

# COURS DE PHYSIOPATHOLOGIE

# Chap 1 Régulation de la natrémie

## 1. Généralités

La régulation de l'osmolalité plasmatique et son principal déterminant, la concentration plasmatique de sodium est obtenue par des modifications de l'apport en eau ou de son excrétion. Il n'est donc pas surprenant que les altérations de la concentration plasmatique de sodium (que ce soit une hyponatrémie ou une hypernatrémie) nécessitent habituellement une anomalie de l'un ou de l'autre des facteurs qui affectent la balance hydrique : la libération d'hormone antidiurétique et la soif.

## 2. Principaux déterminants de la concentration plasmatique de sodium

Les principaux déterminants de la concentration plasmatique de sodium peuvent être appréciés à partir de calculs simples liés à l'osmolalité plasmatique. L'osmolalité plasmatique peut être estimée à partir de la formule suivante :

$$\text{osmolalité plasmatique} = 2 (\text{natrémie} + \text{kaliémie}) + \text{glycémie}.$$

Les valeurs étant exprimées en mmol/l. L'urée est parfois incorporée dans cette formule mais dans la mesure où cette petite molécule diffuse librement à travers les membranes, elle ne se comporte pas de façon osmotiquement active.

## 3. Importance clinique de l'osmorégulation :

En raison de la capacité de l'eau à diffuser librement à travers pratiquement toutes les membranes cellulaires, la maintenance d'une concentration plasmatique de sodium relativement constante ainsi que de l'osmolalité plasmatique est essentielle au maintien du volume cellulaire particulièrement dans le cerveau. Ainsi une réduction aiguë de l'osmolalité plasmatique et de la concentration plasmatique de sodium sur quelques heures crée un gradient osmotique à l'origine d'un mouvement d'eau depuis le secteur extracellulaire vers la cellule responsable d'un œdème cellulaire. En raison du caractère inextensible de la boîte crânienne, l'œdème cellulaire cérébral entraîne des symptômes neurologiques sévères pouvant aboutir à la mort. La situation est différente lorsque la concentration plasmatique de sodium est modifiée lentement. Dans cette situation, l'augmentation du contenu en eau cérébrale est nettement moindre et les patients sont cliniquement asymptomatiques.

## 4. Régulation des osmolytes et du volume cellulaire :

La seule façon de maintenir un volume cellulaire cérébral normal en face d'une hyponatrémie persistante est d'éliminer des solutes intracellulaires, ce qui est suivi d'une perte osmotique d'eau. Le sodium, le potassium, les solutes organiques (inositol) et certains acides aminés comme la glutamine et la taurine contribuent à cette réponse adaptative. Le sodium et le potassium rendent compte approximativement de 2/3 de cette perte de solutes cellulaires. Les modifications fractionnelles sont cependant différentes puisque seulement 10 % des cations cellulaires sont extrudés alors que plus de 60 % des solutes organiques sont éliminés. Ces solutes organiques jouent un rôle physiologique important et ont été appelés osmolytes. Bien que la perte de n'importe quel type de solutés tend à corriger l'oedème cellulaire, les osmolytes ont un avantage supplémentaires car la modification de leur concentration n'interfèrent pas avec les fonctions protéiques cellulaires (à la différence des modifications de la concentration intracellulaire de sodium et de potassium).

Des considérations analogues s'appliquent à l'hypernatrémie bien que les mouvements d'eau et de solutes se fassent dans la direction opposée. L'augmentation initiale de la concentration plasmatique de sodium produit un mouvement osmotique d'eau depuis la cellule vers l'extérieur et une contraction cérébrale. Dès le premier jour cependant la concentration de solutes cellulaires augmente entraînant un mouvement d'eau vers la cellule et la restauration d'un volume cellulaire cérébral vers la normale. Les osmolytes rendent compte d'environ 1/3 de cette réponse (accumulation d'inositol, de glutamine et de glutamate dans les cellules). L'augmentation de la capture d'inositol dans le compartiment extracellulaire est médiée par une augmentation du nombre de transporteurs de l'inositol dans la membrane cellulaire. Il n'est pas déterminé si la glutamine et les glutamates proviennent de la dégradation des protéines cellulaires ou de la captation dans le liquide extracellulaire.

## **5. Implications pour la clinique et la thérapeutique**

Les flux séquentiels d'eau induits par les modifications de la concentration plasmatique de sodium et de l'osmolalité ont d'importantes implications à la fois pour le développement des symptômes neurologiques et pour le traitement.

D'une façon générale, seules les hypo ou hypernatrémies aiguës sont responsables de symptômes neurologiques (léthargie, comitialité, coma) liés à l'oedème cérébral et à l'atrophie cérébrale respectivement. Les adaptations ultérieures qui restaurent le volume cérébral vers la normale sont généralement si efficaces que peu ou pas de symptômes sont observés chez les patients ayant des modifications chroniques de la concentration plasmatique de sodium (survenant sur plus de quelques jours).

Ces adaptations sont également importantes à considérer pour la vitesse de correction du traitement. En effet lorsque l'oedème cérébral a été partiellement corrigé par la perte de solutes cellulaires, une correction rapide de l'hyponatrémie peut réduire le volume cérébral en-dessous

de la normale et produire un syndrome de démyélinisation osmotique incluant notamment une myélinolyse centropontine. Cette affection qui peut aboutir à des lésions neurologiques sévères et irréversibles est caractérisée par une paraparésie, quadriparésie, dysarthrie, dysphagie et coma. Les données expérimentales et cliniques suggèrent que c'est essentiellement les vitesses de correction dépassant 0,5 mmol/l/jour et surtout 12 mmol/l sur 24 heures qui sont susceptibles de provoquer cette complication.

Des constatations analogues s'appliquent à l'hypernatrémie chronique dans la mesure où une réduction trop rapide de la natrémie peut entraîner un oedème cérébral et comitialité. Le but du traitement est différent chez les patients ayant une dysnatrémie symptomatique. Dans ce cas, une correction initiale rapide est sans danger et peut même au contraire éviter le décès. La concentration plasmatique de sodium peut être normalisée à une vitesse de 1,5 à 2 mmol/l/h jusqu'à la résolution des symptômes, puis suivie par une correction plus lente vers la normale, la vitesse de modification maximale de la natrémie ne devant pas dépasser 12 mmol/l et par 24 heures.

## **Chap 2 Hypovolémie et déshydratation ne sont pas synonymes**

Déshydratation et hypovolémie sont deux concepts fréquemment confondus, ce qui peut aboutir à des erreurs diagnostiques et thérapeutiques. Cette confusion résulte d'une mauvaise interprétation de la définition des deux termes, notamment dans leurs relations avec la balance hydrique.

### **1. Définitions**

#### **1.1. Osmolalité plasmatique**

L'osmolalité plasmatique est définie par le rapport des solutes plasmatiques, essentiellement des sels de sodium sur l'eau plasmatique. La concentration plasmatique de sodium est maintenue dans des limites étroites par des variations appropriées de l'apport et de l'excrétion de l'eau résultant de variations de concentration de l'hormone antidiurétique et de la sensation de soif.

#### **1.2. Tonicité plasmatique**

La tonicité plasmatique à la différence de l'osmolalité plasmatique est le paramètre directement perçu par les osmorécepteurs. La tonicité plasmatique est déterminée par les solutés, essentiellement des sels de sodium dans le fluide extracellulaire qui déterminent la distribution transcellulaire de l'eau. L'urée qui est une osmole inefficace lorsqu'elle s'accumule n'entraîne pas

de mouvement d'eau en-dehors des cellules et ne contribue pas à la tonicité plasmatique. Cependant l'urée est l'un des constituant de l'osmolalité plasmatique mesurée.

### 1.3. Volume extracellulaire

Le volume extracellulaire liquidien est déterminé par la quantité absolue de sodium et d'eau présents dans l'organisme. Le volume liquidien extracellulaire représente environ 40 % de l'eau totale de l'organisme chez les sujets normaux, la quasi totalité restante étant de l'eau cellulaire. Le volume extracellulaire est régulé par les variations de l'excrétion du sodium qui sont essentiellement régulées par le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux sympathique et le système peptidique natriurétique.

### 1.4. Désordres de la balance hydrique et sodée

Les anomalies de l'osmolalité plasmatique et du volume extracellulaire aboutissent à la formation de 4 désordres élémentaires du bilan de l'eau et du sodium :

- **L'hyponatrémie** reflète un excès relatif d'eau par rapport au sodium. L'hyponatrémie est toujours liée à une incapacité de rein à excréter l'eau ingérée ou perfusée.
- **L'hypernatrémie** reflète un déficit relatif d'eau par rapport au sodium. Ceci peut être produit exceptionnellement par l'administration de solutés salés hypertoniques et beaucoup plus souvent par l'absence de correction de pertes d'eau ceelles ci étant en quantité habituelle ou augmentée. C'est la perte isolée d'eau qui est appelée déshydratation.
- **L'hypovolémie ou déplétion volémique** est une situation caractérisée par une réduction du volume liquidien extracellulaire et qui dans les formes sévères entraîne une réduction cliniquement perceptible de la perfusion tissulaire. L'hypovolémie peut être produite par une perte d'eau et de sel (vomissements, diarrhées, diurétiques, saignements ou séquestration dans un troisième secteur) ou par des pertes d'eau isolées (déshydratation). L'eau et le sel perdus proviennent essentiellement du compartiment extracellulaire alors que les pertes d'eau pure (déshydratation) proviennent de l'eau totale de l'organisme dont seulement 40 % est extracellulaire. Ainsi pour qu'une déshydratation produise le même degré de déplétion volumique extracellulaire qu'une perte d'eau et de sel, une quantité 2 fois et demi plus importante de fluide doit être perdue. La distinction clinique entre une perte d'eau et de sel et une perte d'eau isolée peut être facilement faite par la mesure de la concentration plasmatique de sodium. Les patients déshydratés sont toujours hypernatrémiques alors que ceux ayant une perte d'eau et de sel ont une concentration plasmatique normale ou légèrement réduite. Cependant une hypernatrémie peut survenir

en cas de perte d'eau et de sel si la perte d'eau est excessive par rapport à celle de sel et si l'eau n'est pas remplacée. De tels patients doivent être considérés comme ayant à la fois une déshydratation et une hypovolémie et une altération à la fois de la tonicité plasmatique et du volume extracellulaire.

- L'**oedème** reflète un excès de sodium et son accumulation dans le secteur interstitiel et parfois vasculaire (hypervolémie). Ces patients ne développent habituellement pas d'hyponatrémie en raison de la stimulation de la libération d'hormone antidiurétique et de la soif qui aboutit à la rétention d'une quantité d'eau proportionnelle à celle de sel. Lorsque l'excès de sel est lié à une insuffisance cardiaque, une cirrhose hépatique ou un syndrome néphrotique, l'accumulation de sel et d'eau est souvent prédominante dans le secteur interstitiel ou en tous cas extravasculaire, si bien que ces patients peuvent avoir conjointement une déplétion volémique efficace.

## **2. Régulation de l'osmolalité plasmatique**

### **2.1. Régulation de l'osmolalité plasmatique**

Les modifications de la tonicité plasmatique sont perçues par des osmorécepteurs dans l'hypothalamus. Les récepteurs affectent à la fois l'entrée d'eau et l'excrétion d'eau en influençant respectivement la soif et la libération d'hormone antidiurétique (ADH ou arginine-vasopressine AVP). L'hormone antidiurétique retient l'eau en augmentant la perméabilité des tubules collecteurs à l'eau donc essentiellement en augmentant l'osmolalité urinaire. L'osmorégulation est donc assurée par des modifications du bilan hydrique.

### **2.2. Régulation de la volémie**

Le volume circulant effectif est défini par le volume de liquide extracellulaire contenu dans le système artériel et qui perfuse efficacement les tissus. Ce volume liquidien artériel ne représente que 20 % environ du volume liquidien vasculaire total. Différents senseurs et effecteurs sont impliqués dans la régulation et le maintien de la perfusion tissulaire qui vont aboutir à réguler essentiellement l'excrétion urinaire de sodium et non pas celle de l'eau. Le volume circulant efficace est une entité non mesurable qui reflète la perfusion tissulaire. Le volume circulant efficace varie habituellement directement avec le volume extracellulaire total. Ces deux paramètres sont normalement proportionnels à la quantité totale de sodium de l'organisme dans la mesure où les sels de sodium sont les principaux solutés extracellulaires qui agissent pour retenir l'eau dans l'espace extracellulaire. Ainsi la régulation de la balance sodée par des modifications de l'excrétion urinaire de sodium et la maintenance du volume circulant efficace sont des fonctions très étroitement liées.

Dans certains cas cependant, le volume circulant efficace peut être indépendant du volume extracellulaire, du volume plasmatique, voire même du débit cardiaque.

Par exemple, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, le volume total extracellulaire est augmenté mais le volume efficace est réduit en raison du bas débit cardiaque. Cependant, même le débit cardiaque ne corrèle pas bien avec la notion de volume circulant efficace, comme le montre le cas des patients avec une cirrhose hépatique avancée et une ascite. Dans cette affection, le volume extracellulaire est augmenté en raison de la présence de l'ascite. Le volume plasmatique est augmenté en partie en raison de l'accumulation liquidienne dans le système veineux splanchnique à faible débit mais fortement dilaté et enfin le débit cardiaque est souvent élevé en raison de la création de multiples fistules artério-veineuses à travers l'organisme dont les angiomes stellaires cutanés ne représentent qu'une partie visible, ces fistules artério-veineuses court-circuitant la circulation capillaire. Malgré tous les signes suggestifs d'expansion volémique, la plupart de ce fluide en excès est inefficace sur le plan hémodynamique et les patients avec une cirrhose et ascite se comportent comme s'ils étaient en déplétion volémique en raison de cette vasodilatation périphérique marquée. Ceci se traduit par une réduction de la résistance vasculaire systémique totale, une hypotension artérielle contrastant avec une vasoconstriction rénale et un débit d'excrétion urinaire de sodium effondré, souvent inférieur à 10 mmol/jour.

La régulation du volume plasmatique vise à maintenir la perfusion tissulaire. Il y a 3 principaux systèmes de récepteurs volémiques ou plus exactement de récepteurs sensibles à la pression qui peuvent activer des systèmes spécifiques régulant à la fois la résistance vasculaire systémique et l'excrétion de sodium :

- des récepteurs dans l'artériole afférente préglomérulaire qui régule l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone,
- des récepteurs du sinus carotidien qui régulent l'activité du système nerveux sympathique,
- des récepteurs cardiaques auriculaires qui régulent la libération des peptides natriurétiques dont notamment l'ANP. L'angiotensine II, la noradrénaline sont des vasoconstricteurs.

L'angiotensine II, l'aldostérone et la noradrénaline favorisent la réabsorption sodée alors que le peptide atrial natriurétique (ANP) est un vasodilatateur qui augmente l'excrétion de sodium. A la suite d'une expansion volémique liée à un apport sodé élevé, la concentration d'ANP augmente alors que le système rénine-angiotensine-aldostérone est supprimé, ces deux modifications favorisant l'excrétion de cet excès de sel. Inversement en cas de déplétion volémique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique sont activés et l'ANP

supprimé. Ceci aboutit à la rétention de sodium et la vasoconstriction permettant ainsi le maintien du volume extracellulaire et de la pression artérielle systémique.

## Chap 3 Diagnostic des hyponatrémies,

### **Généralités**

L'hyponatrémie est définie par une diminution de la concentration plasmatique de sodium en dessous de 136 mmol/l associée à une diminution de l'osmolalité plasmatique (hypotonicité extracellulaire).

Chez pratiquement tous les patients l'hyponatrémie reflète une rétention d'eau liée à l'incapacité du rein à excréter l'eau ingérée. Dans la plupart des cas, ces défauts représentent une sécrétion persistante d'hormone antidiurétique.

### **Symptomatologie des hyponatrémies**

Les symptômes observés au cours de l'hyponatrémie sont essentiellement neurologiques et sont liés à la fois à la sévérité et à la rapidité des modifications de la natrémie. Il faut également signaler que ces patients peuvent manifester des signes liés à une déplétion volémique associée ou à une maladie neurologique sous-jacente qui prédispose aux anomalies électrolytiques en particulier qui peut favoriser la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, la rétention d'eau et l'hyponatrémie.

Les symptômes directement attribuables à l'hyponatrémie surviennent essentiellement lors de réduction aiguë et/ou marquée de la natrémie et reflète une dysfonction neurologique induite par l'oedème cérébral. Dans cette circonstance, la chute associée de l'osmolalité plasmatique crée un gradient osmolaire favorisant l'entrée d'eau dans les cellules. La présence d'une hyperhydratation cérébrale corrèle généralement d'assez près avec la sévérité des symptômes. Les nausées, la sensation de malaise sont les signes les plus précoces qui peuvent être observés lorsque la natrémie s'abaisse entre 125 et 130 mmol/l. Ceci peut être suivi par des céphalées, une léthargie, des troubles de la vigilance et éventuellement une comitialité, un coma et un arrêt respiratoire lorsque la natrémie descend en-dessous de 115 à 120 mmol/l.

L'encéphalopathie hyponatrémique peut être réversible mais des lésions neurologiques permanentes ou la mort peuvent survenir ce risque semblant plus important chez les femmes préménopausées. Une correction trop rapide de la natrémie peut être également délétère, ceci plus spécialement chez les patients avec une hyponatrémie chronique et asymptomatique.



L'œdème cérébral induit par l'hyponatrémie survient essentiellement à l'occasion de réduction rapide de la natrémie sur 1 à 3 jours, comme cela est souvent observé chez les patients en situation post-opératoire recevant de grandes quantités de fluides hypotoniques et chez les patients traités par diurétiques thiazidiques. Des lésions cérébrales hypoxiques peuvent également contribuer au déficit neurologique si un arrêt respiratoire est survenu.

### **Evaluation des hyponatrémies**

Chez pratiquement tous les patients l'hyponatrémie reflète une rétention d'eau liée à l'incapacité à excréter l'eau ingérée. Dans la plupart des cas, l'anomalie en cause est une sécrétion persistante d'hormone antidiurétique. L'excrétion de l'eau libre peut également être limitée par une insuffisance rénale avancée, indépendamment de l'ADH.

En l'absence d'insuffisance rénale, le diagnostic différentiel fait appel à l'anamnèse, à l'examen clinique, à la recherche d'une des causes d'excès de sécrétion d'ADH : hypovolémie vraie (comprenant notamment des pertes rénales ou gastrointestinales), diminution du volume circulant effectif (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose hépatique), syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, insuffisance surrénale ou hypothyroïdie.

Trois examens biologiques apportent des informations importantes au diagnostic étiologique d'une hyponatrémie : l'osmolalité plasmatique, l'osmolalité urinaire et enfin la concentration urinaire en sodium.

#### **Osmolalité plasmatique :**

L'osmolalité plasmatique est réduite chez la plupart des patients hyponatrémiques dans la mesure où l'osmolalité est principalement déterminée par la concentration plasmatique de sodium.

Dans certains cas cependant, l'osmolalité plasmatique peut être soit normale, soit élevée. L'osmolalité peut être normale en cas d'hyperlipidémie ou d'hyperprotéïnémie ou encore de l'absorption de glycine isotonique pendant une résection transurétrale de la vessie ou de la prostate.

Une hyponatrémie avec osmolalité plasmatique élevée peut être observée au cours des hyperglycémies ou de l'administration de manitol hypertonique qui tous les deux induisent un mouvement osmotique d'eau en-dehors de la cellule et diminue la concentration plasmatique de sodium par dilution. Dans la mesure où il n'y a pas d'hypo-osmolalité et donc pas de risque d'œdème cérébral, le traitement de l'hyponatrémie n'est pas indiqué dans ces anomalies à l'exception de l'administration de glycine. Dans cette situation, l'osmolalité plasmatique peut diminuer avec le temps lorsque la glycine est spontanément métabolisée. Chez les patients ayant une osmolalité plasmatique normale ou élevée contrastant avec une hyponatrémie, ceci peut être

mis en évidence par la mesure directe de l'osmolalité plasmatique par un osmomètre. Une autre alternative est l'estimation du contenu aqueux du plasma chez les patients avec une hyperlipidémie ou une hyperprotéïnémie. Le contenu en eau du plasma (en %) peut être apprécié par la formule suivante :

$$\text{Eau plasmatique (\%)} = 99,1 - (0,1 \times L) - (0,07 \times P)$$

où L et P correspondent à la concentration totale en lipides et en protéines en g/l respectivement.

### **Osmolalité urinaire :**

L'osmolalité urinaire peut être utilisée pour distinguer les défauts d'excrétion d'eau qui sont présents dans pratiquement tous les cas et la polydipsie primaire au cours de laquelle l'excrétion d'eau est normale mais l'apport hydrique si élevé qu'il dépasse les capacités sécrétoires rénales. La réponse normale à l'hyponatrémie qui est maintenue au cours de la polydipsie primaire est de supprimer complètement la sécrétion d'ADH aboutissant à l'excrétion d'urine maximale diluée avec une osmolalité en-dessous de 100 mosmol/kg d'eau et une densité inférieure à 1003. Une valeur d'osmolalité urinaire supérieure à ce niveau indique une incapacité à excréter normalement l'eau libre, ce qui est généralement lié à une sécrétion persistante d'ADH. La plupart des patients hyponatrémiques ont une altération relativement marquée de la dilution des urines, ce qui se traduit par une osmolalité urinaire à 300 mosmol/kg ou plus.

Il existe deux autres formes d'hyponatrémie en-dehors de la polydipsie primaire au cours de laquelle l'osmolalité urinaire peut descendre en-dessous de 100 mosmol/kg : les situations de malnutrition notamment chez les grands buveurs de bière chez lesquels l'apport en solutés d'origine alimentaire (sodium, potassium, protéines) et donc l'excrétion rénale de soluté est tellement basse que le débit d'excrétion hydrique est fortement diminué même si les capacités de dilution urinaire sont intactes. De même une modification du seuil de l'osmostat ("reset osmostat") qui supprime de façon appropriée la libération d'hormone antidiurétique après une charge hydrique. Le principal indice de cette anomalie est la mise en évidence d'une natrémie modérément abaissée, habituellement entre 125 et 135 mmol/l qui est stable sur des prélèvements successifs.

### **Concentration urinaire de sodium**

En l'absence d'insuffisance surrénale ou d'hypothyroïdie, les deux principales causes d'hyponatrémie hypoosmolaire et d'urines concentrées de façon inappropriée sont les déplétions volémiques effectives ou le SIADH. Ces affections peuvent généralement être distinguées par la

concentration urinaire de sodium qui est typiquement inférieure à 25 mmol/l au cours de l'hypovolémie (en-dehors des hypovolémies liées à une fuite rénale de sodium, le plus souvent en rapport avec un traitement diurétique) et supérieure à 40 mmol/l chez les patients avec un SIADH qui sont normovolémiques et dont l'excrétion sodée urinaire est déterminée par (égal à) l'apport sodé alimentaire.

La mesure séquentielle de la concentration urinaire de sodium peut également être utile dans certains cas où le diagnostic initial n'est pas clair. Par exemple la chute de la concentration urinaire de sodium de 50 à 10 mmol/l après l'administration d'un ou deux litres de soluté salé isotonique fait évoquer la possibilité d'une ingestion occulte de diurétiques thiazidiques. La concentration sodée urinaire est élevée initialement en raison de l'action des diurétiques. Lorsque celle-ci s'atténue l'état de déplétion volumique sous-jacent est démasqué par la réhydratation partielle. Inversement un patient dont la concentration urinaire de sodium est basse à 5 mmol/l mais qui augmente avec augmentation de l'apport sodé peut correspondre à SIADH initialement en restriction sodée et dont la natriurèse augmente proportionnellement à l'apport.

### **Excrétion fractionnelle de sodium**

L'excrétion fractionnelle de sodium est un indice relativement précis du volume plasmatique, supérieur à la simple détermination de la concentration urinaire de sodium, chez les patients en insuffisance rénale aiguë. Dans l'IRA, une fraction d'excrétion de sodium inférieure à 1 % suggère une déplétion volémique efficace avec insuffisance rénale fonctionnelle. Le recours à la fraction d'excrétion du sodium n'est cependant pas aussi pertinent chez les patients avec une fonction rénale relativement normale car la valeur permettant de différencier une déplétion volémique et l'euvolémie varie largement en fonction du débit de filtration glomérulaire. Une fraction d'excrétion du sodium de 1 % ne permet pas de différencier les deux situations car cette valeur peut être observée chez des patients euvolémiques, y compris ceux avec SIADH qui ont une concentration urinaire de sodium supérieure à 50 mmol/l et qui excrètent plus de 100 mmol de sodium par jour.

### **Balance acide-base et potassique**

L'évaluation de l'équilibre acide-base et de la balance potassique peut être utile chez certains patients hyponatrémiques chez lesquels le diagnostic n'est pas évident. La présence d'une alcalose métabolique avec hypokaliémie suggère des vomissements ou des diurétiques occultes. L'acidose métabolique et l'hypokaliémie suggèrent diarrhées ou abus de laxatifs et une acidose métabolique hyperkaliémique suggère une insuffisance surrénale. Chez les patients avec SIADH, la concentration plasmatique de bicarbonate et de potassium sont typiquement normales. Bien que la rétention hydrique tend à diminuer ces valeurs par effet de dilution, des valeurs normales sont restaurées par les facteurs qui régulent normalement la

balance acide-base et potassique. La sortie de potassium depuis les cellules pour minimiser l'oedème cellulaire induit par l'hypoosmolalité est un facteur supplémentaire normalisant la concentration plasmatique de potassium.

### **Diagnostic différentiel : pseudohyponatrémies**

La pseudohyponatrémie représente une affection au cours de laquelle l'hyponatrémie est associée à une osmolalité plasmatique normale ou élevée mais en tous cas pas abaissée. Ces patients n'ont pas de risque de développer des symptômes liés à l'hyponatrémie qui sont essentiellement un oedème cérébral induit par l'hyposmolalité.

#### **Osmolalité plasmatique élevée**

L'hyponatrémie avec une osmolalité plasmatique élevée est la plus généralement rencontrée au cours de l'hyperglycémie ou de l'administration et de la rétention de manitol hypertonique. Dans ces conditions, l'augmentation de l'osmolalité plasmatique induite par le glucose ou le manitol chasse l'eau des cellules, ce qui diminue la concentration plasmatique du sodium par dilution. D'une façon générale, la natrémie diminue d'1 mmol/l pour chaque augmentation de 3,5 mmol/l (0,6 g./l) d'augmentation de la concentration plasmatique de glucose ou de manitol (qui ont le même poids moléculaire). Une situation similaire peut être induite par la rétention de maltose lorsque des immunoglobulines intraveineuses sont administrées dans une solution de maltose à 10 % chez des patients ayant une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale est également une affection au cours de laquelle l'hyponatrémie peut être associée à une osmolalité plasmatique élevée liée à la rétention d'urée. Cependant l'urée est une osmole inefficace car elle traverse librement les membranes cellulaires. Pour cette raison l'accumulation d'urée n'entraîne pas de mouvement d'eau et ces patients n'ont pas vraiment d'hypotonicité.

#### **Osmolalité plasmatique normale**

L'hyponatrémie avec osmolalité plasmatique normale peut survenir lorsqu'il existe une réduction de la fraction d'eau plasmatique. Chez les sujets normaux, l'eau plasmatique est d'environ 93 % du volume plasmatique, les lipides et protéines représentant les 7 % restant. Ainsi une concentration plasmatique de sodium normale de 142 mmol/l (par litre de plasma) représente en réalité une concentration de 154 mmol/l dans l'eau plasmatique. La fraction d'eau plasmatique peut diminuer en-dessous de 80 %, chez les patients avec une hyperlipidémie marquée (sérum lactescent dans les diabètes décompensés) ou une hyperprotéinémie (myélome). Dans ces conditions, la concentration sodique dans l'eau plasmatique et l'osmolalité plasmatique sont

inchangées mais la concentration mesurée de sodium dans le plasma total est réduite.

L'hyponatrémie isoosmotique peut être également produite par l'addition de liquide iso-osmotique mais dépourvu de sodium à l'espace extracellulaire. Ceci survient essentiellement avec l'utilisation de glycine ou de sorbitol dans des solutions de lavage pendant la résection transurétrale de prostate ou de vessie car des quantités non négligeables de cette solution sont absorbées. Ces patients peuvent développer une hyponatrémie marquée en-dessous de 110 mmol/l et des symptômes neurologiques. Il n'est pas établi si ces anomalies neurologiques sont liées à la baisse de la natrémie elle-même ou à la toxicité de la glycine ou de l'ammoniaque généré pendant le métabolisme de la glycine.

### **Causes des hyponatrémies hypo-osmolaires**

Dans pratiquement tous les cas, l'hyponatrémie résulte d'un apport d'eau excessif dépassant les capacités d'excrétion rénale. Chez les sujets normaux, une charge hydrique est normalement rapidement excrétée car la baisse de l'osmolalité plasmatique supprime la libération d'hormone antidiurétique permettant ainsi l'excrétion d'une urine diluée. Le débit maximum d'excrétion d'eau sous régime alimentaire normal est de plus de 10 litres par jour.

Sous-jacents à tous les états hyponatrémiques est la limitation de la dilution urinaire. Ceci est généralement dû à une sécrétion persistante d'ADH malgré l'hypo-osmolalité sérique. La sécrétion de l'ADH est alors stimulée par des mécanismes non osmotiques.

Moins couramment une diminution du débit de fluide délivré au néphron distal lié par exemple à une diminution de la filtration glomérulaire et/ou une augmentation de la réabsorption proximale de fluide et de sodium ou encore un défaut de transport du NaCl dans le segment de dilution du néphron (branche ascendante large de l'anse de Henle et tube distal) ce qui limite la dilution des urines.

#### **1. Hyponatrémies au cours desquelles la concentration d'ADH est élevée.**

Les deux principales causes d'hyponatrémie hypoosmotique sont la déplétion volémique (hypovolémie) et le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH).

##### *a) Hypovolémies (absolues ou relatives)*

D'une façon générale, la diminution de la perfusion tissulaire est un stimulus très puissant de la sécrétion d'ADH. Cette réponse est médiée par les barorécepteurs des sinus carotidiens qui perçoivent une réduction de pression ou d'étirement et cette stimulation annule l'effet inhibiteur de l'hyponatrémie sur la sécrétion d'ADH. La réponse ADH est inappropriée à l'osmolalité mais adaptée à la volémie qui constitue un stimulus prioritaire.

- Une **déplétion volémique vraie**

Les vomissements, diarrhées, saignements ou pertes urinaires sont responsables d'hyponatrémie par déplétion volémique. Ces patients ont à la fois un déficit en sodium et en eau, le déficit en sodium étant supérieur à celui de l'eau. Le mécanisme sous-jacent est une contraction volémique stimulant la sécrétion d'ADH avec la poursuite d'un apport hydrique oral ou parentéral hypotonique. La mesure de la concentration urinaire de sodium permet de différencier l'origine rénale ou extrarénale de la perte de liquide. Il est important de noter que c'est bien l'hypovolémie qui est le stimulus principal de sécrétion d'ADH et non pas la perte de sel qui induit l'hyponatrémie. Dans ce cas, la réexpansion volémique par colloïdes, même sans apport sodé, permet de corriger l'hyponatrémie.

Les **pertes gastrointestinales liées à un troisième secteur** sont associées à une rétention avide de sodium car le rein répond à la contraction volémique en conservant le NaCl. La concentration urinaire de sodium est habituellement inférieure à 10 mmol/l et l'urine est hyperosmolaire. Chez quelques patients ayant des vomissements et une alcalose métabolique, une bicarbonaturie peut survenir. Le bicarbonate est un anion non réabsorbable favorisant l'excrétion obligée de cations, si bien que dans cette situation la concentration urinaire de sodium peut être supérieure à 20 mmol/l malgré une déplétion volémique sévère. Dans ce cas cependant, la concentration urinaire de chlore est inférieure à 10 mmol/l.

Les **diurétiques thiazidiques** peuvent occasionnellement provoquer des hyponatrémies aiguës et souvent sévères. Le traitement diurétique est l'une des causes les plus fréquentes d'hyponatrémie hypovolémiques associée avec une concentration urinaire élevée en sodium.

L'hyponatrémie survient presque exclusivement avec les diurétiques thiazidiques dans la mesure ces médicaments agissent exclusivement dans le tubule distal interférant avec la dilution des urines. Les femmes âgées, de petit poids, apparaissent davantage susceptibles à cette complication qui survient habituellement dans les quinze premiers jours du début du traitement. Plusieurs mécanismes ont été imputés pour déclencher cette hyponatrémie induite par les diurétiques, notamment la sécrétion d'ADH stimulée par l'hypovolémie, l'interférence avec le mécanisme de dilution urinaire dans le segment cortical de dilution et enfin une altération de la sensibilité aux osmorécepteurs et de la soif, liée à la déplétion potassique.

Remarque : Inversement, l'hyponatrémie est exceptionnellement observée avec un traitement par diurétique de l'anse. Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et interfèrent avec la génération d'un interstitium médullaire hypertonique et donc le mécanisme de concentration-dilution des urines.

Les **néphropathies avec perte de sel** surviennent chez certains patients avec une maladie rénale chronique avancée et qui sont incapables de conserver le sodium. Ceci est observé au cours de la néphronophtise, de la polykystose rénale, de la néphropathie des analgésiques, de la pyélonéphrite chronique et de l'uropathie obstructive. Les patients avec une acidose tubulaire proximale de type 2 ont une perte de sel et de potassium malgré une insuffisance rénale très modérée. Chez ces patients la bicarbonaturie entraîne une fuite urinaire de sodium obligatoire. L'hyponatrémie avec contraction du volume extracellulaire associée à une concentration urinaire de sodium supérieure à 20 mmol/l, notamment associée à une hyperkaliémie et une augmentation variable de la créatinine suggèrent un déficit en minéralocorticoïdes. La diminution du volume extracellulaire plus que le déficit hormonal en lui-même représente la stimulus non osmotique pour la libération de l'ADH.

Au cours de la **diurèse osmotique**, des solutés non réabsorbables provoquent une fuite obligatoire de sodium et ceci aboutit à une déplétion volémique. L'apport continu de fluides hypotoniques entraîne une hypovolémie et une hyponatrémie. La concentration urinaire de sodium est typiquement supérieure à 20 mmol/l. Au cours du diabète, la fuite de sodium est accentuée par l'acétonurie qui cause également une fuite obligatoire rénale de sodium. Le bêta-hydroxybutyrate et l'acétocétate sont également responsables d'une fuite obligatoire d'électrolytes ce qui aggrave la perte rénale de sodium observée au cours de l'acidocétose diabétique, du jeûne et de l'acidocétose alcoolique.

- Hyponatrémie des **syndromes oedémateux** (Insuffisance cardiaque congestive, cirrhose hépatique et syndrome néphrotique)

Même si le bilan sodé de l'organisme, voire le volume plasmatique peuvent être fortement augmentés dans ces affections, la pression-étirement perçue au niveau des barorécepteurs du sinus carotidien est réduite en raison de la chute du débit cardiaque dans l'insuffisance cardiaque et en raison de la vasodilatation périphérique dans la cirrhose hépatique. On parle alors d'hypovolémie efficace ou relative.

Les conditions cliniques associées sont l'insuffisance cardiaque, hépatique et rénale et le syndrome néphrotique. Dans ce cas, le contenu total en sodium de l'organisme est augmenté mais le contenu en eau de l'organisme est augmenté de façon encore plus importante ce qui aboutit à l'hyponatrémie.

Dans l'**insuffisance cardiaque congestive**, la diminution du débit cardiaque et souvent de la pression artérielle contribuent à la libération non osmotique d'ADH. L'augmentation de l'effet rénal de l'ADH est également reflétée par une up-régulation de l'aquaporine 2 (AQP2), le canal à eau régulé par l'ADH au niveau des tubes collecteurs chez les rats

ayant une insuffisance cardiaque. L'hyponatrémie est de plus aggravée par une stimulation associée du système rénine-angiotensine et de la production de catécholamines. Ces facteurs hormonaux en diminuant le débit de filtration glomérulaire et en augmentant la réabsorption tubulaire proximale de sodium diminuent le débit de fluide délivré au tube distal contribuant aussi à l'hyponatrémie. Le degré d'activation neuro-hormonale corrèle avec la sévérité clinique de la dysfonction ventriculaire gauche et le degré d'hyponatrémie est également de grande valeur pronostique chez ces patients.

Les patients avec une **insuffisance hépatique** et une cirrhose partagent des mécanismes physiopathologiques similaires à ceux des patients en insuffisance cardiaque. La caractéristique de la cirrhose est la vasodilatation périphérique et splanchnique aboutissant à la rétention rénale de sodium. Cependant ces patients ont une augmentation du débit cardiaque essentiellement en raison de multiples fistules artério-veineuses du tractus digestif et de la peau. La vasodilatation pourrait être médiée par l'oxyde nitrique (NO). L'inhibition du NO corrige l'hyporéactivité artérielle aux vasoconstricteurs ainsi que l'excrétion anormale d'eau chez les rats cirrhotiques. Lorsque la cirrhose s'aggrave (absence d'ascite, puis ascite, puis ascite avec syndrome hépatorénal) on observe une augmentation progressive de la concentration plasmatique de rénine, de noradrénaline et de l'activité ADH. La pression artérielle moyenne, l'excrétion d'eau et la natrémie chutent. L'hyponatrémie est un indicateur puissant d'un mauvais pronostic à long terme chez ces patients. L'ADH joue un rôle crucial dans la physiopathologie du défaut d'excrétion d'eau car les rats cirrhotiques génétiquement déficients en cette hormone ne développent pas d'hyponatrémie. L'expression du gène de l'aquaporine 2 régulée par l'ADH est également augmentée chez ces rats cirrhotiques.

les patients avec un **syndrome néphrotique**, tout particulièrement lorsque la fonction rénale reste normale, ont une contraction du volume intravasculaire, tout particulièrement lorsque l'albuminémie est < 15-20 g/l. L'hypovolémie efficace stimule la libération non osmotique d'ADH ce qui altère l'excrétion de l'eau. Par opposition avec les autres causes d'hyponatrémie au cours desquelles l'expression de l'aquaporine 2 est augmentée, dans les modèles expérimentaux de syndrome néphrotique, l'expression de cette protéine au niveau des tubes collecteurs est diminuée.

#### *b) Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)*

Une rétention hydrique et une libération persistante d'ADH peut être observée dans un grand nombre de maladies qui ne sont pas associées à une hypovolémie.

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) est la cause la plus fréquente d'hyponatrémie chez des patients hospitalisés. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.



L'osmorégulation défectueuse de l'ADH stimule la concentration plasmatique d'ADH aboutissant à des urines concentrées inappropriées pour le degré d'hypotonicité. Les causes les plus fréquentes de SIADH sont les cancers, les maladies pulmonaires et du système nerveux central. Les saignements cérébraux, les tumeurs, les infections et les traumatismes cérébraux sont responsables de SIADH par excès de libération d'ADH. Dans les cancers habituellement des cancers pulmonaires à petites cellules, du duodénum, du pancréas et le neuroblastome du nerf olfactif, il existe une production ectopique d'ADH et ces tissus sont capables de produire et d'augmenter une sécrétion d'ADH en réponse à une stimulation osmotique in vitro.

L'infection par le virus VIH est une cause croissante de SIADH. Jusqu'à 35 % des patients avec le SIDA et hospitalisés développent un SIADH. Les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*, les infections du système nerveux central et les cancers en sont les causes habituelles.

Chez 1/3 des patients avec un SIADH, la sécrétion d'ADH varie de façon appropriée avec la natrémie, mais le seuil de libération est anormalement bas suggérant un réajustement de l'osmostat. Ces patients ont une natrémie stable entre 125 et 135 mmol/l. Toute ingestion d'eau libre au-dessus de ce seuil aboutit à l'excrétion d'eau maintenant la natrémie. Les patients avec un SIADH ne peuvent excréter une urine dépourvue de soluté, si bien que toute l'eau ingérée est retenue et entraîne une expansion volémique modérée, sans oedème et une hyponatrémie de dilution. Cependant l'hyponatrémie est limitée par un échappement à la vasopressine. Ce mécanisme d'échappement à l'antidiurèse est lié à une diminution sélective et marquée de l'expression des canaux à eau aquaporines 2, régulés par la vasopressine sans diminution concomitante de l'expression des autres canaux à eau.

Le traitement de l'hyponatrémie dans cette condition précise est à la fois inutile car les patients sont asymptomatiques et inefficace dans la mesure où la natrémie atteinte est reconnue par l'organisme comme normale et qu'une augmentation des valeurs de natrémie stimulent la soif.

### *c) Médicaments/iatrogènes*

Certaines formes de SIADH sont secondaires à des médicaments ou à des contextes iatrogènes

Les patients avec une psychose aiguë secondaire à une schizophrénie ont une tendance à développer une hyponatrémie. Le mécanisme en est multifactoriel comprenant une augmentation de la perception de la soif, menant à la polydypsie, un défaut modéré de l'osmorégulation aboutissant à une sécrétion d'ADH à une osmolalité plus basse que normalement et enfin une réponse rénale augmentée à l'ADH. Les médicaments antipsychotiques pourraient également jouer un rôle.

L'hyponatrémie est fréquente après chirurgie et caractérisée par des concentrations circulantes d'ADH très élevées en raison du stress, de la douleur et des produits anesthésiques. La perfusion de quantités excessives de solutés sans électrolytes (soluté salé hypotonique ou glucosé 5%) est

en cause dans ce cas. Même des perfusions de solutés salés isotoniques administrées dans les 24 heures après l'induction d'une anesthésie semblent pouvoir induire une hyponatrémie. Ceci est lié essentiellement à la génération d'eau hypotonique par le rein en raison de la persistance d'une sécrétion d'ADH.

L'hyponatrémie induite par les médicaments est médiée par des analogues de l'ADH tels que la desmopressine ou par des agonistes de la libération d'ADH ou encore des agents potentialisant l'action de l'ADH au niveau du tubule rénal. Les médicaments responsables d'hyponatrémie comprennent les agents psychoactifs (fluoxétine, sertraline, thiothixène, halopéridol et amitriptiline) ainsi que l'ectasy (une drogue apparentée aux amphétamines), certains agents anticancéreux (vincristine, vinblastine, cyclophosphamide à hautes doses) et différents médicaments tels que la carbamazépine, la bromocriptine, la lorcaïnide, le chlorpropamide et la vasopressine intraveineuse.

#### *d) Endocrinopathies*

L'hyponatrémie peut être observée chez des patients en insuffisance surrénale où le déficit en cortisol est responsable de l'hyponatrémie, ainsi qu'au cours de l'hypothyroïdie. L'augmentation de la libération d'hormone gonadotrope (HCG) au cours de la grossesse peut être responsable d'une légère hyponatrémie d'environ 5 mmol/l attribuée à une diminution du seuil de l'osmostat.

L'insuffisance en glucocorticoïdes altère l'excrétion d'eau au cours de l'insuffisance surrénale, qu'elle soit primitive et secondaire. L'augmentation des concentrations d'ADH a été démontrée même en l'absence de contraction volémique. Des facteurs indépendants de l'ADH sont également impliqués puisque le déficit en glucocorticoïdes est associé à une altération de l'hémodynamique rénale. L'insuffisance en glucocorticoïdes pourrait aussi augmenter la perméabilité à l'eau dans le tube collecteur en l'absence d'ADH.

L'hypothyroïdie avec myxoedème est associée à une hyponatrémie. La réponse ADH est diversement appréciée dans cette situation. Dans la mesure où le débit cardiaque est diminué ainsi que le débit de filtration glomérulaire, des mécanismes intrarénaux et médiés par l'ADH sont probablement tous deux impliqués avec des contributions variables selon les patients.

## **2. L'hyponatrémie hypoosmolaire au cours desquelles la concentration d'ADH est supprimée de façon appropriée.**

Deux circonstances sont en cause : l'insuffisance rénale avancée et la polydypsie primaire.

#### *a) Insuffisance rénale avancée*

La capacité d'excréter l'eau libre est relativement maintenue chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à légère. En cas d'oligurie ou d'insuffisance rénale avancée, par contre l'osmolalité urinaire minimale augmente jusqu'à 200 ou 250 mosmol/kg malgré une suppression appropriée de l'ADH. Ceci est lié à une diurèse osmotique induite par l'excrétion augmentée de solutés par néphron restant fonctionnel, ce qui aboutit à l'incapacité à diluer les urines maximalement. Cette forme d'hyponatrémie peut être prévenue par l'ajustement des apports hydriques à la diurèse. Si les apports en eau quotidiens dépassent ce seuil, une balance hydrique positive survient et aboutit à l'hyponatrémie.

#### *b) Polydipsie primitive*

La polydipsie primitive est une maladie au cours de laquelle il existe une stimulation primitive de la soif. Ceci est plus généralement observé chez des femmes d'âge moyen, anxieuses et chez des patients avec des maladies psychiatriques, notamment s'ils prennent des drogues antipsychotiques dont un effet secondaire fréquent est la sécheresse de bouche, ce qui stimule la soif et l'apport hydrique. La polydipsie peut également survenir à l'occasion de lésions de l'hypothalamus, comme c'est le cas de maladie infiltrant l'hypothalamus (sarcoïdose par exemple), ce qui stimule directement les centres de la soif.

La natrémie est habituellement normale ou seulement faiblement réduite chez les patients avec une polydipsie primitive, car l'excès d'eau est rapidement excrété. Dans de rares cas cependant les apports hydriques excèdent 10 à 15 litres par jour et une hyponatrémie peut survenir malgré des urines diluées de façon maximale avec une osmolalité adaptée en-dessous de 100 mosmol/kg. Une hyponatrémie symptomatique peut également être induite par une charge hydrique aiguë plus modérée de 3 à 4 litres chez des patients anxieux (à l'occasion par exemple d'une préparation à un examen radiologique). La tendance à l'hyponatrémie dans cette circonstance est augmentée s'il existe également une altération de l'excrétion d'eau, comme cela peut être facilité par une libération d'ADH induite par l'état nauséux ou le stress ou encore un traitement diurétique associé.

#### *c) Apports réduits en solutes alimentaires*

Les buveurs de bière et d'autres patients malnutris peuvent développer une réduction très importante des capacités d'excrétion de l'eau qui est directement liée à la diminution de l'apport alimentaire. Les sujets normaux peuvent excréter 600 à 900 mosmol/kg de solutes chaque jour essentiellement du sodium, du potassium et de l'urée si bien que l'osmolalité urinaire minimale est d'environ 60 mosmol/kg, ce qui autorise un débit urinaire maximum de 10 à 15 litres par jour. La bière contient relativement peu de sodium, potassium, de protéines et la charge glucidique supprime le catabolisme protéique endogène, si bien que l'excrétion uréique devient négligeable. Il en résulte que l'excrétion quotidienne de solutés peut diminuer en-dessous de 250 mosmol/kg aboutissant à réduire la capacité maximale d'élimination des urines à 4 litres par jour, même si

l'urine est diluée de façon appropriée. L'hyponatrémie survient lorsque les apports hydriques dépassent les capacités d'excrétion.

## **Chap 4 Traitement des hyponatrémies**

### **1. Généralités**

L'hyponatrémie hypoosmolaire est une affection relativement fréquente dont le risque principal est la survenue d'un oedème cérébral lié à l'hyperhydratation intracellulaire et qui est responsable des manifestations neurologiques. L'importance de l'oedème cérébral et donc la sévérité des symptômes tendent à s'atténuer avec le temps si bien que seuls les patients avec une hyponatrémie aiguë ou sévère sont réellement affectés.

Il règne un certain degré de confusion dans la littérature concernant la définition de l'hyponatrémie aiguë ou chronique. Certains auteurs suggèrent qu'une hyponatrémie est aiguë lorsqu'elle survient en moins de 48 heures, avant la survenue d'une adaptation cérébrale significative. Toute hyponatrémie se développant sur un intervalle de temps plus long est considérée comme chronique.

La notion d'hyponatrémie symptomatique ou asymptomatique est probablement plus utile. La plupart des patients avec une hyponatrémie aiguë symptomatique ont une baisse rapide de la natrémie sur 2 à 3 jours. Parfois une période plus longue est nécessaire, comme par exemple chez les patients ayant une hyponatrémie sévère et symptomatique induite par les diurétiques thiazidiques et chez lesquels l'oedème cérébral peut se développer plus lentement sur une à deux semaines.

Le traitement de l'hyponatrémie dépend largement de la condition clinique sous-jacente. Dans certains cas, la baisse de la natrémie reste relativement modérée (125 à 130 mmol/l) et la maladie sous-jacente ne peut être corrigée, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose hépatique. Chez ces patients, il n'y a pas de traitement spécifique autre que la restriction hydrique pour prévenir une aggravation ultérieure de l'hyponatrémie.

Inversement chez d'autres patients symptomatiques, un traitement est nécessaire pour corriger l'hyponatrémie.

### **2. Risques de démyélinisation osmotique**

L'hyponatrémie sévère, notamment lorsque son début est aigu peut entraîner un oedème cérébral avec le risque de lésions neurologiques irréversibles ou de décès. Cette situation survient essentiellement lorsque de grandes quantités de fluide hypotonique ont été administrées, notamment chez des patients en situation postopératoire chez lesquels les douleurs, l'hypotension, la nausée et les médicaments peuvent favoriser la sécrétion d'ADH et limiter les capacités rénales d'excréter l'eau ou encore à l'occasion d'une hyponatrémie aiguë induite par un traitement thiazidique. Dès le premier jour d'hyponatrémie aiguë cependant, le cerveau s'adapte en éliminant de l'eau extracellulaire dans le LCR et en éliminant de l'eau intracellulaire, en extrudant du sodium et du potassium ainsi que certains solutes organiques appelés osmolytes afin de diminuer le volume cérébral vers la normale.

Il en résulte qu'une hyponatrémie de développement progressif sur plus de 2 à 3 jours est a priori moins susceptible de provoquer des symptômes neurologiques. Inversement dans cette situation au cours de laquelle le volume cérébral en excès a été normalisé, la correction trop rapide d'une hyponatrémie sévère (concentration plasmatique de sodium inférieure à 110 - 115 mmol/l) peut aboutir au développement de lésions neurologiques appelées démyélinisation osmotique ou encore improprement myélinolyse centro-pontine (car la démyélinisation peut être plus diffuse et peut ne pas forcément atteindre la région pontine).

Ces lésions démyélinisantes, qui ne sont pas observées lors de correction lente de l'hyponatrémie, peuvent être détectées par scanner ou mieux RMN. Cependant les signes radiologiques peuvent être retardés jusqu'à 4 semaines. Ainsi une imagerie initialement négative chez un patient qui développe des symptômes neurologiques après la correction trop rapide d'une hyponatrémie n'exclut pas la démyélinisation osmotique. Le mécanisme responsable de cette démyélinisation osmotique n'est pas élucidé. Vraisemblablement l'élévation rapide de la natrémie entraîne un mouvement d'eau en-dehors du cerveau et un rétrécissement osmotique des cellules cérébrales dans la mesure où le cerveau ne peut réaccumuler rapidement les osmolytes qui ont été perdus pendant la phase d'adaptation à l'hyponatrémie. Il semble y avoir une susceptibilité individuelle à la démyélinisation osmotique. Les femmes notamment en période préménopausique semblent à plus haut risque de développer des lésions. Inversement les patients psychiatriques avec une polydipsie primitive semblent relativement résistants à ces lésions démyélinisantes en raison d'une capacité normale d'excrétion rénale de l'eau. Cette protection relative ne s'étend pas cependant aux patients polydipsiques et alcooliques chroniques.

Les manifestations cliniques de la démyélinisation osmotique sont typiquement retardées pendant 2 à 6 jours après l'élévation de la natrémie. Les symptômes, qui sont souvent irréversibles ou seulement partiellement réversibles, comportent dysarthrie, dysphagie, paraparésie ou quadraparésie, léthargie, coma, convulsions. En accord avec les données expérimentales, les observations cliniques suggèrent que le risque de démyélinisation dépend davantage de la vitesse de correction au cours des 24 premières heures, que du taux maximum de

correction atteint à n'importe quel moment. Ces lésions de démyélination osmotique sont généralement limitées aux patients dont la natrémie augmente de plus de 12 mmol/l au cours de la première journée ou de 18 mmol/l au cours des 2 premiers jours.

### 3. Vitesse de correction de l'hyponatrémie

La vitesse de correction de la natrémie dépend donc essentiellement de la présentation clinique.

Lors d'une **hyponatrémie chronique asymptomatique**, il y a peu de risque de signes neurologiques en raison de l'adaptation cérébrale. Il n'y a pas de traitement urgent à envisager et l'anomalie sous-jacente doit être recherchée et corrigée.

Chez ces patients avec une **hyponatrémies chronique sévère**, le contenu en eau cérébrale n'est augmenté que de 10% environ. Une correction rapide n'est pas indiquée et peut même être dangereuse. La vitesse maximale de correction de la natrémie ne devrait pas dépasser 10 à 12 mmol/l et par jour (ou 0,5 mmol/l/h). Même à ces vitesses de correction relativement faibles, certains patients peuvent développer des signes neurologiques. Le traitement fait généralement appel à la restriction hydrique complétée selon les cas par des inhibiteurs pharmacologique de l'ADH ou du furosemide pour augmenter la clairance de l'eau libre (voir le chapitre SIADH).

En cas d'**hyponatrémie symptomatique**, une correction initiale plus agressive à une vitesse de 1,5 à 2 mmol/l/h est indiquée pendant les 3 ou 4 premières heures ou jusqu'à résolution des symptômes chez des patients qui se présentent avec des convulsions ou d'autres anomalies neurologiques sévères. Le risque principal chez ces patients est l'oedème cérébral et le retard thérapeutique est plus grave qu'un risque potentiel d'une correction trop rapide. Même dans cette situation, la natrémie ne doit pas être augmentée de plus de 12 mmol/l au cours des 24 premières heures car une adaptation cérébrale partielle est déjà intervenue.

Chez les patients avec une hyponatrémie aiguë symptomatique, le traitement fait généralement appel à des solutés salés hypertoniques (NaCl 30%, 1 à 5 ml/kg/heure selon la symptomatologie), et/ou par du furosémide pour augmenter l'excrétion d'eau libre. Une surveillance attentive des électrolytes sanguins et urinaires doit être réalisée. La perte nette d'eau peut être calculée de la façon suivante :

où PDC est le poids en kg et PNa la concentration plasmatique de sodium.

### 4. Cas particuliers

En cas d'**hypokaliémie associée** à l'hyponatrémie (ce qui est observé au cours par exemple des hyponatrémies liées aux diurétiques thiazidiques ou aux vomissements), il est nécessaire de

prendre en compte l'effet osmolaire de la déplétion potassique. En effet le potassium est osmotiquement aussi actif que le sodium et l'administration de potassium augmente la natrémie et l'osmolalité chez un sujet hyponatrémique. Dans les situations de déplétion potassique sévère, l'administration de chlorure de potassium seul corrige à la fois l'hyponatrémie et l'hypokaliémie. L'administration supplémentaire de sodium peut aboutir à une élévation trop rapide de la natrémie et de l'osmolalité plasmatique.

Chez un patient en **déplétion volémique vraie**, l'administration de soluté salé isotonique peut aboutir à une augmentation trop rapide de l'osmolalité plasmatique et de la natrémie. En soi le soluté salé augmente peu et lentement la concentration plasmatique de sodium mais par contre la restauration de la normovolémie supprime le stimulus hypovolémique de la libération d'ADH (un résultat comparable peut être obtenu avec l'administration de colloïdes sans NaCl). Ceci aboutit à l'excrétion rapide de l'eau en excès avec une urine maximalelement diluée. Une surveillance minutieuse de la natrémie doit donc être effectuée chez ces patients pendant la phase de correction.

Chez les patients en **insuffisance cardiaque**, la restriction hydrique est essentielle pour prévenir l'aggravation ultérieure de l'hyponatrémie. La restriction sodée est aussi impérative (il ne s'agit pas de donner du sel à ces malades en surcharge hydrosodée!). Une combinaison d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et de diurétique est souvent bénéfique. L'augmentation du débit cardiaque sous IEC diminue l'activation neurohormonale qui limite l'excrétion d'eau. Les diurétiques de l'anse diminuent l'action de l'ADH sur le tube collecteur et diminuent la réabsorption d'eau. Les thiazides doivent être évités car ils altèrent l'excrétion d'eau et peuvent aggraver l'hyponatrémie. La dèmeclocyline peut dans certains cas jouer un rôle complémentaire, de même que les antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine en cours d'investigation.

Dans le **cirrhose hépatique**, la restriction en eau et en sel est indispensable. Un diurétique de l'anse doit souvent être utilisé en complément.

Chez les patients en **insuffisance rénale terminale** et hémodialysés contre un dialysat riche en sodium, une correction trop rapide de la natrémie peut être observée. Ainsi une dialyse contre un dialysat avec une concentration sodée de 145 mmol/l augmente la natrémie de 110 à 130 mmol/l en 4 heures. Ces patients peuvent être partiellement protégés de la démyélinisation osmotique en raison de la soustraction parallèle d'urée qui tend à diminuer l'osmolalité plasmatique. Cependant il y a probablement un certain risque de corriger trop rapidement l'hyponatrémie chez un sujet dialysé asymptomatique. Il est donc recommandé que la concentration en sodium du dialysat ne soit pas supérieure de plus de 15 à 20 mmol/l à celle du plasma.

## Chap 5 Syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH (SIADH)

### **1. Présentation clinique :**

Le SIADH doit être systématiquement suspecté chez tous patients ayant une hyponatrémie, une hypoosmolalité, une osmolalité urinaire élevée de façon inappropriée, supérieure à 100 mosmol/kg et très souvent supérieure à 300 mosmol/kg, une concentration urinaire de sodium habituellement supérieure à 40 mmol/l (en fait équivalente aux apports de sel quotidiens), une concentration plasmatique de créatinine relativement normale, une balance acide-base et potassique normale et une fonction thyroïdienne et surrénalienne normale et très souvent une concentration plasmatique d'acide urique abaissée.

Une élévation inappropriée de la libération d'ADH quelle qu'en soit la cause provoque une hyponatrémie en interférant avec le mécanisme de dilution des urines et prévenant l'excrétion de l'eau ingérée. Au cours du SIADH un échappement partiel se développe qui tend à protéger contre l'aggravation progressive de l'accumulation d'eau et de l'hyponatrémie.

### **2. Etiologie des SIADH :**

1. **Maladies du système nerveux central** : n'importe quelle maladie du système nerveux central y compris un accident vasculaire, une hémorragie, une infection, un traumatisme, une psychose peut stimuler la libération d'hormone antidiurétique.
2. **Tumeurs** : une production ectopique d'ADH par une tumeur est le plus souvent liée à un carcinome à petites cellules du poumon mais il peut également être observé avec d'autres tumeurs pulmonaires. D'autres causes de sécrétion ectopique d'ADH sont représentées par le cancer du duodénum, du pancréas ou un neuroblastome du nerf olfactif. Dans ces situations, la preuve d'une sécrétion ectopique provient de la mise en évidence d'une capacité sécrétoire des cellules tumorales in vitro.
3. **Médicaments** : certains médicaments peuvent augmenter la libération d'ADH ou son effet tubulaire rénal. Il s'agit notamment de la chlorpropamide (un sulfamide hypoglycémiant guère plus utilisé) et de la carbamazépine, ces deux médicaments augmentant la réponse rénale à l'ADH, et enfin le cyclophosphamide à hautes doses intraveineuses. Le SIADH lié au cyclophosphamide (Endoxan®) à fortes doses peut poser des problèmes particuliers chez les patients qui sont souvent fortement hydratés



pour prévenir la cystite hémorragique. Cette complication du cyclophosphamide à fortes doses est habituellement observée au cours des traitements des cancers ou des préparations de greffe de moëlle mais peut également survenir aux plus faibles doses (10 à 15 mg/kg) utilisé dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, comme la néphropathie lupique. L'effet nauséeux induit par la chimiothérapie pourrait jouer un rôle favorisant dans la mesure où celui-ci est une stimulation très puissante de la libération d'ADH. La baisse de la natrémie peut être minimisée par le recours à une perfusion de soluté salé isotonique plutôt qu'un soluté hypotonique afin de maintenir un débit urinaire élevé.

Le SIADH peut être observé avec un grand nombre de médicaments, essentiellement des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine (IRS) comme la fluoxétine ou la sertraline. Les patients âgés de plus de 65 ans semblent plus susceptibles à cette complication. D'autres médicaments encore peuvent induire des SIADH comme la vincristine, la vinblastine, le thiothixène, la thioridazine, l'halopéridol, l'amitriptiline, les inhibiteurs de la mono-amine-oxidase (IMAO), la bromocriptine, la lorcaïnide et l'ectasy, une drogue récréative dérivée de l'amphétamine (3-4 méthylène-déoxymétamphétamine). L'hyponatrémie peut également être induite par l'administration d'ADH exogène, notamment de la vasopressine intra-veineuse pour contrôler les saignements gastro-intestinaux, la DDAVP (desmopressine, Minirin®) pour traiter un diabète insipide central ou une anomalie de la fonction plaquettaire (temps de saignement allongé) ou encore l'oxytocine pour déclencher les accouchements.

4. **Chirurgie** : une chirurgie importante abdominale ou thoracique est souvent associée à une hypersécrétion d'ADH, un effet qui est probablement lié à la stimulation des afférences nociceptives. L'hyponatrémie est également une complication fréquente (environ 30 % des cas) et tardive d'une chirurgie hypophysaire transphénoïdale.
5. **Maladies pulmonaires**, notamment pneumopathie, qu'elle soit virale, bactérienne, tuberculeuse peuvent entraîner un SIADH dont le mécanisme n'est pas parfaitement déterminé. Une réponse similaire peut être observée plus rarement avec au cours de l'asthme des atélectasies, des insuffisances respiratoires aiguës et du pneumothorax.
6. **L'infection à VIH symptomatique**, soit SIDA avéré, soit infection symptomatique précoce est une cause de plus en plus fréquente de SIADH. Les mécanismes en sont souvent multiples et intriqués (pertes gastro-intestinales, insuffisance surrénale infectieuse, pneumopathie à pneumocystis, infection du système nerveux central et

affection maligne).

7. **SIADH idiopathique** : certains patients semblent avoir un SIADH en apparence idiopathique. Il s'agit habituellement de tumeurs non encore symptomatiques, le plus souvent un cancer à petites cellules du poumon ou un neuroblastome du nerf olfactif et chez des patients plus âgés, une artérite temporale giganto-cellulaire.

### 3. Traitement de l'hyponatrémie du SIADH

L'hyponatrémie du SIADH résulte d'une rétention de l'eau ingérée, sous l'influence de l'hormone antidiurétique. Il s'agit d'une anomalie de régulation du bilan hydrique mais pas de celle du sodium dont la régulation du bilan reste normale et il n'existe pas d'altération du système rénine-angiotensine aldostérone ou du système des peptides natriurétiques atriaux.

Le mécanisme de l'hyponatrémie du SIADH est le suivant : l'hyponatrémie est initialement médiée par la rétention d'eau sous la stimulation de l'ADH. Il s'ensuit une expansion volémique qui active les mécanismes secondaires de natriurèse avec perte de sodium et restauration d'une volémie presque normale. Il en résulte qu'au cours du SIADH chronique, la perte de sodium est plus importante que la rétention d'eau. Une perte en potassium associée contribue également à la réduction de l'osmolalité plasmatique car une partie du potassium provient des cellules et représente une partie de la réponse régulatoire à l'hyperhydratation cellulaire.

La vitesse initiale de correction est essentiellement déterminée par la présence ou l'absence de signes neurologiques attribuables à l'hypoosmolalité. Seuls les patients ayant des symptômes nécessitent une correction initiale rapide. Une correction trop rapide doit être évitée chez tous les patients dans la mesure où cela peut favoriser la survenue de complications neurologiques, comme la démyélination osmotique.

Plusieurs modalités thérapeutiques peuvent être utilisées pour traiter l'hyponatrémie du SIADH.

1. La restriction hydrique est la pierre angulaire du traitement de l'hyponatrémie asymptomatique du SIADH chronique. La balance hydrique négative augmente la concentration plasmatique de sodium vers la normale. Cela peut également démasquer une déplétion volémique à moins d'un apport sodé alimentaire suffisant.  
Le calcul de la restriction hydrique nécessaire pour maintenir une natrémie donnée se fait de la façon suivante. Le volume urinaire maximal (et donc l'apport hydrique autorisé quotidien) est égal à la charge osmolaire quotidienne divisée par l'osmolalité urinaire minimale (qui dépend de la sévérité de l'anomalie de dilution). En régime habituel, la charge osmotique est d'environ 10 mosm/kg et chez un sujet normal en l'absence totale

d'ADH, l'osmolalité urinaire peut descendre jusqu'à 50 mosm/kg permettant un volume urinaire de 14 litres par jours. Au cours du SIADH où l'osmolalité urinaire ne peut être abaissée en dessous de 500 mosm/kg, la même charge osmolaire n'autorise qu'un volume urinaire de 1,4 litre/jour. Dans ce cas un apport d'eau supérieur à 1,4 l/j positive le bilan hydrique et conduit à l'hyponatrémie.

2. L'administration de sel est souvent nécessaire au cours de l'hyponatrémie sévère symptomatique ou résistante. Pour élever la natrémie, il faut administrer des solutés dont l'osmolalité est supérieure à celle de l'urine. Les effets de l'apport en sel sous forme de solutés hypertoniques ou de suppléments oraux de NaCl peuvent être augmentés si ils sont administrés simultanément à un médicament qui diminue l'osmolalité urinaire et augmente l'excrétion d'eau libre en altérant la réponse rénale à l'ADH. Un diurétique de l'anse (furosémide 20 mg une à deux fois par jour, Lasilix®) est relativement efficace dans ce contexte (ces médicaments interfèrent directement avec le mécanisme de concentration des urines en diminuant la réabsorption de NaCl dans la zone médullaire de l'anse de Henle).
3. La déméclocycline est maintenant le médicament de choix et doit être préféré au lithium en raison d'une réponse et d'une efficacité plus régulière (Le lithium est par ailleurs plus toxique). La déméclocycline peut être utilisée chez les rares patients qui ont une hyponatrémie marquée persistante ou qui ne peuvent tolérer une restriction hydrique, un apport sodé élevé et un diurétique de l'anse. La déméclocycline (®) agit en inhibant la formation et l'action de l'AMPc dans le tube collecteur et donc en diminuant sa réponse à l'ADH et en augmentant l'excrétion d'eau. La dose est de 300 à 600 mg x 2 par jour et l'efficacité commence 3 à 6 jours après le début du traitement. Le médicament doit être administré 1 à 2 heures après les repas et les antacides à base de calcium, magnésium et aluminium doivent être évités. La polyurie peut rendre certains patients non compliant. Une néphrotoxicité doit être soigneusement recherchée en particulier chez les patients avec maladie hépatique en raison de l'altération du métabolisme de la déméclocycline.
4. L'augmentation de l'excrétion de solutes urinaires sous forme d'osmoles permet de négativer la balance hydrique. Ceci peut être obtenu par un régime riche en sel et en protéines. Cependant la plupart des patients avec un SIADH chronique ont une maladie sous-jacente qui ne permet pas ces apports alimentaires enrichis.
5. L'administration d'urée (30 g par jour environ) est un autre moyen d'augmenter l'excrétion d'eau libre. Ce traitement est généralement bien toléré mais doit être utilisé uniquement

chez les patients avec une hyponatrémie marquée qui ne répondent pas au traitement antérieur.

6. Les antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine (récepteurs spécifiques pour l'antidiurèse sont en cours d'expérimentation chez l'homme mais pas disponibles comme médicament). Ces médicaments sont sélectivement aquarétiques n'affectant ni l'excrétion de sodium, ni celle de potassium.

La plupart des SIADH sont transitoires, se corrigeant avec le traitement de la condition sous-jacente (méningite, pneumopathie, tuberculose par exemple). Un traitement chronique peut cependant être nécessaire chez les patients ayant une hyponatrémie persistante.

#### **4. Réajustement de l'osmostat ("reset osmostat")**

L'hyponatrémie peut être liée à un réajustement de l'osmostat (seuil de libération de l'ADH) pour les stimuli osmotiques avec pratiquement toutes les causes de SIADH classiques et représente environ 30 % de ces cas. Cette forme de SIADH doit être suspectée chez un patient ayant une hyponatrémie relativement modérée (natrémie entre 125 et 135 mmol/l) qui reste stable sur plusieurs jours malgré des variations de l'apport alimentaire en eau et en sel. Le diagnostic peut être éventuellement confirmé cliniquement par la réponse à une charge hydrique 10 à 15 ml/kg administrés oralement ou par voie intraveineuse. Les sujets normaux et ceux avec un réajustement de l'osmostat excrètent plus de 80 % de la charge hydrique en 4 heures alors que cette excrétion reste altérée chez les patients avec une forme classique de SIADH.

L'identification de cette forme de SIADH est importante car les recommandations thérapeutiques "classiques" du SIADH ne s'y appliquent pas. Ces patients ont une hyponatrémie de faible degré, asymptomatique. Les tentatives d'augmenter la natrémie stimulent la production d'ADH surtout le mécanisme de la soif. L'augmentation de la natrémie est donc à la fois inutile compte tenu de l'absence de symptôme et de l'absence de risque d'hyponatrémie sévère et d'autre part inefficace en raison de la stimulation de la soif. Le traitement doit être dirigé principalement à la maladie sous-jacente, comme par exemple une tuberculose.

## **Chap 6 Diagnostic et traitement des hypernatrémies,**

## **1. Généralités et signes cliniques**

L'hypernatrémie est définie par une augmentation de la concentration plasmatique de sodium au-dessus de 146 mmol/l.

L'augmentation de la natrémie et de l'osmolalité induit un mouvement d'eau aigu depuis les cellules cérébrales. La diminution du volume cérébral peut causer une rupture des veines cérébrales avec la constitution d'hémorragie focale intracérébrale et méningée et la survenue de lésions neurologiques irréversibles. Les manifestations cliniques de cette affection sont une léthargie, une faiblesse, une confusion qui peuvent progresser vers la comitialité et le coma ou une agitation. Des manifestations sévères nécessitent habituellement une élévation aiguë de la natrémie au-delà de 158 mmol/l. Des valeurs au-dessus de 180 mmol/l sont associées à un taux de mortalité très élevé en particulier chez l'adulte.

## **2. Diagnostic de l'hypernatrémie**

L'hypernatrémie représente un déficit relatif en eau par rapport aux solutes. Quoique l'hypernatrémie puisse être induite par l'administration de sodium en excès d'eau (par exemple perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique pendant un arrêt cardiaque), une concentration plasmatique de sodium élevée reflète le plus souvent une perte d'eau libre. Ceci peut être lié soit à l'absence de remplacement des pertes insensibles d'origine cutanée ou respiratoire, soit à des pertes diarrhéiques (diarrhées induites par le lactulose, malabsorption, certaines diarrhées infectieuses) ou des pertes urinaires liées à un diabète insipide central ou néphrogénique soit encore à une diurèse osmotique résultant d'une élimination augmentée de glucose au cours d'un diabète incontrôlée ou par l'urée à l'occasion d'une alimentation riche en protéines.

Au cours des pertes diarrhéiques ou urinaires, le degré de perte d'eau libre et donc la tendance à développer une hypernatrémie est déterminé par le rapport de la concentration de sodium + potassium dans le fluide perdu par rapport à celle du plasma. La simple comparaison des osmolalités n'est pas suffisante : l'urine et les liquides intestinaux contiennent de l'urée et d'autres solutes organiques qui contribuent à l'osmolalité totale mais qui sont osmotiquement inefficaces, et qui ne contribuent donc pas à la régulation de la concentration plasmatique de sodium.

Le principal mécanisme de protection contre le développement d'une hypernatrémie est l'augmentation de l'apport d'eau, l'augmentation initiale de la natrémie stimulant la soif via les osmorécepteurs hypothalamiques. Ainsi l'hypernatrémie survient essentiellement chez des enfants ou chez des adultes, notamment des sujets âgés, avec une fonction supérieure altérée ou des sujets qui ont un mécanisme de la soif intact mais qui sont, pour une raison ou une autre, incapables de demander de l'eau. Inversement une lésion hypothalamique affectant les centres de

la soif doit être fortement suspectée chez un patient valide avec une concentration plasmatique de sodium supérieure à 150 mmol/l.

### 3. Diagnostic étiologique

La cause de l'hypernatrémie est habituellement évidente à partir de l'histoire clinique. Si cependant cette étiologie est peu claire, le diagnostic correct peut être habituellement établi par l'évaluation de l'intégrité de l'axe rein hormone anti-diurétique par une simple mesure de l'osmolalité urinaire. Une augmentation de la natrémie est un stimulus puissant de la libération d'ADH de même que de la soif. De plus une osmolalité plasmatique supérieure à 295 mosmol/kg, ce qui représente une natrémie supérieure à 145 - 147 mmol/l, aboutit généralement à une sécrétion d'ADH suffisante pour stimuler maximale la concentration des urines.

Si à la fois la fonction rénale et hypothalamique sont intactes, l'osmolalité urinaire en présence d'une hypernatrémie doit être supérieure à 700 - 800 mosmol/kg et l'administration exogène d'hormone antidiurétique ne doit pas produire d'augmentation supplémentaire de l'osmolalité urinaire. Dans ce contexte, des pertes insensibles gastrointestinales non compensées, une surcharge en sodium, ou plus rarement un défaut primitif de la soif sont la cause la plus vraisemblable de l'hypernatrémie. La mesure de la concentration urinaire de sodium peut permettre de différencier ces affections : elle doit être inférieure à 25 mmol/l en cas de déplétion en eau et volémique mais supérieure à 100 mmol/l à la suite d'une ingestion ou d'une perfusion d'un soluté salé hypertonique.

Si d'un autre côté, l'osmolalité urinaire est inférieure à celle du plasma il faut évoquer un diabète insipide, soit central avec déficit en ADH, soit néphrogénique par résistance rénale à l'ADH. Ces deux conditions peuvent être distinguées facilement par l'administration d'ADH exogène (DDAVP 10 µg par inhalation ou 5 U de vasopressine aqueuse en voie sous cutanée). L'osmolalité urinaire augmente habituellement de plus de 50 % au cours du diabète insipide central alors qu'il n'y a pas ou peu d'effet dans le diabète insipide néphrogénique. L'histoire clinique est souvent informative puisque le diabète insipide néphrogénique sévère chez l'adulte est tout à fait inhabituel en l'absence d'une utilisation chronique de lithium ou d'une hypercalcémie.

De nombreux patients hypernatrémiques ont des valeurs intermédiaires avec une osmolalité urinaire entre 300 et 800 mosmol/kg. Ceci peut être lié à différentes conditions avec des réponses variables à l'ADH exogène :

- Diabète insipide central relativement sévère au cours duquel la perte en eau fait monter l'osmolalité urinaire. Dans cette situation l'administration d'ADH induit une augmentation appréciable de l'osmolalité urinaire.

- Diabète insipide central partiel ou néphrogénique qui peut être distingué par la réponse à l'ADH. L'osmolalité urinaire augmente d'au moins 50 mosmol/kg dans le diabète central et reste stable dans le diabète néphrogénique.

Une diurèse osmotique au cours de laquelle l'augmentation d'excrétion de solutes urinaires (glucose ou urée dans la plupart des cas) est responsable de la polyurie. Outre la recherche de glucose et d'urée dans les urines, la diurèse osmotique peut être confirmée par la mesure de l'excrétion totale de solutes qui est égale au produit de l'osmolalité urinaire et du volume urinaire. La valeur normale en régime habituel est de 600 à 900 mosmol/jour composée essentiellement de sodium, potassium, de sels d'ammonium et d'urée. Des valeurs supérieures à 1000 mosmol/jour suggèrent une contribution ou la responsabilité d'une augmentation de l'excrétion de solutés urinaires. Les patients avec une diurèse osmotique et une hypernatrémie ne répondent pas à l'ADH exogène dans la mesure où la réponse endogène est déjà maximale.

Le diabète insipide néphrogénique partiel est une situation extrêmement fréquente chez des sujets hospitalisés et âgés ; ceci en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire liée à l'âge. Il faut cependant noter qu'une diminution légère à modérée de la capacité de concentrer les urines avec une osmolalité maximale de 300 à 800 mosmol/kg n'est habituellement pas suffisante pour induire une polyurie et une perte d'eau libre suffisante pour induire une hypernatrémie. Cependant l'incapacité à concentrer maximalement les urines peut jouer un rôle contributif dans la mesure où le rein est moins capable de minimiser les pertes en eau libre.

#### **4. Causes des hypernatrémies**

L'hypernatrémie est un désordre relativement fréquent qui peut être induit soit par l'administration de solutés sodés hypertoniques, soit dans la plupart des cas par la perte d'eau libre. Une hypernatrémie prolongée ne peut survenir chez des sujets normaux parce que l'augmentation de la tonicité plasmatique stimule à la fois la libération d'hormones antidiurétiques et la soif. Ce système de régulation est si efficace que l'osmolalité plasmatique est maintenue dans des valeurs très étroites de 1 à 2 % malgré des variations très larges de l'apport en sel et en eau. Il en résulte que l'hypernatrémie survient essentiellement chez des patients qui ne peuvent exprimer la soif normalement, les enfants et les adultes avec une fonction neurologique altérée. Chez les patients hospitalisés quel que soit leur âge l'hypernatrémie est le plus souvent iatrogène et résulte de la prescription d'apports hydriques insuffisants ou d'un mécanisme de la soif altéré. De nombreux patients âgés sont de plus hypovolémiques en raison des pertes en eau ou en sel liées aux diurétiques, vomissements ou à la diminution de l'apport alimentaire. Inversement chez un patient valide dont la concentration plasmatique de sodium est supérieure à 150 mmol/l qui n'exprime pas de soif, doit faire évoquer une lésion hypothalamique

affectant le centre de la soif. L'hypernatrémie liée à une perte d'eau est appelée déshydratation, ce qui est différent de l'hypovolémie au cours de laquelle à la fois de l'eau et du sel sont perdus.

#### **4.1. Pertes d'eau non compensées**

La perte d'eau sans solutés, si elle n'est pas compensée, aboutit à l'élévation de la concentration plasmatique de sodium. C'est essentiellement la composition en sodium + potassium du fluide perdu qui détermine l'effet final sur la natrémie. Ainsi une perte de liquide par diarrhée dont la composition en concentration de sodium + potassium et osmolalité sont proches de celles du plasma entraîne une déplétion volémique et en potassium mais n'a pas d'effet direct sur la concentration plasmatique de sodium. A l'inverse un grand nombre de diarrhées d'origine virale (gastroentérite), la diarrhée osmotique induite par le lactulose dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique ou l'administration de charbon-sorbitol pour traiter des surdosages en médicaments sont associées à une diarrhée osmotique dont la concentration en sodium + potassium est entre 40 et 100 mmol/l. Des pertes de cette nature tendent à donner une hypernatrémie parce que la perte d'eau est supérieure à celle de sodium + potassium. Il en est de même pour les pertes urinaires liées à une diurèse osmotique induite par le glucose, le manitol ou l'urée. De même les pertes insensibles d'origine cutanée ou respiratoire (évaporation et sueur) sont des liquides hypotoniques qui peuvent aboutir à l'hypernatrémie en cas d'augmentation de ces pertes insensibles par la fièvre, l'exercice et l'exposition à de hautes températures.

#### **4.2. Diabète insipide central ou néphrogénique**

La diminution de libération de l'ADH ou la résistance rénale à son effet conduit à l'excrétion d'une urine relativement diluée. La plupart de ces patients ont un mécanisme de la soif normal. Il en résulte typiquement un syndrome polyuro-polydipsique et au minimum une concentration normale haute plasmatique de sodium. Cependant une hypernatrémie marquée symptomatique peut survenir si une lésion centrale altère à la fois la libération d'ADH et la soif prévenant la correction des pertes urinaires d'eau.

#### **4.3. Lésions hypothalamiques affectant la soif et l'osmorégulation**

L'hypernatrémie peut également survenir en l'absence d'augmentation des apports en eau lorsqu'il existe une lésion hypothalamique primitive altérant la soif (hypodypsie). Deux syndromes différents ont été décrits qui sont le plus souvent liés à des infiltrations tumorales ou granulomateuses (sarcoïdose) ou encore des maladies vasculaires.

Dans le premier cas, il y a un défaut de la soif avec ou sans un diabète insipide associé. Dans ce cas, un apport hydrique forcé est généralement suffisant pour maintenir une natrémie normale quoiqu'un diabète insipide central associé doive également être traité.

D'autres patients hypodypsiques ne répondent pas à une charge en eau qui est éliminée dans l'urine sans modifier la natrémie. Dans ce cas a été postulé un réajustement de l'osmostat vers le



haut (hypernatrémie essentielle avec reset osmostat) si bien que la nouvelle natrémie élevée est reconnue comme normale.

Les patients avec une expansion volémique chronique telle qu'observée au cours des excès en minéralocorticoïdes (hyperaldostéronisme primitif) sont responsables d'une discrète augmentation du seuil de libération de l'ADH, la natrémie est régulée chez ces patients à des valeurs comprises entre 143 et 147 mmol/l.

#### **4.4. Pertes d'eau par transfert intracellulaire**

Des hypernatrémies transitoires au cours desquelles la natrémie peut monter de 10 à 15 mmol/l en l'espace de quelques minutes peut être induite par l'exercice intense ou des crises convulsives qui sont associées également à une acidose lactique. Dans cette situation le glycogène est dégradé en petites molécules osmotiquement actives, comme le lactate, qui augmentent l'osmolalité cellulaire et le transfert d'eau osmotique à l'intérieur des cellules. La concentration plasmatique de sodium retourne à la normale en 5 à 15 minutes après l'arrêt de l'exercice.

#### **4.5. Surcharge en sodium :**

Une hypernatrémie aiguë est souvent marquée au cours de laquelle la concentration plasmatique en sodium peut dépasser 175 à 200 mmol/l, peut être induite par l'administration de solutés salés hypertoniques. Ceci survient par exemple au cours des intoxications, accidentelles ou non, chez l'enfant, au cours de la perfusion de bicarbonate de sodium hypertonique pour traiter une acidose métabolique et lors de l'ingestion massive de sel chez des sujets ingérant des solutés émetiques très richement concentrés en sel. L'hypernatrémie dans ce cas se corrige spontanément si la fonction rénale est normale dans la mesure où l'excès en sodium est rapidement éliminé dans l'urine. Ceci peut être facilité en induisant une diurèse hydrosodée par un diurétique de l'anse et en remplaçant le volume urinaire uniquement avec de l'eau. Une correction trop rapide doit cependant être évitée si les patients sont asymptomatiques. Le risque de développer un oedème cérébral pendant la correction est cependant limité dans la mesure où l'hypernatrémie est généralement extrêmement aiguë et laisse peu de temps pour une adaptation cérébrale. Même avec un traitement optimal le taux de mortalité extrêmement élevé chez l'adulte ayant une natrémie qui a augmenté de façon aiguë au-delà de 180 mmol/l. L'hypernatrémie semble par contre mieux toléré chez les jeunes enfants.

Chez les patients avec une insuffisance rénale associée, l'hypernatrémie peut être traitée par une dialyse péritonéale ou une hémodialyse avec un dialysat appauvri en sodium.

### **5. Traitement des hypernatrémies**

Le traitement des hypernatrémies doit répondre à deux questions :

- quel est le déficit en eau ?
- à quelle vitesse faut-il normaliser la natrémie ?

Le déficit en eau peut être estimé par la formule suivante :

**déficit en eau = contenu en eau de l'organisme du malade x natrémie observée / natrémie souhaitée (140 mmol/l) - 1.**

Le contenu en eau représente habituellement 60 et 50 % du poids total chez l'homme et la femme respectivement. Chez les patients hypernatrémiques déplétés en eau, il est préférable de choisir des valeurs diminuées de 10 %.

Par exemple, une femme de 60 kg avec une natrémie de 168 mmol/l, le déficit en eau est calculé comme :

déficit en eau =  $0,4 \times 60 \times (168 : 140 - 1) = 4,8$  litres

Cette formule estime seulement la quantité d'eau à ajouter pour permettre le retour à une natrémie de 140 mmol/l. Ceci ne tient pas compte des pertes supplémentaires isoosmotiques qui sont souvent présentes lorsqu'il existe des pertes supplémentaires en eau et en sel, comme par exemple au cours des diurèses osmotiques ou des diarrhées.

### **Vitesse de correction**

Une correction trop rapide est potentiellement dangereuse dans l'hypernatrémie. L'hypernatrémie entraîne initialement une fuite d'eau en dehors du cerveau et la contraction cérébrale est responsable des symptômes neurologiques. En l'espace de 1 à 3 jours cependant, le volume cérébral est restauré en raison de mouvements à la fois d'eau depuis le LCR et par la captation de solutes par les cellules cérébrales. Une baisse rapide de la natrémie alors que cette adaptation a eu lieu induit un transfert d'eau intracellulaire avec le risque d'oedème cérébral de comitialité et de séquelles neurologiques permanentes, voire de décès. Cette séquence de réponse délétère lors du traitement a été essentiellement décrite chez les enfants dont l'hypernatrémie est corrigée avec une vitesse dépassant 0,7 mmol/l/h.

Inversement aucune séquelle neurologique n'est rencontrée lorsque la natrémie est diminuée à une vitesse inférieure à 0,5 mmol/l/h. Le soluté de substitution peut être administré soit oralement, soit par perfusion intraveineuse sous forme de glucosé hypotonique. Du sodium et du potassium peuvent être ajoutés lorsqu'il existe des pertes associées de ces ions. Cependant l'addition de solutes diminue la quantité d'eau libre qui est ajoutée. Si par exemple 1/4 de soluté

isotoniques est perfusé, seulement 3/4 de litre de la solution est composé d'eau libre. Il en résulte que 4/3 d'une telle solution doit être administré pour apporter la même quantité d'eau libre. Si du potassium est également ajouté, alors une quantité d'eau libre encore plus faible est administrée.

Lorsque l'hypernatrémie est liée à un diabète insipide chez lequel la natrémie est habituellement proche de la normale, chez les patients avec des lésions hypothalamiques altérant le mécanisme de la soif et chez les patients avec une surcharge primitive en sodium, d'autres formes de traitement doivent être considérées.

## Chap 7 Syndromes polyuro-polydipsiques,

### Généralités

La polyurie peut être définie arbitrairement par un débit urinaire dépassant 3 litres par jour. Ceci doit être différencié des signes fonctionnels beaucoup plus fréquents que sont la pollakiurie et la nycturie qui ne sont pas associées à une augmentation du volume total des urines.

**En l'absence d'une diurèse osmotique** induite par une glycosurie au cours d'un diabète non contrôlé, il y a 3 causes principales de polyurie chez un patient non hospitalisé, chacun de ces troubles étant lié à une anomalie de la balance hydrique aboutissant à l'excrétion de larges volumes d'urines diluées avec une osmolalité urinaire habituellement en-dessous de 150 mosmol/kg.

8. La **polydipsie primitive** appelée également polydipsie psychogène est caractérisée par une augmentation primitive de l'apport en eau. Cette affection est le plus souvent observée chez des femmes anxieuses, d'âge moyen et chez les patients ayant une maladie psychiatrique, y compris ceux traités par phénothiazine qui peut favoriser la sensation de bouche sèche. La polydipsie primitive peut également être induite par des lésions hypothalamiques affectant directement le centre de la soif, comme cela s'observe au cours des maladies infiltratives, telle que la sarcoïdose.
9. Le **diabète insipide central** est lié à un déficit de sécrétion en hormone antidiurétique. Cette affection le plus souvent idiopathique est probablement liée à des lésions autoimmunes des cellules produisant l'ADH ou peut être induit par un traumatisme, une chirurgie hypophysaire ou une encéphalopathie hypoxémique ou ischémique.

10. Le **diabète insipide néphrogénique** est caractérisé par une sécrétion normale d'ADH mais un degré variable de résistance rénale à l'effet de rétention de l'eau. Dans les formes modérées, cette anomalie est relativement fréquente en particulier chez des patients âgés ou qui ont une maladie rénale sous-jacente en raison de la réduction de la capacité de concentration maximale des urines. Ces anomalies habituellement ne sont pas suffisamment sévères pour induire une augmentation symptomatique du débit urinaire. Une polyurie vraie liée à une résistance à l'ADH est essentiellement observée dans 3 circonstances : le diabète insipide néphrogénique héréditaire lié à l'X chez l'enfant au cours duquel il y a une anomalie du récepteur V2 de l'ADH dont la fonction est antidiurétique ; l'utilisation chronique de lithium qui peut entraîner une polyurie chez 20 % des patients et enfin l'hypercalcémie.

Toutes ces anomalies comportent une augmentation du débit urinaire et à l'excrétion d'une urine relativement diluée. Au cours de la polydipsie primitive, la polyurie est une réponse appropriée à l'augmentation de l'apport en eau. Par contre, la perte d'eau est inappropriée dans les deux formes de diabète insipide. Ainsi une concentration plasmatique de sodium basse lors de la présentation, moins de 137 mmol/l liée à la charge en eau, est habituellement suggestive d'une polydipsie primitive alors que à l'inverse, une natrémie normale haute, supérieure à 142 mmol/l en raison de la perte d'eau, oriente vers un diabète insipide. Une hypernatrémie prononcée n'est pas très caractéristique du diabète insipide car la perte initiale d'eau stimule le mécanisme de la soif, ce qui aboutit à une augmentation des apports pour compenser les fuites urinaires. L'exception à cette règle générale est la survenue d'une lésion centrale responsable à la fois du diabète insipide et de troubles de la soif entraînant hypodipsie ou adipsie. Dans ce contexte spécifique, la natrémie peut dépasser 160 mmol/l.

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic correct est habituellement suggéré à partir de la natrémie et de l'histoire clinique. L'interrogatoire doit faire rechercher une des causes de diabète insipide central ou néphrogénique et la vitesse de survenue du syndrome polyurique habituellement brutal dans le diabète insipide central et plus progressif au cours du diabète insipide néphrogénique ou de la polydipsie primitive.

Même si l'histoire clinique ou la natrémie sont utiles, le diagnostic doit être confirmé en augmentant l'osmolalité plasmatique soit par un test de restriction hydrique soit moins fréquemment par un test de charge en sel (soluté salé hypertonique 0,05 ml/kg/mn pendant 2 heures au maximum).

Le test de restriction en eau pour l'évaluation d'une polyurie comporte la mesure du volume urinaire et de l'osmolalité toutes les heures et la détermination de la natrémie et de l'osmolalité

plasmatique toutes les 2 heures. Par contre une restriction hydrique la nuit précédant le test doit être évitée dans la mesure où une déplétion volémique potentiellement sévère et une hypernatrémie peuvent être induites chez les patients avec une polyurie marquée.

L'interprétation du test de restriction en eau ou de l'administration de soluté salé hypertonique est basée sur les considérations suivantes :

- l'augmentation de l'osmolalité plasmatique entraîne une élévation progressive de la libération d'ADH et donc une augmentation de l'osmolalité urinaire chez les sujets normaux.
- Lorsque l'osmolalité plasmatique atteint 295 à 300 mosmol/kg (normale 275 à 290), l'effet de l'ADH endogène sur le rein est maximale. A ce stade l'administration d'ADH n'augmente pas de façon supplémentaire l'osmolalité urinaire sauf si la sécrétion endogène d'ADH est altérée, c'est-à-dire au cours du diabète insipide central.

Le test de restriction hydrique est continué jusqu'à ce que l'osmolalité urinaire augmente et atteigne un niveau normal ou supérieur à 600 mosmol/kg indiquant que la libération d'ADH et son effet rénal sont intacts. L'osmolalité urinaire doit être stable sur 2 à 3 mesures successives malgré une augmentation de l'osmolalité plasmatique et l'osmolalité plasmatique doit dépasser 295 à 300 mosmol/kg. Dans les deux derniers cas, une administration exogène d'ADH est faite (vasopressine aqueuse 5 U sous cutané ou 10 µg de DDAVP par inhalation) le tout suivi d'une évaluation de l'osmolalité urinaire et du débit urinaire.

Chacune des causes de polyurie produit un profil caractéristique de réponse à la restriction hydrique et à l'administration d'ADH.

7. Le diabète insipide central est habituellement partiel si bien que à la fois la libération d'ADH et l'osmolalité urinaire peuvent augmenter lorsque l'osmolalité plasmatique s'élève. Cependant le degré de concentration urinaire est sous maximal et dans la mesure où la libération d'ADH est inadéquate, l'ADH exogène entraîne une augmentation de l'osmolalité urinaire. L'élévation de l'osmolalité urinaire est de 100 à 800 % dans les diabètes insipides complets et de 15 à 50 % dans les diabètes insipides centraux partiels. Cette augmentation de la concentration urinaire est associée à une chute équivalente du débit urinaire.
8. Le diabète insipide néphrogénique est caractérisé par une augmentation sous maximale de l'osmolalité urinaire à la restriction hydrique. L'élévation de l'osmolalité plasmatique stimule la libération d'ADH dans la mesure où la plupart des patients avec un diabète

insipide néphrogénique sont seulement partiellement et pas totalement résistant à l'ADH ; celle-ci permettant une augmentation modeste de l'osmolalité urinaire. Pour des raisons analogues, l'administration d'ADH exogène qui augmente l'osmolalité plasmatique peut entraîner une petite élévation de l'osmolalité urinaire jusqu'à 45 %. Les valeurs absolues sont cependant très différentes de celles observées dans le diabète insipide central partiel. Au cours de cette dernière affection, l'osmolalité urinaire augmente jusqu'à 300 mosmol/kg ou plus encore après restriction hydrique alors que les patients avec un diabète insipide néphrogénique symptomatique ont des urines qui restent diluées et dont l'osmolalité augmente mais bien en-dessous de la normale après l'administration d'ADH.

9. La polydipsie primitive est associée à une augmentation de l'osmolalité urinaire habituellement au-dessus de 500 mosmol/kg et l'absence de réponse à l'ADH exogène dans la mesure où la libération endogène est intacte. La capacité maximale de concentration des urines est cependant souvent altérée dans cette affection avec une osmolalité urinaire maximale de 500 à 600 mosmol/kg (contre 800 ou plus chez les sujets normaux). Ce défaut acquis est essentiellement lié aux deux effets de la polydipsie et de la polyurie chronique : lavage partiel du gradient interstitiel médullaire et down régulation de la libération d'ADH.

Il y a 2 principales sources d'erreur potentielle dans l'interprétation du test de restriction hydrique. Tout d'abord, les patients avec un diabète insipide central partiel peuvent être hyperrépondeurs à une augmentation sous-maximale de l'ADH induite par la restriction hydrique, ceci étant probablement lié à une uprégulation des récepteurs V2. Une deuxième cause d'erreur potentielle survient lorsque la polyurie se développe pendant la grossesse (désordre appelé diabète insipide gestationnel). Dans cette situation spécifique, la patiente peut être résistante à la vasopressine aqueuse faisant faussement suggérer un diabète insipide néphrogénique mais répond par contre à la DDAVP qui est résistante à la dégradation enzymatique par les vasopressinases placentaires.

### **Diurèse osmotique**

Chez certains patients polyuriques, l'augmentation du débit urinaire est liée à une diurèse osmotique au cours de laquelle une diminution de la réabsorption de solutes est l'anomalie primitive. La glycosurie est la principale cause de diurèse osmotique chez des patients non hospitalisés mais d'autres causes peuvent être responsables lorsque cette polyurie se développe en cours d'hospitalisation. Ceci s'observe au cours des renutritons riches en protéines au cours desquelles l'urée est l'agent osmotique responsable et au cours des expansions volémiques par des solutés salés ou dans le syndrome de levée d'obstacle. De plus, certains patients avec un diabète insipide central sévère traités par de grandes quantités de solutés glucosés intraveineux peuvent développer une hyperglycémie et une polyurie qui devient alors résistante à l'ADH.

D'une façon générale, l'existence d'une maladie rénale sous-jacente peut altérer la conservation rénale du sodium en présence d'une déplétion volémique mais ceci ne cause pas de perte en sodium suffisante pour induire une polyurie vraie. Ainsi une polyurie, au cours de laquelle l'excrétion urinaire de sodium est augmentée, est pratiquement toujours appropriée et résulte d'une expansion volémique induite par une charge en sel ou un syndrome de levée d'obstacle. La persistance d'une polyurie dans un syndrome de levée d'obstacle est souvent un point mal apprécié. La plupart des praticiens remplacent la diurèse par une compensation intraveineuse qui prolonge la polyurie dans la mesure où une expansion volémique persiste. Le traitement optimal d'un syndrome de levée d'obstacle consiste à perfuser un volume fixe par exemple 75 ml de soluté salé semi-isotonique toutes les heures. La survenue d'une déplétion volémique avec hypotension et élévation de l'urée sanguine est inhabituelle avec ce traitement.

## Chap 8 Diabète insipide central

### **Généralités**

Le diabète insipide central est caractérisé par une diminution de la libération d'hormone antidiurétique aboutissant à une polyurie de sévérité variable. Ce déficit en ADH peut être induit par les maladies atteignant l'un des sites concernés par la sécrétion d'ADH, les osmorécepteurs hypothalamiques, les noyaux supraoptiques ou paraventriculaires ou la portion supérieure du tractus optico-hypophysaire.

### **Diagnostic**

Cliniquement les patients se présentent avec un syndrome polyuro-polydipsique. Certains éléments cliniques permettent de suggérer l'origine centrale à ce diabète insipide. Le diabète insipide central a habituellement un début brutal alors que les polydipsies primitives ont une histoire et un début plus flous. Les patients avec un diabète insipide central ont un besoin constant d'eau alors que l'apport hydrique et le débit urinaire varient considérablement chez les buveurs d'eau compulsifs. La nycturie est fréquente au cours du diabète insipide central et au contraire rare chez les polydipsiques primitifs. Les patients avec un diabète insipide central préfèrent de plus l'eau froide. Une osmolalité plasmatique supérieure à 295 mosmol/kg est plus suggestive de diabète insipide central alors qu'une osmolalité en-dessous de 270 mosmol/kg suggère une polydipsie primitive.

## **Etiologie**

Environ 50 % des cas de diabète insipides centraux sont idiopathiques et les causes restantes sont liées à des tumeurs (métastases de cancer du sein, craniopharyngiome, pinéalome), à des traumatismes, à des kystes, à une histiocytose des cellules de Langerhans, à des granulomes (sarcoïdose, tuberculose), et à diverses affections neurologiques (anévrismes, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré).

Le diabète insipide central idiopathique est lié à une destruction des cellules sécrétrices de l'ADH dans les noyaux hypothalamiques. Un processus auto-immun est en cause dans de nombreux (sinon tous les) cas. Ce processus est caractérisé par une inflammation lymphocytaire de la tige pituitaire et de l'hypophyse postérieure, inflammation qui disparaît après la destruction des neurones cibles. Une RMN précoce dans l'évolution révèle souvent un épaississement ou une augmentation de volume de ces structures.

Une forme génétique transmise selon un mode autosomique dominant est liée à l'existence de mutations ponctuelles somatiques du gène contrôlant la synthèse du précurseur de l'ADH, la préprovasopressine neurophysine II. Le précurseur produit ne peut être normalement clivé et transporté, s'accumule localement aboutissant à la mort des cellules produisant l'ADH. Cette spécificité est probablement responsable de la présentation clinique avec le développement d'une polyurie marquée survenant souvent de façon retardée de plusieurs mois - années avec un âge de survenue de 1 à 28 ans et enfin des anomalies caractéristiques sur la RMN (tâches blanches) qui ne sont pas observées dans les formes de diabète insipides centraux non héréditaires.

Une très rare forme récessive autosomique a été décrite en association avec une atrophie optique et une surdité (syndrome de Wolfram). Ceci est lié à des anomalies sur le chromosomes 4 et comporte des anomalies du DNA mitochondrial.

## **Traitement**

Le traitement du diabète insipide central se fait avec la substitution hormonale ou des médicaments.

En contexte aigu, au cours duquel les pertes en eau sont très importantes, la vasopressine aqueuse qui a une faible durée d'action permet le monitoring soigneux et d'éviter les complications d'intoxication à l'eau. Cet agent doit cependant être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance coronaire ou une maladie vasculaire périphérique car des spasmes vasculaires et une vasoconstriction prolongées peuvent être observés.

Dans la phase chronique, l'acétate de desmopressine (DDAVP, minirin®) est l'agent de choix. Il a une durée d'action prolongée, n'a pas d'effet vasoconstricteur significatif et peut être administré par voie intra-nasale toutes les 12 à 24 heures avec une bonne tolérance. Au cours de la grossesse, la sécurité de ce médicament est établie et il reste efficace car il n'est pas dégradé par les vasopressinases circulantes.



Dans certaines formes de diabète insipide partiel, les médicaments qui potentialisent la libération d'ADH peuvent être utilisés mais il faut le plus souvent les combiner à un traitement hormonal, à une diminution des apports osmotiques ou à un traitement diurétique. Les principaux médicaments utilisés sont la chlorpropamide 250 à 500 mg/jour, le clofibrate 500 mg 3 à 3 fois par jour ou la carbamazépine 400 à 600 mg par jour.

## Chap 9 Diabète insipide néphrogénique

### **Généralités**

Le diabète insipide néphrogénique se caractérise par une diminution de la capacité de concentration urinaire résultant d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique. Cette anomalie peut refléter soit une résistance au niveau du site d'action de l'ADH dans le tube collecteur, soit une interférence avec le mécanisme de contre-courant lié par exemple à des lésions médullaires ou à une diminution de la réabsorption du chlorure de sodium dans les portions médullaires de la branche ascendante large de l'anse de Henle.

Le diabète insipide néphrogénique dans sa forme modérée est relativement fréquent dans la mesure où presque tous les patients âgés ou avec une insuffisance rénale chronique ou aiguë ont une réduction de la capacité maximale de concentration des urines. Cette anomalie n'est pas suffisamment sévère pour induire une polyurie même si certains patients peuvent se plaindre de nycturie. Au cours de l'insuffisance rénale, le trouble de la concentration est en partie liée à une augmentation de l'excrétion de solutes par néphron fonctionnel restant et à une diminution de l'expression du mRNA pour le récepteur V2 de l'ADH.

En dehors des diurèses osmotiques liées à une glycosurie au cours du diabète non contrôlé ou par fuite d'urée au cours de renutrition riche en protéines, une polyurie vraie liée à une résistance à l'ADH se voit essentiellement dans les circonstances suivantes :

- diabète insipide néphrogénique héréditaire de l'enfant,
- toxicité du lithium au long cours,
- hypercalcémie,
- hypokaliémie,
- maladie rénale interstitielle.

## **Diabète insipide néphrogénique héréditaire de l'enfant**

Le diabète insipide néphrogénique héréditaire est une maladie rare aboutissant à une résistance variable à l'effet de l'ADH. Il y a deux récepteurs différents à l'ADH, les récepteurs V1 et V2. L'activation des récepteurs V1 induit une vasoconstriction et une stimulation de la production de prostaglandines alors que les récepteurs V2 sont responsables de l'effet antidiurétique de la vasodilatation périphérique et de la libération du facteur VIII et du facteur Von Willebrand à partir des cellules endothéliales.

Le diabète insipide néphrogénique héréditaire est dans sa forme habituelle transmis selon un mode lié à l'X. Les anomalies génétiques sont représentées par des mutations ou délétions du gène du récepteur V2 aboutissant généralement à une réponse défectueuse. Le récepteur V2 est codé par un gène situé sur le chromosome X et environ 90 mutations du gène AVPR2 dans plus de 100 familles non liées ont maintenant été décrites. En raison de l'atteinte spécifique sur le récepteur V2, c'est la réponse antidiurétique vasodilatatrice et des facteurs de la coagulation qui est anormale dans cette affection alors que l'effet sur la vasoconstriction et la libération de prostaglandines sont inchangés. En raison du caractère de transmission lié à l'X, les jeunes garçons tendent à avoir une polyurie plus marquée. Les femmes porteuses sont habituellement asymptomatiques mais peuvent occasionnellement manifester une polyurie sévère. Ces femmes symptomatiques sont hétérozygotes pour la mutation et l'expression clinique est liée à une activation aléatoire dans certaines cellules ou tissus du chromosome X normal permettant l'expression du gène mutant. Les différentes mutations ont un effet variable sur le degré de résistance à l'ADH. Certaines femmes avec une résistance partielle à l'ADH peuvent être asymptomatiques la plupart du temps mais développer un syndrome polyurique à l'occasion d'une grossesse lorsque les vasopressinases placentaires augmentent significativement la clairance de l'ADH endogène. Chez l'enfant de sexe masculin, la présentation clinique se fait devant une déshydratation sévère avec hypernatrémie, vomissements et fièvre et une urine qui reste hypoosmolaire. Ces jeunes garçons habituellement ont un retard de croissance ainsi qu'un retard mental. Une hydronéphrose et une dilatation de l'ensemble de l'appareil urinaire sont relativement fréquentes.

Un deuxième type de diabète insipide néphrogénique héréditaire a été décrit. Celui-ci est transmis selon un mode autosomique récessif et correspond à des anomalies post-récepteurs du canal à eau ADH sensible, canal appelé l'aquaporine 2. Ces canaux aquaporine 2 sont normalement stockés dans le cytosol et sous l'influence de l'ADH se déplacent et fusionnent avec la membrane luminale permettant ainsi le transport transcellulaire d'eau selon le gradient de concentration. Chez les patients avec cette forme de diabète insipide néphrogénique, il existe des mutations du gène de l'aquaporine 2 qui aboutissent à différentes anomalies de fonctionnement de la réabsorption de l'eau. Les effets extrarénaux médiés par le récepteur V2 (vasodilatation et libération de facteur VIII et de von Willebrand à partir des cellules endothéliales) restent

normaux chez ces patients, ce qui permet de faire une distinction clinique relativement simple avec les formes plus habituelles de mutation sur le gène du récepteur V2.

Ni les traitements pharmacologiques ni hormonaux ne sont efficaces. Dans la mesure où l'excrétion de solutes nécessite des pertes d'eau supplémentaires, la réhydratation doit inclure des solutés hypotoniques plutôt que du glucose à 5 %. L'apport en solutes doit être maintenu le plus faible possible (régime sans sel). Les diurétiques thiazidiques diminuent le volume urinaire par le biais d'une contraction des volumes extracellulaires et d'une augmentation de la réabsorption proximale tubulaire de sodium et d'eau. L'addition d'amiloride (Modamide®) à l'hydrochlorothiazide (Esidrex®) est habituellement utile pour corriger l'hypokaliémie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que la tolmentine, sont généralement bien tolérés. Une augmentation de l'osmolalité urinaire de 50 à 200 mosmol/kg est très importante en pratique car cela permet une réduction substantielle du débit urinaire de 10 - 12 litres par jour à seulement 3 - 4 litres quotidiennement.

### **Toxicité du lithium**

Une polyurie survient chez environ 20 % des patients traités de façon chronique par le lithium et 30 % supplémentaires ont des anomalies infracliniques de la concentration des urines. L'anomalie de concentration semble expliquée par la diminution de la densité des récepteurs de l'ADH (récepteur V2) ou par une diminution de l'expression de l'aquaporine 2.

### **Hypercalcémie**

Des anomalies de la concentration peuvent devenir cliniquement apparentes lorsque la calcémie reste constamment au-dessus de 2,75 mmol/l (110 mg/l). Cette anomalie qui est généralement réversible avec la correction de l'hypercalcémie est associée à des anomalies de la réabsorption du chlorure de sodium dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et de la capacité de l'ADH à augmenter la perméabilité hydrique dans le tube collecteur.

Le mécanisme de ces modifications n'est pas parfaitement élucidé. Il avait été initialement suggéré que les dépôts calciques dans la médullaire et les lésions tubulo-interstitielles secondaires jouaient un rôle important. Plus récemment, il a été montré que les récepteurs-senseurs du calcium normalement présents dans la membrane basotérale de la branche ascendante large de l'anse de Henle et sur la membrane luminale des cellules du tube collecteur médullaire interne pouvaient être activés par des concentrations élevées de calcium, ce qui pourrait altérer directement la capacité de concentration affectant à la fois l'anse de Henle et le tube collecteur. D'autres hypothèses font également intervenir une dysrégulation des canaux à eau (aquaporine 2) ou un hyperprostaglandinisme E2.

Le défaut de concentration induit par l'hypercalcémie est généralement réversible avec la restauration d'une concentration plasmatique normale de calcium. Cependant le défaut peut persister chez les patients ayant une néphropathie interstitielle induite par une néphrocalcinose.

### **Hypokaliémie**

La capacité de concentration peut être altérée par une hypokaliémie sévère persistante (kaliémie inférieure à 3 mmol/l). Des études expérimentales ont montré la responsabilité à la fois d'une diminution de la réponse à l'ADH dans le tube collecteur et une diminution de la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. Cependant le défaut de concentration est généralement moins sévère qu'au cours de l'hypercalcémie ou de l'intoxication par le lithium et une polyurie et une polydypsie symptomatique sont relativement rares. Lorsque ces symptômes surviennent un effet dipsogène direct pourrait également jouer un rôle contributif.

### **Affections variées**

Un diabète insipide néphrogénique symptomatique est une manifestation relativement peu fréquente d'un grand nombre de maladies interstitielles rénales dont notamment la drépanocytose, l'amylose rénale et le syndrome de Sjögren. Dans les deux derniers cas, les dépôts de substance amyloïde et l'infiltration lymphocytaire respectivement sont présumées responsables de la diminution de la réponse à l'ADH dans le tube collecteur. Certains médicaments autres que le lithium sont des causes peu fréquentes de diabète insipide néphrogénique. Ces médicaments comprennent notamment le cidofovir et le Foscarnet ( ) qui sont utilisés pour traiter les infections à cytomégalovirus chez les patients HIV.

Une forme inhabituelle de résistance transitoire à l'ADH peut également survenir chez certaines femmes pendant la deuxième moitié de la grossesse, une anomalie qui est appelée diabète insipide gestationnel. La grossesse est associée à une libération de vasopressinase depuis le placenta aboutissant à une dégradation rapide de l'ADH endogène ou exogène mais pas de la DDAVP (desmopressine, un analogue de l'argine-vasopressine).

Un mécanisme encore différent est responsable de la polyurie précoce survenant à une chirurgie transfrontale pour caranopharyngiome. Dans cette situation, l'augmentation du débit urinaire semble résulter de la libération d'un précurseur de l'ADH depuis l'hypothalamus, précurseur qui se fixe sur le récepteur V2 antidiurétique mais sans l'activer (inhibition compétitive). Ces patients ont initialement un taux élevé d'ADH circulante, mesurée par radio-immuno-essai mais peu ou pas d'activité biologique et une réponse diminuée à l'administration d'hormone exogène. Ils se comportent donc comme s'ils avaient un diabète insipide néphrogénique.

## Chap 10 Déplétions volémiques ou hypovolémies

Dans un grand nombre de désordres cliniques, les pertes liquidiennes entraînent une déplétion du volume extracellulaire. Une déplétion volémique sévère peut entraîner une diminution de la perfusion tissulaire et évoluer vers le choc potentiellement fatal.

### 1. Etiologie

Une déplétion volémique résulte primitivement d'une perte d'eau et/ou de sodium à partir des sites anatomiques suivants :

- fuites intestinales y compris vomissements, diarrhées, saignements et aspiration digestive externe.
- pertes rénales y compris celles induites par les diurétiques, une diurèse osmotique, des néphropathies par perte de sel et d'hypoaldostérisme.
- pertes cutanées, respiratoires, comme les pertes insensibles, les pertes sudorales et les brûlures.
- séquestrations dans un troisième secteur au cours notamment des obstructions intestinales, des lésions d'écrasement, des fractures et de la pancréatite aiguë.

#### 1.1. Pertes gastro-intestinales

Chaque jour environ 3 à 6 litres de fluides sont sécrétés par l'estomac, le pancréas, la vésicule biliaire et l'intestin dans la lumière du tube gastro-intestinal. Presque tout ce fluide est réabsorbé avec seulement 100 à 200 ml perdus dans les selles. Cependant une déplétion volémique peut survenir lorsque la réabsorption est diminuée, comme par exemple lors d'une aspiration digestive ou au cours de vomissements ou encore lorsque la sécrétion est augmentée. Un saignement aigu en n'importe quel point du tube digestif est également une autre cause fréquente de déplétion volumique.

#### 1.2. Pertes rénales

En condition normale, l'excrétion rénale de sodium et d'eau est ajustée pour équilibrer les apports. Chez un adulte normal, environ 60 litres sont filtrés dans les glomérules dont 98 à 99 % sont ensuite réabsorbés par les tubes avec un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres par jour, égal

aux apports. Il en résulte qu'une réduction minimale de la réabsorption tubulaire de 1 à 2 % peut aboutir à une augmentation de 2 à 4 litres de l'excrétion d'eau et de sodium.

### **1.3. Pertes de chlorure de sodium et d'eau**

Les causes les plus fréquentes d'excrétion urinaire excessive de NaCl et d'eau sont l'administration de diurétiques et la présence de solutés non réabsorbés dans l'urine, comme le glucose au cours du diabète déséquilibré.

Des pertes de sodium d'importance variable sont également présentes à l'occasion de différentes maladies rénales. La plupart des patients avec une insuffisance rénale (filtration glomérulaire en-dessous de 25 ml/mn) sont incapables de conserver le sodium lorsqu'ils sont placés brutalement à un régime désodé. Ces patients ont une perte obligatoire de sodium de 10 à 40 mmol/jour à l'inverse des sujets normaux qui peuvent diminuer l'excrétion urinaire de sodium jusqu'à aussi peu que 5 mmol/jour. Dans certains cas relativement peu fréquents, une perte plus importante de sodium entraîne une fuite urinaire obligée qui peut dépasser 100 mmol de sodium et 2 litres d'eau quotidiennement. Dans ce contexte, l'hypovolémie survient si les patients ne sont pas placés sous un apport sodé important. Cette situation se rencontre au cours des néphropathies avec perte de sel, généralement des néphropathies tubulo-interstitielles, notamment la néphronophytose.

### **1.4. Pertes d'eau**

Une déplétion volémique peut également survenir lors d'une augmentation sélective de l'excrétion urinaire d'eau qui n'est pas remplacée par un apport adéquat. Une augmentation des pertes d'eau libre est liée à une diminution de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur où l'hormone antidiurétique favorise la réabsorption d'eau mais pas de sodium. Les anomalies soit de la sécrétion d'ADH (diabète insipide central) soit de la réponse rénale à l'ADH (diabète insipide néphrogénique) sont responsables de l'excrétion de quantités relativement importantes d'eau, jusqu'à 10 litres par jour dans les cas les plus sévères. Ces pertes d'eau sont habituellement balancées par une augmentation équivalente de l'apport en eau car l'élévation initiale de l'osmolalité plasmatique et de la concentration plasmatique de sodium stimule la soif. Cependant des pertes d'eau et une hypovolémie ainsi qu'une hypernatrémie persistante peuvent survenir chez des enfants, chez des patients comateux qui n'ont pas d'accès facile à l'eau ou lorsqu'il existe un mécanisme de la soif défectueux comme chez les sujets âgés.

### **1.5. Pertes cutanées respiratoires**

Chaque jour environ 700 à 1000 ml d'eau sont perdus par évaporation cutanée et du tractus respiratoire. Quoique la production sudorale soit faible à l'état basal, celle-ci peut dépasser 1 à 2 litres par heure chez un sujet soumis à un exercice en climat chaud et sec. Une balance hydrique négative liée à ces pertes est habituellement prévenue par le mécanisme de la soif de façon analogue au diabète insipide. Cependant des pertes cumulées sudorales de sodium peuvent entraîner une hypovolémie. La peau intervient comme une barrière prévenant la perte de fluide interstitiel dans l'environnement extérieur. Lorsque cette barrière cutanée est interrompue

par des brûlures ou des lésions cutanées exsudatives, des quantités importantes de fluide peuvent être perdues. Quoique rares, les pertes pulmonaires autres que celles liées à l'évaporation peuvent entraîner une déplétion volémique. Ceci survient essentiellement chez les patients qui sont soumis à une aspiration continue d'un épanchement pleural se reproduisant, généralement d'origine maligne ou d'un carcinome alvéolaire avec une augmentation marquée des sécrétions bronchiques.

### **1.6. Séquestration dans un 3ème secteur**

Une déplétion volémique peut être induite par la perte de fluide interstitiel et intravasculaire dans un 3ème compartiment qui n'est en équilibre avec les fluides extracellulaires. Par exemple, un patient avec une fracture de hanche peut perdre 1500 à 2000 ml de sang dans les tissus adjacents à la fracture. Bien que ce fluide va être réabsorbé dans le liquide extracellulaire sur une période de quelques jours à semaines, la réduction aiguë du volume sanguin peut, si elle n'est pas remplacée, entraîner une déplétion volémique sévère. D'autres exemples comprennent notamment les obstructions intestinales, la pancréatite aiguë sévère, des lésions d'écrasement, des saignements, notamment rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale ou lors de traumatisme, péritonite et obstruction d'un tronc veineux profond.

## **2. Manifestations cliniques de la déplétion volémique**

Une anamnèse précise et l'examen clinique permettent généralement d'établir à la fois la présence et la cause d'une déplétion volémique. Par exemple, une histoire de vomissements, de diarrhées, d'utilisation de diurétiques pour une polyurie peuvent identifier facilement la source de liquide perdu.

### **2.1. Symptômes**

Trois ensemble de symptômes peuvent survenir chez les sujets hypovolémiques :

11. ceux liés à la déplétion volémique elle-même,
12. ceux reliés au type de liquide perdu,
13. ceux liés aux désordres hydroélectrolytiques et acide base qui accompagnent la déplétion volémique.

#### **2.1.1. Déplétion volémique**

Les symptômes induits par l'hypovolémie sont essentiellement liés à la diminution de la perfusion tissulaire. Les signes les plus précoces comportent lassitude, fatigabilité, soif, crampes musculaires et vertiges posturaux. Une déplétion volémique plus sévère peut entraîner des douleurs abdominales, thoraciques, une léthargie, un syndrome confusionnel lié à l'ischémie des territoires mésentériques, coronaires ou cérébraux respectivement. Tous ces symptômes sont

habituellement réversibles sauf si une nécrose tissulaire se développe lorsque le bas débit est persistant.

### 2.1.2. Type de fluide perdu

Une hypovolémie symptomatique survient le plus souvent chez les patients ayant une déplétion iso-osmotique en sodium et en eau et chez lesquels la plupart du déficit hydrique provient du fluide extracellulaire. Par comparaison parmi les patients ayant une perte d'eau isolée liée à des pertes insensibles ou un diabète insipide. L'osmolalité plasmatique et la concentration de sodium augmentent entraînant un mouvement d'eau selon le gradient osmotique depuis l'intérieur des cellules vers le secteur extracellulaire. Le résultat est que environ 2/3 des pertes d'eau proviennent du compartiment intracellulaire. Ces patients développent donc des symptômes liés à l'hypernatrémie bien avant ceux liés à la déplétion marquée des fluides extracellulaires.

### 2.1.3. Anomalies associées

Plusieurs types d'anomalies hydroélectrolytiques et acide-bases peuvent survenir selon la composition du fluide perdu. Les symptômes les plus sérieux et anomalies associées sont les suivantes :

- faiblesse musculaire liée à l'hypokaliémie ou l'hyperkaliémie.
- polyurie et polydypsie liée à l'hyperglycémie ou une hypokaliémie sévère,
- léthargie, confusion, convulsions et coma liés à l'hyponatrémie, à l'hypernatrémie ou l'hyperglycémie.

## 2.2. Examen physique

Quoique relativement insensibles et non spécifiques certains éléments de l'examen clinique peuvent suggérer la déplétion volémique. Une diminution du volume interstitiel peut être détectée par l'examen cutané des membranes muqueuses. Une diminution de la volémie entraîne une réduction de la pression artérielle systémique et de la pression veineuse dans les veines jugulaires.

### 2.2.1. Peau et muqueuses

La diminution du liquide interstitiel diminue la turgescence et l'élasticité cutanée normale et lorsqu'elle est pincée, la peau revient plus lentement à sa position. Chez les sujets jeunes, la présence d'une diminution de la turgescence cutanée est un indicateur fiable de déplétion volémique. Chez le sujet âgé, ce n'est pas le cas, car l'élasticité cutanée diminue avec l'âge. Chez ces patients, l'élasticité cutanée est généralement mieux préservée au niveau des hanches et de la peau recouvrant le sternum. Une diminution de la turgescence à ces sites est plus suggestive de



déplétion volémique. Inversement, une turgescence cutanée normale ne permet pas d'exclure une hypovolémie, notamment au cours des déplétions volémiques modérées chez les patients très jeunes dont la peau est élastique et chez les patients obèses. La sécheresse cutanée en particulier au niveau axillaire est également suggestive de déplétion volémique. Les muqueuses orales, labiales peuvent également être sèches dans la mesure où les sécrétions salivaires sont habituellement diminuées dans cette circonstance. L'examen de la peau peut également être utile au cours de l'insuffisance surrénale. L'hypersécrétion d'ACTH secondaire à l'hypocortisolisme augmente la pigmentation de la peau, notamment au niveau des creux palmaires et des muqueuses buccales.

### 2.2.2. Pression artérielle

Les modifications de la pression artérielle dépendent du degré de l'hypovolémie. La pression artérielle est pratiquement normale pour une hypovolémie modérée, inférieure à 10 %. L'hypotension démasquée initialement en position orthostatique, puis avec l'aggravation de la déplétion volémique persiste même en clinostatisme lorsque l'hypovolémie s'aggrave. Une hypotension orthostatique avec vertiges peut être la principale manifestation clinique et hautement suggestive d'hypovolémie en l'absence de neuropathie végétative ou de traitement antihypertenseur par des adrénolytiques.

Au cours d'une déplétion volémique marquée, la vasoconstriction d'origine neuro-hormonale diminue l'intensité des sondes de Korotkow lorsque la pression artérielle est mesurée avec un sphygmomanomètre ou par le pouls radial. Ainsi une pression artérielle très basse suggérée par l'auscultation ou la palpation radiale peut en fait correspondre à une pression artérielle presque normale lorsque celle-ci est mesurée directement par un cathéter intra-artériel. Il faut noter enfin que la définition d'une pression artérielle normale dans ce contexte dépend essentiellement des valeurs initiales du patient. Une valeur de pression artérielle de 120/80 mmHg est considérée comme normale mais est en réalité basse chez un patient hypertendu dont la pression artérielle est habituellement à 180/100 mmHg.

### 2.2.3. Pression veineuse

La réduction du volume vasculaire observée au cours de l'hypovolémie survient essentiellement dans la circulation veineuse qui contient normalement 70 à 80 % du volume sanguin. L'hypovolémie est donc associée à une diminution de la pression veineuse et la mesure de celle-ci est importante pour confirmer le diagnostic d'hypovolémie et pour apprécier l'efficacité du remplacement volémique. La pression veineuse peut être estimée indirectement par l'examen de la veine jugulaire externe chez des patients semi-allongés. Cette technique approximative n'est pas très fiable si bien que la pression veineuse doit être mesurée le plus souvent directement par la mise en place d'un cathéter dans la veine jugulaire interne proche de l'oreillette droite. La pression veineuse normale est de 1 à 8 cm d'eau ou 1 à 6 mmHg (1 mm de

Hg = 1,36 cm d'eau) si bien qu'une valeur basse isolée peut être normale et n'établit pas nécessairement le diagnostic d'hypovolémie.

#### 2.2.4. Relations entre pression auriculaire droite et gauche

C'est la pression ventriculaire télédiastolique gauche et non pas la pression auriculaire droite qui est le principal déterminant du débit ventriculaire gauche et donc de la perfusion tissulaire. La mesure de la pression veineuse centrale est utile parce qu'il existe une relation directe entre celle-ci et la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Il existe cependant 2 circonstances cliniques au cours desquelles la pression veineuse centrale ou auriculaire droite n'est pas un indice précis de la pression télédiastolique du ventricule gauche :

- chez les patients ayant une insuffisance cardiaque gauche isolée, la pression capillaire pulmonaire bloquée est augmentée mais la pression veineuse centrale reste inchangée si la fonction ventriculaire droite est normale. Dans ce contexte, traiter une pression veineuse centrale basse par des expanseurs volémiques peut précipiter la survenue de l'œdème pulmonaire.
- La pression veineuse centrale tend à dépasser la pression télédiastolique ventriculaire gauche et les patients ayant une insuffisance cardiaque droite isolée (par exemple cœur pulmonaire). Ces patients peuvent avoir une pression veineuse centrale élevée même en présence d'une déplétion volémique. Dans ce cas, la pression veineuse centrale ne peut être utilisée comme un guide au traitement.

### 3. Anomalies biologiques

L'hypovolémie peut produire un grand nombre de modifications de la composition du sang et de l'urine. Outre la confirmation de la déplétion volémique, ces modifications peuvent donner des indices étiologiques importants.

#### 3.1. Concentration urinaire du sodium

La réponse rénale à la déplétion volémique est de conserver l'eau et le sel pour essayer de maintenir le volume extracellulaire. A l'exception des désordres au cours desquels la réabsorption du sodium est altérée, la concentration urinaire de sodium au cours des états hypovolémiques est inférieure à 25 mmol/l et peut même s'abaisser jusqu'à 1 mmol/l. Les valeurs supérieures à 25 mmol/l ne permettent pas d'exclure l'hypovolémie, notamment dans les situations où la réabsorption d'eau est proportionnellement encore plus importante que celle de sel.

La concentration urinaire de chlore est habituellement parallèle à celle du sodium au cours des états hypovolémiques car le sodium et le chlore sont généralement réabsorbés ensemble. Une

exception est liée à l'excrétion de sodium avec un autre anion. Ceci est généralement observé au cours des alcaloses métaboliques au cours desquelles l'excrétion du bicarbonate en excès sous forme de bicarbonate de sodium augmente la concentration urinaire de sodium malgré la déplétion volémique. Dans ce contexte, la concentration urinaire de chlore reste basse et est habituellement un meilleur indice de la volémie. Ainsi la concentration urinaire de chlore doit être mesurée chez tout patient apparemment hypovolémique avec une concentration urinaire de sodium semblant élevée de façon inappropriée.

### **3.2. Excrétion fractionnelle du sodium**

Une alternative à l'évaluation de la concentration urinaire de sodium est de calculer la fraction d'excrétion du sodium qui évalue directement le comportement rénal du sodium et n'est pas affecté par le volume urinaire. La fraction d'excrétion du sodium est surtout utile dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aiguë avec une filtration glomérulaire très abaissée. Dans cette situation, la fraction d'excrétion du sodium est habituellement inférieure à 1 % chez les patients hypovolémiques. L'interprétation de la fraction d'excrétion du sodium est plus délicate chez les patients avec une fonction rénale normale car la charge filtrée de sodium est si importante que des valeurs différentes de fraction d'excrétion du sodium, inférieures à 0,1 - 0,2 % doivent être utilisées pour diagnostiquer la déplétion volémique.

### **3.3. Osmolalité urinaire**

Au cours des états hypovolémiques, l'urine est relativement concentrée et la l'osmolalité urinaire dépasse souvent 450 mosmol/kg d'eau. Cette réponse peut être absente cependant si les mécanismes de concentration sont altérés par une maladie rénale, une diurèse osmotique, l'administration de diurétiques ou un diabète insipide central ou néphrogénique. De plus à la fois, la déplétion volémique sévère qui altère l'accumulation d'urée dans la médulla rénale et d'autre part l'hypokaliémie qui induit une résistance à l'effet antidiurétique de l'ADH peuvent limiter l'augmentation de l'osmolalité urinaire chez certains patients. Ainsi une osmolalité urinaire élevée est évocatrice d'hypokaliémie mais une urine relativement isoosmotique ne permet pas d'exclure ce diagnostic.

### **3.4. Concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine**

Dans la plupart des circonstances, la concentration plasmatique d'urée et de créatinine varie inversement avec la filtration glomérulaire augmentant lorsque celle-ci diminue. Cependant l'élévation de l'urée plasmatique peut être également induite par une augmentation de la production d'urée ou une réabsorption tubulaire augmentée. La créatinine plasmatique constitue donc un estimateur plus fiable du débit de filtration glomérulaire dans la mesure où il est produit à débit relativement constant par le muscle squelettique et n'est pas réabsorbé par le tube rénal. Chez les sujets normaux et ceux avec une maladie rénale non compliquée, le rapport

urée/créatinine plasmatique est approximativement de 50.

Cette valeur peut s'élever substantiellement dans les états hypovolémiques en raison de l'augmentation de la réabsorption d'urée. En général, 40 à 50 % de l'urée filtrée est réabsorbée, la plupart de ce processus survenant dans le tube proximal où l'urée est réabsorbée massivement en parallèle avec la réabsorption de sodium et d'eau. Ainsi l'augmentation de la réabsorption proximale de sodium au cours de la déplétion volémique produit une augmentation parallèle de la réabsorption d'urée. La chute de l'excrétion urinaire d'urée et l'élévation de l'urée sanguine augmente fréquemment le rapport urée/créatinine plasmatique à des valeurs supérieures à 100. Cette élévation sélective de l'urée par rapport à la créatinine plasmatique est appelée insuffisance rénale pré-rénale, ce qui est synonyme d'insuffisance rénale fonctionnelle. La créatinine plasmatique n'augmente dans cette situation que si le degré de l'hypovolémie est suffisamment sévère pour diminuer la filtration glomérulaire.

Quoique le rapport urée/créatinine plasmatique soit très utile pour l'évaluation des patients hypovolémiques, ce rapport peut être source de malinterprétation dans la mesure où il est affecté également par la production d'urée. Un rapport élevé peut être simplement lié à l'augmentation de production d'urée par exemple au cours d'un saignement gastro-intestinal ou à l'occasion d'un traitement glucocorticoïde. Un rapport normal peut être observé chez des patients avec une hypovolémie marquée si la production d'urée est diminuée comme cela est le cas au cours de la plupart des maladies chroniques avec dénutrition et de la cirrhose hépatique.

### **3.5. Analyse urinaire**

L'examen de l'urine est une étape diagnostique importante chez les patients avec une élévation de la créatinine et de l'urée sanguine. Le sédiment urinaire est habituellement normal au cours des états d'hypovolémie dans la mesure où le rein n'est pas en lui-même atteint. La présence d'une protéinurie ou de cellules anormales doit orienter vers l'existence d'une maladie rénale sous-jacente.

### **3.6. Concentrations plasmatiques de sodium**

La concentration plasmatique de sodium peut être affectée de façon variable au cours des états hypovolémiques. Une perte d'eau pure, par exemple perte insensible ou diabète insipide, aboutit à une hypernatrémie. Inversement une perte d'eau et de sel avec hypovolémie peut être associée à une hyponatrémie. La déplétion volémique stimule la libération d'hormone antidiurétique qui tend à favoriser la rétention de l'eau ingérée.

### **3.7. Concentrations plasmatiques de potassium**

L'hypokaliémie ou l'hyperkaliémie peuvent être observées chez des patients hypovolémiques. L'hypokaliémie est beaucoup plus fréquente en raison des pertes de potassium à partir du tractus gastro-intestinal ou dans l'urine. Cependant une hyperkaliémie peut être observée en cas d'impossibilité à excréter la charge potassique alimentaire dans l'urine en raison

d'une insuffisance rénale, d'un hypoaldostéronisme ou de la déplétion volémique elle-même (la diminution de l'apport distal d'eau et de sodium au niveau des sites sécrétoires du potassium dans le tube collecteur cortical est diminué).

### **3.8. Etat acide-base**

L'effet de la déplétion volémique sur la balance acide-base est également variable. Chez les patients avec des vomissements ou une aspiration gastrique ou encore recevant des diurétiques, il existe une tendance à l'alcalose métabolique en raison de la perte d'ions hydrogènes et de la contraction volémique. D'un autre côté une perte en bicarbonate liée à une diarrhée ou des fistules intestinales peut entraîner une acidose métabolique. De plus, une acidose lactique peut survenir au cours du choc et une acidocétose au cours du diabète décompensé.

### **3.9. Hématocrite et concentration plasmatique d'albumine**

Dans la mesure où les érythrocytes et l'albumine sont essentiellement contenus dans l'espace vasculaire, une réduction du volume plasmatique liée à une hypovolémie tend à augmenter à la fois l'hématocrite et la concentration plasmatique d'albumine. Cependant ces modifications sont volontiers absentes en raison d'une anémie sous-jacente et/ou d'une hypoalbuminémie en cas par exemple de saignements.

## **4. Complication de l'hypovolémie = Choc**

Lorsque le degré d'hypovolémie devient plus sévère, par exemple pour une perte de 30 % du volume sanguin à partir d'une rupture d'anévrisme aortique, il y a une réduction marquée de la perfusion tissulaire aboutissant à la constitution d'un syndrome clinique appelé choc hypovolémique. Ce syndrome est associé à une augmentation marquée de l'activité sympathique et il est caractérisé par une tachycardie, des extrémités froides et marbrées, une cyanose, un bas débit urinaire habituellement inférieur à 15 ml/h, une agitation et une confusion liées à la diminution du débit sanguin cérébral. Quoique l'hypotension soit généralement présente au cours du choc, cet élément n'est pas nécessaire pour le diagnostic car chez certains patients la vasoconstriction est suffisante pour maintenir une pression artérielle relativement normale.

## **5. Diagnostic**

Une évaluation anamnestique et l'examen clinique permettent généralement de déterminer à la fois la présence et l'étiologie d'une déplétion volémique. Les données biologiques peuvent être également de grande valeur diagnostique. En particulier, une concentration urinaire basse de sodium est virtuellement pathognomonique d'une diminution de la perfusion tissulaire en l'absence de perte rénale de sel (néphropathie sous-jacente ou traitement diurétique) ou en l'absence d'ischémie rénale (sténose artérielle rénale bilatérale). Cependant, l'existence d'une concentration urinaire basse en sodium ne signifie pas

nécessairement que le patient a une véritable déplétion volémique car les syndromes oedémateux comme l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique avec ascite et le syndrome néphrotique sont des situations caractérisées par une réabsorption avide de sodium. Ces désordres sont tous caractérisés par une hypovolémie efficace. Il est souvent difficile de détecter une hypovolémie relative chez les patients avec un syndrome oedémateux ou une insuffisance rénale. Bien que certaines anomalies cliniques ou biologiques puissent suggérer une déplétion volémique dans ces circonstances, il est parfois nécessaire de recourir à un remplissage vasculaire empirique ou un monitoring intravasculaire pour corriger les conséquences de l'hypovolémie.

### **5.1. Insuffisance cardiaque**

La différenciation entre une insuffisance cardiaque congestive et une hypovolémie vraie peut être habituellement faite à partir de l'examen clinique. Cependant chez certains patients avec une insuffisance cardiaque et qui sont traités agressivement par diurétiques, il peut y avoir une chute du débit cardiaque liée à une déplétion volémique relative. Dans ce contexte, une diminution significative de la perfusion tissulaire est détectée par une augmentation autrement inexpliquée du rapport urée/créatinine plasmatique. Ces patients nécessitent habituellement la mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire pour optimiser le remplissage vasculaire.

### **5.2. Cirrhose**

L'examen clinique permet généralement de différencier la déplétion volémique vraie de la cirrhose ascitique. La vasodilatation splanchnique progressive au cours de la cirrhose est responsable d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique totale et d'une hypotension artérielle. L'activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes et l'hypoperfusion rénale entraînent une rétention hydrosodée et une vasoconstriction rénale pouvant aboutir au syndrome hépato-rénal.

Le syndrome hépato-rénal est une maladie prérénale car les reins sont quasi-normaux histologiquement et peuvent être transplantés avec succès. Cependant une diminution de la perfusion rénale peut dans ce contexte être également liée à une véritable déplétion volémique induite par des pertes gastro-intestinales, un saignement ou un traitement diurétique agressif. Il en résulte que le diagnostic de syndrome hépato-rénal nécessite pour être retenu l'absence d'amélioration de la fonction rénale après arrêt de néphrotoxines potentielles et un essai de réplétion volémique.

### **5.3. Maladies rénales :**

Le diagnostic biologique d'hypovolémie peut être difficile à établir chez des patients avec une maladie rénale sous-jacente. Dans ce contexte, la concentration urinaire de sodium peut dépasser 25 mmol/l et l'osmolalité peut être inférieure à 350 mosm/kg dans la mesure où l'insuffisance rénale altère la capacité à conserver le sodium et à concentrer l'urine. Cependant, la détection d'une déplétion volémique surajoutée est importante pour différencier une aggravation

fonctionnelle de la progression de la maladie rénale sous-jacente. L'histoire et l'examen clinique peuvent être utiles chez certains patients mais dans certains cas un essai de réplétion volémique prudente peut être nécessaire chez les patients dont la fonction rénale s'est détériorée sans cause évidente.

Le diagnostic de déplétion volémique intravasculaire est particulièrement difficile chez le patient avec syndrome néphrotique. L'état volémique est diversement apprécié chez ces patients même en l'absence de tout facteur surajouté. Les patients néphrotiques avec une réduction de la filtration glomérulaire ont plutôt tendance à être hypervolémiques alors que ceux sévèrement hypoalbuminémiques, notamment au cours des lésions glomérulaires minimales ont plutôt tendance à être hypovolémiques. Quoique délicate la distinction entre ces deux situations est importante cliniquement car le traitement diurétique peut être utile chez ceux dont les pressions intravasculaires sont augmentées mais délétère chez les patients en hypovolémie.

#### **5.4. Le sujet âgé :**

A la différence des sujets plus jeunes, la déplétion volémique chez les individus âgés est souvent peu spécifique. Le signe probablement le plus spécifique est une perte de poids rapide quoique la notion de poids précise puisse être difficile à obtenir chez ces sujets âgés. La perte de poids est particulièrement importante à identifier chez les sujets âgés qui ont une plus grande proportion de graisse par rapport à la masse musculaire maigre. Pour une perte liquidienne donnée, les sujets âgés ont une plus grande réduction du volume extracellulaire. De nombreux autres signes cliniques sont soit inconstants, soit peu fiables chez le sujet âgé. L'hypotension orthostatique par exemple peut survenir en l'absence de toute hypovolémie. La sécheresse de la bouche, de la langue, la confusion, les difficultés d'élocution peuvent être associées à la déplétion volémique chez le sujet âgé, mais celles-ci ne sont pas spécifiques : la sécheresse de bouche peut être induite par la respiration buccale ou des médicaments anticholinergiques, une faiblesse musculaire peut être liée à l'atrophie et la convulsion peut résulter d'un grand nombre d'autres causes. Selon le type de perte de fluide et le contexte clinique, la natrémie est variable. Les sujets âgés sont cependant particulièrement susceptibles à l'hypernatrémie en raison de l'altération des mécanismes de la soif et de l'incapacité à augmenter les apports d'eau en raison d'une mobilité réduite et/ou des difficultés à avaler.

#### **6. Traitement de l'hypovolémie sévère et du choc hypovolémique**

Une réplétion volémique rapide est indiquée chez les patients avec une déplétion volémique sévère ou un choc hypovolémique. Un traitement retardé peut entraîner des lésions ischémiques et possiblement un choc irréversible.

Trois points doivent être considérés pour le traitement de la déplétion volémique sévère :

10. La vitesse du remplacement liquidien,

11. La nature des fluides perfusés

12. Le rôle d'un traitement alcalin, notamment chez les patients avec une acidose lactique.

Les vasopresseurs tels que la noradrénaline et la dopamine ne sont habituellement pas administrés dans la mesure où ils ne corrigent pas le problème primitif et tendent à aggraver la perfusion tissulaire.

### **6.1.Vitesse de la réplétion volémique :**

Il n'est pas possible de prédire de façon précise le déficit total en liquide chez un patient donné en choc hypovolémique, notamment si la perte continue est liée à saignement ou à la séquestration dans un 3ème secteur. En général, 1 à 2 litres de fluide sont administrés pendant la première heure pour essayer de restaurer rapidement la perfusion tissulaire. D'autres quantités de fluide peuvent être administrés avec l'aide d'un monitoring de la pression veineuse centrale ou de la pression capillaire pulmonaire. La réplétion volémique doit être continuée à la vitesse initiale aussi longtemps que les pressions de remplissage cardiaque et la pression artérielle systémique restent basses.

### **6.2. Choix du liquide de substitution :**

Le choix du liquide de substitution dépend en partie du type de pertes liquidiennes. Par exemple, une transfusion érythrocytaire est indiquée chez des patients qui ont saigné. En général, l'hématocrite ne doit pas être augmentée au-dessus de 35 % : une augmentation supplémentaire n'est pas nécessaire pour faciliter le transport de l'oxygène et pourrait augmenter la viscosité sanguine, ce qui potentiellement aggrave la stase dans une circulation capillaire déjà compromise.

Le déficit en fluide extracellulaire peut être corrigé soit par des solutés salés isotoniques, appelés improprement « sérum physiologique » (ce terme ne devrait pas être utilisé car il ne s'agit pas d'un produit dérivé du sang), soit solution colloïde. L'administration de solution à base de colloïdes, comme l'albumine ou l'HEA a été préconisée en raison de 2 avantages théoriques potentiels par rapport aux solutés salés :

1. une expansion volémique plus rapide, dans la mesure où la solution colloïde reste dans l'espace vasculaire par opposition aux solutés salés dont les 2/3 environ rentrent dans l'interstitium et
2. un risque moindre d'œdème pulmonaire en raison de l'absence d'hypoalbuminémie dilutionnelle.



Cependant un grand nombre d'essais contrôlés ont montré l'absence de différence en mortalité entre l'administration de solutés cristalloïdes ou colloïdes. Les solutions à base de colloïdes ne sont en particulier pas plus efficaces pour préserver la fonction pulmonaire. Cette absence de protection est liée en partie à la perméabilité relativement élevée du capillaire alvéolaire à l'albumine entraînant une équilibration rapide de la pression oncotique interstitielle, celle-ci étant plus élevée que dans les tissus sous-cutanés. En cas d'hypoalbuminémie, il y a une réduction parallèle de la concentration en protéines de l'interstitium alvéolaire si bien qu'il n'y a pas ou peu de modification du gradient de pression oncotique transcapillaire et donc peu de tendance au développement de l'oedème pulmonaire. Par contre, les solutés salés peuvent induire une hypoalbuminémie aiguë favorisant la constitution d'oedèmes périphériques, ce qui constitue un inconvénient cosmétique mais sans risque vital.

Les solutés salés sont aussi efficaces pour expandre le volume plasmatique mais une quantité 2,5 à 3 fois supérieure de solutés salés doit être administrée en raison de la distribution extravasculaire. Ceci n'est cependant ni gênant, ni délétère dans la mesure où toute perte liquidienne comporte également un déficit en fluide interstitiel qui est donc réparé par l'administration de soluté salé.

En conclusion, les solutés salés isotoniques sont généralement préférés chez les patients ayant une déplétion volémique sévère sauf peut-être dans le cas de déplétion liée à une hémorragie aiguë. Les solutés salés sont à la fois aussi sûrs et efficaces que les solutions à base de colloïdes et beaucoup moins chers.

### **6.3. Traitement alcalin**

Certains des patients avec une hypoperfusion marquée peuvent développer une acidose lactique aboutissant à une réduction du pH extracellulaire en-dessous de 7,10. Du bicarbonate de sodium peut être ajouté au liquide de substitution dans ce contexte pour essayer de corriger à la fois l'acidémie et le déficit volémique. Cependant l'efficacité du traitement alcalin au cours de l'acidose lactique reste controversé. De plus dans ce cas le monitoring précis de l'équilibre acide-base nécessite la détermination des gaz du sang à la fois veineux et artériel.

### **6.4. Choc irréversible :**

Une correction rapide du déficit volémique est essentielle au cours du choc hypovolémique pour prévenir la diminution de la perfusion tissulaire et empêcher son irréversibilité. Expérimentalement, le choc hémorragique peut être réversé lorsque le sang qui a été enlevé est réinfusé dans les deux heures. Par contre, il n'y a qu'une augmentation modérée de la pression artérielle si le sang prélevé n'est réadministré qu'après 4 heures ou plus. Un phénomène analogue semble survenir chez l'homme quoique des délais nettement supérieurs à 4 heures semblent être tolérés avant que la réplétion volémique ne soit inefficace. Le choc irréversible est associé à la séquestration de sang dans les capillaires et tissus et entraîne

une aggravation supplémentaire de la perfusion tissulaire. Les mécanismes de cet effet sont complexes et probablement multiples. Globalement tout fluide réadministré est séquestré dans la circulation capillaire élevant la pression hydraulique capillaire, ce qui favorise le passage de fluide depuis le compartiment vasculaire vers l'interstitium. L'augmentation de perméabilité capillaire pourrait également contribuer à ce processus dans la mesure où des produits toxiques relargués des tissus endommagés ou de l'accumulation locale de neutrophiles peuvent endommager la paroi capillaire.

## **Chap 11 Solutés de remplissage**

### **1. Produit sanguin d'origine humaine**

#### **1.1. Sang total :**

Le sang total ne doit plus être utilisé.

#### **1.2. Concentrés de globules rouges.**

En cas d'hémorragies importantes ou d'hémodilution extrême, un apport d'érythrocytes est le plus souvent nécessaire pour corriger la baisse excessive de l'hématocrite menaçant l'oxygénation tissulaire (hématocrite < 25 - 30 %) ou mal tolérée (anémie aiguë, insuffisance coronaire). En général, l'hématocrite ne doit pas être augmentée au-dessus de 35 % : une augmentation supplémentaire n'est pas nécessaire pour faciliter le transport de l'oxygène et pourrait augmenter la viscosité sanguine, ce qui potentiellement aggrave la stase dans une circulation capillaire déjà compromise. L'administration de concentré de globules rouges nécessite le respect des règles transfusionnelles classiques.

#### **1.3. Plasma frais congelé**

Le plasma frais congelé (PFC) ne doit plus être utilisé au seul motif de remplissage vasculaire. Le plasma frais congelé se présente en poche de 200 - 250 ml contenant environ 50 g/l de protides et 70 % du taux normal des facteurs de la coagulation. Son pouvoir d'expansion volémique est égal au volume perfusé. Etant donné le risque infectieux potentiel, sa prescription est soumise aux lois concernant les produits sanguins.

L'utilisation du PFC à des fins thérapeutiques est légalement réservée aux situations qui l'exigent de façon indiscutable :

14. coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation,

15. hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation,
16. déficit complexe, rare en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques (recombinantes) ne sont pas disponibles,
17. solution de substitution lors d'échange plasmatique pour une microangiopathie thrombotique systémique (déficit génétique ou acquis en enzyme de conversion du facteur von Willebrand).

#### **1.4. Albumine**

Deux solutions d'albumine sont disponibles en France, l'une diluée à 4 % assure une expansion volémique légèrement inférieure au volume perfusé, l'autre concentrée à 20 % exerce un pouvoir d'expansion 4 à 5 fois supérieur. Ces deux solutions sont iso-osmolaires par rapport au plasma. Pour une même quantité d'albumine, la solution à 4 % apporte 5 fois plus de NaCl et d'eau.

En remplissage vasculaire, la solution d'albumine, même concentrée à 4 % est actuellement réservée seulement aux cas d'allergie connue aux colloïdes de synthèse ou chez la femme enceinte ; ces indications lui sont exclusives.

En dehors du remplissage vasculaire l'albumine peut être indiquée en cas de pertes protidiques massives et prolongées associées à un défaut de synthèse :

- certaines formes brûlures graves
- insuffisance hépatique aiguë transitoire post-opératoire
- correction de certaines ascites réfractaires aux diurétiques ou en prévention du syndrome hépato-rénal au cours des péritonites bactériennes spontanées.
- certaines formes de syndromes néphrotiques intenses hypovolémiques avec syndrome oedémateux réfractaire aux diurétiques

Les solutions d'albumine humaine sont coûteuses, exigent une traçabilité et présentent un risque biologique non nul. L'incidence des réactions anaphylactoïdes est de 0,01 %, les solutions d'albumine à 20 % sont réservées aux situations d'hyponatrémie sévère ou d'inflation hydrosodée.

Principales données physiologiques concernant l'albumine

L'albumine est une protéine monocaténaire de masse moléculaire 66458 daltons. L'albumine est la protéine plasmatique de plus bas poids moléculaire avec

un encombrement stérique important lui permettant cependant de diffuser à travers les membranes capillaires. La structure primaire est un polypeptide de 585 acides aminés, replié en une structure tridimensionnelle compacte de forme ovoïde de 42 x 141 Å, stabilisée par 17 ponts disulfures. La molécule d'albumine ne contient pas d'asparagine, site habituel de glycation enzymatique des protéines plasmatiques mais peut subir une faible glycation non-enzymatique sur les groupements epsilon-amino, en particulier celui de la lysine 525.

La structure tertiaire présumée est un enchainement polypeptidique en 9 doubles boucles regroupées en 3 domaines homologues de 3 boucles chacun. Le repliement de la molécule en une structure tertiaire compacte contribue à la formation de sites de fixation de substances physiologiques (acides gras libres, bilirubine, métaux...) ou pharmacologiques (aspirine, ibuprofène, furosémide et de nombreux médicaments circulants sous forme ionisée dans le plasma). L'albumine agit sur l'activité thérapeutique des médicaments en modifiant l'équilibre entre leur forme active et leur forme liée inactive.

L'albumine assure 60 à 80 % de la pression oncotique plasmatique et influe sur les mouvements liquidiens entre les secteurs interstitiel et intravasculaire. La taille des molécules et leur charge électrique faiblement négative conditionnent son expansion volémique. L'espace de distribution est l'espace plasmatique (40-45%) et l'espace extravasculaire (55-60%). La charge électrique globale résultant de la présence d'acides aminés chargés à la surface de la molécule, lui assure une hydrophobie élevée : 1 gramme d'albumine retient environ 18 ml d'eau. Ceci explique l'effet d'expansion volémique élevé et prolongé (6-8 heures). La demi-vie d'élimination de l'albumine est d'environ 19 jours. L'albumine diffuse dans le secteur interstitiel puis regagne le secteur plasmatique par le drainage lymphatique. Un mécanisme de régulation permet de maintenir l'équilibre entre la synthèse hépatique endogène et sa dégradation. L'apport d'albumine exige de diminuer le catabolisme de l'albumine sans en modifier la

## **2. Substituts du sang**

Des données expérimentales démontrent que le pronostic du choc hémorragique corrèle avec l'hypoxie tissulaire si bien que des substituts sanguins acellulaires transporteurs d'oxygène pourraient améliorer le pronostic lorsque des transfusions érythrocytaires ne sont pas immédiatement disponibles. Plusieurs solutions à base d'hémoglobine synthétique ou composés perfluorés semblent améliorer la survie et améliorer le métabolisme tissulaire normal par rapport aux solutés cristalloïdes. Ces données expérimentales n'ont pas été validées pour l'instant dans des essais chez l'homme.

## **3. Les colloïdes de synthèse**

Les 3 types de colloïdes synthétiques écartent les risques de transmission des maladies infectieuses, sont tous compatibles avec tous les groupes sanguins, se conservent à température ordinaire, sont facilement disponibles et sont de coût très inférieur aux produits d'origine humaine.

L'effet des colloïdes est lié à leur pouvoir oncotique. Contrairement aux solutions d'albumine humaine, ce sont des solutions polydispersées qui sont caractérisées par un poids moléculaire en poids (PMp) et un poids moléculaire en nombre (PMn). Globalement le PMn renseigne sur l'activité oncotique alors que la viscosité est proportionnelle au PMp et à la concentration de la solution. Le PMp s'il est inférieur à 60 000 daltons entraîne une élimination rénale prépondérante ce qui est par exemple le cas des gélatines.

### **3.1. Dextrans**

Les dextrans sont des polymères de glucose d'origine bactérienne. On distingue les dextrans de bas poids moléculaire (Plasmacair® ou Rhéomacrodex®) et les dextrans de haut poids moléculaire moyen (Hemodex®). Ce sont des expandeurs plasmatiques efficaces mais ils sont peu utilisés en France en raison des effets secondaires. Les dextrans modifient l'hémostase en allongeant le temps de saignement et en facilitant la fibrinolyse (dose posologique quotidienne limitée à 1,5 g/kg). Les dextrans peuvent être responsables de réactions allergiques ; ces réactions allergiques peuvent être prévenues par l'administration d'un dextran haptène de petit poids moléculaire (Promit®). Le dextran 40 à 10 % a été impliqué dans la survenue d'insuffisance rénale aiguë oligoanurique lorsqu'il est administré à très fortes doses non thérapeutiques.

### **3.2. Les gélatines**

Les gélatines sont obtenues par désintégration du collagène d'origine bovine. On distingue les gélatines fluides modifiées (Gélofusine®, Plasmagel®, Plasmion®) et les gélatines à pont d'urée (Haemaccel®).

L'expansion volémique est de l'ordre de 70 - 80 % du volume perfusé. L'effet volume ne dépasse pas 3 à 4 heures. L'avantage des gélatines est qu'elles n'interfèrent pas avec l'hémostase et n'ont donc pas de limitation du volume à perfuser. Elles n'ont pas d'effets rénaux défavorables. Le seul effet indésirable à considérer est la survenue possible de réactions allergiques. L'incidence des réactions anaphylactoïdes est de 0,35 %.

Les gélatines fluides modifiées (GFM) différentes des gélatines à pont d'urée induisent une expansion plasmatique d'un volume équivalent au volume perfusé et leur élimination est principalement urinaire. Les gélatines fluides modifiées sont la seule alternative thérapeutique lors des phases de saignement actif.

### **3.3. Les amidons**

Les amidons ou plus précisément solutions d'hydroxy-éthyl-amidon (HEA) sont des polysaccharides naturels modifiés et composés essentiellement d'amilopectines (amidons végétaux extraits du maïs). Les molécules d'amidons contiennent un pourcentage déterminé de molécules de glucose qui ont subi une hydroxylation pour rendre la molécule plus résistante à l'action de l'amylase. L'hydrolyse par l'amylase qui est donc une fonction inverse du degré d'hydroxylation (substitution molaire) libère de nouvelles molécules ayant un pouvoir oncotique. Les HEA sont constituées d'unités de glucose reliés par des liaisons glycosidiques alpha 1-4 et 1-6 et des groupements hydroxy-éthylés situés en C2 et C6, voire C3. Ces solutions sont définies par des caractéristiques physico-chimiques importantes à connaître puisque certaines conditionnent le comportement *in vivo*, l'efficacité et la tolérance.

On distingue 2 sous-familles d'HEA en fonction des paramètres de substitution qui sont spécifiques à cette classe thérapeutique : le TSM ou taux de substitution molaire (il correspond au nombre total de groupes hydroxy-éthylés divisés par le nombre total de molécules de glucose) et le rapport C2/C6 qui correspond au nombre de carbone hydroxy-éthyl en C2 divisé par le nombre de ceux hydroxy-éthylés en C6 sur les molécules de glucose. On distingue donc l'HEA faiblement substitué à TSM et rapport C2/C6 bas (TSM 0,5, C2/C6 : 5/1) et l'HEA fortement substitué à TSM et rapport C2/C6 élevé (TSM 0,62, C2/C6 : 9/1).

La pharmacocinétique est complexe car elle comprend une hydrolyse intravasculaire par l'alpha amylase qui est donc retardée si l'hydroxy-éthylation est prédominante en C2, puis une élimination rénale des molécules de poids moléculaire inférieur à 60 000. A ces deux mécanismes s'associe pour la solution fortement substituée un phénomène d'accumulation à long terme délétère pour l'organisme mais sans amélioration de l'efficacité volémique et qui exclut la possibilité de perfusions répétées.

Les paramètres de substitution permettent d'orienter le choix thérapeutique, de préférence vers la

solution la plus faiblement substituée en raison de son efficacité et de sa meilleure tolérance.

L'Elohès® concentré à 6 % a un pouvoir oncotique proche du plasma et détermine une expansion volémique initiale supérieure au volume perfusé (140 %) mais retardée de 3 heures. Son action est prolongée sur 24 heures grâce à un taux de substitution molaire de 0,62. L'Hestétil® 6 % a un taux de substitution de 0,5 et donc une durée d'action plus courte.

Les hydroxyéthylamidons 200 sont pratiquement dépourvus d'effet secondaire sur l'hémostase pour des posologies inférieures à 30 ml/kg. L'incidence des réactions anaphylactoïdes est de 0,06 %.

#### **4. Les cristalloïdes**

Les cristalloïdes sont des solutés cristalloïdes isotoniques. Ils sont représentés par le chlorure de sodium à 9 ‰ et le ringer-lactate. Ils n'ont pas de pouvoir oncotique mais permettent de maintenir l'homéostasie plasmatique et corrigent le déficit interstitiel toujours présent. Ils contribuent à mobiliser l'albumine interstitielle de façon précoce et abondante. Ces cristalloïdes isotoniques ont un pouvoir de remplissage 4 à 5 fois plus faible que les colloïdes. Leur durée d'action est de quelques dizaine de minutes.

Les avantages de ces solutés sont leur faible coût, l'absence d'effet secondaire et la correction simultanée d'une déshydratation interstitielle. Cependant la correction de l'hypovolémie est lente, nécessite des apports importants avec un risque de surcharge hydrosodée essentiellement périphérique.

Le Ringer lactate est volontiers préconisé en raison de la présence de lactate, précurseur du bicarbonate qui évite l'acidose de dilution liée à l'hyperchlorémie du NaCl à 9 ‰. Cependant, cette solution légèrement hypotonique (273 mosmol/kg contre 308 mosm/kg pour le chlorure de sodium isotonique 9 ‰) peut être responsable d'une hyponatrémie ou peut aggraver une hyponatrémie préexistante lorsque perfusée en grande quantité. Pour cette raison, le Ringer-lactate est contre-indiqué en cas de traumatisme crânien. Le Ringer-lactate contient 5 à 6 mmol/l de potassium et il est donc contre-indiqué en cas d'hypokaliémie. Enfin, le Ringer-lactate contient 28 mmol/l de lactate métabolisé par le foie en bicarbonate. Le Ringer-lactate est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique patente, en cas d'acidose lactique et d'une façon générale en cas d'acidose sévère et enfin au cours de toutes les situations d'alcalose métabolique, de l'insuffisance cardiaque et d'une façon générale au cours de tous les syndromes oedémateux en raison du risque d'aggravation de l'alcalose métabolique et de l'hypokaliémie.

## **Chap 12 Remplissage vasculaire : modalités pratiques**

La volémie ou masse sanguine totale est l'un des principaux déterminants de l'hémodynamique dont dépend la délivrance aux tissus d'une quantité d'oxygène suffisante. L'hypovolémie absolue est définie comme la diminution de la masse sanguine résultant soit d'une hémorragie, soit de la diminution de la masse plasmatique par déficit hydrosodé, soit encore par extravasation d'eau et de sodium vers les tissus interstitiels (par exemple en raison d'une diminution de la pression oncotique du plasma ou d'une hyperperméabilité capillaire). L'hypovolémie relative désigne les situations où une augmentation de la capacitance vasculaire artérielle ou veineuse entraîne une diminution du retour veineux sanguin au cœur. L'hypovolémie relative intervient dans la physiopathologie du choc septique, du choc anaphylactique, de l'anesthésie générale ou loco-régionale ou encore de certaines intoxications par des dépresseurs du système nerveux central. Dans les chocs infectieux et le choc anaphylactique, l'augmentation de la capacitance vasculaire s'ajoute à la diminution absolue de la masse sanguine liée à des phénomènes d'extravasation plasmatique en rapport principalement avec une augmentation de la perméabilité capillaire. L'hypovolémie efficace désigne les situations associées à une hypoperfusion artérielle tissulaire contrastant avec une hypervolémie dans le secteur veineux. Cette situation est généralement associée aux différents syndromes oedémateux secondaires à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose décompensée ascitique et au syndrome néphrotique.

L'hypovolémie est une situation fréquente qui exige une prise en charge rapide afin d'éviter l'évolution vers l'état de choc et ses conséquences. Le remplissage vasculaire constitue une priorité thérapeutique, son objectif est de rétablir l'hémodynamique générale et régionale pour corriger l'hypoxie tissulaire. L'aggravation de l'hypovolémie et/ou l'absence de remplissage aboutissent au choc hypovolémique : plus le choc est prolongé plus l'on s'expose au risque de lésions de reperfusion avec augmentation du risque de défaillance multiviscérale.

### **1. Critères diagnostiques d'une hypovolémie nécessitant un remplissage vasculaire.**

Le diagnostic d'hypovolémie n'est pas toujours facile à établir. Il convient de tenir compte du contexte clinique, des signes cliniques et hémodynamiques peu nombreux et parfois seulement de l'évolution de ces signes spontanée ou sous l'influence du remplissage vasculaire.

Le contexte clinique est celui d'une hémorragie extériorisée, d'un traumatisme, de pertes hydrosodées, d'un état infectieux sévère, d'une intoxication par dépresseurs du système nerveux central, d'une anesthésie rachidienne. En présence d'un état de choc, l'existence d'un tel contexte oriente vers le diagnostic de choc hypovolémique.

Les signes cliniques comportent les modifications de la fréquence cardiaque généralement tachycardie, mais parfois bradycardie paradoxale, de la recoloration capillaire, de la fréquence respiratoire, de l'état neurologique, de la diurèse et de la pression artérielle. Les modifications de



tous ces paramètres chez le sujet non anesthésié et sans insuffisance cardiaque ne sont pas corrélées à l'intensité de l'hypovolémie. L'hypotension artérielle par exemple ne survient que pour des pertes sanguines égales ou supérieures à 30 % et ne peut donc être considérée que comme un signe de gravité. Lors de l'anesthésie générale, la diminution de la pression artérielle moyenne est proportionnelle à l'importance de l'hypovolémie mais la fréquence cardiaque est un mauvais marqueur d'hypovolémie.

Dans les hypovolémies modérées inférieures à 10 % de la masse sanguine, il n'y a pas de traduction clinique initiale mais les manifestations cliniques peuvent être favorisées par le passage à l'orthostatisme par l'administration de médicaments supprimant les réponses adaptatives (anesthésiques par voie générale ou loco-régionale, sédatifs, vasodilatateurs, inotropes négatifs, bêtabloqueurs, ventilation mécanique). La survenue d'une tachycardie ou d'une hypotension artérielle dans ces circonstances doit faire évoquer l'hypovolémie jusqu'à là inapparente.

Des investigations hémodynamiques sont utiles mais pas indispensables pour le diagnostic et la prise en charge de l'hypovolémie. La mesure invasive de la pression veineuse centrale est un examen simple à réaliser très recommandé. Une pression veineuse centrale basse amène au remplissage vasculaire.

La mesure de la pression capillaire pulmonaire réalisée par la mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire permet également la mesure du débit cardiaque par thermodilution. Une pression capillaire pulmonaire basse conduit au remplissage vasculaire.

Les signes biologiques comme les paramètres globaux de l'oxygénation (saturation moyenne du sang veineux en oxygène, relation transport artériel en oxygène-consommation d'oxygène, la lactatémie et la mesure du pH intramuqueux gastrique ne peuvent être recommandés pour le diagnostic d'une hypovolémie.

Une épreuve de remplissage ou épreuve de précharge est nécessaire en cas de doute sur l'existence d'une hypovolémie ou si l'on pense que celle-ci peut être associée à une insuffisance myocardique. Aucun schéma d'épreuve de remplissage n'a été réellement validé. Le risque principal est celui d'une défaillance myocardique ce qui nécessite de recourir à des quantités de produit de remplissage modérées et variables selon la probabilité d'une insuffisance cardiaque sous-jacente. En pratique, on recourt à 50 à 200 ml d'un soluté colloïde ou 200 à 600 ml d'un soluté cristalloïde en 10 à 15 minutes. Cette épreuve permet d'affirmer l'hypovolémie par l'augmentation faible ou modérée de la pression de remplissage avec amélioration parallèle des signes de l'hypovolémie ou au contraire de déceler une insuffisance de remplissage avec amélioration parallèle des signes de l'hypovolémie ou au contraire de déceler une insuffisance myocardique par l'augmentation rapide et/ou excessive de la pression de remplissage sans amélioration attendue des signes cliniques de l'hypovolémie.

## 2. Produits utilisables pour le remplissage vasculaire

L'objectif du remplissage vasculaire est la normalisation de la volémie. Les effets volémiques immédiats des produits de remplissage dépendent dans une large mesure de leur osmolalité et de leur pression oncotique. La durée d'efficacité dépend de la demi-vie plasmatique et pour les hydroxyéthylamidons (HEA) de leur taux de substitution molaire. Il existe 2 grandes catégories de produits de remplissage, les cristalloïdes dont l'effet est lié à l'osmolalité et les colloïdes dont l'effet est lié essentiellement à leur pouvoir oncotique.

En terme d'efficacité : tous les produits de remplissage vasculaire sont d'efficacité égale à condition d'être administrés à des doses qui tiennent compte de leur espace de diffusion. Celui-ci dépend de leur osmolalité et de leur poids oncotique. Les cristalloïdes isotoniques sont aussi efficaces que les autres solutions mais nécessitent des volumes 2 à 4 fois plus importants que les colloïdes. Les cristalloïdes hypotoniques sont à volume égal moins efficaces que les cristalloïdes isotoniques et exposent au risque d'hyponatrémie. Les colloïdes qui ont l'avantage de nécessiter moins de volume sont plus rapidement efficaces que les cristalloïdes. Les HEA ont un fort pouvoir d'expansion volémique et une efficacité prolongée.

En terme d'inconvénients, les dextrans peuvent être responsables de troubles de l'hémostase à la différence de l'albumine et des gélatines. Les HEA de bas poids moléculaire interfèrent moins avec l'hémostase que les HEA de haut poids moléculaire, cependant la dose maximale conseillée est de 33 ml/kg/jour le premier jour et de 20 à 33 ml/kg les jours suivants. Les colloïdes exposent aux risques allergiques mais avec une incidence d'accidents graves ne dépassant pas 1 pour 1000 malades. Les gélatines et tout particulièrement les gélatines à pont d'urée (Hemacel®) ont le risque le plus allergique le plus élevé, l'albumine et les HEA le moins élevé. La responsabilité de l'albumine dans un accident de transmission de virus pathogène connu ou d'agent transmissible non conventionnel (prions) n'a jamais été prouvée à ce jour. Cependant l'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut être considéré comme nul. La responsabilité des gélatines n'a jamais été prouvée à ce jour dans la survenue d'infections imputables à des agents transmissibles non conventionnels (prions). Cependant le risque biologique de ces gélatines qui sont d'origine bovine ne peut être considéré comme nul. Enfin les colloïdes sont plus coûteux que les cristalloïdes et l'albumine est la plus coûteuse des colloïdes.

En pratique, les recommandations générales sont les suivantes :

- Le plasma frais congelé homologue ne doit pas être utilisé comme produit de remplissage vasculaire.

- L'utilisation de l'albumine n'est justifiée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des colloïdes de synthèse ou en cas d'hypoprotidémie inférieure à 35 g/l ou une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l non liée à la dilution des protéines plasmatiques par la perfusion préalable de colloïdes artificiels.
- Parmi les colloïdes, il est recommandé d'utiliser les hydroxyéthylamidons qui ont des effets secondaires inférieurs à ceux des gélatines et qui sont d'origine végétale.
- Parmi les cristalloïdes, il est recommandé d'utiliser les cristalloïdes isotoniques. L'utilisation de Ringer-lactate est souvent préconisée de préférence. Cependant, cette solution légèrement hypotonique (273 mosmol/kg contre 308 mosmol/kg pour le chlorure de sodium isotonique à 9 ‰) peut être responsable d'une hyponatrémie ou aggraver une hyponatrémie préexistante lorsque perfusée en grande quantité. Pour cette raison, le Ringer-lactate est contre-indiqué en cas de traumatisme crânien. Le Ringer-lactate contient 5 à 6 mmol/l de potassium et il est donc contre-indiqué en cas d'hypokaliémie. Enfin, le Ringer-lactate contient 28 mmol/l de lactate métabolisé par le foie en bicarbonate. Le Ringer-lactate est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique patente, en cas d'acidose lactique et d'une façon générale en cas d'acidose sévère et enfin au cours de toutes les situations d'alcalose métabolique, de l'insuffisance cardiaque et d'une façon générale au cours de tous les syndromes oedémateux en raison du risque d'aggravation de l'alcalose métabolique et de l'hypokaliémie.

### **3. Critères de choix des produits de remplissage et stratégie d'utilisation**

#### **3.1. Hémorragies**

Chez le sujet sans affection sous-jacente, une hémorragie de 10 à 20 % du volume sanguin est compensée en quelques heures par un transfert d'eau du secteur interstitiel vers le secteur intravasculaire. Ce n'est qu'au-delà de 30 % du volume sanguin ou en cas d'installation brutale que peut apparaître un état de choc par diminution du retour veineux et du débit cardiaque. Lors du choc hémorragique, l'apport d'oxygène aux tissus est diminué par 2 mécanismes : la baisse du retour veineux et la baisse de la concentration d'hémoglobine qui est le principal transporteur d'oxygène. Le remplissage vasculaire est nécessaire dès qu'il existe des signes cliniques d'hypovolémie. Pour les hémorragies dont le contrôle n'exige pas de geste d'hémostase immédiat, il faut viser à ramener le plus rapidement possibles les paramètres de surveillance dont notamment la pression artérielle. Pour les hémorragies où seul un geste chirurgical peut assurer l'hémostase (plaie pénétrante du tronc, hémorragie digestive haute par hypertension portale et rupture d'anévrisme de l'aorte), on peut se contenter d'une pression artérielle moyenne de l'ordre de 70 mmHg sans viser la normalisation. Le remplissage vasculaire ne doit en aucun cas retarder l'acte chirurgical. L'administration de soluté cristalloïde en quantité massive pourrait dans ce contexte également aggraver le pronostic possiblement en diminuant le rôle protecteur de

l'hémostase naturelle.

Concernant le produit à utiliser, aucune étude ne permet de choisir entre cristalloïdes et colloïdes dans le traitement du choc hémorragique. Les cristalloïdes sont généralement recommandés lorsque la perte sanguine est estimée à moins de 20 % de la masse sanguine. En cas de choc hémorragique patent avec perte supérieure à 20 % de la masse sanguine ou si la pression artérielle moyenne est d'emblée inférieure à 80 mmHg, l'utilisation de colloïdes est d'emblée recommandée.

Devant une hémorragie aiguë, les gélamines sont les produits de première intention puisqu'elles n'interfèrent pas sur l'hémostase et qu'elles n'ont pas de posologie limitée. Cette indication leur est exclusive.

Dans les hémorragies importantes afin d'assurer le transport d'oxygène aux tissus, l'apport d'érythrocytes est indispensable :

- chez les sujets sans atteinte cardiaque si le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 7 g/100 ml,
- chez le sujet sans capacité suffisante d'adaptation cardiaque ou respiratoire si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/100 ml.
- Ou encore lorsqu'il existe des signes de mauvaise tolérance à l'hypoxie, notamment sur des terrains particuliers : angor, accident vasculaire cérébral ou malades recevant des médicaments limitant l'efficacité des mécanismes compensateurs.

Dans les conditions habituelles d'urgence des traitements de l'hypovolémie chez l'adulte, le nombre d'unités nécessaires de globules rouges à transfuser est approximativement 1 unité de concentré globulaire pour élever l'hémoglobine d'environ 1 g/dl.

### **3.2. Déshydratation**

Le traitement de la déshydratation extracellulaire par déficit hydrosodé repose sur les cristalloïdes. L'apport de cristalloïdes doit être au moins équivalent aux pertes. Ce n'est qu'en cas de choc persistant qu'il est nécessaire de recourir aux colloïdes.

L'urgence chirurgicale abdominale, notamment occlusion et péritonite, est une situation clinique fréquente d'hypovolémie avec pertes hydrosodées par constitution d'un 3ème secteur.

L'hypovolémie est souvent asymptomatique avant l'anesthésie mais peut se démasquer brutalement lors de l'induction. Tout malade ayant une pathologie chirurgicale digestive aiguë doit être considéré comme hypovolémique même si les signes cliniques et biologiques sont absents ou inapparents. Un remplissage vasculaire doit être démarré systématiquement avant l'induction anesthésique.

### **3.3. Choc septique**

Le remplissage vasculaire indispensable n'est qu'un des volets du traitement qui comporte également l'éradication du foyer infectieux et l'antibiothérapie. Le traitement symptomatique comporte aussi souvent des sympato-mimétiques encore que ces produits vasopresseurs ont plutôt tendance à aggraver la vasoconstriction et l'hypoperfusion tissulaire. Il n'y a pas d'argument scientifique solide pour le choix préférentiel d'un des solutés de remplissage vasculaire cristalloïde ou colloïde. Les colloïdes sont recommandés par la conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française (1989).

### **3.4. Vasoplégie**

Dans les intoxications médicamenteuses induisant une vasoplégie responsable d'une hypovolémie relative et d'une hypotension, les colloïdes sont généralement recommandés. Le remplissage vasculaire doit être prudent car l'hypotension peut être partiellement liée à une dysfonction myocardique qui rend alors nécessaire le recours aux médicaments sympato-mimétiques inotropes positifs.

Avant une anesthésie régionale (rachis anesthésie ou anesthésie péridurale) le remplissage vasculaire seul est insuffisant pour prévenir l'hypovolémie relative par vasodilatation. Il est recommandé d'associer un remplissage vasculaire modéré (cristalloïdes 10 ml/kg) et un médicament sympato-mimétique direct ou indirect.

### **3.5. Choc anaphylactique**

En cas de choc anaphylactique, le premier geste consiste à administrer 50 à 100 µg d'adrénaline par voie intraveineuse éventuellement répétés selon la réponse hémodynamique. Le remplissage vasculaire est nécessaire lorsqu'il persiste une hypotension artérielle malgré la répétition des injections d'adrénaline ou lorsqu'une hypotension artérielle s'installe secondairement après la récupération de la pression artérielle. Les cristalloïdes sont des solutions recommandées car ils n'augmentent pas l'histaminolibération.

### **3.6. La femme enceinte**

En raison de la gravité des conséquences pour le fœtus d'un choc anaphylactique ou anaphylactoïde maternel induit par les colloïdes de synthèse, ceux-ci sont contre-indiqués au cours de la grossesse. Il est recommandé de recourir aux cristalloïdes associés à un médicament sympato-mimétique indirect, ephédrine ou phényléphrine. Pour le traitement curatif d'une hypovolémie, tant que le fœtus est in utéro, il est recommandé de recourir aux cristalloïdes si l'hypovolémie est modérée, et à l'albumine 4 % en cas d'hypovolémie sévère. Le monitoring continu du rythme cardiaque fœtal doit être associé à la surveillance habituelle du remplissage.

### **3.7. Grands brûlés**

Le remplissage vasculaire n'est indiqué qu'en cas de brûlures du 2ème ou du 3ème degré. Il est recommandé d'utiliser d'abord des cristalloïdes isotoniques. Chez l'adulte, les doses administrées au cours des 24 premières heures sont calculées selon la formule de Parkland :  $\text{volume (ml)} = 4 \times \text{surface du brûlé (en pourcentage)} \times \text{poids (kg)}$ . La moitié du volume est perfusé pendant les 8 premières heures suivant la brûlure, un quart pendant les 8 heures suivantes et un quart les 8 dernières heures. La formule n'a qu'une valeur indicative et permet de débiter le remplissage vasculaire dont l'adaptation dépendra ensuite de la réponse du malade. Les colloïdes, HEA et albumine sont indiqués après la 24ème heure si l'étendue de la brûlure dépasse 40 - 50 % et si les cristalloïdes sont insuffisants pour corriger l'hypovolémie.

### **3.8. Traumatisés crâniens**

Chez les traumatisés crâniens avec des signes neurologiques, le débit sanguin cérébral dépend étroitement de la pression de perfusion en raison de la perte de l'autorégulation vasculaire cérébrale. Il est important de corriger sans délai l'hypotension liée à l'hypovolémie et de rechercher le maintien d'une pression artérielle moyenne entre 80 et 100 mmHg. Le choix du produit repose sur son effet potentiel sur l'œdème cérébral dont il faut éviter l'aggravation. Les cristalloïdes isotoniques et les colloïdes en solution isotonique n'ont pas d'effet néfaste sur l'œdème cérébral. Le chlorure de sodium à 9 % ou les colloïdes et tout particulièrement les HEA sont donc recommandés. Les solutions cristalloïdes hypotoniques, le runger lactate lui-même légèrement hypotonique doivent être évitées. Toute cause d'hypoxie est également un facteur aggravant et il est donc recommandé de veiller à ce que le taux d'hémoglobine ne s'abaisse pas en-dessous de 10 g/dl.

### **3.9. Donneurs potentiels d'organe**

La préservation optimale d'un organe destiné au prélèvement est essentielle au succès de la transplantation. Le maintien d'un état hémodynamique satisfaisant chez le donneur est donc essentiel encore qu'il faille se méfier des effets cosmétiques des amines pressives sur la pression artérielle : ces produits aggravent en fait l'hypoperfusion tissulaire régionale et en particulier rénale.

En cas d'hypovolémie, les colloïdes sont habituellement recommandés. Cependant le risque d'insuffisance rénale induit par les Dextran 40 les contre-indique dans cette indication.

L'administration de volume important d'HEA (2,5 litres chez des sujets en état de mort cérébrale) est responsable de lésions histologiques de néphrose osmotique sur le rein transplanté. Les conséquences de ces lésions sur le devenir du greffon ne sont pas parfaitement établies.

Cependant jusqu'à plus ample information, l'utilisation d'HEA 200 000 à fort taux de substitution molaire doit être évitée chez le patient en état de mort cérébrale, candidat donneur de rein pour une transplantation rénale.

## **4. Modalités pratiques du remplissage vasculaire**

### **4.1. Voie d'abord :**

Chez l'adulte le remplissage vasculaire urgent doit être conduit prioritairement par une voie périphérique facile à poser. L'abord veineux doit être court et de gros calibre, par exemple 14 gauges. Il est souvent nécessaire d'utiliser 2 voies périphériques. Le recours au cathéter veineux central n'est recommandé que lorsque l'abord périphérique n'est pas disponible ou en cas de monitoring de la pression veineuse centrale. Le choix de la veine dépend de l'expérience de l'opérateur et du site de l'hémorragie. Généralement, la voie jugulaire interne est recommandée. La voie sous-clavière est la voie dont les complications immédiates sont les plus graves (pneumo- ou hémothorax) et à distance l'occlusion veineuse est fréquente compromettant de façon définitive la mise en place d'un abord vasculaire ultérieur pour l'hémodialyse. La voie fémorale est facile à utiliser en urgence mais doit rester en place le moins longtemps possible en raison du risque infectieux.

#### **4.2. Vitesse de perfusion :**

Le débit de perfusion, comme la quantité à perfuser ne peuvent être prédéterminés car ils dépendent de la cause et de l'importance de l'hypovolémie ainsi que de la fonction myocardique.

#### **4.3. Réchauffement :**

Le réchauffement des perfusions est nécessaire lorsque le remplissage vasculaire est massif et pour la transfusion de produits sanguins conservés à 4°. Ce réchauffage permet d'obtenir un débit de perfusion plus élevé et d'éviter l'hypothermie et ses complications propres.

### **5. Surveillance du remplissage**

#### **5.1. Critères d'efficacité et moyens de surveillance**

L'efficacité du remplissage vasculaire repose d'abord sur des critères cliniques : amélioration, puis disparition des signes d'hypovolémie (anomalies de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la conscience, de la diurèse). L'interprétation de la diurèse doit tenir compte du fait qu'une oligoanurie persistante peut traduire l'installation d'une insuffisance rénale aiguë organique.

Chez des malades hypovolémiques sans pathologie responsable de discordance entre les pressions de remplissage des ventricules droit et gauche, la pression veineuse centrale est un élément important de surveillance du remplissage vasculaire. Le remplissage vasculaire peut être poursuivi sans recours à un autre moyen thérapeutique tant que la fréquence cardiaque reste supérieure, tant que la pression artérielle et la PVC restent inférieures aux valeurs recherchées. Chez les malades ayant une affection cardiaque ou pulmonaire, en cas de remplissage vasculaire massif ou d'absence de réponse au remplissage vasculaire initial, il est recommandé de mettre en place un cathétérisme droit.

#### **5.2. Surveillance des complications**

La survenue d'un oedème pulmonaire doit être redoutée et recherchée au cours de tout remplissage vasculaire par l'auscultation des bases pulmonaires et la surveillance de la gazométrie. La mise en évidence d'un oedème pulmonaire conduit à l'arrêt, au moins momentané du remplissage vasculaire, à la prescription d'amines sympatho-mimétiques inotropes positives et en cas d'échec à la mise en place d'une surveillance hémodynamique. La surveillance comporte également la recherche des signes d'intolérance liés au produit de remplissage vasculaire et particulièrement avec les produits colloïdaux de manifestations de type allergique qui doivent faire procéder immédiatement au changement de produit de remplissage.

## Chap 13 PHYSIOPATHOLOGIE DES OEDEMES

### 1. Généralités

L'oedème est défini comme un gonflement palpable produit par l'expansion du volume interstitiel liquidien. L'oedème généralisé est une manifestation observée dans un grand nombre de circonstances cliniques, les principales étant représentées par l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique décompensée et le syndrome néphrotique.

Certains patients ont des oedèmes localisés, ceci peut se voir dans un grand nombre de conditions, notamment d'obstruction veineuse, comme cela est le cas au cours de la thrombose des veines centrales, de la stase veineuse, de l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë qui représente une forme d'obstruction veineuse et les réactions allergiques comme l'oedème laryngé.

### 2. Physiopathologie de la formation des oedèmes

Deux étapes principales sont nécessaires pour la formation de l'oedème :

18. une altération de l'hémodynamique capillaire qui favorise le mouvement de fluides depuis l'espace vasculaire dans l'interstitium,
19. la rétention rénale de sodium et d'eau à l'origine de l'expansion du volume liquidien extracellulaire.

Le rôle central du rein dans le développement de l'oedème peut être apprécié à partir des



observations suivantes. Les oedèmes ne deviennent pas apparents cliniquement avant que le volume interstitiel n'ait augmenté d'au moins 2,5 à 3 litres. Dans la mesure où le volume plasmatique normal est seulement de 3 litres, les patients développeraient une hémococoncentration menaçante et un état de choc si le fluide des oedèmes provenait seulement du plasma. En réalité le rein maintient le volume plasmatique en augmentant une rétention compensatoire de sodium et d'eau.

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive et une cirrhose hépatique, la rétention de sodium et d'eau et une compensation appropriée dans la mesure où celle-ci restaure la perfusion tissulaire même si cela augmente également le degré de l'oedème. Inversement l'élimination des oedèmes par un diurétique améliore les symptômes mais peut compromettre la perfusion tissulaire, ce qui aboutit éventuellement à des manifestations cliniques.

Les effets hémodynamiques sont cependant différents lorsque l'anomalie primitive est une rétention rénale inappropriée de fluide et de sodium. Cette circonstance survient plus généralement chez des patients avec une maladie rénale primitive. Dans ce cas à la fois le volume plasmatique et interstitiel sont augmentés et il n'y a pas d'effet hémodynamique délétère provenant de la soustraction du fluide en excès. Ceci est un exemple de surremplissage ("overfilling") de l'arbre vasculaire par opposition au sous-remplissage ("underfilling") qui survient lorsqu'il existe une anomalie primitive du mouvement de fluide depuis le compartiment vasculaire.

## **2.1. Hémodynamique capillaire**

L'échange de fluides entre le plasma et l'interstitium est déterminé par les pressions hydrauliques et oncotiques dans chacun des compartiments. La relation entre ces paramètres peut être exprimée par la loi de Starling :

filtration nette =  $K S (\Delta P_{\text{hydraulique}} - \Delta P_{\text{oncotique}})$

=  $K S (P_{\text{cap}} - P_{\text{i}}) - (POC_{\text{cap}} - POC_{\text{i}})$

ou  $K$  est l'unité de perméabilité ou de porosité du mur capillaire,  $S$  est la surface de filtration,  $P_{\text{cap}}$  et  $P_{\text{i}}$  sont les pressions hydrauliques capillaires et interstitielles,  $POC_{\text{cap}}$  et  $POC_{\text{i}}$  sont les pressions oncotiques capillaires et interstitielles essentiellement générées par l'albumine et  $S$  représente le coefficient de réflexion de protéines à travers le mur capillaire dont les valeurs vont de 0 lorsque cette barrière est complètement perméable à 1 lorsqu'elle est totalement imperméable. Outre ces forces, le degré d'accumulation de fluides dans l'interstitium est déterminé par la vitesse de soustraction de fluide par les vaisseaux lymphatiques.

Bien qu'elle soit générée par le débit cardiaque, la pression capillaire hydraulique est relativement insensible aux variations de la pression artérielle. La stabilité de la pression capillaire est liée aux variations de résistance des sphincters précapillaires qui déterminent la fraction de pression artérielle transmise dans le capillaire. Si la pression artérielle est augmentée

par exemple, le sphincter précapillaire se contracte prévenant toute modification significative de l'hémodynamique capillaire. Cette réponse qui est appelée autorégulation est sous le contrôle local et elle est médiée à la fois par des récepteurs sensibles à l'étirement (stretch receptors) dans le mur vasculaire et par des facteurs métaboliques locaux. L'efficacité de l'autorégulation explique pourquoi les patients avec une hypertension systémique ne développent pas d'œdème. Inversement la résistance à la fin veineuse du capillaire n'est pas bien régulée. Il en résulte qu'une augmentation de la pression veineuse produite par des modifications similaires de la pression hydraulique capillaire, ce qui dans cette circonstance favorise les œdèmes.

La pression oncotique interstitielle est déterminée par les principaux solutes interstitiels qui sont les mucopolysaccharides et surtout les protéines filtrées, notamment l'albumine. Le degré d'accumulation des protéines filtrées est déterminé par deux facteurs : la perméabilité du mur capillaire et la vitesse d'élimination par les vaisseaux lymphatiques. La pression oncotique interstitielle est en partie dépendante de la concentration plasmatique des protéines. Cette relation a des implications importantes pour le rôle éventuel de l'hypoalbuminémie dans la formation des œdèmes. Une réduction de la concentration plasmatique d'albumine et donc de la pression oncotique plasmatique a tendance à favoriser le mouvement de fluide depuis les vaisseaux jusque dans l'interstitium. Avec le temps cependant moins d'albumine est filtrée et la pression oncotique interstitielle chute. A ce stade, le gradient de pression oncotique transcapillaire ( $POC_{cap} - POC_i$ ) est peu modifié et la formation d'œdème s'arrête.

Les valeurs normales des forces de Starling chez l'homme ne sont pas bien connues car ses principaux ne sont pas facilement mesurables. Il existe cependant d'importantes différences des valeurs de force de Starling selon les organes, tels que le muscle squelettique, le tissu sous-cutané qui sont les sites des œdèmes périphériques et le foie, site de la formation d'ascite au cours des maladies hépatiques. Dans les capillaires du muscle squelettique, la force la plus importante est la pression hydraulique capillaire moyenne 17 mmHg qui pousse les fluides en-dehors des capillaires et la pression oncotique plasmatique 26 mmHg qui repousse les liquides dans l'espace vasculaire. L'effet de la pression oncotique plasmatique est partiellement contrebalancée par la pression oncotique interstitielle qui est estimée à 10 - 15 mmHg. L'effet net est un faible gradient moyen d'environ 0,3 - 0,5 mmHg favorisant la filtration depuis l'espace vasculaire. Ces liquides sont retournés à la circulation systémique par les vaisseaux lymphatiques.

Les sinusoides hépatiques ont des caractéristiques très différentes. Les sinusoides sont hautement perméables aux protéines et il en résulte que les pressions oncotique capillaire et intersituelle sont à peu près équivalentes et qu'il n'y a pratiquement pas de gradient de pression oncotique transcapillaire. Ainsi le gradient de pression hydraulique favorisant la filtration est virtuellement non contrarié. Pour une certaine façon, la filtration est réduite par une pression hydraulique capillaire plus basse que dans le muscle squelettique car environ 2/3 du débit sanguin hépatique

provient de la veine porte, un système à basse pression. Cependant il y a globalement un gradient de filtration plus important mais les oedèmes ne surviennent pas normalement car la plupart du fluide filtré est soustrait par les lymphatiques.

Au niveau du poumon, les capillaires alvéolaires ont une pression capillaire hydraulique relativement basse due à la perfusion à partir d'un système à basse pression du ventricule droit et sont plus perméables que les muscles squelettiques aux protéines, ce qui aboutit à un gradient de pression oncotique transcapillaire moindre.

### **3. Formation de l'oedème**

Le développement de l'oedème nécessite l'altération de l'une ou plus des forces de Starling dans une direction qui favorise une augmentation de la filtration nette. Ceci est le plus souvent lié à une élévation de la pression hydraulique capillaire mais moins fréquemment l'oedème peut résulter d'une augmentation de la perméabilité capillaire ou de la pression oncotique interstitielle ou encore par une réduction de la pression oncotique plasmatique. L'oedème peut également être induit par l'obstruction lymphatique dans la mesure où les fluides normalement filtrés ne sont plus retournés à la circulation systémique.

#### **3.1. Augmentation de la pression hydraulique capillaire**

Une augmentation de la pression capillaire hydraulique est habituellement induite par une augmentation de la pression veineuse. Une élévation persistante de la pression veineuse aboutissant à l'oedème peut survenir par l'un ou l'autre de ces deux mécanismes élémentaires : lorsque le volume sanguin est augmenté, ce qui augmente le volume dans le système veineux et lorsqu'il y a une obstruction veineuse. Les deux principaux exemples d'oedèmes liés à une expansion volémique sont l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies rénales. Les exemples d'oedèmes liés au moins en partie à une obstruction veineuse comportent la formation d'ascite au cours de la cirrhose hépatique et l'oedème aigu pulmonaire survenant après une altération brutale de la fonction cardiaque (par exemple un infarctus du myocarde).

#### **3.2. Hypoalbuminémie**

L'hypoalbuminémie liée à la fuite d'albumine urinaire au cours du syndrome néphrotique ou liée à la diminution de la synthèse hépatique d'albumine est une autre cause potentielle d'oedèmes. Cependant une hypoalbuminémie chronique seule est insuffisante pour induire des oedèmes.

#### **3.3. Augmentation de la perméabilité capillaire :**

Une augmentation de la perméabilité capillaire par lésions vasculaires promouvoit le développement des oedèmes à la fois directement et en permettant le transfert d'albumine vers

l'interstitium, ce qui diminue le gradient de pression oncotique. Les oedèmes par augmentation de perméabilité capillaire s'observent dans les circonstances cliniques suivantes :

- les **brûlures étendues** au cours desquelles l'histamine et les radicaux libres oxygénés peuvent induire des lésions microvasculaires.
- les **traitements par Interleukine 2** qui augmente directement la perméabilité capillaire.
- le **syndrome de fuite capillaire idiopathique**. Les épisodes intermittents d'oedèmes semblent médiés par l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'Interleukine 2 sur les cellules mononucléaires circulantes ou par l'augmentation de la génération de quinine. Les patients atteints ont souvent une gammapathie monoclonale associée et à l'occasion des épisodes développent une fuite massive de protéines et de fluides depuis le compartiment vasculaire avec une augmentation aiguë de l'hématocrite jusqu'à 60 - 80 %. Le taux de mortalité est très élevé dans cette affection rare, en raison de la brutalité des chocs hypovolémiques et des complications associées, comme l'insuffisance rénale aiguë à cette occasion. Un traitement à base d'aminophylline et de terbutaline, un agoniste bêta-2 adrénergique relativement sélectif est proposé mais il n'y a pas grande preuve de leur efficacité.
- Toutes conditions associées avec un **syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte**. Dans cette affection, le relargage de cytokines induit par l'ischémie ou le sepsis (interleukine 1, facteur de nécrose tumorale) semble jouer un rôle important dans l'augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire.
- La perméabilité capillaire est également légèrement augmentée chez les patients avec un **diabète**. Cette anomalie est liée en partie par l'accumulation d'AGE (glycation non enzymatique du glucose avec les protéines circulantes). L'effet global est d'augmenter la sévérité des oedèmes qui chez ces patients sont généralement liés à l'insuffisance cardiaque ou au syndrome néphrotique.
- Le syndrome de **malnutrition de type Kwashiorkor** est responsable d'oedèmes liés au moins en partie à une augmentation de la perméabilité capillaire et éventuellement à l'hypoalbuminémie.

### **3.4. Obstruction lymphatique et/ou augmentation de la pression interstitielle oncotique**

L'obstruction lymphatique est une cause inhabituelle d'oedèmes qui est le plus souvent secondaire à des adénopathies malignes. Au cours de l'hypothyroïdie (myxoedème), il y a une augmentation importante de l'accumulation interstitielle d'albumine et d'autres protéines. La compensation lymphatique est dans ce cas anormalement normale ou basse, peut-être parce que

les protéines filtrées en excès se fixent aux mucopolysaccharides interstitiels empêchant le drainage lymphatique.

#### **4. Facteurs de défense contre l'oedème**

Dans la mesure où il existe un faible gradient favorisant la filtration, on pourrait s'attendre que des petites modifications des forces hémodynamiques au niveau capillaire aboutissent à la formation d'oedèmes. Cependant, les données expérimentales et cliniques montrent qu'il faut au moins une augmentation du gradient de 15 mm Hg pour favoriser la filtration avant que l'oedème ne soit détectable. Trois facteurs contribuent à la réponse de protection contre la formation des oedèmes :

13. augmentation du flux lymphatique qui initialement enlève le filtrat excessif. Au cours de l'oedème pulmonaire par insuffisance cardiaque congestive par exemple, l'accumulation de liquide dans le poumon, pour toute valeur de pression capillaire pulmonaire, est liée à la capacité fonctionnelle des lymphatiques qui est influencée à la fois par des facteurs individuels et la vitesse d'installation des modifications hémodynamiques. Lors d'une augmentation brutale des pressions capillaires pulmonaires, le système lymphatique pulmonaire n'a pas une capacité augmentée pour soustraire le fluide si bien que l'oedème pulmonaire survient pour des pressions capillaires pulmonaires aussi faibles que 18 mmHg. A l'inverse chez des patients avec une insuffisance cardiaque congestive dont la capacité lymphatique est augmentée ne développent pas d'oedème pulmonaire jusqu'à des pressions capillaires pulmonaires beaucoup plus élevées supérieures à 25 mmHg.
14. L'entrée de fluides dans l'interstitium va augmenter progressivement la pression interstitielle hydraulique.
15. L'entrée de fluides dans l'interstitium diminue également la pression oncotique interstitielle à la fois par dilution et par soustraction lymphatique des protéines interstitielles. La réduction de la pression interstitielle oncotique a des implications importantes pour comprendre le rôle de l'hypoalbuminémie dans la formation des oedèmes et pour le site de formation des oedèmes. Ainsi la pression oncotique interstitielle normale dans le tissu sous cutané chez l'homme est de 12 à 15 mmHg. Ainsi au cours du syndrome néphrotique, la diminution progressive de la pression oncotique plasmatique est suivie par une diminution parallèle de la pression oncotique interstitielle si bien que le gradient de pression oncotique transcapillaire est initialement maintenu avec peu de tendance à la formation des oedèmes.

Ainsi en l'absence d'une hypoalbuminémie très sévère, l'oedème au cours du syndrome néphrotique est essentiellement dû à une rétention rénale de sodium primitive. Une considération analogue intervient pour la protection de la circulation pulmonaire vis-

à-vis de l'oedème induit par l'hypoalbuminémie. Le capillaire alvéolaire a une perméabilité basale plus importante à l'albumine si bien que la pression interstitielle oncotique à cet endroit est d'environ 18 mmHg. Ceci représente un facteur de défense important contre l'oedème alvéolaire en cas d'hypoalbuminémie dans la mesure où la pression interstitielle oncotique diminue en parallèle avec la pression oncotique plasmatique. Ainsi en l'absence d'une augmentation associée de la pression auriculaire et de la pression capillaire pulmonaire, l'oedème pulmonaire n'est habituellement pas observé en cas d'hypoalbuminémie, même lorsque la concentration plasmatique d'albumine diminue suffisamment pour produire des oedèmes périphériques. Il en est différemment lors de l'administration rapide de larges quantités de solutés salés à des patients avec une hypovolémie marquée, une situation au cours de laquelle la concentration plasmatique d'albumine basse peut régulièrement induire des oedèmes. Dans ce contexte, c'est l'hypoalbuminémie aiguë par dilution qui est responsable alors que la concentration interstitielle d'albumine n'a pas le temps de diminuer. Dans ce cas, le gradient de pression oncotique transcapillaire est diminué et l'oedème périphérique survient avant la restauration de pression de remplissage normale intracardiaque.

## **5. Rétention rénale de sodium**

La deuxième étape dans la formation de l'oedème est l'expansion des volumes extracellulaires par une rétention rénale de sodium. Ce processus résulte de l'un des deux mécanismes principaux essentiels :

3. une rétention primitive rénale de sodium ou
4. une réponse appropriée à une diminution du volume circulant effectif.

### **5.1. Rétention primitive rénale de sodium**

Un défaut primitif de l'excrétion rénale de sodium peut survenir au cours de l'insuffisance rénale avancée ou au cours de maladies glomérulaires, comme une glomérulonéphrite aiguë ou du syndrome néphrotique. Dans un modèle animal de syndrome néphrotique unilatéral induit par l'injection de puromicine intoxique des podocytes glomérulaires dans une artère rénale, seul le rein atteint retient le sodium suggérant que des mécanismes intrarénaux plutôt que neuro-endocriniens systémiques sont essentiels. Les études en microponction étudiant la composition du fluide tubulaire à différents niveaux du néphron montrent que le sodium filtré délivré à la fin du tube distal est identique dans les deux reins. Ainsi la diminution de l'excrétion du sodium résulte probablement d'une augmentation de la réabsorption de sodium dans le tube collecteur, phénomène dont le mécanisme n'est pas connu.

### **5.2. Réponse compensatoire à une déplétion du volume circulant effectif**

La rétention de sodium et d'eau aboutissant à la formation d'oedèmes représente plus habituellement une réponse compensatoire appropriée à une diminution du volume circulant effectif avec une concentration urinaire de sodium souvent inférieure à 15 mmol/l. Le volume circulant effectif est une entité non mesurable qui se réfère au volume artériel, normalement environ 700 ml chez un homme de 70 kg (soit environ 15 % du volume circulant total) qui perfuse efficacement les tissus.

**L'insuffisance cardiaque congestive** est un exemple clinique habituel de réduction du volume circulant effectif aboutissant à la formation d'oedèmes. La dysfonction myocardique diminue initialement le débit cardiaque entraînant la libération des 3 hormones de l'hypovolémie (la rénine qui aboutit à la production d'angiotensine II et d'aldostérone, la noradrénaline et l'hormone antidiurétique). Ces hormones exercent différents effets limitant l'excrétion de sodium et d'eau et favorisant la formation d'oedèmes.

1. Une réduction du débit de filtration glomérulaire liée à une vasoconstriction rénale.
2. Une augmentation de la réabsorption proximale de sodium médiée par l'angiotensine II et la noradrénaline.
3. Une augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium au niveau du tube collecteur liée à l'aldostérone et à l'ADH respectivement.

Si la maladie cardiaque n'est pas trop sévère, la rétention de fluide peut restaurer une hémodynamique systémique relativement normale du moins au repos. L'augmentation du volume plasmatique augmente le retour veineux jusque dans le coeur, augmente les pressions de remplissage intra-cardiaque (relation de Franck-Starling) et augmente le débit cardiaque vers la normale. En ce nouvel état compensé, la pression artérielle systémique, l'activité rénine plasmatique et la concentration d'aldostérone ainsi que l'excrétion urinaire de sodium peuvent retourner à des valeurs initiales au prix d'une augmentation persistante du volume plasmatique et la formation d'oedèmes.

Dans la plupart des cas, le volume circulant effectif est directement proportionnel au débit cardiaque. Cependant la perfusion tissulaire effective et le débit cardiaque ne sont pas toujours liés dans la mesure où la perfusion tissulaire peut être réduite par une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Par exemple, la création d'une **fistule artério-veineuse** n'entraîne pas initialement des modifications du débit cardiaque alors que la perfusion tissulaire est diminuée dans la mesure où une partie du sang circulant à travers la fistule court-circuite la circulation capillaire. En réponse à cette hypoperfusion périphérique, le rein retient du sodium et de l'eau ce qui contribue à augmenter le volume circulant et le débit cardiaque. Un nouvel état d'équilibre est atteint caractérisé par un débit cardiaque augmenté, dépassant le niveau de débit cardiaque initial d'une

quantité équivalente au débit de la fistule.

Une situation analogue est représentée par la **cirrhose hépatique avec ascite**. Ces patients ont souvent un débit cardiaque élevé mais ils se comportent comme s'ils étaient en hypovolémie efficace avec une rétention rénale de sodium et une augmentation progressive des 3 hormones de l'hypovolémie. Cette discordance entre le haut débit cardiaque et la réponse rénale et neuro-endocrinienne est liée à la vasodilatation splanchnique et à la présence de multiples fistules artério-veineuses dans l'organisme tels que les angiomes stellaires au niveau de la peau. Le résultat net est une diminution marquée de la résistance vasculaire systémique et une réduction de la pression artérielle. La plus grande partie du débit cardiaque circule de façon inefficace pour la perfusion tissulaire.

La rétention de sodium et d'eau rénale observée au cours de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose résulte à la fois d'une diminution de la filtration glomérulaire liée à l'hypovolémie et surtout d'une augmentation de la réabsorption tubulaire. Cette dernière est médiée par l'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système nerveux sympathique et de l'ADH.

## **Chap 14 Etiologie et diagnostic des syndromes oedémateux,**

### **ETIOLOGIE DES SYNDROMES OEDÉMATEUX**

Les principales causes d'oedèmes généralisés vus en clinique sont :

- l'insuffisance cardiaque congestive,
- la cirrhose hépatique décompensée,
- le syndrome néphrotique et d'autres maladies rénales,
- les oedèmes prémenstruels et de la grossesse,
- les oedèmes idiopathiques généralement observés chez des jeunes femmes.

Les 3 principales formes d'oedèmes généralisés seront étudiées plus en détail : l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique et les maladies rénales dont le syndrome néphrotique.

### **Maladies rénales**



Dans la plupart des formes de maladies rénales, l'oedème est lié à une expansion volémique induite par une incapacité à excréter le sodium d'origine alimentaire. Il y a deux conditions dans lesquelles ces circonstances sont plus susceptibles de survenir :

20. insuffisance rénale avancée avec une réduction marquée du débit de filtration glomérulaire limitant l'excrétion de sodium et
21. au cours des néphropathies glomérulaires, comme la glomérulonéphrite aiguë ou le syndrome néphrotique.

Dans ces maladie glomérulaires, le débit de filtration glomérulaire peut être réduit mais la rétention de sodium est principalement liée à une augmentation de la réabsorption tubulaire notamment au niveau du tube collecteur. Inversement l'oedème est relativement inhabituel au cours des maladies tubulo-interstitielles et vasculaires. L'explication la plus vraisemblable est que le processus pathologique initial, tubulointerstitiel ou ischémique dans les néphropathies vasculaires, altère la réabsorption tubulaire de sodium.

### **Syndrome néphrotique**

Le syndrome néphrotique est un désordre caractérisé par une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules aboutissant à une constellation d'anomalies incluant notamment une protéinurie abondante dépassant 3,5 g par jour et une hypoalbuminémie. La constitution d'un syndrome oedémateux est fréquente dans cette situation n'appartient pas *stricto sensu* à la définition du syndrome néphrotique.

Il a été longtemps suggéré que le mécanisme responsable de la formation des oedèmes dans cette circonstance était différent de celui observé au cours des autres maladies rénales avec l'hypoalbuminémie et le sous-remplissage vasculaire responsable de la rétention primitive de sodium. Il est important cependant de noter que la distribution des fluides entre l'espace vasculaire et l'interstitium dépend du gradient de pression oncotique (POC) transcapillaire ( $POC_{cap} - POC_i$ ) et pas seulement de la pression oncotique plasmatique. Au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales par exemple, la chute de la concentration plasmatique d'albumine au cours de la maladie active est associée à une diminution parallèle de la concentration interstitielle d'albumine liée à une diminution des entrées d'albumine dans l'interstitium. Il en résulte que le gradient oncotique transcapillaire est presque normal et ne peut donc pas être responsable du développement des oedèmes.

Les études expérimentales suggèrent que la maladie rénale induit par elle-même la rétention primitive rénale de sodium via une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium dans le tube collecteur. Ainsi l'oedème au cours du syndrome néphrotique résulte plus vraisemblablement d'un surremplissage de l'espace vasculaire sauf lorsque la concentration plasmatique d'albumine chute en-dessous de 15 à 20 g/l. Il y a plusieurs arguments cliniques

compatibles avec cette dernière hypothèse. Probablement le meilleur argument est la mise en évidence au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales que la correction de la perméabilité glomérulaire par les glucocorticoïdes entraîne une augmentation substantielle de l'excrétion de sodium avec une résolution partielle des oedèmes avant toute élévation significative de la concentration plasmatique d'albumine. Il est dans ces conditions vraisemblable que c'est bien la maladie rénale plus que l'hypoalbuminémie qui est responsable de la rétention initiale de sodium.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

L'insuffisance cardiaque congestive peut être produite par un grand nombre de maladies dont l'insuffisance coronaire, l'hypertension, les cardiomyopathies, les valvulopathies ou le coeur pulmonaire. L'oedème dans les différentes formes d'insuffisance cardiaque est lié à une augmentation de la pression veineuse qui produit une augmentation parallèle de la pression capillaire hydraulique.

Malgré une similarité de physiopathologie, le site de l'oedème est variable et dépend de la nature de la maladie cardiaque :

- L'insuffisance coronaire, l'hypertension artérielle, les valvulopathies du coeur gauche tendent à altérer préférentiellement la fonction ventriculaire gauche. Ces patients se présentent typiquement avec un oedème pulmonaire mais pas d'oedème périphérique.
- Le coeur pulmonaire par contre est initialement responsable d'une insuffisance ventriculaire droite isolée aboutissant à la formation de volumineux oedèmes des membres inférieurs et parfois d'une ascite.
- Les cardiomyopathies tendent à toucher de façon équivalente le coeur droit et gauche aboutissant le plus souvent à l'apparition simultanée d'un oedème pulmonaire et périphérique.

Au cours de l'oedème aigu pulmonaire lié à un infarctus du myocarde, la maladie ventriculaire gauche aboutit à l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, élévation de pression qui est transmise de façon rétrograde par les veines pulmonaires jusqu'aux capillaires pulmonaires. En général, la pression capillaire pulmonaire doit dépasser 18 à 20 mmHg (normale 5 à 12 mmHg) avant qu'un oedème pulmonaire aigu ne survienne.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, le mécanisme de formation de l'oedème est différent. Dans ce contexte, l'augmentation de la pression capillaire résulte de l'expansion volémique plasmatique non seulement de l'effet obstructif lié à l'atteinte cardiaque. Ceci est appelé hypothèse "antérograde" de l'insuffisance cardiaque au cours de laquelle l'évènement primitif est une réduction du débit cardiaque. La diminution de la perfusion tissulaire active les

systèmes sympathiques et rénine-angiotensine, ce qui promouvoit la rétention d'eau et de sodium mais augmente aussi la résistance vasculaire, l'inotropie cardiaque afin de restaurer la perfusion tissulaire.

Globalement l'effet chez les patients avec une fonction cardiaque relativement bien préservée est une altération initiale minime dans les capacités d'excrétion du sodium. L'oedème est habituellement absent à ce stade sauf s'il y a un apport alimentaire en sodium excessif. Lorsque la maladie progresse, le débit cardiaque ne peut être restauré que par une augmentation du volume plasmatique et donc des pressions de remplissage intracardiaque qui deviennent alors suffisamment élevées pour produire l'oedème.

Des considérations analogues s'appliquent à l'insuffisance cardiaque à débit élevé, par exemple au cours de l'hyperthyroïdie ou des fistules artério-veineuses. Dans ces conditions, les patients se comportent comme s'ils étaient effectivement en hypovolémie efficace dans la mesure où le débit cardiaque est trop bas (de façon inappropriée) en relation avec les besoins tissulaires périphériques.

La séquence des événements hémodynamiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique peut être appréciée à partir de la relation de Franck-Starling. Dans cette relation, l'augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche augmente le volume d'éjection systolique, un effet qui est médié semble-t-il par une augmentation de la contractilité cardiaque induite par l'étirement. Le développement d'une insuffisance cardiaque modérée tend à diminuer à la fois le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. La rétention rénale de sodium subséquente peut corriger ces anomalies dans la mesure où l'augmentation du volume plasmatique et donc de la pression télédiastolique du ventricula gauche (PTDVG) augmente la contractilité cardiaque. A ce stade, le patient est en nouvel état d'équilibre d'insuffisance cardiaque compensée au cours de laquelle toute rétention supplémentaire de sodium ne survient pas. Cependant la restauration d'une perfusion tissulaire ne peut intervenir qu'au prix d'une élévation de la PTDVG éventuellement à un niveau suffisant pour induire un oedème pulmonaire.

Les mécanismes sont différents au cours de l'insuffisance cardiaque sévère. Dans cette affection, la dysfonction myocardique est tellement importante que l'augmentation de la PTDVG ne peut normaliser le volume d'éjection systolique. Il en résulte que le débit cardiaque est également diminué et qu'il persiste une tendance continue à la rétention de sodium.

Plusieurs points méritent d'être rappelés concernant l'insuffisance cardiaque légère à modérée :

- la rétention hydrosodée et la constitution d'oedème a des effets doubles d'une part un effet bénéfique sur l'augmentation du débit cardiaque et un effet potentiellement délétère de l'augmentation de la pression veineuse.
- La congestion vasculaire avec augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche et un bas débit cardiaque n'interviennent pas simultanément.
- La relation de Franck-Starling se modifie avec l'exercice. Les patients avec une insuffisance cardiaque modérée peuvent avoir un débit cardiaque au repos mais être incapable d'augmenter ce débit cardiaque de façon adaptée lors d'un exercice modéré. Dans ce contexte, la limitation de l'activité physique peut produire des améliorations substantielles. La simple position couchée pendant 1 à 2 heures maximise le débit cardiaque par rapport aux besoins tissulaires, ce qui peut induire une augmentation de 40 % du débit de filtration glomérulaire et un doublement de la réponse natriurétique aux diurétiques.
- Les patients avec une insuffisance cardiaque légère à modérée qui n'ont pas d'oedème au cours d'une restriction en sodium alimentaire mais peuvent devenir oedémateux en cas de charge en sodium.

La situation est cependant différente au cours de l'insuffisance cardiaque sévère. A ce stade, le plateau du volume d'éjection systolique survient plus tôt et à un niveau plus bas que dans l'insuffisance cardiaque modérée et l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ne peut normaliser le volume d'éjection systolique. Deux facteurs semblent rendre compte de ce plateau :

- le coeur peut avoir atteint tout simplement sa capacité maximale d'augmentation de la contractilité en réponse à l'augmentation de la contrainte étirement pariétal.
- La compliance cardiaque peut être fortement réduite au cours de certaines maladies cardiaques sévères. Il en résulte qu'une faible augmentation de volume induit une large augmentation de la PTDVG mais sans étirement substantiel des cellules musculaires cardiaques et donc sans modification importante du débit cardiaque.

### **Cirrhose hépatique et ascite**

Il y a 2 principales modifications induites par la cirrhose hépatique et qui favorisent la rétention de sodium et la localisation de la plupart de cet excès de fluides dans le péritoine sous forme d'ascite : la vasodilatation qui diminue la résistance vasculaire systémique et deuxièmement l'obstruction post-sinusoidale induite par la fibrose hépatique.

Au fur et à mesure que la rétention d'eau et de sel augmente le volume plasmatique, l'obstruction post-sinusoïdale entraîne une élévation préférentielle de la pression hépatique sinusoïdale favorisant alors le mouvement de fluide en dehors des sinusoïdes à travers la capsule hépatique jusque dans le péritoine. L'augmentation du débit lymphatique retourne initialement ce fluide jusque dans la circulation systémique, mais alors que la maladie avance, cette compensation n'est plus suffisante pour prévenir la formation de l'œdème.

La réponse neuro-endocrinienne et rénale à la cirrhose hépatique est très proche de celle observée au cours de l'insuffisance rénale congestive : diminution du volume circulant effectif qui entraîne l'activation des hormones hypovolémiques, la rénine, la noradrénaline et l'hormone antidiurétique aboutissant à l'augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium dans le rein. Cependant, les mécanismes d'hypoperfusion au cours de la cirrhose hépatique sont différents : dans la cirrhose hépatique, les modifications hémodynamiques primitives sont la vasodilatation splanchnique et la formation de fistules artério-veineuses multiples à travers l'organisme (tels que les angiomes stellaires sur la peau). Le mécanisme vers lequel la cirrhose hépatique induit ces altérations hémodynamiques n'est pas connu. Quoiqu'il en soit, la réduction de la résistance vasculaire systémique diminue la pression artérielle systémique, ce qui favorise encore l'activation des systèmes de rétention du sodium.

A l'inverse du bas débit cardiaque observé dans l'insuffisance cardiaque congestive, le débit cardiaque dans la cirrhose hépatique est le plus souvent élevé. Cependant la plupart de ce débit cardiaque est ineffectif en court circuitant la circulation capillaire à travers les fistules artério-veineuses. Ainsi le débit atteignant réellement la circulation capillaire, y compris le capillaire glomérulaire est en réalité diminué malgré un débit cardiaque total augmenté.

Ces altérations (vasodilatation de la circulation splanchnique et vasoconstriction neuro-endocrinienne dans la circulation rénale et musculo-squelettique) deviennent progressivement plus sévères en parallèle avec l'aggravation de la maladie hépatique. Les manifestations rénales de ces modifications hémodynamiques comprennent une réduction du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire et une excrétion de sodium qui peut finalement diminuer en-dessous de 10 mmol/jour. Chez les patients avec une maladie hépatique plus avancée, peut se développer une insuffisance rénale qui est principalement liée à la vasoconstriction rénale intense plutôt qu'à des lésions structurales rénales. Cette affection appelée le syndrome hépato-rénal qui est défini comme une augmentation progressive de la créatinine plasmatique, sans cause évidente autre chez un patient atteint de maladie hépatique avancée. Bien que ce désordre peut apparaître cliniquement comme ayant un début brutal chez un patient ayant une fonction rénale normale initialement, le syndrome hépatorénal représente la phase terminale d'un processus qui diminue progressivement le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire. En effet, la diminution de la filtration glomérulaire au cours de la cirrhose hépatique est souvent masquée par une réduction de la production d'urée, liée à la maladie hépatique et de créatinine, essentiellement liée à une

perte de masse musculaire. Il en résulte que la concentration plasmatique de créatinine peut rester dans des valeurs apparemment normales de l'ordre de 100 à 130  $\mu\text{mol/l}$  chez des patients avec une filtration glomérulaire abaissée jusqu'à 20 ml/mn.

La survie des patients est extrêmement limitée dans le syndrome hépatorénal sauf si la fonction hépatique peut être améliorée, par exemple par une transplantation hépatique. La mortalité est dans ce contexte essentiellement liée à l'encéphalopathie hépatique, aux hémorragies de varices oesophagiennes plus qu'à l'insuffisance rénale. La réinfusion de l'acide du patient dans la veine jugulaire interne à l'intermédiaire d'un shunt péritonéo-veineux peut permettre d'augmenter le volume plasmatique et dans certains cas d'améliorer la fonction rénale. Il n'y a cependant pas de bénéfice démontré en terme de survie dans la mesure où l'insuffisance hépatique persiste.

L'importance de la vasodilatation splanchnique responsable du sous-remplissage sur l'altération de la fonction rénale au cours de la cirrhose hépatique peut être illustré par la réponse à l'injection de l'ornipressine, un analogue de l'hormone antidiurétique. L'ornipressine est un vasoconstricteur préférentiel de la circulation splanchnique qui chez les patients avec cirrhose hépatique entraîne séquentiellement une élévation de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle, une réduction de l'activité rénine plasmatique et de la concentration donneur adrénaline, puis une élévation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de l'excrétion urinaire de sodium.

### **Oedèmes induits par les médicaments**

Certains médicaments peuvent induire des oedèmes en augmentant la réabsorption rénale de sodium. Ceci survient essentiellement avec les deux vasodilatateurs directs très puissants que sont le minoxidil et le diazoxide. Le mécanisme de stimulation de la réabsorption rénale du sodium est mal connu. La diminution brutale et importante de la pression artérielle joue probablement un rôle important dans la mesure où ces vasodilatateurs directs activent le système rénine-angiotensine et sympathique.

D'autres médicaments sont susceptibles d'induire des oedèmes :

- les bloqueurs des canaux calciques, notamment les dihydropyridines qui induisent des oedèmes périphériques par fuite capillaire liée à la dilatation du sphincter précapillaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse rénale des prostaglandines et peuvent exacerber des oedèmes chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ou une cirrhose hépatique sous-jacente.

- Les estrogènes seuls ou en combinaison avec un progestagène peuvent aussi favoriser la rétention de sodium essentiellement chez les patients ayant un métabolisme anormal des estrogènes en raison d'une maladie hépatique.
- La fludrocortisone est un minéralocorticoïde synthétique utilisé dans le traitement de l'hypoaldostéronisme et de l'hypotension orthostatique. Ce médicament induit une rétention hydrosodée modérée mais l'apparition réelle d'oedèmes est inhabituelle en raison du phénomène d'échappement aux minéralocorticoïdes.

## **MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES OEDÈMES**

Un grand nombre d'affections peut être responsable d'oedèmes notamment l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique décompensée, le syndrome néphrotique. Le diagnostic fait intervenir essentiellement deux étapes : l'histoire clinique et l'examen clinique hémodynamique.

L'histoire clinique est très importante pour le diagnostic des oedèmes et en particulier 3 questions doivent être posées :

- y-a t-il des antécédents de maladie (insuffisance coronaire, hypertension, alcoolisme) ou la prise de médicaments susceptibles de provoquer une maladie cardiaque, hépatique ou rénale?
- Quelle est la localisation de l'oedème ? Généralement la dyspnée oriente vers une insuffisance cardiaque, l'ascite vers une cirrhose hépatique et un oedème purement périphérique fait évoquer une insuffisance cardiaque, une maladie rénale ou une maladie veineuse localisée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque établie, la localisation de l'oedème apporte des informations diagnostiques : les patients avec une insuffisance cardiaque gauche présentent plutôt typiquement avec un oedème pulmonaire alors que les patients avec une cardiomyopathie ont habituellement une atteinte à la fois du coeur gauche et droit aboutissant à l'apparition simultanée d'oedèmes pulmonaires et périphériques.
- L'oedème est-il intermittent ou chronique persistant ? Un oedème intermittent est un symptôme fréquent des oedèmes prémenstruels. Certaines de ces femmes sont placées de façon inadvertante sous traitement diurétique chronique, ce qui peut induire un certain degré de dépendance aux diurétiques aboutissant à certains des cas d'oedème idiopathique.

L'examen clinique hémodynamique représente un temps essentiel du diagnostic à la recherche

16. de la distribution des oedèmes,

17. de la pression veineuse centrale

18. de la présence ou l'absence d'oedème pulmonaire.

### **Oedème pulmonaire**

Les patients avec un oedème pulmonaire se présentent avec une polypnée, une orthopnée et à l'examen clinique polypnée, râles crépitants et souvent bruit de galop. Le diagnostic doit être confirmé par une radiographie de thorax dans la mesure où d'autres anomalies nécessitant d'autres traitements peuvent induire des symptômes similaires en particulier l'embolie pulmonaire. Bien que l'insuffisance cardiaque représente la principale cause d'oedème pulmonaire, celui-ci peut être également induit par une surcharge volémique en cas de rétention primitive rénale de sodium (glomérulonéphrite aiguë par exemple) ou lors d'une augmentation de la perméabilité capillaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans ces cas, si un diagnostic correct ne peut être établi à partir de l'histoire clinique, de l'examen clinique et des données biologiques, la mesure de la pression capillaire pulmonaire (PCP) bloquée peut être extrêmement utile. La PCP dépasse 18 à 20 mmHg en cas d'oedème pulmonaire par maladie cardiaque ou rétention primitive rénale de sodium mais reste relativement normale dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

A l'inverse des maladies rénales et cardiaques, une cirrhose non compliquée n'entraîne pas d'oedème pulmonaire. L'obstruction post-sinusoïdale dans cette affection entraîne une augmentation des pressions capillaires et veineuses sélectivement en dessous de la veine hépatique et a un volume sanguin normal ou réduit dans la circulation cardiopulmonaire.

L'oedème pulmonaire ne complique pas les oedèmes avec hypoalbuminémie. Le capillaire alvéolaire a une perméabilité augmentée à l'albumine et donc une pression oncotique interstitielle supérieure d'environ 18 mmHg. Ceci constitue un important facteur de protection contre la constitution d'un oedème alvéolaire en cas d'hypoalbuminémie dans la mesure où la pression oncotique interstitielle diminue rapidement parallèlement à la pression oncotique plasmatique et minimise le gradient de pression oncotique transcapillaire. En l'absence d'une augmentation associée de la pression capillaire pulmonaire, un oedème pulmonaire ne survient pas au cours des hypoalbuminémies même lorsque la concentration plasmatique d'albumine est suffisamment basse pour induire un oedème périphérique.

### **Oedèmes périphériques et ascite**

A la différence de l'oedème pulmonaire, les oedèmes périphérique et l'ascite sont inesthétiques mais sont responsables de complications et de symptômes moins sévères. Ceux-ci comportent un gonflement des jambes, des difficultés à la marche, une augmentation de la tension abdominale et éventuellement une dyspnée liée à la pression du liquide d'ascite sur le



diaphragme chez les patients avec une ascite très tendue. Les oedèmes périphériques peuvent être détectés par la présence d'un godet persistant après la pression.

L'oedème périphérique se localise préférentiellement dans les zones déclives, extrémités inférieures des jambes chez les patients ambulatoires, au niveau des lombes chez les patients alités. L'ascite entraîne une distension abdominale et un mouvement liquide à la percussion de l'abdomen. Les patients avec un syndrome néphrotique peuvent avoir un oedème périorbital plus marqué en raison de la pression tissulaire faible dans cette zone (absence d'adhérence au tissu sous jacent).

### **Distribution des oedèmes et pression veineuse centrale**

La distribution des oedèmes et l'estimation de la pression veineuse centrale peuvent aider au diagnostic différentiel de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose hépatique et de la rétention primitive rénale de sodium et du syndrome néphrotique. Ceci est particulièrement important chez certains patients avec une insuffisance cardiaque du coeur droit chronique au cours de laquelle l'atteinte cardiaque peut entraîner à la fois une cirrhose liée à la congestion passive, chronique du foie et une protéinurie hémodynamique qui dans certains cas peu fréquents peut aller jusqu'aux valeurs néphrotiques. Pour mémoire, la pression veineuse centrale normale est de 1 à 8 cm d'eau soit 1 à 6 mmHg (1,36 cm d'eau = 1 mmHg).

- Insuffisance cardiaque : les patients avec une insuffisance cardiaque droite ont un oedème périphérique et dans les formes sévères une ascite et des oedèmes de la paroi abdominale. La polypnée est habituelle en raison de la maladie cardiaque ou pulmonaire sous jacente. L'oedème dans ces affections est lié à une augmentation de la pression veineuse en-dessous du coeur droit. Les pressions dans l'oreillette droite et dans la veine sous clavière sont élevées, ce qui peut être détecté par une estimation de la pression jugulaire veineuse ou par mesure directe avec un cathéter central veineux.
- Cirrhose hépatique : les patients cirrhotique développent une ascite et des oedèmes des extrémités en raison de l'augmentation de la pression veineuse sous le foie malade. La pression veineuse au-dessus de la veine hépatique notamment de la veine jugulaire et de l'oreillette droite est habituellement réduite ou normale mais en tous cas pas élevée comme au cours de l'insuffisance cardiaque droite. Une exception à cette règle générale peut survenir chez des patients avec une ascite extrêmement tendue comprimant le diaphragme et augmentant la pression intrathoracique. Dans ce cas, la pression veineuse centrale chute rapidement après la soustraction d'une petite quantité de fluide ascitique, ce qui aboutit à une réduction substantielle de la pression intrapéritonéale. La présence d'autres signes d'hypertension portale, comme une distension des veines de la paroi

abdominale et une splénomégalie sont également suggestives d'une maladie hépatique primitive.

### **Rétention rénale de sodium**

Les signes physiques d'une rétention rénale primitive de sodium sont similaires à ceux observés au cours de l'insuffisance cardiaque biventriculaire : A la fois l'oedème pulmonaire et périphérique peuvent être présents et la pression veineuse centrale jugulaire est élevée dans la mesure où ces patients sont réellement en expansion volémique. Les anomalies du sédiment urinaire, la protéinurie et l'augmentation de la créatinine plasmatique permettent habituellement de distinguer ces patients avec une maladie rénale sous-jacente de ceux avec une insuffisance cardiaque.

Cependant la différenciation peut être plus difficile chez certains patients dans la mesure où l'insuffisance cardiaque peut induire une insuffisance rénale fonctionnelle liée à la diminution de perfusion rénale et une protéinurie hémodynamique. Dans ce contexte le diagnostic correct est établi a posteriori avec la normalisation de la fonction cardiaque lorsque la surcharge hydrosodée et l'excès de fluide sont corrigés.

- **Syndrome néphrotique** : les patients avec un syndrome néphrotique se présentent typiquement avec des oedèmes périphériques et péri-orbitaux et occasionnellement une ascite. Deux facteurs contribuent à la rétention de fluides dans ce contexte, une rétention rénale primitive de sodium liée à la maladie rénale sous-jacente, mais ceci est moins important, une diminution du gradient de pression oncotique transcapillaire qui semble jouer un rôle seulement dans les hypoalbuminémies très sévères. La pression veineuse centrale est habituellement normale à normale haute au cours du syndrome néphrotique.
- **Oedème idiopathique** : les patients avec des oedèmes idiopathiques se comportent comme s'ils étaient en déplétion volémique en raison d'une chute exagérée du volume plasmatique en position debout et de l'effet concomitant des diurétiques souvent administrés dans cette circonstance. Ces patients ont des oedèmes essentiellement périphériques avec une pression veineuse centrale normale ou normale basse et il n'y a pas d'oedème pulmonaire.

### **Insuffisance veineuse :**

Une cause fréquente d'oedème périphérique est l'insuffisance veineuse dont la cause la plus fréquente est le syndrome postphlébitique après un épisode de thrombophlébite des membres inférieurs. En dehors de la notion d'une histoire de maladie veineuse ou de

thrombophlébite et en l'absence d'autres causes apparentes d'oedèmes, les arguments cliniques en faveur de l'insuffisance veineuse sont les suivants :

- l'oedème est limité aux membres inférieurs et le plus souvent unilatéral,
- la pression veineuse centrale est normale,
- la réponse de l'oedème aux diurétiques est absente et certains patients développent même des signes d'hypoperfusion généralisés.

### **Oedème sans godet**

Le signe du godet traduit le mouvement de l'eau interstitielle en excès en réponse à la pression. Le lymphoedème qui survient par exemple après une mastectomie ou une maladie lymphatique ou encore le myxoedème pré-tibial doivent être évoqués lorsque l'oedème ne présente pas de godet. Le myxoedème est composé de zones localisées de gonflement et il est observé chez les patients avec une maladie thyroïdienne.

## **Chap 15 Traitements des syndromes oedémateux**

### **1. Généralités**

Le traitement des oedèmes consiste à supprimer le désordre causal lorsque cela est possible, une restriction sodée alimentaire pour minimiser la rétention d'eau et de sel et enfin habituellement un traitement diurétique.

Avant de démarrer un traitement diurétique, il est important de considérer les 3 points suivants qui s'appliquent à tous les syndromes oedémateux :

- quand faut-il traiter les oedèmes ?
- quelles sont les conséquences de la soustraction hydrosodée ?
- à quelle vitesse faut-il corriger les oedèmes ?

### **2. Quand faut-il traiter les oedèmes ?**

L'oedème pulmonaire est la seule forme d'oedème généralisé qui est menaçant sur le plan vital et qui demande un traitement immédiat. Dans toutes les autres formes d'oedèmes, la correction de l'excès de fluide peut être réalisée plus lentement dans la mesure où il n'y a pas danger pour le patient. Ceci est particulièrement vrai au cours de la cirrhose hépatique, au cours

de laquelle l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique et les transferts rapides de fluides induits par les diurétiques peuvent précipiter le coma hépatique ou le syndrome hépato-rénal.

### **3. Quelles sont les conséquences volémiques de la soustraction des oedèmes ?**

La rétention d'eau et de sodium par le rein au cours de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose hépatique et du syndrome de fuite capillaire idiopathique est une rétention compensatoire dans la mesure où elle augmente le volume circulant effectif vers la normale. Inversement l'accumulation hydrosodée est inappropriée au cours des rétentions primitives rénales de sodium où le volume circulant effectif, de même que le volume total extracellulaire, est augmenté.

Lorsque la rétention d'oedèmes est compensatoire, la soustraction hydrosodée par des diurétiques diminue le volume circulant effectif. Dans la mesure où la soustraction hydrosodée obtenue par diurèse provient essentiellement du volume plasmatique, il y a diminution du retour veineux au coeur et donc des pressions de remplissage cardiaque. D'après la relation de Franck-Starling, cette réduction des pressions de remplissage télédiastolique du ventricule gauche diminue le volume d'éjection systolique à la fois sur les coeurs normaux et en insuffisance cardiaque, ce qui dans les deux cas contribue à diminuer le débit cardiaque et donc la perfusion tissulaire. Cette séquence survient effectivement au cours des syndromes oedémateux, notamment l'insuffisance cardiaque mais aussi la cirrhose hépatique. Malgré la réduction possible du volume circulant efficace la plupart des patients bénéficient d'un usage approprié des diurétiques. La tolérance diminuée à l'exercice et les syndromes de congestion pulmonaire sont souvent améliorés par les diurétiques chez les patients avec une insuffisance cardiaque même si le débit cardiaque peut diminuer par environ 20 % en moyenne.

Cependant dans certains cas, la diminution du volume circulant effectif est significative et suffisante pour altérer la perfusion tissulaire dans des cas particuliers. Ceci survient essentiellement dans 2 circonstances : lorsque le volume circulant effectif est initialement bas, comme par exemple dans l'insuffisance cardiaque sévère ou lorsque les diurétiques sont utilisés de façon excessive et trop rapidement. L'adéquation de la perfusion tissulaire peut être estimée simplement par la surveillance de l'urée et de la créatinine plasmatique. Tant que ces paramètres restent constants, on peut estimer que le traitement diurétique n'a pas induit d'altération significative de la perfusion au niveau des reins et donc des autres organes. L'élévation du rapport urée/créatinine plasmatique, normalement égal à 50 est un signe encore plus précoce et sensible d'hypoperfusion tissulaire. L'augmentation de ce rapport ou de l'urée et de la créatinine plasmatique indique qu'une soustraction hydrosodée supplémentaire doit être évitée et qu'il faut s'orienter vers d'autres mesures thérapeutiques (vasodilatateur ou inotrope dans l'insuffisance cardiaque par exemple). La diminution de la perfusion tissulaire dans ce contexte peut entraîner une faiblesse, une sensation de malaise, vertiges posturaux, léthargie, confusion liée à une

diminution du débit sanguin cérébral.

Inversement une altération de la perfusion rénale ne doit pas survenir avec l'utilisation appropriée de diurétiques chez les patients ayant une rétention primitive rénale de sodium. Dans ces conditions, le volume sanguin circulant effectif est augmenté et le traitement diurétique doit simplement diminuer vers la normale ce volume circulant.

#### **4. A quelle vitesse faut-il soustraire l'oedème ?**

Lorsque des diurétiques sont administrés, le fluide soustrait provient initialement du plasma. Ceci réduit la pression veineuse et donc de la pression hydraulique capillaire, ce qui permet la restauration du volume plasmatique par la mobilisation des oedèmes vers le compartiment vasculaire. La vitesse de cette mobilisation des oedèmes est variable. Chez les patients avec des oedèmes généralisés par insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique ou rétention primitive de sodium rénal, l'oedème peut être mobilisé rapidement dans la mesure où la plupart des lits capillaires sont concernés. Ainsi la soustraction de 2 à 3 litres d'oedèmes en 24 heures peut être obtenue chez ces patients avec des oedèmes importants sans réduction notable du volume plasmatique.

Une exception importante est représentée par la cirrhose hépatique avec ascite mais sans oedème périphérique. Dans ce contexte, l'excès de fluide ascitique ne peut être mobilisé que par les capillaires péritonéaux. La vitesse de mobilisation maximale est de 500 à 750 ml/jour et si une diurèse est obtenue plus rapidement, le fluide ascitique est incapable de remplacer complètement la diminution de volume plasmatique, ce qui aboutit à une insuffisance rénale fonctionnelle et au risque de survenue d'un syndrome hépato-rénal. Cette limitation ne concerne pas les patients qui ont également des oedèmes périphériques dans la mesure où la vitesse de mobilisation des oedèmes est relativement non limitée dans ce contexte.

#### **5. Insuffisance veineuse et obstruction lymphatique**

Les patients avec des oedèmes localisés liés à une obstruction veineuse ou lymphatique représentent une autre forme au cours de laquelle le traitement diurétique aboutit à une déplétion volémique. Pour cette raison, les traitements diurétiques doivent être utilisés avec beaucoup de prudence et même le plus souvent évités chez des patients ayant des oedèmes des membres liés à une maladie veineuse ou une ascite liée à une carcinose péritonéale.

#### **6. Traitements diurétiques**

Le traitement diurétique dans les oedèmes généralisés est généralement débuté avec un diurétique de l'anse, tel que le furosémide. En plus de la surveillance du volume urinaire, il faut également surveiller la posologie de complications hydroélectrolytiques telles que

l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique, l'hyponatrémie et l'hyperuricémie.

L'approche thérapeutique a certaines caractéristiques propres à chacune des formes de syndrome oedémateux :

22. pour les patients avec une **cirrhose hépatique**, la spironolactone est le diurétique de choix initialement. La diurèse doit être obtenue lentement en l'absence d'oedème et chez les patients avec une ascite sous tension, il est habituellement nécessaire de recourir à des parasynthèses.
23. Chez les patients avec une **insuffisance cardiaque congestive**, le débit de diurèse n'est habituellement pas limitant mais une surveillance attentive doit être faite à la recherche de signes d'hypoperfusion.
24. Chez les patients avec un **syndrome néphrotique**, des doses plus importantes de diurétiques de l'anse sont habituellement nécessaires en raison de la liaison du diurétique de l'anse à l'albumine dans la lumière tubulaire, ce qui le rend inactif. Une dose plus importante peut également être nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale en raison de la diminution marquée du nombre de néphrons fonctionnels.
25. Chez les patients avec des **oedèmes idiopathiques** qui sont déjà souvent traités par diurétiques, l'approche initiale est d'arrêter le traitement diurétique pendant 2 ou 3 semaines dans la mesure où certains cas peuvent être favorisés par les diurétiques.
26. Pour les patients avec des **oedèmes résistants** quelle qu'en soit la cause, des doses importantes de diurétiques de l'anse administrées par voie intraveineuse et le recours à des combinaisons de diurétiques agissant à différents sites du néphron peuvent être nécessaires.

### 6.1. Doses de diurétiques

Tous les diurétiques ont une courbe dose-réponse caractérisée par une quantité minimale d'excrétion urinaire de diurétiques nécessaire pour induire une diurèse. Une courbe ascendante au cours de laquelle l'augmentation de l'excrétion urinaire de diurétiques s'associe avec une augmentation de l'excrétion en sodium puis un plateau au cours duquel toute élévation supplémentaire de l'excrétion diurétique n'induit pas des faits natriurétiques supplémentaires. Chez les sujets à fonction rénale normale, la diurèse est obtenue par une dose de 10 mg de furosémide (Lasilix®) avec un effet maximal à 40 mg par voie intraveineuse. Une dose supplémentaire ne provoque pas d'effet natriurétique additionnel mais peut augmenter le risque d'effet indésirable. La dose équivalente pour le bumétamide (Burinex®) est de 1 mg, soit par voie orale, soit par voie intraveineuse car cet agent est presque complètement absorbé. L'acide éthacrinique (Edecrine®) est moins largement utilisé car il est ototoxique à fortes doses. Il est habituellement réservé aux rares patients qui présentent une allergie confirmée aux dérivés

sulfonamides tel que le furosémide, le bumétanide et les thiazides.

La dose diurétique effective est plus forte chez les patients avec une insuffisance cardiaque, une cirrhose hépatique avancée ou une insuffisance rénale. Dans ce contexte, la baisse de la perfusion rénale et donc de la quantité de médicaments délivrée aux reins, la diminution de la sécrétion du diurétique dans la lumière, liée à la rétention d'anions compétitifs sur la sécrétion tubulaire proximale au cours de l'insuffisance rénale et enfin l'augmentation des mécanismes de rétention du sodium (système rénine-angiotensine-aldostérone) se combinent pour diminuer l'effet diurétique.

L'objectif initial est de déterminer la dose unitaire effective. Chez la plupart des patients avec un oedème généralisé, le diurétique de l'anse, par exemple le furosémide est commencé par une dose orale de 20 à 40 mg. Selon le contexte, le médicament peut être administré par voie orale ou intra-veineuse. L'équivalent intraveineux du furosémide mais du bumétanide est la moitié de la dose orale en raison d'une disponibilité orale réduite. Chez certains patients hospitalisés, notamment en unité de soins intensifs, il est possible ou souhaitable d'administrer le diurétique de l'anse sous forme de perfusion intraveineuse continue. L'efficacité de ces perfusions continues est liée au maintien d'un débit optimal d'excrétion urinaire de diurétiques.

La réponse diurétique est généralement observée avec la première dose. L'absence de réponse diurétique significative est généralement liée à un débit insuffisant d'excrétion urinaire du diurétique. Si il y a eu un effet diurétique immédiatement après l'ingestion du diurétique, la dose est efficace mais l'action est courte. La réponse appropriée est de donner cette même dose 2 à 3 fois par jour. S'il n'y a pas du tout d'effet diurétique après la première administration, c'est qu'une concentration urinaire de diurétiques n'a pas été obtenue. La réponse appropriée est de doubler la dose unitaire jusqu'à ce qu'une diurèse soit obtenue avec une dose maximale de 320 à 400 mg de furosémide per os (ou 160 à 120 mg par voie intraveineuse). En général, les doses maximales efficaces par voie intraveineuse au cours des différents désordres sont :

- dans la cirrhose hépatique avec une filtration glomérulaire normale 40 mg de furosémide ou 1 mg de bumétanide.
- dans l'insuffisance cardiaque avec une filtration glomérulaire relativement normale 40 à 80 mg de furosémide, soit 2 à 3 mg de bumétanide.
- au cours du syndrome néphrotique avec une filtration glomérulaire relativement normale 120 mg de furosémide ou 3 mg de bumétanide
- Ces doses sont généralement doublées chez les patients avec une insuffisance rénale. La dose peut également être doublée pour le furosémide administré par voie orale dans la mesure où la disponibilité n'est que de 50 %.

Les patients avec une insuffisance cardiaque sévère ou instable nécessitent habituellement un traitement initial par voie intraveineuse dans la mesure où la diminution de la perfusion intestinale et l'oedème muqueux intestinal diminuent considérablement l'absorption digestive des médicaments et donc la quantité de médicaments diurétiques délivrée aux reins. Cet effet est généralement réversible avec la soustraction d'une partie de l'oedème et la stabilisation de la fonction cardiaque permettant le recours ultérieur aux doses orales. Une diminution de l'absorption intestinale est observée également au cours de la cirrhose hépatique avancée.

L'augmentation des doses nécessaires en cas d'insuffisance rénale dépend de la sévérité de la diminution de la filtration glomérulaire. En cas d'insuffisance rénale modérée 80 mg de furosémide, 2 à 3 mg de bumétanide ; en cas d'insuffisance rénale sévère 200 mg de furosémide, 8 à 16 mg de bumétanide.

La clairance extrarénale du bumétanide est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Dans ce contexte, le rapport de dose furosémide/bumétanide diminue de 40/1 à 20/1, ce qui correspond à une dose maximale de 8 à 10 mg de bumétanide. Ces doses doivent être ajustées jusqu'à 500 mg de furosémide intraveineux chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë oligurique.

## **6.2. Evolution de la réponse diurétique**

Lorsque un traitement diurétique est démarré, la réponse diurétique et natriurétique est maximale avec la première dose et diminue progressivement sur une à deux semaines pour aboutir à la constitution d'un nouvel état d'équilibre au cours duquel l'excrétion d'eau et de sel deviennent égales aux apports alimentaires. Ce phénomène d'adaptation rénale tubulaire à la baisse de la volémie. Il en résulte deux notions importantes :

- Chez un malade stable sous traitement diurétique, la natriurèse représente précisément les apports alimentaires en sodium ce qui permet d'apprécier le caractère effectif ou non de la restriction sodée.
- Si un patient reste oedémateux alors que le stade d'équilibre a été obtenu, il est nécessaire d'augmenter la dose ou de recourir à une combinaison de diurétiques.

# **Chap 16 Traitements diuretiques**

## **1. Définitions**



Un diurétique est une substance qui négative le bilan hydro-sodé des liquides extracellulaires de l'organisme. On distingue schématiquement les aquarétiques qui augmentent l'élimination de l'eau, les natriurétiques (ou salidiurétiques) qui augmentent l'élimination du sel, et les diurétiques dits d'épargne du potassium qui sont faiblement natriurétiques et surtout antikaliurétiques. Seules ces 2 dernières catégories seront envisagées ici.

## **2. Mécanisme d'action des diurétiques**

Chaque jour le rein filtre environ 25 000 mmol de sodium dont environ 99% sont réabsorbés afin de maintenir le bilan sodé de l'organisme. Les mouvements tubulaires du sodium sont donc essentiellement dirigés dans le sens d'une réabsorption tubulaire, active dans sa plus grande partie. La régulation du bilan sodé dépend de l'ajustement d'une infime fraction (quelques %) de la réabsorption du sodium dans les différents segments tubulaires .

Les salidiurétiques agissent principalement en inhibant l'un des mécanismes de réabsorption tubulaire active du sodium. Les diurétiques peuvent être classés selon leur site tubulaire d'action ou mieux selon le type du transport actif qu'ils inhibent, celui-ci étant spécifique d'un segment de néphron .

Les diurétiques sont des anions (acétazolamide, furosémide, thiazides) ou des cations (amiloride, triamtèrene) organiques, tous fortement liés aux protéines et donc peu filtrés. Ils atteignent leur site d'action dans la lumière tubulaire essentiellement par sécrétion tubulaire proximale, transport pour lequel ils sont en compétition avec d'autres acides organiques (créatinine par exemple).

- Dans le tube proximal, environ 60% du sodium filtré est réabsorbé isoosmotiquement (en parallèle avec de l'eau), pour une grande partie par des processus actifs faisant intervenir une pompe NaK-ATPase basolatérale et, sur le versant luminal, plusieurs cotransports (sodium-glucose, sodium-acides aminés, sodium-phosphate). Le système de transport actif apical le plus important est le contre-transport Na-H (appelé encore échangeur sodium-proton) qui assure la réabsorption d'un sodium contre l'excrétion d'un ion H<sup>+</sup>. Ce proton se combine dans la lumière tubulaire à un ion bicarbonate sous l'influence d'une enzyme luminale, l'anhydrase carbonique, pour donner du CO<sub>2</sub>. Le CO<sub>2</sub> très soluble diffuse dans la cellule tubulaire pour générer à son tour (sous l'influence d'une anhydrase carbonique cellulaire) un ion bicarbonate qui sera réabsorbé en même temps qu'un ion sodium .

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, benzolamide) inhibent la sécrétion de proton et donc la réabsorption de bicarbonate de sodium. Ces produits induisent une fuite urinaire de bicarbonate mais aussi de chlorure de sodium. L'effet diurétique net est cependant assez modeste en raison de l'importante

réabsorption qui intervient dans les segments d'aval du néphron et d'autre part en raison de l'acidose métabolique induite par la perte urinaire de bicarbonate.

- Dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé 25% environ du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-K-2Cl. L'activité de cette protéine de transport est inhibée spécifiquement par les "diurétiques de l'anse" (furosémide, bumétanide) qui exercent un effet salidiurétique très puissant. La réabsorption de calcium dans l'anse de Henlé étant essentiellement passive, les diurétiques de l'anse inhibent également la réabsorption du calcium (voir le schéma "localisation tubulaire et mode d'action cellulaire des diurétiques").
- Dans le tube contourné distal, environ 5% du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-Cl. Celui-ci est inhibé spécifiquement par les diurétiques "thiazidiques" (chef de file : hydrochlorothiazide). En raison de leur pharmacocinétique ces médicaments ont une longue durée d'action ce qui favorise un gradient sécrétoire de potassium, source fréquente d'hypokaliémie. Les thiazides sont également capables d'augmenter la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron, par un effet indépendant du transport de sodium.
- Dans le tube collecteur cortical, l'amiloride et les spironolactones exercent un effet natriurétique faible car seulement 3% de la charge filtrée de Na atteint ce segment tubulaire.

L'amiloride (et probablement le triamtrène, un produit apparenté) bloque(nt) une conductance (un canal) sodée apicale. En raison de la diminution de l'électronégativité luminale, ces 2 produits diminuent aussi la sécrétion de proton et de potassium ("diurétiques épargneurs du potassium")

Les spironolactones ("antialdostérones") sont des antagonistes compétitifs des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ces produits ont des effets plus complexes aboutissant à l'inhibition de la réabsorption du sodium (diminution de la conductance sodée apicale, diminution de l'activité de la NaK-ATPase, diminution des substrats énergétiques disponibles). La principale différence d'action de ces produits est liée au fait que l'effet des spironolactones est d'autant plus marqué que la concentration d'aldostérone circulante est élevée ("hyperaldostéronisme") alors que l'amiloride exerce un effet constant indépendant de la concentration circulante d'aldostérone. Ces diurétiques ont globalement une activité diurétique faible si bien qu'ils sont habituellement utilisés en combinaison avec un diurétique de l'anse ou un thiazide, soit pour diminuer la perte de potassium soit pour augmenter l'effet diurétique net en cas d'œdème réfractaire.

- Dans le tube collecteur médullaire interne, intervient 1 à 2% de la réabsorption sodée. L'intérêt de ce segment réside dans sa situation, juste en aval de l'urine définitive, permettant les derniers ajustements du bilan sodé de l'organisme. Physiologiquement le peptide atrial natriurétique (ANP) agit sur ce segment en inhibant la réabsorption sodée. L'effet global de l'ANP est plus complexe car il comporte de plus une augmentation de la filtration glomérulaire (et de la charge filtrée de sodium) et du débit sanguin médullaire.

Les inhibiteurs de l'atriopeptidase qui augmentent la concentration aux sites d'action du peptide atrial natriurétique (ANP) constituent une nouvelle classe de diurétiques actifs per os actuellement en développement.

### 3. Indications

Les principales indications des diurétiques sont le traitement de l'hypertension artérielle essentielle permanente et le traitement des rétentions hydrosodées avec ou sans oedème clinique.

- Les diurétiques **réduisent la pression artérielle** chez l'hypertendu par un mécanisme encore mal défini mais qui nécessite une réduction de la volémie. Le but habituel est d'obtenir une réduction progressive de la pression artérielle, sans provoquer de variations brutales de la volémie Ceci est généralement obtenu avec les diurétiques "thiazidiques". L'utilisation de faibles doses de diurétique (équipotentes à 25 ou 12.5 mg par jour d'hydrochlorothiazide) permet de diminuer la plupart des effets indésirables sans réduire l'efficacité antihypertensive. Les diurétiques constituent une bonne approche du traitement de l'hypertension artérielle associée à une rétention sodée comme c'est souvent le cas au cours de l'obésité et de l'insuffisance rénale.
- Les **syndromes oedémateux et les rétentions sodées** même sans oedèmes cliniquement perceptibles constituent une autre indication des traitements diurétiques. L'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique ascitique et le syndrome néphrotique en sont les causes les plus fréquentes. Les spironolactones sont souvent remarquablement efficaces pour corriger les syndromes oedémato-ascitiques au cours de la cirrhose hépatique. Pour le syndrome néphrotique et l'insuffisance cardiaque, il est souvent nécessaire de recourir aux diurétiques les plus puissants type diurétiques de l'anse. Dans certaines situations urgentes comme l'oedème aigu pulmonaire, il est nécessaire de recourir à des doses importantes d'un diurétique de l'anse administré par voie intraveineuse.
- D'**autres indications** des traitements diurétiques sont plus rares : glaucome (acétazolamide); hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase récidivante (thiazide); diabète insipide néphrogénique (thiazide); hypercalcémie "critique" (furosémide en complément de la réplétion volémique); syndrome de sécrétion

inappropriée de l'hormone antidiurétique (furosémide, restriction hydrique et apport de sel)

#### **4. Déterminants de la réponse diurétique**

L'efficacité d'un diurétique dépend de plusieurs facteurs, en particulier de son site d'action, de la durée d'action et de l'apport sodé alimentaire.

- L'effet natriurétique et la négativation du bilan sodé se manifestent pendant les premiers jours suivant le début du traitement. Dès le troisième jour, la réponse natriurétique diminue de 40% par rapport à celle obtenue avec la première dose. Un nouvel état d'équilibre est ensuite atteint où l'excrétion sodée s'ajuste à l'apport sodé alimentaire. Le maintien d'une balance sodée négative est assuré par la poursuite du traitement diurétique. Ce phénomène dit "d'échappement" à l'action des diurétiques est lié à l'intervention de facteurs physiologiques d'adaptation, intrarénaux, mais aussi systémiques tels que l'activation du système rénine-angiotensine. Il en résulte qu'il est très difficile d'obtenir une négativation de la balance sodée par les diurétiques sans assurer conjointement une limitation de l'apport sodé alimentaire, en particulier en cas de syndromes oedémateux.
- La dose optimale d'un traitement diurétique dépend de l'indication. Pour les syndromes oedémateux, la dose utile est souvent importante, déterminée en augmentant progressivement la dose unitaire jusqu'à l'obtention de l'effet diurétique souhaité (titration). La multiplication de la dose unitaire efficace (en deux voire trois prises par jour) est plus efficace que d'augmenter la dose unitaire déjà efficace. Certains syndromes oedémateux peuvent être résistants à des doses conventionnelles de diurétiques de l'anse. La réponse diurétique est alors souvent limitée par la diminution de l'excrétion urinaire du diurétique et donc une concentration insuffisante dans la lumière tubulaire au site d'action. Ces anomalies d'excrétion du diurétique sont généralement liées à la réduction de la perfusion rénale et à la diminution de la sécrétion tubulaire, elle-même conséquence d'une hypoalbuminémie sévère ou de l'accumulation dans le plasma d'anions organiques. Ces anions organiques (créatinine au cours de l'insuffisance rénale, acides biliaires au cours de la cirrhose hépatique) entrent en compétition avec le diurétique pour la sécrétion tubulaire proximale. Au cours de l'insuffisance rénale, seuls les diurétiques de l'anse conservent une efficacité. Il est presque toujours nécessaire d'augmenter les doses des diurétiques de l'anse, parfois considérablement : des doses équipotentes à 250 ou 500 mg de furosémide oral peuvent être nécessaires au stade d'insuffisance rénale avancée.

#### **5. Complications des traitements diurétiques**

Ces complications peuvent être divisées schématiquement en deux types : (1) complications liés à la structure chimique de la molécule, ou (2) complications liées au mode d'action pharmacologique, c'est à dire à l'effet diurétique.

- Les complications liées à la structure chimique sont essentiellement des accidents d'hypersensibilité avec les thiazides et apparentés. Les troubles endocriniens : dysménorrhées, gynécomastie surviennent avec les spironolactones.
- Les complications les plus fréquentes et potentiellement les plus graves sont des anomalies de l'hydratation et des électrolytes en rapport avec l'effet diurétique. Toutes ces complications surviennent dès les premières semaines de traitement. Inversement, lorsque l'apport sodé et la dose de diurétique ne sont pas modifiés, des valeurs de créatinine, de sodium et de potassium plasmatiques normales après 15 j de traitement restent inchangées par la suite.
- La déplétion volémique peut s'observer lorsque la réponse diurétique initiale est trop importante. La déplétion volémique peut se compliquer d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ces anomalies peuvent survenir même lorsque les oedèmes périphériques persistent parce la perte urinaire de sodium est plus rapide que la mobilisation du sodium accumulé dans l'interstitium.
- L'incidence et la sévérité de l'hypokaliémie dépend largement de la dose et de la durée d'action du natriurétique. L'hypokaliémie est plus fréquente et plus sévère avec les fortes doses de diurétiques thiazidiques en particulier ceux d'élimination prolongée. Une alimentation riche en sel ou au contraire l'alcalose métabolique liée à la contraction volémique sont également des facteurs favorisants. Le risque de l'hypokaliémie est essentiellement arythmogène en particulier s'il existe des circonstances prédisposantes (cardiopathie préexistante, hypertrophie ventriculaire gauche, hypomagnésémie qui est souvent associée, traitement digitalique ou antiarythmique). Par contre, le risque métabolique au long cours (anomalie de la tolérance au glucose notamment, hypercholestérolémie) est encore mal apprécié mais son incidence est faible lorsque l'hypokaliémie est systématiquement prévenue ou corrigée.
- L'hyponatrémie survient essentiellement au début du traitement et quasi-exclusivement avec les diurétiques de type thiazidique. Il s'y associe presque toujours des circonstances favorisantes (régime sans sel trop strict, syndrome oedémateux avec contraction volémique)

- L'hyperuricémie est relativement fréquente au cours des traitements diurétiques, elle traduit la réabsorption tubulaire d'urate liée à la déplétion volémique. Cette hyperuricémie est sans conséquence et lorsqu'elle est asymptomatique ne nécessite pas de traitement hypouricémiant spécifique.

L'hyperkaliémie, souvent associée à une acidose métabolique, se voit uniquement avec les diurétiques "distaux" (amiloride - Modamide®; triamtérène - Tériam®, spironolactone - Aldactone®). Il existe souvent un facteur favorisant associé : insuffisance rénale, diabète, hypoaldostéronisme, supplémentation en chlorure de potassium. Le risque d'hyperkaliémie est particulièrement important en cas de traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antiinflammatoire non-stéroïdien, l'héparine, la cyclosporine ou le triméthoprime à forte dose. Les diurétiques distaux "épargneurs du potassium" sont donc formellement contre-indiqués en cas insuffisance rénale ou surrénale.