

Quelle place pour l'urée dans le traitement d'une hyponatrémie

What is the role of urea in the treatment of hyponatremia

RENNEBOOG B.^{1,2}, SOUPART A.^{1,2}, GANGAM-KENGNE F.^{1,3} et DECAUX G.^{1,3}

¹Unité de Recherche du Métabolisme hydrominéral, Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Département de Médecine interne, Hôpitaux Iris Sud, Bruxelles

³Département de Médecine interne, EpiCURA, Ath

RÉSUMÉ

L'hyponatrémie hypotonique est le trouble ionique le plus fréquent. Les symptômes ne sont souvent pas notés par le patient, les proches ou le médecin traitant. L'association d'une hyponatrémie avec des chutes, des fractures, une ostéoporose, des troubles cognitifs et une mortalité accrue est bien établie. Des données récentes montrent le bénéfice de son traitement particulièrement dans la population gériatrique. Le traitement des hyponatrémies de déplétion, où la perte en électrolytes est proportionnellement plus importante que la perte d'eau, consiste avant tout à corriger la déplétion en solutés ; dans les hyponatrémies euvolémiques, la rétention excessive d'eau est le facteur majeur responsable de l'hyponatrémie. Dans les hyponatrémies hypervolémiques, il y a une rétention d'eau et de NaCl. Augmenter la perte d'eau en négativant le bilan hydrique par la restriction hydrique et/ou en augmentant la diurèse chez les patients présentant une hyponatrémie euvolémique ou hypervolémique, représente le principe thérapeutique de base.

Cet article se focalise sur le traitement des hyponatrémies par l'urée. L'urée est utilisée en soins intensifs (pour diminuer l'hypertension intracrânienne induite par une hyponatrémie), elle est aussi utilisée dans le traitement du glaucome et de la maladie de Ménière. Les principes thérapeutiques de l'utilisation de l'urée (diurèse osmotique pauvre en sel dans le SIADH) sont discutés et comparés à d'autres traitements tels que les diurétiques de l'anse ascendante ou les antagonistes de l'ADH (les Vaptans). L'effet protecteur de l'urée contre une complication sévère du traitement d'une hyponatrémie sévère (<115-120 mEq/l) (le syndrome de démyélinisation osmotique) est rappelé.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 117-126

Doi : 10.30637/2022.21-064

ABSTRACT

Hypotonic hyponatremia is the most frequent electrolyte disorder. Most patients are asymptomatic. Hyponatremia is particularly frequent in the elderly partly due to numerous comorbidities and different medications intake in these patients. Hyponatremia is associated with attention deficit, gait disturbances, falls, bone fractures, osteoporosis, and excess mortality. Recent data have shown the benefit to treat hyponatremia particularly in the elderly. Depletional hyponatremia must be treated by solute repletion. In euvolemic hyponatremia (also called syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone or SIADH) water retention is the main factor in the development of hyponatremia (solute losses is usually a minor factor). In hypervolemic hyponatremia (cardiac failure, cirrhosis, nephrosis), salt and water retention are the rules. Water restrictions are always part of the treatment in euvolemic and hypervolemic patients with hyponatremia.

This article is mainly focusing on the place of urea therapy. Urea was used in the past to treat different sicknesses like gastric ulcer, glaucoma, and Meniere disease. The main mechanisms of urea therapy in SIADH will be discussed (osmotic diuresis low in salt) and compared with high ceiling diuretics and V2 antagonists (the Vaptans). The protective effect of urea treatment against the osmotic demyelination syndrome in patients with severe hyponatremia (SNA <115-120 mEq/l) will be also recalled.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 117-126

Doi : 10.30637/2022.21-064

Key words : urea, hyponatremia, SIADH, natriuria, urine osmolality

INTRODUCTION

L'urée urinaire représente le soluté azoté le plus important de nos urines, soit environ la moitié des solutés éliminés dans nos urines de 24 heures. L'urée est synthétisée par le foie (« cycle de l'urée ») et correspond au catabolisme des acides aminés alimentaires en excès de nos besoins. Les acides aminés étant avant tout utilisés pour la synthèse de nos protéines, l'urée est très soluble dans l'eau et particulièrement peu toxique (DL_{50} est de 15 g/kg chez le rat).

L'urée a été utilisée dans le passé pour traiter les ulcères gastriques (même pendant les hémorragies), souvent pendant des années^{1,2}. L'urée orale a été utilisée dans diverses affections : la prévention des crises drépanocytaires³, le traitement des hématuries drépanocytaires⁴, les métastases hépatiques (où elle est inefficace)⁵, l'insuffisance cardiaque^{6,7} et surtout dans le traitement de l'hypertension intracrânienne⁸⁻¹⁰, du glaucome⁸ et de la maladie de Menière¹¹. Dans ces trois dernières indications, elle est toujours utilisée dans de nombreux centres. Nous avons proposé d'utiliser l'urée dans le traitement des hyponatrémies euvolémiques (et dans une moindre mesure hypervolémiques, surtout dans l'insuffisance cardiaque). Nous discuterons de sa place dans l'hyponatrémie symptomatique et asymptomatique.

UREE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPONATREMIE SYMPTOMATIQUE

La figure 1 rappelle l'effet d'une variation aiguë d'un litre d'eau ou d'une variation du pool sodé ou potassique sur la natrémie en fonction de l'âge et du sexe. Une hyponatrémie qui se développe en moins de 48 heures est souvent symptomatique ($SNa < 125$ mEq/l) et traduit la présence d'une hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, troubles de la conscience, crise d'épilepsie, ...) avec risque de décès par engagement cérébral (arrêt respiratoire, hypoxie par œdème pulmonaire non cardiogénique, ...) (tableau 1). Ces patients représentent une urgence médicale.

Figure 1

Effet d'une variation aiguë des liquides totaux (ET) et du pool de sodium et de potassium sur la variation de la natrémie (SNa).



♀ 80 ans - Poids 60 kg, ET \pm 25 L, SNa 140 mEq/L

Δ ET 1 L \rightarrow Δ SNa: 4 % (ou 5,6 mEq/L)

Rétention ou perte de 25 mEq de Na^+ ou de K^+ modifiera le SNa de 1 mEq/l



♂ 52 ans - Poids 66 kg, ET \pm 33 L, SNa 140 mEq/L

Δ ET 1 L \rightarrow Δ SNa: 3 % (ou 4,2 mEq/L)

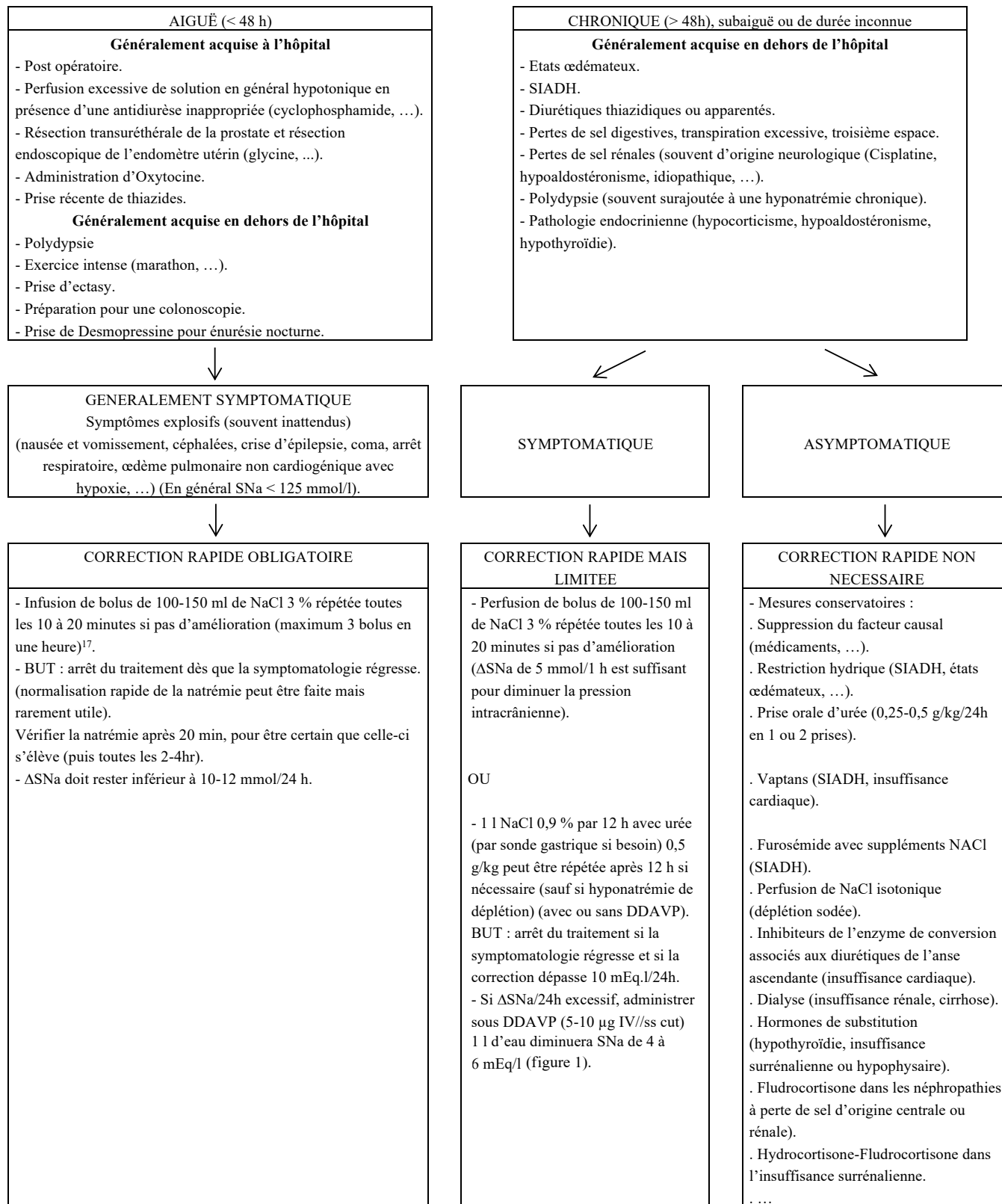
Rétention ou perte de 33 mEq de Na^+ ou de K^+ modifiera le SNa de 1 mEq/l

Contrairement au mannitol, largement utilisé dans les unités de soins intensifs, l'urée diffuse rapidement dans l'espace intracellulaire (en moins d'une heure, excepté au niveau du cerveau). Avec l'urée, il n'y a pas de risque d'expansion brutale de l'espace vasculaire (avec risque de décompensation cardiaque) ni de diminution transitoire de la natrémie (hyponatrémie par translocation) comme avec le mannitol. Du fait que l'urée diffuse dix fois moins vite au niveau du cerveau que dans les autres tissus (on peut observer un gradient d'urée pendant 4 à 10 heures)¹², on l'utilise aussi dans le traitement de l'hypertension intracrânienne, du glaucome et de la maladie de Menière.

L'urée peut être donnée à dose élevée sur de longues périodes sans toxicité, ce qui n'est pas le cas du mannitol. Chez des patients présentant une fonction rénale au départ normale, l'administration de mannitol induit une insuffisance rénale aiguë pour une dose moyenne de 626 ± 270 g sur 2 à 5 jours¹³ (ce qui représente une dose de 209 ± 90 g d'urée). Des doses quotidiennes d'urée de 30 à 90 g par jour sont fréquentes aux soins intensifs¹⁴ (figure 2), en raison des apports hydriques souvent élevés, sans que cela n'induisse de toxicité. Aux soins intensifs, l'urée est particulièrement utilisée, les pathologies neurologiques se compliquant fréquemment d'hyponatrémie. L'urée y est en général donnée par sonde gastrique ou dans les gavages. Certains centres utilisent la voie intraveineuse¹⁵. L'administration d'urée à la dose de 0,5 g/kg par sonde gastrique entraîne une élévation de l'urée plasmatique de 15 mmol en moins d'une heure, pendant quelques heures, permettant de diminuer significativement la présence éventuelle d'une hypertension intracrânienne.

Le contexte de survenue d'une hyponatrémie aide à savoir si elle doit être considérée comme aiguë (tableau 1). Les cellules ont développé de nombreux mécanismes pour contrebalancer les effets d'une hypotonicité sur leur volume, visant à rétablir rapidement le volume initial de la cellule dont l'hypotonicité du milieu extracellulaire avait entraîné l'expansion. Les mécanismes principaux consistent en l'extrusion de solutés intracellulaires (avant tout potassium et solutés organiques), la baisse intracellulaire de ces solutés permettant la sortie d'eau et le rétablissement du volume cellulaire initial (l'osmolalité intracellulaire devant être égale à l'extracellulaire). Au niveau du cerveau, la présence de la boîte crânienne entraîne une élévation rapide de la pression intracrânienne (responsable de la sémiologie). On estime qu'en 24 à 48 heures, la pression intracrânienne se sera normalisée et qu'une correction rapide de l'hypotonicité à ce moment-là comporte le risque d'induire des lésions de démyélinisation. Nous ne développerons pas ici les mécanismes de l'adaptation du cerveau à l'hypotonicité¹⁶.

Actuellement, les « Guidelines » estiment qu'une hyponatrémie symptomatique doit être traitée par du NaCl hypertonique par voie intraveineuse (voir tableau 1), particulièrement s'il y a des crises d'épilepsie ; une étude comparative entre urée et NaCl hypertonique n'est pas réalisée¹⁷. Dans l'hyponatrémie lors d'exercices physiques intenses et prolongés, on a récem-

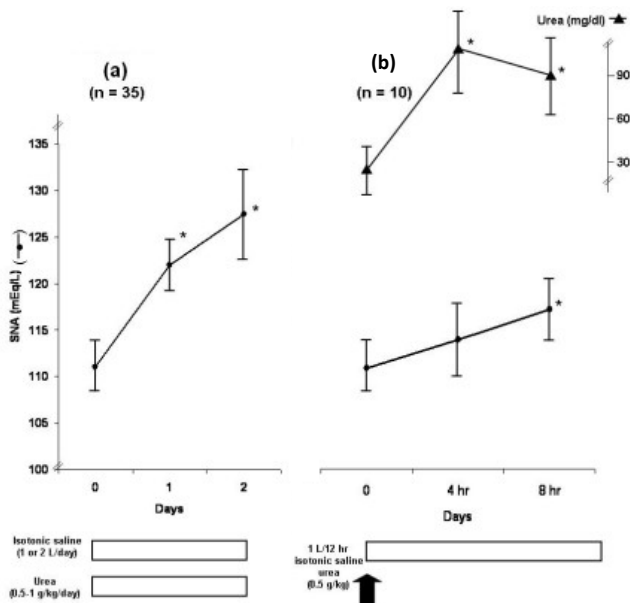


Recommandations générales :

- Déplétion sodée est traitée par du sérum physiologique (2-3 l/24hr)
- Correction rapide initialement si symptômes sévères
- Correction maximale du SNa < 10 mEq/l/24hr et < 8 mEq/l/24hr si présence de facteurs de risque de myélinolyse (hypokaliémie, malnutrition, éthyilisme, maladies hépatiques, brûlures, hypocorticisme) – Arrêt du traitement une fois la natrémie à 130 mmol/l
- Normaliser le potassium avant ou en même temps que la natrémie
- SNa doit être mesuré chaque 4 à 6 h en cas d'hyponatrémie sévère (< 115 mEq/l). Administration de DDAVP (Minirin) si correction trop rapide

Figure 2

(a) Evolution de SNa chez 35 patients présentant une hyponatrémie sévère (≤ 115 mEq/l) traitée par une solution isotonique et de l'urée aux soins intensifs ;
 (b) Evolution chaque 4 heures de SNa et de l'urée sérique chez 10 patients présentant une hyponatrémie sévère symptomatique traités par une perfusion d'1 l de solution saline isotonique en 12 heures et 0,5 g/kg d'urée (administré en général par sonde gastrique en une minute)¹⁴.



ment montré que la prise de NaCl hypertonique oralement était même plus efficace qu'en intraveineux ; ceci résulte sans doute de l'absence d'expansion du volume plasmatique par la prise orale¹⁸. Les vaptans n'ont pas leur place dans le traitement des hyponatrémies sévères symptomatiques, avant tout parce qu'ils n'augmentent pas assez vite la diurèse (début d'élévation pas avant 1 à 2 heures)¹⁹. La figure 2 montre un exemple de l'utilisation de l'urée aux soins intensifs¹⁴. L'administration d'urée en intraveineux¹⁵ n'est plus guère utilisée vu les risques de phlébites s'il y a extravasation, d'autant que la forme orale permet une élévation plus rapide de l'osmolalité sanguine. L'urée à forte dose (en général plus de 60 g/24 heures) se complique parfois de diarrhée osmotique (la division de la dose permet d'éviter cette complication (4 x 15 g/24 heures par exemple)).

L'UREE DANS LE TRAITEMENT D'UNE HYPONATREMIE CHRONIQUE ASYMPTOMATIQUE SUR SIADH

Les symptômes d'une hyponatrémie chronique ne sont souvent pas remarqués par le patient et le médecin traitant. Une hyponatrémie qui se développe lentement (> 2 jours) reste souvent asymptomatique à première vue. Malgré tout, le médecin prescrira toujours une restriction hydrique afin d'éviter une aggravation de l'hyponatrémie. Lorsque la restriction hydrique ne normalise pas la natrémie, le clinicien accepte souvent la persistance de l'hyponatrémie si celle-ci reste stable (particulièrement si SNa > 125 mEq/l), comme par

exemple les hyponatrémies liées à des médicaments (carbamazépine, oxycarbamazépine, valproate, SSRI [Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine], neuroleptique, ...), à une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) idiopathique ou lié à un cancer. Une étude sur 16 patients présentant une hyponatrémie modérée (SNa 128 ± 3 mEq/l et âgés de 63 ± 15 ans) a montré que sur des tests attentionnels, visuels ou auditifs, on observait une différence moyenne de 63 msec par rapport aux patients en normonatrémie²⁰. Chez des volontaires ayant une éthanolémie de $0,6 \pm 0,2$ g/l, les différences dans les mêmes tests n'étaient que de 25 msec²⁰. On a également établi, lors d'une marche en tandem de trois pas sur une plateforme sensible à la pression, que l'évolution du centre de gravité se déplaçait sur une plus grande distance en hyponatrémie (SNa 128 ± 3 mEq/l, distance parcourue de 1,3 m alors qu'en normonatrémie la distance parcourue est de 1 m !). La prise d'alcool ($0,55$ g/kg) chez des volontaires du même âge a modifié l'évolution du centre de gravité mais de façon nettement moindre (1 m et 1,1 m après prise d'alcool)²⁰. On a également confirmé que ces tests attentionnels et de marche en tandem étaient beaucoup plus perturbés chez des patients plus âgés (> 65 ans)²¹.

De nombreux articles ont établi que l'hyponatrémie est associée à des chutes et des fractures^{22,23}. Il n'y a pas d'étude prospective montrant que le traitement d'une hyponatrémie diminue la morbidité et l'excès de mortalité, quelle que soit la pathologie associée. On considère en général que la présence de cette hyponatrémie reflète la gravité de l'affection sous-jacente. Certaines études rétrospectives suggèrent toutefois que le traitement diminuerait la mortalité²⁴. De nombreuses études ont montré que la présence d'une hyponatrémie est associée à une ostéoporose et favorise aussi les fractures liées aux chutes²³. Les patients âgés de plus de 65 ans ayant une natrémie moyenne de 131 ± 3 mEq/l ont un risque quatre fois plus élevé d'avoir une fracture. La même étude signale que 9,2 % des fractures prises en charge dans un hôpital sont associées à une hyponatrémie (dont la moitié sont des fractures fémorales ou de hanches)²². Les médecins doivent être conscients des enjeux sociaux de la présence d'une hyponatrémie non traitée, particulièrement chez les patients plus âgés. Une observation récente rapporte qu'une élévation de > 5 mEq/l de la natrémie dans une population gériatrique qui avait une natrémie moyenne de 127 mEq/l s'accompagne d'une augmentation du MMSE de 1,8 et de l'activité journalière (ADL : $14,3$)²⁵.

Nous discuterons plus avant du traitement de la forme la plus fréquente d'hyponatrémie, due à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou SIADH. Les critères diagnostiques ne seront pas discutés ici (tableau 2). Nous analyserons la restriction hydrique, les perfusions de NaCl isotonique, les antagonistes des récepteurs V_2 , les traitements à base d'urée et les diurétiques de l'anse ascendante (figure 3) et de l'empaglifozin. La déméclocycline et le lithium ne sont plus recommandés¹⁷.

Figure 3

Evolution de la diurèse, de la natriurèse et de l'osmolalité urinaire suite à un traitement par urée, par furosémide ou par satavaptan lors du traitement d'une hyponatrémie liée à un SIADH.

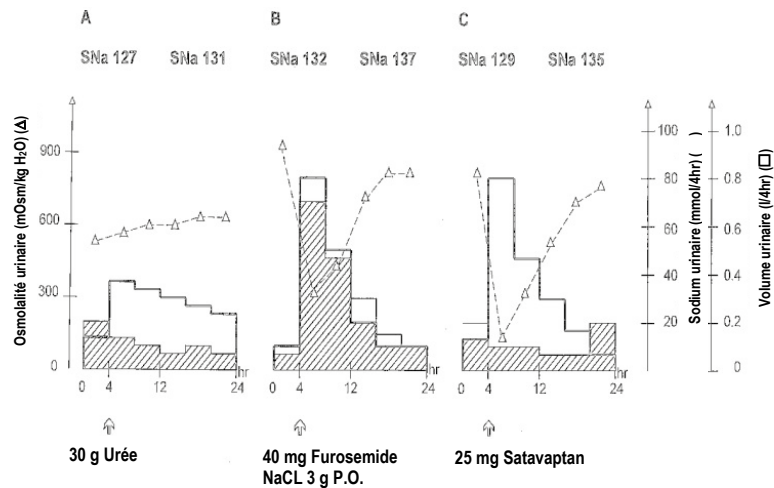


Tableau 2

Tableau clinique et biologique permettant en général de différencier une sécrétion appropriée ou inappropriée d'hormone antidiurétique chez des patients présentant une hyposmolalité.

	Diurèse appropriée		Diurèse inappropriée
	Hypervolémique (↑↑VEC ^a ; ↓VSAE ^b)	Hypovolémique (↓VEC; ↓VSAE)	Euvolémique (↑VEC; ↑VSAE)
Contexte	Insuffisance cardiaque chronique, cirrhose, syndrome néphrotique	Perte extrarénale (digestive, brûlure, transpiration, 3ème espace, ...) Perte rénale (Addison, diurétiques, bicarbonaturie, néphropathies à perte de sel primaire ou d'origine centrale, ...)	Médicaments (ex. carbamazépine, SSRI, ...) Maladies neurologiques (ex. encéphalites, accidents vasculaires, sclérose en plaque, ...) Maladies pulmonaires (ex. tuberculoses, pneumonie, ...) Cancer (ex. cancer pulmonaire à petites cellules, ...) Endocrinien (ex. hypothyroïdie, insuffisance hypophysaire, ...)
Tension artérielle	Basse	Basse	Normal
Oedème	+	-	-
Plasma			
ADH	↑	↑	↑ (↓ ^l)
Na	↓	↓	↓
Urée	NL ^c -↑	NL-↑	NL-↓
Acide urique	NL-↑	NL-↑	NL-↓ (le plus souvent < 4 mg/dl)
Trou anionique	NL-↑	NL-↑	NL-↓
Urine			
Osmolalité	↑	↑	↑
Na (mEq/l)	< 30	< 30 ^h	> 30 ^k
FE.Na ^d (%)	< 0.5	< 0.5	> 0.5 ^k
FE.K ^e (%)	< 15 %	< 15 %	< 15 %
FE.urée ^f (%)	↓-NL (< 50)	↓-NL (< 50)	NL-↑
FE.acide urique ^g (%)	↓-NL (< 12 %)	↓-NL (< 12 ⁱ)	> 12
Test de perfusion 2 l de NaCl 0.9 %/24hrs		SNa augmente généralement (ΔFE.Na t24hr-t0 < 0.5 %), diurèse aqueuse	SNa diminue si Uosm > 530 mOsm/kg/H ₂ O Excrétion sodée rapide (ΔFE.Na t24hr-t0 > 0.5 %)

^aVEC : volume extracellulaire ; ^bVSAE : volume sanguin artériel efficace ; ^cNL : Normal ; ^dFE.Na : fraction d'excrétion du sodium ; ^eFE.K : fraction d'excrétion du potassium (une valeur au-dessus de 18 % reflète en général la présence d'une hyponatrémie aiguë s'il n'y a pas de prise de diurétiques (62) ou de néphropathies à pertes de sel (63)) ; ^fFE.urée : fraction d'excrétion de l'urée ; ^gFE.acide urique : fraction d'excrétion de l'acide urique (<16 % chez les personnes âgées) ; ^hSauf si la déplétion sodée est d'origine rénale ; ⁱLa clearance d'acide urique peut être augmentée dans les néphropathies à perte de sel d'origine centrale ou dans les cirrhoses du foie (64) ; ^lL'ADH est basse dans le NSIAD ou le SIADH de type D ; ^kSi la prise de sel est normale.

Restriction hydrique

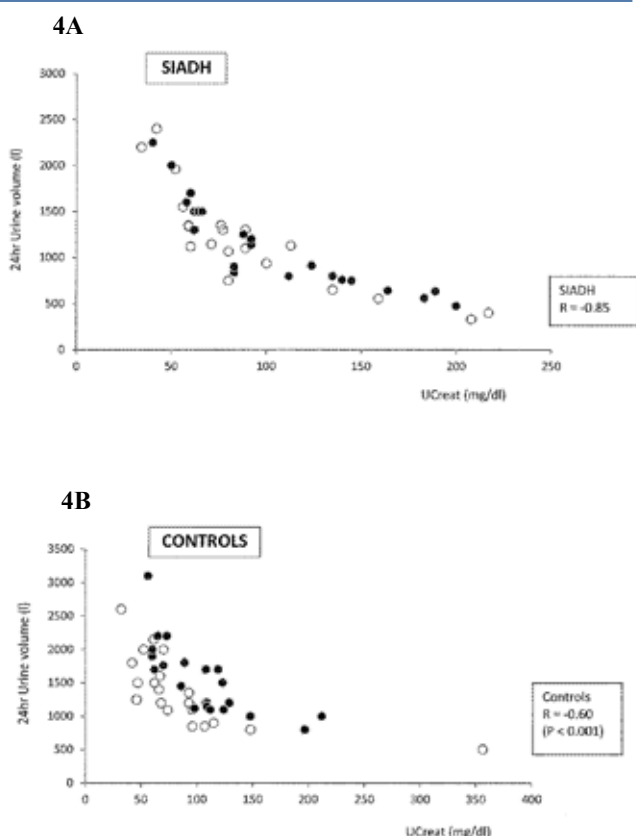
C'est le premier traitement dans toute hyponatrémie quelle que soit son origine (avant tout euvolémique ou hypervolémique). La plupart des SIADH sont transitoires et la restriction hydrique (< 1 l/24 hr) est en général respectée par le patient si elle ne dure que quelques jours. Souvent, les SIADH sont liés à des médicaments qu'il n'est pas toujours facile de remplacer.

On estime que le volume d'urine reflète le volume de boissons prises par le patient (augmenté ou non de 300 ml)²⁶. Connaître le volume urinaire de 24 heures est la mesure la plus simple pour estimer la quantité de liquide prise par le patient et la mesure de l'osmolalité urinaire donne la charge osmotique éliminée sur 24 heures (Uosm x Vol Ur). Les patients présentant une osmolalité urinaire inférieure à 400 mOsm/kg H₂O peuvent souvent être traités par une restriction hy-

drique modérée ($< 1,5$ l/24 h)²⁷ pour peu que la charge osmotique urinaire soit normale (> 500 - 600 mmoles/24 h)^{28,29}. Les patients ayant une charge osmotique urinaire basse (< 400 - 500 mmoles/24 h) peuvent être traités en augmentant la charge osmotique urinaire par une petite dose d'urée (15 g = 250 mmoles ; voir plus loin)^{29,30}. Les patients ayant une relative polydypsie (> 3 l/24 h) sont également faciles à traiter par une restriction modérée (< 2 l/24 h). Lorsqu'une hyponatrémie est stable (variation ≤ 1 à 3 mEq/l espacé de quelques jours), on peut obtenir beaucoup de renseignements sur le volume d'urine de 24 heures et la charge osmotique urinaire éliminée quotidiennement par la simple mesure de la créatinine sur un échantillon urinaire³⁰. Nous avons montré que lorsqu'une hyponatrémie secondaire à un SIADH est présente depuis plus d'un mois et qu'elle est stable, le sujet (homme ou femme) a en moyenne une excrétion de créatinine autour de 1 gr/24h, reflétant le développement d'une sarcopénie³⁰. On peut facilement apprécier le volume urinaire (figure 4) (et donc les fluides pris) et la charge osmotique urinaire excrétée par gramme de créatinine (Uosmolalité/Ucréatinine). Si l'hyponatrémie n'est présente que depuis peu de temps, il vaut mieux utiliser la formule : volume d'urine = $1440 \times \text{eFGR}$ (en ml/min) $\times \text{Pcréatinine/Ucréatinine}$ ²⁸.

Figure 4

Corrélation hautement significative entre la concentration urinaire de créatinine (mg/dl) et le volume urinaire de 24 heures chez 44 patients présentant un SIADH chronique (> 1 mois). Ces patients pour être inclus devaient avoir une osmolalité urinaire plus élevée que celle du sang et de faible variation de leur natrémie (< 1 - 3 mEq/l/24hr) ; chez les sujets témoins (présentant aussi une osmolalité urinaire plus élevée que celle du sang), la corrélation est moins significative (figure 4B) (○ ♀ ; ● ♂)³⁰.



Prenons l'exemple d'un patient présentant un SIADH chronique (> 1 mois) sur carbamazépine avec une natrémie de 128 mEq/l, une osmolalité urinaire de 500 mOsm/kg H₂O et une concentration urinaire de créatinine de 100 mg/dl. Ceci implique une diurèse autour de 1 l par 24 heures (figure 4) et une excrétion quotidienne de 500 mmoles. Le patient doit suivre une restriction hydrique sévère, inférieure à 500 ml par jour pour normaliser sa natrémie. Ceci est difficile à respecter sur le long terme. Si le patient prend un supplément de 15 g d'urée (Fagron – France (Thiais)) diluée dans de l'eau ou dans 50 ml de jus d'orange, correspondant à 250 mmoles (éliminés en moins de 24 heures dans les urines), la diurèse va augmenter d'un demi-litre ($500 + 250/500 = 1,5$). Si le patient garde les mêmes habitudes de boissons d'un litre par jour, la natrémie va augmenter de 2 à 3 mEq/l par jour. Une fois la natrémie normalisée, la sécrétion d'ADH doit augmenter (ce qui élèvera l'osmolalité urinaire) afin d'éviter la déshydratation. Supposons que le même patient a une créatinine urinaire non pas de 100 mg/dl mais de 50 mg/dl (figure 4) et la même osmolalité urinaire de 500 mOsm/kg H₂O, le volume urinaire quotidien peut être estimé à 2 l² (par gramme de créatinine) et l'excrétion urinaire de solutés sera élevée à 1.000 mmoles par jour. Ce patient, s'il continue de manger de la même façon (produisant plus ou moins la même charge en solutés devant être éliminée dans les urines), peut facilement normaliser sa natrémie en diminuant ses boissons à 1,5 l/24 h. La diurèse restera de 2 l par jour, la natrémie va augmenter de 2-3 mEq/l par jour et lorsque la natrémie sera normalisée, il doit augmenter sa sécrétion d'ADH pour éviter la déshydratation (ce qui se traduira par une augmentation de l'osmolalité urinaire).

Environ 20-30 % des patients présentant un SIADH chronique peuvent être traités par une restriction hydrique modérée ($< 1,5$ l/24 h). Ces patients ont en général une osmolalité urinaire inférieure à 400 mOsm/kg H₂O (25).

Perfusion de sérum physiologique dans le SIADH (NaCl 0,9 %)

Les perfusions à base de sérum physiologique représentent le traitement des hyponatrémies de déplétion. En général avec 2 à 3 l par jour, suite à l'expansion du volume vasculaire, la sécrétion d'ADH est inhibée et la diurèse augmente. Cette augmentation de l'excrétion d'eau libre entraîne une remontée de la natrémie. Dans une étude prospective de 110 patients consécutifs (avec un SNa entre 115 et 130 mEq/l) arrivant à la garde d'un hôpital bruxellois et ne présentant pas d'œdème, le traitement par 2 l de solution saline isotonique a été étudié. On considère en général qu'une augmentation de la natrémie de 5 mEq/l en 24 heures suite à une perfusion de NaCl 0,9 % reflète la présence d'une hyponatrémie de déplétion. En fait, deux-tiers des patients ont normalisé leur natrémie³¹. Ces patients avaient une hyponatrémie secondaire à une déplétion en électrolytes (perte digestive, ...), une potomanie (> 3 - 4 l/24 h), la prise de diurétique (malgré pour certain une urémie et une uricémie basses)³², des déplétions sodées sura-

joutées à un SIADH, des néphropathies à perte de sel (le plus souvent transitoires) et des SIADH dont l'osmolalité urinaire initiale était de 300 mOsm/kg³³. Une aggravation de l'hyponatrémie sous perfusion de sérum physiologique s'observe chez des patients ayant un SIADH et une osmolalité urinaire plus grande que 500 mOsm/kg H₂O³¹⁻³³. Une fois la perfusion de NaCl 0,9 % terminée, les patients ayant une osmolalité urinaire entre 300 et 500 mOsm/kg H₂O redévelopperont une hyponatrémie s'ils ne suivent pas de restriction hydrique, alors qu'une hyponatrémie de déplétion corrigée permet des apports hydriques normaux.

Une augmentation de la natrémie après une perfusion de sérum physiologique ne signifie pas toujours que l'hyponatrémie était due à une déplétion sodée. Le diagnostic de SIADH implique en général que la concentration urinaire en sodium soit > 30 mEq/l¹⁷, toutefois la concentration urinaire peut varier d'heure en heure (avec quelque fois des valeurs < 30 mEq/l) alors que l'osmolalité urinaire se modifie peu³⁴.

Les diurétiques de l'anse ascendante

Les diurétiques de l'anse ascendante sont utilisés dans les hyponatrémies euvolémiqes (SIADH) et dans le traitement des hyponatrémies hypervolémiqes. Le furosémide induit une diurèse transitoire riche en sel avec une osmolalité urinaire autour de 300 mOsm/kg H₂O (figure 3). Si on compense la perte en sel induite par le diurétique, la perte en eau n'étant pas compensée, on a une ascension de la natrémie. Le traitement par furosémide se complique souvent d'hypokaliémie, qui se corrige facilement par un supplément oral de KCl ou par l'addition d'un diurétique d'épargne potassique (triamtérène ou amiloride). La plupart des patients peuvent être traités par 20 à 40 mg de furosémide, associé à un supplément de 3 g de NaCl et 50 mg de triamtérène^{35,36}. Au début du traitement, une restriction hydrique de moins d'un litre par jour permet une normalisation plus rapide de la natrémie. Si la diurèse ne s'élève pas assez (plus de 60 % en 8 heures du volume urinaire de 24 heures) après la prise de furosémide, on peut doubler la dose du diurétique³⁶. Des suppléments de NaCl peuvent être arrêtés si le patient a spontanément des apports suffisants (± 150 mmoles/24 h). Ce traitement doit être initié en milieu hospitalier et est particulièrement efficace si l'osmolalité urinaire est très élevée (> 800-900 mOsm/kg), associée à une haute filtration glomérulaire. Ces patients répondent aussi aux vaptans. Des doses élevées d'urée sont souvent nécessaires (30 à 60 g/jour). Ce profil de patient est en fait peu fréquent (nous l'utilisons rarement en dehors de l'hôpital).

Le traitement à l'urée

La prise d'urée augmente la charge osmotique devant être éliminée par le rein, ce qui entraîne une élévation de la diurèse lorsque l'osmolalité urinaire est fixée³⁷.

En début de traitement, la normalisation de la natrémie est due à la fois à l'effet antinatriurétique de l'urée et à la diurèse osmotique. De petites doses d'urée (0,1 g/kg), qui n'élèvent pas la diurèse, s'accompagnent d'une diminution de l'excrétion sodée et potas-

sique^{38,39}. Au début du traitement à l'urée, une restriction hydrique est en général nécessaire afin d'obtenir un bilan hydrique négatif. Une perte de poids de 1 à 3 kg est en général observée pour normaliser la natrémie. Si une restriction hydrique en début de traitement n'est pas possible, une dose élevée d'urée sera nécessaire (par exemple 2 à 3 x 30 g/jour).

Si la charge osmotique urinaire est par exemple de 700 mmoles/24 h (osmolalité urinaire multipliée par le volume de 24 heures) chez un patient ayant une osmolalité urinaire fixée à 800 mOsm/kg H₂O, la prise de 30 g d'urée (ou 2 x 15 g/24 h) fait que la charge osmolaire des urines est de 1.200 mmoles et la diurèse de 1.500 ml/24 h. Cette prise d'urée permet une prise de liquide de 1.500 à 1.800 ml/24 h (les premiers jours, on restreint les liquides à moins d'un litre par 24 heures). En général, l'urée cristalline est diluée dans 50 ml d'eau ou le plus souvent dans un jus d'orange et prise après le repas (beaucoup de patients la prennent toutefois à jeun). La solution est prise immédiatement après sa constitution pour éviter un goût ammoniacal. L'urée cristalline est conservée dans un endroit froid et non humide (frigo). L'urée médicinale est un traitement particulièrement bon marché comme traitement de fond (par exemple la société FRAGON (THIAIS) vend 1 kg d'urée médicinale au prix de 40,61 €). Pour les patients ne tolérant pas l'urée normale (± 10-15 %), nous prescrivons une solution effervescente prescrite dans le passé pour traiter les ulcères gastriques (voir tableau 3)². En Europe et aux USA, il existe maintenant

Tableau 3

Formule d'un sachet d'urée bon goût (champagne bruxellois).

Urée	10 ou 15 g
NaHCO ₃	2 g
Acide citrique	1,5 g
Sucrose	200 mg

des formes commerciales dont on a changé le goût.

L'urée peut être utilisée pendant des années sans toxicité, elle se complique rarement d'une hypernatrémie sauf si les apports hydriques sont insuffisants. Ceci s'observe aussi avec les vaptans. Chez les adultes en malnutrition et ayant des apports protéiques insuffisants, on a montré que l'urée peut améliorer la balance azotée^{40,41}. La famille des transporteurs d'urée (UT-B) sont importants dans le fonctionnement cellulaire et la balance azotée⁴¹. Les UTs jouent un rôle clé dans les mécanismes de concentration des urines et dans les processus de rétention azotée au niveau de l'intestin. UT-B est au niveau du tube digestif, le transporteur principal impliqué dans le processus de rétention azotée⁴². L'urée est aussi utilisée dans les SIADH associés aux cancers⁴³ et chez les patients souffrant de forme néphrogénique d'antidiurèse où les vaptans n'aug-

mentent pas la diurèse⁴⁴.

L'urée a également été utilisée dans l'hyponatrémie associée à la cirrhose, ajoutée aux diurétiques (furosémide + spironolactone) pendant quelques jours (3 à 5 jours) ; tous ces patients avaient une fonction rénale normale et une urée sanguine normale (< 40 mg/dl). La moitié des patients ont élevé leur taux d'ammoniaque sanguin sans développer de symptôme d'encéphalopathie ammoniacale⁴⁵⁻⁴⁷. Les taux sanguins d'urée se sont normalisés en deux à trois jours après l'arrêt de l'urée. Il faut noter que la natriurie s'élève avec le traitement (à la différence de ce qui est observé dans le SIADH) et reflète l'augmentation de la charge filtrée suite à l'élévation de la natrémie chez des patients dont la réabsorption tubulaire distale est inhibée par les diurétiques^{45,46}. Par le passé, le mannitol oral (200 g) et le lactulose étaient aussi utilisés pour mobiliser l'ascite^{48,49}. Les vaptans ne sont pas conseillés dans la cirrhose (cf. hépatotoxicité), sauf éventuellement avant une greffe hépatique.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'urée a été utilisée dans le passé à doses élevées pendant de longues périodes^{6,7}. Malheureusement, la natrémie ne se mesurait pas à cette époque (1931) même s'il est probable que ces patients avaient une hyponatrémie. Quelques observations plus récentes ont rapporté l'efficacité de l'urée dans la correction de l'hyponatrémie associée à une insuffisance cardiaque⁵⁰⁻⁵². Ici aussi, la natriurie s'élève avec la normalisation du sodium. Dans l'insuffisance cardiaque, la prise d'urée ne risque pas d'induire une encéphalopathie ammoniacale. Une série récente de 34 patients traités par une dose moyenne de 22,5 g d'urée par jour a permis d'élever la natrémie moyenne de 126 mEq/l à 136 mEq/l en 4 à 5 jours, la diurèse s'élevant de 1,3 l/24 h à 2,6 l/24 h, le taux d'urée moyen passant de 86 mg/dl à 138 mg/dl. Les données cliniques sont peu détaillées dans cette première série⁵². Des données préliminaires ont également montré l'efficacité de l'urée dans la polydipsie liée à la schizophrénie^{53,54}.

Les données animales montrent qu'un traitement à l'urée d'une hyponatrémie sévère protège le cerveau du syndrome de démyélinisation osmotique⁵⁵⁻⁵⁷. Dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose, on n'a pas démontré de bénéfice de la correction de la natrémie.

Les vaptans (antagonistes du récepteur V2 et V1)

De nombreux vaptans ont été développés durant les dix années écoulées. Seuls deux sont sur le marché, le conivaptan et le tolvaptan¹⁹.

Le conivaptan (Vaprisol®) est approuvé aux USA pour le traitement en intraveineux de l'hyponatrémie euvoémique (SIADH) ou hypervolémique chez des patients

hospitalisés, pour une durée de 4 jours au maximum. Le conivaptan étant métabolisé par le cytochrome CYP3A4, il y a un risque de toxicité accrue avec une série de médicaments (amlodipine, kétoconazole, simvastatine, ...). Le conivaptan est associé à un risque d'hypotension car il peut induire une vasodilatation en bloquant le récepteur V1A¹⁹.

Le tolvaptan (Samsca®) est aussi métabolisé par le CYP3A et il y a donc des risques d'interactions médicamenteuses. Le premier jour, il est prudent de ne pas suivre de restriction hydrique vu le risque de correction trop rapide de la natrémie, particulièrement si la natrémie initiale est inférieure à 115-120 mEq/l (vu le risque de « Syndrome de démyélinisation osmotique »). La dose initiale doit être de 7,5 à 15 mg/jour, ensuite la dose peut être progressivement augmentée à 30 mg/jour avec un maximum de 60 mg/jour.

Dans une étude rétrospective, la prise de 15 mg de tolvaptan chez des patients présentant une hyponatrémie sur SIADH, a permis une augmentation de la natrémie de plus de 12 mEq/l en 24 heures (avec risque de développer un syndrome de démyélinisation osmotique pour les patients ayant une SNa < 115-120 mEq/l) chez 25 % des patients. La « redescente » du sodium est conseillée pour ces patients mais cela sera plus difficile à réaliser vu la diurèse élevée et la résistance au DDAVP¹⁶. Il existe actuellement un générique du tolvaptan dont le prix est nettement plus abordable qu'auparavant (8,5 € pour 1 comprimé de 15 mg, sachant que la plupart des patients nécessitent 30 mg par jour⁵⁸ ; avant 15 mg coûtait ± 200 € !). Une étude de suivi pendant plus d'un an de 13 patients traités par un vaptan ou par de l'urée a montré une efficacité similaire des deux approches⁵⁹.

L'empagliflozine

Une récente étude prospective montre que la prise d'empagliflozine pendant 4 jours, associée à une restriction hydrique < 1 l/24 h, élève la natrémie de 10 mmoles/l versus 7 mmoles/l dans le groupe restriction hydrique seul (< 1 l/24 h)⁶⁰. L'augmentation de la diurèse (osmotique) s'observe typiquement les premiers jours puis cet effet s'estompe. Nous avons récemment montré que malgré des apports hydriques stables, les variations de notre alimentation font varier le volume de nos urines et de la natrémie dans des pathologies aussi différentes que le diabète insipide néphrogénique ou le SIADH⁶¹. Il est peu probable que sur le long terme l'empagliflozine puisse représenter un traitement de fond. De plus, la perte de calories urinaires n'est pas recherchée chez ces patients qui ont déjà le plus souvent un certain degré de sarcopénie, particulièrement chez les personnes âgées³⁰. L'urée n'a pas d'impact sur la perte de calories.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kelly H. Preliminary observations on a new approach of peptic ulcer and digestive disorders. *Can Med Ass J.* 1962;86:17-21.
2. Christopher L, Fitzgerald O. A clinical trial of an oral urea preparation (carbamine) in peptic ulcer therapy. *I J M Sci.* 1968;6:243-53.
3. Nalbandian RM, Anderson JW, Lusher JM, Agustsson A, Henry RL. Oral urea and the prophylactic treatment of sickle cell disease--a preliminary report. *Am J Med Sci.* 1971;261(6):325-34.
4. Pariser S, Katz A. Treatment of sickle cell trait hematuria with oral urea. *J Urol.* 1994;151:401-3.
5. Clarck PI. The results of urea-treatment in liver malignancies. *Br J Cancer.* 1988;57:317-8.
6. Papp C, Smith KS. Urea the forgotten diuretic. *Br Med J.* 1957;19:906-11.
7. Miller HR, Feldman A. Prolonged use of massive doses of urea in cardiac dropsy. *Arch Int Med.* 1931;49:965-77.
8. Javid M. Urea-new use of an old agent. Reduction of intracranial and intraocular pressure. *Surg Clin N Am.* 1958;38:907-28.
9. Buckell M. Blood changes on intravenous administration of mannitol or urea for reduction of intracranial pressure in neurosurgical patients. *Clin Sci.* 1964;27:223-7.
10. Watking ES, Stuyvers JD, Lewin W. Urea in the management of head injuries. *Lancet.* 1961;18:358-68.
11. Angelborg C, Klockhoff I, Stable J. Urea and hearing in patients with Meniere's disease. *Scand Audio.* 1977;6(3):143-6.
12. Kleeman CR, Daison H, Levin E. Urea transport in the central nervous system. *Am J Physiol.* 1962;203:739-47.
13. Dormin HR, Sandheiner JH, Cadnapahomchal P. Mannitol induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:153-9.
14. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care.* 2010;14(5):1-6.
15. Reeder R, Harbaugh R. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Neurosurgery.* 1989;70(2):201-6.
16. Kengne Gankam F, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):24-35.
17. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 2:i1-i39.
18. Owen BE, Rogers IR, Hoffman MD, Stuempfle KJ, Lewis D, Fogard K, Verbalis JG, Hew-Butler T. Efficacy of oral versus intravenous hypertonic saline in runners with hyponatremia. *J Sci Med Sport.* 2014;17(5):457-62.
19. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonist: the vaptans. *The Lancet.* 2008;371(9624):1624-32.
20. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficit. *Am J Med.* 2006;119(1):e71-8.
21. Renneboog B, Sattar L, Decaux G. Attention and postural balance are much more affected in older than in younger adults with mild or moderate chronic hyponatremia. *Europ J Int Med.* 2017;41:e15-e16.
22. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med.* 2008;10(17):583-8.
23. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):275-80.
24. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *Plos One* 2016; 11(3): e0152846.
25. Brinkkoetter PT, Grundmann F, Ghassabeh PJ, Becker I, Johnsen M, Suárez V *et al.* Impact of resolution of hyponatremia on neurocognitive and motor performance in geriatric patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):12526.
26. Gequier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological bases of hydration. *Europ J Clin Nutr.* 2010;64:115-23.
27. Decaux G, Gankam Kengne F, Couturier B, Musch W, Soupart A, Vanderghenst F. Mild water restriction with or without urea for the longterm treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Can urine help the choice? *Europ J Intern Med.* 2018;48:89-93.
28. Decaux G, Musch W. Estimated daily urine volume and solute excretion from spot urine samples to guide the therapy of hyponatremia in SIADH. *J Clin Med.* 2019;20(8):10:1511.
29. Decaux G, Musch W, Gankam Kengne F, Couturier B, Soupart A, Vanderghenst F. Low-solute intake in chronic asymptomatic hyponatraemia related to syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH): think about food beyond water intake! *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):2013-4.
30. Decaux G. Measurement of urinary creatinine in chronic SIADH can be used to estimate solute and fluid intake. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1551-3.
31. Musch W, Decaux G. Utility and limitation of biochemical parameters in the evolution of hyponatremia in the elderly. *Intern Urol Nephrol.* 2001;3:475-793.
32. Musch W, Decaux G. Severe solute depletion in patients with hyponatremia due to diuretics despite biochemical pictures similar than those observed in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron.* 2018;140 31-8.
33. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *Q J Med.* 1998;91(1):749-53.
34. Decaux G, Musch W, Gankam-Kengne F, Vanderghenst F, Couturier B. Hourly variation in urine (Na+K) in chronic hyponatremia related to SIADH: clinical implications. *Europ J Intern Med.* 2020;80:111-3.
35. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallemans R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated by furosemide. *Br Med J.* 1982;285:89-90.
36. Decaux G. Treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by long loops diuretics. *Nephron.* 1983;365:82-8.
37. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *JASN.* 2008;19(6):1076-8.
38. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med.* 1980;69:99-106.
39. Decaux G, Prosper F, Namias B, Soupart A. Effect of urea and induceid intake on solute excretion in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron.* 1993;64(1):47-52.
40. Meakins TS, Jackson AA. Salvage of exogenous urea nitrogen enhances nitrogen balance in normal men consuming marginally inadequate protein diets. *Clin Sci.* 1996;90(3):215-25.
41. Shayakul C, Clemençon B, Hediger MA. The urea transporter family (SLC14): physiological, pathological and structural aspects. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):313-22.
42. Walpole C, McGrane A, Al-Mousawi H, Winter D, Baird A, Stewart G. Investigation of facilitative urea transporter in the human gastrointestinal tract. *Physiol Rep.* 2018;6-1:e13826.

43. Nervo A, D'Angelo V, Rosso D, Castellana E, Cattel F, Arvat E *et al.* Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: old drug, new evidence. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2019;90(6):842-8.
44. Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Practice*. 2012;42(3):249-54.
45. Decaux G, Mols P, Cauchi P, Delwiche F. Use of urea for treatment of water retention in hyponatremic cirrhotoses with ascites resistant to diuretics. *Br Med J*. 1985;290:1782-3.
46. Decaux G, Mols P, Cauchie P, Flamion B, Delwiche F. Treatment of hyponatremia cirrhosis with ascites resistant to diuretics by urea. *Nephron*. 1986;44:327-43.
47. Belda-Rustarazo S, Sameron-Garcia A, Gomez-Pena C, *et al.* Effectiveness of urea in hyponatremia secondary to heart failure and cirrhosis. *Europ J Hosp Pharm*. 2013;20:129-31.
48. James JW, Evans RA. Use of oral mannitol in the oedematous patient. *BMJ*. 1970;1(5694):463-5.
49. Nelson DC, Grew M Jr, Hoyumpa AM Jr. Hyponatremia and lactulose therapy. *JAMA*. 1983;249(10):1295-8.
50. Berghmans T, Meert A, Sculier J. Correction of hyponatremia by urea in a patient with heart failure. *Acta Clin Belg*. 2005;60:244-6.
51. Cauchie P, Vincken W, Decaux G. Urea treatment for water restriction in hyponatremic congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1987;17:102-4.
52. Martínez Á, Rodríguez A, Corral M, Reyes E, Rodríguez S. Hyponatremia treatment with oral urea in heart failure. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;S2530-0164(21)00070-7.
53. Verhoeven A, Musch W, Decaux G. Treatment of the polydipsia-hyponatremia syndrome with urea. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1372-5.
54. Kawai N, Ishikawa K, Nemoto K, Katano T, Takahashi S, Hori T, Asada T. Oral urea treatment for polydipsia-hyponatremia syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology*. 2009;29(5):499-501.
55. Soupart A, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Limits of brain tolerance to daily increments in serum sodium in chronically hyponatremic rats treated with hypertonic saline or urea: advantages of urea. *Clin Science*. 1991;80(1):883-7.
56. Soupart A, Schroeder B, Decaux G. Treatment of hyponatremia by urea decreases risks of brain complications in rats. Brain osmolyte content analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1856-63.
57. Gankam-Kengne F, Couturier B, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Intern*. 2015;87(2):323-31.
58. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J *et al.* Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *JASN*. 2010;21(4):705-12.
59. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin JASN*. 2012;7(5):742-7.
60. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A *et al.* A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *JASN*. 2020;31(3):615-24.
61. Decaux G. Variation in daily urine solute output in patients with NDI, CDI, SIADH and NSIAD: clinical implications. *Clin Nephrol*. 2021;96(4):233-8.
62. Musch W, Decaux G. High fractional potassium excretion in symptomatic hyponatremia. *Europ J Intern Med*. 2019;59:e9-e10.
63. Musch W, Decaux G. Hyponatremia secondary to transient renal salt wasting (TRSW): a not so uncommon observation in the elderly. *Clinical Nephrology*. 2019;96(6):344-52.
64. Decaux G, Dumont I, Naeije N, Mols P, Melot C, Mockel J. High uric acid and urea clearance in cirrhosis secondary to increased « effective vascular volume ». *Am J Med*. 1982;73:328-34.

Travail reçu le 15 septembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 12 novembre 2021

CORRESPONDANCE :

G. DECAUX
Hôpitaux Iris Sud
Département de Médecine interne
Rue Marconi, 142 - 1190 Bruxelles
E-mail : guy.decaux@skynet.be