

Mise au point

Hyponatrémies en réanimation : actualités

Hyponatremia in the ICU

V. Das, G. Offenstadt *

Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Reçu et accepté le 5 mars 2003

Résumé

L'hyponatrémie est un trouble hydroélectrolytique fréquent de causes multiples, en particulier iatrogène. Le plus souvent, elle est hypotonique, reflétant une hyperhydratation intracellulaire. L'adaptation particulière des cellules cérébrales à cette augmentation de volume dépend du caractère aigu ou chronique de la survenue de l'hyponatrémie, mais aussi d'autres facteurs comme le sexe féminin, le jeune âge, l'hypoxie... La prise en charge d'une hyponatrémie repose sur un raisonnement physiopathologique qui peut être le plus souvent mené avec l'aide d'éléments facilement accessibles au quotidien : circonstances d'apparition, appréciation clinique du volume extracellulaire, analyse d'examens de laboratoire simples dans le sang mais aussi dans les urines. L'appréciation de la tolérance clinique et la connaissance du caractère aigu ou chronique de l'hyponatrémie sont déterminantes dans la stratégie thérapeutique. Il ne faut jamais corriger seulement des chiffres mais traiter des symptômes. En effet, le risque majeur d'une correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique est la survenue de complications neurologiques graves à type de myélinolyse prédominant dans la protubérance. La réinduction de l'hyponatrémie a été récemment proposée pour traiter cette complication. Cette proposition séduisante mérite d'être confirmée.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hyponatremia is a common hydroelectrolytic disturbance which can result from multiple origin, particularly iatrogenic. Usually, hyponatremia is related to hypotonia, inducing intracellular hyperhydration and swelling. The prevention of cellular swelling, especially in the brain, depends on the type of onset, acute or chronic, but also on other factors such as: female gender, young age, hypoxia... The management of hyponatremia is guided by the understanding of the pathophysiology and relies on routinely available data: patient's history, clinical assessment of the extracellular fluid volume, routine blood and urine laboratory tests. The evaluation of clinical tolerance and of the type of onset are determinant in the therapeutic strategy. It is always more important to treat the symptoms rather than to correct laboratory values. Myelinolysis is a severe neurologic disorder that can occur after a rapid correction of chronic hyponatremia. According to recent preliminary data, myelinolysis could be reversed by reinducing hyponatremia but this point needs further research.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hyponatrémie ; Hypotonicité ; Myélinolyse centropontine

Keywords: Hyponatremia; Hypotonicity; Central pontine myelinolysis

1. Introduction

L'hyponatrémie est un trouble hydroélectrolytique fréquent à l'hôpital. Plusieurs aspects intéressent le réanima-

teur. Tout d'abord, la natrémie est un des éléments de la surveillance permanente de l'état d'hydratation des patients. Elle fait ainsi partie des indicateurs du tableau de bord du réanimateur. Ensuite la prise en charge d'une hyponatrémie relève d'une bonne connaissance de la physiopathologie, de l'analyse raisonnée de quelques examens simples et de la nécessité d'adapter le traitement à la symptomatologie du

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : georges.offenstadt@sat.ap-hop-paris.fr
(G. Offenstadt).

Tableau 1

Caractéristiques des patients ayant une hyponatrémie en réanimation ; comparaison à la population générale de la base de données Cub-Réa (1997–2001)

	Hyponatrémie $\leq 120 \text{ mmol l}^{-1}$	Pas d'hyponatrémie	Analyse statistique
Nombre de patients	1332	94861	$p < 0,01$
Âge (ans)	$59,1 \pm 16,8$	$55,5 \pm 19$	$p < 0,01$
Femmes (%)	$50,4 \pm 50$	$41,8 \pm 49,3$	$p < 0,05$
Charlson* = à 2 (%)	11 ± 32	9 ± 29	$p < 0,01$
IGS2	$42,3 \pm 19,6$	$36,9 \pm 22,1$	$p < 0,01$
IGS2 corrigé	37,3		
Omega total	$107,7 \pm 209,4$	$99,5 \pm 211,8$	ns
Mortalité en réanimation (%)	17 ± 37	17 ± 37	ns
Mortalité à l'hôpital (%)	24 ± 43	21 ± 41	$p < 0,05$

*Charlson, indice de comorbidité, 2 = plus d'une comorbidité ou une comorbidité sévère.

patient : il ne faut pas traiter un chiffre mais un symptôme. Enfin, le problème délicat des rares hyponatrémies sévères implique un compromis entre le risque de complications neurologiques de l'hyponatrémie elle-même et le risque d'induire des lésions cérébrales par un traitement trop agressif.

2. Fréquence des hyponatrémies

L'incidence de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés est de 1 à 2 %, celle des hyponatrémies inférieure à 120 mmol l^{-1} varie entre 7 et 12 % des hyponatrémies [1].

Dans la base de données Cub-Rea [2], parmi les 96 193 patients hospitalisés de 1997 à 2001, 1332 (1 à 1,5 % des patients/an) ont eu une hyponatrémie inférieure à 120 mmol l^{-1} durant leur séjour en réanimation. À l'admission dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, parmi les 865 patients admis en 2001, 14,8 % avaient une hyponatrémie inférieure à 130 mmol l^{-1} et 2,1 % une hyponatrémie inférieure à 120 mmol l^{-1} . En 2001, parmi les 47 018 patients ayant consulté à l'accueil des urgences de ce même hôpital, 1,5 % avaient une hyponatrémie inférieure à 130 mmol l^{-1} et 0,2 % une hyponatrémie inférieure à 120 mmol l^{-1} .

L'âge avancé est un facteur de risque de survenue d'hyponatrémie [3]. L'analyse univariée de la base de données Cub-Réa fait apparaître les caractéristiques des patients ayant une hyponatrémie inférieure à 120 mmol l^{-1} au cours de leur hospitalisation en réanimation (Tableau 1).

3. Physiopathologie–principes

La membrane cellulaire est librement perméable à l'eau et seulement à certains solutés.

Le passage de l'eau à travers cette membrane dépend de la concentration des solutés non diffusibles de part et d'autre de cette membrane, responsable de la pression osmotique. La membrane cellulaire ne pouvant pas maintenir de gradient de pression osmotique, cette dernière est, à l'équilibre, égale dans tous les secteurs liquidiens de l'organisme. Il est utile de connaître la différence entre trois définitions [4].

L'osmolalité est égale à la somme des concentrations de toutes les molécules, diffusibles ou non, dissoutes dans 1 kg

de solvant, en l'occurrence l'eau plasmatique. C'est une mesure du nombre total de particules dans le solvant. Elle est habituellement mesurée au laboratoire par l'abaissement du point de congélation du plasma. Elle est comprise entre 280 et 295 mosm kg^{-1} d'eau plasmatique. Le sodium est le principal cation extracellulaire et les ions sodium contribuent à la quasi-totalité de l'osmolalité extracellulaire. L'osmolalité plasmatique (OsmP) mesurée est obtenue en additionnant les concentrations plasmatiques de sodium (NaP), d'urée (UrP) et de glucose (GluP) : $\text{OsmPcal} = 2 \times \text{NaP} + \text{UrP} + \text{GluP}$ (normale 290 mosm kg^{-1} d'eau).

L'osmolarité est la somme des concentrations de toutes les molécules, diffusibles ou non, dissoutes dans 1 l de solution, en l'occurrence le plasma. En pratique clinique, la différence entre osmolarité et osmolalité n'est pas significative.

L'osmolalité efficace ou tonicité, est la somme des concentrations de toutes les molécules non diffusibles dissoutes dans 1 l d'eau plasmatique. Certains ont proposé de les appeler tonomoles [5]. Les mouvements d'eau entre les compartiments intra- et extracellulaires sont régis uniquement par la tonicité plasmatique. Les solutés comme l'urée ou l'alcool qui traversent librement les membranes cellulaires augmentent l'osmolalité, mais sans modifier la tonicité, donc sans conséquence sur les mouvements d'eau. La tonicité plasmatique ne peut être que calculée en additionnant toutes les pressions osmotiques des solutés non diffusibles. En pratique, il est possible de l'estimer correctement à partir de la natrémie. La concentration de sodium multipliée par 2, éventuellement additionnée de la glycémie en cas de carence en insuline, estime bien la tonicité plasmatique. Ce calcul de la tonicité plasmatique néglige deux erreurs qui en fait s'annulent [6]. La natrémie sous-estime la concentration de sodium par litre d'eau plasmatique dans la mesure où 1 l de plasma ne contient que 93 % d'eau en raison du volume occupé par les grosses molécules comme les protéines. En revanche, les sels de sodium ne sont dissociés qu'à 93 % dans le plasma. L'osmolalité efficace plasmatique normale du plasma est de 285 mosm kg^{-1} d'eau. La natrémie normale est comprise entre 138 et 142 mmol l^{-1} . On parle d'hyponatrémie sévère au-dessous de $120\text{--}125 \text{ mmol l}^{-1}$.

3.1. Conséquences cellulaires de l'hypotonie

Toute diminution de la tonicité extracellulaire entraîne un influx d'eau dans la cellule visant à égaliser les osmolalités efficaces extra- et intracellulaires. La réponse cellulaire au gonflement dépend du type de cellule, du type de soluté et de la vitesse de constitution de l'hypotonie extracellulaire.

Si les conséquences des variations du volume cellulaire sont plus graves au niveau des cellules cérébrales, celles-ci ont cependant un comportement particulier [7]. Les variations du volume cellulaire cérébral sont beaucoup plus faibles que celles prévues par la variation de la tonicité plasmatique car la cellule cérébrale peut diminuer son contenu osmotique presque immédiatement en perdant des électrolytes (le sodium et le potassium), puis, dans un second temps (plusieurs heures ou jours), en perdant des osmoles organiques dites « idiogéniques » ou « osmolytes », (polyols, méthylamines, acides aminés...). La spectroscopie à résonance magnétique a récemment confirmé la mise en jeu chez l'homme de ces mécanismes compensateurs [8]. Les symptômes neurologiques (nausées, vomissements, céphalées, confusion, convulsions, engagement cérébral, arrêt respiratoire, décès) surviennent surtout lorsque la baisse de la tonicité extracellulaire a été trop rapide, ne permettant pas le fonctionnement de cette adaptation. Les hypotonies chroniques, installées sur plusieurs jours, sont ainsi mieux tolérées.

Plusieurs facteurs semblent diminuer l'efficacité de l'adaptation cérébrale [9]. Les estrogènes pourraient limiter la sortie des solutés intracellulaires en agissant sur la Na/K-ATPase et ainsi réduire la tolérance à l'hyponatrémie [10]. Plusieurs études [11,12] ont rapporté la survenue d'hyponatrémies postopératoires profondes, avec des fréquences similaires chez les hommes et les femmes mais plus graves chez les femmes en période d'activité génitale comme nous le verrons plus loin. Le jeune âge serait un autre facteur de risque de mauvaise tolérance neurologique de l'hyponatrémie aiguë. On soulignera le paradoxe entre la plus grande fréquence de l'hyponatrémie chez le sujet âgé et sa moins bonne tolérance chez le sujet jeune. L'hypoxie semble elle aussi limiter ces mécanismes compensateurs en aggravant les lésions cérébrales [13].

Si l'adaptation cérébrale permet une meilleure tolérance, elle n'est pas sans risque, puisqu'elle est à l'origine des complications observées en cas de correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique. Lors de la correction de l'hyponatrémie, le contenu intracellulaire en osmoles idiogéniques se normalise avec une certaine inertie, pouvant être à l'origine d'une rétraction des cellules cérébrales et d'une surcharge ionique avec altération du fonctionnement cellulaire [14]. C'est pourquoi, la correction d'une hyponatrémie chronique doit être prudente. Tout trouble asymptomatique, même avec des valeurs biologiques « impressionnantes » doit être corrigé lentement.

3.2. Régulation de la natrémie et de la tonicité

Le sodium est le principal cation participant à la tonicité du milieu extracellulaire. Les variations de la natrémie sont liées à celles du sodium, du potassium et à celles de l'eau, comme le montre l'équation d'Edelman (Na^+ et K^+ symbolisent le sodium et le potassium échangeables) : Natrémie = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)/\text{eau totale}$.

Rappelons que l'eau totale varie en fonction de l'âge et du sexe, selon la proportion relative de tissu adipeux. Chez l'homme adulte, l'eau totale représente 60 % du poids et seulement 50 % chez l'homme plus âgé [3]. Elle se distribue pour 55 à 65 % dans le secteur intracellulaire et pour 35 à 45 % dans le secteur extracellulaire. Chez la femme jeune, l'eau totale est de 50 %, elle diminue à 40 % chez la femme âgée. Si la natrémie est directement liée à l'hydratation intracellulaire, elle ne préjuge en revanche aucunement du bilan sodé et donc de l'hydratation extracellulaire.

La tonicité plasmatique est finement régulée pour éviter les variations du volume cellulaire. L'osmolalité plasmatique normale est comprise entre 280 et 295 mosm kg^{-1} d'eau. Toute variation de 1 % déclenche les mécanismes de régulation qui reposent sur le couplage de la soif, de l'excrétion rénale d'eau et de la libération d'hormone antidiurétique (HAD) ou arginine-vasopressine. L'HAD contrôle l'excrétion de l'eau. Après fixation sur son récepteur V2 des cellules principales des tubes collecteurs rénaux, elle induit la phosphorylation et le transfert au pôle apical des aquaporines-2, canaux perméables à l'eau [15], entraînant la réabsorption passive d'eau libre et l'excrétion d'une urine concentrée. De nouvelles molécules, antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH sont en cours de développement [16]. Leur utilisation conduira à réévaluer la conduite du traitement.

La tonicité agit au niveau d'osmorécepteurs situés dans l'hypothalamus antérolatéral, à proximité mais distincts des noyaux supra-optiques et paraventriculaires responsables de la sécrétion de l'HAD. Les taux d'HAD sont indétectables lorsque la tonicité descend au-dessous de 280 mosm kg^{-1} d'eau et sont maximum (10 pg ml^{-1}) lorsque la tonicité dépasse 300 mosm kg^{-1} d'eau. L'HAD est donc sécrétée dans une zone étroite de variation de la tonicité de l'ordre de 20 mosm kg^{-1} . La demi-vie plasmatique de l'HAD est d'une dizaine de minutes. La tonicité des urines d'un sujet dont la fonction rénale est normale peut varier de 50 à 1200 mosm kg^{-1} avec des débits urinaires allant de 1000 à 20 ml h^{-1} . La tonicité urinaire est donc un élément d'appréciation de la sécrétion d'HAD. D'autres stimuli non osmotiques, très fréquents chez les malades de réanimation, peuvent faire sécréter l'HAD tels que hypovolémie, hypotension artérielle, douleur, vomissements, nausées, hypoxie, ainsi que certains médicaments. Ces stimuli peuvent être responsables d'une sécrétion d'HAD inadaptée à l'hypotonie, ce d'autant que le contrôle de la volémie prévaut sur celui de la tonicité.

La capacité du rein à excréter l'eau dépend donc d'une délivrance adéquate de solutés au segment cortical de dilution (portion distale de l'anse de Henle) et au tube contourné

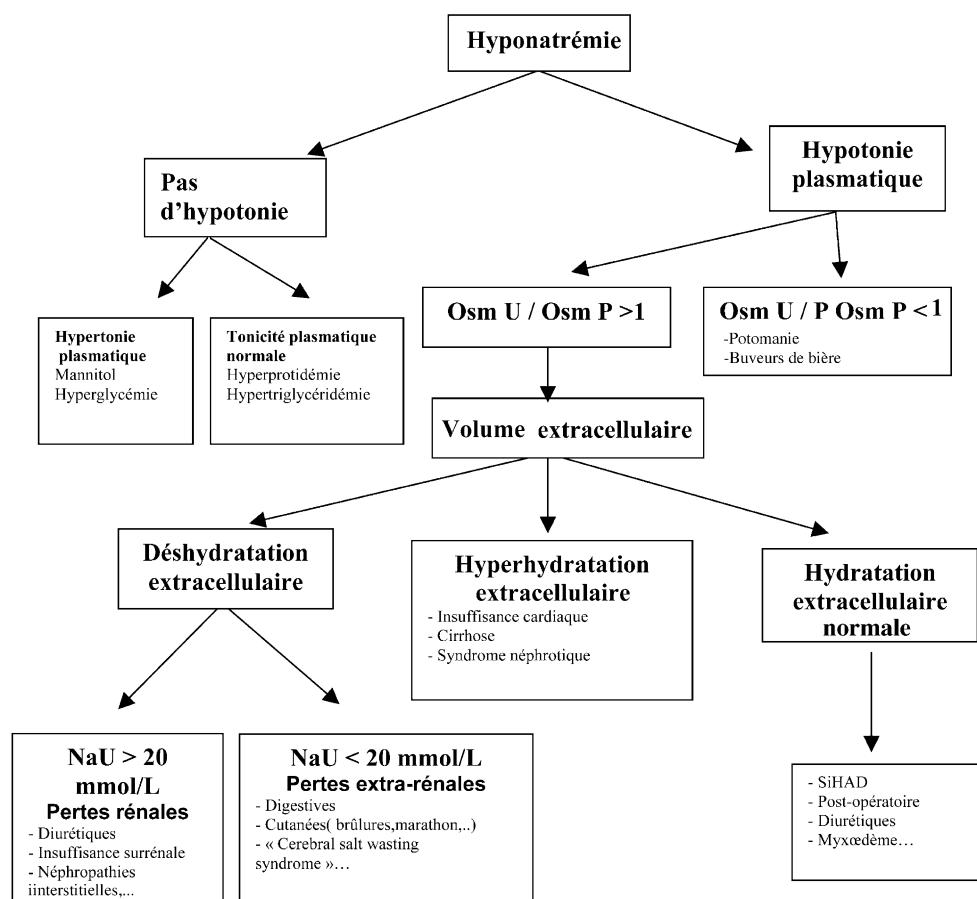


Fig. 1. Algorithme décisionnel d'une hyponatrémie.

distal, du caractère fonctionnel de ces segments et de la suppression de la sécrétion d'HAD pour éviter la réabsorption d'eau dans le tube collecteur.

Si la natrémie est un reflet de la tonicité extracellulaire, néanmoins une hyponatrémie ne témoigne pas toujours d'une hypotonie. Ainsi une hyponatrémie peut être associée à :

- une tonicité plasmatique normale : c'est le cas des pseudohyponatrémies par augmentation de la phase solide du sérum (hyperprotidémies et hypertriglycémies majeures) aux dépens de la phase liquide ;
- une hypertonicité plasmatique, liée à la présence de substances osmotiquement actives (glucose en l'absence d'insuline, mannitol, etc.), qui induisent un transfert d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire ;
- une hypotonie plasmatique (cas le plus fréquent), par perte de sodium, perte de potassium (qui induit un transfert du sodium extracellulaire vers le secteur intracellulaire) et/ou surtout excès d'eau par rapport à ces deux solutés.

Récemment, certains ont insisté sur l'évaluation de la balance de la tonicité pour expliquer une hyponatrémie, c'est-à-dire le calcul précis du bilan des entrées et des sorties de l'eau et des « tonomoles » (sodium et potassium) [5].

4. Démarche diagnostique et étiologique (Fig. 1)

La démarche diagnostique repose sur l'anamnèse et l'examen clinique du patient et quelques examens complémentaires simples. Après avoir écarté les hyponatrémies iso-ou hypertoniques, il faut répondre à plusieurs questions : l'osmolalité urinaire est-elle adaptée ou inadaptée à l'hypotonie ? Quel est l'état d'hydratation extracellulaire du patient ?

4.1. Écarter une hyponatrémie non hypotonique

Éliminer une pseudohyponatrémie [17] : la tonicité plasmatique est normale mais le contenu en eau du sérum est diminué par augmentation de la phase solide. Cette situation correspond aux hypertriglycémies majeures, avec le plus souvent aspect lipémique du sérum et aux hyperprotidémies importantes supérieures à 100 g l^{-1} : dysglobulinémies, traitement par immunoglobulines polyvalentes [18]. Cet artefact est évité si la natrémie est mesurée en mmol l^{-1} d'eau plasmatique par électrode spécifique directe et non pas par spectrophotométrie de flamme ou par électrode spécifique indirecte, qui mesurent la natrémie en mmol l^{-1} de plasma après dilution de l'échantillon.

Rechercher une hyponatrémie dite « de redistribution », par transfert d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire : mesure de la glycémie, de l'osmolalité plas-

matique et calcul du trou osmotique. Le *trou osmotique* plasmatique (TO) est la différence entre l'osmolalité plasmatique mesurée et l'osmolalité plasmatique calculée. Le TO est augmenté lorsque sa valeur dépasse 10 mosm kg^{-1} d'eau. Une augmentation du TO suggère la présence de substances osmotiquement actives non mesurées. Il peut très bien y avoir une augmentation du TO et une hypotonie, c'est par exemple le cas des intoxications avec des solutions d'irrigations glyco-collées. Dans cette situation les troubles neurologiques sont attribués à l'hyponatrémie aiguë et à la toxicité du glyco-collé produisant de l'ammoniac [19].

L'hyperglycémie en est la cause la plus fréquente, pour certains 15 % des hyponatrémies des malades hospitalisés [20]. Le facteur de correction, estimé jadis à $1,6 \text{ mmol l}^{-1}$ de natrémie pour une augmentation de la glycémie de 1 g l^{-1} ($5,5 \text{ mmol l}^{-1}$), est maintenant réévalué à une valeur plus élevée pouvant atteindre $2,4 \text{ mmol l}^{-1}$, voire plus [21].

Le syndrome des membranes malades ("sick cell syndrome") est une cause d'hyponatrémie probablement sous-estimée. Dans les situations d'agression sévère, un dysfonctionnement des membranes cellulaires entraînerait la sortie de solutés intracellulaires vers le secteur extracellulaire, à l'origine d'un transfert d'eau et d'une hyponatrémie. Dans une étude prospective portant sur 55 patients de réanimation ayant une natrémie $< 130 \text{ mmol l}^{-1}$ [22], 54 % avaient un trou osmotique plasmatique supérieur à 19 mosm kg^{-1} d'eau. Les patients dont le trou osmotique était augmenté avaient un score SOfa significativement plus élevé. Dans un autre travail, chez 161 patients en postopératoire, une augmentation du trou osmotique plasmatique supérieure à 10 mosm kg^{-1} d'eau était associée à une évolution défavorable [23]. Le "sick cell syndrome" serait donc non seulement une cause d'hyponatrémie en réanimation, mais aussi un indice de la gravité. La cytométrie de flux pourrait étudier directement le fonctionnement des membranes cellulaires au cours des agressions sévères.

4.2. Évaluer la réponse rénale par la mesure de l'osmolalité urinaire

4.2.1. L'osmolalité urinaire est adaptée : $\text{OsmU/OsmP} < 1$

L'intoxication par l'eau peut survenir même chez le sujet sain. L'élimination d'eau dépend d'une part de la capacité de dilution maximale des reins, d'autre part de la quantité de substances osmotiquement actives susceptibles d'être excrétées. Ainsi, la capacité de dilution permet à l'osmolalité urinaire de descendre jusqu'à 50 mosm l^{-1} et si le débit osmotique est normal (1000 mosm/24 h), le débit urinaire maximal sera de 20 l. Une diminution de la charge osmotique quotidienne réduira la quantité d'eau excrétée maximale (4 l pour une charge osmotique de 200 mosm/24 h), par exemple dans le cadre de l'anorexie mentale. Chez le sujet âgé, la capacité de dilution est réduite, de sorte qu'une hyponatrémie peut survenir pour des quantités d'eau ingérées plus faibles. L'ingestion volontaire aiguë de quantités d'eau importantes chez le potomane n'est pas fréquente. En 1990 une

série de 27 épisodes survenus chez 13 patients en 12 ans [24] a été rapportée. La diurèse spontanée de ces patients peut induire une correction très rapide de la natrémie après hospitalisation et restriction des apports hydriques. On rapproche de cette pathologie le « syndrome du buveur de bière » [25].

4.2.2. L'osmolalité urinaire est inadaptée : le plus souvent supérieure à l'osmolalité plasmatique ($\text{OsmU/OsmP} > 1$)

L'absence de dilution maximale des urines témoigne d'une sécrétion d'HAD persistante, inappropriée à l'hypotonie plasmatique. Une série prospective de 1985 de 196 patients hospitalisés et hyponatrémiques trouvait dans 97 % des cas une sécrétion d'HAD inadaptée à l'hypotonie [1].

La démarche diagnostique consiste d'abord à estimer l'état d'hydratation extracellulaire, de façon à évaluer si la sécrétion d'HAD résulte d'une hypovolémie, absolue (volume extracellulaire bas : hyponatrémie dite « de déplétion ») ou relative (volume extracellulaire élevé) ou si l'HAD est sécrétée en l'absence de stimulus hypovolémique (hyponatrémies avec volume extracellulaire cliniquement normal : syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD (SiHAD), insuffisance corticotrope et hypothyroïdie).

4.2.2.1. Hyponatrémies avec volume extracellulaire élevé.

Ces hyponatrémies sont liées à une stimulation de la sécrétion d'HAD par une hypovolémie relative associée à un état œdémateux : insuffisance cardiaque congestive surtout, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique, hypoalbuminémie. L'uricémie et l'urée sont élevées témoignant de l'hypovolémie efficace. La natriurèse est basse (20 mmol l^{-1}), s'il n'y a pas eu prise de diurétiques.

4.2.2.2. Hyponatrémies avec volume extracellulaire cliniquement normal.

La distinction entre volume extracellulaire cliniquement normal et diminué, est souvent délicate et repose classiquement sur des arguments cliniques (hypotension orthostatique, turgescence jugulaire, pli cutané, évolution du poids) et biologiques (euvolémie : natriurèse $> 20\text{--}30 \text{ mmol l}^{-1}$, urémie basse, uricémie abaissée). Ces critères classiques sont en fait peu discriminants [26]. La natriurèse, classiquement élevée ($> 30 \text{ mmol l}^{-1}$) dans les hyponatrémies euvolémiques, en raison d'un volume extracellulaire à la limite supérieure de la normale, est en fait dépendante des apports sodés du patient. Le calcul des excrétions fractionnelles du sodium ($\text{FENa} = \text{NaU/NaP} \times \text{CréatP/CréatU}$) et de l'urée pourrait aider au diagnostic d'hypovolémie.

Les hyponatrémies avec volume extracellulaire cliniquement normal sont les plus fréquentes [1].

- Syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD (SiHAD)

Le diagnostic repose sur l'association d'une hyponatrémie hypotonique, de l'absence de pathologies rénale, surrénalienne, thyroïdienne, cardiaque ou hépatique, de l'absence de signe d'hypovolémie et de prise de diurétiques, avec une osmolalité urinaire inadaptée (> 100

mosm kg⁻¹ d'eau), une natriurèse typiquement élevée > 30 mmol l⁻¹ (mais en fait adaptée aux apports sodés) et une normalisation sous restriction hydrique seule.

L'hyponatrémie est liée à une rétention hydrique pure maintenant le volume extracellulaire à la limite supérieure de la normale sans induire de syndrome œdémateux. L'uricémie est fréquemment diminuée. Les causes de SiHAD sont de plus en plus nombreuses : SiHAD paranéoplasiques, lésions cérébrales, pathologies pulmonaires, ventilation mécanique, mais aussi nombreux médicaments. Les médicaments agissent de différentes façons :

- en augmentant la libération d'HAD : carbamazépine, antidépresseurs tricycliques, alcaloïdes de la pervenche, cyclophosphamide, ifosfamide, clofibrate, bromocriptine, opiacés, neuroleptiques... ;
- en potentialisant l'action rénale de l'HAD : cyclophosphamide, clofibrate, AINS, paracétamol, carbamazépine... ;
- par un mécanisme mal précisé : inhibiteurs de l'enzyme de conversion...

De nouvelles causes de SiHAD sont régulièrement rapportées : antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [27], ecstasy [28]...

• Hyponatrémies aiguës postopératoires

Cette situation est à l'origine d'une controverse. Le contexte postopératoire est propice au développement de l'hyponatrémie puisque douleurs, nausées, antalgiques et stress sont des stimuli de la sécrétion d'HAD. Ces hyponatrémies, imputées plutôt à des apports hypotoniques abondants, pourraient apparaître aussi en cas d'apports isotoniques. En effet, l'excrétion d'urines hypertoniques produit de l'eau sans électrolytes qui n'est pas éliminée en raison de la sécrétion d'HAD [29]. Dans la littérature [11,12], l'hyponatrémie survenait dans les 48 h après une intervention simple (hystérectomie, cholécystectomie, etc.) et dont l'évolution postopératoire initiale était satisfaisante. La fréquence de l'hyponatrémie postopératoire serait d'environ 1 et 10 % de ces hyponatrémies seraient symptomatiques [7]. Ces séries surprennent par la gravité de la présentation (convulsions, arrêt cardiaque hypoxique) et de l'évolution (décès ou séquelles cérébrales sévères) des femmes non ménopausées, alors que l'évolution des hommes et des femmes ménopausées était le plus souvent favorable pour des natrémies identiques. Il faut noter que la fréquence de ces hyponatrémies postopératoires, rapportées en fait par une seule équipe, a été remise en cause par une étude rétrospective de 290 000 interventions chirurgicales chez des femmes, qui n'a retrouvé aucun cas d'arrêt cardiaque associé à une hyponatrémie [30].

• Hyponatrémies liées aux diurétiques [31]

Les diurétiques sont parmi les causes les plus fréquentes d'hyponatrémies sévères. Dans 90 % des cas il s'agit de thiazidiques. Elles ont parfois un caractère aigu, surve-

nant dans les jours suivants le début du traitement, mais ont aussi été rapportées après des durées de traitement variables. Leur mécanisme reste discuté. Ces hyponatrémies, classiquement hypovolémiques, sont en fait le plus souvent euvolémiques et résultent de l'altération de l'activité du segment cortical de dilution des urines. Le déficit potassique fréquemment associé pourrait participer à la genèse de l'hyponatrémie et mérite d'être corrigé activement. L'hyponatrémie associée aux diurétiques de l'anse serait en général associée à une hypovolémie.

4.2.2.3. Hyponatrémies avec volume extracellulaire diminué. Les pertes de sodium et d'eau sont presque toujours hypotoniques et devraient donc entraîner une hypernatrémie. En fait, le sujet compense ces pertes avec de l'eau, sans reconstituer le capital sodé. Un rein normal devrait alors excréter l'eau en excès, mais le rein hypovolémique ne peut excréter une surcharge aqueuse en raison de la stimulation de la sécrétion d'HAD et de la réabsorption maximale de sodium et d'eau dans le tubule proximal, empêchant la formation d'eau libre. L'organisme sacrifie ainsi le maintien de son osmolarité au maintien de sa volémie.

Les pertes de sodium et d'eau peuvent être d'origine rénale ou extrarénale.

- La natriurie est basse (inférieure à 20 mmol l⁻¹) lorsque les pertes d'eau et de sel sont extrarénales, qu'il s'agisse de pertes digestives (diarrhées, vomissements, fistules, troisième secteur des occlusions intestinales) ou de pertes cutanées (marathon, brûlures).
- La natriurie est élevée (supérieure à 20 mmol l⁻¹) lorsque les pertes sont d'origine rénale : néphropathies tubulo-interstitielles avec perte de sel, diurétiques, insuffisance surrénale, mais aussi "cerebral salt wasting" syndrome.

Nous insisterons sur :

- L'hyponatrémie post-marathon [32] est une complication majeure et maintenant bien connue de ce sport. C'est une hyponatrémie aiguë sévère, symptomatique (nausées, vomissements), survenant après un marathon. Elle peut s'accompagner d'un œdème pulmonaire neurogénique et d'un œdème cérébral parfois mortel. Il s'agit le plus souvent de femmes. La physiopathologie associerait des pertes hydrosodées par sudation, simulant la sécrétion d'HAD, le stockage intestinal des boissons hypotoniques ingérées et l'absorption digestive brutale de ce stock hydrique après la course.
- Le *cerebral salt wasting* syndrome (CSW) est une entité dont la fréquence reste mal évaluée et qui serait exceptionnelle [33]. Survenant chez des patients ayant des lésions cérébrales (traumatisme, infection, tumeur, hémorragie, etc.), elle se caractérise par des pertes sodées importantes associées à une perte de poids et une hypovolémie. La physiopathologie du CSW pourrait impliquer la libération de peptides natriurétiques.

5. Traitement des hyponatrémies

Ce sujet a suscité de vives discussions. Les avis divergents sont dus aux incertitudes physiopathologiques, mais aussi à des problèmes méthodologiques : regroupement d'hyponatrémies aiguës et chroniques dans les mêmes séries et confusion entre les lésions cérébrales induites par l'hyponatrémie elle-même et les lésions de démyélinisation induites par la correction trop rapide de l'hyponatrémie.

Dans tous les cas, l'objectif n'est pas de normaliser des chiffres, qu'il faut d'ailleurs toujours vérifier, mais de traiter des symptômes. Le traitement de l'hyponatrémie elle-même, doit être associé à celui de la ou des cause(s) et des éventuels facteurs favorisants (hypokaliémie, etc.).

5.1. Définition du caractère aigu ou chronique d'une hyponatrémie

Chez l'animal, l'adaptation cérébrale à l'hypotonie plasmatique s'établit en 48 h. La correction rapide d'une hyponatrémie avant cette limite de 48 h serait bien tolérée. La plupart des auteurs utilisent cette valeur seuil de 48 h pour définir le caractère aigu d'une hyponatrémie [9,34,35]. Il est ainsi raisonnable de considérer comme des hyponatrémies aiguës : l'ingestion compulsive d'eau, les hyponatrémies post-marathon, les hyponatrémies acquises à l'hôpital (post-opératoires, accidents d'irrigation de la vessie avec des solutions glycolées, etc.) et les hyponatrémies liées à la prescription récente de thiazidiques [36].

Les hyponatrémies aiguës sont beaucoup plus rares que les hyponatrémies chroniques et souvent moins bien tolérées. Dans une étude rétrospective de 64 épisodes d'hyponatrémie inférieure à $< 110 \text{ mmol l}^{-1}$ à l'admission, le coma et les convulsions étaient plus fréquents en cas d'hyponatrémie aiguë qu'en cas d'hyponatrémie chronique (respectivement 70 et 30 % versus 17 et 7 %) [37].

L'analyse de la base de données Cub-Réa fait également apparaître une plus grande fréquence des symptômes neurologiques chez les patients hyponatrémiques : coma 23,8 % versus 18,1 % ($p < 0,001$) ; confusion : 8,8 % versus 2,4 % ($p < 0,001$) ; convulsions 9,5 % versus 2,3 % ($p < 0,001$).

La fréquence des symptômes cliniques au cours des hyponatrémies chroniques est certainement plus rare qu'au cours des hyponatrémies aiguës : une série publiée en 1999 rapporte 53 cas sur 10 ans [34].

5.2. Utilisation de formules mathématiques pour l'aide au traitement

Afin d'aider le prescripteur à corriger la natrémie, plusieurs formules ont été proposées. Deux d'entre elles méritent une attention particulière.

La première permet d'estimer l'excès d'eau du patient à partir du poids corporel (P) et de la natrémie (NaP) : Excès d'eau = $0,6 \times P \times (I - \text{NaP}/140)$. Cette équation repose sur la conservation du capital osmotique après la perte d'eau. Sa validité implique plusieurs conditions qui ne sont pas tou-

jours vérifiées, telles que l'absence de perte de sodium (bien rare en pratique), une proportion d'eau de 60 % par rapport au poids.

Récemment une formule dérivée, estime la variation de la natrémie (NaP) attendue après perfusion d'un litre de solution, de concentration en sodium NaI [38] : Variation de NaP = $(\text{NaI} - \text{NaP}) / (\text{Eau totale} + 1)$.

Cette formule suppose que les sorties et les entrées de sodium autres que la solution perfusée sont nulles. Des formules de plus en plus complexes ont été dérivées de cette formule pour intégrer les pertes urinaires et les autres apports de sel, mais leur complexité les rend peu utiles en pratique. De plus, aucune de ces formules ne tient compte de l'impact qu'aura la correction de la cause de l'hyponatrémie sur la reprise de la diurèse et la vitesse de correction de la natrémie.

Il faut donc considérer le résultat du calcul comme une estimation utile mais qui doit être replacée dans le contexte clinique.

5.3. Traitement des hyponatrémies aiguës

Une correction rapide n'est pratiquée que chez les patients ayant des symptômes graves (convulsions, coma) ou parfois des symptômes modérés associés à des facteurs de mauvais pronostic : femme avant la ménopause, enfant, hypoxémie associée... La correction rapide d'une hyponatrémie aiguë asymptomatique n'est pas recommandée.

Une correction rapide ($1 \text{ à } 5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$) a été bien tolérée en cas d'hyponatrémies aiguës post-opératoires [39], post-marathon [32] ou liées à une potomanie [24].

Le traitement repose sur l'administration en urgence de soluté salé hypertonique associé au furosémide. Une prescription empirique de $1 \text{ mmol kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de NaCl sous forme de soluté salé à 3 % a été recommandée. Certains ont administré 250 mmol de NaCl en 10 min par voie veineuse centrale [40]. Ce traitement, administré avec prudence, doit être interrompu dès la disparition des symptômes. Une faible augmentation de la natrémie, de l'ordre de 5 %, peut diminuer significativement l'œdème cérébral [38].

5.4. Traitement des hyponatrémies chroniques

Le traitement d'une hyponatrémie chronique doit faire la part entre les risques de complications immédiates de l'hyponatrémie et les risques de myélinolyse centropontine (MCP) liés à une correction trop rapide. Chez l'homme les risques potentiels de l'hyponatrémie chronique, même sévère, sont controversés et le pronostic semble plus lié à la gravité de la pathologie sous-jacente qu'à l'hyponatrémie elle-même [37]. L'innocuité de l'hyponatrémie chronique a toutefois été récemment contestée [34].

5.4.1. Correction de la natrémie

En cas d'hyponatrémie chronique (ou de durée indéterminée) asymptomatique, la correction doit être lente. Si le volume extracellulaire est élevé ou normal, la restriction hydrique seule suffit souvent. Lorsque le volume extracellu-

laire est diminué, la déplétion sodée est corrigée par apport de soluté salé isotonique. Dans tous les cas, il convient de surveiller régulièrement la natrémie afin de dépister à temps une correction trop rapide, surtout si la natrémie initiale est inférieure à 125 mmol l^{-1} ou si le patient a des facteurs de risque de MCP surajoutés (hypokaliémie, etc.).

Si l'hyponatrémie chronique est symptomatique, une correction rapide s'impose sous stricte surveillance. Les mêmes mesures que pour l'hyponatrémie aiguë symptomatique seront appliquées. Certains auteurs ont proposé de remplacer le sérum salé hypertonique par de l'urée, qui, tout en corrigeant la natrémie, serait associée à un moindre risque de MCP [9].

5.4.2. Myélinolyse centropontine

La survenue d'une myélinolyse centropontine (MCP) est le risque majeur d'une correction trop rapide [9,41]. La MCP correspond à des lésions symétriques du centre de la protubérance. La symptomatologie est souvent retardée : après un intervalle libre de 1–6 j, l'état neurologique se réaggrave, avec apparition de signes neurologiques associant à des degrés divers un mutisme, une dysarthrie, une somnolence, une quadriparesie spastique et une paralysie pseudobulbaire ("locked in syndrome"). Dans 10 % des cas, des lésions extrapontines sont associées, touchant notamment la région thalamocapsulaire, faisant proposer le terme plus général de "osmotic demyelination syndrome" [42].

L'imagerie cérébrale (surtout l'IRM) est d'un bon apport diagnostique. Les images (hyposignal en T1, hypersignal en T2, absence de prise de gadolinium) sont cependant souvent retardées, parfois au-delà de plusieurs semaines [43].

Les études expérimentales [44,45] suggèrent que l'hyponatrémie chronique en elle-même n'induit pas de MCP et que celle-ci survient surtout en cas de correction trop rapide. Après des années de controverse, des études animales récentes [9,46] ont confirmé que c'est plutôt l'amplitude de la correction dans les 24–48 premières heures que la vitesse horaire de correction initiale qui détermine la survenue de la MCP. Ainsi les objectifs thérapeutiques recommandés sont une élévation de la natrémie inférieure à 12 mmol l^{-1} dans les 24 premières heures et inférieure à 18 mmol l^{-1} dans les 48 premières heures.

Chez l'homme, la fréquence de la MCP au cours de la correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique est mal connue, probablement rare [42]. Cependant, dans une étude multicentrique portant sur 38 patients ayant une hyponatrémie chronique profonde (105 mmol l^{-1}), 50 % des patients ayant été corrigés rapidement ($> 0,5 \text{ mmol h}^{-1}$ ou $> 12 \text{ mmol l}^{-1}/24 \text{ h}$) ont présenté un tableau compatible avec une MCP [36]. Une autre étude récente multicentrique portant sur 184 épisodes d'hyponatrémie chronique inférieure à 120 mmol l^{-1} a rapporté une incidence de 16 % de séquelles neurologiques après correction rapide ($> 10 \text{ mmol}/24 \text{ h}$) [47].

Le pronostic de la MCP est grave, avec absence de régression dans 71 % des cas [36]. Des cas de MCP ont été décrits après correction lente [48]. Il est donc probable que d'autres

facteurs (hypokaliémie, dénutrition, alcoolisme, hépatopathie, etc.) pourraient favoriser la survenue de ces lésions.

Une étude récente chez le rat montre qu'après correction rapide d'une hyponatrémie chronique, la survenue de lésions de MCP et la mortalité sont réduites par la réinduction d'une hyponatrémie à l'aide de solutés hypotoniques et de vasopressine [9]. Les symptômes de MCP disparaissent lorsque l'hyponatrémie est réinduite dans les 8 h après leur apparition, suggérant que la MCP pourrait être réversible. Deux observations méritent d'être détaillées. La première [49] décrit une patiente de 71 ans admise 10 j après l'instauration d'un traitement par thiazidiques pour confusion avec une hyponatrémie à 106 mmol l^{-1} . Après 24 h de traitement par une perfusion de 1,5 l de sérum salé à 0,9 %, la conscience était normale et la natrémie était de 127 mmol l^{-1} . Au troisième jour apparurent une confusion et une hypertonie généralisée. L'apport de solutés hypotoniques (21 en 5 h puis 11/j) combiné à l'administration de desmopressine sous cutanée ($4 \mu\text{g}$) permit de diminuer la natrémie de 131 à 115 mmol l^{-1} en 14 h. La natrémie fut ensuite corrigée lentement. Les symptômes ont disparu et la patiente a guéri sans séquelle. Le deuxième cas est celui d'un patient de 76 ans ayant développé une hyponatrémie à 106 mmol l^{-1} sur plusieurs jours accompagnée d'une confusion, dont la cause était une nécrose hypophysaire [50]. Les symptômes neurologiques ont disparu avec la correction de la natrémie qui augmenta de 12 mmol l^{-1} en 24 h et 23 mmol l^{-1} en 48 h. Au quatrième jour, le patient a eu un coma avec quadriparesie. La natrémie a été diminuée de 132 à 120 mmol l^{-1} en 12 h par l'administration de desmopressine intranasale et de glucosé 5 % (21 en 12 h). Les symptômes neurologiques ont disparu et le patient a guéri sans séquelle. Cette démarche reste à valider sur un plus grand nombre de patients.

6. Conclusion

Plutôt que de recourir à des formules mathématiques complexes, le réanimateur s'attachera à maintenir une surveillance stricte du patient hyponatrémique et tentera de trouver le juste équilibre entre la correction des symptômes et la iatrogénie. Le risque majeur de la correction d'une hyponatrémie chronique est la survenue d'une complication redoutable, la myélinolyse centropontine. La réinduction d'une hyponatrémie pourrait faire régresser les symptômes de myélinolyse centropontine. Cette nouvelle option très séduisante doit être confirmée.

Remerciements

Dr Ph. Aegerter, administrateur de la base de données Cub-Réa, département de biostatistiques, hôpital Ambroise-Paré, Paris. Dr N. Mario, service de biochimie A, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Références

- [1] Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164–8.
- [2] Aegerter P, Auvert B, Buonamico G, Sznajder M, Beauchet B, Guidet B, et al. CUB-REA : Mise en œuvre et évaluation d'une base de données commune aux services de réanimation d'île de France. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1998;46:226–37.
- [3] Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000;61:3623–30.
- [4] Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999;159:333–6.
- [5] Mallie JP, Halperin ML. Un nouveau concept pour expliquer les dysnatrémies : le bilan de la tonicité des entrées et des sorties. *Bull Acad Natl Med* 2001;185:119–46.
- [6] Gennari FJ. Current concepts, Serum osmolality, Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984;310:102–5.
- [7] Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102:67–77.
- [8] Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995;95:788–93.
- [9] Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996;46:149–69.
- [10] Ayus JC, Arieff AI. Brain damage and postoperative hyponatremia: the role of gender. *Neurology* 1996;46:323–8.
- [11] Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529–35.
- [12] Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117:891–7.
- [13] Knoche1 JP. Hypoxia is the cause of brain damage in hyponatremia. *Jama* 1999;281:2342–3.
- [14] Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia, Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991;88:303–9.
- [15] Cadnapaphornchai MA, Schrier RW. Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000;109:688–92.
- [16] Palm C, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists-mechanism of effect and clinical implications in hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2559–62.
- [17] Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315–8.
- [18] Lawn N, Widjicks E, Burritt M. Intravenous immune globulins and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* 1998;38:632.
- [19] Radal M, Jonville Bera AP, Leisner CH, Haillot O, Autret-Leca E. Effets indésirables des solutions d'irrigations glycocollées. *Thérapie* 1999;54:233–6.
- [20] Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220–8.
- [21] Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403.
- [22] 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* 2002;30:1051–5.
- [23] Inaba H, Hirasawa H, Mizuguchi T. Serum osmolality gap in postoperative patients in intensive care. *Lancet* 1987;1:1331–5.
- [24] Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, Peterson DR, Fisher KA. Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med* 1990;88:561–6.
- [25] Fenves AZ, Thomas S, Knoche1 JP. Beer potomania: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1996;45:61–4.
- [26] Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905–8.
- [27] Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:143–8.
- [28] Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *Q J Med* 2002;95:431–7.
- [29] Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997;126:20–5.
- [30] Wijdicks EF, Larson TS. Absence of postoperative hyponatremia syndrome in young, healthy females. *Ann Neurol* 1994;35:626–8.
- [31] Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999;19:447–52.
- [32] Speedy DB, Rogers I, Safih S, Foley B. Hyponatremia and seizures in an ultradistance triathlete. *J Emerg Med* 2000;18:41–4.
- [33] Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories and challenges. *Crit Care Med* 2002;30:2575–9.
- [34] Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *Jama* 1999;281:2299–304.
- [35] Gross P. Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 2001;60:2417–27.
- [36] Stems RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522–30.
- [37] Stems RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome, A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107:656–64.
- [38] Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581–9.
- [39] Arieff AI, Ayus IC. Endometrial ablation complicated by fatal hyponatremic encephalopathy. *Jama* 1993;270:1230–2.
- [40] Worthley LI, Thomas PD. Treatment of hyponatraemic seizures with intravenous 29.2% saline. *Br Med J* 1986;292:168–70.
- [41] Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57–62.
- [42] Stems RH, Riggs JE, Schochet Jr. SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535–42.
- [43] Brunner JE, Redmond JM, Haggart AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990;27:61–6.
- [44] Norenberg MD, Papendick RE. Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. *Ann Neurol* 1984;15:544–7.
- [45] Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981;211:1068–70.
- [46] Soupart A, Penninckx R, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Treatment of chronic hyponatremia in rats by intravenous saline: comparison of rate versus magnitude of correction. *Kidney Int* 1992;41:1662–7.
- [47] Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *Q J Med* 1995;88:905–9.
- [48] Leens C, Mukendi R, Foret F, Hacourt A, Devuyt O, Colin IM. Central and extrapontine myelinolysis in a patient in spite of a careful correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 2001;55:248–53.
- [49] Soupart A, Ngassa M, Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 1999;51:383–6.
- [50] Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 2001;57:1931–2.