

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 65, octobre 2015

GSM : Pharmacie : 079 55 31080
Gérontopharmacologie : 079 55 38360

HYPONATREMIE ET MEDICAMENTS

HYPONATREMIE

L'hyponatrémie (sodium plasmatique inférieur à 136 mmol/L) est le trouble électrolytique le plus courant chez les patients hospitalisés, survenant chez près de 30% d'entre eux et touchant plus fréquemment les personnes âgées (1). La plupart des patients ayant une hyponatrémie chronique modérée (Na 120 à 129 mmol/L) semblent asymptomatiques, néanmoins des manifestations neurologiques subtiles sont fréquentes, atteignant le fonctionnement mental, social et physique de l'individu. Chez le sujet âgé, l'hyponatrémie chronique même peu importante (120 à 130 mmol/L) s'accompagne souvent d'oublis, de confusion mentale, d'une apathie, de troubles de l'attention et de l'équilibre et d'une fréquence augmentée de chutes (2). L'hyponatrémie a été associée à une augmentation de la mortalité (3).

Le sodium étant l'électrolyte le plus présent dans le plasma, l'hyponatrémie est couplée à une hypo-osmolalité sérique. Une pseudo-hyponatrémie liée à un artefact de mesure peut survenir en cas de paraprotéinémie élevée ou d'hyperlipidémie (hyponatrémie iso-osmolaire) ou encore d'une hyperglycémie (hyponatrémie hyper-osmolaire) (4).

Trois types d'hyponatrémie existent. La figure 1 présente ces trois types ainsi que leurs mécanismes et leurs traitements habituels.

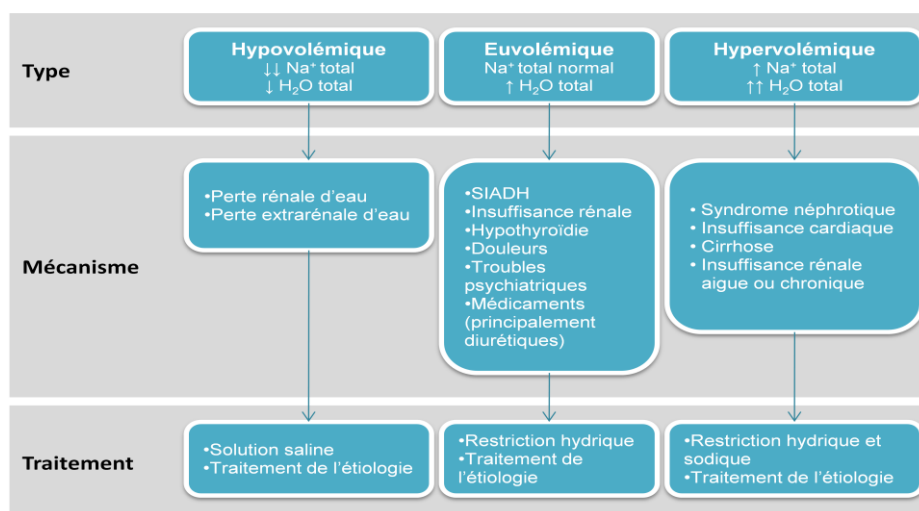


Figure 1: Types d'hyponatrémie, mécanismes et traitements. Adapté de (2,3).

SIADH

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est le mécanisme le plus courant d'hyponatrémie. Le SIADH consiste en une sécrétion d'hormone antidiurétique (vasopressine) même en l'absence de stimulus volémique (5). Il en résulte une osmolalité urinaire élevée, une hyponatrémie et une diminution de l'osmolalité sérique sans hypovolémie ou œdème. **Le diagnostic de SIADH nécessite donc de mesurer simultanément la natrémie, l'osmolalité plasmatique et la natriurie.**

Le SIADH est un diagnostic d'exclusion et ne peut être retenu qu'en l'absence d'un traitement diurétique et avec des fonctions cardiaques, rénales, surrénales, hépatiques et thyroïdiennes normales (5,6).

Des étiologies possibles de SIADH sont les pathologies cérébrales et pulmonaires (infectieuses principalement), les néoplasies, les médicaments, le VIH, le déficit en potassium, l'activité physique intense prolongée et les douleurs (5,7).

HYPONATREMIES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS

Les annexes 1 et 2 présentent les médicaments pour lesquels la base de données médicamenteuses Micromedex® mentionne l'hyponatrémie, le SIADH ou les deux parmi leurs effets indésirables recensés (8). Près de trois quarts des principes actifs hyponatrémiants sont des médicaments des systèmes nerveux ou cardio-vasculaire, ou des antinéoplasiques ou immunomodulants.

Principes actifs hyponatrémiants

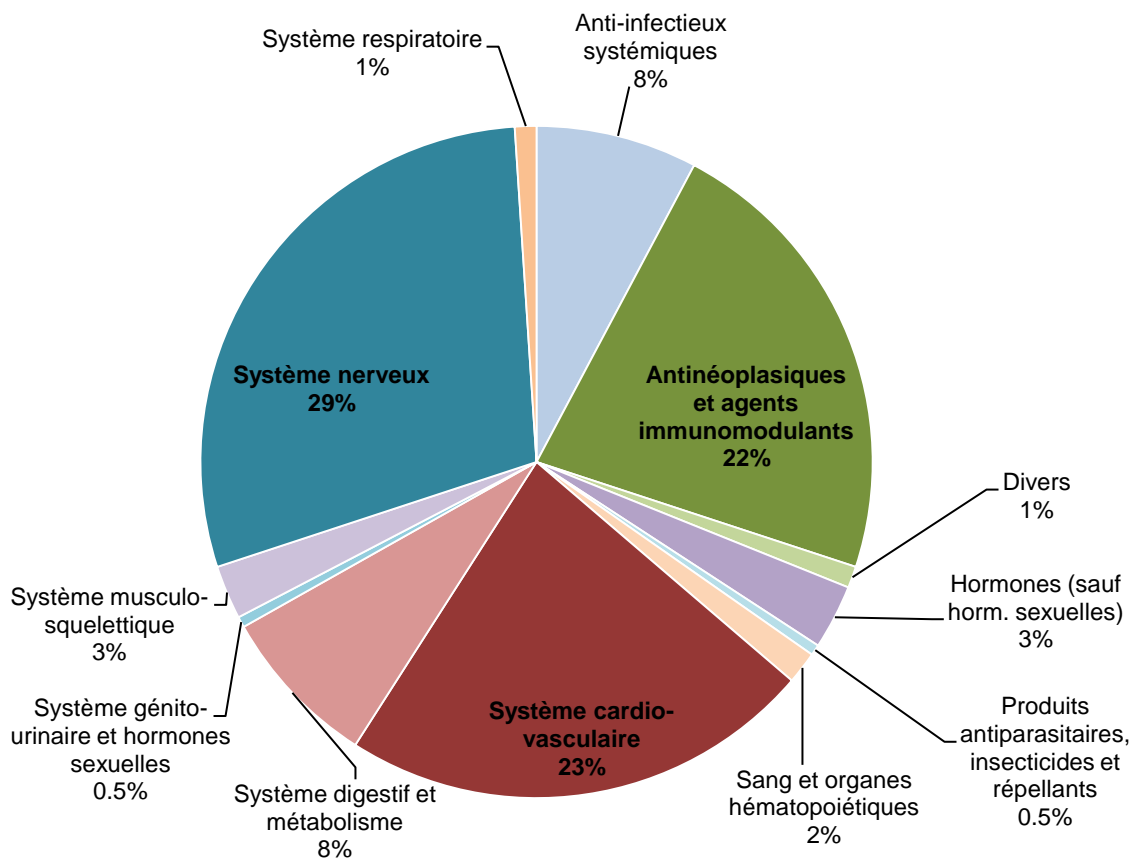


Figure 2 : Classes thérapeutiques ayant des effets indésirables hyponatrémiants (adapté de Micromedex®) (7).

L'annexe 3 propose un tableau présentant les principales classes de médicaments hyponatrémiants avec leurs mécanismes supposés.

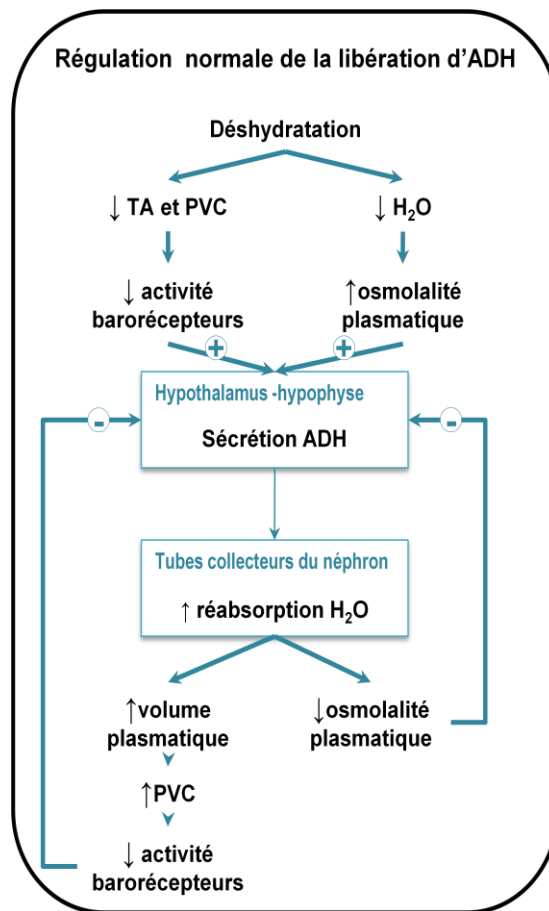
Les **diurétiques**, essentiellement les thiazidiques et leurs analogues, sont une des causes les plus fréquentes d'hyponatrémie. L'incidence des hyponatrémies chez les patients prenant un diurétique est estimée à 11%. Les diurétiques affectent la régulation du sodium et celle de l'eau (9).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet hyponatrémiant des diurétiques. Par exemple, une perte rénale excessive de sodium et potassium par rapport à la perte d'eau conduirait à une concentration abaissée de sodium dans le sang. Par ailleurs, la diminution du volume de liquide corporel induit une augmentation de la sécrétion d'ADH. De même l'excrétion du potassium sérique par les diurétiques pousse le potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire et le sodium est alors déplacé du plasma vers l'intérieur de la cellule pour préserver l'équilibre isoélectrique. La stimulation de la soif (avec apport de boissons hypotoniques telles que l'eau minérale ou les boissons sucrées), la diminution de la réabsorption du sodium dans les tubules rénaux, la déplétion en magnésium et une action directe sur la sécrétion de l'ADH ont également été suggérés comme de possibles mécanismes (9).

De nombreux principes actifs hyponatrémiants agissent uniquement sur la régulation de l'eau; on parle alors de SIADH induits par les médicaments. Trois mécanismes généraux ont été proposés pour survenir par augmentation de la sécrétion d'ADH au niveau central (certains auteurs considèrent uniquement ce mécanisme lorsqu'ils évoquent le SIADH), par la potentialisation de l'effet de l'ADH dans les médullaires rénales ou par réinitialisation de l'osmosenseur du fluide extracellulaire avec diminution du seuil de sécrétion d'ADH (9).

Les médicaments qui sont communément associés à la survenue de SIADH sont les antidépresseurs (tricycliques, IMAO, venlafaxine et ISRS), les antipsychotiques (phénothiazines, halopéridol), les antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, valproate), les anticancéreux (vincristine, vinblastine, cisplatine, carboplatine, cyclophosphamide, ifosphamide, melphalan, méthotrexate) et les opiacés (6,7,9).

De nombreux cas d'hyponatrémie ont été attribués à des traitements par **antidépresseurs** ou **neuroleptiques**. Cependant, la labilité des émotions et la psychose sont également des facteurs de risque de l'hyponatrémie. Près de 20% des patient psychotiques hospitalisés sont sujets à une polydipsie avec un besoin compulsif de boire de l'eau (9,11,12). De plus, les neuroleptiques et antidépresseurs provoquent une sécheresse buccale, qui peut également être à l'origine d'un apport d'eau augmenté (9,13). Ainsi, il est difficile dans ce cadre de faire un lien univoque entre la médication et les taux abaissés de sodium. La relation est mieux établie avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui provoquent moins de sécheresse buccale (9). L'incidence d'hyponatrémie sous ISRS est très variable, entre 0.5% et 32%. Elle survient généralement quelques semaines après le début du traitement et s'estompe deux semaines après l'arrêt. Le mécanisme suggéré est un SIADH avec augmentation de la sécrétion de l'ADH. La venlafaxine agirait sur l'osmorécepteur en diminuant le seuil de sécrétion de l'ADH.



expliquer ce syndrome. Le SIADH peut

Figure 3: régulation normale de la libération d'ADH. Adapté de (9). TA= tension artérielle, PVC= pression veineuse centrale.

Parmi les **antiépileptiques**, quatre agents ont été fréquemment associés à de l'hyponatrémie. Elle affecte, par exemple, 4.8%-41.5% des patients traités par de la carbamazépine. L'incidence serait plus haute sous oxcarbazépine. Il a été suggéré que ces deux molécules réduisent la concentration sérique de sodium par les trois mécanismes du SIADH (augmentent la sécrétion de l'ADH et la sensibilité des reins à celle-ci et diminuent son seuil de sécrétion). L'effet hyponatrémiant serait dose dépendant (9).

Le valproate diminuerait également le sodium sérique par augmentation de la sécrétion de l'ADH et la lamotrigine par augmentation de la sensibilité à l'ADH (9).

Divers agents **antinéoplasiques et immunomodulateurs** sont hyponatrémiants. Leurs mécanismes inducteurs sont variés mais tous augmenteraient la sécrétion d'ADH. La vincristine serait plus hyponatrémiante que la vinblastine et le cisplatine plus que la carboplatine. Les platines pourraient également entraîner une nécrose des tubules rénaux avec augmentation des pertes en sodium, magnésium, potassium et calcium. Le cyclophosphamide augmenterait l'effet de l'ADH. A noter que la monographie de ce dernier médicament recommande une bonne hydratation lors d'un traitement. Or, une hydratation par une boisson hypotonique accentue encore le risque d'hyponatrémie. Il est donc conseillé de procéder à l'hydratation par ingestion ou injection de solution saline isotonique (9,13).

De plus, les médicaments provoquant fréquemment des nausées, comme le cyclophosphamide, peuvent indirectement provoquer une baisse du sodium sérique. En effet, lors de nausées, de l'ADH est libérée (9). C'est également le cas des opiacés, qui augmentent la sécrétion d'ADH directement, et indirectement par le biais de nausées et d'hypotensions qu'ils peuvent engendrer (9).

PRISE EN CHARGE

La prise en charge de l'hyponatrémie est composée du traitement de l'étiologie et d'actions spécifiques au type et à la gravité de la perturbation de la natrémie. Ainsi, lorsqu'il s'agit d'une hyponatrémie hypovolémique, l'injection d'une solution saline iso-osmolaire est de mise. Si l'on considère une hyponatrémie euvolémique, la restriction hydrique est recommandée et en cas d'hyponatrémie hypervolémique il est proposé d'instaurer une restriction hydrique et sodique (3,4).

En cas d'hyponatrémie aiguë, une solution hyperosmolaire de NaCl 3% peut être administrée par voie intra-veineuse à un débit de 100 ml/h. Chaque 100 ml de solution augmenterait la concentration sérique de sodium de 2 mmol/L (3). Cependant, la vitesse de correction doit être adaptée à la symptomatologie et selon la vitesse d'apparition du trouble (14). **Idéalement, la natrémie ne doit pas augmenter de plus de 9mmol/L par 24h, et au maximum de 10 à 12 mmol/L par 24 heures**, afin d'éviter la survenue d'une myélinolyse centropontine (4, 14).

Des antagonistes de l'hormone antidiurétique (déméclocycline, tolvaptan, lixivaptan, conivaptan, mozavaptan et satavaptan) existent, mais ne sont pas enregistrés en Suisse pour le traitement des oedèmes cardiaques ou le SIADH, comme dans d'autres pays (14).

II. QUE RETENIR ?

- De nombreux médicaments peuvent entraîner des hyponatrémies.
- Les principales classes de médicaments à surveiller sont les diurétiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antinéoplasiques et immunomodulateurs.
- Les médicaments induisant la soif ou des nausées sont à risque de causer une hyponatrémie.
- Les principaux facteurs de risque de développer une hyponatrémie sont l'âge avancé et les traitements par des diurétiques.
- Le diagnostic de SIADH nécessite de mesurer simultanément la natrémie, l'osmolalité plasmatique et la natriurie.
- Pour plus d'informations concernant les médicaments hyponatrémiants et leurs mécanismes, consulter la revue intitulée « **A review of drug-induced hyponatremia** » (9).

III. BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Upadhyay, A. et al. Incidence and prevalence of hyponatremia. *The American journal of medicine*. 2006; 119:S30-S35.
- [2]. Renneboog B et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119:71.e1.
- [3]. Elhassan, E. A., & Schrier, R. W. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011; 20:161-168.
- [4]. Cherpillod, A. & Vollenweider, P. Diagnostic différentiel et prise en charge de l'hyponatrémie. *Revue médicale suisse*. 2011; 294:1054-1055.
- [5]. Heng, A. E. et al. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique: diagnostic et prise en charge. *Réanimation*. 2006; 15:490-496.
- [6]. Vuagniaux, A., & Vollenweider, P. Approche diagnostique de l'hyponatrémie. *Médecine interne*. 2010; 269: 2074-2079.
- [7]. Pillai, B. P. et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Revisiting a classical endocrine disorder. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011; 15:S208.
- [8]. Base de données en ligne Micromedex®:
<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowVCompResults> (consultée le 12 mai 2015).
- [9]. Liamis, G. et al. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008; 52:144-153.
- [10]. Pocock, G., Richards, C. D. Physiologie humaine, les fondements de la médecine. 2004, Edition Masson Paris.
- [11]. Hariprasad, M. K. et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Archives of Internal Medicine*. 1980; 140: 1639-1642.
- [12]. de Leon, J. Polydipsia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2003; 253:37-39.
- [13]. Swissmedic, information sur le médicament:
<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowVCompResults> (consultée le 12 mai 2015).
- [14]. Base de donnée en ligne UpToDate®, chapitre SIADH, www.uptodate.com (consultée le 29.07.2015)

IV. TEST DE LECTURE : CAS CLINIQUE ET QUESTIONS DE PHARMACOLOGIE APPLIQUEE

Il s'agit d'une patiente de 78 ans, veuve depuis juillet 2010, connue pour un carcinome ovarien FIGO IV diagnostiqué en décembre 2013. Après un traitement de chimiothérapie et de chirurgie en juin 2014, ce carcinome ovarien est considéré en rémission complète en 2015. La patiente présente néanmoins une baisse de l'état général avec une malnutrition protéino-calorique progressive et une infection urinaire en octobre 2014 motivant son hospitalisation en milieu hospitalier privé. Une hyponatrémie attribuée à un SIADH d'origine médicamenteuse est mise en évidence.

Année	2004							2011				2013	2014																	2015																										
Date	10.11	11.11	12.11	13.11	15.11	17.11	19.11	12.09	13.09	14.09	20.09	27.09	07.10	02.01	07.01	08.01	09.01	15.01	27.01	29.01	11.02	14.02	20.02	26.02	28.02	07.03	28.03	18.04	09.05	23.06	09.07	11.07	15.07	17.07	25.07	05.10	14.10	15.10	16.10	23.10	29.10	30.10	01.11	05.11	06.11	13.11	25.11	09.12	31.12	01.01	12.01	27.01	03.02	11.02	17.02	25.03
Raison d'hospitalisation	Fracture du col du fémur							Episode dépressif avec tentamen médicamenteux (phénobarbital)				Dg. CA ovarien de stade IV	CA ovarien de stade IV	Agranulocytose fébrile avec bactériémie à pseudomonas				Déconditionnement physique après premier cycle de chimiothérapie - réadaptation				III CA*	III CA*	III CA*	III CA*	Laparoscopie	Réhabilitation				HypoNa aigue			Reconditionnement physique et élaboration d'un projet social																						
Na+ sang [mmol/L] 136 - 144	129	136	129	136	134	136	132	131	-	134	136	137	-	-	-	117	117	>122	-	135	137	134	135	-	-	-	-	-	124	-	132	133	133	-	-	-	-	117	123	124	-	124	-	-	121	131	132	130	-	-	-	131	-	130	-	132
Osm. Sang [mOsm/Kg] 285-295	-	-	-	-	-	-	-	-	-	278	294	292	-	-	-	-	-	-	-	-	258	254	-	-	-	-	-	-	-	249	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	270	-	-	
Na+ urine [mmol/L]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Médicament suspectés								mirtazapine 15 mg taux contrôlés																					15 30 mg mg																											
esclatopram																																																								
paclitaxel																																																								
carboplatine																																																								
esomeprazole	?							20 mg																					20 mg																											
oméprazole																													20 mg																											
cotrimoxazole								40 mg																																																
NaCl 0.9%																																																								
Restriction hydrique																																																								
furosemide																																																								
Lieu																																																								

Tableau chronologique de l'évolution de la natrémie, des traitements administrés à risque d'hyponatrémie et des traitements correcteurs de l'hyponatrémie (*dates estimées) chez cette patiente de 78 ans.

- 1/ Quels problèmes cliniques vous suggèrent l'hyponatrémie présente en 2004, chez cette patiente alors âgée de 68 ans et hospitalisée pour une fracture du col du fémur ?
- 2/ Quels mécanismes affectant la régulation du sodium et de l'eau peut-on évoquer pour expliquer l'hyponatrémie du 12.09.2011 ?
- 3/ Quels médicaments pourraient expliquer les hyponatrémies de 2014 ?
- 4/ Quelles mesures furent mises en place pour améliorer la natrémie en 2014 ?

Les réponses sont disponibles en en annexe 5

Annexe 1 : médicaments disponibles en Suisse pour lesquels Micromedex® mentionne l'hyponatrémie comme possible effet secondaire, sans mention de SIADH (7).

Groupe	Code ATC	DCI	
Système digestif et métabolisme	A02BC01	OMEPRAZOLE	
	A02BC05	ESOMEPRAZOLE	
	A02BC06	DEXLANSOPRAZOLE	
	A06AB58	SODIUM PICOSULFATE/MAGNESIUM OXIDE/CITRIC ACID	
	A07AA11	RIFAXIMIN	
	A10BB09	GLICLAZIDE	
Sang et organes hématopoïétiques	B05BC01	MANNITOL	
	B05DA	ICODEXTRIN	
Système cardio-vasculaire	C01BC04	FLECAINIDE	
	C03BA04	CHLORTALIDONE	
	C03BA08	METOLAZONE	
	C03BA11	INDAPAMIDE	
	C03CA04	TORASEMIDE	
	C03CC01	ETHACRYNIC ACID	
	C03DA01	SPIRONOLACTONE	
	C03DA02	CANRENOATE	
	C03DA04	EPLERENONE	
	C03DB01	AMILORIDE	
	C03EA01	AMILORIDE/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C07BB07	BISOPROLOL FUMARATE/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C08CA06	NIMODIPINE	
	C09AA01	CAPTOPRIL	
	C09AA02	ENALAPRIL	
	C09AA04	PERINDOPRIL	
	C09AA05	RAMIPRIL	
	C09AA08	CILAZAPRIL	
	C09BA01	CAPTOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C09BA02	ENALAPRIL MALEATE/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C09BA03	LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C09CA01	LOSARTAN	
	C09DA01	LOSARTAN POTASSIUM/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C09DA08	OLMESARTAN MEDOXOMIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	C09DX01	AMLODIPINE/VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE	
	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	G04BD07	TOLTERODINE
	Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	H01BA02	DESMOPRESSIN
H01BB02		OXYTOCIN	
H01CB01		SOMATOSTATIN	
H03AA01		LEVOTHYROXINE	
Anti-infectieux (usage systémique)	J01AA12	TIGECYCLINE	
	J01EA01	TRIMETHOPRIM	
	J01EE01	SULFAMETHOXAZOLE/TRIMETHOPRIM	
	J01FA10	AZITHROMYCIN	

	J02AA01	AMPHOTERICIN B LIPOSOME
	J02AC02	ITRACONAZOLE
	J02AC03	VORICONAZOLE
	J05AD01	FOSCARNET
	J06AA04	Botulism Immune Globulin
	J06B	IMMUNE GLOBULIN
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	L01BC08	DECITABINE
	L01CD02	DOCETAXEL
	L01DB01	DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE LIPOSOME
	L01XA02	CARBOPLATIN
	L01XC07	BEVACIZUMAB
	L01XC15	OBINUTUZUMAB
	L01XE04	SUNITINIB
	L01XE05	SORAFENIB
	L01XE08	NILOTINIB
	L01XE11	PAZOPANIB
	L01XE21	REGORAFENIB
	L01XE23	DABRAFENIB
	L01XX19	IRINOTECAN
	L01XX43	VISMODEGIB
	L01XX47	IDELALISIB
	L03AB03	INTERFERON GAMMA
	L03AC	INTERLEUKIN-4
	L04A	PEMBROLIZUMAB
	L04AD02	TACROLIMUS
	L04AX04	LENALIDOMIDE
	L04AX06	POMALIDOMIDE
Système musculo-squelettique	M01AB01	INDOMETHACIN
	M01AC01	PIROXICAM
	M01AE01	IBUPROFEN
	M01AE03	KETOPROFEN
Système nerveux	N03AF02	OXCARBAZEPINE
	N03AX09	LAMOTRIGINE
	N03AX14	LEVETIRACETAM
	N03AX22	PERAMPANEL
	N04BA02	CARBIDOPA/LEVODOPA
	N05AN01	LITHIUM
	N06AB04	CITALOPRAM
	N06AX11	MIRTAZAPINE
	N06AX18	REBOXETINE
	N06BA09	ATOMOXETINE
	N06CA03	OLANZAPINE/FLUOXETINE HYDROCHLORIDE
	N06DA03	RIVASTIGMINE
	N06DA52	MEMANTINE HYDROCHLORIDE/DONEPEZIL HYDROCHLORIDE
Divers	V03AZ01	ETHANOL

Annexe 2 : médicaments disponibles en Suisse pour lesquels Micromedex® mentionne le SIADH comme possible effet secondaire

Groupe	Code ATC	DCI
Système cardio-vasculaire	C02AB02	METHYLDOPA
Anti-infectieux (usage systémique)	J01MA02	CIPROFLOXACIN
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	L01AA03	MELPHALAN
	L01AA06	IFOSFAMIDE
	L01AC01	THIOTEPA
	L01CA01	VINBLASTINE
	L01CA04	VINORELBINE
	L03AB	INTERFERON ALFA-N3
	L03AB04	INTERFERON ALFA-2A
Système nerveux	N02AB03	FENTANYL
	N04BB01	AMANTADINE
	N04BC05	PRAMIPEXOLE
	N05AD01	HALOPERIDOL
	N06AA02	IMIPRAMINE
	N06AA04	CLOMIPRAMINE
	N06AA06	TRIMIPRAMINE
	N06AA09	AMITRIPTYLINE
	N06AA10	NORTRIPTYLINE
	N06AA12	DOXEPIN
	N06CA01	CHLORDIAZEPOXIDE/AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE

Annexe 3 : médicaments disponibles en Suisse pour lesquels Micromedex® mentionne l'hyponatrémie et le SIADH comme possibles effets secondaires.

Groupe	Code ATC	DCI
Système digestif et métabolisme	A10BB01	GLIBENCLAMIDE
	A10BB12	GLIMEPIRIDE
	A10BD04	ROSIGLITAZONE MALEATE/GLIMEPIRIDE
	A10BD06	PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE/GLIMEPIRIDE
Système cardio-vasculaire	C01BC03	PROPAFENONE
	C01BD01	AMIODARONE
	C03AA03	HYDROCHLOROTHIAZIDE
	C03EA01	HYDROCHLOROTHIAZIDE/TRIAMTERENE
	C09AA03	LISINOPRIL
Anti-infectieux (usage systémique)	J04AB04	RIFABUTIN
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	L01AA01	CYCLOPHOSPHAMIDE
	L01CA02	VINCRISTINE
	L01XA01	CISPLATIN
Système nerveux	N03AF01	CARBAMAZEPINE
	N03AG01	VALPROIC ACID
	N05AH03	OLANZAPINE
	N05AH04	QUETIAPINE
	N05AX12	ARIPIPRAZOLE
	N05BA06	LORAZEPAM
	N06AB03	FLUOXETINE
	N06AB05	PAROXETINE
	N06AB06	SERTRALINE
	N06AB08	FLUVOXAMINE
	N06AB10	ESCITALOPRAM
	N06AX16	VENLAFAXINE
	N06AX21	DULOXETINE

Annexe 4 : mécanismes supposés des médicaments hyponatrémiants.

			Affecte la régulation Na ⁺ et H ₂ O	Affecte la régulation H ₂ O (SIADH)			Néphropat hie avec perte de sel	Autre
				↑ ADH	↑ l'effet de l'ADH	↓ seuil de sécr. d'ADH		
C	Diurétiques	Essentiellement thiazidiques	+	+				
	Antihypertenseurs	IECA		+				+
		Bloqueurs des canaux calciques						
Antiarythmiques		amiodarone						+
N	Analgésiques	Opiacés	+					
	Antiépileptiques		carbamazépine		+	+		
			oxcarbazépine		+			
			valproate		+			
			lamotrigine			+		
Psycholeptiques	Neuroleptiques	phénothiazines (levomepromazine, etc.)		+				
		butyrophénones (halopéridol, etc.)		+				
Psychoanalectiques	Antidépresseurs	tricycliques		+				
		ISRS		+				
		IMAO		+				
	Amphétamines	MDMA*		+				+
L	Antinéoplasiques	Divers	vincristine		+			
			vinblastine		+			
			cisplatine		+			+
			carboplatine		+			+
cyclophosphamide				+	+			
		méthotrexate (hautes doses)		+				+
		Anticorps monoclonaux		+				
Immunostimulants	Divers	interféron		+				
		interleukine 2		+				
		lévamisole		+				
A	Antidiabétiques	Sulfonylurées	chlorpropamide			+		+
			tolbutamide			+		+
	Thiazolidinedione	pioglitazone						+
		rosiglitazone						+
Divers		triméthoprime	+	+				
		théophylline	+	+				
		AINS			-	+		
		IPP				+		

Adapté de Liamis, G. et al. (2008). **En gris** : effets hyponatrémiants peu/pas documentés ou très rares.

* L'ecstasy ou MDMA (pour 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine) est une amphétamine.

IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; IMAO = inhibiteurs de la monoamine oxydase; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens; IPP = inhibiteurs de la pompe à protons.

Annexe 5 : Réponses au test de lecture

1/ Quels problèmes cliniques vous suggèrent l'hyponatrémie présente en 2004, chez cette patiente alors âgée de 68 ans et hospitalisée pour une fracture du col du fémur ?

Chez la femme âgée, la fracture du col du fémur survient fréquemment en présence d'une ostéoporose, qui peut elle-même être favorisée par une nutrition longtemps pauvre en calcium, voire par une réelle malnutrition protéo-calorique, en particulier si la personne vit seule, ne sort plus de chez elle et ne s'expose pas à la lumière du soleil. On recherchera donc la présence d'un isolement social, de difficultés à se fournir en aliments, de prise alimentaire peu variée et carencée, qui peuvent aussi favoriser la survenue d'une hyponatrémie.

Le traitement de la patiente en 2004 était le suivant :

- nadroparine (Fraxiparine) 0,3 ml sc. 1 x / jour.
- potassium (KCl retard) 8 mg 1 x / jour.
- fumarate de fer II (Ferrum Hausmann) 1 x / jour.
- acide folique (Folvit) 5 mg 1 x / jour.
- brinzolamide (Asopt) gttes ophtalmiques 2 x / jour.
- beclométasone (Becloforte inhalations) 2 x / jour.
- paracétamol (Dafalgan) 1 gr 4 x / jour.
- calcium 500mg et vitamine D 800 UI (Calcimagon D3) 1cpr / jour.
- alendronate (Fosamax) 70mg le dimanche depuis 2003.
- simeticone (Flatulex) en réserve.
- zolpidem (Stilnox) 10 mg / jour, en réserve.

Les monographies de l'ensemble de ces médicaments ne mentionnent pas d'hyponatrémie ou de SIADH dans leurs effets indésirables (12). Or, les taux de sodium de la patiente lors de son hospitalisation en 2004 étaient déjà partiellement en dessous de la norme (129-136 mmol/L).

2/ Quels mécanismes affectant la régulation du sodium et de l'eau peut-on évoquer pour expliquer l'hyponatrémie du 12.09.2011 ?

La natrémie du 12.09.2011 a été mesurée dans un service d'urgence, après le tentamen médicamenteux, alors que la patiente, devenue veuve depuis 14 mois, était isolée et très dépressive. Elle ne prenait pas de médicaments hyponatrémiants. Le phenobarbital, pris en surdosage lors du tentamen, ne cause pas non plus d'hyponatrémie. En revanche, on peut supposer qu'elle s'alimentait peu ou mal, malgré les repas qui lui étaient livrés à domicile, car elle est décrite comme « présentant une maigreur » et pesait 42 kg. On évoquera donc un manque d'apport de sodium et également la possibilité d'une hyponatrémie par réinitialisation de l'osmosenseur du fluide extracellulaire avec diminution du seuil de sécrétion d'ADH, qui peut provenir d'une malnutrition chronique (« reset osmostat », voir ci-dessous réponse à la question 4/).

3/ Quels médicaments pourraient expliquer les hyponatrémies de 2014 ?

Il y a eu documentation de trois épisodes d'hyponatrémie aiguë chez cette patiente en 2014. Le premier épisode a été documenté le 8 janvier (117 mmol/L), le second le 23 juin (124 mmol/L) et le dernier le 15 octobre (117 mmol/L).

Mirtazapine ? Des données existent dans la littérature et dans la monographie de la **mirtazapine** associant cet antidépresseur à la survenue d'hyponatrémie. Toutefois, la mirtazapine a été prise par la patiente pendant plus de deux ans sans qu'une hyponatrémie n'ait été détectée. De plus, elle a été réintroduite en 2015 sans diminution des taux de sodium. Au regard de la chronologie et de la littérature, l'imputabilité de la mirtazapine dans la survenue des trois épisodes d'hyponatrémie chez cette patiente en 2014 est de l'ordre du possible (21 à 60% de probabilité).

Chimiothérapie ? Une chimiothérapie par **carboplatine** et **paclitaxel** a été administrée à la patiente en 6 cycles, alors qu'elle recevait déjà de la mirtazapine. Le **carboplatine** provoque une hyponatrémie chez 29% des patients traités (12). Le paclitaxel n'est pas hyponatrémiant (12). Le

premier cycle a été suivi six jours plus tard d'une hyponatrémie aiguë à 117 mmol/L, la première expérimentée par la patiente. Le second cycle n'a pas entraîné de récurrence dans les 12 jours suivants. Aucune mesure de la natrémie n'a été documentée dans les dossiers à notre disposition à la suite des cycles 3 à 6. Le taux de sodium le plus proche datait approximativement de 6 semaines après le dernier cycle et était à 124 mmol/L.

L'imputabilité du carboplatine est de l'ordre du possible pour les deux premiers épisodes (8 janvier et 23 juin) et improbable ($\leq 20\%$ de probabilité) pour le troisième (15 octobre).

Escitalopram ? Un traitement d'**escitalopram** a été initié 10 jours avant que la patiente ne présente l'hyponatrémie aiguë à 117 mmol/L pour laquelle elle a été hospitalisée le 15.10.2014.

Les données suggérant l'association des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine à des cas d'hyponatrémies sont nombreuses. Au vu de la néoplasie ovarienne dont souffrait la patiente, de la chronologie et des données de la littérature, l'imputabilité de l'escitalopram dans la survenue de l'hyponatrémie aiguë du 15.10.2014 est de l'ordre du possible (21 à 60% de probabilité).

Inhibiteurs de la pompe à protons ? Les **IPP** ont très rarement été associés à la survenue d'hyponatrémies. Par ailleurs, le début du traitement et les changements de dosage ne semblent pas corrélés à l'évolution de la natrémie. L'imputabilité de l'**esomeprazole** et de l'**oméprazole** est de l'ordre de l'improbable ($< 20\%$) pour les trois épisodes d'hyponatrémie en 2014.

Le traitement concomitant par plusieurs médicaments à risque de provoquer une hyponatrémie a augmenté le risque de développer une baisse du sodium chez cette patiente. **Chez le sujet âgé, les hyponatrémies sont souvent dues à l'effet de plusieurs facteurs favorisants simultanés.**

4/ Quelles mesures furent mises en place pour améliorer la natrémie en 2014 ?

Du 7 au 15.01.2014 : baisse de l'esomeprazole de 40mg à 20mg/j po et administration intraveineuse de NaCl 0.9%. Par la suite, restriction hydrique et furosémide. La fin de la chimiothérapie et l'arrêt des antidépresseurs ont également pu contribuer à la stabilisation de la natrémie à la fin de l'année 2014.

Néanmoins, cette patiente âgée ne normalise jamais complètement sa natrémie et l'on pourrait évoquer une hyponatrémie due à une sécrétion d'ADH qui se fait de manière appropriée en fonction des variations de l'osmolalité plasmatique, mais qui est déclenchée à des osmolalités plasmatiques plus basse que chez le sujet normal (**hyponatrémie par réinitialisation de l'osmosenseur** du fluide extracellulaire avec diminution du seuil de sécrétion d'ADH ou « **reset osmostat** »). Dans cette situation, le sodium plasmatique est relativement stable (en général entre 125 et 130 mmol/l), l'urine peut être diluée de manière adéquate après une charge en eau et l'hyponatrémie ne se péjore pas progressivement. Le diagnostic est confirmé cliniquement en observant la réponse à une charge hydrique (10-15ml/kg par voie orale ou intraveineuse). Le sujet normal et celui ayant un « reset osmostat » éliminent plus de 80% de la charge hydrique dans les 4 heures qui suivent, tandis que l'excrétion sera empêchée en présence d'un SIADH. Cette réinitialisation de l'osmosenseur survient dans différentes circonstances et notamment en présence de malnutrition chronique. Il peut se corriger lorsque les causes sous-jacentes, par exemple ici, l'alimentation, s'améliorent. Aucun autre traitement n'est nécessaire, l'hyponatrémie étant généralement asymptomatique (13).

La rédaction remercie vivement M Thomas RUDOLF VON ROHR, pharmacien, et le Dr Jean-Jacques NAEF pour leur contribution à ce numéro.

Correspondance : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch

Responsables de rédaction : Dr pharm. Liliane Gschwind, Dr med. Nicole Vogt-Ferrier.

Pour toute question ou renseignement complémentaire : +41 22 305 65 18.