

Le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

Christine Hamel^{1,2,3}, B.Pharm, M.Sc.

¹Pharmacienne, CSSS La Pommeraie, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 9 novembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 22 juin 2014

Résumé

Objectif : Revoir le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. Discuter les données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de cette pathologie.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de PubMed. Elle a permis la consultation d'études cliniques, de revues de traitement systématiques ou non, de méta-analyses et de lignes directrices concernant le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Analyse des données : Il existe plusieurs causes tant non médicamenteuses que médicamenteuses du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Peu d'études, à répartition aléatoire ou non, permettant de guider le choix de traitement de cette pathologie ont été effectuées jusqu'à maintenant. Elles n'incluaient en outre que peu de patients et étaient de courte durée. Par contre, il est bien connu que la pierre angulaire du traitement demeure la correction de la cause de ce syndrome. Des lignes directrices développées à partir d'un consensus d'experts détaillent les modalités d'utilisation du salin hypertonique pour traiter l'hyponatrémie aiguë ou chronique. La restriction hydrique est nécessaire pour une majorité de patients. Les autres modalités thérapeutiques disponibles sont le chlorure de sodium par voie orale, la déméclocycline, le lithium, l'urée ainsi que le tolvapatan (seul médicament de la nouvelle classe des antagonistes des récepteurs de la vasopressine commercialisé au Canada actuellement).

Conclusion : Le pharmacien d'établissement peut jouer un rôle primordial auprès des patients atteints du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, en aidant à déceler les causes médicamenteuses possibles et en guidant l'équipe médicale dans l'utilisation du salin hypertonique et des diverses modalités thérapeutiques disponibles.

Mots-clés : Antagonistes des récepteurs de la vasopressine, arginine vasopressine, hormone antidiurétique, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH, tolvapatan, vasopressine

Introduction

L'hyponatrémie est le déséquilibre électrolytique le plus commun, pouvant atteindre jusqu'à 4 % des personnes âgées ambulatoires et 15 % des patients hospitalisés¹. Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) représenterait quant à lui environ 50 % des tous les cas diagnostiqués d'hyponatrémie¹. Plusieurs études récentes ont démontré une augmentation de la mortalité parmi les patients souffrant d'hyponatrémie comparativement aux patients dont la natrémie était demeurée normale lors de leur hospitalisation^{2,3}. Il est donc important pour le pharmacien d'établissement de bien connaître le SIADH et ses causes possibles^{2,3}. Seule une faible proportion de SIADH serait d'origine médicamenteuse⁴. Il est cependant important pour le pharmacien de reconnaître le SIADH induit par un médicament en raison de la réversibilité du syndrome à l'arrêt de l'agent causal⁴. De plus, le pharmacien peut

participer activement au choix de la modalité thérapeutique la plus appropriée pour un patient souffrant de SIADH.

Une revue de la littérature scientifique portant sur le SIADH a été effectuée à l'aide de Pubmed pour les années 1967 à 2014. Les résumés d'articles ont été consultés du plus récent au plus ancien, mais tous étaient évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus étaient retenues de préférence, suivies des données provenant de méta-analyses, puis des données provenant d'études à répartition aléatoire. Lorsque de telles études n'étaient pas disponibles, les données provenant d'études sans répartition aléatoire ou de séries de cas étaient retenues. Des références tertiaires et des revues scientifiques ont servi à préciser les définitions, la présentation clinique, la physiopathologie, l'incidence et le diagnostic.

Revue du sujet traité

Définitions

La vasopressine est également nommée hormone antidiurétique ou ADH^{4,5}. Chez l'humain, on lui donne également le nom d'AVP pour arginine vasopressine⁴. Jusqu'à maintenant, trois types de récepteurs de la vasopressine ont été caractérisés, soit les récepteurs V1a qui agissent sur le système vasculaire en produisant une vasoconstriction, les récepteurs V1b qui agissent sur l'hypophyse en régulant la libération de l'hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) et les récepteurs V2 agissant sur le système rénal^{5,6}. Ce sont ces derniers qui sont impliqués dans l'effet antidiurétique de la vasopressine, en augmentant la perméabilité de l'eau dans le tube collecteur par une augmentation du nombre de canaux aquaporine-2 sur la membrane^{5,6}.

En situation normale, le principal stimulus de la sécrétion de vasopressine est l'osmolalité plasmatique³. De fait, des osmorécepteurs du système nerveux central détectent l'osmolalité plasmatique et régulent la sécrétion de vasopressine. Lorsque l'osmolalité plasmatique est inférieure à 280 mOsm/L, la vasopressine est quasi indétectable dans le plasma⁵. L'augmentation de l'osmolalité conduit à une augmentation de la sécrétion de vasopressine, à une soif intense et à une concentration maximale de l'osmolalité urinaire⁵. Les autres stimuli pouvant provoquer la libération de vasopressine sont l'hypovolémie ou l'hypotension importante⁵.

Le SIADH est quant à lui défini comme étant le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique^{7,8}. Cette définition prête à controverse actuellement, puisque plusieurs patients ont un taux de vasopressine qui se situe dans les valeurs normales⁷. Certains auteurs proposent plutôt le terme SIAD ou syndrome antidiurétique inapproprié⁷.

Le SIADH consiste en une incapacité à excréter l'eau de manière appropriée, ce qui conduit à de l'hyponatrémie et à de l'hypo-osmolalité plasmatique^{2,9}.

Symptômes

Lorsque l'hyponatrémie s'est développée pendant plusieurs jours, le cerveau s'est adapté à la nouvelle natrémie, et le patient peut être asymptomatique ou presque^{7,10}. Lors d'hyponatrémie modérée, les symptômes le plus souvent observés sont les nausées, la céphalée et la confusion^{7,10,11}. Les symptômes d'hyponatrémie grave se manifestent par des vomissements, de la détresse cardiorespiratoire, une somnolence anormale et profonde ainsi que des convulsions et le coma^{4,11}.

Critères diagnostiques

Les critères essentiels pour le diagnostic du SIADH sont une diminution de l'osmolalité sérique effective (taux inférieurs à 275 mOsm/kg), une osmolalité urinaire supérieure à 100 mOsm/kg concomitante à l'hypotonicité sérique, une euvoémie clinique, un sodium urinaire supérieur à 30 à 40 mmol/L lors d'une hydratation et d'une ingestion adéquate de sodium, des fonctions rénales, thyroïdiennes et surrénaliennes normales ainsi que l'absence d'utilisation récente de diurétiques^{7,10-14}. Il est également important

d'exclure une hyponatrémie secondaire à l'hyperglycémie lorsqu'on observe cliniquement le SIADH à l'aide de l'équation suivante : natrémie corrigée = natrémie mesurée + 2,4 ([glycémie - 5,5] divisée par 5,5).

L'osmolalité et le sodium urinaires doivent être élevés, et une euvoémie clinique doit être présente pour révéler un SIADH⁷. L'euvoémie clinique est plutôt difficile à déterminer, puisque le volume extracellulaire réel du patient est inconnu¹³. Une méthode proposée consiste à éliminer l'hypervoémie et l'hypovolémie cliniques¹³. L'hypervoémie clinique se retrouve chez des patients en surcharge liquidienne, par exemple lors d'œdème ou d'ascite¹³. L'hypovolémie clinique peut être mise en évidence lors de déshydratation, d'hypotension orthostatique, de tachycardie, de sécheresse des muqueuses et de diminution de l'élasticité de la peau¹³. Lorsque le statut volémique d'un patient est incertain, on peut tenter l'administration de deux litres de salin isotonique (NaCl 0,9 %) en 24 à 48 heures¹³. L'hyponatrémie se corrigera sans signes de surcharge en présence d'hyponatrémie hypovolémique, tandis que les patients atteints de SIADH demeureront en hyponatrémie¹³.

Il est primordial d'éliminer la possibilité de dysfonction thyroïdienne ou surrénalienne, deux causes possibles d'hyponatrémie, par la mesure de l'hormone thyroïdienne (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) et au moyen d'un test de provocation avec l'hormone corticotrope (*Adrenocortico Tropic Hormone*, ACTH) dosée à 1 mcg ou à 250 mcg^{4,5}. Les taux de cortisol obtenus au hasard sont peu fiables dans cette situation. De plus, plusieurs autres causes possibles d'hyponatrémie pouvant être confondues avec un SIADH doivent être éliminées. Il s'agit entre autres de la cirrhose, de l'insuffisance cardiaque, de la diarrhée, de l'abus de laxatifs, du syndrome néphrotique et de la polydypsie psychogénique⁴.

Habituellement, il est préférable que le patient n'ait pas utilisé de diurétiques dans les jours précédents pour procéder au diagnostic de SIADH, mais il existe tout de même une manière d'établir un SIADH en présence de diurétiques, soit en calculant la fraction d'excrétion d'acide urique à l'aide de la formule suivante :

Fraction d'excrétion d'acide urique = [(acide urique urinaire x créatinine sérique)/(acide urique sérique x créatinine urinaire)] x 100. Si le résultat est égal ou supérieur à 12 %, un SIADH est possible^{7,10}.

Plusieurs critères diagnostiques supplémentaires ont été proposés, par exemple un acide urique sérique inférieur à 240 µmol/L, une urée sérique inférieure à 3,6 mmol/L, une créatinine sérique normale, une fraction d'excrétion du sodium supérieure à 0,5 % et une fraction d'excrétion de l'urée supérieure à 55 %^{7,11}. L'échec de la correction de l'hyponatrémie par l'administration de NaCl 0,9 % et la possibilité de correction de l'hyponatrémie par restriction liquidienne rendent le diagnostic de SIADH fortement suspect^{7,14}. Un test de charge était recommandé dans le passé pour confirmer le SIADH. Cependant, les lignes directrices européennes de 2014 du traitement de l'hyponatrémie ne recommandent plus d'effectuer un test de charge en eau, étant donné le manque de données probantes appuyant cette pratique et le risque d'aggravation de l'hypotonicité pour les patients présentant une hyponatrémie hypotonique¹¹. Il est à noter qu'on ne recommande pas l'administration routinière

d'un dosage spécifique de la vasopressine plasmatique pour le diagnostic du SIADH¹³.

Physiopathologie

Il existe quatre types de SIADH^{8,10}. Le premier, aussi appelé de **type A**, est la sécrétion inappropriée de vasopressine, soit une sécrétion de vasopressine **sans aucun lien avec l'osmolalité plasmatique**^{8,10}. Les taux de vasopressine sont habituellement supérieurs à ceux d'une antidiurèse maximale, donc l'osmolalité urinaire est typiquement très élevée^{8,10}. Ce type compte pour environ le tiers des patients^{8,10}.

Le **type B** consiste en une sécrétion constante, mais **modeste** de vasopressine^{8,10}. Le **type C**, aussi nommé *reset osmostat* s'explique quant à lui par une **baisse du seuil** de stimulation osmotique de la vasopressine en raison d'une **diminution du seuil de sensibilité des osmorécepteurs**^{8,10}. La **natrémie est donc contrôlée à un seuil plus faible, généralement situé entre 125 et 135 mmol/L**, comparativement à la normale, qui est d'environ 135 à 145 mmol/L^{8,10}. Dans ce type de SIADH, la vasopressine est complètement supprimée par la faible osmolalité^{8,10}. Ce type compte lui aussi pour environ un tiers des patients^{8,10}. **Le dernier type est le plus rare**, il s'agit d'une activation constitutive des récepteurs V2, qui fait que les canaux aquaporine-2 se trouvent en permanence au niveau de la membrane^{8,10}. Il est à noter que la mesure des taux de vasopressine n'est pas utile pour déterminer de quel type de SIADH souffre le patient^{8,10}. Le tableau I présente les causes non médicamenteuses possibles de SIADH^{4,7,15-21}.

Pour la sécrétion non régulée ou inappropriée de vasopressine (**type A**), la **cause la plus fréquente** est la production **ectopique** d'ADH pour une **tumeur**, plus particulièrement lors de **cancer du poumon non à petites cellules**^{4,7,12,15-20,22}. Plusieurs **désordres du système nerveux central**, des **nausées** ou de la **douleur importante**, ainsi que **plusieurs médicaments** peuvent également être à l'origine de ce type de SIADH. Quant à l'augmentation de la sécrétion basale de vasopressine malgré une régulation normale selon l'osmolalité (type B), la seule cause répertoriée jusqu'à maintenant dans la littérature scientifique est l'**anxiété**, et ceci provient d'études sur le rat démontrant qu'il y aurait un lien relativement étroit entre la production d'ACTH et celle de vasopressine^{8,10,23}. Le *reset osmostat* (type C) survient souvent lorsque les patients sont atteints de maladies aiguës, comme lors de **problèmes pulmonaires, neurologiques, néoplasiques** ou lors de **tuberculose**^{8,10}. En ce qui a trait à la mutation « gain de fonction » des récepteurs V2, la cause est habituellement génétique^{8,10}. On appelle également ce type SIADH néphrogénique. Il existe plusieurs causes non médicamenteuses du SIADH, pour lesquelles aucun mécanisme clair n'a été élucidé^{8,10}. Il existe entre autres un SIADH idiopathique, pour lequel aucune cause n'est identifiable^{8,10}. Ce type de SIADH est souvent chronique^{8,10}.

Causes médicamenteuses

Il existe plusieurs causes médicamenteuses du SIADH^{4,22,24-47}. Une liste non exhaustive de médicaments ayant été associés à un SIADH sont présentés au tableau II. L'incidence exacte de SIADH lié à un médicament est difficile à déterminer, car les études sont souvent rétrospectives, et c'est l'hyponatrémie qui est utilisée comme critère diagnostique plutôt que le SIADH en tant que tel. De plus, il existe différentes définitions

de l'hyponatrémie. Néanmoins, les médicaments rapportés pour être liés à un nombre plus élevé de cas de SIADH sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (**ISRS**) (12,5 % parmi les personnes âgées), l'oxcarbazépine (12,4 à 29,9 %), la carbamazépine (2,8 à 40 %) ainsi que **l'ectasy** (0 à 34,5 %)^{4,24}. Les autres médicaments mentionnés dans le tableau II n'ont fait l'objet que d'un seul ou de quelques rapports de cas dans la littérature scientifique.

Le mécanisme de la majorité des médicaments menant au SIADH est inconnu ou n'est pas complètement élucidé^{4,22,26-33}. Toutefois, trois mécanismes ont cependant été proposés, soit l'administration exogène de composés ayant une structure semblable à la vasopressine, l'augmentation de la sécrétion de vasopressine et finalement une augmentation de la sensibilité du néphron à l'action de cette hormone^{4,25}. Jusqu'à maintenant, seules trois molécules sont connues comme causes possibles de SIADH par administration exogène, soit la vasopressine elle-même, ainsi que la desmopressine et l'oxytocine, qui ont des structures semblables à la vasopressine²⁵. Il a été possible de mesurer des taux trop élevés de vasopressine en présence de plusieurs médicaments par rapport à l'osmolalité sérique. Parmi ceux-ci on compte plusieurs antidépresseurs, antipsychotiques, la carbamazépine, les alcaloïdes de la vinca, l'oméprazole, l'ectasy ainsi que de hautes doses de cyclophosphamide (30 à 50 mg/kg ou 6 g/m²)^{4,22,26-35}. Chez certains patients, il a été impossible de démontrer une augmentation des taux de vasopressine liée à certains médicaments. Des auteurs ont donc laissé entendre que ces médicaments pouvaient augmenter la sensibilité du néphron à l'action de la vasopressine. Ces médicaments sont entre autres la carbamazépine, l'oxcarbazépine et le cyclophosphamide^{4,22,26-36}.

Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque de développement du SIADH, peu importe la cause. Ils concernent l'utilisation de **diurétiques thiazidiques**, les **chirurgies**, le **tabagisme**, l'administration de **solutés hypotoniques** ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments stimulant la vasopressine^{7,21,43}. Des facteurs de risque liés à certains médicaments ont également été reconnus pour favoriser le développement du SIADH. En ce qui concerne la prise d'ISRS, les personnes ayant atteint ou dépassé **65 ans** seraient plus **susceptibles de développer un SIADH**, ainsi que les femmes, les personnes ayant une natrémie de départ inférieure à 139 mmol/L, celles ayant un faible indice de masse corporelle (IMC) de même que les **patients hypertendus suivant un régime alimentaire réduit en sel**^{4,25,44}. Quant à la carbamazépine et à l'oxcarbazépine, les personnes âgées, celles utilisant le lévétiracétam de manière concomitante ou prenant de hautes doses de ces deux médicaments ou encore ayant des concentrations sériques élevées courraient un plus grand risque de développer un SIADH⁴. En ce qui a trait aux alcaloïdes de la vinca, **les Asiatiques** seraient plus **susceptibles** de développer un SIADH que les gens d'autres races⁴.

Évaluer le lien

Le taux de SIADH induit par les médicaments est relativement faible. D'ailleurs, ce type de SIADH est le plus souvent réversible à l'arrêt de l'agent causal. Il est donc primordial d'évaluer le lien entre le SIADH et le médicament soupçonné.

Tableau I. Causes non médicamenteuses possibles du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique^{4,7,15-21}

Cancers	Cancer du poumon (petites cellules, mésothéliome)
	Oropharynx
	Gastro-intestinaux (estomac, duodénum, pancréas)
	Tractus génito-urinaire
	Thymome endocrinien
	Lymphomes
	Ovaires
	Sarcome (Ewing)
Maladies pulmonaires	Infections (bactériennes, virales, tuberculose, abcès)
	Fibrose kystique
	Status asthmaticus
	Détresse respiratoire aiguë
	Ventilation mécanique
Maladies du système nerveux central	Infections (méningite, encéphalite, virus de l'immunodéficience humaine, abcès)
	Accident vasculaire cérébral
	Hydrocéphalie
	Tumeur cérébrale
	Trauma crânien
	Sclérose en plaques
	Syndrome de Guillain-Barré
	Syndrome de Shy-Dager
	Syndrome de Ramsay-Hunt
	Démence à corps de Lewy
	Psychose
	Kyste de Rathke
	Problèmes endocriniens
Hypothyroïdie	
Chirurgies et traitements	Chirurgie spinale (y compris révision de chirurgie spinale)
	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
Divers	SIADH transitoire (nausées, douleur, stress)
	Hérédité
	SIADH associé à l'exercice (marathon)
	SIADH idiopathique
	Sevrage de l'alcool

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

Pour ce faire, on fait habituellement appel à l'algorithme de Naranjo⁴⁸. L'évaluation optimale du lien entre un médicament et le SIADH passe par un diagnostic clair de SIADH à l'aide des critères diagnostiques essentiels⁴. Il est également important d'éliminer toutes les autres causes possibles⁴. La meilleure façon d'établir indubitablement le lien entre un médicament et le SIADH consiste à réexposer le patient à la molécule, mais cette procédure n'est pas toujours éthique^{4,48}. Il est également possible de procéder à une restriction hydrique, avec ou sans retrait du médicament suspecté,

pour confirmer l'association entre l'effet indésirable et le SIADH⁴. Habituellement, lors de l'évaluation de ce lien, il faut tenir compte du délai habituel d'apparition de l'effet indésirable. Malheureusement, ce délai n'est connu que pour quelques médicaments. Sous l'effet de l'oxcarbazépine, le SIADH survient habituellement dans les trois premiers mois de traitement⁴. Sous celui des alcaloïdes de la vinca, le délai est de trois à dix jours⁴. En présence des ISRS, la majorité des cas surviennent dans les premières semaines de traitement, mais des cas de SIADH survenant plus tard sont également décrits dans la littérature médicale^{4,37,43}. En présence d'ectasy, le délai de survenue est habituellement très rapide, soit de 12 à 24 heures après l'ingestion⁴.

Prévention des SIADH de cause médicamenteuse

Certains auteurs ont émis des recommandations afin de prévenir le SIADH lors de l'introduction d'un des médicaments en présence desquels l'apparition de ce syndrome est la plus fréquente. La première recommandation est d'utiliser la plus faible dose possible⁴. Ensuite, les patients qui commencent à prendre un ISRS ou chez qui on a décelé un ou plusieurs facteurs de risque devraient subir une mesure des natrémies une à deux semaines après le début du traitement ou après une modification de la dose⁴. Il est également préférable d'aviser les patients âgés qui commencent à prendre un ISRS d'éviter l'ingestion excessive de liquides⁴. Pour les autres médicaments, il n'existe actuellement pas de recommandations claires concernant les moments auxquels des mesures de la natrémie devraient être effectuées⁴.

Gestion des SIADH de cause médicamenteuse

Si le lien entre le SIADH et le médicament est possible ou probable, il est préférable de changer d'agent^{4,43}. De plus, il faut habituellement essayer un médicament ayant un profil pharmacologique différent, surtout s'il s'agit d'antidépresseurs, car la littérature médicale rapporte des réactions croisées. Par exemple, des SIADH croisés ont été rapportés entre les ISRS et la venlafaxine, entre le citalopram et la mirtazapine, entre le citalopram et la duloxétine et finalement entre l'imipramine et le bupropion⁴. S'il est impossible d'interrompre la prise du médicament suspecté, il est alors impératif de suivre les natrémies de manière étroite et d'instaurer une restriction liquidienne⁴². Les mêmes options thérapeutiques que pour les SIADH résultant d'autres causes sont également disponibles, probablement à l'exception des antagonistes des récepteurs de la vasopressine pour lesquels les données probantes dans cette situation sont plutôt limitées^{4,43,45}. Il faut généralement continuer le traitement du SIADH jusqu'à ce que l'agent en cause soit retiré. Le pronostic de SIADH d'origine médicamenteuse est généralement bon^{4,45}. De fait, la majorité des patients récupèrent complètement en quelques jours ou quelques semaines lorsque l'agent causal est retiré. La littérature médicale rapporte un seul cas de récupération complète avec restriction hydrique malgré la poursuite de l'agent causal (amiodarone)⁴⁵.

Traitement

Mise en contexte

Il est important de noter qu'il n'existe malheureusement que peu d'études concernant le traitement du SIADH⁴⁹⁻⁶⁶. Par exemple, aucune étude clinique n'a évalué jusqu'à maintenant l'utilisation du salin hypertonique pour le traitement aigu du

Tableau II. Causes médicamenteuses possibles du SIADH^{4,21,22,24-47} (adapté de la référence 4)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline
Autres antidépresseurs	Bupropion, duloxétine, mirtazapine, phénelzine, trazodone, venlafaxine
Antipsychotiques	Aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, fluphénazine, halopéridol, pimozide, quétiapine, rispéridone, thioridazine, trifluopérazine, thiothixène
Anticonvulsivants	Carbamazépine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, acide valproïque
Antinéoplasiques	Alemtuzumab, bortézomib, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide (par voie intraveineuse), docétaxel, étoposide, ifosfamide, imatinib (hautes doses), melphalan, thiotépa, vinblastine, vincristine, vinorelbine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diclofénac, ibuprofène
Médicaments du système cardiovasculaire	Diurétiques thiazidiques, amiodarone, clonidine, propafénone, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (cilazapril, enalapril, lisinopril, ramipril)
Hypoglycémisants oraux	Chlorpropamide, tolbutamide
Antibiotiques et antiviraux	Amantadine, azithromycine, ciprofloxacine, lopinavir-ritonavir, moxifloxacine, quinupristin-dalfopristin, rifabutine
Inhibiteurs de la pompe à protons	Esoméprazole, oméprazole
Divers	Atomoxétine, fentanyl, interleukine-6, lévodopa, lorazépam, méthylodopa, ecstasy (MDMA), tacrolimus, théophylline, trihexylphénydyl

MDMA : 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine

SIADH. Des lignes directrices portant sur le traitement de l'hyponatrémie toutes causes confondues ont tout de même été émises à partir d'opinions d'experts¹³. Les autres études portant sur le traitement du SIADH ou de l'hyponatrémie, qu'elles soient à répartition aléatoire ou non, comptent un faible nombre de patients et sont de courte durée⁴⁹⁻⁶⁶. Un résumé des études à répartition aléatoire contrôlées contre placebo, évaluant l'efficacité des antagonistes des récepteurs de la vasopressine, ainsi qu'un résumé des études cliniques comparatives sans répartition aléatoire concernant le traitement du SIADH sont respectivement présentés aux tableaux III et IV. Les données qui suivent proviennent des résultats des études mentionnées (malgré leurs lacunes), ainsi que de l'expérience de certains cliniciens rapportée dans la littérature médicale.

Importance du traitement

Selon trois études récentes, le SIADH passe souvent inaperçu, est mal diagnostiqué ou mal traité^{2,3,67}. Gill et coll. rapportent que 73 % des dossiers étudiés ne comportaient aucune explication plausible de l'hyponatrémie². De plus, plusieurs patients n'ont pas vu leur hyponatrémie totalement corrigée². Clayton et coll. affirment quant à eux que, parmi le 48 % des patients suspectés de présenter un SIADH, aucun ne répondait aux critères diagnostiques, car tous les tests nécessaires n'avaient pas été demandés, et certaines données concernant les traitements reçus étaient manquantes⁶⁷. Finalement, Hoorn et coll. rapportent que l'hyponatrémie n'avait souvent pas fait l'objet de description détaillée au dossier des patients et que le traitement avait été retardé dans plusieurs cas³.

Le corps médical est de plus en plus conscient que l'hyponatrémie peut avoir de graves conséquences^{2,3,7,67}. Ainsi, le concept d'hyponatrémie asymptomatique est de plus en plus contesté. Bien que certaines complications soient très rares, par exemple l'œdème cérébral conduisant à des dommages cérébraux permanents, il est de plus en plus évident que les patients souffrant d'hyponatrémie, même asymptomatique, ont un pronostic plus sombre

que les patients normonatrémiens. De fait, les patients hyponatrémiens présentent davantage de troubles de la démarche pouvant conduire à des chutes, de problèmes neurologiques ainsi que de déficit de l'attention. C'est pourquoi les auteurs de lignes directrices recommandent maintenant de traiter toute hyponatrémie, ce qui n'était pas fait dans un passé pas si lointain¹³. Il a été démontré que le traitement de l'hyponatrémie améliorait la qualité de vie du patient et diminuait sa durée d'hospitalisation. De plus, on a démontré que le taux de mortalité était plus élevé parmi les patients souffrant d'hyponatrémie que parmi les patients dont la natrémie était normale^{2,3}. Les études de Gill et coll. et de Hoorn et coll. ont démontré l'importance de détecter et de traiter rapidement toute hyponatrémie^{2,3}. La première étude rapporte une augmentation de la mortalité parmi les patients ayant un sodium inférieur à 125 mmol/L comparativement à des patients normonatrémiens (28 % par rapport à 9 %)². Hoorn et coll. ont quant à eux démontré que le taux de mortalité était significativement plus élevé parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement pour l'hyponatrémie comparativement à des patients traités (37 % contre 13 %)³. Bien qu'il ait été démontré que l'hyponatrémie accroît le taux de mortalité, aucun traitement médicamenteux de l'hyponatrémie n'a réussi jusqu'à maintenant à démontrer un avantage sur le plan de la survie par rapport à des soins de soutien.

Étapes préalables au traitement

Avant le début du traitement, il est primordial de poser le bon diagnostic⁷. Il faut donc s'assurer que tous les tests nécessaires ont été demandés et effectués. De plus, il est important de déterminer la cause de l'hyponatrémie, car la nature de celle-ci permettra de déterminer si le traitement sera temporaire ou permanent^{12,13}. Finalement, il faut exclure le *reset osmostat*, car ce type de SIADH est traité de manière différente¹².

Traitement du reset osmostat

Pour traiter le *reset osmostat*, il ne sert à rien d'essayer

Tableau III. Résumé des études cliniques à répartition aléatoire, contrôlées contre placebo, concernant l'efficacité des antagonistes des récepteurs de la vasopressine pour le traitement de l'hyponatrémie

Médicament à l'étude	Doses quotidiennes évaluées	Efficacité	Durée de traitement	Références
Tolvaptan	15 mg par jour avec titration de 30 à 60 mg par jour selon natrémie	Augmentation significative de la natrémie avec tolvaptan vs placebo	30 jours	Schrier et coll. (2006) ⁴⁹ et Verbalis et coll. (2011) ⁵⁰ - Études SALT-1 et SALT-2
Satavaptan	25 mg ou 50 mg	Augmentation significative du nombre de patients dont l'hyponatrémie répondait au satavaptan vs placebo	28 jours puis étude ouverte (12 mois)	Soupart et coll. (2006) ⁵¹
Lixivaptan	25 à 500 mg	Augmentation significative de la natrémie lixivaptan vs placebo	7 jours	Wong et coll. (2003) ⁵² ; Abraham et coll (2012) ⁵⁵ et Abraham et coll(2012) ⁶⁶
Conivaptan	40 à 80 mg	ASC du changement de la natrémie vs niveau de base supérieur avec conivaptan vs placebo	4 à 5 jours	Ghali et coll. (2006) ⁵³ , Annane et coll. (2009) ⁵⁴ , Zelster et coll. (2007) ⁵⁵ et Verbalis et coll. (2008) ⁵⁶

ASC : Aire sous la courbe

Tableau VI. Résumé des études cliniques comparatives sans répartition aléatoire, concernant le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

Médicament à l'étude	Doses (nombre de patients étudiés (n))	Groupe comparatif	Efficacité	Durée de traitement	Références
Satavaptan et tolvaptan	Satavaptan 5 à 50 mg/jour (n = 10) ou tolvaptan 30 à 60 mg/jour (n = 2)	Urée (n = 12)	Augmentation de la natrémie comparable vaptans vs urée	1 an avec vaptans, congé thérapeutique de 8 jours puis 1 an avec urée	Soupart et coll. (2012) ⁵⁷
Déméclocycline	600 à 1200 mg/jour (n = 7)	Lithium 900 mg/jour (n = 3)	Déméclocycline : natrémie normalisée en 5 à 14 jours, a permis d'éliminer la restriction hydrique; Lithium : abandon de la thérapie de 2 patients sur 3 en raison des effets indésirables	ND	Forrest et coll. (1978) ⁵⁸

ND : non disponible

de corriger l'hyponatrémie. Cela serait inefficace, voire dangereux¹³. Il faut donc habituellement traiter la cause sous-jacente ou effectuer un suivi régulier de la natrémie¹³.

Traitement de la cause sous-jacente

Le traitement de la cause sous-jacente est le seul traitement définitif du SIADH^{10,12}. Lorsque le SIADH est idiopathique, ou lorsqu'il est impossible de traiter la cause sous-jacente, d'autres options thérapeutiques seront envisagées.

Facteurs déterminant la gestion d'un SIADH

Les principaux facteurs déterminant quelles options thérapeutiques seront choisies pour traiter le SIADH, sont la gravité de l'hyponatrémie, la nature aiguë ou chronique de celle-ci ainsi que la présence ou l'absence de symptômes^{12,13}. Une hyponatrémie d'une durée inférieure à 48 heures est qualifiée d'aiguë tandis qu'une hyponatrémie d'une durée inconnue ou supérieure à 48 heures est décrite comme étant chronique^{12,13}.

Cibles de correction de l'hyponatrémie

La rapidité de la correction de la natrémie sera différente en présence d'une hyponatrémie aiguë comparativement à une hyponatrémie chronique¹³. Lors d'hyponatrémie aiguë, l'augmentation de la natrémie visée est de 1 à 2 mmol/L par

heure¹³. La natrémie ne devrait pas augmenter de plus de 8 à 10 mmol/L durant les premières 24 heures et de plus de 18 mmol/L durant les premières 48 heures^{11,13}. Habituellement, une augmentation de la natrémie de 2 à 4 mmol/L suffit à réduire l'œdème cérébral tandis qu'une augmentation de 10 mmol/L suffit à éliminer les symptômes neurologiques¹³. Il est important de rappeler qu'il serait vain de rechercher une normalisation de la natrémie dans les premiers jours de traitement¹³. Lors d'hyponatrémie chronique, l'augmentation de la natrémie visée est beaucoup plus lente que lors d'hyponatrémie aiguë. En effet, l'augmentation de la natrémie devrait se situer entre 0,5 et 1 mmol/L par heure¹³. La rapidité maximale de correction est de 8 mmol/L pendant les 24 premières heures et de 18 mmol/L pendant les premières 48 heures¹³. Si le patient présente des facteurs de risque de démyélinisation osmotique, comme une cirrhose hépatique, de l'alcoolisme ou de la malnutrition, alors le taux de correction maximal de la natrémie devrait plutôt être de 8 mmol par 24 heures¹³. Dans tous les cas, la natrémie devrait être suivie de manière étroite, soit toutes les deux à trois heures, lorsqu'un soluté hypertonique est en cours ainsi qu'après l'administration de chaque bolus¹³.

Utilisation de soluté hypertonique (NaCl 3 %)

Bien qu'aucune étude clinique n'ait évalué l'utilisation de

salin hypertonique pour le traitement de l'hyponatrémie, la littérature médicale tend à reconnaître que cette option devrait être envisagée pour tout patient présentant des symptômes d'hyponatrémie sévère^{12,13}. Plusieurs cliniciens craignent de recourir au salin hypertonique en raison des conséquences graves pouvant survenir lors de sa mauvaise utilisation. En effet, une correction trop rapide de la natrémie à l'aide de salin hypertonique peut entraîner des lésions démyélinisantes osmotiques pouvant causer le coma ou même la mort^{12,13,68}. Il est donc primordial de surveiller étroitement la rapidité de correction de la natrémie, particulièrement lorsque la durée de l'hyponatrémie est inconnue ou chronique^{12,13}.

En cas de symptômes importants, comme des convulsions et le coma, il est possible d'administrer un ou quelques bolus de 2 mL/kg de NaCl à 3 % puis de procéder à une correction plus lente⁶⁸. Si les symptômes sont moins graves, on n'administre normalement aucun bolus. Quelques formules ont été proposées pour le calcul du débit de salin hypertonique à utiliser pour l'atteinte des cibles de correction de la natrémie mentionnées à la section précédente^{12,68,69}. La plupart de ces formules sont très complexes et théoriques, en plus d'être controversées, ce qui limite leur utilisation. Cependant, une formule utilisée en pratique est la formule empirique, qui spécifie qu'une perfusion de NaCl 3 % à une vitesse de 1 à 2 mL/kg/heure entraînera approximativement une correction de la natrémie de 1 à 2 mmol/L par heure pour les patients présentant une hyponatrémie aiguë. Si les symptômes présentés par les patients sont légers, un débit de 0,5 mL/kg/heure peut être utilisé, tandis qu'un débit de 2 à 4 mL/kg/h peut être utilisé pour un nombre limité de patients plongés dans un coma ou agités de convulsions. L'utilisation de cette formule ne remplace pas le suivi étroit des natrémies recommandé précédemment lorsqu'un soluté hypertonique est en cours^{13,68,69}.

Diurétiques de l'anse

Il existe présentement une controverse concernant l'utilisation de diurétiques de l'anse lors d'administration de salin hypertonique^{12,13}. Les lignes directrices basées sur des opinions d'experts (Verbalis et coll.) recommandent de réserver les diurétiques pour les patients présentant une surcharge¹³. Ils pourraient également être utilisés d'emblée pour des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, qui risquent de subir les effets d'une telle surcharge^{12,13}. Il est important de noter qu'une hypokaliémie accompagne souvent l'hyponatrémie^{12,13}. Il faut donc prévoir un supplément de potassium lorsqu'on entreprend l'administration de diurétiques de l'anse^{12,13}.

Utilisation de salin isotonique

Il existe également une controverse concernant l'utilisation de salin isotonique pour traiter le SIADH^{12,13}. Certains auteurs laissent entendre que le salin isotonique serait sécuritaire pour certains patients⁷⁰. En effet, une étude de Musch et coll. a démontré une amélioration de l'hyponatrémie par l'administration de deux litres de sérum physiologique à des patients ayant une osmolalité urinaire inférieure à 500 mOsm/kg⁷⁰. Par contre, il ne faut pas oublier que le salin isotonique peut aggraver l'hyponatrémie de la plupart des patients¹³. Cette modalité thérapeutique n'est donc plus recommandée¹³.

Restriction liquidienne

La première mesure à instaurer pour la plupart des patients souffrant de SIADH, dont la cause sous-jacente ne peut être traitée dans l'immédiat, est la restriction liquidienne¹³. Celle-ci consiste en une restriction de tous les liquides ingérés à un maximum de 500 à 800 mL par jour^{12,71}. Il est à noter que la quantité de liquide tolérée est proportionnelle à la charge osmotique ingérée, il faut donc encourager le patient à s'assurer d'un apport adéquat en protéines et en sodium¹². La majorité des patients tolèrent difficilement la restriction liquidienne⁷. De manière générale, ceux souffrant de SIADH conservent intact leur réflexe de soif, malgré une très faible osmoalité plasmatique⁷. De plus, il semble qu'il soit difficile de faire accepter socialement la restriction liquidienne⁷. C'est pourquoi plusieurs patients, dont le SIADH est bien maîtrisé à l'hôpital par la restriction liquidienne, décompensent une fois de retour à domicile, et que la majorité d'entre eux nécessitent une autre modalité thérapeutique⁷. Finalement, la restriction liquidienne est contre-indiquée pour les patients présentant une hémorragie subarachnoïdienne aiguë, car elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral.

Chlorure de sodium par voie orale

Puisqu'il est difficile d'augmenter l'apport en sodium alimentaire pour la majorité des patients, il est souvent nécessaire d'ajouter des suppléments de sodium à la restriction liquidienne¹². Il n'y a aucune étude évaluant l'efficacité du sodium par voie orale pour traiter le SIADH. Le chlorure de sodium par voie orale agirait en augmentant l'excrétion d'eau libre⁷². La dose nécessaire varie entre trois et neuf grammes par jour⁷². Par contre, la tolérance à de telles doses est relativement limitée.

Urée

Les données probantes concernant l'utilisation de l'urée pour le traitement du SIADH sont très pauvres. Outre l'étude de Soupart et coll. décrite dans le tableau III, il n'existe que des rapports et des séries de cas, provenant tous du même groupe (Decaux et coll.)^{57,73-76}. Le mécanisme d'action de l'urée pour le traitement du SIADH consiste en une augmentation de l'excrétion d'eau libre au niveau urinaire⁶⁸. Plusieurs inconvénients viennent limiter l'utilisation de l'urée, soit les doses importantes à administrer (dose de départ de 30 g une fois par jour puis augmentation jusqu'à 60 à 90 g en deux à trois doses divisées ou par perfusion intraveineuse de 80 g d'une solution d'urée de 30 % sur une période de six heures), la distribution sous forme de poudre en sachets, le goût exécrable et la difficulté d'accès à cette molécule^{73,74,77}. Il s'agit donc d'un agent utilisé en dernier recours lorsque toutes les autres options ont échoué.

Lithium

Une autre modalité thérapeutique du SIADH décrite dans des rapports de cas est le lithium. Cet agent inhiberait l'action rénale de la vasopressine en causant un diabète insipide néphrogénique⁵. Le début d'action de cette molécule serait plutôt rapide, soit de quatre jours⁷¹. Par contre, selon certains auteurs, cette molécule ne serait efficace que pour une minorité de patients⁵. De plus, le profil d'effets indésirables du lithium limite grandement son utilisation⁷¹. Son usage à long terme peut entraîner un diabète insipide irréversible⁷¹. C'est pourquoi un suivi étroit des lithémies

est nécessaire⁷¹. La concentration plasmatique visée pour le traitement du SIADH est d'environ 1 mmol/L⁷¹. À l'instar de l'urée, le lithium n'est plus recommandé et ne devrait être utilisé qu'en dernier recours, lorsqu'aucun autre traitement n'a fonctionné^{5,12}.

Déméclocycline

La déméclocycline est une autre option possible pour le traitement du SIADH. Il faut noter par contre que seule des études présentant de nombreux problèmes méthodologiques et comptant un faible nombre de patients ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la déméclocycline^{58,64}. Par ailleurs, cette molécule n'est plus disponible au Canada, et il faut donc passer par le Programme d'accès spécial pour l'obtenir. Le mécanisme exact de la déméclocycline est inconnu, mais elle exercerait son effet en inhibant l'action de la vasopressine sur le tube collecteur et en produisant un diabète insipide néphrogénique partiel^{5,78}. Le début d'action est assez lent et est obtenu dans un délai de quatre à 14 jours^{58,64}. En raison du délai d'action relativement long chez certains patients, on recommande d'entreprendre son administration à plus haute dose jusqu'à l'obtention de l'effet, puis de diminuer jusqu'à la plus faible dose efficace^{12,34}. Les doses habituelles varient entre 600 et 1200 mg par jour, administrées en deux doses. Il existe plusieurs inconvénients à l'utilisation de la déméclocycline^{12,34}. Premièrement, elle peut entraîner la sélection de bactéries résistantes et de la photosensibilité⁷¹. De plus, cette molécule peut provoquer une urémie réversible et dose-dépendante, qui oblige à cesser le traitement dès que la dose dépasse 20 mmol/L^{64,71}. Finalement, elle peut causer une néphrotoxicité irréversible (ischémie rénale et nécrose tubulaire aiguë entraînant de l'insuffisance rénale)^{12,71}. Il est donc primordial de bien suivre l'urée et la créatinine des patients traités à la déméclocycline^{12,71}.

Antagonistes des récepteurs de la vasopressine

Plusieurs antagonistes des récepteurs V₂ de la vasopressine, aussi appelés « vaptans » (pour *V*AsoPressin receptor *Antagonists*) ont été développés durant les deux dernières décennies, afin de traiter le SIADH de manière plus spécifique⁷. Les agents pour lesquels des études cliniques ont été publiées jusqu'à maintenant sont le satavaptan, le conivaptan, le mozavaptan, le tolvaptan et le lixivaptan^{57,59-63}. Il est important de noter que les données cliniques concernant les antagonistes des récepteurs de la vasopressine ont été obtenues auprès de patients présentant une hyponatrémie modérée (natrémies entre 120 et 132 mmol/L)^{49-57,59-63}.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité de ces molécules pour le traitement de patients souffrant d'une natrémie inférieure à 120 mmol/L sont presque inexistantes.

Tolvaptan

Au moment d'écrire ces lignes, seul le tolvaptan est commercialisé au Canada.

L'approbation du tolvaptan au Canada a été basée principalement sur deux études à répartition aléatoire combinées (*Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hyponatremia*, SALT-1 et SALT-2)⁴⁹. Ces études ont été effectuées auprès de patients atteints d'hyponatrémie d'origines diverses, soit secondaire à la cirrhose, à l'insuffisance cardiaque et au SIADH⁴⁹. Une analyse de sous-

groupe effectuée uniquement auprès de patients souffrant de SIADH a permis de démontrer une augmentation de la natrémie significativement plus importante dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo⁵⁰. Il s'agit néanmoins d'une étude s'étendant seulement sur 30 jours, comptant 110 patients atteints de SIADH (52 dans le groupe placebo et 58 dans le groupe tolvaptan)⁵⁰. Les auteurs ont observé une augmentation significativement plus importante de la natrémie dans le groupe tolvaptan en comparaison avec le groupe placebo ($p < 0,0001$), ceci dès le quatrième jour⁵⁰. Cet effet était maintenu tout au long de l'étude⁵⁰. Les effets indésirables les plus communs étaient une augmentation de la soif et de la diurèse ainsi que la sécheresse buccale^{49,50}. De plus, le tolvaptan était associé à une réduction de la restriction hydrique comparativement au placebo^{4,50}. Par contre, à l'arrêt du tolvaptan, la natrémie des patients diminuait à des niveaux égaux à ceux des patients sous placebo^{49,50}. Par ailleurs, une correction trop rapide de la natrémie est survenue chez 5,9 % des patients traités au tolvaptan^{49,50}.

L'étude SALTWATER, qui est une extension des études SALT-1 et SALT-2, a également publié ses résultats⁵⁹. Cette étude ouverte et multicentrique, menée auprès de 111 patients souffrant d'hyponatrémie d'origines diverses a duré en moyenne 701 jours et a fourni 77 369 jours-patients d'exposition au tolvaptan⁵⁹. Les auteurs concluent que l'administration prolongée de tolvaptan permet de maintenir l'augmentation de la natrémie avec une marge de sécurité acceptable⁵⁹. Une augmentation moyenne de la natrémie entre 130,8 mmol/L et 135 mmol/L a été observée ($p < 0,001$ comparativement à la natrémie de base)⁵⁹. L'usage de cette molécule demeure toutefois limité, car le bilan hépatique doit être suivi de manière étroite en raison des perturbations des enzymes hépatiques et de la cirrhose qui ont été rapportées. D'autre part, la durée de traitement avec le tolvaptan est pour l'instant limitée à 30 jours, malgré les données de l'étude SALTWATER.

Le tolvaptan est indiqué au Canada pour le traitement de l'hyponatrémie cliniquement importante ou de l'hyponatrémie symptomatique⁷⁹. La dose de départ est de 15 mg une fois par jour, avec une titration allant jusqu'à 60 mg une fois par jour en fonction de la natrémie du patient⁷⁹. Le début d'action du tolvaptan peut être observé en seulement quelques heures ou quelques jours⁷⁹. Il est très important de ne pas effectuer de restriction liquidienne durant les premières 24 heures de traitement et de commencer le traitement en milieu hospitalier, car les études ont démontré qu'environ 1 à 6 % des patients dépassent la correction maximale recommandée pour la natrémie^{49,50,59,79}. Il faut suivre étroitement les natrémies, soit toutes les quatre heures au maximum, durant les premières 48 heures de traitement au tolvaptan⁷⁹. Si on dépasse le taux maximal de correction, il faut retirer le médicament et entreprendre un traitement à l'aide de salin isotonique⁷⁹. Il existe plusieurs contre-indications à l'utilisation du tolvaptan, les plus importantes étant l'hyponatrémie hypovolémique et l'incapacité du patient à détecter la soif ou à y répondre adéquatement⁷⁹. De plus, cet agent est contre-indiqué pour les patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne de même que pour ceux utilisant de manière concomitante des inhibiteurs forts du cytochrome P450 3A4 (kétocoazole, clarithromycine, ritonavir, saquinavir, néfazodone)⁷⁹.

Au moment d'écrire cet article, le tolvaptan n'était pas couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec⁸⁰. De fait, en octobre 2012, l'Institut national sur l'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a émis un avis de refus du tolvaptan pour sa faible valeur thérapeutique⁸⁰. Dans son rapport, l'INESSS mentionne que les résultats obtenus par l'étude de Schrier et coll. ne permettent pas de différencier l'effet du tolvaptan de celui attribué à l'amélioration marquée de la natrémie qu'entraînent les soins usuels⁸⁰. Puisqu'il s'agit d'une solution très coûteuse (2500 \$ pour 10 comprimés de 15 ou de 30 mg), l'utilisation du tolvaptan est généralement réservée aux patients pour lesquels la restriction liquidienne et le chlorure de sodium par voie orale n'ont pas donné de résultat ou ne sont pas tolérés^{12,13}.

Autres modalités thérapeutiques et thérapies en investigation

L'hémofiltration veino-veineuse continue a été évaluée auprès de quelques patients nécessitant un traitement de l'hyponatrémie, mais cette modalité ne devrait être utilisée qu'en cas d'hyponatrémie très grave, car elle est coûteuse et n'est pas disponible partout⁸¹. D'autres modalités thérapeutiques possibles consistent en une combinaison de lithium et d'antagonistes des récepteurs de la vasopressine, ainsi qu'en l'utilisation d'électrochocs^{82,83}. Étant donné le peu de données probantes appuyant leur utilisation, ces options ne peuvent être recommandées pour le moment.

Conclusion

Le SIADH étant la cause la plus commune d'hyponatrémie, le pharmacien pratiquant en établissement risque de rencontrer un certain nombre de patients atteints de ce syndrome au cours de sa pratique¹. Il est primordial de bien établir le diagnostic de SIADH et de traiter l'hyponatrémie de manière adéquate^{4,5,10-13}. De fait, des études ont

démontré une augmentation de la mortalité parmi les patients hyponatrémiques comparativement à des patients présentant des valeurs de natrémie normales^{2,3}. Les causes médicamenteuses sont particulièrement importantes à déterminer par le pharmacien, car elles sont réversibles^{4,34}. Le seul traitement définitif du SIADH est le traitement de la cause sous-jacente^{12,13}. Lors d'hyponatrémie symptomatique, le pharmacien peut guider l'équipe médicale dans l'utilisation de salin hypertonique^{12,13}. Finalement, il existe vraiment très peu de données probantes sur le traitement du SIADH chronique^{12,13}. Un algorithme proposé par certains experts consiste à tenter en premier recours la restriction liquidienne et les suppléments de sodium par voie orale¹². Une hyponatrémie réfractaire qui demeure symptomatique malgré la restriction liquidienne pourra justifier l'utilisation d'autres options thérapeutiques, dont l'urée, le lithium, la déméclocycline ou un antagoniste des récepteurs de la vasopressine¹².

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflit d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone : prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010;162:S5-12.
- Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I et coll. Characteristics and mortality of severe hyponatremia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:246-9.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zieste R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients : treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6.
- Foote ED. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and diabetes insipidus. Dans : Tisdale JE, Miller DA, ed. *Drug-induced diseases : Prevention, detection and management*, 2^e éd. Bethesda : Am Soc Health System Pharmacist; 2010. pp. 885-902.
- Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. Dans : Goodman et Gilman, ed. *The pharmacological basis of therapeutics* 10^e éd. McGraw-Hill : New York 2001; pp. 789-808.
- Reid IA. Vasoactive peptides. Dans : Katzung BG, éd. *Basic & Clinical Pharmacology*, 7^e éd. McGraw-Hill : New York 1998; pp. 287-303.
- Hoorn EJ, Van der Lubbe N, Zieste R. SIADH and hyponatremia : why does it matter? *NDT Plus* 2009;2:iii5-11.
- Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976;10:25-37.
- Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH : what difference? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:194-6.
- Overgaard-Stensen C. Initial approach to the hyponatremic patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:139-48.
- Spasovski G, Vanholder R, Alollio B, Annane D, Ball S, Bichet D et coll. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 2): i1-39.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
- Smith D, Moore K, Torrey W, Baylis PH, Thompson CJ. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E1019-23.
- Kageyama Y, Nakamura M, Sato A, Sato M, Nakayama S, Komatsukaki O et coll. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with Ramsay Hunt syndrome : report of a case and review of the literature. *Jpn J Med* 1989;28:219-22.
- Finsterer U, Beyer A, Jensen U, Wacker R, Kellermann U, Unertl K et coll. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)-treatment with lithium. *Intensive Care Med* 1982;8:223-9.
- Callewart CC, Minchew JT, Kanim LE, Tsai YC, Salehmoghaddam S, Dawson EG et coll. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in adult spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19:1674-9.
- Cotton MF, Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, Aalbers C, Lombard CJ. Raised intracranial pressure, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and arginine vasopressin in tuberculous meningitis. *Childs Nerv Syst* 1993;9:10-5.
- Wei J, Xiao Y, Yu X, Zhou J, Zhang Y. Early onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation : a case report and review of literature. *J Int Med Res* 2010;38:705-10.
- Iwai H, Ohno Y, Hoshiro M, Fujimoto M, Nishimura A, Kishitani Y et coll. Syndrome of inappropriate

- secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and adrenal insufficiency induced by rathe's left cyst: a case report. *Endocr J* 2000;47:393-9.
21. Brazel PW, McPhee IB. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients : the role of fluid management. *Spine (Phila PA 1976)* 1996;21:724-7.
 22. Adler D, Voide C, Thorens JB, Desmeules J. SIADH consecutive to ciprofloxacin intake. *Eur J Intern Med* 2004;15:463-4.
 23. Douglas AJ. Vasopressin and oxytocin. Dans : *Handbook of stress and the brain, Part 1*. Stechler T, Kalin DH, Reul MHM ed. Elsevier, Oxford 2005;pp:205-29.
 24. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:12-5.
 25. Li C, Wang M, Summer SN, Westfall TD, Brooks DP, Falk S et coll. Molecular mechanisms of antidiuretic effect of oxytocin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:225-32.
 26. Hensen J, Haenelt M, Gross P. Water retention after oral chlorpropamide is associated with an increase in renal papillary arginine vasopressin receptors. *Eur J Endocrinol* 1995;132:459-64.
 27. Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, Kaye W, Chen J, Rubinow DR et coll. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:952-7.
 28. Kamiyama T, Isekki K, Kawazoe N, Takishitas S, Fukiyama K. Carbamazepine-induced hyponatremia in a patient with partial central diabetes insipidus. *Nephron* 1993;64:142-5.
 29. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy : a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
 30. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2:269-71.
 31. Sachdeo RC, Wasserstein A, Messenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002;51:613-20.
 32. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985;145:548-9.
 33. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP, Khamaska MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:636-9.
 34. Watt J. Endocrine and metabolic disorders. Dans : Lee A ed. *Adverse drug reactions*, 2^e éd. Pharmaceutical press, London, UK 2006;pp. 245-68.
 35. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR et coll. Severe adverse drug reactions of antidepressants : results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:539-45.
 36. Boutros NN, Guerra BM, Voltato NA, Smith S. Carbamazepine-induced hyponatremia resolved with doxycycline. *J Clin Psychiatry* 1995;56:377-8.
 37. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE et coll. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:160-4.
 38. Kilic H, Ekici B, Ergul Y, Kreskin S, Uysal S. Lamotrigine-induced SIADH in a child with central diabetes insipidus. *J Pediatr Neurosci* 2011;6:89-90.
 39. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG. Cilazapril-induced SIADH. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1735.
 40. Ota K, Kumon Y, Hashimoto K. Unexpected impaired consciousness in RA: a rare complication of SIADH induced by increased IL-6. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:134.
 41. Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. *Ann Pharmacother* 2008;42:1882-6.
 42. Meulendijks D, Mannesse CK, Janssen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatremia : a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010;33:101-14.
 43. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12:209-25.
 44. Woo MH, Smythe MA. Association of SIADH with selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997;31:108-10.
 45. Ikegami H, Shiga T, Tsushima T, Nirei T, Kasamuki H. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by amiodarone : a report on two cases. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:25-8.
 46. Arai Y, Kondo T, Kitano T, Yamashita K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by tacrolimus following allogeneic cord blood transplantation. *Intern Med* 2013;52:1223-6.
 47. Yam FK, Eraly SA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with moxifloxacin. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:217-20.
 48. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
 49. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS et coll. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
 50. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS et coll. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-32.
 51. Soupert A, Gross P, Legros JJ. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with Satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154-60.
 52. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia : a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
 53. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA et coll. Efficacy and safety of oral conivaptan : a V1a/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2145-52.
 54. Annane D, Decaux G, Smith N. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2009;337:28-36.
 55. Zeltser D, Rosansky S, van Rensbur H, Verbalis JG, Smith N. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007;27:447-57.
 56. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatremia : subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:159-68.
 57. Soupert A, Coffernils M, Couturier B, Gankan-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:742-7.
 58. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Engl J Med* 1978;298:173-7.
 59. Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J et coll. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
 60. Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiyama T, Kuriyama T et coll. Clinical implication of the antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonist mozavaptan hydrochloride in patients with ectopic ADH syndrome. *Jpn J Clin Oncol* 2001;41:148-52.
 61. Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamoi K, Yamada K, Shinizu K et coll. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves the hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1054-7.
 62. Murphy T, Dhar R, Diringer M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care* 2009;11:14-9.
 63. 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.
 64. Perks WH, Walters EH, Tams IP, Prowske K. Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Thorax* 1979; 34:324-7.
 65. Abraham WT, Decaux G, Josiassen RC, Yagil Y, Kopyt N, Thacker HP. Oral lixivaptan effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int* 2012;82:1215-22.
 66. Abraham WT, Hensen J, Gross PA, Bichet DG, Josiassen RC, Chafekar DS et coll. Lixivaptan safely and effectively corrects serum sodium concentration in hospitalized patients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int* 2012;82:1223-30.
 67. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients : aetiology, assessment and outcome. *Q J Med* 2006;99:505-11.
 68. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1564-9.
 69. Adrogue HJ, Macias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
 70. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM* 1998;91:749-53.
 71. Zieste R, van der Lubbe N, Hoorn EJ. Current and future treatment options in SIADH. *NDT Plus* 2009;2:iii12-9.
 72. Sterns RH, Nigwekar SO, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:282-99.
 73. Decaux G, Unger J, Brimouille S, Mockel J. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride and water restriction therapy. *JAMA* 1982;247:471-4.
 74. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med* 2001;110:582-4.
 75. Decaux G, Prospert F, Penninckx R, Namias B, Soupert A. 5-year treatment of the chronic syndrome of inappropriate secretion of ADH with oral urea. *Nephron* 1993;63:468-70.
 76. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1081-3.

77. 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.
78. Cherrill DA, Stote RM, Birge JR, Singer I. Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1975;83:654-6.
79. Otsuka Pharmaceutical Company Ltd. Monographie de produit : tolvaptan. [en ligne] http://samsca.ca/doc/Samsca_PM_FR.pdf (site visité le 8 novembre 2013).
80. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Avis au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments Octobre 2012. [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/AvisMinistre_innovateurs_2012_10_WEB.pdf (site visité le 9 novembre 2013).
81. Ji DX, Gong DH, Xu B, Tao J, Ren B, Zhang YD et coll. Continuous veno-venous hemofiltration in the treatment of acute severe hyponatremia : a report of 11 cases. *Int J Artif Organs* 2007;30:176-80.
82. Kazama I, Arata T, Michimata M, Hatano R, Suzuki M, Miyama N et coll. Lithium effectively complements vasopressin V2-receptor antagonist in the treatment of hyponatremia of SIADH rats. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:68-76.
83. Brent RH, Chodroff C. ECT as a possible treatment for SIADH : case report. *J Clin Psychiatry* 1982;43:73-4.

Abstract

Objective: To review the treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and to discuss the available evidence on the treatment modalities for this disorder.

Data source and study selection: A review of the scientific literature was conducted using PubMed. Included in the review were clinical studies, systematic and nonsystematic treatment reviews, meta-analyses and guidelines concerning the treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

Data analysis: There are several causes, both pharmacological and nonpharmacological of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. To date, there have been few randomized or nonrandomized studies that can be used to guide the choice of treatment for this disorder. Furthermore, they included few patients and were of short duration. It is well recognized that the cornerstone of treatment is correcting the cause of the syndrome. Guidelines developed through expert consensus detail the methods of using hypertonic saline to treat acute or chronic hyponatremia. Fluid restriction is necessary for most patients. Other available treatments are oral sodium chloride, demeclocycline, lithium, urea and tolvaptan (the only drug in the new class of vasopressin receptor antagonists presently marketed in Canada).

Conclusion: Pharmacists can play a very important role in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, by helping to detect the potential pharmacological causes and by guiding the medical team in the use of hypertonic saline and the various available treatment modalities.

Key words: Antidiuretic hormone, arginine vasopressin, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH, tolvaptan, vasopressin, vasopressin receptor antagonists