

Mise au point

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : diagnostic et prise en charge

New approaches to detect and manage the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

A.-E. Heng*, A. Lautrette, P. Deteix, B. Souweine

*Service de néphrologie réanimation médicale polyvalente, CHU de Clermont-Ferrand, hôpital Gabriel-Montpied,
rue Montalembert, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand cedex 01, France*

Disponible sur internet le 18 septembre 2006

Résumé

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est le mécanisme le plus souvent responsable d'hyponatrémie de dilution et ses étiologies sont multiples. Le SIADH est lié à une hypersécrétion d'arginine vasopressine (AVP) l'hormone antidiurétique de l'homme. L'AVP induit une hypertonie urinaire qui limite les capacités d'excrétion de l'eau libre. Au cours du SIADH une sécrétion d'AVP non osmotique persiste malgré l'absence de stimulus volémique. L'apport d'eau excessif chez ces patients qui ne peuvent diluer leurs urines s'accompagne d'une hyponatrémie avec expansion du volume extracellulaire. Le diagnostic de SIADH est un diagnostic d'exclusion. Après élimination des autres causes d'hyponatrémie, le diagnostic de SIADH est retenu lorsque les cinq critères suivants sont réunis : hyponatrémie hypotonique, osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique, absence d'œdème ou d'hypovolémie, excrétion urinaire sodée maintenant l'équilibre de la balance sodée, fonction rénale, surrénale et thyroïdienne normales. Les causes du SIADH sont multiples et se répartissent en étiologies néoplasiques, neurologiques, pulmonaires et médicamenteuses ou toxiques. Le traitement comporte le traitement étiologique et le traitement de l'hyponatrémie. La restriction hydrique est la pierre angulaire du traitement de l'hyponatrémie chronique asymptomatique. Une correction plus rapide de la natrémie est recommandée en cas d'hyponatrémie aiguë ou d'hyponatrémie compliquée de manifestations neuro-encéphaliques.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is the commonest form of dilutional hyponatremia. The primary pathogenic mechanism is the excessive arginine vasopressin release causing renal water reabsorption and resulting in hyponatremia with expansion of extracellular fluid volume. The diagnosis of SIADH is based on the five following criteria: hypotonic hyponatremia, urine osmolality in excess of plasma osmolality, absence of oedema or volume depletion, increase renal sodium excretion and normal thyroid, adrenal or renal function. Many conditions have been associated with SIADH, which may be classified into four major groups: neoplasia, neurological disorders, lung disease, and an increasing variety of drugs. The symptoms of hyponatremia are mainly neurological, the severity of which being related to both the absolute serum sodium level and its rapidity of fall. The management of SIADH patients included the satisfactory treatment of the underlying cause and the removal of the excess total body water. The correction of hyponatremia has to take into account the risk of appearance of osmotic demyelination syndrome. Thus, in most guidelines rapid correction of hyponatremia is only indicated in patients who develop acute hyponatremia or in patients with severe symptoms. Fluid restriction remains the safe mainstay of management of chronic hyponatremia. The vasopressin V2 receptor antagonists offer a new therapeutic approach.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : SIADH ; Hyponatrémie ; Arginine vasopressine ; Hormone antidiurétique

Keywords: SIADH; Hyponatremia; Arginine vasopressin; Antidiuretic hormone

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aheng@chu-clermontferrand.fr (A.-E. Heng).

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est un désordre de la balance hydrosodée de l'organisme caractérisé par une hyponatrémie hypotonique avec trouble du pouvoir de dilution des urines en l'absence d'insuffisance rénale et sans que l'on puisse identifier un stimulus physiologique connu pour induire une sécrétion non osmotique d'hormone antidiurétique (ADH) [1]. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) fut initialement rapporté par Schwartz et al., en 1957, chez des patients hyponatrémiques atteints de cancers bronchiques [2]. Il sera ensuite rapporté au cours de nombreuses situations cliniques. Le SIADH est actuellement la première cause d'hyponatrémie à la fois chez le patient ambulatoire et chez le patient hospitalisé [2,3]. Le SIADH se traduit par une hyponatrémie dilutionnelle, euvolémique à l'examen clinique. Le diagnostic de SIADH est toujours porté dans le cadre de l'algorithme du diagnostic étiologique des hyponatrémies.

1. Généralités sur les hyponatrémies

L'hyponatrémie est classiquement définie par une concentration de sodium plasmatique inférieure à 136 mmol/l [4,5]. Elle représente le plus fréquent des désordres hydroélectrolytiques, notamment chez le sujet âgé. Son incidence lors de l'admission hospitalière est supérieure à 1 %. En réanimation, l'incidence de l'hyponatrémie serait de 4 % au seuil de 125 mmol/l [3]. La natrémie est un des paramètres du SAPS II, inférieure à 125 mmol/l elle représente donc un facteur indépendant de mortalité hospitalière. Toutefois l'imputabilité de l'hyponatrémie dans la survenue du décès n'est pas fermement établie. Si l'intensité de l'hyponatrémie est un événement péjoratif, la plupart des auteurs considèrent que la sévérité de l'hyponatrémie dépend moins de son intensité que de sa rapidité de constitution [6].

2. Physiopathologie des hyponatrémies

Le terme d'hyponatrémie fait intrinsèquement référence au concept d'hypo-osmolalité plasmatique, c'est-à-dire à la diminution de la concentration du sodium par kilogramme d'eau plasmatique. La baisse de l'osmolalité plasmatique crée un gradient osmotique entre les secteurs extracellulaires et intracellulaires provoquant un transfert d'eau vers le secteur intracellulaire responsable d'une augmentation du volume cellulaire. Au niveau cérébral, cet œdème tissulaire peut entraîner une hypertension intracrânienne compte tenu de la rigidité de l'enceinte cérébrale. Pour s'opposer à cet œdème osmo-ionique, les cellules cérébrales extrudent des ions puis des solutés organiques. Le mécanisme inverse est ensuite nécessaire pour maintenir le volume cellulaire cérébral lors de la correction de l'hyponatrémie [4]. Des travaux expérimentaux suggèrent que ces mécanismes d'adaptation s'effectuent progressivement dans un délai d'au moins 48 heures. Ce délai de 48 heures est classiquement utilisé pour distinguer les hyponatrémies aiguës des hyponatrémies chroniques [6]. L'hyponatrémie, lorsqu'elle est symptomatique se traduit principalement par des manifestations

neuroencéphaliques d'hypertension intracrânienne. La symptomatologie est d'autant plus sévère que l'hyponatrémie est profonde et qu'elle se constitue rapidement. Les patients sont habituellement asymptomatiques tant que la natrémie reste supérieure à 130 mmol/l.

2.1. L'arginine vasopressine : l'hormone antidiurétique (ADH) de l'homme

L'hyponatrémie signe toujours un excès d'eau relatif en regard de la quantité totale de sodium de l'organisme, sans préjuger des valeurs respectives absolues du capital hydrique et du capital sodé. La balance hydrique dépend étroitement et principalement de l'adéquation entre les apports hydriques commandés par la soif et l'excrétion urinaire d'eau libre sous le contrôle de l'arginine vasopressine (AVP) qui est l'hormone antidiurétique (ADH) de l'homme.

L'AVP est un peptide de neuf acides aminés synthétisé sous la forme d'une prohormone dans des cellules neurales spécifiques au niveau des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Le peptide actif est libéré après clivage enzymatique puis transporté dans l'hypophyse postérieure où il est stocké dans des granules neurosécrétoires. Sous l'action de différents stimuli, l'AVP est libérée dans le torrent circulatoire. L'action antidiurétique de l'AVP s'exerce après liaison de l'hormone à son récepteur V2 localisé sur le pôle basal des cellules épithéliales du tube collecteur au niveau du rein. Le récepteur V2 est un membre de la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (classe 1b). La liaison de l'AVP au récepteur V2 entraîne une cascade de signaux cellulaires (activation de l'adénylate cyclase, formation d'AMPc, activation d'une protéine kinase A) qui aboutit à un transfert au pôle apical de la cellule des vésicules contenant les aquaporines 2 (AQP2) et à la fusion de ces canaux hydriques avec la membrane apicale. L'expression membranaire d'AQP2 rend le tube collecteur perméable à l'eau et dans une moindre proportion à d'autres solutés principalement l'urée. L'eau qui a pénétré dans la cellule au pôle apical via AQP2 rejoint l'interstitium en quittant la cellule au pôle basolatéral via deux aquaporines AQP3 et AQP4. Le transfert transcellulaire d'eau vers le secteur interstitiel est gouverné par le gradient osmotique sodé constitué lors de la réabsorption chlorée au niveau de l'anse de Henlé.

L'action de l'AVP se traduit ainsi par une diminution du flux urinaire, une augmentation de la tonicité des urines et une augmentation nette de la réabsorption d'eau avec une relation inverse entre le volume de diurèse et l'osmolalité urinaire. L'AVP par elle-même n'augmente ni le capital hydrique de l'organisme ni l'excrétion sodée urinaire. L'AVP retarde simplement les capacités d'excrétion de l'eau libre. En cas de sécrétion persistante d'AVP, l'hyponatrémie ne se développe que si les apports d'eau sont supérieurs aux sorties représentées par les pertes insensibles et la diurèse. L'exposition prolongée à l'AVP induit un facteur d'échappement rénal. L'hypertonie urinaire persiste mais s'établit au cours du temps à un niveau moins élevé. Ce facteur d'échappement rénal, déjà décrit dans les observations princeps de SIADH [2], résulterait d'une dimi-

nution de l'expression membranaire d'AQP2 en rapport avec une réduction des messagers codant pour AQP2 [7].

2.2. Régulation de la sécrétion d'AVP

L'hypertonie plasmatique est le principal facteur déclenchant la sécrétion d'AVP. Il existerait un seuil d'osmolalité plasmatique (osmostat) au-dessus duquel l'AVP est libérée dans la circulation. La sécrétion d'AVP est proportionnelle à l'osmolalité plasmatique. La pente moyenne de la relation linéaire entre ces deux variables varie entre 0,4 et 0,8 pg/ml par mosmol/kg d'eau plasmatique, mais présente de fortes variations interindividuelles. La réponse rénale à l'AVP est également linéaire, et l'osmolalité urinaire augmente proportionnellement à la concentration plasmatique d'AVP jusqu'à un seuil maximal d'hypertonie urinaire au-dessus duquel l'osmolalité urinaire ne peut plus augmenter en dépit de concentrations croissantes d'AVP. La rapidité de sécrétion d'AVP en réponse à l'hypertonie plasmatique et la demi-vie brève de l'AVP (10–15 min) permettent un ajustement rapide et très fin de l'excrétion d'eau en fonction de l'osmolalité plasmatique. La sécrétion d'AVP est également dépendante, mais dans une moindre proportion, à l'hypotension ou à la baisse de la volémie efficace. En fait l'hypovolémie vraie ou « efficace » exalterait la sécrétion d'AVP en réponse à l'hypo-osmolalité plasmatique. L'hypovolémie efficace serait associée à une diminution de l'osmostat et à une augmentation de la pente liant l'osmolalité plasmatique à la concentration plasmatique d'AVP [8].

Parmi les autres facteurs non osmotiques qui modulent la sécrétion d'AVP, il faut citer les nausées qui ont une action puissamment inductrice de la sécrétion d'AVP et les glucocorticoïdes qui s'opposent à cette sécrétion.

3. Approche diagnostique d'une hyponatrémie

La première étape diagnostique devant une hyponatrémie est d'éliminer une hyponatrémie sans hypo-osmolalité plasmatique. Ces « fausses hyponatrémies » peuvent être liées à une augmentation de la portion non aqueuse du plasma (élévation des taux plasmatiques de lipides et/ou de protéides), à une accumulation de solutés autre que le sodium (éthanol, glucose...) ou à une translocation [9]. Dans les situations complexes, une mesure directe de l'osmolalité plasmatique peut s'avérer nécessaire pour confirmer l'hyponatrémie. La démarche diagnostique passe ensuite par l'évaluation de la volémie du patient sur les données de l'examen clinique et par l'analyse de la réponse rénale à l'hypotonie plasmatique à partir des résultats d'un ionogramme sur échantillon d'urines (Fig. 1). Il est parfois difficile de distinguer cliniquement surtout chez le patient hyponatrémique un état euvoémique d'une discrète hyper- ou hypovolémie. Dans ce cas, le clinicien pourra s'aider des résultats des dosages plasmatiques de l'acide urique ou de l'urée. En effet, la diminution du débit sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire est associée, au niveau du tubule proximal, à une augmentation de la fraction de sodium filtrée avec en corollaire une augmentation de la fraction réabsorbée de sodium mais également d'acide urique et d'urée. L'inverse est observé en cas d'augmentation du débit de filtration glomérulaire.

À l'issue de cette démarche, le diagnostic de SIADH sera envisagé devant l'existence d'une hyponatrémie dilutionnelle, associée à des urines hypertoniques, chez un patient euvoémique à l'examen clinique. Au cours du SIADH, la rétention hydrique entraîne en fait une très discrète hypervolémie qui se traduit biologiquement par une hypo-uricémie.

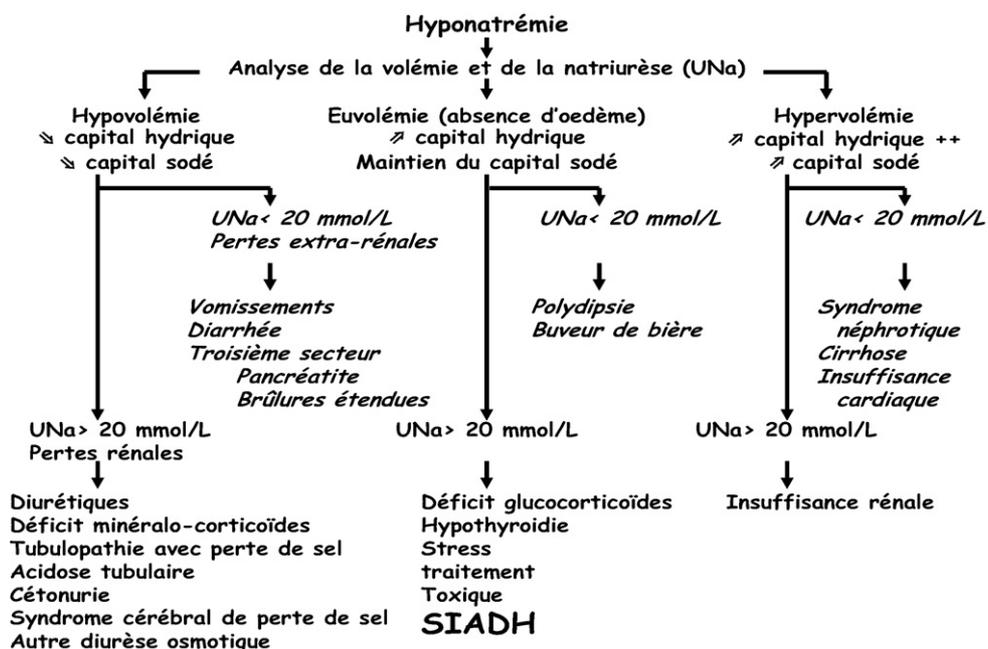


Fig. 1. Démarche diagnostique d'une hyponatrémie.

4. SIADH

4.1. Pathogénie du SIADH

Expérimentalement, le SIADH peut être reproduit chez le rat par l'administration d'eau et d'un agoniste spécifique des récepteurs V2 de l'AVP (1-desamino-D-arginine vasopressine). On observe alors chez les animaux une accumulation d'eau libre qui se répartit dans les secteurs intracellulaires et extracellulaires et aboutit à une hyponatrémie de dilution.

Chez l'homme l'administration de Pitressine, un analogue de l'AVP, reproduit les anomalies observées au cours du SIADH avec oligurie brutale, hypertonie urinaire, rétention d'eau, prise de poids, expansion progressive du volume extracellulaire suivie d'une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et de chlore. La restriction hydrique chez ces patients prévient, la prise de poids et l'accroissement de l'excrétion urinaire sodée et chlorée [2]. Lors de l'administration de Pitressine, si les apports d'eau ne sont pas réduits, on assiste à une prise de poids jusqu'à un certain seuil à partir duquel l'excrétion sodée augmente puis se stabilise pour équilibrer les apports sodés. À ce moment-là, une restriction sodée sévère conduit à une excrétion d'urines pauvres en sodium, alors qu'un apport sodé induit une excrétion urinaire de sodium équivalente aux apports.

4.2. Diagnostic du SIADH

Le SIADH est défini par la persistance de la sécrétion non osmotique d'AVP en l'absence de stimulus volémique. La sécrétion excessive d'AVP induit une hypertonie urinaire limitant les capacités d'excrétion de l'eau libre [2]. Au cours du SIADH, on décrit quatre profils de sécrétions de l'AVP en réponse à l'osmolalité plasmatique [1,10]. Le profil A se traduit par une sécrétion d'AVP totalement indépendante de l'osmolalité plasmatique et s'observe principalement dans les sécrétions ectopiques d'AVP. Dans les trois autres profils il persiste une osmodépendance de la sécrétion d'AVP. Le profil B se caractérise par une persistance de la sécrétion d'AVP pour des osmolalités plasmatiques inférieures à l'osmostat (seuil de sécrétion de l'AVP). Le profil B évoque une « fuite hypophysaire d'AVP à basse osmolalité plasmatique ». Il résulterait de lésions de la neurohypophyse ou des mécanismes régulateurs de l'osmo-inhibition. Dans les profils A et B, le niveau de tonicité urinaire est constant chez un patient donné. Dans le profil C, la sécrétion d'AVP conserve une osmodépendance mais avec un abaissement de l'osmostat et une sécrétion explosive au-dessus de l'osmostat. Dans le profil D, il n'existe pas d'anomalie de l'osmorégulation de l'AVP ; ce profil se rencontre dans moins de 10 % des SIADH. Il pourrait s'observer, par exemple, dans le SIADH néphrogénique [1,11].

Dans tous les cas, l'apport de solutés hypotoniques comparativement au pouvoir de dilution des urines entraîne un bilan hydrique positif. La rétention d'eau libre est à l'origine d'une hypo-osmolalité cellulaire et plasmatique et d'une augmentation du volume extracellulaire. L'expansion du capital

hydrique est responsable de l'hyponatrémie du SIADH par deux mécanismes :

- d'une part la simple dilution du sodium dans l'eau plasmatique ;
- d'autre part la diminution du sodium échangeable.

En effet, la limitation du transfert de sodium du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire, réduit l'expansion du volume cellulaire mais au prix d'une aggravation de l'hyponatrémie puisque ce sodium non échangé est alors excrété dans les urines dans le cadre de la réponse physiologique à l'hypervolémie.

La rétention hydrique se répartit pour deux tiers en intracellulaire et pour un tiers seulement en extracellulaire. L'expansion du volume extracellulaire est donc discrète et n'entraîne ni œdème ni hypertension artérielle. Elle est difficile à mettre en évidence par l'examen clinique [7]. L'expansion modeste du secteur plasmatique s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et d'une diminution de la réabsorption sodée proximale. L'excrétion urinaire de sodium équilibre les apports exogènes en sodium : une balance sodée équilibrée alors que le plasma est hypotonique est une des caractéristiques du SIADH [2]. Les concentrations plasmatiques d'urée, d'acides uriques de potassium, de magnésium et de phosphore s'abaissent en rapport avec l'augmentation de leur clairance rénale. Ces anomalies résulteraient de l'augmentation de la volémie et du débit de filtration glomérulaire et disparaissent lors de la normalisation de l'hyponatrémie induite par la restriction hydrique [2]. La basémie reste normale en dépit de la dilution plasmatique. L'absence d'acidose métabolique est la conséquence d'un hyperaldostéronisme relatif avec activité rénine plasmatique basse qui se développe en dépit de la volémie normale ou discrètement élevée. Cet hyperaldostéronisme relatif a bien été documenté dans le SIADH expérimental chez l'animal et chez l'homme et serait lié à une stimulation directe de la sécrétion d'aldostérone induite par l'hyponatrémie elle-même [12].

Le diagnostic de SIADH est un diagnostic d'exclusion qui ne doit être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes d'hyponatrémie (Fig. 1). Les critères cardinaux requis pour porter le diagnostic de SIADH sont présentés dans le Tableau 1 [10].

4.3. Principales causes de SIADH

Les cancers représentent une étiologie classique de SIADH. Le mécanisme en cause est une sécrétion ectopique et autonome d'AVP par des cellules néoplasiques. Le cancer anapla-

Tableau 1
Critères diagnostiques du SIADH

Hyponatrémie hypotonique
Hypertonie urinaire en regard de l'hypotonie plasmatique
Absence d'hypovolémie, absence d'œdème
Maintien d'une excrétion sodée adaptée aux apports et à l'euvolémie
Fonction rénale normale
Absence de dysendocrinopathie thyroïdienne ou surrénalienne

sique à petites cellules du poumon est le cancer le plus fréquemment associé au SIADH ; et un SIADH est décrit chez plus des deux tiers des patients atteints de cette affection. Parmi les autres cancers fréquemment impliqués on peut citer les carcinomes pharyngés, les carcinomes pancréatiques, les thymomes, et les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. À côté des néoplasies, les affections du système nerveux central, notamment celles qui affectent l'axe hypothalamohypophysaire, sont susceptibles de se compliquer de SIADH. Le SIADH complique aussi l'évolution des pneumopathies infectieuses, des maladies inflammatoires pulmonaires et du sida. Des SIADH médicamenteux ou lors d'exposition à des toxiques sont rapportés. Ces produits induiraient un SIADH en stimulant la sécrétion d'AVP ou en exaltant son action au niveau rénal. Le SIADH a également été décrit au cours des déficits sévères en potassium. La diminution du capital potassique s'accompagne d'une réduction des solutés intracellulaires et du volume cellulaire. Le déficit potassique stimulerait alors les volorécepteurs hypothalamiques même en l'absence de déficit sodé et serait responsable d'une hypersécrétion d'AVP réversible lors de la restauration du pool potassique [13]. Le SIADH est une étiologie classique de l'hyponatrémie postopératoire. L'hyponatrémie est généralement décompensée par l'administration excessive de liquides hypotoniques alors que persiste une sécrétion d'AVP consécutive au stress et à la douleur et indépendante d'une hypovolémie. Les principales étiologies du SIADH figurent dans le Tableau 2.

5. Situations particulières

5.1. Traitements mimant un tableau clinicobiologique de SIADH

Certains médicaments tels que la desmopressine sont des analogues de l'AVP et reproduisent la symptomatologie du SIADH. D'autres comme les thiazides peuvent s'accompagner d'un tableau faisant évoquer à tort un SIADH. Les thiazides agissent au niveau du néphron distal. En inhibant la réabsorption distale de sodium, ils altèrent le pouvoir de dilution des urines et limitent les capacités d'excrétion de l'eau libre. Ils peuvent induire une hypotonie plasmatique avec dilution urinaire inadéquate même en l'absence d'hypovolémie.

5.2. SIADH néphrogénique

Des auteurs ont récemment décrit chez l'homme des mutations du récepteur V2 responsables d'une activation constitutive de ce récepteur, en l'absence d'AVP circulante [11]. Ces mutations sont à l'origine de SIADH congénital néphrogénique.

5.3. Hypothyroïdie

Une symptomatologie clinicobiologique évocatrice de SIADH peut classiquement être observée au cours des hypothyroïdies sévères. La réduction de l'index cardiaque avec hypersécrétion réactionnelle d'AVP, la modification du seuil

Tableau 2
Principales causes de SIADH

Néoplasie avec sécrétion ectopique d'arginine vasopressine
Carcinome bronchopulmonaire, pancréatique, pharyngé, vésical
Leucémie
Lymphome hodgkinien et non hodgkinien
Thymome
Sarcome
Mésothéliome
Affections du système nerveux central
Hypophysectomie trans-sphénoïdale
Traumatisme crânien (hématome sous-dural, hémorragie intracérébrale ou méningée)
Tumeur
Hydrocéphalie
Infections (méningite, encéphalite, abcès du cerveau)
Accident vasculaire (thrombose, hémorragie, embolie, vasculite)
Lésions démyélinisantes
Porphyrie aiguë intermittente
Psychose aiguë
Lupus érythémateux
Affections pulmonaires non néoplasiques
Infections (pneumonies, tuberculose, abcès du poumon)
Bronchectasies
Médicaments ou toxiques
Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS)
Phénothiazine
Antidépresseurs tricycliques
Inhibiteur du recaptage de sérotonine
Chlorpropamide
Carbamazépine
IMAO
Nicotine
Opiacés et dérivés
Ecstasy
Clofibrate
Cyclophosphamide, Ifosfamide
Alcaloïdes de la pervenche
Cisplatine
Desmopressine, vasopressine, ocytocique
Thiazides
Autres
Période périopératoire (douleur/stress)
Sida
Déficit en potassium

de stimulation osmotique de l'AVP et la baisse de la clairance rénale de l'AVP seraient les principaux mécanismes retenus pour expliquer le développement de l'hyponatrémie [13].

5.4. Hypopituitarisme (déficit en ACTH)

Au cours de l'hyponatrémie satellite du déficit en ACTH, on observe une diminution des taux plasmatiques d'acide urique ou d'urée qui peut orienter à tort vers un diagnostic de SIADH [12]. Toutefois contrairement à ce qui est décrit au cours du SIADH, le déficit en ACTH est associé à un hypoadostéronisme avec une hypobasémie responsable d'une hypocapnie compensatrice [12].

5.5. Syndrome de perte de sel

L'hyponatrémie dilutionnelle euvoémique du SIADH doit impérativement être distinguée de l'hyponatrémie de désalina-

Tableau 3
 Comparaison entre le SIADH et le syndrome de perte de sel

Paramètre	Syndrome de perte de sel	SIADH
Volume extracellulaire	Diminué	Augmenté
Diurèse	Augmentée	Diminuée
Hématocrite	Augmenté	Normal
Albuminémie	Augmentée	Normale
Rapport urémie/créatininémie	Augmenté	Diminué
Uricémie	Normal ou augmentée	Diminuée
Kaliémie	Normal ou augmentée	Normale

tion du syndrome de perte de sel [14]. Si ces deux syndromes partagent des étiologies communes (affections cérébrales et neurochirurgie) et des similitudes biochimiques, leur physiopathologie et donc leur prise en charge sont radicalement différentes. Au cours du syndrome de perte de sel, la sécrétion de facteur natriurétique serait responsable du bilan sodé négatif, de l'hémoconcentration et de l'hypovolémie. Contrairement à ce qui est observé dans les autres situations de contraction volémique, on n'observe pas d'élévation des taux plasmatiques d'acide urique et d'urée dans cette affection. Dans le syndrome de perte de sel, il existe un trouble de la dilution des urines consécutif à une hypersécrétion d'AVP induite par l'hypovolémie. L'apport de cristaalloïde est donc la pierre angulaire du traitement du syndrome de perte de sel. La correction du déficit sodé rétablit la volémie, inhibe la sécrétion d'AVP et restaure le pouvoir de dilution des urines. Le Tableau 3 présente les éléments permettant de distinguer le SIADH du syndrome de perte de sel.

6. Traitement du SIADH

6.1. Principes du traitement

Le traitement du SIADH comporte deux volets :

- l'identification et le traitement de la cause ;
- la correction de l'hyponatrémie elle-même.

Le traitement symptomatique de l'hyponatrémie est non consensuel. Il fait l'objet de débats passionnés concernant notamment le mode de correction de l'hyponatrémie et sa vitesse de correction [2,4,6,15]. Les éléments de la discussion sont d'une part le risque d'œdème cérébral lié à l'hyponatrémie et d'autre part le risque de myélinolyse centropontine induite par une correction trop rapide de cette hyponatrémie. La myélinolyse centropontine surviendrait préférentiellement chez les alcooliques dénutris, chez les sujets âgés ou les femmes préménopausées traités par thiazides, chez les brûlés, et chez les patients hypoxiques ou hypokaliémiques [16]. Les données expérimentales et les analyses rétrospectives de cas suggèrent que chez les patients ayant développé une hyponatrémie depuis plusieurs jours, une correction lente de la natrémie ($< 0,5 \text{ mmole.l}^{-1}\text{h}^{-1}$) réduirait le risque de myélinolyse centropontine. La plupart des auteurs s'accordent à penser que lorsque l'hyponatrémie est compliquée d'œdème cérébral ou à haut risque d'œdème cérébral, une correction rapide de l'hypo-

natrémie s'impose. Pour cette raison, lorsque l'hyponatrémie est aiguë, inférieure à 48 heures, le traitement agressif de l'hyponatrémie paraît justifié. Cependant, l'ancienneté de l'hyponatrémie est le plus souvent impossible à déterminer, notamment chez les patients ambulatoires. La décision de traiter agressivement une hyponatrémie dépend alors principalement de la sévérité de la symptomatologie neuroencéphalique. La restriction hydrique demeure dans tous les cas le pilier du traitement des hyponatrémies de dilution.

6.2. Hyponatrémie aiguë ou symptomatique

En cas de SIADH avec hyponatrémie aiguë ou symptomatique une correction rapide pourra être réalisée en prescrivant en association à la restriction hydrique un chlorurétique et/ou des sels de sodium en concentration hypertonique par rapport aux urines. En cas de coma ou de convulsion, les vitesses de corrections pourront être initialement de l'ordre de 2 à 4 $\text{mmole.l}^{-1}\text{h}^{-1}$ les premières heures mais devront être réduite à 0,5 $\text{mmole.l}^{-1}\text{h}^{-1}$ dès la disparition des signes de gravité neuroencéphaliques [4,6]. Une élévation de 5 % de la natrémie est habituellement suffisante pour interrompre les convulsions [17].

La prescription de très faibles doses de furosémide suffit pour induire une diurèse osmotique. Le furosémide en limitant le pouvoir de concentration des urines tend à rendre ces urines isotoniques au plasma. C'est par ce mécanisme que le furosémide augmente la clairance de l'eau libre chez ces patients et permet d'accélérer la correction de l'hyponatrémie.

L'administration de sodium n'est pas souhaitable d'un point de vue physiopathologique puisqu'il n'existe pas d'hypovolémie ou de déficit sodé. Le sodium administré sera donc éliminé au niveau urinaire. Pour un SIADH avec une osmolalité urinaire donnée, le sodium sera excrété dans le volume de diurèse correspondant à l'osmolalité urinaire. L'infusion d'un soluté de sodium dont la concentration est hypo-osmotique par rapport aux urines s'accompagne de l'excrétion urinaire du sodium dans un volume urinaire inférieur au volume administré et conduit donc à une rétention d'eau avec aggravation de l'hyponatrémie. Ainsi, en cas de manifestations neurologiques sévères, l'injection de sodium hypertonique permet de corriger plus rapidement la natrémie. Dans tous les cas, la concentration du soluté salé choisi pour corriger l'hyponatrémie d'un SIADH ne doit pas prendre en compte la tonicité plasmatique mais doit être hypertonique aux urines.

6.3. Hyponatrémie chronique et asymptomatique

Pour la plupart des auteurs la restriction hydrique demeure le seul traitement du SIADH asymptomatique ou paucisymptomatique. L'élévation de la natrémie, même par simple restriction hydrique, doit rester inférieure à 10 % par 24 heures tant que la natrémie est inférieure à 130 mmol/l . Les patients ambulatoires doivent être incités à réduire leur boisson, car l'inhibition de la soif par l'osmorégulation est insuffisante pour contrecarrer les habitudes alimentaires. Si la restriction

hydrique ne suffit pas à restaurer la natrémie, la démeclocycline qui s'oppose aux effets tubulaires de l'AVP peut être proposée mais elle n'est efficace qu'après plusieurs semaines. Le lithium permet d'obtenir un résultat analogue mais au prix d'effets secondaires plus sévères. Des travaux expérimentaux suggèrent que l'urée ou le myo-inositol pourrait être des adjuvants thérapeutiques intéressants pour prévenir les lésions neurocéphaliques observées au décours du traitement des hyponatrémies chroniques [17]. De surcroît, l'urée induit une diurèse osmotique et augmente l'excrétion d'eau libre chez ces patients [5].

Le développement des formes orales des antagonistes du récepteur V2 de l'AVP représente une alternative thérapeutique séduisante. La liaison compétitive de ces aquarétiques au récepteur V2 entraîne une diminution du taux de transcrits codant pour AQP2 avec apparition d'une diurèse aqueuse sans déplétion électrolytique. Ils ont sporadiquement été utilisés avec succès au cours du SIADH [5,18,19]. Le conivaptan un antagoniste non sélectif des récepteurs V1/V2 de l'AVP vient d'être approuvé par le FDA dans le traitement de l'hyponatrémie isovolémique.

Les découvertes scientifiques de ces dernières années dans le domaine du métabolisme de l'eau permettent aujourd'hui de mieux comprendre la physiopathologie du SIADH et d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

Références

- [1] Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 2006;119:S36–42.
- [2] Verbalis J. Milestones in Nephrology. Guest commentary. *J Am Soc Nephrol* 2001;23:2862–4.
- [3] Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70–6.
- [4] Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581–9.
- [5] Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, Gross P. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:S87–92.
- [6] Laurenro R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57–62.
- [7] Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 2006;119:S21–9.
- [8] Verbalis J. Disorders of body water hemostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471–503.
- [9] Guglielminotti J, Pernet P, Maury E, Alzieu M, Vaubourdoles M, Guidet B, et al. Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: evidence for the sick cell syndrome? *Crit Care Med* 2002;30:1051–5.
- [10] Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell B* 2003;35:1495–9.
- [11] Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abenedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884–90.
- [12] Decaux G, Musch W, Penninckx R, Soupart A. Low plasma bicarbonate level in hyponatremia related to adrenocorticotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5255–7.
- [13] Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:345–53.
- [14] Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH vs CSW. *Trends Endocrin Met* 2003;14:182–7.
- [15] Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women-association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999;281:299–304.
- [16] Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702–5.
- [17] Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006;119:S12–6.
- [18] Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamoi K, Yamada K, Shimizu K, et al. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1054–107.
- [19] Decaux G. Difference in solute excretion during correction of hyponatremic patients with cirrhosis or syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by oral vasopressin V2 receptor antagonist VPA-985. *J Lab Clin Med* 2001;138:18–21.