherche de l'étiologie ne doit pas retarder le traitement [4,18,19]. Malgré la grande prévalence d'hyponatrémie et les recommandations actuelles, il n'existe actuellement aucune étude randomisée contrôlée comparant les différentes modalités de traitement de l'hyponatrémie chez le patient cérébrolésé [40].

En théorie, le CSW nécessite l'administration rapide de sodium sous la forme de solutés salés hypertoniques (SSH) pour compenser la perte rénale [41]. Le SIADH nécessite habituellement une restriction hydrique pour compenser la réabsorption rénale d'eau libre [14]. Cependant, en 2008, Sterns et Silver ont proposé de traiter toute hyponatrémie symptomatique par SSH jusqu'à la correction de la symptomatologie [2]. Les dernières recommandations ont adopté ce type d'approche [6]. En cas d'hyponatrémie symptomatique sévère, du NaCl 3 % doit être administré rapidement et indépendamment de l'étiologie suspectée. Si les symptômes sont jugés modérément sévères, il est recommandé de cesser tout facteur possiblement aggravant (ex. : carbamazépine) et d'orienter la prise en charge en fonction du diagnostic le plus probable.

En l'absence de manifestation clinique ou si celles-ci sont jugées modérées, le clinicien évalue le délai d'installation de l'hyponatrémie afin d'établir la vitesse de correction. Il est recommandé d'éliminer tout soluté ou traitement possiblement aggravant tout en établissant un plan thérapeutique orienté sur le diagnostic différentiel. Finalement, en cas d'hyponatrémie chronique, il est clairement indiqué d'initier une restriction hydrique en cas de SIADH ou d'hypervolémie, alors qu'une réplétion isotonique est recommandée en cas de volume circulant diminué ou d'instabilité hémodynamique.

Sérum salé hypertonique 3 %

Le SSH 3 % peut augmenter la natrémie chez le patient avec une pathologie cardiaque, cérébrale ou rénale [42]. Contrairement au sérum salé isotonique, il permet d'éviter une augmentation de la natriurèse et une rétention d'eau libre. La littérature médicale disponible sur le SSH est fondée sur de petits essais cliniques non randomisés et donc, la posologie, la durée et la marge thérapeutique demeurent imprécises. Selon les données actuelles, une perfusion continue de SSH 3 % serait dénuée de risques si surveillée régulièrement par des contrôles biochimiques [38]. Elle devrait idéalement être administrée par voie centrale de façon à prévenir la thrombose veineuse, mais cette complication est rare, et la perfusion périphérique de SSH 3 % est habituellement bien tolérée [43].

En plus du risque de surcorrection, le SSH peut entraîner une acidose hyperchlorémique, une hypokaliémie ou une insuffisance rénale aiguë [40,42,43]. Froelich et al. ont comparé des patients recevant une perfusion continue de SSH 3 % à des patients recevant un soluté salé isotonique [44]. Ils ont identifié une association entre la perfusion de SSH et la survenue d'hypernatrémie (> 155 mEq/l). Ils n'ont toutefois trouvé aucune association significative directe entre l'utilisation de SSH 3 % et la survenue de thrombose veineuse ou d'infection. Alors que les auteurs n'ont noté aucune hausse significative d'insuffisance rénale, il demeure important de noter que l'utilisation de SSH était associée à une hausse significative de la créatinine et de l'urée, soulevant ainsi un questionnement sur l'innocuité de ce traitement chez le patient avec dysfonction rénale. Finalement, une réanimation avec bolus de SSH peut entraîner une hypotension initiale transitoire et une hypervolémie associée à un œdème pulmonaire.

Récemment, plusieurs sociétés savantes (European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Endocrinology, European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) ont émis des recommandations sur le traitement de l'hyponatrémie [6] (Tableau 3). Elles reposent sur l'administration intraveineuse de bolus de 150 ml de SSH 3 % sur 20 minutes, pouvant être répétée deux fois ou jusqu'à résolution des symptômes ou une augmentation de la natrémie de 5 mmol/l. Théoriquement, ce volume de SSH 3 % augmente la natrémie de 2 mmol/l, et 4–6 mmol/l d'augmentation sont nécessaires pour atténuer les symptômes d'encéphalopathie hyponatrémique et le risque d'engagement cérébral [24].

Sterns et al. proposent une stratégie limitant le risque de surcorrection et recommandent d'administrer en intraveineux 100 ml de SSH 3 % en dix minutes, avec possibilité de répéter cette administration trois fois si nécessaire [38]. En cas de symptômes légers à modérés avec faible risque d'engagement, le SSH peut être administré en perfusion continue à la posologie de 0,5–2 ml/kg par heure [6,24]. Lorsque les symptômes sont résolus, l'augmentation de la natrémie ne doit pas excéder 10 mmol/l durant les 24 premières heures suivant le début de l'administration de SSH 3 % et 8 mmol/l au cours des 24 heures suivantes, jusqu'à l'obtention d'une natrémie supérieure ou égale à 130 mmol/l [6].

Afin d'éviter la surcorrection de la natrémie, Sood et al. ont évalué l'administration préemptive de 1–2 µg de desmopressine par voie parentérale toutes les six à huit heures, en combinaison avec du SSH 3 %, de façon à obtenir une augmentation de la natrémie de 6 mmol/l [45]. L'administration était arrêtée lorsque la natrémie atteignait 128 mmol/l. Cette attitude n'est à ce jour pas conseillée par les recommandations internationales, et l'utilisation de desmopressine devrait être limitée au cas de surcorrection de l'hyponatrémie [6].

Tableau 3 Intervention pharmacologique chez le patient cérébroléso avec hyponatrémie — Tableau résumé				
Stratégie	Dosage habituel	Effets secondaires	Indications	Commentaires
<p>Solution saline hypertonique 3 % (sodium : 513 mmol/l ; chlore 513 mmol/l ; osmolarité : 1 026 mosm/l ; différence ionique : 0 mmol/l)</p>	<p>Encéphalopathie hyponatrémique : 150 ml (2 ml/kg) en bolus i.v. sur 20 minutes, répéter deux fois ou jusqu'à une hausse de 5 mmol/l de la natrémie et la disparition des symptômes. Correction urgente de 4–6 mmol/l nécessaire pour renverser la symptomatologie [35] Perfusion continue dans l'objectif de hausser la natrémie de 0,5 mmol/h, maximum : 8–10 mmol/24 h (pour éviter la myélynolyse centropontine) Un protocole avec échelle progressive pour l'administration de la solution saline, dont la dose initiale est de 20 cc/h, avec un suivi du dosage de la natrémie à toutes les 4 heures</p>	<p>Surcorrection, thrombose, phlébite, hypervolémie, hyperchlorémie, acidose hyperchlorémique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire [40–42]</p>	<p>Hyponatrémie sévère/aiguë Encéphalopathie hyponatrémique Hyponatrémie avec hypertension intracrânienne Hyponatrémie hypovolémique Hyponatrémie associée à une diurèse osmotique en 24 heures, 18 mmol/l en 48 heures et 20 mmol/l en 72 heures) [35] Osmothérapie chez le patient neurocritique [40–42]</p>	<p>La perfusion doit être cessée lorsque les symptômes sont résolus, lorsqu'une natrémie sécuritaire est atteinte ou lorsque la correction approche les valeurs maximales (10 mmol/l en 24 heures, 18 mmol/l en 48 heures et 20 mmol/l en 72 heures) [35] La solution saline 3 % peut être administrée dans une voie centrale ou périphérique Doit être instauré précocement pour être efficace</p>
Fludrocortisone	<p>0,1–0,2 mg PO q8–12h (orale ou entérale) [50]</p>	<p>Hypervolémie, œdème pulmonaire, hypokaliémie</p>	<p>Hyponatrémie hypovolémique, CSW</p>	<p>Doit être instauré précocement pour être efficace</p>
Tolvaptan	<p>15 mg le premier jour, avec possibilité d'ajustement à 30 et 60 mg par intervalle de 24 heures si la natrémie demeure < 135 mmol/l ou l'augmentation est inférieure à 5 mmol/l dans les dernières 24 heures [55–57]</p>	<p>Surcorrection, hypokaliémie, hypotension orthostatique, augmentation légère à modérée de l'urémie, réaction au site d'injection, soif, vertige [55]</p>	<p>Recommandé uniquement en cas d'hyponatrémie chronique [6] Hyponatrémie euvolémique et hypervolémique — SIADH (contre-indiqué pour une hyponatrémie modérée à sévère)</p>	<p>Approuvé par la FDA Dispendieux Contre-indications : hyponatrémie hypovolémique (incluant le CSW), risque élevé de vasospasme, filtration glomérulaire < 30 ml/min, atteintes hépatiques sévères [11,55]</p>

Les recommandations internationales recommandent de doser la natrémie toutes les quatre heures jusqu'à l'arrêt de la perfusion intraveineuse de SSH 3 %. Il faut considérer que la supplémentation en potassium augmente la vitesse de correction de la natrémie. Le clinicien peut donc administrer une solution de chlorure de potassium chez le patient hypokaliémique, cela permettant de corriger simultanément la kaliémie et la natrémie [4,6]. Finalement, il est primordial de corriger l'hypoxémie afin de favoriser l'adaptation neuronale à l'hyponatrémie [17].

Solutés hypertoniques alternatifs

Récemment, des essais cliniques ont étudié l'utilisation d'une solution de lactate de sodium hypertonique (osmolarité : 1 008 mosm/l) dans l'objectif de réduire les épisodes d'HTIC chez les patients souffrant de TCC. Comparativement au SSH 3 %, ce soluté corrige la natrémie sans risque accru d'hyperchlorémie ou d'acidose métabolique [46]. Par ailleurs, des études animales ont suggéré l'utilisation de mannitol comme alternative au SSH dans le traitement de l'hyponatrémie aiguë, mais les évidences cliniques sont actuellement insuffisantes pour recommander son utilisation. Celui-ci risque d'entraîner une hyponatrémie hypertonique [43].

Chez les patients souffrant de TCC, l'altération de la barrière hématoencéphalique est fréquente et entraîne une distribution cérébrale inadéquate en osmoles et en eau. Elliott et al. ont démontré que l'utilisation de colloïde dans les solutions administrées à ces patients augmente significativement l'œdème et le dommage aux tissus [47]. De plus, l'étude Saline versus Albumin Fluid Elevation suggère que la perfusion de colloïdes est délétère par rapport aux solutions cristalloïdes chez ces mêmes patients [48]. Elle a démontré que l'utilisation d'albumine dans la réanimation liquidienne initiale chez les patients avec TCC nécessitant un monitoring de la pression intracrânienne s'associait à une élévation de celle-ci lors de la première semaine d'hospitalisation [49]. Ainsi, selon les données actuelles, les cristalloïdes constituent la première ligne chez le patient cérébrolésé hospitalisé en soins intensifs.

Fludrocortisone : une alternative dans le traitement du CSW ?

L'acétate de fludrocortisone, minéralocorticoïde synthétique, augmente la réabsorption tubulaire de sodium et peut prévenir l'hyponatrémie en diminuant la natriurèse [50]. En 2005, la première revue systématique et méta-analyse sur les effets des corticostéroïdes dans le contexte d'HSA anévrismale et d'hémorragie intracérébrale primaire regroupant huit

études randomisées contrôlées (256 patients) n'a démontré aucun effet positif ou négatif de l'administration de fludrocortisone [51]. Différentes études ont identifié que l'administration précoce de minéralocorticoïdes, telle la fludrocortisone, peut améliorer l'hyponatrémie tout en offrant un meilleur profil d'effets secondaires que les glucocorticoïdes tels que l'hydrocortisone. En 2009, un comité multidisciplinaire a recommandé de considérer la fludrocortisone dans le traitement de l'hyponatrémie chez les patients atteints souffrant de HSA avec risque élevé de vasospasme [14]. Depuis, le Stroke Council of the American Heart Association recommande l'utilisation de fludrocortisone et de SSH comme stratégie raisonnable pour le traitement de l'hyponatrémie et de la réduction du volume circulant [53]. En 2010, le consensus de la Neurocritical Care Society a émis comme recommandation que la fludrocortisone peut être utilisée dans le traitement précoce de l'HSA anévrismale afin de limiter la diurèse (évidence de niveau modéré, recommandation faible [52,53]).

Nakagawa et al. ont récemment publié une étude rétrospective suggérant que l'administration préventive d'acétate de fludrocortisone réduirait significativement le risque de survenue d'hyponatrémie (26 vs 16 %) et de vasospasme symptomatique (18,5 vs 6,1 %) [54]. Il convient de maintenir le traitement par fludrocortisone jusqu'à normalisation de la volémie et de la natrémie, soit habituellement pendant trois à cinq jours. Une utilisation prolongée de la fludrocortisone favorise les effets secondaires (hypokaliémie, hypertension artérielle, œdème pulmonaire) en raison d'une perte d'efficacité par un phénomène de tolérance [14].

Quant à l'hydrocortisone, elle a été démontrée efficace pour réduire la natriurèse chez les patients souffrant d'HSA avec hyponatrémie ou à risque de la développer [55,56]. Néanmoins, il existe actuellement peu de données cliniques, et des études randomisées contrôlées seront nécessaires pour évaluer adéquatement ces stratégies thérapeutiques. Finalement, l'utilisation combinée de fludrocortisone et d'hydrocortisone ne démontre pas d'effet synergique dans la diminution de la natriurèse [51].

Antagonistes de la vasopressine (vaptans)

Actuellement, deux molécules de cette classe — le tolvaptan et le conivaptan — ont été approuvées par la FDA pour le traitement de l'hyponatrémie euvolémique et hypervolémique [57]. Elles entraînent une aquadiurèse en réduisant l'expression rénale d'aquaporines. L'agent intraveineux, conivaptan, un antagoniste combiné des récepteurs à vasopressine V1aR et V2R, est l'option préconisée chez le patient hospitalisé ne pouvant tolérer la prise orale, mais cette molécule n'est pas disponible en France ou au Canada.

Le tolvaptan est un antagoniste V2R approuvé dans le traitement de l'hyponatrémie chronique [58]. Son utilisation réduit la durée d'hospitalisation chez les patients souffrant de SIADH dans les essais cliniques SALT-1 et -2, menés respectivement en Amérique du Nord et en Europe [59]. Il semble être dénué d'effet secondaire chez le patient hyponatrémique avec SIADH secondaire à un TCC sévère ou à une lésion neurologique non traumatique. La dose recommandée est de 15 mg par jour, avec possibilité d'augmenter jusqu'à 30–60 mg si la natrémie est inférieure à 135 mmol/l ou si la hausse quotidienne de natrémie est inférieure à 5 mmol/l.

Puisque les antagonistes des récepteurs de l'ADH corrigent l'hyponatrémie en éliminant l'eau libre, il est primordial d'évaluer la volémie du patient et d'éviter son utilisation chez le patient avec une hyponatrémie hypovolémique [21]. Lors de deux études cliniques sur le conivaptan en soins intensifs neurologiques, son utilisation était déconseillée en cas de soupçon de CSW ou d'HSA. En effet, les vaptans participent au traitement de l'hyponatrémie dans le contexte du SIADH, mais ils n'ont jamais été testés dans le contexte d'HSA étant donné le risque d'induire des vasospasmes [1,4,17,18]. Les recommandations européennes récemment publiées découragent l'utilisation d'antagoniste des récepteurs de l'ADH chez les patients avec SIADH atteints d'hyponatrémie modérée à sévère [6]. À l'heure actuelle, ces traitements devraient être réservés aux cas réfractaires lors d'échec des traitements conventionnels, et les lignes directrices européennes recommandent uniquement leur utilisation en cas d'hyponatrémie chronique. Ils sont formellement contre-indiqués chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min ou atteinte hépatique.

Prise en charge d'une surcorrection de l'hyponatrémie

Une correction trop rapide de l'hyponatrémie peut entraîner une myélinolyse centropontine, soit une démyélinisation symétrique et non inflammatoire. Celle-ci se manifeste par une amélioration initiale des symptômes de l'hyponatrémie, puis d'une apparition plus tardive d'autres signes neurologiques, comme des dyskinésies ou des convulsions. Lorsque la démyélinisation atteint la région pontine, elle entraîne des difficultés respiratoires et motrices, pouvant évoluer vers la mort. Théoriquement, les cellules gliales expulsent des osmoles organiques afin de diminuer leur pouvoir osmotique en réponse à l'hyperhydratation retrouvée lors d'hyponatrémie, tel que décrit plus haut. Il est donc important de rétablir progressivement la normonatrémie afin de permettre aux cellules de produire à nouveau des osmoles organiques et éviter une myélinolyse. Les récentes recommandations européennes suggèrent une prise en charge immédiate pour réduire la

natrémie si elle a été corrigée de plus de 10 mmol/l durant les premières 24 heures, ou de plus de 8 mmol/l pendant les 24 heures suivantes afin d'éviter la myélinolyse centropontine, et ce d'autant plus si la natrémie initiale était inférieure à 120 mmol/l [6]. La perfusion de SSH 3 % et les traitements administrés afin de réduire la natriurèse doivent tous être cessés. Le clinicien peut également débiter la perfusion d'un soluté glucosé à 5 %, à la posologie de 3 mL/kg/h et, en absence d'HTIC, administrer de la desmopressine intraveineuse jusqu'à un maximum de trois doses de 2–4 µg par jour [18]. Un suivi rapproché de la natrémie et des ingestats/excrétats doit systématiquement être assuré, afin de rétablir la natrémie dans la cible initialement prévue. En cas de myélinolyse centropontine constatée, le pronostic s'assombrit considérablement. Toutefois, les plus récentes données rapportent un taux de survie de 69 % à un an [60]. Aucune association entre la sévérité de la présentation initiale et le pronostic neurologique à un an n'a pu être démontrée.

Conclusion

L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients cérébrolésés et peut entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité si elle n'est pas traitée rapidement et de façon adéquate. Le SIADH et le CSW ont été décrits comme les principales étiologies responsables de l'hyponatrémie en soins intensifs neurologiques. La présentation biologique du SIADH et du CSW comporte de nombreuses similitudes (natriurèse, osmolarité plasmatique et urinaire), leur distinction reposant principalement sur l'évaluation de l'état volémique du patient. En cas d'hyponatrémie sévère ou symptomatique, le traitement en urgence consiste en l'administration de SSH quelle que soit l'étiologie. Il demeure primordial de considérer la pathologie sous-jacente, la sévérité de l'hyponatrémie, la vitesse d'installation et la volémie du patient, tout en évitant la surcorrection. Plus récemment, certaines alternatives de traitement — l'hydrocortisone, la fludrocortisone, les vaptans — ont été étudiées et ont démontré un certain intérêt. Néanmoins, des essais cliniques randomisés sont nécessaires, et ces molécules doivent actuellement être réservées pour les patients réfractaires au traitement standard.

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

Références

1. Kirkman MA (2014) Managing hyponatremia in neurosurgical patients. *Minerva Endocrinol* 39:13–26

2. Sterns RH, Silver SM (2008) Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 19:194–6
3. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al (2009) Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 85:171–5
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al (2013) Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126:S1–S42
5. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E (2009) Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 76:934–8
6. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 40:320–31
7. Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al (2013) Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 8:e80451
8. Darmon M, Diconne E, Souweine B, et al (2013) Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 17:R12
9. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, et al (2014) Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock* 41:394–9
10. Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, Koller T, Zelinkova Z, Payer J (2014) Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med* 25:379–82
11. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes PM (2012) Water and electrolytes disorders after brain injury: mechanism and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 31:e109–e15
12. Vantghem MC, Balavoine AS, Wemeau JL, Douillard C (2011) Hyponatremia and antidiuresis syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 72:500–12
13. Peri A, Giuliani C (2014) Management of euvolemic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting. *Minerva Endocrinol* 39:33–41
14. Rahman M, Friedman WA (2009) Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 65:925–35; discussion 935–6
15. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H (2010) Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage — clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien)* 152:2147–52
16. Youmans SJ, Fein MR, Wirkowski E, Maesaka JK (2013) Demonstration of natriuretic activity in urine of neurosurgical patients with renal salt wasting. *F1000Res* 2:126
17. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, et al (2008) Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med* 34:125–31
18. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK (2009) The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 29:282–99
19. Hwang JJ, Hwang DY (2014) Treatment of endocrine disorders in the neuroscience intensive care unit. *Curr Treat Options Neurol* 16:271
20. Singh S, Bohn D, Carloti AP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML (2002) Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 30:2575–9
21. Sterns RH (2015) Disorders of plasma sodium — causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 372:55–65
22. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI (1992) Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 117:891–7
23. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L (2009) Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 12:347–51
24. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, et al (2014) Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 99:291–8
25. Huang WY, Weng WC, Peng TI, et al (2012) Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 34:55–62
26. Soiza RL, Cumming K, Clark AB, et al (2015) Hyponatremia predicts mortality after stroke. *Int J Stroke* 10:50–5
27. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al (2015) Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a population-based study. *Neuroepidemiology* 45:50–8
28. Meng X, Shi B (2016) Traumatic brain injury patients with a Glasgow Coma Scale Score of ≤ 8 , cerebral edema, and/or a basal skull fracture are more susceptible to developing hyponatremia. *J Neurosurg Anesthesiol* 28:21–6
29. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al (2005) Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 33:2358–66
30. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al (2004) Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:584–91
31. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, et al (2007) Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 298:1429–38
32. Glynn N, Agha A (2013) Which patient requires neuroendocrine assessment following traumatic brain injury, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:17–20
33. Edwards P, Arango M, Balica L, et al (2005) Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. *Lancet* 365:1957–9
34. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT, et al (2013) Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1,000 pituitary operations. *J Neurosurg* 119:1478–83
35. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR (2013) Delayed postoperative hyponatremia after transphenoidal surgery: prevalence and associated factors. *J Neurosurg* 119:1453–60
36. Abla AA, Wait SD, Forbes JA, et al (2011) Syndrome of alternating hypernatremia and hyponatremia after hypothalamic hamartoma surgery. *Neurosurg Focus* 30:E6
37. Williams CN, Riva-Cambrin J, Presson AP, Bratton SL (2015) Hyponatremia and poor cognitive outcome following pediatric brain tumor surgery. *J Neurosurg Pediatr* 15:480–7
38. Sterns RH, Hix JK, Silver S (2010) Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 56:774–9
39. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH (2007) Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 120:S1–S21
40. Diringer MN (2013) New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care* 19:77–82
41. Rabinstein AA, Bruder N (2011) Management of hyponatremia and volume contraction. *Neurocrit Care* 15:354–60
42. Thongrong C, Kong N, Govindarajan B, Allen D, Mendel E, Bergese SD (2014) Current purpose and practice of hypertonic saline in neurosurgery: a review of the literature. *World Neurosurg* 82:1307–18
43. Fink ME (2012) Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis)* 18:640–54

44. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Härtl R (2009) Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med* 37:1433–41
45. Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L (2013) Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 61:571–8
46. Ichai C, Payen JF, Orban JC, et al (2013) Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 39:1413–22
47. Elliott MB, Jallo JJ, Gaughan JP, Tuma RF (2007) Effects of crystalloid-colloid solutions on traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24:195–202
48. Van Aken HK, Kampmeier TG, Ertmer C, Westphal M (2012) Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury: what is a SAFE approach? *Curr Opin Anaesthesiol* 25:563–5
49. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, et al (2013) Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 30:512–8
50. Taplin CE, Cowell CT, Silink M, Ambler GR (2006) Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics* 118:e1904–e8
51. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA (2005) Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004583
52. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al (2009) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40:994–1025
53. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al (2011) Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 15:211–40
54. Nakagawa I, Hironaka Y, Nishimura F, et al (2013) Early inhibition of natriuresis suppresses symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35:131–7
55. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T (2003) Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34:2807–11
56. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al (2007) A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:2373–5
57. Aditya S, Rattan A (2012) Vaptans: a new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res* 2:77–83
58. Friedman B, Cirulli J (2013) Hyponatremia in critical care patients: frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *J Crit Care* 28:219 e211–e2
59. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al (2011) Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 164:725–32
60. Louis G, Megarbane B, Lavoue S, et al (2012) Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis*. *Crit Care Med* 40:970–2