

L'hyponatrémie du sujet âgé : implication dans la fragilité

Hyponatremia in the elderly : its role in the frailty

P. Hanotier

Service de Gériatrie, C.H.U. Tivoli, La Louvière

RESUME

L'hyponatrémie est le trouble hydro-électrolytique le plus fréquemment rencontré en pratique gériatrique. Son incidence est de l'ordre de 7 % chez des sujets âgés en bonne santé mais peut dépasser 40 % chez les patients hospitalisés. Toute étiologie confondue, l'hyponatrémie est associée à une augmentation de la mortalité et apparaît comme un facteur de mauvais pronostic. Par le biais de modifications de compositions corporelles, rénales ou hormonales, l'homéostasie du sodium et de l'eau est rendue particulièrement fragile chez le patient gériatrique. La fréquence des troubles nutritionnels, en particulier la malnutrition protéique, sensibilise également le sujet âgé au développement d'une hyponatrémie.

Quoique les traitements diurétiques, principalement thiazidiques, représentent une cause fréquente d'hyponatrémie en gériatrie, l'hyponatrémie normovolémique, et plus particulièrement le syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique, est la cause la plus fréquemment rencontrée. Son étiologie n'est cependant retrouvée que dans la moitié des cas. Les cancers et les causes médicamenteuses, principalement les psychotropes abondamment prescrits en gériatrie, sont les étiologies les plus fréquemment retrouvées. L'hyponatrémie apparaît également comme un facteur de fragilité en gériatrie. Même dans ses formes légères et considérée comme asymptomatique, elle est à l'origine de troubles neurologiques, principalement des troubles attentionnels et posturaux. Elle augmente le risque de chutes mais également per se le risque de fractures et pourrait également participer au développement d'une ostéoporose. Cette revue de la littérature met l'accent sur l'importance d'un dépistage et d'une prise en charge systématique de l'hyponatrémie chez la personne âgée, même dans ses formes mineures et considérées comme asymptomatiques.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 475-84

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in elderly patients. The incidence is about 7 % in elderly healthy people but can exceed 40 % in hospitalized patients. Considering all its aetiologies hyponatremia is associated with increased mortality and appears as a factor of poor prognosis.

Alteration in the regulation of water homeostasis in the elderly result from multiple consequence of aging: change in body composition, alteration in renal function and hormonal changes. The high frequency of nutritional problems, particularly protein malnutrition predisposes the elderly to the development of hyponatremia.

Although diuretics especially thiazides are implicated as a frequent cause of hyponatremia on geriatric medicine, normovolemic hyponatremia and more particularly the syndrome of inappropriate antidiuresis is the most common cause. The aetiology of this syndrome can be determined in only approximately half of the cases. Cancers and medications, principally psychotropic agents commonly prescribed in geriatrics are the most frequent aetiologies.

Hyponatremia could be a factor of frailty in geriatrics. Mild to moderate hyponatremia is generally considered asymptomatic but recent studies reported that asymptomatic hyponatremia contributes to neurological troubles like cognitive disorders, posture and gait impairments. Hyponatremia could be an independent risk factor of falls and could be associated with the development of osteoporosis.

This review of the literature emphasizes the importance of screening and a systematic management of hyponatremia in the elderly people, even in the minor forms and those considered as asymptomatic.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 475-84

Key words : hyponatremia, elderly, frailty

INTRODUCTION

L'hyponatrémie, définie comme une natrémie < 136 m Eq/l, est le désordre hydro-électrolytique le plus fréquemment rencontré en pratique gériatrique. Souvent, elle apparaît dans un contexte de comorbidités et de polymédication qui participe à la genèse de la fragilité gériatrique. Tant l'hyponatrémie que son traitement sont associés à une augmentation de la mortalité. Elle est également impliquée dans le développement des syndromes gériatriques.

La méconnaissance des facteurs pathogéniques de l'hyponatrémie et ses conséquences sur l'équilibre précaire de la personne âgée risque de faire plonger celle-ci dans la spirale du déclin fonctionnel, détériorer sa qualité de vie et précipiter son décès.

Dans cet article de synthèse, nous reverrons les particularités de l'homéostasie du sodium chez le sujet âgé et son implication dans les grands syndromes fréquemment rencontrés en gériatrie.

INCIDENCE, PREVALENCE ET PRONOSTIC DE L'HYPONATREMIE EN GERIATRIE

On estime que 7 % des personnes âgées en bonne santé ont une natrémie à < 137 m Eq/l¹. Dans une étude rétrospective réalisée sur 405 patients ambulatoires d'un âge moyen de 78 ans, l'incidence d'hyponatrémie à < 135 m Eq/l est de 11 % sur une période d'observation de 24 mois². Miller a également observé que cette incidence double à 22 % chez les patients institutionnalisés³. Une étude longitudinale de 12 mois démontre que plus de 50 % des patients institutionnalisés ont au moins un épisode d'hyponatrémie⁴. Cet épisode d'hyponatrémie est précipité dans 80 % des cas par l'administration orale ou intraveineuse de solutions hypotoniques.

Plus récemment, Hawkins⁵ analyse une large banque de données de plus de 300.000 échantillons prélevés sur 120.000 patients sur 2 ans dans un hôpital de 1.200 lits à Singapour. Dans cette cohorte, la prévalence de l'hyponatrémie (< 136 m Eq/l) est de 42,6 % (28,2 % à l'admission et 14,4 % en cours d'hospitalisation). L'âge (> 70 ans) apparaît comme un facteur de risque significatif d'hyponatrémie (*odd ratio* de 4,74 pour une natrémie < 136 m Eq/l et 9,7 pour une natrémie de 116 m Eq/l).

Dans une étude prospective d'Anderson, les 2/3 des hyponatrémies (< 130 m Eq/l) sont acquises à l'hôpital⁶. L'hyponatrémie acquise à l'hôpital, toute étiologie confondue, est associée à une augmentation de la mortalité durant le séjour (OR : 1,66), du risque de placement en institution (OR : 1,64) et augmente de 64 % la durée de séjour^{7,8}. Chua *et al.* ont étudié rétrospectivement une cohorte de patients âgés (âge moyen de 82 ans) et fragiles admis dans une unité de gériatrie et retrouve une association significative entre la chute de la natrémie en hospitalisation, la durée

d'hospitalisation et la perte de l'autonomie⁹.

L'hyponatrémie apparaît depuis longtemps comme un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique, l'embolie pulmonaire, le syndrome coronarien aigu, la pneumonie et l'insuffisance rénale chronique. Elle est actuellement reconnue comme facteur de risque prédictif indépendant de mortalité^{10,11}.

LA DIMINUTION DE L'HOMEOSTASIE DU METABOLISME DE L'EAU CHEZ LE SUJET AGE

Modification de la composition corporelle avec l'âge

On assiste de manière physiologique avec l'âge à une perte de masse maigre au profit d'une augmentation de la masse grasseuse de l'ordre de 5 à 10 %. Cette perte de masse maigre est corrélée à une perte d'eau corporelle totale, principalement au détriment de l'espace intracellulaire^{12,13}. Ainsi, un homme de 75 ans, de 70 kg, peut avoir 7 à 8 litres d'eau corporelle de moins qu'un homme de 35 ans du même âge¹⁴. Cette modification physiologique rend le patient âgé plus vulnérable tant à la déshydratation qu'au risque d'hyponatrémie en cas de surcharge hydrique.

Modification de fonction rénale et de la capacité de dilution liée au vieillissement

Des études longitudinales ont bien démontré qu'environ 70 % des sujets adultes perdent environ 1 ml/min/1,73 m² de filtration glomérulaire dès l'âge de 40 ans¹⁵. Cette chute de la filtration glomérulaire s'accélère à partir de 65 ans¹⁶. Il est actuellement peu clair si ces changements sont secondaires au vieillissement physiologique du rein ou à la succession d'événements pathologiques néphrotoxiques.

Cette diminution de la filtration glomérulaire est le déterminant principal de la diminution de la capacité du rein âgé à éliminer une charge en eau¹⁷. Elle entraîne une augmentation de la réabsorption de liquide au niveau du tube contourné proximal, diminue d'autant l'apport au niveau des segments de dilution, ce qui altère ses capacités à éliminer une surcharge en eau libre¹⁸.

Modification de production et de fonction de la vasopressine

La production de vasopressine par l'hypophyse n'est pas altérée significativement avec l'âge. Sa production est au moins stable, voire vraisemblablement augmentée, en réponse à la stimulation des osmo-récepteurs¹⁹⁻²¹. L'augmentation de la sécrétion de vasopressine est un des mécanismes prépondérants par lequel la personne âgée présente un risque accru de développer une hyponatrémie de dilution suite à une surcharge en eau libre.

Modification du système rénine-angiotensine-aldostérone

Plusieurs études montrent une diminution de l'activité rénine plasmatique avec l'âge et secondairement de la concentration d'aldostérone. La fonction de synthèse de la glande surrénale n'apparaît quant à elle pas altérée²². La diminution de la sécrétion d'aldostérone liée à l'âge est un des éléments dominants qui prédispose les personnes âgées à une perte de sodium d'origine rénale inappropriée²².

CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DE L'HYPONATREMIE

La détermination de l'osmolalité plasmatique est la première étape de la démarche étiologique de l'hyponatrémie.

L'hyponatrémie iso-osmolaire peut se rencontrer en présence d'hyperlipidémie ou d'hyperprotéïnémie (pseudohyponatrémie). L'hyponatrémie hyperosmolaire rencontrée dans les situations d'hyperglycémie est associée à un appel d'eau libre de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire.

L'hyponatrémie hypo-osmolaire rend compte de la toute grande majorité des situations cliniques.

L'examen physique permettra de reconnaître les hyponatrémies associées aux états œdémateux tels que l'insuffisance cardiaque, la cirrhose et le syndrome néphrotique.

Il est parfois difficile, sur base de l'examen physique, de distinguer un état euvolémique d'un état hypovolémique. L'analyse des paramètres biologiques sanguins et urinaires permettra d'affiner le diagnostic. L'administration d'une charge intraveineuse de sérum physiologique peut s'avérer très utile pour affiner le diagnostic²³.

L'hyponatrémie hypovolémique

L'hyponatrémie hypovolémique résulte d'une perte de sodium ou de potassium entraînant secondairement une rétention d'eau par une stimulation appropriée de vasopressine.

Les pathologies gastro-intestinales entraînent des vomissements et de la diarrhée qui, dans un premier temps, entraînent un état de contraction volémique et une sécrétion secondaire de vasopressine. En cas d'ingestion d'eau et de nourriture pauvre en sodium, une hyponatrémie s'installera. Les paramètres biologiques urinaires seront caractérisés par une natriurèse basse (< 30 mEq/l), une fraction d'excrétion de sodium (FE) effondrée (< 0,5 %) et une hyperosmolarité. Les troubles physiologiques de l'homéostasie de l'eau présents chez la personne âgée la prédisposent tout particulièrement aux fluctuations de natrémie induite par ces situations.

Les traitements diurétiques représentent une des causes principales d'hyponatrémie hypovolémique chez la personne âgée. Selon les études, les diurétiques sont impliqués dans 11 à 25 % des cas d'hyponatrémie à l'admission à l'hôpital²³⁻²⁵. Les thiazides et, apparentés, seuls ou en associations rendent compte de 93 % des cas, pour seulement 6 % avec le furosémide et < 1 % avec la spironolactone²⁶. Différents mécanismes ont été avancés pour expliquer l'effet hyponatrémiant des thiazides. Ceux-ci inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et altèrent donc les capacités de dilution, sans altérer la capacité de la vasopressine à concentrer les urines. Une production augmentée de vasopressine et une stimulation excessive de la soif semblent également participer²⁵.

L'âge et le sexe féminin semblent représenter des facteurs de risque^{27,28}. Dans une série de 180 patients présentant une hyponatrémie induite par les diurétiques, 149 étaient des femmes et 90 % avaient plus de 65 ans²⁹. Le mécanisme par lequel le sexe féminin semble prédisposé à développer une hyponatrémie induite par les diurétiques apparaît encore discuté. La surreprésentation des femmes dans les cohortes étudiées pourrait expliquer ces différences. De même, une large étude de cohorte ne dégage pas le sexe comme facteur de risque de développer une hyponatrémie induite par les diurétiques ; seuls l'âge et l'index de masse corporelle apparaissent significativement associés³⁰. Cependant, l'expression du co-transporteur sodium/chlore sensible aux thiazides est augmentée en cas d'imprégnation œstrogénique conduisant ainsi à un risque accru de développer une hyponatrémie induite par les thiazides³¹.

Les diurétiques de l'anse, en agissant sur le segment ascendant de l'anse de Henle, diminuent l'apport en solutés de la médulla rénale. Ils altèrent autant les mécanismes de concentration que de dilution et sont moins souvent responsables d'hyponatrémie.

Le syndrome de perte de sel d'origine centrale est principalement associé aux traumatismes cérébraux, aux hémorragies cérébrales ou dans les états postopératoires neurochirurgicaux. Il se traduit par un défaut de réabsorption proximale de sodium auquel s'associe une augmentation d'excrétion d'acide urique et d'urée. Sa présentation biologique mime un syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH (SIADH) mais s'y associe un certain degré de déplétion volumique. Chez le patient gériatrique hospitalisé, sa prévalence apparaît cependant anecdotique³².

Un déficit isolé en minéralocorticoïdes ou une insuffisance surrénalienne primaire est une cause rare d'hyponatrémie hypovolémique. La déplétion volumique est généralement importante et symptomatique. Une hyperkaliémie est présente dans 50 % des cas^{23,33}.

Dans une étude de 110 patients hyponatrémiés admis, Mush *et al.* isolent un groupe particulier de 6 patients que les auteurs appellent " syndrome de

perte de sel (SLS) ²³. Ceux-ci ont la particularité d'être très âgés (âge moyen de 84 ans). Ils présentent une *clearance osmolaire*, des fractions d'excrétions de potassium, de calcium et de phosphore significativement augmentées. L'administration de sérum physiologique entraîne une chute de débit urinaire pouvant suggérer un certain degré de déplétion volumique. Ils ne présentent pas d'endocrinopathie, ni de néphropathie. La prise de diurétiques a systématiquement été écartée et les paramètres d'excrétion de calcium et de phosphore n'évoquent pas le diagnostic de SIADH. Ces patients présentent des caractéristiques biologiques cohérentes avec la présence d'un ou de plusieurs agents natriurétiques. Par ailleurs, d'autres études soulignent une étroite association entre l'âge et les dosages sériques des peptides natriurétiques (ANP et BNP)^{34,35}. Ce syndrome particulier est vraisemblablement une illustration de la fragilité de l'homéostasie du sodium chez la personne âgée telle que détaillée précédemment dans cet article et la plus grande susceptibilité de ces patients à développer une natriurèse transitoire.

L'hyponatrémie normovolémique

L'hyponatrémie de dilution est le reflet d'un excès relatif d'eau libre et est le plus souvent associée à une déficience dans la capacité du rein à éliminer de l'eau. Quoiqu'elle puisse être causée directement par l'ingestion de volume excessif d'eau (polydipsie primaire), elle est le plus souvent associée à une sécrétion non osmotique de vasopressine.

Le syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH)

Le SIADH est la cause la plus fréquente d'hyponatrémie normovolémique. Il reste un diagnostic d'exclusion. Les critères diagnostiques restent essentiellement ceux définis par Bartter et Schwartz en 1967. Ils reposent sur la coexistence d'une hyponatrémie euvolémique, d'une osmolalité urinaire inappropriée supérieure à 100 m Osm par kg, en l'absence d'anomalie de la fonction thyroïdienne et surrénallienne, sans anomalie des fonctions rénale, hépatique et cardiaque. S'y associent une natriurèse élevée (> 30 m Eq/l ou une FENa > 0,5 %), un acide urique sérique souvent diminué et une excrétion d'acide urique augmentée (FE > 12 %). Cependant, certains patients présentant un SIADH peuvent présenter une natriurèse basse en cas de déplétion sodée. Un test de perfusion de sérum physiologique (2 l en 24 h) permet d'aider au diagnostic différentiel²³.

Les étiologies les plus fréquentes de SIADH sont reprises dans le tableau. Chez les patients âgés hospitalisés, l'étiologie du SIADH n'est retrouvée que dans la moitié des cas³². Les pathologies cancéreuses peuvent causer un SIADH par sécrétion ectopique d'hormone antidiurétique en l'absence de stimulus osmotique. Le cancer le plus fréquemment impliqué est le cancer pulmonaire à petites cellules. Les autres cancers impliqués sont les carcinomes pancréatiques,

Tableau : Etiologies courantes de SIADH en gériatrie d'après les références Miller²¹, Liamis²⁵, Janicic⁵¹.

1. SIADH idiopathique de la personne âgée
2. Cancers :
 - a. Cancers pulmonaires à petites cellules
 - b. Carcinome gastrique
 - c. Carcinome pancréatique
 - d. Carcinome œsophagien
 - e. Lymphomes, leucémies
3. Pathologies pulmonaires non néoplasiques :
 - a. Infections
 - b. Tuberculose
 - c. Pneumonie
 - d. Bronchiectasies
 - e. Abscesses pulmonaires
 - f. Insuffisance respiratoire aiguë
4. Pathologies neurologiques :
 - a. Maladies vasculaires (thromboses, hémorragies, vasculites)
 - b. Trauma
 - c. Tumeur cérébrale
 - d. Infections
5. Médicaments :
 - a. Antidépresseurs
 - i. Tricycliques
 - ii. Inhibiteurs de recapture de la sérotonine
 - b. Inhibiteur des mono amino-oxydases
 - c. Antipsychotique
 - d. Phénothiazines
 - e. Butirophénones (halopéridol)
 - f. Antiépileptiques
 - g. Carbamazépine
 - h. Acide valproïque
 - i. Agents anticancéreux
 - j. Vincristine, vinblastine
6. Agents alkylants (cyclophosphamides)
7. Antidiabétiques oraux
8. Chorpropamide tolbutamide
9. Opiacés
10. Agents antihypertenseurs :
 - a. Inhibiteurs système rénine-angiotensine-aldostérone
 - b. Amlodipine
11. Antiarythmiques :
 - a. Amiodarone
 - b. Lorcaïnide
12. Hypolipémiants (clofibrate)
13. Inhibiteurs de la pompe à proton
14. Théophylline

gastriques et œsophagiens, de même que les lymphomes. Les autres causes fréquemment rencontrées sont, par ordre d'importance, les pathologies inflammatoires pulmonaires, les affections neurologiques et les médicaments.

Parmi les causes médicamenteuses, une attention toute particulière doit être apportée aux médicaments psychotropes et en particulier les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (SSRI). De nombreuses publications ont démontré le lien entre l'usage de SSRI et l'apparition de SIADH. L'incidence rapportée varie entre 0,5 et 32 % des cas. Le délai moyen d'apparition de l'hyponatrémie est de 13 jours (3-120 jours) et, dans plus de 70 % des cas reportés, les patients sont âgés de plus de 65 ans. La natrémie se normalise entre 2 et 28 jours après l'arrêt du traitement. Le grand âge, le sexe féminin et l'usage concomitant de diurétiques apparaissent être des facteurs précipitants^{25,36-38}.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

peuvent également induire par eux-mêmes une hyponatrémie de type SIADH, parfois sévère. Ceux-ci bloquent la conversion d'angiotensine 1 en angiotensine 2 au niveau des tissus périphériques, mais pas au niveau cérébral. Il s'en suit une stimulation de la soif et de la synthèse de vasopressine entraînant l'hyponatrémie³⁹.

Une hyponatrémie de type SIADH induite par l'amiodarone, abondamment prescrite en gériatrie, a également été décrite chez une poignée de patients, pour la plupart âgés^{40, 41}. Le mécanisme pathogénique reste peu clair mais pourrait être lié aux propriétés propres de l'amiodarone sur les canaux transmembranaires rénaux et cérébraux⁴².

Les endocrinopathies

Le déficit isolé en production de glucocorticoïdes, qu'il soit primaire ou secondaire, peut conduire à une hyponatrémie. Dans la maladie d'Addison, l'hyponatrémie est observée dans 88 à 96 % des cas, l'hyperkaliémie dans 52 à 64 % des cas. L'insuffisance corticotrope stimule la synthèse de l'ADH, d'une part en raison de la contraction volémique et d'autre part en cosécrétion avec la *corticotropin releasing factor* par les noyaux paraventriculaires⁴³.

En cas d'insuffisance surrénalienne secondaire, il n'est pas rare d'observer une hyponatrémie, parfois sévère⁴⁴. Ces patients ne développent pas de contraction volumique en raison du maintien de la production d'aldostérone, freinant ainsi la perte rénale de sodium. Une sécrétion non osmotique d'ADH a été clairement documentée chez ces patients⁴⁵.

Quoique l'insuffisance surrénalienne soit une cause relativement peu commune d'hyponatrémie chez la personne âgée, son dépistage est fondamental dans la mesure où l'approche thérapeutique est toute autre, la supplémentation en minéralocorticoïdes permettant de corriger l'hyponatrémie.

L'hypothyroïdie, quoique plus fréquente en gériatrie, est moins classiquement associée à une hyponatrémie que l'insuffisance surrénalienne. La rareté de l'association a d'ailleurs conduit certains auteurs à douter du rôle causal de la carence en hormone thyroïdienne dans le développement de l'hyponatrémie⁴⁶. L'hyponatrémie apparaît quasi exclusivement chez des patients présentant des hypothyroïdies sévères et rencontrant les critères diagnostiques du coma myxoœdémateux. Il s'agit généralement de femmes âgées ayant une histoire d'hypothyroïdie chronique et décompensant au décours d'un événement aigu⁴⁷. L'hyponatrémie peut s'expliquer tant par des mécanismes rénaux que pré-rénaux. Ensemble, la diminution du débit cardiaque, l'augmentation des résistances vasculaires périphériques et la diminution de la filtration glomérulaire qui en résulte peuvent expliquer le trouble de l'élimination d'eau libre observé dans l'hypothyroïdie.

La polydipsie primaire

Les cas les plus dramatiques de polydipsie primaire s'observent chez des patients psychiatriques présentant des crises compulsives de consommation de grands volumes d'eau. Cependant, tout comme dans un contexte de potomanie à la bière, les patients ayant une alimentation très pauvre en solutés et en protéines peuvent présenter des hyponatrémies significatives malgré des consommations relativement faibles de liquides de l'ordre de 2 à 3 litres. Une alimentation pauvre en sel et en protéines réduit les capacités du néphron à éliminer de l'eau libre⁴⁸. Dans la série de Musch *et al.*²³, 18 % des patients rencontrent les critères biologiques compatibles avec une polydipsie primaire (âge moyen de 60 ± 14 ans). La population gériatrique hospitalisée présente une comorbidité encore bien plus importante que dans cette étude avec des fréquences de malnutrition protéocalorique de 65 %⁴⁹. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer la participation de la malnutrition protéocalorique dans le développement d'une hyponatrémie chez le patient âgé hospitalisé.

L'hyponatrémie hypervolémique

Près de la moitié des patients âgés hospitalisés avec une hyponatrémie présentent un tableau d'expansion volémique associée⁵⁰. Les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont l'insuffisance cardiaque et la cirrhose. Ces pathologies ont en commun une diminution des capacités rénales d'excrétion d'eau libre principalement par le biais d'une sécrétion non osmotique d'ADH. Il s'y associe une natriurèse effondrée, principalement en raison d'un hyperaldostéronisme secondaire⁵¹.

Il existe peu de données spécifiques à la population gériatrique en ce qui concerne la problématique de l'hyponatrémie hypervolémique. Il est cependant raisonnable de penser qu'en raison de la fragilité de l'homéostasie de l'eau rencontrée chez les patients âgés, l'hyponatrémie apparaît plus précocement dans l'évolution des pathologies responsables des états œdémateux.

L'insuffisance cardiaque

Les mécanismes conduisant à l'hyponatrémie dans l'insuffisance cardiaque sont multiples. Le bas débit cardiaque est perçu par les barorécepteurs carotidiens et rénaux comme une déplétion volémique effective et active, une cascade d'événements conduisant à la stimulation du système nerveux sympathique, du système rénine-angiotensine-aldostérone et une sécrétion d'ADH.

Quoique la stimulation non osmotique de la synthèse d'ADH apparaisse comme le facteur principal dans la genèse de l'hyponatrémie dans l'insuffisance cardiaque, la vasoconstriction rénale importante rencontrée dans cette situation entraîne une diminution de la filtration glomérulaire, qui elle-même entraîne une

diminution des capacités du néphron à éliminer de l'eau libre. Cependant, la majorité des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère développe une hyponatrémie avec des charges en eau n'excédant pas 2 à 3 litres par jour. De même, l'administration d'antagonistes de la vasopressine entraîne une correction rapide de l'hyponatrémie en cas d'insuffisance cardiaque^{32,52}. Ces deux observations supportent l'hypothèse que la sécrétion non osmotique de l'ADH est le facteur étiologique principal.

La présence d'une hyponatrémie en cas d'insuffisance cardiaque est associée à une augmentation du risque de mortalité⁵³.

La cirrhose

Tout comme dans l'insuffisance cardiaque, la survenue d'une hyponatrémie dans la cirrhose est associée à une augmentation de la mortalité. Cependant, certaines études identifient l'hyponatrémie comme facteur de mortalité dans la cirrhose uniquement en analyse univariée et pas en analyse multivariée. Elle apparaît comme un facteur de comorbidité associé à l'ascite, l'encéphalopathie, les bactériémies spontanées et le syndrome hépatorénal⁵⁴.

Le principal facteur responsable de l'hyponatrémie dans la cirrhose est la vasodilatation splanchnique. Tout comme dans l'insuffisance cardiaque, la diminution du flux sanguin effectif qui en résulte conduit à la stimulation du système nerveux sympathique, à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et à la synthèse d'ADH entraînant la rétention d'eau et de sodium et conduisant à la formation des œdèmes. Ici encore, la sécrétion non osmotique de la vasopressine apparaît être le facteur étiologique principal. Les vaptans, antagonistes de la vasopressine, ont d'ailleurs été démontrés efficaces pour corriger l'hyponatrémie des patients cirrhotiques⁵⁵.

L'HYPONATREMIE COMME FACTEUR DE FRAGILITE

De la même manière que l'hyponatrémie aggrave le pronostic d'affections courantes telles que l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose, il semble intéressant d'étudier l'implication de l'hyponatrémie comme facteur aggravant dans certaines pathologies gériatriques courantes.

Hyponatrémie et troubles cognitifs

Les symptômes neurologiques associés à la présence d'une hyponatrémie dépendent de la sévérité de celle-ci et de sa vitesse d'installation. L'hyponatrémie aiguë et sévère, apparaissant en moins de 48 h, s'accompagne d'une hypertension intracrânienne entraîne des céphalées, des troubles de l'attention, des tableaux confusionnels voire des crises d'épilepsie ou un coma⁵⁶.

La diminution de l'osmolalité extracellulaire

entraîne un mouvement d'eau vers l'espace intracellulaire. Le cerveau s'adapte en éliminant des osmoles intracellulaires sous forme de potassium ou de solutés organiques. Si l'hyponatrémie persiste, d'autres osmolytes organiques sont éliminés tels que phosphocréatine, myoinositol et acides aminés (notamment de la taurine et de la glutamine)⁵⁷. Ces mécanismes adaptatifs permettent de restaurer le volume cellulaire et ainsi de lutter contre l'œdème cérébral responsable des symptômes. Ils prédisposent cependant aux risques de myélinolyse centropontine en cas de correction trop rapide de l'hyponatrémie.

Une hyponatrémie chronique (> 48 heures) est classiquement considérée comme asymptomatique. Est-elle réellement asymptomatique ? Une étude réalisée dans un hôpital bruxellois a étudié 122 patients admis dans un service de médecine. 16 de ces patients (âge moyen de 63 ans \pm 15) ont été recrutés pour réaliser une batterie de 8 tests attentionnels. Leurs performances ont été étudiées en hyponatrémie (128 \pm 3 m Eq/l) et en normonatrémie. 5 des 8 tests attentionnels sont affectés par l'hyponatrémie. Les diminutions de performances observées sont comparables à celles observées chez des volontaires sains après ingestion de 0,5 g d'alcool par kilo de poids^{58,59}.

Dans une autre large étude australienne de 3.282 personnes (âge moyen de 66,8 \pm 7,8 ans), les performances cognitives ont été évaluées selon l'échelle ARCS (*Audio Recorded Cognitive Screening*). On retrouve une relation non linéaire entre la natrémie et les performances cognitives, les patients avec une natrémie à 135 m Eq/l ayant un score moyen plus élevé de 4,67 points, comparés à ceux ayant un sodium à 130 m Eq/l⁶⁰.

L'hyponatrémie modérée chronique pourrait donc bien influencer négativement les performances cognitives, encore plus chez les patients âgés fragilisés dont l'homéostasie cérébrale est fragilisée.

Hyponatrémie, chutes et troubles de l'équilibre

La chute est une des causes les plus fréquentes d'admission dans un service de gériatrie. Elle représente un problème socio-économique majeur et sa survenue est associée à une augmentation du risque d'institutionnalisation⁶¹. Elle est souvent associée à une instabilité posturale et des troubles de l'équilibre. Une étude d'une cohorte réalisée sur 468 sujets âgés de 70 ans et plus démontre une prévalence de 35 % de troubles de l'équilibre dont la moitié n'est pas associée à une origine neurologique structurelle démontrée⁶².

Dans son étude prospective déjà citée ci-dessus, Renneboog *et al.* étudient l'incidence des chutes chez 122 patients présentant une hyponatrémie (âge moyen de 72 ans) admis dans un service d'urgence, et la compare à 244 patients contrôles normonatrémiques. L'incidence d'admission pour chute est de 21,3 % dans le groupe hyponatrémie comparé à 5,3 % dans le

groupe contrôle (*Odd ratio* de 67). L'incidence de chutes plus élevée dans le groupe hyponatrémie ne peut pas s'expliquer par une incidence plus élevée des facteurs de risques de chutes habituels, les deux groupes étant correctement appariés⁵⁸. Dans une autre étude de population australienne, Gunathilake *et al.* démontrent qu'une diminution de la natrémie de 5 mEq/l de 135 à 130 est associée à une augmentation du risque de chute de 32 %⁶⁰.

Les mécanismes induisant cette augmentation du risque de chute chez le patient en hyponatrémie chronique modérée semblent être complexes et multiples. Les mécanismes d'adaptation cellulaire aux états hypo-osmolaires conduit à la perte d'acides aminés tels que la glutamine, un important neurotransmetteur excitateur. Cette perte de glutamate pourrait participer aux troubles neurologiques rencontrés dans cette situation⁶³. Ils pourraient également résulter d'un ralentissement de la conduction nerveuse centrale et périphérique⁶⁴.

Hyponatrémie, fractures et ostéoporose

Les fractures, principalement les fractures de hanche, représentent une cause majeure de comorbidité et de mortalité chez le sujet âgé. Environ 13,5 % des patients âgés victimes d'une fracture de hanche mourront dans les six mois et 24 % endéans l'année⁶⁵. Les facteurs de risque primaires classiquement identifiés sont l'âge avancé, le sexe féminin, l'ostéoporose, les carences en vitamine D et en calcium, les troubles posturaux et une histoire antérieure de fracture. Il existe actuellement une littérature émergente qui suggère que l'hyponatrémie chronique pourrait être un facteur de risque indépendant de fractures et d'ostéoporose.

Gankam Kengne *et al.*, dans une étude de cas contrôle, réalisée chez 513 patients âgés, admis dans un hôpital universitaire pour fracture, retrouvent une prévalence d'hyponatrémie modérée de 13 % contre 3,9 % dans le groupe contrôle⁶⁶. Dans une étude similaire, Sandhu *et al.* retrouvent une incidence d'hyponatrémie plus que doublée (9,1 % *versus* 4,1 %) dans le groupe des patients admis pour fracture comparé au groupe témoin⁶⁷. Dans une étude transversale, Kinsella *et al.* retrouvent cette même augmentation d'incidence d'hyponatrémie dans le groupe des patients avec une fracture (8,7 % contre 3,2 % dans le groupe contrôle). En analyse multivariée ajustée pour l'âge, le T-score, l'existence d'une insuffisance rénale, les facteurs de risque classiques d'ostéoporose et les traitements de l'ostéoporose, l'hyponatrémie apparaît comme un facteur de risque indépendant et significatif de fracture⁶⁸.

Dans une autre étude large de cohorte (5.208 sujets, âge moyen de 70,27 ans), cette fois prospective, la *Rotterdam Study*, Hoorn *et al.* retrouvent cette augmentation significative de l'incidence des fractures non vertébrales quel que soit le modèle statistique utilisé. Egalement dans cette étude,

l'augmentation du risque de fracture associée à l'hyponatrémie apparaît comme un facteur indépendant de la densité minérale osseuse⁶⁹.

Dans toutes ces études, l'hyponatrémie est légère (entre 131 et 133mEq/l) et asymptomatique.

Le mécanisme par lequel l'hyponatrémie légère augmente le risque de fractures demeure incertain. Comme expliqué plus haut, l'hyponatrémie légère " asymptotique " augmente le risque de chute et génère une instabilité posturale. Cette explication est insuffisante. Dans l'étude de Hoorn, en analyse multivariée, l'augmentation du risque de fracture générée par l'hyponatrémie apparaît indépendant de l'existence préalable de chute, suggérant un effet possible de l'hyponatrémie *per se* sur la qualité de l'os.

Des travaux récents de Verbalis *et al.* sur des modèles animaux suggèrent que l'hyponatrémie peut induire une ostéoporose. Les auteurs démontrent que des rats maintenus en hyponatrémie durant trois mois ont une réduction de la densité minérale osseuse de l'ordre de 30 %. L'analyse histologique montre une réduction tant de l'os cortical que trabéculaire et une augmentation de la densité d'ostéoclastes⁷⁰. La même équipe démontre sur un modèle cellulaire que l'hyponatrémie stimule l'ostéoclastogénèse, diminue la concentration de calcium cytosolique, inhibe la captation cellulaire d'acide ascorbique (qui est un régulateur négatif de l'ostéoclastogénèse), entraîne l'accumulation de radicaux libres, augmente le stress oxydatif et, par cette voie, l'activité ostéoclastique⁷¹. Verbalis *et al.* ont également étudié la contribution de l'hyponatrémie sur le développement d'ostéoporose par une analyse transversale d'une cohorte de sujets âgés non institutionnalisés (la *Third National Health and Nutrition Examination Survey*) et trouvent un *odd ratio* de 2,87 de développer une ostéoporose chez les sujets hyponatrémiques (natrémie moyenne de 132 mEq/l) par rapport aux sujet normonatrémiques⁷⁰.

CONCLUSION

L'hyponatrémie modérée asymptomatique est souvent considérée comme étant une pathologie bénigne.

Cette revue de littérature confirme que la susceptibilité de la personne âgée fragilisée de développer une hyponatrémie augmente dramatiquement avec l'âge et conduit à un excès de morbidité et de mortalité. L'hyponatrémie est associée à la survenue de syndromes gériatriques tels que les chutes, les troubles attentionnels et posturaux et entraîne une augmentation significative du risque de fractures. Elle est peut-être en outre un des acteurs du développement de l'ostéoporose.

La recherche d'une hyponatrémie dans la population âgée devrait faire l'objet d'un dépistage systématique, à l'image du dépistage des carences en vitamine D. Les causes curables et iatrogènes doivent

faire l'objet d'une recherche attentive.

Des données consistantes démontrent que la correction de l'hyponatrémie corrige notamment les troubles attentionnels et l'instabilité posturale. Il est vraisemblable que la correction de l'hyponatrémie pourrait diminuer le risque de chutes, de fracture et pourrait avoir un impact positif sur le métabolisme osseux.

Le traitement de l'hyponatrémie chronique s'avère souvent difficile. La restriction hydrique quoique parfois mal supportée, reste la première approche. L'administration d'urée à la dose de 0,25 à 0,5 g/kg de poids est actuellement bien validée dans les *guidelines* les plus récents⁷². L'usage d'antagonistes de la vasopressine, ou vaptans, aurait pu être une approche thérapeutique intéressante mais leur utilisation n'est actuellement pas recommandée par les collègues d'experts. Des études prospectives interventionnelles réalisées chez des patients âgés souffrant d'hyponatrémie chronique modérée sont hautement souhaitables afin d'évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques sur la morbidité et la survenue de syndromes gériatriques.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD : Effect of posture on blood pressure in the elderly : Br Heart J 1973 ; 35 : 527-30
- Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM : Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. J Am Geriatr Soc 1996 ; 44 : 404-8
- Miller M : Hyponatremia : Age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics 1998 ; 53 : 32-3, 37-8, 41-2 passim
- Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ : Hyponatremia in a nursing home population. J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 : 1410-3
- Hawkins RC : Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta 2003 ; 337 : 169-72
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW : Hyponatremia. A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med 1985 ; 102 : 164-8
- Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE : Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 294-302
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD : Mortality and serum sodium : do patients die from or with hyponatremia ? Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 960-5
- Chua M, Hoyle GE, Soiza RL : Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. Arch Gerontol Geriatr 2007 ; 45 : 253-8
- Hoorn EJ, Zietse R : Hyponatremia and mortality : Moving beyond associations. Am J Kidney Dis 2013 ; 62 : 139-49
- Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR *et al.* : Mild Hyponatremia Carries a Poor Prognosis in Community Subjects. Am J Med 2009 ; 122 : 679-86
- Fülöp T, Wórum I, Csongor J, Fóris G, Leővey A : Body composition in elderly people : I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects. Gerontology 1985 ; 31 : 6-14
- Norris AH, Lundy T, Shock NW : Trends in selected indices of body composition in men between the ages 30 and 80 years. Ann N Y Acad Sci 2006 ; 110 : 623-40
- Beck LH, Lavizzo-Mourey R : Geriatric Hyponatremia. Ann Intern Med 1987 ; 107 : 768-9
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW : Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 1985 ; 33 : 278-85
- Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP : Kidney function in older people : Pathology, assessment and management. Clin Chim Acta 2003 ; 334 : 25-40
- Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ *et al.* : Altered water excretion in healthy elderly men. Age Ageing 1987 ; 16 : 285-93
- Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG : Age-Associated Abnormalities of Water Homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am 2013 ; 42 : 349-70
- Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW *et al.* : The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man : The Impact of Aging. J Gerontol 1978 ; 33 : 39-47
- Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG *et al.* : Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. N Engl J Med 1984 ; 311 : 753-9
- Miller M : Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: Mechanisms, Clinical Consequences and Management. J Am Geriatr Soc 2006 ; 54 : 345-53
- Tsunoda K, Abe K, Goto T *et al.* : Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects : simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. J Clin Endocrinol Metab 1986 ; 62 : 384-9
- Musch W, Decaux G : Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. Int Urol Nephrol 2001 ; 32 : 475-93
- Liamis G, Christidis D, Alexandridis G *et al.* : Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med 2007 ; 55 : 36-44
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M : A Review of Drug-Induced Hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 144-53
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ : Diuretic-induced severe hyponatremia : A Review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993 ; 103 : 601-6
- Grossman E, Sharabi Y, Messerli FH : Thiazide-induced hyponatremia is predictable. Am J Med 2012 ; 125 : e 9 ; author reply : e11-2
- Jolobe OM : Diuretic-induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2003 ; 17 : 151
- Sharabi Y, Illan R, Kamari Y *et al.* : Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2002 ; 16 : 631-5
- Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiters R *et al.* : Thiazide-associated hyponatremia : A population-based study. Am J Kidney Dis 2013 ; 62 : 67-72

31. Verlander JW, Tran TM, Zhang L, Kaplan *et al.* : Estradiol enhances thiazide-sensitive NaCl cotransporter density in the apical plasma membrane of the distal convoluted tubule in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1661-9
32. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G : Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients : prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010 ; 40 : 574-80
33. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A *et al.* : Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia : Expert panel recommendations. *Am J Med* 2013 ; 126 (10 Suppl 1) : S1-42
34. Wang TJ, Larson MG, Levy D *et al.* : Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 254-8
35. Wallén T, Landahl S, Hedner T *et al.* : Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997 ; 242 : 307-11
36. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH : Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors : A Review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996 ; 155 : 519-27
37. Jacob S, Spinler SA : Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 1618-22
38. Romero S, Pintor L, Serra M *et al.* : Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry* 2007 ; 29 : 81-4
39. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V *et al.* : Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : Case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 71 : 503-7
40. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T : Hyponatremia - a rare but serious complication of amiodarone : A Case Report and Review of the literature. *Case Rep Nephrol Urol* 2013 ; 3 : 46-50
41. Shah S, Bhatnagar J : Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) Induced With Amiodarone. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 61 : B88
42. Shavit E, Sherer Y : Hyponatremia Induced by Amiodarone Therapy. *Isr Med Assoc J* 2007 ; 9 : 564-5
43. Wolfson B, Manning R, Davis L : Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin mRNA in neurones after adrenalectomy. *Nature* 1985 ; 315 : 59-61
44. Diederich S, Franzen N, Bahr V, Oelkers W : Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency : Report on 28 cases. *Eur J Endocrinol.* 2003 ; 148 : 609-17
45. Oelkers W : Hyponatremia and Inappropriate Secretion of Vasopressin (Antidiuretic Hormone) in Patients with Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 492-6
46. Hanna FW, Scanlon MF : Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997 ; 350 : 755-6
47. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD : Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 ; 36 : 595-615
48. Berl T : Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1076-8
49. Pepersack T : Minimum geriatric screening tools to detect common geriatric problems. *J Nutr Health Aging* 2008 ; 12 : 348-52
50. Rudnay M : Prevalence of hyponatremia in patients on department of internal medicine. *Vnitr Lek* 2013 ; 59 : 876-9
51. Janicic N, Verbalis JG : Evaluation and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003 ; 32 : 459-81
52. Albert NM, Chase S : Management of hyponatremia in heart failure : role of tolvaptan. *J Cardiovasc Nurs* 2013 ; 28 : 176-86
53. Hoorn EJ, Zietse R : Hyponatremia and mortality : Moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 139-49
54. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F : Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000 ; 32 : 605-10
55. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M *et al.* : Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2099-112
56. Kumar S, Berl T : Sodium. *Lancet* 1998 ; 352 : 220-8
57. Gullans SR, Verbalis JG : Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. *Annu Rev Med* 1993 ; 44 : 289-301
58. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G : Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006 ; 119 : 71.e1-8
59. Decaux G : Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic ? *Am J Med* 2006 ; 119 (7 Suppl 1) : S79-82
60. Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M *et al.* : Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2013 ; 61 : 1838-9
61. Tinetti ME, Williams CS : Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1279-84
62. Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB : Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 255-61
63. Lipton SA, Rosenberg PA : Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 613-22
64. Arányi Z, Kovács T, Szirmai I, Vastagh I : Reversible nerve conduction slowing in hyponatremia. *J Neurol* 2004 ; 251 : 1532-3
65. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ *et al.* : Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture : risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001 ; 285 : 2736-42
66. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G : Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008 ; 101 : 583-8
67. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF : Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009 ; 41 : 733-7
68. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MGM, Eustace JA : Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 275-80
69. Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JBJ *et al.* : Mild hyponatremia as a risk factor for fractures : The rotterdam study. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1822-8
70. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y *et al.* : Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 554-63

71. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG : Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 10864-75
72. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B *et al.* : Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 170 : G1-47

Correspondance et tirés à part :

P. HANOTIER
C.H.U. Tivoli
Service de Gériatrie
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière
E-mail : pierre.hanotier@gmail.com

Travail reçu le 7 juin 2014 ; accepté dans sa version définitive le 21 août 2014.