

Quelle étrange idée : utiliser un analogue de l'hormone antidiurétique au cours du traitement d'une hyponatrémie ?

An analog of antidiuretic hormone for treating hyponatremia: strange enough!

D. Dreyfuss · S. Gaudry

Reçu le 26 octobre 2018 ; accepté le 29 novembre 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Pas si étrange si l'on y regarde à deux fois. C'est ce que cet éditorial se propose d'expliquer.

L'hyponatrémie est le désordre hydroélectrolytique le plus fréquemment rencontré à l'hôpital et en particulier en réanimation (un nombre non négligeable de cas étant d'ailleurs acquis ou s'aggravant à l'hôpital) [1–3]. La vitesse de correction d'une hyponatrémie a fait l'objet de débats intenses pendant de nombreuses années. Tous les experts [4–7] s'accordent maintenant pour admettre qu'une hyponatrémie asymptomatique (ou paucisymptomatique) au plan neurologique doit toujours être corrigée lentement, car elle s'est par définition installée lentement. Cette lenteur d'installation a permis au volume cellulaire (et en particulier cérébral) de s'adapter progressivement à l'hypo-osmolalité du milieu extracellulaire qui était responsable d'une hyperhydratation cellulaire. Cette régulation du volume cellulaire passe par l'extrusion de solutés osmotiques actifs qui entraînent de l'eau avec eux. Cela aboutit donc à une baisse du contenu

total en osmoles des cellules, au profit d'une diminution du volume et à l'égalisation des osmolalités intra- et extracellulaires. Cette régulation se met très rapidement en place pour ce qui est de l'extrusion d'électrolytes (potassium et chlore notamment) via des transporteurs et cotransporteurs préexistants [4,7,8] et un peu plus lentement pour l'extrusion de ce que l'on appelle des osmolytes (molécules non ioniques osmotiquement actives telles que phosphocréatine, myo-inositol, taurine et glycérophosphorylcholine [9]), dont les transporteurs nécessitent une synthèse de novo. Cette régulation très efficace explique que des patients puissent présenter une hyponatrémie extrêmement profonde (parfois moins de 100 mmol/l) sans symptôme neurologique majeur. Si l'on fait une règle de trois prenant en compte la différence entre natrémie initiale (supposée normale) et natrémie observée afin de calculer l'augmentation théorique du volume cellulaire, on aboutit à un pourcentage d'augmentation incompatible avec la survie, la boîte crânienne inextensible ne permettant pas une augmentation du volume cérébral de plus de 10 % sans que survienne une augmentation de pression telle qu'elle arrête la circulation cérébrale et provoque l'engagement. Cette capacité d'adaptation est remarquablement démontrée dans une étude expérimentale [10] dans laquelle des rats ont été rendus hyponatrémiques de façon suraiguë ou subaiguë. Les premiers décèdent alors que leur natrémie est de l'ordre de 119 mmol/l, alors que les seconds survivent avec une natrémie inférieure à 100 mmol/l. De façon démonstrative, alors que la quantité d'eau cérébrale déterminée après sacrifice de l'animal est très augmentée chez les premiers, elle l'est beaucoup moins chez les seconds malgré une hyponatrémie plus profonde.

Cette bonne tolérance de l'hyponatrémie lentement installée constitue la première raison pour ne pas la corriger trop rapidement. Mais la raison essentielle tient aux mécanismes mêmes d'adaptation du volume cellulaire. Au cours de la remontée de la natrémie, le milieu extracellulaire va se trouver relativement hypertonique par rapport au milieu intracellulaire qui s'était adapté à l'hypotonie extracellulaire. La

D. Dreyfuss (✉)

Médecine intensive-réanimation, hôpital Louis-Mourier,
178, rue des Renouillers, F-92110 Colombes, France
e-mail : didier.dreyfuss@aphp.fr

Service de réanimation médicochirurgicale,
hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers,
F-92700, Colombes, France

UMRS 1137, IAME, université Paris-Diderot,
Sorbonne Paris-Cité, F-75018 Paris, France

Inserm, IAME, U 1137, F-75018 Paris, France

S. Gaudry

Service de réanimation médicochirurgicale,
hôpital Avicenne, AP-HP, 125, rue de Stalingrad,
F-93000 Bobigny, France

French National Institute of Health and
Medical Research (Inserm), UMR_S1155,
Remodeling and Repair of Renal Tissue,
Hôpital Tenon, F-75020, Paris, France

cellule va devoir mettre en œuvre des mécanismes de régulation inverses de ceux activés au moment de la constitution de l'hyponatrémie : il va lui falloir réintégrer des électrolytes et des osmolytes afin d'éviter que son volume ne diminue trop vite ou de façon trop importante [11,12]. Lorsque la remontée de la natrémie se produit trop vite, ces mécanismes d'adaptation sont dépassés, et la cellule se déshydrate. Au niveau des cellules gliales, cette déshydratation aiguë est très mal tolérée, et elle peut être à l'origine d'un processus de démyélinisation qui se manifestera au maximum par la survenue d'une myélinolyse centropontine [13]. Celle-ci peut survenir de quelques jours à quelques semaines après la correction excessive. C'est pourquoi il est recommandé de ne jamais dépasser une vitesse d'augmentation de 8–10 mmol/l par jour, voire même 5 mmol/l par jour au cours de la correction d'une hyponatrémie bien tolérée [5–7].

La situation est tout autre lorsque l'hyponatrémie s'accompagne de signes neurologiques inquiétants (coma, convulsions, voire signes d'engagement cérébral). L'urgence est alors la diminution très rapide mais modérée du volume cellulaire. La relation volume–pression intracrânienne étant exponentielle, une baisse minime du volume cérébral s'accompagnera à ce stade d'une baisse marquée de la pression intracrânienne. Il suffit pour cela d'une augmentation très rapide (une à quatre heures) mais modérée de la natrémie de l'ordre de 3 à 4 mmol/l (ce qui correspond donc à une augmentation de 6 à 8 mmol/l de l'osmolalité extracellulaire efficace). Toute la difficulté ensuite tiendra à la capacité pour le clinicien de contrôler la remontée ultérieure de la natrémie une fois gagnées ces quelques millimoles : il ne faudra pas pour autant excéder le seuil de 8 (à la rigueur 10) mmol/l par 24 heures, c'est-à-dire une augmentation limitée à 5–6 mmol dans la vingtaine d'heures qui restent, sinon la surcorrection et ses risques associés surviendront.

Ce n'est qu'assez récemment que les cliniciens ont pris conscience d'un problème qui peut se révéler dramatique s'ils n'en font pas le diagnostic immédiatement et s'ils ne s'y opposent pas rapidement : la surcorrection spontanée. Celle-ci peut s'observer aussi bien au cours d'hyponatrémies asymptomatiques que lorsqu'elles se sont accompagnées de signes neurologiques initiaux de mauvaise tolérance. La situation est d'autant plus critique dans le second cas, car, comme on l'a vu, la marge de manœuvre après la remontée rapide initiale est très étroite. Cette surcorrection spontanée survient lorsque, tandis que persiste une hyponatrémie encore notable, la correction de sa cause permet au rein de manifester ou de récupérer sa capacité normale de dilution des urines. Dans ce cas, on constate brutalement l'émission d'urines abondantes et très hypotoniques et une remontée rapide de la natrémie si on ne s'y oppose pas. Cette situation s'observe essentiellement lors d'hyponatrémies initialement profondes dans trois circonstances étiologiques particulières :

- hyponatrémie dans un contexte de diminution du volume extracellulaire :
Dans un tel contexte, le rein est initialement incapable de diluer les urines du fait de la persistance de la sécrétion d'ADH malgré l'hypotonie plasmatique. Cette sécrétion est stimulée par l'hypovolémie qui prend le pas sur la régulation osmotique. Sitôt que l'apport sodé a permis le rétablissement d'une volémie adéquate, l'ADH est freinée par l'hyponatrémie persistante, et le rein est alors en capacité de diluer maximalelement les urines, aboutissant à une correction spontanée très rapide de l'hyponatrémie ;
- hyponatrémie dans un contexte de traitement par diurétique thiazidique : la pathogénie de l'hyponatrémie dans ce contexte est complexe. Sont en cause la diminution en fait modérée du volume extracellulaire, la déplétion potassique (qui peut être intense et aboutir à un transfert intracellulaire de sodium) et surtout le mécanisme même d'action du thiazidique qui perturbe la capacité rénale de dilution des urines, indépendamment de tout effet de l'ADH. Les urines sont donc concentrées à l'admission du malade. La suppression du médicament qui bloque les mécanismes de dilution des urines et la réplétion sodée vont très rapidement restaurer la capacité rénale d'excrétion de l'eau, et des urines très diluées vont être émises. La remontée de la natrémie va être d'autant plus rapide que l'on effectue une réplétion potassique, permettant au sodium de ressortir des cellules ;
- la potomanie sévère. La genèse de l'hyponatrémie est différente : le rein n'en est pas responsable, mais ses capacités de dilution des urines sont dépassées par la vitesse et la quantité d'absorption d'eau (qu'il s'agisse d'eau pure ou de bière dont le contenu osmotique est très faible et rapidement métabolisé). À noter, cependant, que l'on constate fréquemment lors de l'admission de ces malades que les urines bien que très diluées ne le sont pas maximalelement et qu'elles vont l'être quelques heures après (la raison de ce trouble relatif de dilution n'est pas clairement élucidée [14]). Cette hyponatrémie souvent profonde et symptomatique (il n'est pas rare que la natrémie soit inférieure à 120 mmol/l) ne s'est pas installée d'un seul coup (sinon ainsi qu'on l'a expliqué plus haut la situation aurait été incompatible avec la survie). Par contre, une fois le malade soustrait à l'eau, le rein va émettre des urines abondantes et diluées aboutissant à une normalisation en quelques heures d'une natrémie qui s'était abaissée probablement en quelques jours.

C'est dans ces situations qu'il faut comprendre que la « nature » ne fait pas bien les choses et ne pas se contenter de faire « confiance à la physiologie rénale » : le rein ne connaît pas la myélinolyse centropontine et va corriger la natrémie dès que les conditions le lui permettent. C'est donc là que se situe la place de ce traitement apparemment

paradoxal qu'est l'administration d'un analogue de l'ADH sous la forme de desmopressine ou D-déamino-arginine vasopressine (DDAVP) qui possède l'effet de l'ADH sur les récepteurs rénaux, mais est dépourvue d'effets vasopresseurs. En effet, face à une remontée de la natrémie qui va excéder le seuil de sécurité, on a le choix entre ne rien faire avec tous les risques neurologiques que cela comporte ou tenter de s'opposer à la remontée trop rapide (voire parfois refaire baisser un peu une natrémie remontée trop rapidement).

La première façon de s'opposer à une remontée trop rapide de la natrémie est d'administrer un soluté extrêmement hypotonique (en termes de sodium) sous la forme de glucosé à 5 % ou plutôt à 2,5 % pour diminuer les risques d'hyperglycémie. Le problème dans ce cas est que l'on génère une situation à deux inconnues : à quelle vitesse la dilution maximale des urines va-t-elle faire remonter la natrémie et quelle est la quantité (et le débit) de solution à administrer pour s'y opposer ?

La seconde façon permet d'éliminer la première inconnue : en administrant du DDAVP, on va faire remonter la concentration des urines et stopper (ou freiner considérablement) la remontée de la natrémie. Il est dès lors possible soit de s'en contenter soit d'éventuellement administrer une quantité modérée de glucosé à 5 ou 2,5 % afin de refaire baisser un peu la natrémie si elle était remontée au-delà du seuil de sécurité. Il faudra par contre prendre grand soin (par des ionogrammes répétés et les adaptations qui en découlent) de ne pas faire faire le « yoyo » à la natrémie.

L'intérêt d'une telle démarche a été démontré cliniquement et expérimentalement. Quelques cas cliniques ont été publiés où la remontée trop rapide de la natrémie s'accompagnait de signes cliniques évocateurs de myélinolyse centropontine débutante qui disparaissaient après que la natrémie ait été diminuée de nouveau [15,16] (il est hors du propos de cet éditorial d'entrer dans le détail de ces accidents de démyélinisation, mais il semble qu'ils puissent être réversibles à la phase initiale [7]). La preuve la plus convaincante provient d'une étude expérimentale au cours de laquelle des rats rendus chroniquement hyponatrémiques ont eu leur natrémie très rapidement corrigée puis ont été randomisés en deux groupes [17]. L'un était laissé corrigé, tandis que l'autre recevait du DDAVP et des apports hypotoniques pour refaire baisser la natrémie. Le premier groupe développait des symptômes neurologiques très sévères, et l'examen post-mortem montrait des lésions sévères de démyélinisation cérébrale alors que le groupe « décorrige » en était indemne.

Par la suite, plusieurs études [18–20] ont montré la simplicité et l'efficacité d'une telle approche pour empêcher la natrémie de remonter trop vite et/ou corriger une surcorrection. Ces études ont en commun l'administration de DDAVP et de fluides hypotoniques soit lorsque la natrémie a dépassé un certain seuil, soit lorsque la vitesse de correction semble

trop rapide, soit même de façon systématique (associé à un apport sodé hypertonique si approprié) pour prévenir cette remontée excessive. Ces approches ont été qualifiées respectivement de « *rescue* », « *reactive* » ou « *proactive* » [21].

Notre groupe a ainsi publié une étude rétrospective dans laquelle le DDAVP était administré lorsque la vitesse de remontée de la natrémie semblait excessive (*reactive*) ou que la natrémie avait dépassé le seuil autorisé (*rescue*) [18].

La figure 1 qui en est issue montre que sous l'effet de ce traitement la vitesse de correction (excessive) de la natrémie se ralentissait considérablement. Cela résultait d'une augmentation immédiate de la concentration des urines sous l'effet du DDAVP s'associant de façon simultanée à une réduction marquée de la diurèse (par négativation de la clairance de l'eau libre).

Faut-il pour autant utiliser systématiquement le DDAVP dans ces situations et de quelle façon ? Le but n'est pas le contrôle de la vitesse de la natrémie pour lui-même, mais l'espoir qu'un meilleur contrôle de cette remontée diminue le risque d'accidents de démyélinisation. Or, la situation est extrêmement complexe : la survenue d'une myélinolyse centropontine au décours de la correction d'une hyponatrémie est un événement heureusement rare [22] et peut même s'observer alors qu'il n'y a même pas eu de remontée trop rapide (ce fut le cas chez un patient de notre série [18]). En effet, il existe une multiplicité de facteurs de risque (qui font que l'on peut observer un tel accident indépendamment de toute

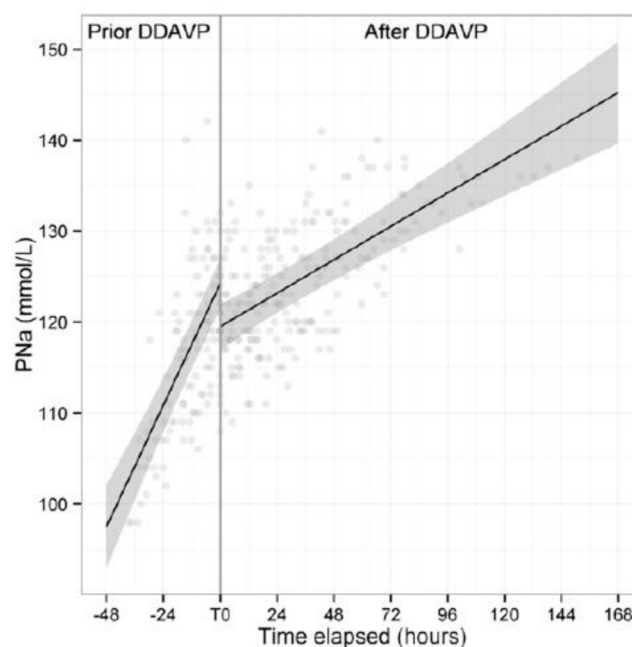


Fig. 1 Effets de l'administration du DDAVP sur la vitesse de correction de l'hyponatrémie (initialement excessive) dans une série de 20 patients consécutifs (reproduit de la référence 18, avec permission)

perturbation de la natrémie) tels que dénutrition, alcoolisme et hypokaliémie.

Néanmoins, la gravité dramatique d'un tel accident (même s'il peut être parfois réversible [23]) incite à tenter absolument de l'éviter.

Il est probable que l'utilisation précoce de DDAVP à la dose de 2 à 4 µg par voie veineuse tandis que la natrémie a commencé à remonter et que l'on observe l'émission brutale d'urines abondantes et diluées soit utile dans le but de prévenir tout risque de surcorrection.

Seule une étude multicentrique randomisée (dont le critère de jugement principal ne pourrait être la myélinolyse compte tenu de sa rareté) permettrait de dire si l'utilisation systématique (versus placebo) de DDAVP permet de diminuer l'incidence de la surcorrection qui constitue un facteur de risque majeur de démyélinisation. Une telle étude est appelée des vœux de tous les spécialistes de la question dont la prestigieuse équipe de Sterns [6] qui a écrit dans un éditorial intitulé : « *Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency* » : « *nephrologists should be equally aggressive in correcting hyponatremia and in un-correcting it when their patients get too much of a good thing* » [24].

Notre équipe recherche actuellement le financement pour conduire une étude de qualité à grande échelle afin de préciser la place du DDAVP dans l'arsenal thérapeutique permettant de prévenir les corrections trop rapides des hyponatrémies.

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

Références

- Gill G, Leese G, (1998) Hyponatraemia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J* 74: 516–523
- DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM, (1990) Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 34: 163–166
- Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PG, (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 36: 304–311
- Sterns RH, (2015) Disorders of plasma sodium. *N Engl J Med* 372: 1269
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ, (2013) Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126: S1–S42
- Sterns RH, Silver SM, (2016) Complications and management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25:114–119
- Rafat C, Flamant M, Gaudry S, Vidal-Petiot E, Ricard JD, Dreyfuss D, (2015) Hyponatremia in the intensive care unit: how to avoid a Zugzwang situation? *Ann Intensive Care* 5: 39
- McManus ML, Churchwell KB, Strange K, (1995) Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 333: 1260–1266
- Sterns RH, Baer J, Ebersol S, Thomas D, Lohr JW, Kamm DE, (1993) Organic osmolytes in acute hyponatremia. *Am J Physiol* 264: F833–F836
- Arieff AI, Llach F, Massry SG, (1976) Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 55: 121–129
- Lien YH, Shapiro JI, Chan L, (1991) Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 88: 303–309
- Adrogué HJ, Madias NE, (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342: 1581–1589
- Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, Oiso Y, Murata Y, (2006) Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med* 119: S69–S73
- Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL, (1988) Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 318: 397–403
- Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T, (2001) Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 57: 1931–1932
- Yamada H, Takano K, Ayuzawa N, Seki G, Fujita T, (2012) Relowering of serum Na for osmotic demyelinating syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2012: 704639
- Gankam Kengne F, Soupart A, Pochet R, Brion JP, Decaux G, (2009) Re-induction of hyponatremia after rapid overcorrection of hyponatremia reduces mortality in rats. *Kidney Int* 76: 614–621
- Rafat C, Schortgen F, Gaudry S, Bertrand F, Miguel-Montanes R, Labbé V, Ricard JD, Hajage D, Dreyfuss D, (2014) Use of desmopressin acetate in severe hyponatremia in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 229–237
- Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R, (2008) DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 331–336
- 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: 571–578
- MacMillan TE, Tang T, Cavalcanti RB, (2015) Desmopressin to prevent rapid sodium correction in severe hyponatremia: a systematic review. *Am J Med* 128: 1362.e15–24
- George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR, (2018) Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 984–992
- Louis G, Megarbane B, Lavoué S, Lassalle V, Argaud L, Poussel JF, Georges H, Bollaert PE, (2012) Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis. *Crit Care Med* 40: 970–972
- Sterns RH, Hix JK (2009) Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. *Kidney Int* 76: 587–589