

Les médicaments susceptibles de causer un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)

Introduction

Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) a été caractérisé par Bartter et Schwartz en 1967⁽¹⁾. Le SIADH se caractérise par une augmentation anormale de la sécrétion ou de l'activité de l'hormone antidiurétique (HAD) au niveau rénal. Ce désordre d'osmorégulation des liquides corporels cause une rétention d'eau et une excrétion de sodium entraînant une hyponatrémie hypoosmolaire isovolémique⁽¹⁻³⁾. L'hyponatrémie (natrémie < 135 mmol/L) est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés: son incidence est de 2,5%⁽⁴⁾. Une étude a démontré que le SIADH est une cause fréquente d'hyponatrémie chez les patients hospitalisés: 34% des patients hyponatrémiques présente un SIADH^(2,5).

Étiologie

Plusieurs causes physiques peuvent être à l'origine d'un SIADH : cancers, pneumonies, maladies du système nerveux central (accident vasculaire cérébral (AVC), trauma, infection, psychose), maladies systémiques, troubles endocriniens (hypothyroïdie, déficience en glucocorticoïde), stress chirurgical et période postopératoire et causes idiopathiques^(4,6-8). Le stress de la maladie et de l'hospitalisation pourrait entraîner une sécrétion nonosmotique d'HAD chez les individus isovolémiques. Plusieurs médicaments ont également été associés au SIADH. Le tableau I présente une liste non limitative des médicaments associés au SIADH^(1-4,9-14). La plupart des médicaments rapportés le sont par des rapports de cas. Il est parfois difficile de conclure si le SIADH est causé par la pathologie, le médicament ou une cause alternative. Par exemple, la psychose aiguë, les antidépresseurs et les antipsychotiques peuvent causer un SIADH. Le stress chirurgical, les barbituriques et les anesthésiques généraux peuvent également augmenter la sécrétion d'HAD⁽²⁾. D'un autre côté, l'association entre le SIADH et les antinéoplasiques n'est pas certaine puisque ces médicaments requièrent une hydratation importante et peuvent causer une néphrotoxicité. Cette atteinte rénale peut entraîner une rétention liquidienne et une hyponatrémie dilutionnelle sans

affecter le contrôle de l'HAD⁽⁷⁾. Selon un rapport de cas, l'un des derniers médicaments susceptibles de causer un SIADH est la ciprofloxacine⁽¹²⁾.

Pathophysiologie

L'HAD est sécrétée par la neurohypophyse, l'hypophyse postérieure. Le rôle de l'HAD est de concentrer les urines et de diminuer la diurèse. Elle intervient dans la conservation de l'eau de façon coordonnée avec le fonctionnement du centre de la soif⁽¹⁾. L'HAD produit une augmentation de la perméabilité des tubules collecteurs rénaux à l'eau par la production d'AMP cyclique (AMPC). La réabsorption de l'eau est augmentée sans influencer la réabsorption de sodium de manière proportionnelle. Habituellement, la sécrétion de l'HAD est stimulée par l'hyperosmolarité, l'hypovolémie et la diminution de la pression artérielle^(1,15). Les barorécepteurs et les osmorécepteurs assurent l'équilibre volémique et osmolaire. Toutefois, des influx de divers stimuli (douleur, peur, alcool, agents pharmacologiques, etc.) peuvent également stimuler les cellules hypothalamiques sécrétant l'HAD⁽¹⁵⁾.

Un SIADH peut être causé par divers mécanismes : 1) sécrétion d'HAD ne répondant plus aux directives des osmorécepteurs, des barorécepteurs ou des deux (sécrétion inappropriée d'HAD), 2) seuil altéré des osmorécepteurs, des barorécepteurs ou des deux, 3) augmentation de l'effet de l'HAD sur les cellules tubulaires rénales et 4) sécrétion ectopique d'HAD^(3,4).

L'hyponatrémie est une manifestation du SIADH. Toutefois, il est important de la distinguer des autres causes possibles d'hyponatrémie avant de conclure à un SIADH (diagnostic différentiel). L'hypertriglycéridémie et l'hyperprotéïnémie peuvent causer une pseudohyponatrémie isotonique : le volume plasmatique est faussement augmenté par l'espace occupé par les triglycérides ou les protéines. L'hyperglycémie engendre une hyponatrémie hypertonique : une augmentation de la quantité de glucides provoque un appel d'eau et une dilution de la quantité normale de sodium. Le SIADH cause une hyponatrémie hypotonique⁽¹⁾.

Les signes et symptômes majeurs se manifestent lorsque la natrémie est inférieure à 125 mmol/L. Les signes et symptômes sont habituellement neurologiques et peu spécifiques: fatigue, malaises, nausées, vomissements, crampes musculaires et confusion⁽⁴⁾. Une hyponatrémie d'apparition rapide (en moins de deux à trois jours) et une natrémie inférieure à 120 mmol/L sont associées à des complications sont plus sérieuses. En effet, le gradient

de concentration favorisera la formation d'un œdème intracellulaire. Au niveau cérébral, ce phénomène peut causer une hypertension intracrânienne, un coma profond, un arrêt respiratoire et même un décès. Néanmoins, un SIADH cause plus souvent une hyponatrémie chronique (apparition en plus de deux à trois jours). Dans ce cas, les conséquences seront moins importantes, car l'osmorégulation cérébrale permet aux cellules de s'adapter à l'augmentation du volume liquidien⁽¹⁾. Par exemple, il est possible d'observer un patient encore conscient alors que la natrémie est inférieure à 110 mmol/L^(4,8,15). C'est davantage la rapidité d'installation de l'hypoosmolarité que le niveau de natrémie qui engendre les complications cérébrales⁽¹⁾.

Diagnostic

Le diagnostic s'appuie sur les caractéristiques suivantes :

1) hyponatrémie (< 135 mmol/L), 2) hypoosmolarité plasmatique (< 280 mmol/L), 3) sodium urinaire > 20 mmol/L (natriurèse conservée malgré l'hyponatrémie), 4) urine moins que maximale diluée, 5) isovolémie (aucune évidence clinique de déshydratation ou d'œdème). Il y a absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénale ou hépatique et de prise de diurétiques^(1,2,4).

Le SIADH est un diagnostic d'exclusion puisqu'il est possible d'exclure les autres causes d'hyponatrémie à l'aide de différents examens⁽¹⁶⁾. D'autres paramètres peuvent également être utiles pour le diagnostic du SIADH. L'acide urique et l'urée sont souvent abaissés par dilution et par augmentation de leur clairance rénale^(1,2,4). Habituellement, la concentration en potassium et l'équilibre acide-base sont maintenus⁽⁴⁾.

Traitement/pharmacologie

La première étape du traitement du SIADH consiste à éliminer la cause sous-jacente lorsqu'elle peut être identifiée⁽¹⁾. Si cette première étape ne fonctionne pas, si la cause du SIADH est inconnue ou si l'atteinte est sévère, un traitement sera débuté. Le traitement sera établi en fonction de la vitesse d'apparition des symptômes. Ainsi, la distinction entre hyponatrémie aiguë et chronique est essentielle sur les plans diagnostique, thérapeutique et pronostique⁽¹⁾. Le tableau II présente le traitement du SIADH selon la sévérité de l'hyponatrémie^(2,3,16,17).

L'hyponatrémie aiguë nécessite un traitement rapide afin d'éviter les dommages neurologiques. La première étape permettant l'augmentation de l'osmolarité est la restriction liquidienne : 750 à 1250 mL par jour. Un soluté de chlorure de sodium (NaCl) hypertonique 3% est recommandé pour les patients avec une hyponatrémie sévère et symptomatique (natrémie < 110 à 115 mmol/L). Une augmentation maximale du sodium plasmatique de 1 mmol/L/h (12

mmol/L/24h) est recommandée jusqu'à stabilisation du patient. Le sodium crée un appel d'eau vers l'espace vasculaire et permet d'éviter un œdème cérébral. Lorsque la natrémie atteint une valeur de 120 à 125 mmol/L, le soluté de NaCl 3% est cessé. Pour éliminer le surplus d'eau présent dans le compartiment central et diminuer le risque d'insuffisance cardiaque congestive, le furosemide peut être ajouté. Ce diurétique est essentiel chez les patients âgés, les personnes souffrants de décompensation cardiaque ou d'œdème pulmonaire ou atteints d'insuffisance rénale⁽²⁻⁴⁾.

Lorsque la cause du SIADH ne peut être identifiée ou traitée efficacement, le SIADH est considéré comme chronique et la restriction liquidienne est le traitement de choix. Lors d'une hyponatrémie chronique, les cellules se sont adaptées à l'augmentation du volume liquidien. Alors, il est important d'effectuer la correction graduellement afin d'éviter une myélinose pontine centrale (quadruparésie, dysarthrie, dysphagie, hypotension). L'augmentation de la natrémie visée est de 0,5 mmol/L/h jusqu'à un maximum de 12 mmol/L/24h. Si la restriction liquidienne ne fonctionne pas ou qu'elle devient difficile à respecter pour le patient, un traitement pharmacologique sera débuté⁽⁶⁻⁸⁾.

Dans la littérature, il y a des nombreuses options de traitement pharmacologique du SIADH. La déméclocycline, antibiotique de la famille des tétracyclines, est le premier choix pour le traitement de l'hyponatrémie chronique. Elle induit, après quatre à sept jours de traitement (parfois jusqu'à six semaines), un diabète insipide réversible (polyurie) en inhibant la formation et l'action de l'APMc au niveau des tubules rénaux. Les effets indésirables sont peu fréquents : nausées, photosensibilité, azotémie et néphrotoxicité chez les patients à risque (cirrhose, combinaison de médicaments néphrotoxiques). Cet antibiotique peut entraîner une sélection de bactéries mutantes résistantes et une surinfection chez les patients immunosupprimés^(1,2,17).

L'association du furosemide et de supplémentation en sodium est le deuxième choix de traitement, car l'efficacité est inférieure à la déméclocycline. Toutefois, cette association a un début d'action plus rapide et est le premier choix si le patient est à risque de développer une néphrotoxicité avec la déméclocycline⁽¹⁾. Contrairement aux diurétiques thiazidiques qui aggravent l'hyponatrémie, le furosemide augmente la diurèse et diminue le pouvoir de concentration du rein^(1,17).

L'urée, autre option de traitement a un début d'action rapide et est efficace dans tous les types de SIADH. Elle accroît la diurèse et inhibe la natriurèse tant que la natrémie demeure inférieure à 130 mmol/L⁽¹⁾. Toutefois, elle présente des effets indésirables nombreux : problèmes gastro-intestinaux, risque d'hypernatrémie et de déshydratation si le centre de la

soif est affecté⁽³⁾. Actuellement, cette molécule n'est pas disponible au Canada.

La phénytoïne est utile pour diminuer la sécrétion d'HAD, car elle agit sur la neurohypophyse. Alors, son usage est réservé pour un SIADH secondaire à une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire^(2,10).

Le lithium induit un diabète insipide comme la démélocycline. Toutefois, il est moins efficace (actif seulement dans 20% des cas) et plus toxique⁽¹⁾. Il présente des effets indésirables au niveau du système nerveux central, du rein et du cœur. Alors, il est considéré comme la dernière alternative de traitement pour le SIADH chronique^(2,17).

L'absence d'études comparatives à long terme des divers traitements rend la sélection de l'agent de choix difficile. Actuellement, l'emploi de la démélocycline et des diurétiques de l'anse avec le NaCl sont les traitements de choix selon les publications de cas rapportés et les petites études comparatives⁽¹⁷⁾. D'autres études comparatives permettraient d'identifier le traitement le plus efficace comportant le moins d'effets indésirables.

Lorsque le SIADH est chronique, l'utilisation d'un antagoniste de l'HAD serait l'option de traitement idéale. Toutefois, cet agent est encore à l'étude^(2,16).

Pronostic

Le pronostic du SIADH dépend de sa cause. Les SIADH iatrogènes sont rapidement et complètement corrigés pas la suppression de l'agent causal. De manière parallèle, le traitement efficace des pathologies responsables du SIADH peut éventuellement améliorer ou guérir le SIADH. Bref, la pathologie sous-jacente détermine le pronostic du SIADH⁽⁴⁾.

Conclusion

Parmi les causes iatrogéniques du SIADH, il y a plusieurs médicaments. Toutefois, la plupart des médicaments rapportés sont issus de rapports de cas. Dans la littérature, il y a des nombreuses options de traitement du SIADH. La restriction liquidienne constitue la pierre angulaire de la thérapie. Cependant, la non observance des patients exige souvent l'ajout d'un traitement pharmacologique pour le traitement à long terme. L'absence d'études comparatives à long terme des divers traitements rend la sélection de l'agent de choix difficile. Actuellement, l'emploi de la démélocycline et des diurétiques de l'anse avec le NaCl sont les traitements de choix. D'autres études comparatives permettraient d'identifier le traitement le plus efficace comportant le moins d'effets indésirables.

Préparé par : Rébecca Têtu, candidate à la maîtrise en pharmacie d'hôpital, HSFA du CHUQ

Révisé par : Marc Parent, B. pharm, M. Sc. et Alain Milot, MD HSFA du CHUQ

Références

- Grenier B, Boulard G, Ravussin P. Actualité du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique en réanimation. Conférence d'actualisation 1996. Site Internet consulté le 21 décembre 2004 : http://www.sfar.org/sfar_actu/ca96/html/ca96_031/96_3_1.htm
- Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clinical Pharmacy* 1987;6:625-33.
- Boutet K. Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). *Pharmactuel* 1997;30(2) :5-9.
- Singer GG, Brenner BM. Anomalies des compartiments liquidiens et des électrolytes. Dans : Fauci As, Isselbacher KJ, Braunwald E. *Harrison's médecine interne*, volume 1, 14^e éd. New-York:McGraw-Hill Inc;2002:307-12.
- Enderson RJ, Chung HM, Kludge R, et coll. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressine. *Ann Intern Med* 1985;102:164-8.
- Lau AH. Fluid and electrolytes disorders. Dans: Young LY, Koda-Kimble MA. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 7e ed., San Francisco: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 6-11.
- Joy MS, Hladik GA. Disorders of sodium, water, calcium, and phosphorus homeostasis. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5e éd. McGraw-Hill;2002:953-8.
- Matte R, Bélanger R. Hyponatrémie, hypernatrémie, diabète insipide. Dans: Matte R, Bélanger R. *Endocrinologie*. 2^e éd. Montréal : Les presses de l'Université de Montréal;1993:304-20.
- Thomson Micromedex Drug information : DrugDex Drug Evaluations cause of SIADH. Site consultée le 12 janvier 2005 : <http://www.thomsonhc.com>.

10. Hamburger S, Koprivica B, Ellerbeck E et coll. Thiazide-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *JAMA* 1981;246:1 235-6.
11. UpToDate Online. Causes of the SIADH. Site consultée le 21 décembre janvier 2004 :: <http://www.uptodate.com>.
12. Adler D, Voide C, Thorens JB et coll. SIADH consecutive to ciprofloxacin intake. *Eur J Intern Med* 2004;15:463-4.
13. Patel GP, Kasir JB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone-induced hyponatremia associated with amiodarone. *Pharmacotherapy* 2002 May;22:649-51.
14. Giese AA, Leibenleft E, Green S et coll. Phelzine-associated inappropriate ADH secretion. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:309-10.
15. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. Régulation de l'équilibre hydrique et électrolytique: Section B. Dans: Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. *Physiologie humaine*, 2^e éd. Montréal: McGraw-Hill, eds;1989:428-41.
16. Gauthier K. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique associée à l'acide valproïque (Epival^{MD}). *Québec Pharmacie* 2002;49:50-3.
17. Miyagawa CL. The pharmacologic management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *DICP* 1986;20:527-31.

Tableau I: Médicaments susceptibles de causer un SIADH (1-4, 9-14)

Médicaments	Mécanisme d'action			
	Inconnu	↑ sécrétion d'HAD	↑ effet de l'HAD	Autres
Antibiotiques				
Azithromycine	X			
Ciprofloxacin	X			
Antidépresseurs				
1. Tricycliques				
Amitriptyline				↑ soif*
Clomipramine				↑ soif
Désipramine				↑ soif
Imipramine	X			
2. ISRS				
Citalopram	X			
Fluoxétine	X			
Fluvoxamine	X			
Paroxétine	X			
Sertaline	X			
3. IMAO				
Phénelzine	X			
Tranlycypromine	X			
4. Autres				
Bupropion	X			
Trazodone	X			
Venlafaxine	X			
Antipsychotiques				
Chlorpromazine	X			
Fluphénazine				↑ soif*
Halopéridol				↓ sensibilité des osmorécepteurs
Thioridazine				↑ soif
Thiothixène	X			
Antiépileptiques				
Carbamazépine		X	X (?)	↓ sensibilité des osmorécepteurs
Oxcarbamazépine		X		
Opiacés				
Fentanyl	X			
Barbituriques				
Thiopental		X		
Diurétiques*				
Chlorthalidone		X		Altération capacité de dilution du rein
Hydrochlorothiazide		X		Altération capacité de dilution du rein

Médicaments	Mécanisme d'action			
	Inconnu	↑ sécrétion d'HAD	↑ effet de l'HAD	Autres
Antinéoplasiques				
Cisplatine	X			
Cyclophosphamide (haute dose)		X	X	Effet direct sur tubules rénaux (?)
Lévamisole	X			
Ifosfamide	X			
Melphalan	X			
Vinblastine		X		Neurotoxicité (?)
Vincristine		X		
Vinorelbine	X			
Hypoglycémisants				
Chlorpropamide		X	X	
Tolbutamide			X	
IECA				
Cilazapril	X			
Énalapril	X			
Autres				
Acétaminophène			X	
Acide valproïque			X	
AINS		X		
Amiodarone		X		
Bromocriptine	X			
Clofibrate	X			
Ecstasy (MDMA)	X			
Interféron A-2A	X			
Interleukine 6	X			
Levodopa-carbidopa		X		
Méthylidopa	X			
Métrizamide	X			
Miconazole	X			
Nicotine				Effet direct sur tubules rénaux
Oxytocine	X			
Phénoxybenzamine	X			
Propafénone	X			
Rifabutine	X			
Théophylline	X			

** = Le plus souvent, ils causent une hyponatrémie par perte rénale de sodium avec contraction du volume du liquide extracellulaire et stimulation secondaire de l'HAD.

* = La stimulation hypothalamique du centre de la soif pourrait causer une hyponatrémie dilutionnelle par gain d'eau libre.

Tableau II : Traitement du SIADH selon la sévérité de l'hyponatrémie (2, 3, 16, 17)

Traitement	Mécanisme d'action	Dose
SIADH aiguë		
1. Restriction liquidienne	↑ osmolalité ↓ volume d'eau libre	750-1 250 mL/ jour
2. NaCl + Furosemide (± K ⁺ PRN)	↑ osmolalité ↑ élimination d'eau Remplacement Na ⁺	Solution NaCl 3% : 200-300 mL IV en 3-4 heures Furosemide : 1 mg/kg IV PRN à ajuster selon la fonction rénale
SIADH chronique		
1. Restriction liquidienne	↑ osmolalité ↓ volume d'eau libre	1 000-1 500 mL/jour
2. Déméclocycline	↓ production AMPc inhibant réponse rénale à l'HAD	450-1 200 mg/jour ad réponse puis ↓ à 300-900 mg/jour (DIE ou BID)
3. NaCl + Furosemide (± K ⁺ PRN)	↑ osmolalité ↑ élimination d'eau Remplacement Na ⁺	NaCl : 1 000 mg P.O. BID à TID Furosemide: 1 00 mg P.O. DIE à BID



cim
Centre
d'information sur
le médicament

Le Centre d'Information sur le Médicament (**CIM**) vise à répondre à un besoin sans cesse croissant de la part des professionnels d'obtenir une information rapide et complète concernant la pharmacothérapie des patients dans un contexte où les nouveautés pharmaceutiques se multiplient à un rythme effréné.

www.ciminfo.org

