

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

ARAI : Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique obstructive

CHM : Centre Hospitalier du Mans

CHS : Centre hospitalier Spécialisé de psychiatrie

CRH : Compte Rendu d'Hospitalisation

DIM : Département d'Information Médicale

DEP : Diurétique épargneur de Potassium

EEG : Electroencéphalogramme

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INSR_{Ma} : Inhibiteurs Non Sélectifs des Récepteurs de la Monoamine

IRS_{Na} : Inhibiteurs des Récepteurs de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs des Récepteurs de la Sérotonine

mmol/L : millimoles par litre

SIADH : Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti Diurétique

TDM : Tomodensitométrie

VEC : Volume Extra Cellulaire

INTRODUCTION

MATERIELS ET METHODE

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

1. INTRODUCTION

L'hyponatrémie se définit par une concentration plasmatique de sodium inférieure à 135 millimoles par litre (mmol/L). Il s'agit d'un trouble hydro-électrolytique fréquent, parfois silencieux, découvert le plus souvent de façon fortuite. Elle peut être aiguë ou chronique. Elle est considérée comme modérée en dessous de 130 mmol/L et sévère en dessous de 120 mmol/L [1-6].

Les études épidémiologiques portent le plus souvent sur l'observation de patients hospitalisés [3,4,5,7,8,9,10,11]. La prévalence est de 10 à 30 % chez les patients hospitalisés et varie en fonction du service étudié [4,5,7,9,12]. Il existe peu de données concernant la prévalence de l'hyponatrémie chez les patients ambulatoires mais elle semble plus faible, entre 5 et 10% [8,9,13].

Sa présentation clinique est extrêmement variable et hétérogène en fonction de la rapidité d'installation et de sa profondeur. Les signes cliniques sont plus bruyants en cas d'hyponatrémie aiguë. Les symptômes surviennent le plus souvent pour des concentrations de sodium inférieures à 125mmol/l [8,9,14,15], mais apparaissent également pour des chiffres plus élevés. D'après les données de la littérature, une hyponatrémie est cliniquement significative lorsqu'elle est inférieure à 130 mmol/L [14,15].

L'éventail des étiologies est large et vaste. Les mécanismes physiopathologiques conditionnent la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique.[3,7,14,16,17]. La cause médicamenteuse est la cause la plus illustrée dans les études [4,5,14,18].

De la profondeur de l'hyponatrémie, de sa rapidité d'installation et du terrain dépendra la sévérité du tableau clinique. Dans certaines études, la sévérité de l'hyponatrémie représente un facteur pronostic, et par conséquent il est difficile de ne pas considérer l'hyponatrémie comme un facteur indépendant de mortalité [6,7,8,12].

Les hyponatrémies profondes ou symptomatiques obligent une prise en charge hospitalière [9] et sont donc responsables d'un nombre de passage aux urgences non négligeable avant d'être admises dans un service de médecine. Elles concourent à l'augmentation de la durée moyenne de séjour et la décompensation de pathologies sous jacentes.

L'objectif principal est de répertorier les particularités épidémiologiques, cliniques et étiologiques des patients hospitalisés dans un service de médecine polyvalente du Centre Hospitalier du Mans (CHM), présentant une hyponatrémie modérée ou sévère survenue en milieu ambulatoire durant la période du 1er décembre 2011 au 31 décembre 2012.

L'étiologie iatrogène étant la plus fréquente, l'étude évalue également les habitudes de prescription et de surveillance biologique de la natrémie auprès des médecins généralistes.

Les objectifs secondaires du travail sont : une meilleure connaissance de la symptomatologie devant faire évoquer une hyponatrémie et permettant une prise en charge précoce afin d'éviter son aggravation ; identifier les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées, démontrer l'intérêt d'un dosage systématique ambulatoire régulier de la natrémie après l'introduction d'un traitement médicamenteux à risque d'hyponatrémie.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et observationnelle menée du 1er décembre 2011 au 31 décembre 2012 dans le service de médecine polyvalente/médecine interne du CHM.

2.2. Population étudiée

2.2.1. Enquête hospitalière

Le recrutement a été fait à partir de la lecture du Compte Rendu d'Hospitalisation (CRH) de chaque patient par ordre d'arrivée dans le service de médecine polyvalente. Ont été analysés les cas présentant une valeur de la natrémie inférieure à 135 mmol/L, mentionnée dans la partie « examens complémentaires » du CRH.

Ont été inclus les patients présentant une hyponatrémie inférieure à 130 mmol/l, dès leur arrivée aux urgences et prise en charge durant le séjour hospitalier.

Les données recueillies étaient les suivantes: l'âge, le sexe, le lieu de vie, les comorbidités, l'état des fonctions supérieures, la présence d'un antécédent d'hyponatrémie, le motif initial d'admission aux urgences et/ou les signes cliniques observés, le diagnostic principal retenu, la valeur de la natrémie, les explorations complémentaires spécialisées, les étiologies retenues de l'hyponatrémie, le traitement entrepris, l'évolution et la durée moyenne d'hospitalisation.

Ont été exclus les patients présentant une natrémie supérieure ou égale à 130 mmol/l, les cas d'hyponatrémie survenus lors de l'hospitalisation et ceux pour lesquels l'hyponatrémie n'a pas été prise en compte dans le courrier.

Dans un deuxième temps, ont été analysés les patients présentant uniquement une hyponatrémie médicamenteuse, en indiquant l'âge, le sexe, le lieu de vie, l'état des fonctions supérieures, la présence d'antécédent d'hyponatrémie, la période saisonnière d'hospitalisation, le nombre de

médicaments compris dans le traitement habituel du patient, l'état de la fonction rénale, la valeur de la natrémie, et les classes médicamenteuses.

2.2.2. Enquête ambulatoire

Nous avons choisi les médecins généralistes installés dans le secteur géographique de la Sarthe qui adressent habituellement leurs patients au CHM [19] (confer Annexe 6).

Parmi les médecins généralistes sélectionnés, ont été exclus ceux qui avaient une activité libérale spécifique (homéopathie, médecin expert), les remplaçants, les médecins en congés maternité.

2.3. Matériel

2.3.1. Enquête hospitalière

Le service de médecine polyvalente comprenait 28 lits. Durant la période de l'étude, sont intervenus 4 médecins et 3 internes responsables des patients.

Le CRH a été consulté uniquement dans le dossier médical informatique ORBIS du patient. Aucun autre document manuscrit n'a été utilisé. Le nombre de patients hospitalisés dans le service de médecin interne durant la période de l'étude a été obtenu auprès du Département d'Informations Médicales (DIM). La valeur de la natrémie a été vérifiée par la consultation du logiciel informatique de référence CIRUS pour la totalité des patients.

Les signes cliniques d'hyponatrémie décrits dans les courriers des patients ont été rapportés en accord avec les données retrouvées dans la littérature (confer Annexe 1) [3,15,20,21].

Dans cette étude, seul le chiffre de la natrémie a été pris en compte, la durée d'installation étant le plus souvent imprécise dans les courriers. Le seuil de 130 mmol/L a été préconisé par beaucoup d'auteurs [7,8,15]. Nous avons donc décidé de choisir ce seuil. De plus certains paramètres biologiques n'ont pas été précisés dans l'étude, tels que la glycémie, les triglycérides, l'osmolarité, la protidémie, le taux de bicarbonates, le ionogramme urinaire, car ils n'ont pas été retrouvés ou mentionnés dans les courriers. Ils apparaissent dans quelques référentiels de base qui

étudient l'hyponatrémie par l'intermédiaire d'algorithme mettant en évidence ses différents mécanismes physiopathologiques [1,3,4,7,8,14,15,20,22].

Concernant les étiologies d'hyponatrémies, elles ont été répertoriées telles qu'elles étaient énoncées dans le CRH et n'ont pas été réévaluées.

L'évolution de la natrémie, des symptômes et le devenir du patient (sortie, transfert, décès) ont été ensuite étudiés.

Dans les hyponatrémies d'étiologie iatrogène médicamenteuse, l'état de la fonction rénale, le nombre de médicaments pris et le lieu de vie ont été notés également.

Une altération de la fonction rénale était définie dans notre étude par une clairance rénale inférieure à 60ml/min.

Le nombre de médicaments correspondait au nombre de médicaments compris dans le traitement habituel du patient à son arrivée.

La période saisonnière d'hospitalisation a été précisée pour rendre compte de l'état d'hydratation potentiel du patient et correspondait aux mois de juin, juillet, août et septembre.

2.3.2. Enquête ambulatoire

Le nombre total de médecins généralistes installés dans la Sarthe a été obtenu auprès du conseil de l'ordre des médecins de la Sarthe.

Les médecins généralistes correspondants à la zone géographique choisie ont été sélectionnés à l'aide de l'annuaire des Pages Jaunes puis contactés par téléphone. Il leur a été demandé s'ils acceptaient de répondre à un questionnaire portant sur leur expérience de prise en charge et de surveillance de la natrémie. Le mode d'envoi de la réponse était proposé sous forme de courrier postal, mail, entretien téléphonique ou déplacement au cabinet du médecin. Les réponses aux questionnaires étaient prédéfinies et donc choisies en cochant une case. Un temps de réponse court a été privilégié. Le questionnaire n'était pas nominatif ni informatif sur le profil du médecin généraliste. L'analyse des réponses a été anonyme (confer Annexe 5).

Les étiologies proposées sont les mêmes qui ont été citées dans l'étude des cas hospitalisés.

2.4. Analyse statistique

Les résultats et effectifs obtenus ont été exprimés en pourcentage. La prévalence a été mesurée par le rapport entre le nombre de patient présentant une hyponatrémie et le nombre de patients hospitalisés durant la période concernée de l'étude. Les moyenne et médiane ont été calculées, grâce à un fichier Excel, pour l'âge, la valeur de la natrémie et la durée d'hospitalisation.

3. RESULTATS

3.1. Enquête hospitalière

Entre le 1er décembre 2011 et le 31 décembre 2012, 1042 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine polyvalente au CHM. 70 dossiers (6.7%) ont été retenus initialement car le courrier d'hospitalisation retrouvait la mention d'hyponatrémie.

Parmi ces 70 cas, 32 ont été exclus : 18 cas présentaient une natrémie supérieure ou égale à 130 mmol/L, non conforme à la définition de l'hyponatrémie dans cette étude, 12 cas d'hyponatrémie n'étaient pas pris en compte durant l'hospitalisation d'après les CRH, et enfin 2 cas d'hyponatrémies sont survenus durant l'hospitalisation.

38 dossiers (54.2%) ont donc été retenus et analysés, parmi lesquels 2 dossiers concernaient une même patiente, qui a donc été hospitalisée deux fois pour le problème d'hyponatrémie.

La prévalence de l'hyponatrémie vraie modérée et sévère prise en charge dans le service de médecine polyvalente du centre hospitalier du Mans sur 13 mois était de 3.6%, l'hyponatrémie étant survenue en milieu ambulatoire.

3.1.1. Analyse des 38 cas d'hyponatrémie vraie modérée ou sévère

8 patients sur les 38 cas (21%) avaient bénéficié d'un dosage ambulatoire de la natrémie. 9 patients (23.7%) ont été hospitalisés pour des symptômes uniquement en rapport avec une hyponatrémie dont un tiers avait bénéficié d'un dosage ambulatoire de la natrémie. Les autres cas d'hyponatrémies ont été découverts à l'admission aux urgences ou à leur arrivée dans le service de médecine polyvalente lorsqu'aucun bilan biologique n'avait été réalisé aux urgences.

3.1.1.1. Caractéristiques épidémiologiques

- Âge

La tranche d'âge était entre 70 et 79 ans pour 10 patients (26.3%), dont 2 étaient âgés entre 70 et 74 ans, et 8 entre 75 et 79 ans.

17 patients (44.7%) étaient âgés entre 80 et 89 ans, dont 8 entre 80 et 84 ans et 9 entre 85 et 89 ans.

5 patients (13.1%) étaient âgés entre 90 et 94 ans et 5 avaient moins de 70 ans.

1 patient (2.6%) avait plus de 94 ans.

L'âge moyen était égal à 79.4 ans. La médiane était de 80 ans.

- Sexe-ratio

23 femmes (60.5%) et 15 hommes (39.5%). Le sexe ratio était de 1.5 en faveur des femmes.

- Lieu de vie

32 patients (84.2%) vivaient à domicile, 4 (10.6%) provenaient d'une maison de retraite et 1 (2.6%) d'un foyer logement. 1 patient était transféré du Centre Hospitalier Spécialisé (CHS).

- Comorbidités

26 patients (68.4%) avaient une Hypertension Artérielle (HTA), 10 (26.3%) présentaient un antécédent psychiatrique. 6 patients (15.8%) étaient insuffisants cardiaques et 6 étaient porteurs d'une cirrhose d'origine alcoolique. 5 patients (13.1%) présentaient une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Un antécédent de néoplasie était déclaré chez 3 patients (7.9%) et l'épilepsie chez 3 patients.

- Etat des fonction supérieures

9 patients (23.7%) présentaient des troubles cognitifs connus à type de démence, et 2 patients (5.3%) présentaient une déficience mentale.

- Antécédent d'hyponatrémie

9 patients (23.7%) avaient un antécédent notable et connu d'hyponatrémie dont 3 d'origine médicamenteuse ; pour les autres patients, l'origine n'était pas précisée.

Tableau II : Caractéristiques épidémiologiques des 38 patients

Âge

- Moins de 70 ans 5/38
- 70 – 79 ans 10/38
 - 70 – 74 ans 2/10
 - 75 – 79 ans 8/10
- **80 – 89 ans** 17/38
 - 80 – 84 ans 8/17
 - 85-89 ans 9/17
- 90 – 94 ans 5/38
- Plus de 94 ans 1/38
- MOYENNE : 79.4 ans
- MEDIANE : 80 ans

Sexe

- **Femmes** 23/38
- Hommes 15/38

Lieu de vie

- **Domicile** 32/38
- Maison de retraite 4/38
- Autre 1/38

Comorbidités

- **HTA** 26
- **Pathologie psychiatrique** 10
- Insuffisance cardiaque 6
- Cirrhose éthylique 6
- BPCO 5
- Néoplasie 3
- Epilepsie 3

Troubles cognitifs ou déficience mentale 11/38

Antécédents d'hyponatrémie 9/38

Dosage de la natrémie avant hospitalisation 8/38

3.1.1.2. Caractéristiques cliniques

- Motif d'hospitalisation et symptômes cliniques de l'hyponatrémie à l'admission

Aucun patient ne présentait de symptôme unique ou isolé.

22 patients (58%) en tout présentaient des symptômes neurologiques dont 7 avaient de façon concomitante des troubles psychiatriques associés et 3 des troubles digestifs associés.

Des troubles psychiatriques étaient retrouvés chez 10 patients (26.3%) et des troubles digestifs chez 5 patients (13.1%)

11 patients présentaient une altération de l'état général. 10 étaient admis pour chute et 6 (15.8%) pour malaise.

Les autres symptômes non liés à une hyponatrémie étaient une dyspnée, une toux, et une aphasie avec un déficit moteur d'un hémicorps.

Tableau III : Caractéristiques cliniques des 38 patients

<u>Signes neurologiques</u>	22
• Confusion, désorientation	5
• Ralentissement idéo-moteur	5
• Céphalées	4
• Troubles de la marche, troubles de l'équilibre	3
• Troubles de la conscience, somnolence, coma	3
• Troubles de la mémoire	3
• Comitialité	3
• Vertiges	2
• Syndrome extra-pyramidal	2
• Tremblements	1
<u>Altération de l'état général</u>	11
<u>Chute</u>	10
<u>Signes psychiatriques</u>	10
• Troubles du comportement	4
• Troubles du sommeil	4
• Délire, hallucinations	3
• Syndrome dépressif	2
<u>Malaise</u>	6
<u>Signes digestifs</u>	5
• Nausées, vomissements	4
• Douleurs abdominales	1

3.1.1.3. Diagnostic principal retenu

9 patients (23.7%) sur les 38 ont été admis aux urgences du Mans pour des symptômes en rapport uniquement avec une hyponatrémie qui était donc le diagnostic principal retenu.

Concernant les 29 autres patients (76.3%), le diagnostic principal retenu était différent de celui d'hyponatrémie, ce dernier étant alors un diagnostic associé, satellite ou secondaire. Les diagnostics principaux responsables de l'hospitalisation des patients étaient divers : on retrouvait 5 cas d'insuffisance cardiaque, 3 syndromes anxio-dépressif, 3 hypotensions orthostatiques, 2 chutes, 2 Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, puis 1 démence, 1 hypothyroïdie, 1 hyperthyroïdie, 1 dépression psychotique, 2 infection pulmonaire, 1 épilepsie, 1 encéphalopathie, 1 intolérance aux corticoïdes, 1 découverte de diabète, 1 maladie de MENIERE, 1 maladie de HORTON, 1 dysurie sur défaut d'hydratation et 1 coxarthrose.

Tableau IV : Diagnostic principal retenu (n=38)

Hyponatrémie	9
Décompensation cardiaque sur pneumopathie	3
Syndrome anxio-dépressif	3
Hypotension orthostatique	3
Chute	2
Décompensation cardiaque sans précision	2
Infection pulmonaire	2
Accident vasculaire cérébral ischémique	2
Démence	1
Hypothyroïdie	1
Hyperthyroïdie	1
Dépression psychotique	1
Epilepsie	1
Encéphalopathie	1
Intolérance aux corticoïdes	1
Découverte de diabète	1
Maladie de Ménière	1
Maladie de Horton	1
Dysurie sur défaut d'hydratation	1
Coxarthrose	1

3.1.1.4. Profil des hyponatrémies observées

3.1.1.4.1. Valeur de la natrémie

25 patients (65.8%) avaient une natrémie comprise en 121 et 129 mmol/l dont 14 entre 126 et 129 mmol/l et 11 entre 121 et 125 mmol/l.

On retrouvait une natrémie entre 111 et 120 mmol/l chez 12 patients (31.5%) : 9 avaient une natrémie entre 116 et 120 mmol/l et 3 entre 111 et 115 mmol/l.

1 (2.6%) patient avait une natrémie égale à 109 mmol/L qui était la valeur la plus basse. La natrémie la plus haute s'élevait à 129 mmol/l.

La natrémie moyenne était égale à 122.5 mmol/l et la médiane était 123.5 mmol/l.

3.1.1.4.2. Examens complémentaires

En tout, ont été réalisés 8 tomodensitométries (TDM) cérébrales, 2 TDM thoraco abdomino pelviennes, 2 électroencéphalogrammes (EEG), 1 fibroscopie digestive et 1 ponction lombaire. Parmi les 9 patients qui avaient été hospitalisés pour des symptômes en lien uniquement avec l'hyponatrémie, on note la réalisation de 5 scanners cérébraux dont 2 justifiés par la présence d'un traumatisme crânien sous anticoagulant, et 2 EEG.

3.1.1.4.3. Etiologies

Une cause médicamenteuse était retrouvée chez 25 patients (65.8%).

4 patients avaient une potomanie expliquant l'hyponatrémie (10.5%).

Un diagnostic de Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti Diurétique (SIADH) était retenu chez 4 patients (10.5%) dont un qui était précisé comme étant idiopathique. Il s'agit du diagnostic porté pour une patiente ayant été hospitalisé deux fois.

Une hyponatrémie par inflation était diagnostiquée chez 3 patients (7.9%).

2 patients avaient une hyponatrémie par déplétion (5.3%).

3.1.1.4.4. Traitement entrepris

Concernant les hyponatrémies iatrogènes (25 cas), le traitement a été arrêté dans tous les cas, une restriction hydrique était associée pour 7 patients.

Cette restriction hydrique était également prescrite pour les 4 patients potomanes.

Concernant les cas d'hyponatrémie par inflation, un traitement par furosémide (diurétique de l'Anse) a été introduit pour 2 cas sur les 3.

1 perfusion de sérum salé intraveineux a été prescrite pour 1 cas d'hyponatrémie par déplétion parmi les 2 cas.

1 traitement par sachet de sel a été entrepris pour le cas d'hyponatrémie présentant une SIADH idiopathique.

3.1.1.4.5. Evolution

L'évolution de la natrémie a été précisée chez 26 patients et s'était normalisée pour 24 d'entre eux (92.3%).

L'évolution des symptômes était satisfaisante dans tous les cas.

On observait 2 décès et 1 transfert en réanimation.

Concernant la sortie de l'hospitalisation, 28 patients (73.7%) étaient retournés à domicile et 7 ont été transférés en convalescence.

3.1.1.4.6. Durée moyenne d'hospitalisation

La durée moyenne de séjour calculée des 38 patients était 10.5 jours, la médiane étant de 8 jours.

Les durées de séjour allaient de 1 à 29 jours.

Tableau V : Profil des hyponatrémies (n=38)

Valeurs de la natrémie en mmol/l

• 121-129	25/38(65.8%)
126-129	14/38(36.8%)
121-125	11/38(29%)
• 111-120	12/38(31.6%)
116-120	9/38(23.7%)
111-115	3/38(7.9%)
• 101-110	1/38(2.6%)
106-110	1/38
101-105	0/38

MOYENNE : 122.5 mmol/L

MEDIANE : 123.5 mmol/L

Etiologies

• Médicamenteuses	25/38(65.8%)
• Potomanie	4/38(10.5%)
• SIADH	4/38(10.5%)
• Inflation	3/38(7.9%)
• Déplétion	2/38(5.3%)

Traitement entrepris

• Arrêt d'un médicament	25 (68.4%)
• Restriction hydrique	11 (29%)
• Diurétique	2
• Sérum physiologique intra-veineux	1
• Sel oral	1

Evolution

• <u>Evolution de la natrémie précisée</u>	26/38(68.4%)
- <i>Normalisée</i>	24/26(92.3%)
- <i>Persistante</i>	2/26
• <u>Evolution des symptômes</u>	38/38(100%)
- <i>Favorable</i>	38/38(100%)
- <i>Défavorable</i>	0/38
• <u>Evolution du patient</u>	
- <u>Retour à domicile</u>	28/38(73.7%)
- <i>Convalescence</i>	7/38(18.4%)
- <i>Transfert en réanimation</i>	1/38(2.6%)
- <i>Décès</i>	2/38(5.3%)

3.1.2. Analyse des 25 cas d'hyponatrémie médicamenteuse

4 patients avaient bénéficié d'un dosage de la natrémie en ambulatoire.

3.1.2.1. *Caractéristiques épidémiologiques*

- Âge

6 patients étaient âgés entre 85 et 89 ans, 5 entre 75 et 79 ans, entre 80 et 84 ans et enfin entre 90 et 94 ans. Enfin 1 patient était âgé entre 70 et 74 ans. Il y avait 3 patients âgés de moins de 70 ans et 1 de plus de 94 ans. La moyenne d'âge était égale à 81.1 ans. La médiane était 81 ans.

- Sexe

On comptait 18 femmes et 7 hommes.

- Lieu de vie

19 patients vivaient à domicile, 4 en maison de retraite, 1 en foyer logement et 1 provenait du Centre Hospitalier Spécialisé de Psychiatrie.

- Etat des fonctions supérieures

6 patients présentaient des troubles cognitifs étiquetés et 2 un déficit mental connu.

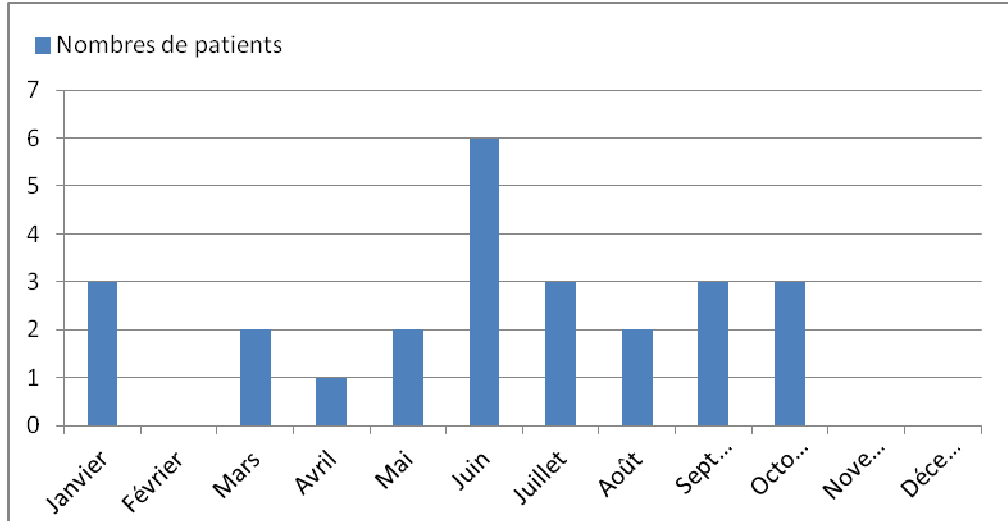
- Antécédent d'hyponatrémie

5 avaient un antécédent d'hyponatrémie dont 3 étaient d'origine médicamenteuse.

- Période d'hospitalisation lors du diagnostic d'hyponatrémie

L'hospitalisation avait lieu pendant la période estivale, c'est-à-dire durant les mois de juin juillet et août et septembre, pour 14 patients sur les 25 au total.

Figure 1 : Période saisonnière d'hospitalisation des 25 cas d'hyponatrémie médicamenteuse

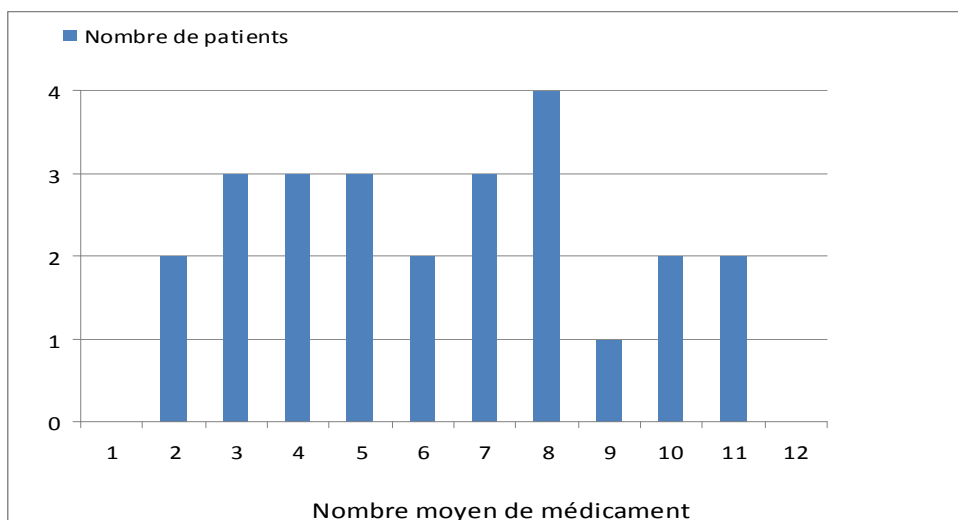


3.1.2.2. Paramètres de la iatrogénie

- Nombre de médicaments présents dans le traitement à l'arrivée du patient

Le nombre de médicaments compris dans chaque traitement à l'arrivée du patient était en moyenne de 6. Le nombre moyen minimal était 2 et maximal 11.

Figure 2: nombre de médicaments compris dans le traitement à l'arrivée du patient



- Fonction rénale sanguine

On constatait une altération de la fonction rénale chez 4 patients parmi les 25 patients avec une clairance moyenne calculée à 51.5 ml/min.

3.1.2.3. Profil des hyponatrémies

3.1.2.3.1. Valeur de la natrémie

11 patients avaient une natrémie entre 126 et 129 mmol/l, 7 entre 121 et 125 mmol/l, 5 entre 116 et 120 mmol/l, 1 entre 111 et 115 mmol/l, et 1 entre 106 et 110 mmol/l.

Aucun de ces patients n'avait une natrémie en dessous de 105 mmol/L.

La valeur de la natrémie la plus haute était 129 mmol/l et la valeur la plus basse 109 mmol/l.

La valeur moyenne de la natrémie était 123 mmol/l et la médiane était 125 mmol/L.

3.1.2.3.2. Classes médicamenteuses

On retrouvait les antihypertenseurs 18 fois, dont les diurétiques 14 fois, et les antagonistes du système rénine angiotensine 11 fois.

Parmi les diurétiques la majorité était représentée par les thiazidiques (12 fois). On retrouvait 4 fois les diurétiques épargneurs de potassium (DEP).

Parmi les antagonistes du système rénine angiotensine, on retrouvait 9 fois les antagonistes récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) et 2 fois les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Les antidépresseurs sont retrouvés 10 fois avec une prédominance (6 fois) sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

On observait également la présence de 4 inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et un antiépileptique.

Les antidépresseurs et les diurétiques représentaient dans notre étude 84,8% de la iatrogénie.

Tableau VI : Caractéristiques des 25 cas d'hyponatrémies médicamenteuses

<u>Age</u>	
• Moins de 70 ans	3/25(12%)
• 70 – 79 ans	6/25(24%)
70 – 74 ans	1/6(4%)
75 – 79 ans	5/6(20%)
• <u>80 – 89 ans</u>	<u>11/25(44%)</u>
80 – 84 ans	5/25(20%)
85 – 89 ans	6/25(24%)
• 90 – 94 ans	5/25(20%)
• Plus de 94 ans	0/25
• MOYENNE : 81.1 ans	
• MEDIANE : 81 ans	
<u>Sexe</u>	
• <u>Femmes</u>	<u>18/25(72%)</u>
• Hommes	7/25(28%)
<u>Lieu de vie au domicile ou foyer logement</u>	20/25(80%)
<u>Altérations des fonctions supérieures</u>	8/25(32%)
<u>Antécédent d'hyponatrémie</u>	5/25(20%)
<u>Période d'hospitalisation estivale</u>	14(56%)
<u>Nombre moyen de médicaments</u>	6/25(24%)
<u>Altération de la fonction rénale sanguine</u>	4/25(16%)
<u>Dosage de la natrémie avant hospitalisation</u>	4/25
<u>Valeur de la natrémie en mmol/L</u>	
• <u>121 – 129</u>	<u>18/25(72%)</u>
126 – 129	11/18(44%)
121 - 125	7/18(28%)
• 111 - 120	6/25(24%)
116 - 120	5/6(20%)
111 - 115	1/6(4%)
• 101 - 110	1/25(4%)
106 - 110	1/25(4%)
101 - 105	0/25
MOYENNE : 123 mmol/L	
MEDIANE : 125 mmol/L	
<u>Traitement responsable</u>	
• <u>Antihypertenseurs</u>	<u>18</u>
• <u>Antidépresseurs</u>	<u>10</u>
• IPP	4
• Autre = antiépileptique	1

Tableau VII Etiologies médicamenteuses des hyponatrémies : classes thérapeutiques

<u>Antihypertenseurs</u>	<u>18</u>
• <u>Diurétique</u>	<u>14</u>
<u>-Thiazidique</u>	<u>12</u>
. Seul	3
. Associé à un autre antihypertenseur	9
Antagoniste de l'angiotensine	5
Diurétique épargneur de potassium	2
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	2
<u>-Epargneur de potassium</u>	<u>4</u>
. Seul	1
. Associé à un autre antihypertenseur	3
Diurétique thiazidique	2
Diurétique de l'anse	1
• <u>Antagoniste du système rénine angiotensine</u>	<u>11</u>
<u>-Antagoniste de l'angiotensine</u>	<u>9</u>
. Seul	4
. Associé à un autre antihypertenseur (diurétique)	5
<u>-Inhibiteur de l'enzyme de conversion</u>	<u>2</u>
. Seul	1
. Associé à un autre antihypertenseur (diurétique)	1
<u>Antidépresseurs</u>	<u>10</u>
. Seul	6
. Associé à un autre médicament	4
Antihypertenseur	2
Antidépresseur	1
Antihypertenseur + IPP	1
• <u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</u>	<u>6</u>
• <u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</u>	<u>2</u>
• <u>Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine</u>	<u>1</u>
• <u>Antidépresseurs classés autres</u>	<u>1</u>
<u>Inhibiteurs de la pompe à protons</u>	<u>4</u>
. Seul	2
. Associé à un autre médicament	2
Antihypertenseurs	1
Antihypertenseur + antidépresseur	1
<u>Antiépileptique</u> (associé à un antihypertenseur)	<u>1</u>

Il existait 33 médicaments responsables des 25 cas d'hyponatrémies.

19 patients n'avaient qu'un seul médicament déclaré, parmi leur traitement usuel, comme seul responsable de l'hyponatrémie. Ensuite 4 patients avaient deux médicaments responsables et 2 patients en avaient 3

Tableau VIII : Etiologies médicamenteuses des hyponatrémies :

Association médicamenteuse	
<u>Nombre de médicaments déclarés responsables de l'hyponatrémie</u>	<u>33</u>
<u>Nombre de patients présentant une hyponatrémie iatrogène</u>	<u>25</u>
• 1 seul médicament	19
- <i>Antihypertenseur</i>	<i>11</i>
- <i>Antidépresseur</i>	<i>6</i>
- <i>Inhibiteur de la pompe à protons</i>	<i>2</i>
• 2 médicaments	<u>4</u>
- <i>Association d'antihypertenseurs</i>	<i>1</i>
- <i>Association d'antidépresseurs</i>	<i>1</i>
- <i>Antihypertenseur + inhibiteur de la pompe à protons</i>	<i>1</i>
- <i>Antihypertenseur + antiépileptique</i>	<i>1</i>
• 3 médicaments	<u>2</u>
- <i>Antihypertenseurs (2) + antidépresseur</i>	<i>1</i>
- <i>Antihypertenseur + antidépresseur + inhibiteur de la pompe à protons</i>	<i>1</i>

Les associations de médicaments étaient représentées dans la plus part des cas par une association d'antihypertenseurs.

Tableau IX : Etiologies Médicamenteuses :

Association des antihypertenseurs	
Diurétique thiazidique + ARAII	5
Diurétique thiazidique + DEP	1
Diurétique thiazidique + IEC	2
Diurétique de l'anse + DEP	1

3.2. Enquête ambulatoire

D'après les renseignements fournis par le Conseil de l'Ordre des médecins généralistes de la Sarthe, on relève 342 médecins généralistes installés, activité libérale spécifique confondue.

La région étudiée (Centre Ouest et Centre Est) comprenait en tout 280 médecins généralistes qui ont été sélectionnés pour répondre au questionnaire.

Parmi les 280 médecins contactés: 20 (7.15%) ont été exclus car étaient peu représentatifs de la population ciblée, 35 (12.5%) ont refusé de répondre au questionnaire, 20 (7.15%) médecins n'ont jamais réussi à être contactés (ligne occupée ou numéro indisponible).

205 questionnaires (73.2%) sur les 280 médecins contactés ont donc été envoyés : 60 mails, 142 courriers postaux, 3 questionnaires oraux (1 téléphonique, et 2 directement dans la cabinet du médecin généraliste). Nous avons obtenu 107 réponses sur les 205 questionnaires (52.2%).

3.2.1. Circonstances de dosage de la natrémie

Parmi ces 107 médecins généralistes, seulement 2 ont répondu que la natrémie n'était pas un paramètre biologique sanguin demandé régulièrement. Parmi les 105 médecins généralistes (98.1%) pour qui la natrémie était un paramètre biologique sanguin demandé de façon régulière, 100 (95.2%) la surveillaient en raison d'un traitement prescrit, 91 (86.6%) lors de la présence de symptômes pouvant faire évoquer une hyponatrémie, et enfin 99 (94.3%) la prescrivaient par l'intermédiaire d'un ionogramme sanguin à la recherche d'un autre désordre hydro électrolytique que l'hyponatrémie. 17 médecins avaient coché la case « autres circonstances » qui étaient : asthénie (4) période de canicule (3) systématiquement une fois par an chez la personne âgée (3) vomissements (3) diarrhée (2) troubles de la conscience (2), contexte de potomanie connue (2) diabète, désorientation de la personne âgée, signes inexplicables chez la personne âgée, céphalées, ralentissement, traitement corticoïdes, état hydratation intra cellulaire, troubles du comportement inexplicables.

Parmi les 100 médecins qui surveillaient la natrémie en rapport avec un traitement : 60 (60%) prescrivaient de façon systématique, 24 (24%) avant l'introduction d'un traitement à risque d'hyponatrémie, 42 (42%) après, et enfin 22 (22%) avant et après.

41 (41%) la surveillaient avant l'introduction d'un traitement à risque. 76 (76%) surveillaient la natrémie après l'introduction d'un traitement à risque et donc 42 (42%) le faisaient de façon systématique.

Les traitements concernés pour la surveillance de la natrémie, étaient les diurétiques, les antidépresseurs, les associations de traitements. Sur les 100 patients qui dosaient la natrémie en rapport avec un traitement, tous la dosaient la natrémie quand il s'agissait de diurétiques et 48 (48%) le faisaient lorsqu'il s'agissait d'antidépresseurs. Par conséquent 48 médecins dosaient la natrémie dans les deux cas. 63 (63%) médecins dosaient la natrémie également lorsqu'il s'agissait d'associations médicamenteuses ces dernières n'étant pas précisées dans le questionnaire. 1 médecin a coché la case « autre », en précisant « antiépileptique », et 8 médecins ont coché la case « autre » sans préciser pour quelles classes médicamenteuses ils surveillaient la natrémie.

3.2.2. Confrontation à l'hyponatrémie

103 médecins sur les 107 (96.3%) ont été confrontés à une hyponatrémie : 36 (35%) estimaient que l'évènement s'était produit moins d'une dizaine de fois, 41 (39.8%) entre une dizaine et une vingtaine de fois et 26 (25.2%) plus d'une vingtaine de fois.

Parmi les étiologies que ces 103 médecins ont rencontrées, on retrouvait la iatrogénie 92 fois (89.3%), l'hyponatrémie par inflation 60 fois (58.2%), l'hyponatrémie de déplétion 32 fois (31%), les SIADH 15 fois (14.5%) l'insuffisance surrénalienne 23 fois (22.3%), la potomanie 28 fois (27.2%) et une cause inconnue était exprimée 22 fois (21.3%). 10 patients (9.7%) répondaient ne plus savoir ou se souvenir de la cause.

La cause considérée par 70 médecins généralistes comme la plus fréquemment retenue était la iatrogénie (68%) 5 médecins (4.8%) ont répondu que la cause la plus retenue était une hyponatrémie par déplétion et 3 (2.9%) par dilution.

3.2.3. Prise en charge de l'hyponatrémie

Lorsque ces 103 médecins généralistes ont été confrontés à une hyponatrémie, une prise en charge ambulatoire était entreprise par 90 (87.3%) d'entre eux, et hospitalière par 74 (71.8%) médecins. Donc 13 médecins n'auraient pas fait hospitaliser leur(s) patient(s) présentant une hyponatrémie. 55 médecins répondent avoir eu recours aux deux modes de prise en charge.

Quand les médecins déclaraient avoir fait hospitaliser leur(s) patient(s) dans un contexte d'hyponatrémie, 30 (40.5%) justifiaient cette attitude par la persistance d'une hyponatrémie donc non corrigée malgré un traitement entrepris quel qu'il soit, 31 (41.9%) répondaient que l'hospitalisation était motivée par une hyponatrémie profonde, 36 (48.6%) par une hyponatrémie symptomatique rendant le maintien dans le lieu de vie impossible, et 30 (40.5%) en raison d'un

autre problème concomitant qui justifiait une hospitalisation.

Concernant l'hospitalisation motivée par la présence d'une hyponatrémie profonde, 3 médecins ont répondu que la natrémie était située entre 100 et 105 mmol/l, 5 entre 106 et 110 mmol/l, 11 entre 111 et 115 mmol/l, 14 entre 116 et 120 mmol/l et enfin 6 entre 121 et 125 mmol/l.

Tableau X : Analyse des réponses aux 107 questionnaires

<u>Surveillance régulière de la natrémie</u>	105 (98.1%)
✓ <i>En lien avec un traitement</i>	100 (95.2%)
. Après	76 (76%)
. Systématiquement	60 (60%)
. Après systématiquement	42 (42%)
. Avant systématiquement	24 (24%)
. Avant et après systématiquement	22 (22%)
- diurétique	<u>100 (100%)</u>
- Antidépresseur	<u>48 (48%)</u>
- Diurétique et antidépresseur	<u>48 (48%)</u>
- Association de traitement	63 (63%)
✓ <i>Dosage de la natrémie lors de symptômes faisant suspecter une hyponatrémie</i>	91 (86.6%)
✓ <i>Dosage de la natrémie lors de la prescription d'un ionogramme pour contrôler un autre paramètre</i>	99 (94.3%)
<u>Confrontés à une hyponatrémie</u>	103 (96.3%)
. Moins d'une dizaine de fois	36 (35%)
. Entre une dizaine et une vingtaine de fois	41 (39.8%)
. Plus d'une vingtaine de fois	26 (25.2%)
<u>Etiologies:</u>	<u>- Iatrogénie</u>
- Inflation	60 (58.2%)
- Déplétion	32 (31%)
- Potomanie	28 (27.2%)
- Insuffisance surrénalienne	23 (22.3%)
- SIADH	15 (14.5%)
- Inconnue	22 (21.3%)
- Ne sait plus	10 (9.7%)
<u>Prise en charge</u>	ambulatoire
	90 (87.3%)
	hospitalière
	74 (71.8%)
<u>Motif d'hospitalisation</u>	
Hyponatrémie persistante non corrigée	30 (40.5%)
Hyponatrémie profonde	31 (41.9%)
- 100 – 105 mmol/l	3 (9.7%)
- 106 – 110 mmol/l	5 (16.1%)
- 111 – 115 mmol/l	11 (35.4%)
- 116 – 120 mmol/l	14 (45.1%)
- 121 – 125 mmol/l	6 (19.3%)
<u>Hyponatrémie symptomatique</u>	<u>36 (48.6%)</u>
Autre problème médical justifiant une hospitalisation	30 (40.5%)

4. DISCUSSION

4.1. Enquête hospitalière

4.1.1. Population incluse

4.1.1.1. *Caractéristiques épidémiologiques*

Durant la période du 1er décembre 2011 au 31 décembre 2012, la prévalence des hyponatrémies inférieures à 130 mmol/L ambulatoires hospitalisées dans le service de médecine polyvalente du Centre Hospitalier du Mans était de 3.6%. Ce chiffre est inférieur à ceux retrouvés dans les différentes études de la littérature : l'effectif de patients inclus en général est beaucoup plus élevé et il existe peu d'études concernant les hyponatrémies ambulatoires [2,6,8,9].

On constate une population d'âge moyen proche de 80 ans, à prédominance féminine. Des études ont rapporté une population âgée entre 70 et 75 ans dans les cas d'hyponatrémies [4,5,6]. En revanche une prédominance masculine est décrite dans deux études : l'une concernait uniquement des patients hospitalisés en réanimation [7], l'autre était réalisée un jour donné [4].

84.2% des patients venaient de leur domicile. Ce pourcentage est superposable à celui retrouvé dans une étude exposant le profil des patients hospitalisés pour hyponatrémie sévère sur 4 ans [5]. Une hyponatrémie peut être dépistée, contrôlée et prise en charge corrigée plus aisément dans les institutions médicalisées et ce par la présence d'un personnel paramédical sur place.

Concernant les comorbidités, elles étaient représentées pour la majorité des cas par les antécédents d'HTA (68.4%) et les pathologies psychiatriques (26.3%). Dans la littérature, d'une façon générale, les pathologies cardio-vasculaire notamment l'HTA et l'insuffisance cardiaque apparaissent au premier plan mais avec les néoplasies, et l'insuffisance hépatique dans le cadre des cirrhoses [6,7,8,23]. Les pathologies sous jacentes jouent un rôle d'influence dans la survenue d'hyponatrémie et sur les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces hyponatrémies. La décompensation d'une pathologie sous jacente peut entraîner une hyponatrémie. Précisons également que le terrain est souvent poly-pathologique.

Les troubles cognitifs étiquetés étaient présents chez 28.9%, soit environ un quart des patients inclus. L'étude franco-britannique sur le profil des hyponatrémies retrouve 2.3% de patients ayant une altération des fonctions supérieures [5]. Il est difficile de savoir si les troubles des fonctions supérieures influencent le risque de survenue d'une hyponatrémie. Toutefois plusieurs conditions dont l'hyponatrémie peuvent aggraver les troubles cognitifs sous jacents [24] : elle peut exacerber une démence, elle peut également être un facteur de confusion : la symptomatologie d'une démence décompensée et d'une hyponatrémie sont proches d'un point de vue neuro-psychiatrique (agitation, confusion, désorientation, apathie...). Cela pourrait sous estimer le diagnostic d'hyponatrémie, la symptomatologie étant attribuée à la pathologie démentielle plutôt qu'au désordre hydro-électrolytique.

4.1.1.2. *Caractéristiques cliniques et diagnostic principal retenu*

L'hyponatrémie ambulatoire était responsable de l'hospitalisation de près de un quart des patients (23.7%). Pour les cas où l'hyponatrémie était satellite, elle a pu jouer un rôle favorisant l'hospitalisation. Une étude rapporte des pourcentages presque superposables avec ces données [6].

Sur l'ensemble des cas d'hyponatrémie observés, on retrouvait au premier plan les symptômes neurologiques (58%), suivis l'altération de l'état général, les chutes, les symptômes psychiatriques, les malaises et enfin les symptômes digestifs. Une hyponatrémie sévère ne se traduit pas uniquement par une symptomatologie neurologique, mais c'est la plus fréquemment rencontrée (confer Annexe 2) d'autant plus qu'elle est profonde [5,9].

Quelques études portent sur les hyponatrémies sévères donc inférieures à 120 mmol/L [23] ou bien sur les cas de réanimation [7], incluant des patients présentant des critères cliniques et biologiques de gravité. Cependant on retrouve une symptomatologie neurologique largement prédominante suivie d'une symptomatologie digestive, puis l'altération de l'état général et les chutes viennent au second plan avec les signes psychiatriques [4,8,14].

D'autres observations de la littérature exposent un symptôme en particulier révélant une hyponatrémie ou encore une maladie sous jacente : trouble de la marche secondaire à une hyponatrémie iatrogène à la prégabaline [25], contractures musculaires secondaires à une hyponatrémie sur insuffisance surrénalienne [26], céphalées dans un contexte d'hyponatrémie ou l'axe hormonal avait été étudié révélant un adénome hypophysaire [27].

Parfois le diagnostic principal retenu s'avérait être un symptôme de l'hyponatrémie : anxiété et dépression ; un syndrome anxio dépressif a été diagnostiqué 3 fois. Les motifs d'hospitalisation étaient altération de l'état général, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, douleurs diffuses et manque de force. Ces symptômes peuvent également être le témoin d'une hyponatrémie. Ensuite concernant les patients admis pour chute, parmi les diagnostics évoqués en dehors de ceux de l'hyponatrémie on retrouvait 2 cas d'hypotension orthostatique et 2 chutes. Ces données soulèvent une autre question : l'abaissement de la natrémie n'a-t-elle pas pu influencer sur le mécanisme de la chute, en provoquant une fragilité physique passée inaperçue chez la personne âgée prétendant avoir fait une chute mécanique, d'autant plus qu'un de ces 4 cas présentait une hyponatrémie sévère. Enfin, à défaut de ne pas connaître le raisonnement physiopathologique et médical permettant le diagnostic d'hyponatrémie, on pourrait penser que certains symptômes sont liés à l'hyponatrémie et au diagnostic principal retenu.

4.1.1.3. Profil de l'hyponatrémie

4.1.1.3.1. Valeur de la natrémie

Il existe une relation inverse entre la profondeur de l'hyponatrémie et la fréquence des cas observés. Les hyponatrémies sévères sont moins fréquentes que les hyponatrémies modérées comme le démontrent certaines études [4-9].

4.1.1.3.2. Etiologies

Concernant les étiologies, la cause médicamenteuse est la plus fréquente : l'hyponatrémie iatrogène représentait 65.7% des cas, puis étaient diagnostiqués pour les 13 cas restants (34.3%) 4 cas de potomanie, 4 hyponatrémies par SIADH, 3 cas d'hyponatrémies par inflation et 2 hyponatrémies de déplétion. Quelques travaux citent la iatrogénie comme la cause la plus fréquemment retrouvée dans les hyponatrémies [3,4,5,14,18].

Concernant les cas de SIADH, 1 était d'origine idiopathique et 3 d'origine infectieuse. Dans la littérature le syndrome de SIADH est parfois décrit comme un diagnostic d'exclusion [3,28]. Plusieurs causes sont identifiées et on constate dans quelques observations de la littérature que l'hyponatrémie par SIADH semble être l'occasion de découvrir une maladie ou pathologie particulière sous jacente [2,27,29,30] : l'hyponatrémie prend alors la place d'une manifestation clinique associée plutôt que celle d'un diagnostic.

De plus soulignons que le nombre de cas de SIADH d'un point de vue diagnostique dans notre étude est probablement sous estimé. En effet on constate qu'un certain nombre de cas d'hyponatrémie médicamenteuse secondaire aux antidépresseurs n'a pas été rapporté à un mécanisme de SIADH, c'est pourtant l'explication physiopathologique (confer Annexe.3). De plus les causes de SIADH sont nombreuses (confer Annexe 4) [2,3,22,31]

Une étiologie inconnue est également retrouvée dans la littérature, le pourcentage non négligeable, variant de 6 à 20% [4,6,18].

4.1.1.3.3. Traitement

Effectivement l'étiologie de l'hyponatrémie est parfois longuement cherchée mais d'une façon générale sa prise en charge thérapeutique est entreprise dès sa découverte. Lorsqu'un médicament est suspecté être responsable d'une hyponatrémie car son effet secondaire est connu, le traitement consiste en son arrêt ce qui est le cas pour 65.7% des cas dans notre étude. Puis une restriction hydrique était également entreprise (29%), et ce dans certains cas d'hyponatrémies médicamenteuses. Les chiffres sont variables en fonction des études [4,7,23]. Les autres traitements restaient dépendants de l'étiologie évoquée initialement.

4.1.1.3.4. Evolution et durée moyenne d'hospitalisation

Concernant l'évolution, les symptômes disparaissaient chez 36 patients (94.7%) sachant que 2 patients sont décédés et 1 patient a été transféré en réanimation ; l'évolution de leurs symptômes d'hyponatrémie n'était pas précisée dans les courriers. On ne peut pas conclure quant à l'implication de l'hyponatrémie dans le décès ou le transfert en réanimation par manque de données dans le courrier. La surveillance de la natrémie après prise en charge était réalisée chez 26 sur 38 cas. 2 valeurs de natrémie restaient en dessous du seuil de définition fixé dans notre étude mais de façon modérée.

28 patients ont regagné leur lieu de vie habituel et 7 ont nécessité une convalescence : on peut suspecter une fragilité de la personne âgée déstabilisée par l'hospitalisation. L'existence de symptômes graves ou la décompensation de pathologies associées expliquent très certainement cette orientation en soins de suite.

D'un point de vue pronostique, l'évolution dans notre étude était dans l'ensemble plutôt favorable et la notion de pronostic défavorable ou engagé n'était pas citée dans un contexte d'hyponatrémie pour les patients transférés ou décédés.



Cependant le pronostic peut avoir été influencé par une pathologie sous jacente décompensée ou bien la gravité d'un des diagnostics associés. De plus, la durée du séjour peut dépendre de la profondeur de la natrémie si son délai de survenue impose une correction lente.

Beaucoup d'auteurs ont noté l'existence d'un mauvais pronostic chez les patients présentant une hyponatrémie, la signification de celle-ci reste discutée [2,4,12]. S-L. Bennani et al. ont montré dans leur étude de cas hospitalisés dans un service de réanimation que la sévérité d'une hyponatrémie était un facteur pronostique indépendant de la mortalité [7]. 2 études mettent en évidence des relations significatives entre la concentration plasmatique de plusieurs paramètres biochimiques notamment la natrémie à l'admission et le pronostic à court terme évalué par la mortalité globale ou la durée du séjour hospitalier des patients hospitalisés : A. Kettaneh et al. précisent que l'hyponatrémie pourrait représenter un marqueur de sévérité de la maladie et donc jouerait un rôle pronostique à court terme, notamment dans des populations spécifiques (patients ayant une insuffisance cardiaque ou une cirrhose) [11] ; le risque de mortalité augmenterait avec la sévérité de l'hyponatrémie [32]. La mortalité ou le pronostic sont également influencés par la rapidité de correction de l'hyponatrémie comme en témoigne la survenue d'une myélinolyse centro pontine qui a fait l'objet de plusieurs études [1,8,14]. Aucun cas n'a été observé dans notre étude.

4.1.2. Cas d'hyponatrémie iatrogène

7 patients sur les 25 cas d'hyponatrémies médicamenteuses ont été hospitalisés pour des symptômes uniquement en rapport avec l'hyponatrémie. Le centre régional de pharmacovigilance de Saint Etienne décrit 49 notifications d'hyponatrémies médicamenteuses entre 2003 et 2009 sur une série de 54 cas [18].

Plusieurs facteurs augmentent le risque iatrogénique chez le sujet âgé, population concernée dans notre étude. On distingue parmi ces facteurs : ceux liés au sujet (modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au grand âge, la démence, l'insuffisance rénale, dénutrition), ceux liés au traitement, sans oublier ceux liés au rôle des évènements intercurrents aigus [33].

4.1.2.1. *Caractéristiques épidémiologiques*

Dans notre étude, on retrouve un âge moyen de 81.1 ans pour une médiane

calculée à 81 ans. La tranche d'âge la plus représentée était située entre 80 et 89 ans. La population féminine était prédominante. La majorité des patients vivait à domicile (19/25). L'institutionnalisation permet certainement une meilleure observance du traitement, celui-ci étant délivré par l'infirmière. 8 patients sur 25 présentaient une altération des fonctions supérieures. Les troubles cognitifs sous jacents majorent le risque d'effets indésirables médicamenteux [33,34].

Enfin parmi ces 25 cas d'hyponatrémie médicamenteuse, 4 patients avaient un antécédent d'hyponatrémie. Les causes de ces hyponatrémies n'étaient pas toutes précisées. Un antécédent d'hyponatrémie implique une surveillance rapprochée de la natrémie en cas de traitements multiples.

Les conditions climatiques environnantes sont un facteur non négligeable de déséquilibre de la natrémie et expliquent certainement le pic d'hyponatrémie retrouvé dans notre étude lors de la période estivale. La soif est stimulée, un apport excessif en eau et insuffisant en sel peut alors se voir pour une ingestion d'eau finalement modérée pour la personne âgée et donc représenter un facteur de risque d'hyponatrémie induite par les médicaments [3].

4.1.2.2. *Paramètres de la iatrogénie*

Le nombre moyen de médicaments prescrits au patient à son arrivée était 6. Une association de médicaments était présente chez 8 patients. La polymédication augmente le risque iatrogène, et diminue l'observance des traitements ; l'incidence des effets indésirables est directement proportionnelle au nombre de médicaments consommés [35].

Seulement 4 patients sur 25 avaient une altération de la fonction rénale sanguine. Mais d'après les données de la littérature et certaines études, le risque d'hyponatrémie médicamenteuse augmente par la présence de certains facteurs comme l'âge, la prise concomitante de molécules susceptibles d'entraîner une hyponatrémie [36,37,38], mais également le vieillissement naturel de la fonction rénale [14,37]. Ce dernier facteur n'était pas retrouvé dans notre étude. La description de ces données se rapporte le plus souvent aux diurétiques et aux antidépresseurs. D'autres auteurs ont avancé comme facteurs favorisant la dénutrition la déshydratation et le faible poids [3,33,39,40].

4.1.2.3. Valeurs de la natrémie

La iatrogénie n'influençait en aucun cas la valeur de la natrémie et notamment sa profondeur ou sévérité puisqu'il existait encore dans notre analyse une relation inverse entre la profondeur et la fréquence de l'hyponatrémie.

4.1.2.4. Classes médicamenteuses

Les antihypertenseurs représentaient la classe médicamenteuse la plus fréquemment retrouvée (18 fois sur 33) dans les causes d'hyponatrémie observées dans notre étude: les diurétiques comprenant les thiazidiques en nombre plus important que les DEP, suivis de très près par les antagonistes du système rénine angiotensine comprenant les ARAII et les IEC. Dans la littérature, les thiazidiques sont les plus fréquemment incriminés dans l'hyponatrémie [5,9]. Ils empêchent l'excrétion de l'eau libre, le contenu en eau est alors augmenté soit par sécrétion de l'hormone anti diurétique soit par stimulation de prise de l'eau [9,35], d'où notre intérêt à préciser les conditions atmosphériques qui peuvent influencer l'intensité d'hydratation et modifier la natrémie [41]. Une diminution de la filtration glomérulaire est également incriminée [9]. Les hyponatrémies associées aux thiazidiques se retrouvent surtout chez des femmes âgées, de par leur plus petite taille en moyenne qui permet, à des petites variations de l'eau corporelle et des électrolytes, d'entraîner d'importantes variations de la natrémie [9]. Enfin on remarque que les antihypertenseurs étaient plus fréquemment responsables de la survenue d'une hyponatrémie lorsqu'ils étaient associés entre eux.

Concernant les antidépresseurs, ils étaient au second plan pour expliquer les hyponatrémies médicamenteuses. On les retrouve dans les causes de SIADH intervenant dans les mécanismes de dilution de l'hyponatrémie. Etaient imputés par ordre de fréquence dans notre étude les ISRS, les IRSNA puis les INSRMa et les antidépresseurs classés autres. Il existait également des associations antidépresseur avec antihypertenseur. Les études concernant l'hyponatrémie secondaire aux antidépresseurs portent le plus souvent sur les IRS [18,36,37,39,42]. L'implication de facteurs favorisants est également décrite par certains auteurs : l'âge, la co-prescription [36,37], l'altération physiologique de la fonction rénale sanguine [37,39], mais également le faible poids [36,39]. Ces différents facteurs favorisants peuvent être considérés comme dépendants.

Les diurétiques et les antidépresseurs sont souvent évoqués dans la littérature comme les classes médicamenteuses les plus iatrogènes [43,44].

Ensuite les IPP occupaient la troisième place en terme de fréquence pour expliquer les hyponatrémies iatrogènes de notre étude, seuls ou associés à un antihypertenseur ou antidépresseur. 2 études décrivent plusieurs observations de cas d'hyponatrémies secondaires aux IPP [45,46], précisant que la responsabilité fréquente mérite d'être soulignée.

Enfin 1 cas d'hyponatrémie secondaire à un antiépileptique (acide valproïque) a été observé. Dans la littérature on retrouve une étude sur les différents effets indésirables des antiépileptiques: l'hyponatrémie était décrite pour l'oxacarbamazépine [47]. Il a été également décrit un trouble psychiatrique secondaire à une hyponatrémie causée par un antiépileptique, la carbamazépine, associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. [38].

Une étude portant sur les causes médicamenteuses avait retrouvé le même ordre de fréquence illustré par les antihypertenseurs puis les antidépresseurs et enfin les IPP et antiépileptique [18].

P. Pottier et al. démontrent dans leur étude que les causes iatrogènes sont largement prépondérantes. [4]. La cause médicamenteuse de l'hyponatrémie peut être expliquée par plusieurs mécanismes: elles sont prépondérantes par déplétion liée à une fuite sodée (lors de l'utilisation de diurétiques) ou par dilution c'est-à-dire défaut d'élimination de l'eau libre induite par SIADH (lors de l'utilisation d'antidépresseurs, IPP, ou bien encore lors de « l'intoxication à l'eau) [4].

Quelques cas isolés d'hyponatrémie médicamenteuse ont été observés, mettant en cause des médicaments dont l'effet n'était pas forcément connu ou peu [48,49,50]. En effet les causes médicamenteuses par SIADH sont nombreuses, les antidépresseurs étant le plus souvent imputés (confer Annexe 4).

Un moyen de confirmer la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une hyponatrémie est de constater non seulement la normalisation de la natrémie au décours de l'arrêt du médicament mais également l'absence de récurrence d'hyponatrémie à moyen et long terme. L'arrêt du médicament et la restriction hydrique sont également des tests thérapeutiques. En cas d'évolution favorable, les explorations complémentaires devraient être limitées. La poursuite de la surveillance de la natrémie permettrait de dépister une récurrence de l'hyponatrémie incitant alors à

compléter le bilan. Cette situation est retrouvée dans quelques observations de la littérature précédemment citées [48,49,50].

4.2. Limites de l'étude

4.2.1. Enquête hospitalière :

L'hétérogénéité des chiffres est due à plusieurs facteurs : le type de l'hyponatrémie étudié, la diversité de l'origine de recrutement des services, le nombre et l'âge des patients, le profil des pathologies de base pour les malades, le seuil de définition de l'hyponatrémie, et d'une façon plus générale la variabilité de la méthodologie employée. Il peut être alors difficile de comparer nos résultats avec ceux des différentes études rapportées dans la littérature.

Par ailleurs, ce travail appelle des commentaires méthodologiques mettant en évidence certains biais de l'étude.

Tout d'abord la période d'étude est plus courte que dans certaines études, le recrutement des patients a été limité pour des raisons organisationnelles à un seul service de médecine polyvalente, induisant un biais de sélection. La puissance de l'étude est alors plus faible et ce d'autant plus que le seuil de la natrémie était fixé à 130 mmol/L. On peut également constater l'absence de représentation exhaustive de la population étudiée par exclusion des patients nécessitant une prise en charge réanimatoire ou post opératoire par exemple.

Ensuite des médecins différents ont pris en charge les patients et ont rédigé les comptes- rendu d'hospitalisation. Les données recueillies à partir du dossier médical peuvent être incomplètes ou entachées d'un défaut de précision pour ce qui est de la détermination d'un antécédent, d'un symptôme, d'un raisonnement ou d'un avis. Par exemple des antécédents peuvent parfois être moins bien documentés que d'autres. Puis l'interprétation de certains cas cliniques ou bien la démarche diagnostique sont dépendantes de chaque clinicien. Les symptômes décrits comme ceux de l'hyponatrémie ont pu être confondus avec la symptomatologie des autres diagnostics principaux retenus cités dans le courrier d'hospitalisation.

De plus, il existe un biais d'analyse marqué par un défaut d'appropriation des mécanismes et étiologies de l'hyponatrémie : en pratique sont évoquées les causes iatrogènes, les hyponatrémies par inflation, de déplétion et par SIADH, alors qu'en théorie la cause médicamenteuse peut faire intervenir ces deux derniers mécanismes en fonction du contexte. Le nombre de cas d'hyponatrémie par dilution, voire même par SIADH peut être sous estimé.

La détermination de l'étiologie d'une hyponatrémie est en effet dépendante des mécanismes physiopathologiques mis en jeu qui font alors intervenir plusieurs paramètres tels l'osmolarité sanguine et urinaire, la protidémie, la glycémie, la natriurèse, l'uricémie, la créatinine. Il s'agit d'une des bases du raisonnement du praticien qui peut l'orienter vers une étiologie spécifique, qui n'est pas précisée dans notre étude.

Enfin certaines discordances avec les données de la littérature peuvent être attribuées à l'absence de tests statistiques, ainsi qu'au manque de puissance et de significativité.

4.2.2. Enquête ambulatoire

L'objectif était d'étudier les habitudes de surveillance biologique des médecins généralistes et notamment leurs habitudes de dosage de la natrémie, ainsi que les circonstances de sa prescription. Cette enquête permet également d'exposer les causes de l'hyponatrémie les plus fréquemment retrouvées, et les difficultés rencontrées dans la prise en charge ambulatoire de l'hyponatrémie d'une façon générale. Enfin ce questionnaire peut aider à rendre compte de l'impact épidémiologique que peut avoir une hyponatrémie.

Cette enquête n'est pas dénuée de biais. Il n'y a pas eu de pré enquête auprès de médecins généralistes test pour améliorer la formulation des questions et rendre certaines propositions plus précises.

L'obtention d'une majorité de réponses étant souhaitée, un temps de réponse long devait être évité dans la mesure du possible, ce qui a pu contribuer à la diminution des précisions. Néanmoins seulement la moitié des médecins ayant accepté initialement ont répondu au questionnaire.

La fréquence de l'hyponatrémie à laquelle chaque médecin généraliste aurait été confrontée reste approximative et peu précise. En effet, il n'était pas, bien entendu, demandé au médecin de consulter chaque dossier de ses patients ce qui implique dans notre étude un biais de mémorisation. De plus la période de confrontation ou bien encore l'âge du médecin n'étaient pas précisés. La fréquence des confrontations à l'hyponatrémie peut être variable en un jeune médecin installé et un médecin expérimenté, que la surveillance soit effectuée ou non.

Concernant les étiologies elles ont été proposées de la même façon qu'elles avaient été répertoriées pour l'étude de cas hospitalisés.

Aucune enquête ambulatoire auprès de médecins généralistes sur les hyponatrémies n'a été retrouvée dans la littérature.

4.3. Bénéfices de l'étude

Cette étude met en évidence un nombre de cas non négligeable d'hyponatrémie auxquels le médecin généraliste est très souvent confronté, la cause iatrogène étant de loin la plus fréquente. Les diurétiques sont les plus fréquemment déclarés comme responsables et l'hyponatrémie qu'ils peuvent induire est très bien connue des médecins généralistes. En revanche, la surveillance effectuée le plus souvent après l'introduction d'un traitement n'est pas toujours constatée quand il s'agit d'un traitement antidépresseur, et elle n'est pas systématique quelque soit le traitement.

De plus le nadir de la natrémie peut être un facteur prédictif de la survenue de l'hyponatrémie. Cela incite donc à être prudent quant à la prescription d'un traitement antidépresseur ou diurétique et un contrôle de la natrémie avant son introduction peut être utile et informatif. Enfin la co-prescription et l'ordonnance doivent être régulièrement réévaluées chez la personne âgée.

Les difficultés rencontrées par les médecins généralistes lorsqu'ils sont confrontés à une hyponatrémie peuvent être multiples et nécessitent parfois une hospitalisation. La prise en charge thérapeutique initiale d'une hyponatrémie médicamenteuse reste simple n'impliquant pas de support ou matériel technique particulier. Si celle-ci n'est pas dépistée à temps ou que son aggravation n'est pas prévenue, elle peut devenir profonde et symptomatique obligeant l'hospitalisation. Les hyponatrémies profondes peuvent nécessiter une correction progressive. Elles sont le plus souvent associées à une symptomatologie bruyante notamment neurologiques qui peut être mal tolérée et entraîner alors un problème de maintien au domicile. Enfin lorsque l'hyponatrémie est un diagnostic associé, l'hospitalisation est parfois nécessaire pour la prise en charge de tares décompensées à l'occasion de cette hyponatrémie.

Dans la mesure où une hyponatrémie médicamenteuse peut être évitée, une hospitalisation peut l'être également et ceci est intéressant en terme de coût, de pronostic et de santé publique. Rappelons que 5 patients, parmi les 9 qui présentaient une hyponatrémie iatrogène dans notre étude, ont bénéficié dès leur admission d'une TDM et/ou d'un EEG dans le but d'expliquer leur symptomatologie initiale. Le dosage régulier systématique ambulatoire de la natrémie non

seulement après l'introduction d'un traitement diurétique mais également après l'introduction d'un traitement antidépresseur pourrait permettre un dépistage plus précoce d'une hyponatrémie et prévenir son aggravation en anticipant sa prise en charge. Si une hospitalisation s'imposait, la surveillance de la natrémie et éventuellement l'initiation de la prise en charge d'une hyponatrémie pourraient permettre peut être de diminuer le temps d'hospitalisation après l'admission aux urgences.

Ce dosage est d'autant plus justifié qu'il s'agit de personnes âgées, polymédiquées et polypathologiques. La polypathologie entraîne une polymédication. Il faut porter une attention particulière aux pathologies cardio-vasculaires comme l'HTA et l'insuffisance cardiaque, une pathologie psychiatrique comme la dépression ou la psychose, sans oublier les patients cirrhotiques. Même si leur fréquence reste moindre, la responsabilité des IPP et des antiépileptiques ou bien encore les antalgiques et d'autres molécules comme certains antalgiques pallier II ou les benzodiazépines méritent une attention particulière et ne doivent pas être omise. L'effet est moins connu mais possible et ces classes médicamenteuses doivent être évoquées lors de l'absence d'autre étiologie évidente.

Par ailleurs ces traitements sont le plus souvent prescrits par les médecins généralistes mais aussi par les médecins spécialistes hospitaliers lors d'une consultation de contrôle ou bien d'une hospitalisation

En terme de faisabilité, surveiller la natrémie est possible, mais la réalisation d'examens complémentaires associés intervenant dans le raisonnement physiopathologique s'appliquant devant une hyponatrémie est plus compromise : les bicarbonates, la protidémie, la glycémie, les triglycérides, l'osmolarité sanguine restent une prescription simple à condition de bien préciser leur dosage sur une ordonnance. Les analyses urinaires peuvent être plus fastidieuses. Mais on peut envisager cette prise de sang complémentaire en deuxième intention, en cas d'hyponatrémie persistante malgré l'arrêt d'un traitement potentiellement responsable que l'on recommanderait en priorité lors de la survenue d'une hyponatrémie ambulatoire. Cette attitude peut paraître discordante avec certains outils de prise en charge d'une hyponatrémie retrouvés dans la littérature mais il semble évident qu'une prise en charge hospitalière sera différente d'une prise en charge ambulatoire.

De plus le dosage de la natrémie une fois prescrite, le médecin généraliste doit rester attentif au résultat ; il ne faudrait alors pas que cette surveillance soit trop rapprochée ou intensive.

En terme d'acceptabilité une prise de sang régulière hebdomadaire pourrait paraître délicate à l'heure actuelle. Mais une prise de sang est peut être moins contraignante qu'une hospitalisation si elle permet de l'éviter, car l'hyponatrémie peut conduire à une hospitalisation si elle n'est pas dépistée à temps.

Cependant là encore l'objectif est de rappeler l'intérêt de surveiller de façon systématique un patient âgé sous diurétique mais également sous antidépresseur pendant une période donnée, avec une fréquence modulable en fonction de la situation, de ses antécédents et traitements, du mode de vie, du nadir de la natrémie et éventuellement de la période saisonnière. De plus une hyponatrémie chez la personne âgée prenant un traitement diurétique et/ou antidépresseur doit être évoquée devant des signes neurologiques psychiatriques ou digestifs associés à un examen somatique ne retrouvant pas de point d'appel pour une étiologie organique pure.

Concernant les autres causes d'hyponatrémies, leurs diagnostics sont moins évidents. Il existe également des signes cliniques orientant l'étiologie. L'hyponatrémie est parfois un problème complexe ou long à résoudre pour le praticien. Elle peut être le signe d'une maladie sous jacente. Une comorbidité peut participer à l'évolution pronostique d'une hyponatrémie mais celle-ci peut être également un marqueur de sévérité de la maladie sous jacente.

5. CONCLUSION

L'hyponatrémie devient un problème de santé publique dès lors qu'elle est iatrogène. Le dépistage précoce de l'hyponatrémie peut permettre d'anticiper sa prise en charge, de prévenir son aggravation, dans le but de réduire le nombre d'hospitalisation et leur durée. Il est alors licite de prescrire un dosage régulier systématique de la natrémie en ambulatoire dans le cadre de l'introduction de traitements médicamenteux spécifiques tels les diurétiques thiazidiques, les ARAII et les antidépresseurs et également de leur surveillance. La fréquence de ce dosage est à déterminer en fonction du reste du traitement du patient, de ses antécédents, son mode de vie et éventuellement de la période saisonnière, sa fonction rénale et son état cognitif. Une étude sur le délai d'apparition de l'hyponatrémie après l'introduction de traitement diurétique ou antidépresseur donnerait une petite idée quant aux fréquences et intensité de surveillance de la natrémie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Adrogué HJ and Madias NE. *The challenge of Hyponatremia*. J Am Soc Nephrol 2012; 23(7) : p. 1140-48.
- [2] Frouget T. *Syndrome d'antidiurèse inappropriée*. La Revue de Médecine Interne 2012 ; 33(10) : p.556-66.
- [3] Passeron A, Dupeux S et Blanchard A. *Hyponatrémie : de la physiopathologie à la pratique*. La Revue de Médecine Interne 2010 ; 31(4) : p. 277-86.
- [4] Pottier P, Agard C, Trewick D, et al. *Prévalence et description des hyponatrémies dans les services de médecine interne de l'Ouest de la France*. La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(4) : p. 206-12.
- [5] Société Nationale Française de Médecine Interne. Congrès (68,2013, Saint-Malo). *Profil des hyponatrémies rencontrées dans un service de médecine interne étude menée entre 2007 et 2011*. La Revue de Médecine Interne 2013 ; 34(Suppl 2) : p. A175-76.
- [6] Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, et al. *Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality*. European Journal of Internal Medicine 2014 ; 25(4) : p. 379-82.
- [7] Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al. *Incidence, étiologies et facteurs pronostiques de l'hyponatrémie en réanimation*. La Revue de Médecine Interne 2003 ; 24(4) : p. 224-29.
- [8] Douglas I. *Hyponatremia : Why it matters, how it presents, how we can manage it*. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006 ; 73(suppl 3) : p. S4-S12
- [9] Fumeaux Z. *Hyponatrémie : Approche diagnostique et thérapeutique en ambulatoire*. La Revue Médicale Suisse [En ligne]. 2003 ; 61(2435). Disponible à partir de : <http://www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=22968> [Page consultée le 15/04/2011].
- [10] Société Nationale Française de Médecine Interne. Congrès (59, 2009, Ajaccio). *Prévalence de l'hyponatrémie chez le patient âgé admis pour chute : étude rétrospective d'une série de 108 patients*. La Revue de Médecine interne 2009 ; 30(suppl 2) : p. S130.
- [11] Kettaneh A, Mario N, Fardet L, et al. *Mortalité hospitalière et durée de séjour des patients non programmés en médecine interne : valeur pronostique des paramètres biochimiques usuels à l'admission*. La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(7) : p. 443-49.

- [12] Asadollahi K, Beeching N and Gill G. *Hyponatremia as a risk factor for hospital mortality*. Q J Med 2006 ; 99(12) : p. 877-80.
- [13] Rosholm JU, Nybo H, Andersen Ranberg K, et al. Hyponatremia in very old non hospitalised people: association with drug . National Institutes of Health. 2002; 19(9): p. 685-93.
- [14] Biswas M and Davies JS. *Hyponatremia in clinical practice*. Postgrad Med J 2007 ; 83(980) : p. 373-78.
- [15] Bouchoucha S. *Hyponatrémie, diagnostic et traitement symptomatique*. [En ligne]. 2011. Disponible à partir de : <http://www.efurgences.net> [Page consultée le 30/05/2012].
- [16] Chemchik H, El Hadj B, Naija W, et al. *Hyponatrémie en réanimation*. Revue d'Anesthésie-Réanimation et de médecine d'urgence. [En ligne]. 2011 ; 3(1) : p. 1-7. Disponible à partir de : [http://www.rarmu.com/publications/3\(1\)full_text/3\(1\)_1-7.pdf](http://www.rarmu.com/publications/3(1)full_text/3(1)_1-7.pdf) [Page consultée le 30/05/2012].
- [17] Ichai C. *Conduite à tenir devant une hyponatrémie*. SFAR [En ligne] 2011. Disponible à partir de : <http://www.sfar.org/accueil/article/101/conduite-a-tenir-devant-une-hyponatrémie> [Page consultée le 28/06/2012].
- [18] Fenoglio I, Guy C, Beyens MN, et al. *Hyponatrémie d'origine médicamenteuse. A propos d'une série de 54 cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint Etienne*. Thérapie 2011 ; 66(2) : p. 139-48.
- [19] *Synthèse du diagnostic et orientations, projet stratégique*. Centre Hospitalier du Mans, 2012. p. 1-27.
- [20] Dahmani O, Belcaid O, El Azzouzi O, et al. *CAT devant une hyponatrémie*. [En ligne]. 2011. Disponible à partir de : http://www.chufes.ma/amirf/Cours/medecine_admission/33.pdf. 2011 [Page consultée le 22/12/2011].
- [21] Degroote F. *CAT face à une hyponatrémie*. [En ligne]. 2002. Disponible à partir de : <http://www.ch-laon.fr/datas/samu02/file/dysNa.pdf>. [Page consultée le 15/04/2011].
- [22] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. *Clinical Practice guideline Diagnosis and treatment of hyponatremia*. European Journal of Endocrinology. 2014; 170(3): G1-47.
- [23] De Guibert B. *Caractéristiques des patients présentant une hyponatrémie sévère en service de médecine*. Thèse d'exercice : Médecine : Grenoble. [En ligne]. 2012. Disponible à partir de : http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/76/97/83/PDF/2012GRE15143_guibert_beatrice_de_1_D_.pdf [Page consultée le 10/05/2013].
- [24] Fortin MP et Krolak-Salmon P. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce*. La Revue de Médecine Interne 2010 ; 31(12) : p. 846-53.

- [25] Jammal M, Haddad F, Chehwane D, et al. *Troubles de la marche révélant un syndrome de sécrétion inappropriée antidiurétique associé à la prégabaline*. La Revue de Médecine Interne 2012 ; 33(11) : p. e49-51.
- [26] Haddad F, Nemnoun R, Anouti S, et al. *Contractures musculaires sévères révélant un hypoaldostéronisme isolé*. La Revue de Médecine Interne 2010 ; 31(suppl 1) : p. S182.
- [27] Granel B, Chaumoitre K, Faucher B, et al. *Des céphalées avec hyponatrémie*. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30(3) : p. 265-67.
- [28] Schrier RW and Bansal S. *Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness*. National Institutes of Health 2008; 14(6): p. 627-34.
- [29] Chalhoub G et Visancia S. *Une méningoencéphalite et des multiples abcès cérébraux à Epstein Barr virus d'évolution rapidement fatale chez une patiente aux antécédents de lymphome*. La Revue de médecine Interne 2011 ; 32(suppl 2) : p. 334-35.
- [30] Rossi P, Suissa J, Bagnères D, et al. *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique révélateur d'un carcinome ORL à petites cellules*. La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(6) : p. 426-28.
- [31] Lassonde P. *L'hyponatrémie, une conséquence diluée de l'hydratation*. Le Médecin du Québec. [En ligne]. 2005 ; 40(12) : p. 51-55. Disponible à partir de : <http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/LeMedecinduQuebec/Archives/2000-2009/051-055Lassonde1205.pdf> [Page consultée le 28/06/2012].
- [32] Assadi F. *Hyponatremia : problem-solving approach to clinical cases*. Journal of Nephrology 2012; 25(4): p. 473-80
- [33] Legrain S. *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé*. HAS [En ligne]. 2005 ; p. 1-16. Disponible à partir de : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_tout_sur_ces_programmes.pdf [Page consultée le 30/05/2012].
- [34] Piau A, Nourhashemi F et Vellas B. *Iatrogénie et maladie d'Alzheimer*. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30(S4) : p. 302-06.
- [35] Foucher N, Lahille B, Bernard N, et al. *Influence de l'hospitalisation sur la polymédication des sujets âgés de plus de 60 ans*. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30(1) : p. 20-24.
- [36] Bigaillon C, El Jahiri, Garcia C, et al. *Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH associée à la prise de paroxétine*. La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(9) : p. 642-44.
- [37] Manckoundia P, BÉlicard-pernot C, Ponavoy E, et al. *Utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés déments : données actuelles*. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30(11) : p. 947-54.

- [38] Midafi N. *Troubles psycho-cognitifs secondaires à une hyponatrémie par effet additif carbamazépine et ramipril*. [En ligne]. 2008. Disponible à partir de : <http://www.jnlf.fr/data/02-congres/2008/crs/fr/jnlf/Abstract/2008/abs-20080430-092114-5533/> [Page consultée le 04/06/2012].
- [39] Chekroud H, Dine T, Vanheems D, et al. *Hyponatrémie symptomatique au cours d'un traitement par paroxétine chez la personne âgée : à propos de deux cas cliniques*. Journal de pharmacie clinique. [En ligne]. (2006) ; 25(2) : p. 117-23. Disponible à partir de : http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/jpc/e-docs/00/04/1A/F5/article.phtml [Page consultée le 04/06/2012].
- [40] Rodenburg M, Hoom J, Ruther R, et al. *Thiazide-Associated Hyponatremia : A population-Based study*. American Journal of Kidney Disease 2013; 62(1): p. 67-72.
- [41] Chakrapani M, Shenoy D, Pillai A. Seasonal variations in the incidence of hyponatremia. J. Assoc. Physicians India 2002 ; 50 : p. 559-62.
- [42] Fialip J. *Pharmacovigilance : hyponatrémie iatrogène*. CHU de Clermont-ferrand, Pharmacovigilance Info. [En ligne]. 2006 ; p.5. Disponible à partir de : <http://pharmacie.u.clermont1.fr/uploads/sfCmsContent/html/400/PHARMACOVIGILANCE%20INFO%201.pdf> [Page consultée le 10/05/2012].
- [43] Couderc AL, Bally-Agaledes C, Camalet J, et al. *Adaptations des médicaments psychotropes chez les sujets âgés de 75 ans et plus dans un service de médecine interne gériatrique : à propos de 100 patients*. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. [En ligne]. 2005 ; 9(2) : p. 163-70. Disponible à partir de : <http://www.jle.com/e-docs/00/04/68/21/article.phtml> [Page consultée le 10/06/2012]
- [44] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, et al. *Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly ?* British Journal of Clinical Pharmacology 2007 ; 63(2) : p. 177-86.
- [45] Bachu K, Godkar D, Gasparyan A, and al. *Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*. Journal of Investigative Medicine 2006; 13(4) : p. 370-72.
- [46] Société Nationale Française de Médecine Interne. Congrès (66 ; 2012 ; Nice). *SIADH et inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : trois observations*. La Revue de Médecine Interne 2012 ; 33(suppl 2) ; p. A147.
- [47] Rouvel-Talleg A. *Les nouveaux antiépileptiques*. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30(4) : p. 334-39.
- [48] Berbache A, Galinat S, Khelil H, et al. *Hyponatrémie secondaire au lorazepam à propos de deux observations*. La Revue de Médecine Interne 2008 ; 29(suppl 3) : p. 409.

[49] Le Berre JP, Desramé J, Lecoules S, et al. *Hyponatrémie due au tramadol*. La Revue de Médecine Interne 2007 ; 28(12) : p. 888-89.

[50] Lopez-Sublet M, Le Jeune S, Simonetta M, et al. *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique induit par l'amiodarone : à propos d'un cas*. La Revue de Médecine Interne 2011 ; 32(suppl 1) : p. 140.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
PLAN.....	7
1) INTRODUCTION.....	8
2) MATERIELS ET METHODES.....	10
2.1. Type de l'étude.....	10
2.2. Population étudiée.....	10
2.2.1. Enquête Hospitalière.....	10
2.2.2. Enquête Ambulatoire.....	11
2.3. Matériels.....	11
2.3.1. Enquête Hospitalière.....	11
2.3.2. Enquête Ambulatoire.....	12
2.4. Analyse statistique.....	13
3) RESULTATS.....	14
3.1. Enquête Hospitalière.....	14
3.1.1. Analyse des 38 cas d'hyponatrémie.....	14
3.1.1.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	15
3.1.1.2. Caractéristiques cliniques.....	17
3.1.1.3. Diagnostic principal retenu.....	18
3.1.1.4. Profil de l'hyponatrémie.....	19
3.1.1.4.1. Valeur de la natrémie.....	19
3.1.1.4.2. Examens complémentaires.....	19
3.1.1.4.3. Etiologies.....	19
3.1.1.4.4. Traitement entrepris.....	19
3.1.1.4.5. Evolution.....	20
3.1.1.4.6. Durée moyenne d'hospitalisation.....	20
3.1.2. Analyse des 25 cas d'hyponatrémie médicamenteuse.....	22
3.1.2.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	22
3.1.2.2. Paramètres de la iatrogénie.....	23
3.1.2.3. Profil de l'hyponatrémie.....	24
3.1.2.3.1. Valeur de la natrémie.....	24
3.1.2.3.2. Classes médicamenteuses.....	24
3.2. Enquête Ambulatoire.....	28
3.2.1. Circonstances de dosage de la natrémie.....	28
3.2.2. Confrontation à l'hyponatrémie.....	29
3.2.3. Prise en charge de l'hyponatrémie.....	29

4) DISCUSSION.....	31
4.1. Enquête Hospitalière.....	31
4.1.1. Population incluse.....	31
4.1.1.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	31
4.1.1.2. Caractéristiques cliniques et Diagnostic principal retenu...	32
4.1.1.3. Profil de l'hyponatrémie.....	33
4.1.1.3.1. Valeur de la natrémie.....	33
4.1.1.3.2. Etiologies.....	33
4.1.1.3.3. Traitement.....	34
4.1.1.3.4. Evolution et durée moyenne d'hospitalisation.....	34
4.1.2. Cas d'hyponatrémie médicamenteuse.....	35
4.1.2.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	35
4.1.2.2. Paramètres de la iatrogénie.....	36
4.1.2.3. Valeur de la natrémie.....	37
4.1.2.4. Classes médicamenteuses.....	37
4.2. Limites de l'étude.....	39
4.2.1. Enquête Hospitalière.....	39
4.2.2. Enquête Ambulatoire.....	40
4.3. Bénéfices de l'étude.....	40
5) CONCLUSION.....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	45
ANNEXES.....	52
Tableaux.....	52
Questionnaire (enquête ambulatoire).....	56
Carte (enquête ambulatoire).....	59

ANNEXE 1

Tableau I : Mécanismes, Signes cliniques et Etiologies des hyponatrémies

	Mécanisme de l'hyponatrémie		
	Hyponatrémies vraies hypotoniques		
	3 types		
	HYPOVOLEMIE DEPLETION	NORMOVOLEMIE DILUTION	HYPERVOLEMIE INFLATION
Physiopathologie	Excès d'eau Déficit de sel VEC diminué	Excès d'eau libre Sel dilué VEC = normal	Excès d'eau supérieur à excès de sel VEC augmenté
Clinique	Perte de poids Pli cutané Choc		Prise de poids Oedèmes, ascite, pleurésie
	<p>Troubles neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Confusion, désorientation, ralentissement idéo moteur . Troubles mnésiques, troubles de la concentration . Céphalées, vertiges, troubles de l'équilibre . Obnubilation, somnolence, convulsion, coma <p>Troubles psychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Agitation, délire, hallucinations . Troubles du comportement . Irritabilité, psychose, apathie <p>Troubles digestifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Nausées, vomissements, douleurs abdominales <p>Troubles généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> Asthénie, anorexie, dégoût de l'eau Malaise Chute Autre : Crampes musculaires, tremblements 		
Etiologies	.Pertes rénales .Pertes digestives .Pertes cutanées	.SIADH .Hypothyroïdie .Insuffisance surrénale .Intoxication à l'eau	.Insuffisance cardiaque .Insuffisance rénale, syndrome néphrotique .Insuffisance hépatique

Références bibliographiques [2,3,15,20,21,22,31]

ANNEXE 2

Tableau XI : Cas d'hyponatrémie sévère et signes cliniques correspondants

<u>120 mmol/l</u>	2 patients
- Signes neurologiques + Altération de l'état général	1
- Signes neurologiques	1
<u>119 mmol/l</u>	3 patients
- Signes neurologiques + signes psychiatriques	1
- Altération de l'état général	1
- Signes neurologiques	1
<u>117 mmol/l</u>	2 patients
- Signes neurologiques + signes psychiatriques + Altération de l'état général	1
- Signes neurologiques	1
<u>114 mmol/l</u>	1 patient
- Signes neurologiques + Altération de l'état général	1
<u>113 mmol/l</u>	1 patient
- Malaise	1
<u>112 mmol/l</u>	1 patient
- Signes digestifs + Altération de l'état général	1
109 mmol/l	1 patient
- Chute + Altération de l'état général	1

ANNEXE 3

Tableau XII : Etiologies des hyponatrémies en fonction du mécanisme physiopathologique

DEPLETION	DILUTION	INFLATION
<p><u>Pertes rénales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Surdosage en diurétiques • Insuffisance surrénalienne aiguë • Néphropathie tubulo interstitielle • Salt wast syndrome <p><u>Pertes digestives :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Troisième secteur <p><u>Pertes cutanées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brulures, dermatoses • Marathon 	<p><u>SIADH :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments <ul style="list-style-type: none"> -Antidépresseurs -Antipsychotiques -Antiépileptiques -Anticancéreux -Antalgiques -Autres • Pathologies tumorales • Affections pulmonaires • Affections du système nerveux central <p><u>Causes endocriniennes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie • Insuffisance surrénalienne <p><u>Intoxication à l'eau :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réhydratation des patients dénutris • Buveurs de bière • Potomanie des psychotiques 	<p><u>Insuffisance cardiaque :</u></p> <p><u>Foie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose, insuffisance hépatique • Décompensation oedemato ascitique <p><u>Rein :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale • Syndrome néphrotique <p><u>Dénutrition</u></p>

Références bibliographiques : [2,3,15,21,22,31]

ANNEXE 4

Tableau XIII : Etiologies des SIADH retrouvées dans la littérature

Pathologie tumorales

- Cancer du poumon, mésothéliome
- Cancer du pancréas, estomac, duodénum
- Cancer de l'oropharynx
- Cancer de vessie, prostate, uretère, endomètre
- Lymphomes, sarcomes, thymome
- Tumeurs cérébrales

Pathologies pulmonaires

- Infection (bactérienne, virale), abcès
- Tuberculose, aspergillose
- BPCO, asthme, mucoviscidose

Pathologies du système nerveux central

- Encéphalite, méningite
- Abcès
- AVC, thrombophlébite
- Traumatisme (hémorragies)
- Post chirurgical
- Sclérose en plaque
- Syndrome de Guillain Barré

Infections par le VIH, SIDA

Porphyrie aiguë intermittente

Médicamenteuses

- Antidépresseurs tricycliques, IRS, IMAO
- Antipsychotiques : phénothiazine, halopéridol
- Antiépileptiques : carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine
- Anticancéreux : alcaloïdes, sels de platine, agents alkylants, cyclophosphamide
- Antalgiques : tramadol, morphine
- IPP
- AINS
- Desmopressine, ocytocine, vasopressine, clofibrate, antidiabétiques

Idiopathique

Transitoire

- Douleur intense, stress, anesthésie, exercice d'endurance

Génétique

Références bibliographiques : [2,3,15,22,31]

ANNEXE 5

QUESTIONNAIRE envoyé aux médecins généralistes (enquête ambulatoire)

1) La natrémie est elle un paramètre biologique sanguin que vous demandez régulièrement ?

- oui
- non

- Si oui, dans quelles circonstances :

a) en lien avec un traitement à risque ?

- oui
- non

- si oui :

.à quel moment ? (choix simple ou multiple)

- de façon systématique
- avant introduction traitement
- après introduction traitement

.quel traitement ? (choix simple ou multiple)

- diurétiques
- antidépresseurs
- association de traitements
- autre

b) lors de la présence de symptômes pouvant faire évoquer une hyponatrémie ?

- oui
- non

c) lors de la prescription d'un ionogramme sanguin pour contrôle d'un autre paramètre (créatinine, kaliémie...)?

- oui
- non

d) autres circonstances ? précisez :



2) Avez vous déjà été confronté à une hyponatrémie ?

- oui
- non

- si oui :

a) à quelle fréquence ?

- moins d'une dizaine de fois
- entre une dizaine et une vingtaine de fois
- plus d'une vingtaine de fois

b) quelles étaient les étiologies retenues ? (choix simple ou multiple)

- iatrogène
- dilution
- déplétion
- siadh
- insuffisance surrénale
- potomanie
- inconnue
- ne sait plus

. quelle était l'étiologie la plus fréquemment retenue ?

c) quel a été votre mode de prise en charge ? (choix simple ou multiple)

- ambulatoire
- hospitalisation

- si hospitalisation, quel était le motif ? (choix simple ou multiple)

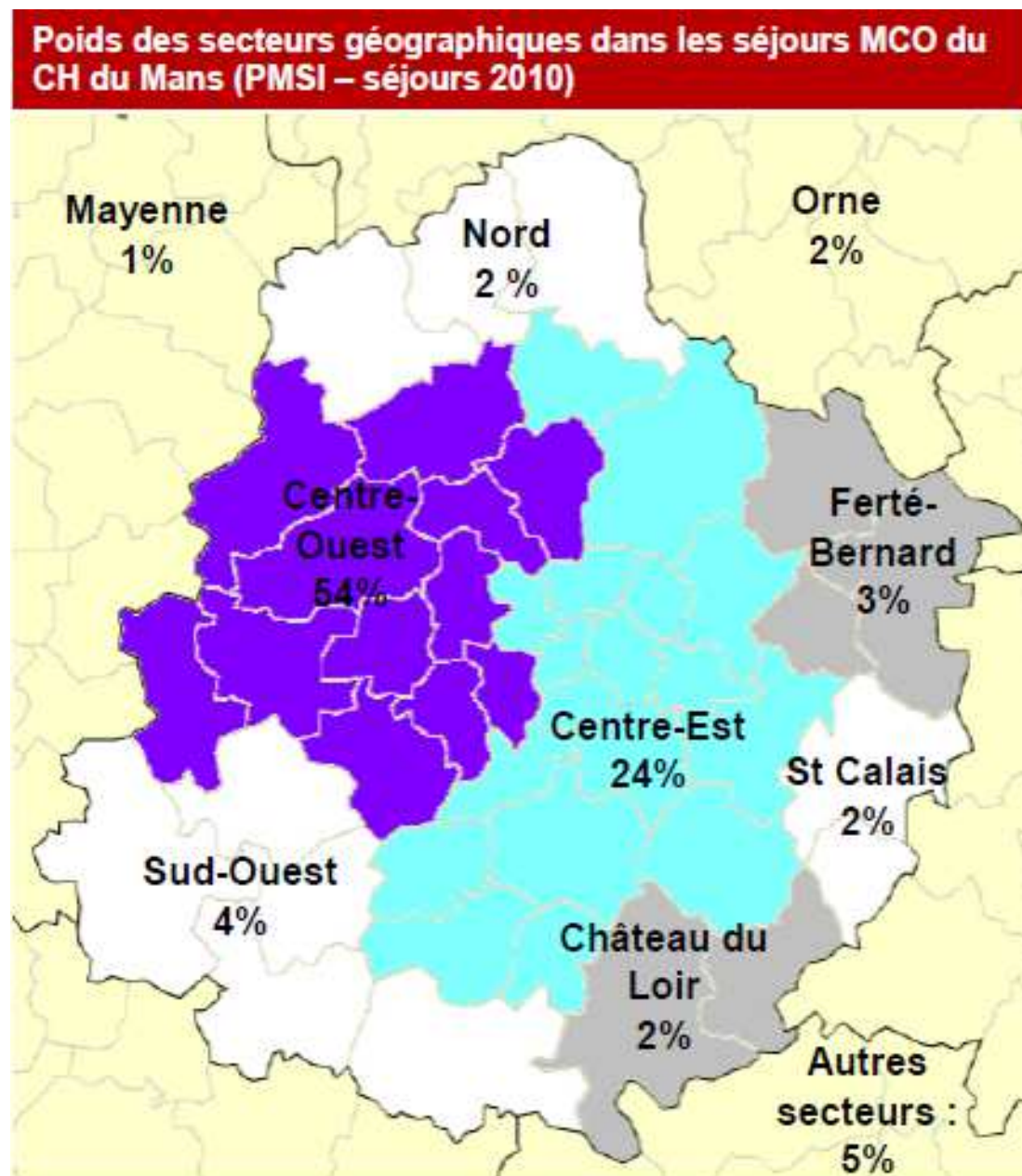
- hyponatrémie non corrigée malgré une prise en charge ambulatoire
- hyponatrémie profonde biologiquement
- hyponatrémie symptomatique rendant le maintien dans le lieu de vie impossible
- autre problème concomitant justifiant une hospitalisation (hyponatrémie considérée alors comme évènement satellite)

- si vous avez coché la case « hyponatrémie profonde biologiquement », quel était le chiffre en mmol/l (par tranche) ?

- 100-105
- 106-110
- 111-115
- 116-120
- 121-125

ANNEXE 6

Carte illustrant la provenance des séjours hospitaliers au CHM



Référence bibliographique [19]

PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Mademoiselle
CREUSOT Marie Laure**

Vu, le Directeur de thèse



Dr F. CLOSS-PROPHETTE
N° 72 10 2160 8
Médecine Polyvalente
Unité 53
C.H. LE MANS

Vu, le Président du jury de thèse



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD

Vu et permis d'imprimer



ETUDE RETROSPECTIVE DES HYPONATREMIES HOSPITALISEES DANS UN SERVICE DE MEDECINE POLYVALENTE SUR 13 MOIS

RESUME

L'objectif est de répertorier les particularités épidémiologiques, cliniques et étiologiques des patients hospitalisés dans un service de médecine présentant une hyponatrémie et évaluer les habitudes de prescriptions de la natrémie par les médecins généralistes.

Ont été inclus durant 13 mois de façon rétrospective tous les patients hospitalisés dans un service de médecine polyvalente au Mans présentant une natrémie inférieure à 130 mmol/L à l'arrivée aux urgences. Les données recueillies étaient l'âge, le sexe, le lieu de vie, l'état cognitif, les comorbidités, les signes cliniques, le diagnostic principal retenu, la valeur de la natrémie, les examens complémentaires, les étiologies et traitements, l'évolution et la durée de séjour.

23 femmes et 15 hommes d'âge moyen 79.4 ans ont été inclus parmi 1042 patients. 1 patient sur 5 avait bénéficié d'un dosage ambulatoire de la natrémie. Le plus souvent, ces hyponatrémies se situaient entre 121 et 129 mmol/L. Les symptômes neurologiques prédominaient tandis que les diurétiques et antidépresseurs constituaient 84.8% de la iatrogénie.

Un questionnaire a également été envoyé à 205 médecins généralistes de la Sarthe dans le cadre d'une enquête ambulatoire. Parmi les médecins surveillant la natrémie en lien avec un traitement, 60% le faisaient systématiquement, 48% la prescrivaient lors d'un traitement antidépresseur et tous lors d'un traitement diurétique. L'hyponatrémie symptomatique était la difficulté la plus fréquemment évoquée.

Notre étude met en évidence un grand nombre de cas d'hyponatrémie iatrogène et l'intérêt de doser systématiquement la natrémie avant et après l'introduction d'un traitement diurétique et antidépresseur

MOTS-CLES

HYPONATREMIE

AMBULATOIRE

IATROGENE

PREVENTION

PERSONNE AGEE

MEDECINE POLYVALENTE

DIURETIQUE

ANTIDEPRESSEUR

FORMAT

Mémoire

Article¹ : à soumettre soumis accepté pour publication publié
suivi par :

¹ statut au moment de la soutenance