

■ Revues générales

Hyponatrémie, physiopathologie et risques dans l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : L'hyponatrémie se définit par une concentration en sodium < 135 mmol/L. Cette hyponatrémie concerne 10 % des patients et devient critique sur le plan morbi-mortalité lorsqu'elle est inférieure à 128-130 mmol/L. Elle menace le pronostic vital, entraîne des hospitalisations à répétition et majore les coûts de santé publique.

Les deux mécanismes principaux d'hyponatrémie sont la déplétion induite par les diurétiques et l'hémodilution liée à une augmentation de la soif et à une réabsorption d'eau par le tube distal toutes deux médiées par l'activation des systèmes neurohormonaux. Par conséquent, le traitement de l'hyponatrémie repose sur l'ajustement des diurétiques et la régulation des entrées et sorties hydriques.

La restriction hydrique est une mesure simple et bien que le tolvaptan n'ait pas montré de réduction de la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque compliquée d'hyponatrémie, la molécule connaît un regain d'intérêt depuis quelques années pour mieux réguler l'aquarèse, la natrémie lorsque la restriction hydrique ne suffit plus.

Plus récemment, l'apeline a montré son rôle dans la régulation de l'eau et des agonistes sont en cours de conception dans d'éventuelles études chez l'homme à venir.



F. BAUER, O. RAITIÈRE
Service de Cardiologie, CHU de ROUEN.

Qu'il s'agisse d'hyponatrémie ou d'hypernatrémie, plusieurs études ont montré une relation entre la concentration de sodium à l'admission et le pronostic chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale ou détériorée. La natrémie normale est comprise entre 135 et 145 mmol/L et, même dans cette fourchette, les patients dont la natrémie est entre 140 et 145 mmol/L ont un meilleur pronostic que ceux dont la natrémie est comprise entre 135 et 139 mmol/L. Les hyponatrémies sont de l'ordre de 10 % chez les insuffisants cardiaques et inférieures à 5 % lorsqu'on parle d'hyponatrémie significative < 128 -130 mmol/L.

L'hyponatrémie des insuffisants cardiaques est rarement isolée et s'associe à une augmentation de l'urée, un syn-

drome cardio-rénal, une classe NYHA 3 à 4, une hypotension artérielle, une fraction d'éjection plus basse, un taux de réadmission plus important, des durées de séjour plus longues, le recours à des soins plus complexes tout en augmentant les complications, la iatrogénie et les coûts de santé.

■ Physiopathologie des hyponatrémies dans l'insuffisance cardiaque

Il existe 4 causes principales d'hyponatrémie dans l'insuffisance cardiaque d'importance inégale (**fig. 1**).

>>> En premier lieu, l'utilisation des diurétiques de l'anse, des thiazidiques et des antagonistes minéralocorticoïdes contribue largement à l'hyponatrémie

Revue générale

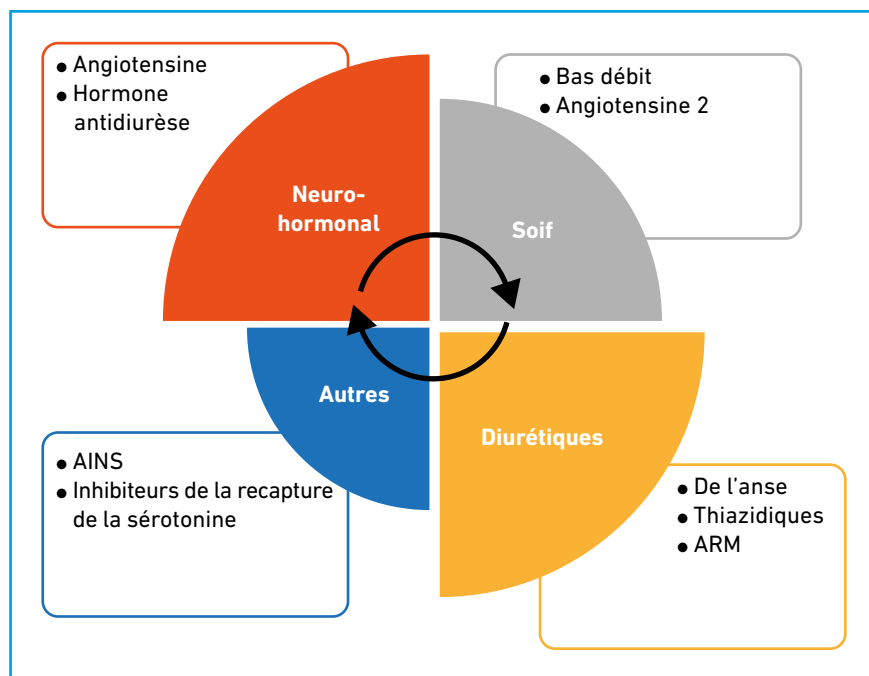


Fig. 1 : Étiologies des hyponatrémies dans l'insuffisance cardiaque. ARM : Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

dont le mécanisme est une déplétion. Ce qu'il faut retenir c'est que, dans la grande majorité des cas, les hyponatrémies induites par les diurétiques sont le fait des thiazidiques. Ces hyponatrémies sont habituellement modérées mais quelques cas sévères d'hyponatrémie peuvent se développer dans des réactions d'idiosyncrasies. Certaines associations de diurétiques comme les thiazidiques et l'amiloride ont un effet synergique sur la fuite de sodium au niveau du tube collecteur, d'autant plus prononcée que l'épargne potassique de l'amiloride aggrave elle-même cette hyponatrémie. Enfin, quelques cas d'hyponatrémie ont été décrits avec l'indapamide.

>>> L'autre cause principale est l'activation des systèmes neurohormonaux avec en particulier celui de l'angiotensine 2 et de l'hormone antidiurèse. Les hyponatrémies en lien avec la sécrétion d'angiotensine 2 répondent au mécanisme d'hémodilution par réabsorption disproportionnée d'eau au niveau du tube proximal du rein et par activation cérébrale du centre de la soif.

>>> L'augmentation des apports hydriques induite par la stimulation de la soif est la 3^e étiologie des hyponatrémies chez l'insuffisant cardiaque.

>>> Enfin, et de manière plus marginale, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont des causes reconnues d'hyponatrémie dans cette population, c'est la raison pour laquelle leur utilisation n'est pas recommandée.

Le rôle crucial de l'hormone antidiurèse

L'hormone antidiurèse ou vasopressine (aussi désignée par les sigles ADH) est synthétisée par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, et libérée par l'hypophyse postérieure. La concentration d'hormone antidiurèse (ADH) augmente progressivement en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque pour atteindre des valeurs extrêmes proches de 30 pmol/L chez les patients NYHA 4.

La sécrétion d'hormone antidiurèse est médiée par de nombreux facteurs comme l'hypotension artérielle et l'augmentation des concentrations d'angiotensine 2 en réponse à l'insuffisance cardiaque [1]. Paradoxalement, l'activation du système sympathique affecte peu la sécrétion d'hormone antidiurèse. L'effecteur de l'hormone antidiurèse est le récepteur aquaporine, dont il existe 3 sous-types, situé dans le tube collecteur du rein. L'activation de ce récepteur entraîne une réabsorption exclusive d'eau.

La saga du tolvaptan

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif oral du récepteur V2 de l'aquaporine. Une première étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2006 montrait que la correction d'une hyponatrémie de dilution au 4^e jour de la prescription de tolvaptan se confirmait au 30^e jour dans différentes pathologies dont l'insuffisance cardiaque. Malheureusement, l'étude EVEREST publiée 1 an plus tard n'a pas montré d'impact de la correction de l'hyponatrémie sur la mortalité [2].

Dans cette étude randomisée, 4 133 patients ont reçu 30 mg de tolvaptan ou un placebo dans les 48 heures suivant leur admission pour insuffisance cardiaque pour une durée de 60 jours au minimum. Alors que la dyspnée, le poids et la natrémie étaient améliorés dans le groupe tolvaptan, le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'était pas statistiquement modifié au terme d'un suivi médian de 10 mois.

L'échec du tolvaptan dans cette étude a été attribué à la gravité de la pathologie chez des patients terminaux et non pas à son inefficacité sur la correction des troubles métaboliques. Malgré cette étude négative sur le tolvaptan, la molécule connaît un regain d'intérêt dans le traitement des hyponatrémies en

lien avec une insuffisance rénale chronique, et en particulier chez les insuffisants cardiaques en raison de ses effets sur la symptomatologie et le syndrome rétionnel [3]. Deux études récentes de non-infériorité viennent renforcer son intérêt dans la décompensation cardiaque sans hyponatrémie.

Le rôle de l'apeline dans l'homéostasie hydrique

L'apeline est un peptide vasoactif découvert il y a 20 ans [4]. C'est un peptide ubiquitaire que l'on retrouve dans presque tous les organes du corps humain. Son rôle est actuellement exploré dans le maintien de l'homéostasie hydrique. La sécrétion d'apeline est significativement altérée dans divers troubles du métabolisme de l'eau, dont l'hyponatrémie et le syndrome de polyurie-polydipsie.

Dans les modèles animaux, les données expérimentales démontrent que l'injection intraventriculaire d'apeline chez des rats en lactation inhibe l'activité électrique phasique des neurones de l'ADH, réduit les concentrations plasmatiques d'ADH et augmente la diurèse aqueuse. Au niveau rénal, l'expression des récepteurs à l'apeline est essentiellement au niveau des glomérules et c'est au niveau des artérioles afférentes juxtamédullaires que la molécule exerce son effet vasodilatateur maximal en s'opposant notamment à l'effet de l'angiotensine 2.

L'apeline augmente ainsi la diurèse en favorisant la microcirculation rénale

et en neutralisant l'effet antidiurétique de l'ADH au niveau tubulaire. Comme la demi-vie *in vivo* de l'apeline est de l'ordre de quelques minutes, des analogues de l'apeline métaboliquement stables ont été développés. L'efficacité de ces composés principaux pour diminuer la libération de l'ADH et augmenter à la fois le débit sanguin rénal et la diurèse en fait des candidats prometteurs pour le traitement de la rétention d'eau et/ou des hyponatrémies.

Conclusion

L'hyponatrémie significative est une complication peu fréquente de l'insuffisance cardiaque mais elle en aggrave le pronostic. Dans la plupart des cas, cette hyponatrémie est de dilution en lien avec une sécrétion exagérée d'hormone antidiurèse. La deuxième cause est l'utilisation des diurétiques. Son traitement repose sur la restriction hydrique et l'utilisation possible de drogues aquarétiques comme le tolvaptan et l'apeline.

POINTS FORTS

- L'hyponatrémie significative affecte moins de 5 % des insuffisants cardiaques.
- Cette hyponatrémie est corrélée à un mauvais pronostic.
- Sur le plan physiopathologique, l'hyponatrémie est dans la plupart des cas en lien avec une dilution plutôt qu'une déplétion.
- Malgré une étude négative sur le tolvaptan, la molécule reste d'actualité pour traiter les congestifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOLDSMITH SR, FRANCIS GS, COWLEY AW *et al.* Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983;1:1385-1390.
2. KONSTAM MA, GHEORGHIADE M, BURNETT JC *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007;297:1319-1331.
3. WANG C, XIONG B, CAI L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Dis*, 2017;17:164.
4. FLAHAULT A, COUVINEAU P, ALVEAR-PEREZ R *et al.* Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front Endocrinol*, 2017;8:120.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.