

Conférences d'actualisation 1999, p. 539-554.

© 1999 Elsevier, Paris, et SFAR

Hyperosmolarité

A. Boillot, T. Caps, G. Blasco, R. Grelier

Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, CHU Jean-Minjoz,

2, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

POINTS ESSENTIELS

- Les variations de l'osmolarité plasmatique sont secondaires aux variations de la balance hydrique.
- Les trois déterminants principaux de la balance hydrique sont l'arginine vasopressine, la soif, la concentration-dilution des urines par le rein.
- Le cerveau produit des osmolytes « intracellulaires » pour lutter contre la déshydratation.
- L'osmolarité plasmatique efficace calculée, ou tonicité, détermine l'état d'hydratation intracellulaire et les hyperosmolarités avec hypertonicité sont responsables d'une déshydratation intracellulaire marquée par la soif et les signes neurologiques.
- Les signes neurologiques font la gravité du tableau clinique et leur sévérité est directement proportionnelle à la vitesse d'installation de l'hyperosmolarité.
- Les deux causes les plus fréquentes d'hypertonie plasmatique sont l'hyperglycémie (chez le diabétique), et l'hypernatrémie. La perfusion de substances hyperosmotiques non diffusibles est plus rarement en cause.
- Les causes de l'hypernatrémie sont le diabète insipide central, familial secondaire à des mutations géniques ou induit par destruction neuronale de la sécrétion de vasopressine et le diabète insipide néphrogénique soit secondaire à des mutations de gènes soit, plus fréquemment, induit.
- Le traitement vise à maintenir une volémie circulante quand elle est diminuée et à corriger l'hypertonie par la perfusion de solutés hypotoniques. La correction de l'hypertonie doit être prudemment conduite, et adaptée à la sévérité du tableau neurologique et à la rapidité de constitution du déficit hydrique.

L'hyperosmolarité est un syndrome dont la fréquence d'observation est faible de 0,12 à 2 % des admissions d'adultes [1] [2]. Elle est plus souvent observée chez les sujets âgés, atteignant 5 % au-delà de 65 ans [3] [4]. L'osmolarité plasmatique est un paramètre très finement régulé, et, dans la plupart des cas, l'hyperosmolarité n'apparaît que lorsque les apports d'eau sont insuffisants. La conséquence essentielle d'une hyperosmolarité est la déshydratation intracellulaire. Le risque neurologique est au premier plan du tableau clinique constitué, mais aussi lors de la réhydratation qui doit être conduite avec prudence. Les deux mécanismes les plus fréquemment incriminés dans la constitution d'une hyperosmolarité sont l'hyperglycémie et l'hypernatrémie ; l'hyperosmolarité peut aussi être induite par la perfusion de substances hyperosmolaires. La mortalité des patients admis avec une hypernatrémie est comprise entre 41 et 66 % [5]. Cependant, l'hyperosmolarité per se ne contribuerait au décès que dans 16 % des cas [2] [6]. L'hyperglycémie sans cétose a aussi une mortalité très élevée de 12 à 70 %, probablement due aux complications hémodynamiques qu'elle engendre [7] [8].

DÉFINITIONS

La membrane cellulaire se comporte comme une membrane semi-perméable. Les mouvements transmembranaires d'eau et d'électrolytes entre les secteurs extra- et intracellulaires régissent les concentrations plasmatiques des électrolytes. Leur mesure est capitale pour le diagnostic et le traitement des anomalies de l'hydratation.

La concentration osmolaire totale d'une solution, ou osmolarité, est définie comme la somme des concentrations molaires de tous les solutés qu'elle contient. L'osmolarité plasmatique (POsm) est d'environ $295 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. L'osmolalité plasmatique se définit comme la concentration des substances osmotiques dans un kilogramme d'eau, exprimée en milli-osmole par kilogramme ($\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$). Un litre de plasma ne contient qu'environ 0,93 L d'eau, parce que les protéines et les lipides occupent un volume non négligeable. En pratique, les concentrations des solutés sont mesurées par litre de solution (molaire), plus que par kilogramme de solvant (molale). Les deux mesures

sont si étroitement liées qu'aucune correction n'est nécessaire [9], et c'est le terme d'osmolarité qui sera retenu pour la suite de l'exposé. L'osmolarité est mesurée par le delta cryoscopique ou la résistivité plasmatique. L'osmolarité mesurée inclut toutes les substances osmotiquement actives.

En pratique, l'osmolarité plasmatique est calculée ($P_c\text{Osm}$) et déterminée par la somme des trois principaux solutés : sodium, glucose et urée selon la formule :

$$P_c\text{Osm} = (\text{Na}^+ \times 2) (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{glycémie} (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{azotémie} (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}).$$

$P_c\text{Osm}$ calculée est égale à $290 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$.

La différence entre osmolarité mesurée et osmolarité calculée est faible. Lorsque cette différence est supérieure à $10 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$, deux causes doivent être envisagées : ou bien un soluté non présent dans la formule est présent dans le plasma, ou bien le contenu en eau du plasma diminue en raison de la présence en quantité inhabituelle de substances normalement présentes. Le premier cas, le plus fréquent, correspond soit à la présence de produits parfois ingérés dans un but suicidaire : alcool, méthanol, éthylène glycol, acétone ou paraldéhyde, soit à l'accumulation de substances osmotiques (mannitol ou glucose) perfusées dans un but thérapeutique. Dans le second cas, plus rare, il s'agit d'une hyperlipidémie ou d'une hyperprotéïnémie supérieure à $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. La concentration sérique de Na^+ est alors inférieure à la normale et l'osmolarité mesurée est normale. L'osmolarité calculée sous-estime alors l'osmolarité mesurée de plus de 10 à $15 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$.

L'osmolarité efficace ($P_e\text{Osm}$) ou tonicité est définie comme la somme des concentrations molaires des solutés osmotiquement efficaces. Elle peut être calculée par la même formule que l'osmolarité calculée, après avoir enlevé l'urée, qui est diffusible au travers de la membrane cellulaire :

$$P_e\text{Osm} = (\text{Na}^+ \times 2) (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{glycémie} (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}).$$

En pratique, la répartition de l'eau dans l'organisme est sous la dépendance des variations de la seule osmolarité efficace. Celle-ci rend compte des mouvements d'eau à travers la membrane cellulaire semi-perméable et donc de l'hydratation des cellules. L'osmolarité extracellulaire est égale à l'osmolarité intracellulaire, quel que soit le site de l'organisme. Un état d'hyponatricité se définit comme une augmentation d'osmolarité efficace supérieure à $10 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. Il peut être dû à une augmentation d'au moins $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de la concentration d'un soluté neutre ou à une augmentation d'au moins $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de la concentration d'un cation et seul le cation Na^+ peut augmenter de $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. En effet, l'augmentation des deux autres : K^+ et Ca^{2+} de $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ est incompatible avec la vie. Une hypernatricémie est toujours hypertonique parce qu'une augmentation de Na^+ supérieure à $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ne peut être compensée ni par une diminution d'un autre cation, ni par une diminution du glucose [10]. À l'inverse, une hypertonie n'est pas nécessairement en rapport avec une hypernatricémie, car elle peut être due à une augmentation de la concentration d'une substance neutre (glucose, mannitol, glycérol).

PHYSIOPATHOLOGIE

Régulation de la balance hydrique

Les variations de POsm entraînent des variations de volume cellulaire. POsm est donc maintenue à l'intérieur de limites très étroites grâce à des mécanismes de régulation. Ainsi, des variations minimales de 0,5 à 1 % de POsm déclenchent, en quelques minutes, des mécanismes appropriés qui vont modifier la balance hydrique et maintenir une osmolarité plasmatique constante. Il existe trois déterminants principaux de la régulation de la balance hydrique : la sécrétion d'arginine vasopressine (AVP) la soif, le mécanisme de concentration-dilution des urines par le rein [11].

Arginine vasopressine

L'arginine vasopressine (AVP) est sécrétée par les cellules magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. L'AVP et son transporteur correspondant, la neurophysine II, sont synthétisés ensemble par un seul gène qui produit un précurseur « composé » qui code pour la vasopressine et la neurophysine II. Sa demi-vie plasmatique est courte d'environ 10 minutes. La sécrétion de vasopressine est stimulée par les voies osmotique et non-osmotique, mais le déterminant majeur physiologique habituel est la stimulation osmotique. Les osmorécepteurs sont des cellules neuronales situées à proximité du noyau supra-optique dans l'hypothalamus antérolatéral. Ces cellules nerveuses spécialisées perçoivent les changements de tonicité plasmatique et les transmettent sous forme de signaux électriques dans des efférents. Ainsi ont pu être construites des corrélations graphiques entre osmolarité plasmatique et AVP, et AVP et osmolarité urinaire [12]. Au-dessus du seuil correspondant en moyenne à une osmolarité de $285 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ l'augmentation de l'osmolarité plasmatique entraîne une stimulation de sécrétion de vasopressine de manière à peu près linéaire selon la formule : $\text{AVP} (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}) = 0,35 \times \text{POsm}$. La stimulation non osmotique de l'AVP est induite par certaines situations pathologiques. Une chute de la pression artérielle est perçue par les barorécepteurs aortiques et carotidiens. Les afférences se font par les IX et X paires crâniennes vers les cellules magnocellulaires. La vasopressine est alors stimulée non plus de façon linéaire, mais exponentielle. D'autres stimuli ont été

décrits : douleur, fièvre, vomissement, hypoxie, hypoglycémie, et morphiniques à haute dose.

La soif

Elle constitue la deuxième boucle de sécurité dans le contrôle de la balance hydrique après la sécrétion de vasopressine. Si la déshydratation se poursuit, la soif devient perceptible. Le seuil de stimulation de la soif a une valeur semblable ou légèrement plus élevée que le seuil osmotique de sécrétion d'AVP. Des afférences osmoréceptrices et baroréceptrices contrôlent aussi la soif.

Actions cellulaires de l'arginine vasopressine

L'AVP agit sur deux types de récepteurs : les récepteurs V1 situés dans le glomérule et les vaisseaux, couplés à la phospholipase C, et les récepteurs V2 des cellules principales des tubes collecteurs. La liaison de l'AVP à son récepteur V2 antidiurétique conduit à la stimulation de l'adénylate-cyclase et à la formation d'AMP cyclique intracellulaire [13]. L'AMP cyclique induit l'expression, puis l'affichage à la membrane luminale de la cellule, de canaux à l'eau préformés : les canaux aquaporine-2 (AQP2) [14] [15] [16]. Ceux-ci, régulés par l'AVP, permettent l'entrée puis le transfert transcellulaire de l'eau, à la faveur du gradient osmotique généré par le contre-courant [17] [18]. L'eau quitte la cellule par les aquaporines-3 et 4, qui sont des protéines constitutives permanentes des membranes baso-latérales, non régulées par l'AVP. La perméabilité à l'eau des canaux collecteurs est régulée, à court terme en quelques minutes, par le processus de liaison rapidement réversible de l'AVP à son récepteur, à plus long terme en quelques heures, par l'augmentation de l'expression des canaux AQP2.

Bases moléculaires de la régulation osmotique au niveau du rein

Les cellules de la médulla rénale s'opposent en permanence à l'hyperosmolarité par une accumulation intracellulaire d'osmolytes organiques permettant de maintenir leur volume normal. Ces osmolytes sont le sorbitol, la bétaïne, l'inositol, la taurine et le glycérophosphate. L'hypertonie augmente la production des enzymes catalysant la synthèse de ces substances, par augmentation de la transcription du gène des enzymes. Pour la bétaïne, l'inositol et la taurine, le nombre de transporteurs est accru par augmentation similaire de leur transcription. Le glycérophosphate est le seul pour lequel l'augmentation de la concentration de l'urée est un deuxième élément inducteur à côté de l'hypertonie [19].

Mécanismes de l'hyperosmolarité

Les hyperosmolarités plasmatiques avec hypertonie peuvent résulter de trois mécanismes selon le retentissement sur le volume extracellulaire.

Déficit hydrique pur

La perte d'eau, associée à une perte minime de Na^+ , entraîne une diminution importante du volume intracellulaire avec une baisse très modérée du volume extracellulaire [10]. Ce sont les signes de déshydratation intracellulaire qui prédominent et attirent l'attention. Le déficit est rarement dû au seul défaut d'apport d'eau (par absence de soif ou non disponibilité d'eau). Dans ce cas, les urines sont peu abondantes et d'osmolarité élevée supérieure à $600 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. Le plus souvent, le déficit hydrique est en rapport avec un excès d'élimination rénale de l'eau à l'origine d'une polyurie avec une osmolarité urinaire basse inférieure à $150 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$.

Déficit hydrique associé à un déficit sodé

La perte d'eau associée à une perte de Na^+ entraîne une déshydratation extracellulaire majeure avec hypovolémie. Ce n'est que dans les conditions où la soif ne peut être exprimée ou satisfaite qu'apparaît l'hypernatrémie et le tableau grave de la déshydratation globale extra- et intracellulaire, survenant surtout chez le sujet âgé. Schématiquement, lorsque les pertes sont extrarénales, la natriurie est inférieure à $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, et l'osmolarité urinaire est supérieure à $400 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$, alors qu'en cas de pertes rénales, la natriurie est supérieure à $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ et l'osmolarité urinaire inférieure à $300 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$.

Surcharge en solutés osmotiques efficaces

C'est l'hyperglycémie du diabétique qui est la cause la plus fréquente de cette surcharge. En l'absence d'insuline, le glucose devient une molécule non diffusible provoquant d'abord une déshydratation intracellulaire par sortie d'eau des cellules et une augmentation du volume extracellulaire. Puis, très rapidement, l'hyperglycémie entraîne une polyurie osmotique avec aggravation de la déshydratation qui devient globale et s'accompagne d'insuffisance rénale. C'est le tableau du syndrome hyperosmolaire en relation avec trois anomalies du métabolisme du glucose : la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, la surproduction du glucose par le foie, la diminution de l'excrétion du glucose par le rein.

La surcharge aiguë et massive de Na^+ peut entraîner une inflation des liquides extracellulaires, avec risque d'insuffisance cardiaque

congestive avec œdème généralisé et hypertension artérielle. Des apports excessifs de Na^+ sont surtout dus à l'administration de bicarbonate de sodium molaire au cours du traitement d'un arrêt cardiaque ou d'une hyperkaliémie particulièrement chez le sujet incapable d'éliminer rapidement une charge sodée importante. Il peut s'agir exceptionnellement d'ingestion très importante de NaCl chez des sujets ayant des troubles du comportement (intoxication par le sel). L'absorption de 60 g de NaCl est souvent mortelle. D'autres substances, non diffusibles, utilisées à fortes doses sont susceptibles d'entraîner une hyperosmolarité secondaire au produit lui-même et une diurèse osmotique induite. Il s'agit essentiellement du mannitol.

Conséquences de l'hyperosmolarité

De façon générale, les cellules se contractent, mais la réponse cellulaire dépend du type de cellule, du type de soluté et de la vitesse de constitution de l'hypertonicité du secteur extracellulaire.

Sur le cerveau

Les variations du contenu en eau des cellules cérébrales conditionnent les manifestations cliniques principales [20]. En cas d'hypertonie extracellulaire, l'eau passe du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire et le volume cellulaire diminue. Chez le lapin par exemple, le contenu en eau cellulaire du cerveau diminue de 12 % et de 17 %, respectivement 1 heure et 4 heures après une charge sodée. Mais parallèlement l'osmolarité intracellulaire augmente [21]. Cette augmentation est majoritairement due à l'élévation des concentrations en Na^+ et K^+ . En revanche, après une hypernatrémie chronique induite per os pendant 7 jours, les valeurs d'eau et de volume cérébraux reviennent à la normale, la concentration intracellulaire d'électrolytes diminue de 36 % par rapport à la concentration observée, 4 heures après la charge sodée, et la concentration intracellulaire des acides aminés et des solutés organiques s'élève [21]. Chez le rat, dans les conditions de l'hypernatrémie aiguë, l'augmentation de l'osmolarité intracellulaire est estimée à 35 % [22]. Elle est due principalement à l'accumulation de myo-inositol, triméthylamines (glycérophosphorylcholine, bétaine, phosphocréatine), d'acides aminés (taurine, glutamine, glutamate) et d'urée [21] [23] [24].

Les cellules cérébrales ont donc un comportement tout à fait particulier par rapport aux autres cellules de l'organisme [25]. Elles ne réagissent pas comme un osmomètre parfait. Elles sont protégées naturellement par des variations faibles de volume [26]. Ainsi, en cas d'hyperosmolarité extracellulaire, il existe deux phases d'adaptation : une rapide, par augmentation de contenu osmotique presque immédiate par gain d'électrolytes, ce qui minimise la perte de volume ; une plus lente pendant laquelle les osmolytes organiques, aussi appelées « idiogéniques », s'accumulent, les électrolytes ressortent et le volume cellulaire est restitué [23]. L'origine de ces osmoles organiques n'est pas certaine. Elles proviennent du milieu extérieur après un transfert énergétiquement dépendant, ou sont produites sur place par synthèse ou dégradation. La nécessité de transcription et de translation des gènes codant pour leur transporteur expliquerait le délai de leur apparition. Ces osmoles organiques entraînent peu d'effets secondaires contrairement aux ions qui peuvent inhiber des transports membranaires et des réactions enzymatiques. Lorsque le milieu extracellulaire devient isotonique, l'accumulation de ces osmoles intracellulaires entraîne un œdème cellulaire, corrigé immédiatement par l'activation d'un processus de diminution de volume [27]. En cas d'hypertonicité de brève durée, la diminution de volume est rapide car les ions sont rapidement évacués [28]. En revanche, les osmoles organiques sont éliminées plus lentement et l'œdème persiste plus longtemps après correction d'une hypertonicité chronique. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire permet d'étudier in vivo la cinétique des osmoles organiques chez les patients qui requièrent une réhydratation [29]. Ainsi, la connaissance de la concentration en osmoles organiques pourrait guider la thérapeutique chez les patients, surtout lorsque la durée de l'hypertonicité est inconnue ou lorsque le déroulement de la symptomatologie est complexe. Lorsque l'hypertonie est due à une hyperglycémie, le cerveau réagit de la même façon que précédemment en deux phases, initialement de diminution de volume par perte d'eau, puis secondairement de rétablissement du volume par production probable d'osmoles organiques bien que celles-ci n'aient pas encore été mesurées dans ce cas.

Sur les cellules endothéliales

Expérimentalement, les cellules endothéliales tolèrent in vitro des hyperosmolarités de $460 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ sans atteinte de leur viabilité, y compris dans des conditions d'anoxie, puis de ré-oxygénation [30].

Sur les cellules musculaires lisses

Expérimentalement, l'hyperosmolarité entraîne une augmentation de la réponse contractile à la phényléphrine par augmentation de la réponse musculaire indépendante de l'endothélium et par inhibition modérée de la production endothéliale de l'oxyde nitrique (NO) ou d'un facteur « NO-like » [31]. En clinique, les implications concernent les conditions d'utilisation de substances hyperosmolaires au premier rang desquels se situent des agents radio-opaques d'angiographie [32] [33], mais aussi les diurétiques osmotiques, les produits d'expansion volémique et l'alimentation parentérale.

DIAGNOSTIC

Signes cliniques

Les signes cliniques sont ceux de la **déshydratation intracellulaire**. Ils comportent : la soif, la sécheresse des muqueuses, en particulier du sillon gingivo-lingual, la perte de poids très importante lorsque s'y associe une déshydratation extracellulaire, plus modérée si le volume extracellulaire est augmenté. Une hypotension artérielle peut lui être associée en cas de diminution du volume extracellulaire. Le niveau de conscience est variable allant de l'obnubilation au coma profond. La sévérité de la symptomatologie neurologique est corrélée à l'intensité de l'hypertonie plasmatique et à sa rapidité d'installation. Une agitation, des convulsions localisées ou généralisées, un coma, sont parfois observés. Des complications neurologiques peuvent compléter le tableau clinique ou prendre le devant de la scène, révélant parfois l'hypertonie plasmatique : hématomas sous-duraux, thrombophlébite, accidents vasculaires cérébraux [21] [34] [35] [36] [37] et myélinolyse centropontine, plus souvent décrite après correction des hyponatrémies [27] [38]. La rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë est classiquement décrite chez le diabétique [39] [40] [41]. Chez le diabétique particulièrement, la symptomatologie des complications peut être intriquée avec celle de la maladie responsable de l'hyperosmolarité [8]. Ainsi, certaines infections à bacilles à Gram négatif, pulmonaires ou urinaires peuvent compliquer ou déclencher le syndrome hyperosmolaire.

Biologie

Le calcul de l'osmolarité selon la formule : $\text{Na}^+ \times 2 + \text{glycémie (en mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ met en évidence une hyperosmolarité supérieure à $300 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. Ce calcul élimine les hyperosmolarités isotoniques liées à l'hyperazotémie ou à l'absorption d'éthanol.

La mesure de l'osmolarité urinaire (UOsm) permet, lorsqu'elle est couplée à celle du débit urinaire (V) et de l'osmolarité plasmatique, de calculer la clairance osmolaire (C/Osm) : $(\text{UOsm}/\text{Posm}) \times V$ et la clairance de l'eau libre : $1 - \text{C/Osm}$.

Le dosage radio-immunologique de l'ADH. Il permet, dans le cas d'une hypernatrémie fruste, et lorsqu'il est associé à la mesure de l'osmolarité urinaire de porter un diagnostic.

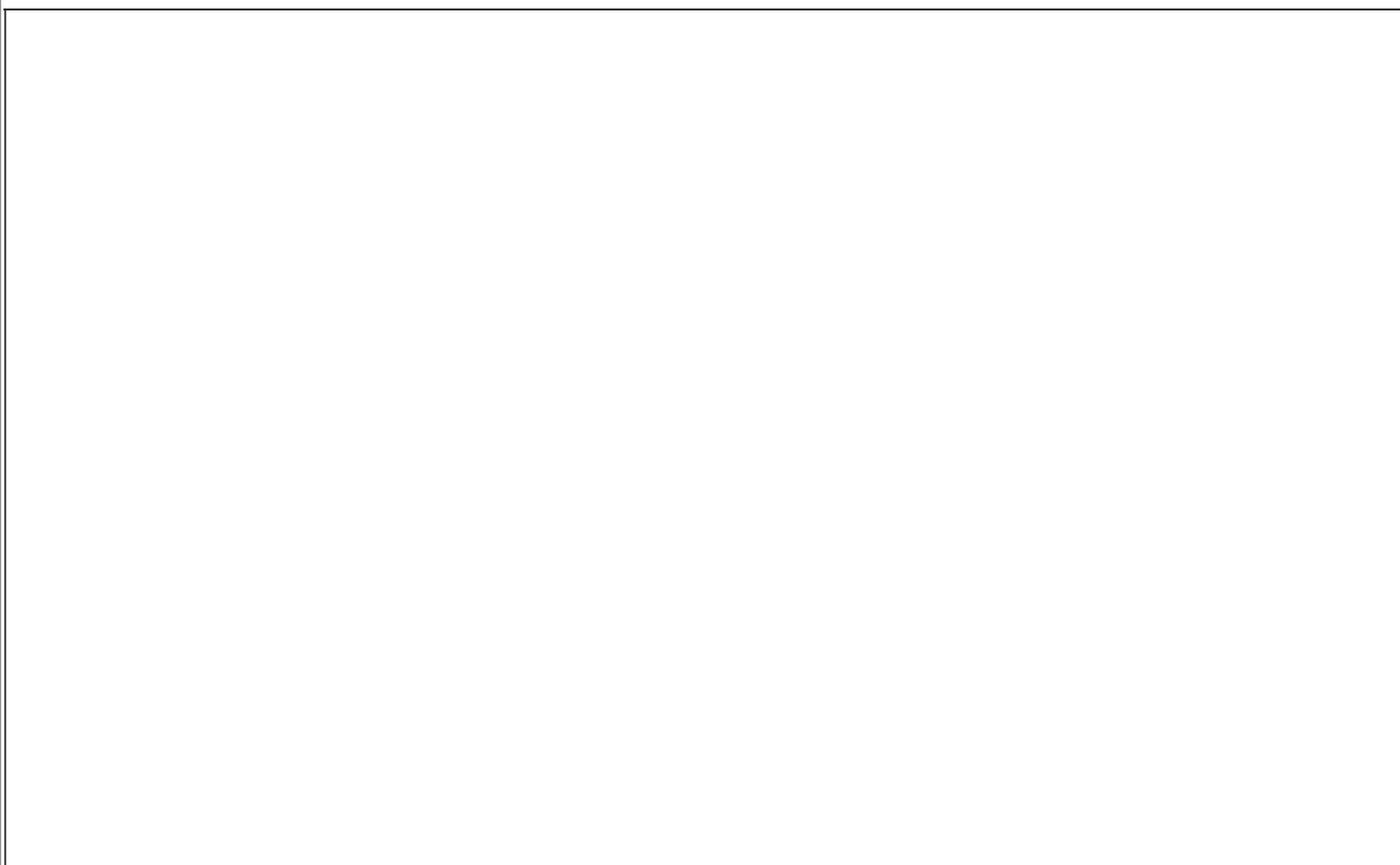
Le dosage radio-immunologique de l'aquaporine-2 urinaire. L'excrétion urinaire de AQP-2 semble un reflet fidèle des concentrations plasmatiques de AVP et pourrait constituer dans un avenir proche un outil fiable d'évaluation des anomalies liquidiennes [42] [43].

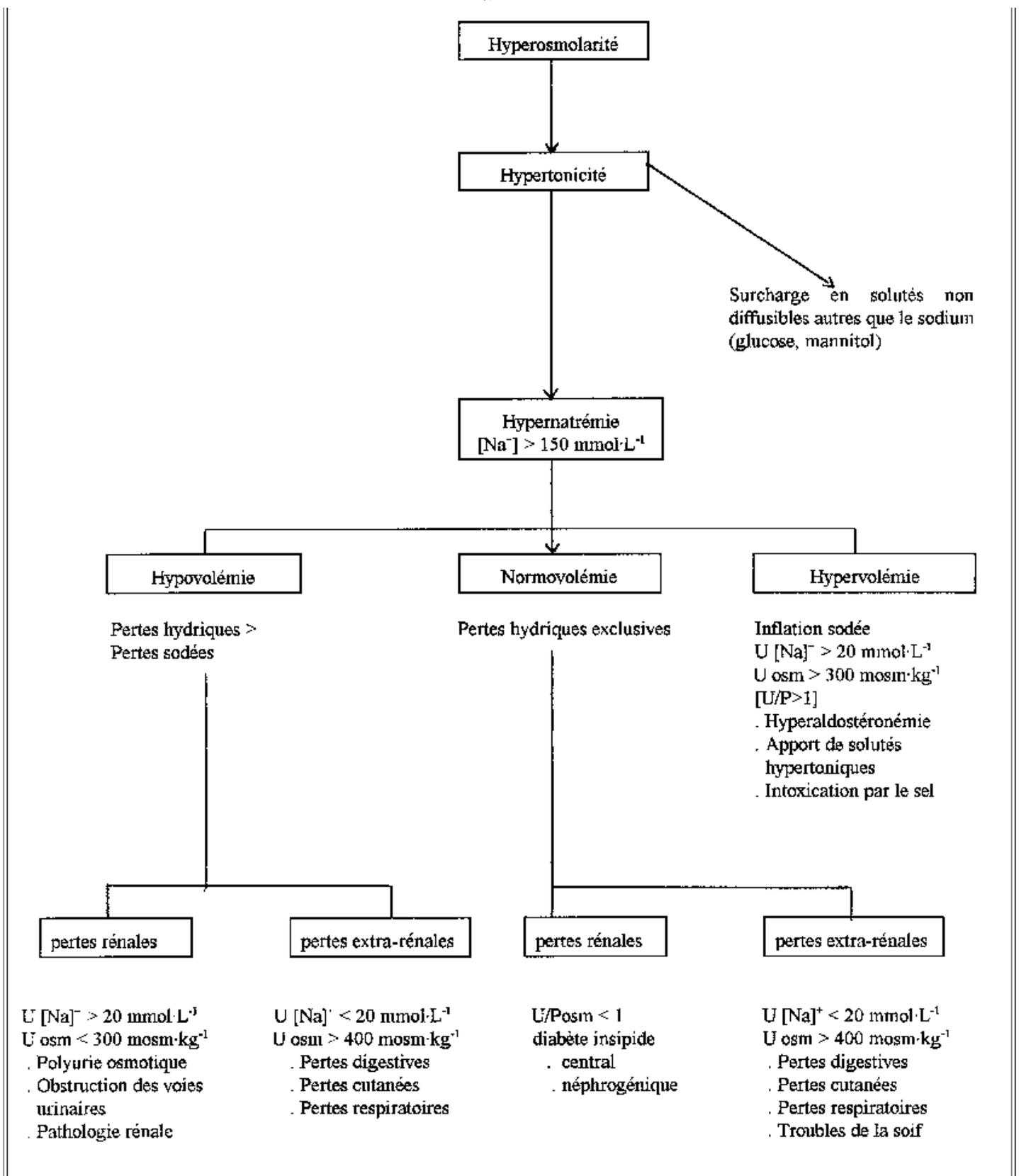
Les épreuves de restriction hydrique couplées au dosage de l'AVP peuvent aider au diagnostic biologique des polyuries.

ÉTIOLOGIES

L'analyse des mécanismes de l'hyperosmolarité permet d'individualiser les états d'hypertonie plasmatique avec perte d'eau pure ou perte d'eau et de sodium et les états d'hypertonie par surcharge en glucose ou en sodium (*figure 1*).

Figure 1. Schéma étiologique des hyperosmolarités.





Pertes d'eau

Pertes d'eau « pure » pauvre en sodium

Elles sont rarement observées et correspondent au diabète insipide (DI) caractérisé par une polyurie (débit urinaire supérieur à 3 L · j⁻¹), pauvre en électrolytes (osmolarité inférieure à 150 mOsm · L⁻¹) et une polydipsie [44] [45] [46] [47]. La déshydratation cellulaire avec hyperosmolarité plasmatique n'est observée que si la polydipsie n'est pas assouvie. Le DI peut être secondaire à un déficit de la vasopressine hypophysaire, DI central (DIC) ou à une résistance rénale à l'AVP endogène ou exogène, DI néphrogénique (DIN).

Diabète insipide central

Dans un tiers des cas, il est congénital par mutation du gène de l'AVP [48]. C'est une affection autosomique dominante d'apparition retardée entre l'âge de 6 mois et 6 ans et d'aggravation progressive au cours de la vie [44] [45] [46] [47]. Le DIC ne s'accompagne pas de désordres antéhypophysaires associés ; il est sensible à la vasopressine exogène. Le déficit peut être complet ou partiel et dans ce cas, s'aggraver au cours de la grossesse en raison de la sécrétion placentaire d'une vasopressinase. Il est le plus souvent acquis et les causes les plus fréquentes sont : tumorales, primitives (craniopharyngiomes), ou secondaires (métastases de cancer pulmonaire et rénal), post-opératoires [49], après hypophysectomie trans-sphénoïdale ou liés à la mort cérébrale [50] [51] [52].

Diabète insipide néphrogénique

Le DIN congénital est caractérisé par l'apparition des symptômes dès les premières semaines de vie [53]. En l'absence de diagnostic, la répétition des épisodes de déshydratation peut entraîner un retard mental, la constitution d'hématomes sous-duraux et d'hémorragies cérébrales qui mettant en jeu le pronostic vital. Biologiquement, la concentration d'AVP est normale et les urines ne se concentrent pas après injection d'AVP exogène. Les canaux collecteurs rénaux sont résistants à l'action anti-diurétique de l'AVP [54]. Les DIN congénitaux sont classés en deux grands types selon le type de mutation en cause [55]. Dans plus de 90 % des cas, les mutations concernent le gène du récepteur V_2 et l'affection est récessive liée à l'X. Plus de 72 mutations différentes ont été décrites à ce jour. Leur conséquence commune est l'absence de liaison du récepteur à l'ADH [54]. Dans moins de 10 % des familles étudiées, le diabète insipide est non lié à l'X. La mutation atteint le gène de l'aquaporine-2 et l'affection est autosomique récessive et peut atteindre les filles.

Le DIN acquis est souvent partiel et relève de nombreuses causes. Il peut être secondaire à un trouble électrolytique, qui diminue le pouvoir de concentration du rein en particulier une hypokaliémie [56] ou une hypercalcémie. L'inhibition de l'activité adénylate-cyclase, dépendante de l'ADH, avec inhibition de synthèse de l'AMPc et une augmentation de synthèse des prostaglandines inhibant l'activité de l'ADH, seraient les mécanismes impliqués dans le DNI. En pratique, le lithium est actuellement la cause la plus fréquente de DNI. Le lithium est responsable d'un trouble de concentration de l'urine dans environ 70 % des cas, et d'une polyurie avec une fréquence de 20 à 60 % des patients traités pour des affections psychiatriques [57] [58] [59]. Le lithium inhiberait la formation d'AMPc par action sur l'adénylate-cyclase [58] et/ou il diminuerait l'expression de l'AQP-2 dans la membrane apicale [60]. La récupération serait lente, supérieure à sept jours après l'arrêt du lithium. D'autres médicaments inhibiteurs de l'ADH ont été incriminés : les cyclines, l'amphotéricine B, les aminoglycosides, et les produits de contraste. Enfin, le DIN est aussi associé au syndrome de levée d'obstacle après obstruction urétérale bilatérale [61]. La polyurie s'accompagne d'une diminution de l'expression de l'AQP-2. La normalisation est obtenue en une semaine, mais, lors de l'épreuve de restriction hydrique, un défaut de concentration des urines et de l'excrétion de l'AQP-2 peut persister.

Pertes d'eau extrarénales

Les pertes cutanées, respiratoires et abdominales par le champ opératoire [62], lorsqu'elles ne sont pas compensées chez un sujet inconscient, peuvent entraîner une hyperosmolarité par hypernatrémie accompagnée d'urines d'osmolarité élevée supérieure à $400 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ [1] [63] [64] [65] [66].

Pertes d'eau et de sodium

La déshydratation s'accompagne alors d'hypovolémie et d'insuffisance rénale fonctionnelle [5] [67] [68]. Lorsque les pertes sont extrarénales, la natriurie est inférieure à $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ avec une osmolarité urinaire supérieure à $400 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. Lorsque les pertes sont rénales, la natriurie est supérieure à $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ et l'osmolarité urinaire est inférieure à $300 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$. En période postopératoire, les pertes extrarénales sont surtout digestives, par vomissements, aspiration gastrique ou diarrhées profuses. Elles peuvent s'accompagner de pertes cutanées et respiratoires. Les pertes rénales correspondent le plus souvent à la polyurie osmotique induite par des substances de faible poids moléculaire et non réabsorbées par les tubules rénaux. Les substances responsables de la polyurie osmotique sont le glucose et le mannitol.

Surcharge en solutés non diffusibles

Hyperglycémie

Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire non cétosique survient typiquement chez le patient diabétique, type II, connu ou non [8] [69]. Parfois il survient chez des patients atteints de pancréatite, de brûlures ou recevant une hyperalimentation ou soumis à une dialyse. Il est observé aussi après embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou hémorragie gastro-intestinale. Son installation est habituellement lente sur plusieurs jours. La sévérité des symptômes est proportionnelle au degré et à la durée de l'hyperosmolarité. La déshydratation est souvent importante avec hypovolémie et hypotension artérielle. Les troubles de conscience sont de degré variable pouvant aller jusqu'au coma profond. L'acidose par cétose est absente. La polyurie osmotique entraîne une kaliurie importante avec risque d'hypokaliémie lors de l'institution du traitement par insuline. Le pronostic du syndrome hyperosmolaire, hyperglycémique est plus grave que celui de l'acidocétose. La mortalité est estimée entre 20 et 60 %.

Surcharge en sodium

La surcharge aiguë et massive en sodium peut entraîner une inflation du volume extracellulaire avec un risque de complications neurologiques et un risque d'insuffisance cardiaque congestive. Elle est toujours iatrogène [6] [70].

TRAITEMENT

Le traitement curatif de l'hyperosmolarité doit être entrepris rapidement.

Traitement symptomatique

Il vise à corriger la volémie circulante lorsqu'elle est perturbée, et l'hypertonie plasmatique. Il répond aux questions sur le choix du soluté, la voie et la vitesse d'administration et la quantité perfusée.

Choix du soluté

Lorsque le déficit hydrique s'accompagne d'un déficit sodé et de signes d'hypovolémie, il faut assurer une expansion volémique par des macromolécules, et/ou du sérum physiologique tant que l'hypovolémie n'est pas contrôlée. La correction est ensuite poursuivie par la perfusion de soluté salé hypotonique (à 0,2 ou 0,45 % contenant respectivement 34 et 77 mmol · L⁻¹ de Na⁺).

Lorsque le déficit hydrique est pur, n'entraînant qu'une diminution modérée du volume extracellulaire, le traitement repose sur l'administration de solutés hypotoniques et le choix dépend alors de la cause de l'hypertonie plasmatique. En cas d'hyperglycémie, le choix s'oriente vers des solutés hypotoniques salés initialement (à 0,45 %), puis glucosés (à 5 ou 2,5 %), lorsque l'hyperglycémie est contrôlée par l'insulinothérapie. En cas d'hypernatrémie, ce sont des solutés hypotoniques glucosés qui sont utilisés (à 5 ou 2,5 %).

Lorsque l'hypertonie plasmatique est due à une surcharge en substances osmotiques, le traitement comporte l'arrêt de la surcharge et l'administration de solutés hypotoniques : glucosé en cas d'hypernatrémie, sodé en son absence pour corriger la déshydratation cellulaire.

Si la fonction rénale est normale, le traitement d'une hypernatrémie peut être complété par l'injection de diurétiques de l'anse, type furosémide. En cas d'insuffisance rénale, le traitement a recours à l'hémodialyse ou à l'hémofiltration [71] [72].

Voie d'administration

Elle est conditionnée par l'état neurologique. Lorsque la conscience est normale et en l'absence d'hypovolémie, la voie orale est préférée car elle permet l'administration d'eau pure. Des troubles neurologiques contre-indiquent l'administration par voie orale et implique l'utilisation exclusive de la voie veineuse, jusqu'à mise en sécurité des voies aériennes et obtention d'un transit digestif. En cas d'hypernatrémie majeure, la voie veineuse a été utilisée pour perfuser de l'eau stérile au débit de 500 mL par heure en quantité de 4 litres [73]. Cette voie ne doit cependant pas être recommandée pour l'administration d'eau stérile [73].

Quantité à administrer

Elle se fonde sur l'évaluation des pertes hydriques du patient à partir de la formule mathématique suivante :

$$\text{déficit hydrique} = \text{eau corporelle totale} \times [(\text{Na}^+ \text{ sérique} / 140) - 1]$$

$$\text{déficit hydrique} = 0,6 \times \text{le poids corporel} \times [(\text{Na}^+ \text{ sérique} / 140) - 1]$$

Cette formule globale est imprécise et insuffisante et a été complétée par une équation dérivée qui tient compte de la qualité des solutés administrés et dont l'objectif est exprimé en terme de diminution de Na⁺ sérique. La formule permet de calculer la diminution de natrémie obtenue avec un litre de liquide perfusé [74]. La formule s'écrit :

$$\text{delta de Na}^+ = [\text{Na}^+ \text{ injecté} - [\text{Na}^+ \text{ sérique}] / (\text{eau corporelle totale} + 1).$$

Le résultat est exprimé en mmol · L⁻¹ de liquide perfusé. En pratique, ces formules permettent une évaluation initiale approximative des quantités d'eau à administrer. Leur utilisation doit s'accompagner d'une surveillance clinique et biologique régulière pluriquotidienne.

Vitesse d'administration

Les données obtenues chez l'animal concernant le retentissement cérébral de la constitution d'une hypertonie plasmatique suggèrent que la correction soit lente, en 48 à 72 heures, pour éviter les phénomènes d'œdème cérébral. La moitié seulement de la correction doit s'effectuer pendant les premières 24 heures. Une prudence extrême doit s'appliquer aux sujets âgés et aux hypertonies chroniques et la correction de la natrémie ne doit pas alors excéder 0,5 mmol · L⁻¹ · h⁻¹ pendant les 24 premières heures.

Apport de potassium

En raison de l'implication du potassium dans la distribution de l'eau entre les espaces cellulaires et extracellulaires, les pertes urinaires de potassium doivent être remplacées en particulier lors du traitement des états hyperglycémiques.

Traitement étiologique

Le *DI hypothalamique chronique* nécessite, lorsqu'il est complet, un traitement substitutif par un analogue synthétique de la vasopressine, l'acétate de desmopressine ou dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) : 10 à 20 µg toutes les 12 à 24 heures, par voie nasale [75]. Comparée à la vasopressine, la desmopressine a une demi-vie plus longue (6-24 heures versus 2-6 heures et un rapport effet antidiurétique/effet vasoconstricteur 2 à 3 000 fois plus important (tableau I). En cas d'installation aiguë du DIC, la vasopressine aqueuse est préférée et permet une adaptation posologique plus souple, 5 à 10 U toutes les deux à six heures. La vasopressine doit cependant être utilisée avec précaution chez le coronarien, en raison du risque de vasoconstriction et de spasme. Elle n'est disponible en France que dans les hôpitaux en autorisation transitoire d'utilisation (ATU), nominative. En cas de déficit partiel, le clofibrate (1,5 à 2 g · j⁻¹), et la carbamazépine (200 à 600 mg · j⁻¹), ont été utilisés avec succès. Ils potentialisent la libération ou l'action de l'ADH et doivent être associés à la thérapie hormonale.

Le *DIN congénital* doit être traité intensivement pendant les premières années de la vie. La prise d'eau doit être abondante, y compris la nuit, où il est recommandé de l'administrer toutes les deux heures [53]. Des traitements adjuvants permettent une diminution de l'excrétion de l'eau : ce sont l'administration de liquides hypotoniques 2,5 % de glucose, l'hydrochlorothiazide 1 à 2 mg · kg⁻¹ · j⁻¹ qui agit par contraction du volume extracellulaire, et l'indométhacine 0,75 à 1,5 mg · kg⁻¹ · j⁻¹.

Tableau I. Traitement pharmacologique du diabète insipide.

Médicament	Dose journalière	Rythme d'administration	Délai d'action (h)	Durée d'action (h)
Pitressine 20 U · mL ⁻¹ Sol. injectable	5-10 U SC	2 à 4 h · j ⁻¹	1-2	2-6
Desmopressine				
Minirin® Sol. endonasal 0,1 µg · mL ⁻¹	10-40 µg	1 à 2 par jour	1-2	8-12
Spray 10 µg/dose	10-40	1 à 2 par jour	1-2	8-12
Sol. injectable 4 µg · mL ⁻¹	2-4 µg SC ou IV	2 ou 3 par jour	1-2	8-12
Comprimés 0,1 ou 0,2 mg	0,1-0,8 mg	2 ou 3 par jour	1-2	8-12
Hydrochlorothiazide				
Esidrex® C à 25 mg	50-100 mg	1 à 2 par jour	2-4	24-48

Amiloride				
Modamide® C à 5 mg	5-20 mg	1 à 2 par jour	2	24
Indométacine				
Indocid® Gélules à 25 mg Suppositoires à 50 mg et 100 mg	100-150 g	2 à 3 par jour	2-4	6-8

Pour le *DIN acquis*, la prise en compte de l'état pathologique ou de l'agent inducteurs constitue l'étape préalable du traitement. Les mesures communes concernent la diminution des apports sodés et l'administration de thiazidiques ou d'amiloride et/ou d'indométacine [75]. Le DNI induit par le lithium est spécifiquement traité par l'amiloride 5 à 20 mg · j⁻¹. Les deux types de diurétiques sont parfois associés. Ils ont un effet additif anti-polyurique aussi efficace que l'association indométacine/thiazidique et diminuent la déplétion potassique entraînée par les thiazidiques seuls.

CONCLUSION

L'hyperosmolarité constitue un syndrome rare, mais grave par ses conséquences neurologiques. Le traitement symptomatique est adapté aux signes cliniques et biologiques observés, et vise à maintenir une volémie circulante et à corriger l'hypertonie d'autant plus lentement que l'installation a été chronique. La biologie moléculaire a permis d'une part de décrire les récepteurs de l'ADH et les canaux à l'eau, aquaporines 2 en particulier, dans les cellules du tube collecteur, d'autre part d'identifier les anomalies génétiques en cause dans le rare DI central et le DI néphrogénique lié à l'X (récepteur V2) et non lié à l'X (AQP2). La découverte des aquaporines peut s'avérer féconde car des antagonistes des aquaporines commencent à être utilisés pour le traitement des hyperhydratations.

RÉFÉRENCES

- 1 Long CA, Marin P, Bayer AJ, Shetty HGM, Pathy MSJ. Hyponatremia in an adult in-patient population. Postgrad Med J 1991 ; 67 : 643-5.
- 2 Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. Am Intern Med 1996 ; 124 : 197-203.
- 3 Borra SI, Beredo R, Kleinfeld M. Hyponatremia in the aging: causes, manifestations and outcome. J Natl Med Assoc 1995 ; 87 : 220-4.
- 4 Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. Semin Nephrol 1996 ; 16 : 277-88.
- 5 Mandal AK, Saklayen MG, Hillman NM, Markert RJ. Predictive factors for high mortality in hyponatremic patients. Am J Emerg Med 1997 ; 15 : 130-2.
- 6 Addleman M, Pollard A, Grossman R. Survival after severe hyponatremia due to salt ingestion by an adult. Am J Med 1985 ; 78 : 176-8.
- 7 Piniés JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. Diabete Metab 1994 ; 20 : 43-8.
- 8 Cruz-Caudillo JC, Sabatini S. Diabetic hyperosmolar syndrome. Nephron 1995 ; 69 : 201-10.
- 9 Gennari FJ. Serum osmolality. Uses and limitations. N Engl J Med 1984 ; 310 : 102-5.
- 10 Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet 1998 ; 352 : 220-8.
- 11 Bichet DG, Nawar T. Régulation de la balance hydrique. In : Offenstadt G, Brunette MG, éd. Désordres acidobasiques et hydroélectrolytiques. Paris : Arnette Blackwell ; 1997. p. 2-12.
- 12 Bichet DG. Aspects pathologiques du transport de l'eau. Néphrologie 1996 ; 17 : 417-22.

- 13 Schoneberg T, Kostenis E, Liu J, Gudermann T, Wess J. Molecular aspects of vasopressin receptor function. *Adv Exp Med Biol* 1998 ; 449 : 347-58.
- 14 van Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal water handling: physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1645-51.
- 15 Frokiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Pathophysiology of aquaporin-2 in water balance disorders. *Am J Med Sci* 1998 ; 316 : 291-9.
- 16 Christensen BM, Marples D, Jensen UB, Frokiaer J, Sheikh-Hamad D, Knepper M, et al. Acute effects of vasopressin V2-receptor antagonist on kidney AQP2 expression and subcellular distribution. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : 285-97.
- 17 Hayashi M, Sasaki S, Tsuganezawa H, Monkawa T, Kitajima W, Konishi K, et al. Role of vasopressin V2 receptor in acute regulation of aquaporin-2. *Kidney Blood Press Res* 1996 ; 19 : 32-7.
- 18 Hayashi M, Sasaki S, Tsuganezawa T, Kitajima W, Konishi K, Fushimi K, et al. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are regulated by vasopressin V2 receptor in rat kidney. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1778-83.
- 19 Burg MB. Molecular basis of osmotic regulation. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : 983-96.
- 20 Gullans SR. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. *Ann Rev Med* 1993 ; 44 : 289-301.
- 21 Ayus JC, Armstrong DF, Arief AI. Effects of hypernatremia in the central nervous system and its therapy in rats and rabbits. *J Physiol* 1996 ; 492 (Pt 1) : 243-55.
- 22 Heilig CW, Stromski ME, Blumenfeld JD, Lee JP, Gullans SR. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. *Am J Physiol* 1989 ; 257 : 1108-16.
- 23 Chan PH, Fishman RA. Elevation of rat brain aminoacids, ammonia and idiogenic osmoles induced by hyperosmolality. *Brain Res* 1979 ; 161 : 293-301.
- 24 Lohr JW, MacReynolds J, Grimaldi T, Acara M. Effect of acute and chronic hypernatremia on myoinositol and sorbitol concentration in rat brain and kidney. *Life Sci* 1988 ; 43 : 271-6.
- 25 Mc Manus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1260-6.
- 26 Trachtman H, Yancey PH, Gullans SR. Cerebral cell volume regulation during hypernatremia in developing rats. *Brain Res* 1995 ; 693 : 155-62.
- 27 Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996 ; 55 : 106-13.
- 28 Cserr HF, de Pasquale M, Nicholson C, Patlak CS, Pettitgrew KD, Rice ME. Extracellular volume decreases while cell volume is maintained by ion uptake in rat brain during acute hypernatremia. *J Physiol* 1991 ; 442 : 277-95.
- 29 Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *MRM* 1991 ; 30 : 424-37.
- 30 Luh EH, Shackford SR, Shatos MA, Pietropaoli JA. The effects of hyperosmolarity on the viability and function of endothelial cells. *J Surg Res* 1996 ; 60 : 122-8.
- 31 Rocha G, Bucher B, Tschopl M, Stoclet JC. Hyperosmolarity enhances smooth muscle contractile responses to phenylephrine and partially impairs nitric oxide production in the rat tail artery. *J Vasc Res* 1995 ; 32 : 58-65.
- 32 Gomi N. Vasoconstriction by angiographic contrast media in isolated canine arteries. *Br J Radiol* 1992 ; 65 : 961-7.
- 33 Karstoff J. Vasoconstriction of isolated arteries induced by angiographic contrast media. A comparison of ionic and non-ionic contrast media iso-osmolar with plasma. *Acta Radiol* 1995 ; 36 : 312-6.
- 34 Arief AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976 ; 10 : 104-16.
- 35 Arief AI. Central nervous system manifestations of disordered sodium metabolism. *Clin Endocrin Metab* 1984 ; 13 : 269-94.
- 36 Dodge PR, Sotos JF, Gomstorp I, Deviro D, Levy M, Rabe T. Neurophysiologic disturbances in hypertonic dehydration. *Trans Am Neurol Assoc* 1962 ; 87 : 33-6.

- 37 Grant PJ, Tate GM, R HJ, Davies JA, Prentice CRM. Does hypernatremia promote thrombosis? *Thromb Res* 1985 ; 40 : 393-9.
- 38 Mac Kee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988 ; 38 : 1211-7.
- 39 Schlessler M, Unger J. Rhabdomyolyse consécutive à l'insulinothérapie dans un syndrome hyperosmolaire. *Ann Méd Int* 1990 ; 141 : 279-80.
- 40 Rosa EC, Lopes AC, Filho LAW, Schor N. Rhabdomyolysis due to hyperosmolarity leading to acute renal failure. *Ren Fail* 1997 ; 2 : 295-301.
- 41 Schleppehorst E, Levin ME. Rhabdomyolysis associated with hyperosmolar non ketotic coma. *Diabetes Care* 1985 ; 8 : 189-200.
- 42 Ishikawa SE, Sasaki S, Saito T, Saito T. Urinary excretion of aquaporin-2 in disorders of water metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1615-6.
- 43 Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, Ishikawa S, Fushimi K, Nakanishi S, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1540-5.
- 44 Blevins LS, Wand GS. Diabetes insipidus. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 69-79.
- 45 Fujiwara TM, Morgan K, Bichet DG. Molecular biology of diabetes insipidus. *Annu Rev Med* 1995 ; 46.
- 46 Miller KL. Diabetes insipidus. *ANNA J* 1996 ; 23 : 285-92.
- 47 Vantyghe MC, Hober C, Lefebvre J. Diabète insipide congénital. Progrès récents en biologie moléculaire. *Presse Méd* 1996 ; 24 : 299-303.
- 48 Heppner C, Kotzka J, Bullmann C, Krone W, Muller-Wieland D. Identification of mutations of the arginine vasopressin-neurophysin II gene in two kindreds with familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 693-6.
- 49 Kuan P, Messenger J, Ellestad MH. Transient central diabetes insipidus after aortocoronary bypass operations. *Am J Cardiol* 1983 ; 52 : 1181-83.
- 50 Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and posttraumatic diabetes insipidus. In : Czernichow A, Robinson A, eds. *Diabetes insipidus in man. Frontiers of hormon research. Vol. 13. Switzerland: Barel S Karger; 1985. p. 247-63.*
- 51 Grausser FL. Diabetes insipidus in hypoxemic encephalopathy. *JAMA* 1976 ; 235 : 932-3.
- 52 Black P, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987 ; 20 : 920-23.
- 53 Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med* 1998 ; 105 : 431-42.
- 54 Bichet DG, Turner M, Morin D. Vasopressin receptor mutations causing nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998 ; 110 : 387-94.
- 55 Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1951-8.
- 56 Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1960-8.
- 57 Azam H, Newton RW, Morris AD, Thompson CJ. Hyperosmolar nonketotic coma precipitated by lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Postgrad Med J* 1998 ; 74 : 39-46.
- 58 Mc Gregor D, Baker AM, Appel RG, Ober KP, Zaloga GP. Hyperosmolar coma due to lithium-induced diabetes insipidus. *Lancet* 1995 ; 346 : 413-7.
- 59 Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Pract* 1999 ; 12 : 43-7.
- 60 Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced down regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1838-45.
- 61 Frokiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996 ; 270 Suppl : F657-68.

- 62 Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HI. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand* 1977 ; 143 : 279-84.
- 63 Palevsky PM. Hypernatremia. *Semin Nephrol* 1998 ; 18 : 20-30.
- 64 Moritz ML. Hypernatremia in hospitalized patients [letter]. *Ann Int Med* 1996 ; 125 : 860.
- 65 Morris-Jones PH, Houston IB, Evan RC. Prognosis of the neurological complications of hypernatremia. *Lancet* 1967 ; 2 : 1385-9.
- 66 Neithercut WD, Spooner RJ. Nosocomial dysnatremia. *Clin Chem* 1988 ; 34 : 2239-40.
- 67 Man S, Hugh JC. Disorders of sodium metabolism: hypernatremia and hyponatremia. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 94-103.
- 68 Marsden PA, Halperin ML. Pathophysiological approach to patients presenting with hypernatremia. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 229-35.
- 69 Khardori R, Soler NG. Hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. *Am J Med* 1984 ; 77 : 899-904.
- 70 Elisaf M, Litou H, Siamoupolos KC. Survival after severe iatrogenic hypernatremia. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 230-1.
- 71 Pazmino PA, Pazmino BP. Treatment of acute hypernatremia with hemodialysis. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 260-5.
- 72 Yang CW, Kim YS, Park IS, Chang YS, Yoon YS, Bang BK. Treatment of severe acute hypernatremia and renal failure by hemodialysis. *Nephron* 1995 ; 70 : 372-3.
- 73 Worthley LIG. Hyperosmolar coma treated with intravenous sterile water. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 945-7.
- 74 Adroque HJ, Madias HJ. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 309-16.
- 75 Singer I, Oster JR, Fishman MD. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1293-301.