

# HYPONATRÉMIES PAR SIADH : QUE NOUS APPORTENT LES « VAPTANS » (ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE LA VASOPRESSINE) ?

par **Olivier CHABRE** et **Marie MULLER** (Grenoble)

Les hyponatrémies sont le plus souvent liées à une hypersécrétion d'ADH. Les « vaptans » sont les antagonistes des récepteurs de l'ADH/vasopressine en particulier des récepteurs V2, responsables de la réabsorption de l'eau libre dans les tubes collecteurs rénaux. Cette classe pharmacologique ouvre donc de nouvelles perspectives pour le traitement des hyponatrémies. Les essais SALT 1 et 2 ont démontré que le tolvaptan était supérieur à un placebo pour corriger l'hyponatrémie de patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère, d'une cirrhose hépatique ou d'un SIADH. D'autres essais de plus petite taille, dont ceux effectués avec le satavaptan et le conivaptan, ont aussi montré une efficacité dans le SIADH. L'essai EVEREST a confirmé l'efficacité du tolvaptan pour la correction de l'hyponatrémie chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque sévère, et montré une efficacité à court terme sur certains symptômes de l'insuffisance cardiaque ; cependant il n'a démontré aucun bénéfice à long terme sur la morbidité cardiovasculaire ni sur la mortalité. La question reste posée d'un intérêt des vaptans dans le traitement de l'hyponatrémie chronique modérée, trouble hydroélectrolytique fréquent. L'hyponatrémie chronique modérée est un marqueur pronostique et son caractère classiquement asymptomatique est remis en cause par une étude qui met en évidence des troubles de l'équilibre et cognitifs réversibles par la correction de l'hyponatrémie, ce qui reste difficile avec les traitements classiques. L'intérêt des vaptans dans cette indication reste cependant à démontrer. Les effets indésirables des vaptans sont la soif, la sécheresse buccale et l'hypernatrémie ; il n'a pas été rapporté de myélinolyse centropontine, dont le risque ne peut cependant être écarté. Le tolvaptan a obtenu l'AMM européenne pour le traitement des hyponatrémies liées à un SIADH. En France son prix n'est actuellement pas fixé. Aux USA il est très élevé, jusqu'à 300 US dollars par jour.

**Mots-clé :** ADH, récepteurs de la vasopressine, hyponatrémie

## INTRODUCTION : L'ADH ET LES ENDOCRINOLOGUES

L'ADH, alias vasopressine, est une hormone avec laquelle la plupart des endocrinologues ne sont pas à l'aise.

Son déficit, le diabète insipide central, ne pose encore pas trop de problèmes : l'ADH, hormone antidiurétique, stimule la réabsorption rénale de l'eau libre par son action sur les récepteurs V2 des tubes collecteurs. Le déficit en ADH conduit à une perte de cette réabsorption, les urines restent diluées et sont éliminées en abondance : polyurie insipide, qui tend à élever l'osmolalité plasmatique, mais celle-ci reste contrôlée par une polydipsie réactionnelle. Le traitement passe par l'administration d'un agoniste des récepteurs V2, la desmopressine. Les pathologies responsables de déficit post hypophysaire sont rares mais dans la sphère de l'endocrinologie.

Les hypersécrétions d'ADH sont une autre histoire, en particulier le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). La physiopathologie de l'hyponatrémie du SIADH reste abordable: augmentation de la réabsorption de l'eau libre, d'où tendance à une hyponatrémie, qui devrait conduire à une suppression de la sécrétion d'ADH mais celle-ci reste

présente, « inappropriée » et la natrémie reste basse malgré une diminution spontanée des apports hydriques, qui restent trop élevés. Jusque-là on se situe dans les concepts familiers aux endocrinologues, mais au niveau des étiologies les choses se corsent : en dehors des rares tumeurs sécrétant de l'ADH, les causes d'hyponatrémies impliquant une hypersécrétion d'ADH sont multiples, et souvent en dehors du domaine de l'endocrinologie : certes il y a les insuffisances surrénale et thyroïdienne, mais aussi l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique, et une grande diversité de pathologies pulmonaires ou cérébrales, généralement graves et avec lesquelles les réanimateurs, néphrologues, cancérologues ou internistes sont plus à l'aise (mais le sont-ils vraiment ?). Hyponatrémies de dilution, de déplétion, fausses hyponatrémies, risque de myélinolyse centropontine, l'esprit s'égaré dans ces difficultés diagnostiques et thérapeutiques, qui renvoient plus à de lointaines révisions de l'internat qu'à la pratique quotidienne.

Cette situation est dommageable, car l'hyponatrémie est LE trouble hydroélectrolytique le plus fréquent, et il est le plus souvent lié à une hypersécrétion d'ADH, qu'elle soit appropriée ou « inappropriée ». Les hyponatrémies restent une pathologie résolument endocrine.

En 2010 il est urgent que les endocrinologues soient plus à l'aise avec les hyponatrémies et le SIADH : une nouvelle classe pharmacologique s'installe et cherche ses niches, les « vaptans », antagonistes des récepteurs tubulaires (V2) de l'ADH, qui sont en quelque sorte l'opposé de la desmopressine. Ces médicaments représentent une nouvelle arme potentielle contre l'hyponatrémie, dont il faut savoir évaluer l'efficacité et les effets indésirables. Les endocrinologues et diabétologues, qui manient tous les jours des antagonistes de l'angiotensine 2, des catécholamines, se doivent de connaître ce que les antagonistes de la vasopressine peuvent (ou non) apporter au traitement des hyponatrémies.

Cet article a pour ambition de leur faire découvrir cette nouvelle classe thérapeutique. Pour cela nous rappellerons au préalable les principes physiopathologiques et diagnostiques des hyponatrémies, ce qui sera certainement superflu pour certains.

## PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES HYPONATRÉMIES

La natrémie est un rapport : nombre de moles d'ion sodium/nombre de moles d'eau, dans un volume donné. Pour obtenir une hyponatrémie on peut donc imaginer baisser le numérateur : moins de sodium, ou augmenter le dénominateur : plus d'eau. La grande majorité des hyponatrémies sont liées au deuxième mécanisme : excès d'eau, au moins relatif. La cause de cet excès est généralement une insuffisance de la clairance rénale de l'eau libre, due à une hypersécrétion primitive ou secondaire d'ADH. Ainsi une hypersécrétion d'ADH est à l'origine de la plupart des hyponatrémies et il est nécessaire de rappeler les mécanismes de régulation de la sécrétion d'ADH.

### LES DEUX STIMULI DE LA SÉCRÉTION D'ADH : HYPERNATRÉMIE ET HYPOVOLÉMIE

Les deux noms de l'ADH/vasopressine correspondent à deux fonctions :

- 1) antidiurétique, avec réabsorption d'eau libre par son action sur des récepteurs V2 au niveau des tubes collecteurs rénaux et
- 2) vasopressive, par son action vasoconstrictive sur des récepteurs V1a des artères et veines. Ces deux fonctions se rejoignent dans un but commun : le maintien d'une « volémie » ou pression artérielle suffisante, cependant leur régulation diffère. On rappelle enfin qu'il existe également des récepteurs V1b exprimés au niveau des cellules corticotropes de l'antéhypophyse, qui permettent à l'ADH de stimuler la sécrétion d'ACTH.

L'action antidiurétique sur les tubules rénaux permet d'abord de répondre à l'objectif de maintenir une osmolalité constante dans le milieu extra cellulaire. À cette « finalité » correspond logiquement une régulation par rétrocontrôle de l'osmolalité (et donc de la natrémie) sur la sécrétion d'ADH : si la natrémie devient supérieure à la normale il y a stimulus de la sécrétion d'ADH, qui a pour effet une réabsorption accrue d'eau libre et une baisse de la natrémie ; inversement si la natrémie devient inférieure à la normale il s'ensuit en principe un arrêt de la sécrétion d'ADH, qui augmente l'excrétion urinaire d'eau libre, permettant à la natrémie de revenir à la normale.

L'action vasopressive est, elle, régulée par la volémie : si celle ci s'abaisse il y a une stimulation de la sécrétion d'ADH, qui tend à remonter la volémie efficace en augmentant le retour veineux.

Les « détecteurs » de l'osmolalité sont situés dans les glomi carotidiens et dans l'hypothalamus : lorsque la natrémie/osmolalité s'élève, ils transmettent par voie nerveuse une stimulation de la sécrétion d'ADH aux neurones post hypophysaires. Les détecteurs de la volémie sont des barorécepteurs, situés également dans les glomi carotidiens mais aussi dans la crosse aortique. Il est généralement considéré que ces baro-récepteurs inhibent en permanence la sécrétion d'ADH post-hypophysaire, et une hypovolémie entraîne l'arrêt de cette inhibition, d'où stimulation de la sécrétion d'ADH. Un point important est qu'il suffit d'une élévation très faible de l'osmolalité (1 à 2 %) pour stimuler la sécrétion d'ADH alors qu'il faut une baisse importante de la volémie (10 %) pour obtenir le même effet.

Que se passe-t-il lorsque ces deux modes de régulation entrent en conflit : par exemple lorsque existent simultanément une natrémie basse, qui inhibe la sécrétion d'ADH et une baisse de la volémie, qui tend à la stimuler ? Schématiquement c'est le stimulus hypovolémique qui « gagne » : en cas d'hypovolémie la sécrétion d'ADH sera stimulée, même si la natrémie est basse. Tout se passe comme si la régulation de la volémie est plus importante que la régulation de la natrémie : lorsque le remplissage des vaisseaux devient critique, une sécrétion d'ADH est tout à fait « appropriée » à l'hypovolémie, même si elle peut apparaître « inappropriée » à l'hyponatrémie, dont elle est responsable.

**CARACTÉRISATION DES HYPONATRÉMIES : HYPO-OSMOLALITÉ, DILUTION, DÉPLÉTION, HYPERVOLÉMIE, HYPOVOLÉMIE ?**

### ***Hypo-osmolalité, variation du volume intracellulaire et conséquences neurologiques***

Les hyponatrémies sont fréquemment séparées en hyponatrémies de dilution ou de déplétion. Contrairement à une erreur fréquente cette distinction ne repose pas sur l'osmolalité plasmatique : celle-ci est généralement basse dans les deux cas, car la natrémie est un des déterminants essentiels de l'osmolalité. Les exceptions à cette règle sont les rares situations où le plasma contient une concentration anormalement élevée d'une molécule à pouvoir osmotique, comme le glucose dans les décompensations hyperglycémiques sévères d'un diabète sucré, ou le mannitol, utilisé en thérapeutique. Il faut également citer les fausses hyponatrémies des fortes hyperlipidémies ou hyperprotéïnémies, situations qui augmentent le volume auquel est rapportée la natrémie, ce qui baisse artificiellement la mesure de la natrémie et de l'osmolarité (dans ces situations stricto sensu c'est l'osmolarité mesurée qui est basse, pas l'osmolalité qui est définie par la concentration de molécules osmotiquement actives ramenée à un litre d'eau et non de plasma).

Dans toutes les situations d'hyponatrémies avec hypo-osmolalité les conséquences intracellulaires initiales sont les mêmes : l'hypo-osmolalité relative du compartiment extra cellulaire induit une entrée d'eau dans le secteur intracellulaire, ce qui crée initiale-

ment une augmentation de volume intracellulaire. L'augmentation du volume intracellulaire des cellules cérébrales, emprisonnées dans la boîte crânienne, crée une hypertension intra crânienne responsable de la symptomatologie et de la gravité des hyponatrémies de constitution rapide : céphalées, nausées, vomissements, trouble de la vigilance, possibilité de crises comitiales, évolution vers un coma et décès. Il existe un mécanisme d'adaptation lente à cette augmentation de volume intracellulaire, qui repose sur l'extrusion extracellulaire de molécules osmotiquement actives, comprenant le potassium, ce qui permet une extrusion d'eau et la correction au moins partielle de l'augmentation du volume intracellulaire.

Une conséquence clinique importante de ce phénomène d'adaptation est la suivante : si l'on applique un traitement « hypernatrémiant » trop rapidement efficace à une hyponatrémie non aiguë (correction  $> 0,5$  mmol/l/heure ou  $> 10$  mmol/j le premier jour) il y aura un phénomène inverse de rapide diminution du volume intra-cellulaire, à l'origine d'une complication gravissime : la myélinolyse centro-pontine. Les symptômes de myélinolyse centro pontine, qui sont retardés (2 à 6 jours après une correction trop rapide d'une hyponatrémie) comprennent dysarthrie, dysphagie, tétraparésie, troubles du comportement, léthargie, coma. Ils sont irréversibles.

#### ***Hypervolémie initiale, euvolémie***

Les hyponatrémies de dilution s'accompagnent, au moins initialement, d'une hypervolémie : il y a eu gain d'eau sans gain de sel. Le mécanisme le plus habituel est une hyper-sécrétion « primitive » d'ADH, qui diminue la clairance de l'eau libre, chez un patient qui au départ est euvolémique. Du fait de la réabsorption d'eau les urines ont un volume diminué et une concentration élevée : l'osmolalité urinaire, qui n'est pas nécessairement supérieure à l'osmolalité plasmatique, reste  $> 100$  mosmol/kg  $H_2O$ , avec une natriurie  $> 40$  mmol/l. Un point important est que le stade d'hypervolémie n'est que transitoire, différents mécanismes permettant au patient de revenir à une situation de relatif équilibre caractérisée par une hyponatrémie et une euvolémie.

#### ***Hypovolémie « vraie »***

Les hyponatrémies de déplétion sont par contre associées à une hypovolémie : perte d'eau, accompagnée d'une perte supérieure en sel. Leur mécanisme est en général une perte d'eau et de sel, responsable de l'hypovolémie, qui stimule la sécrétion d'ADH avec réabsorption d'eau libre ayant tendance à corriger la volémie au détriment de la natrémie. Dans cette situation d'hypovolémie il existe aussi une activation du système rénine-angiotensine, qui entraîne une réabsorption de sel : ainsi les urines sont de volume très diminué mais à la différence du cas précédent, elles se caractérisent par une natriurie  $< 40$  mmol/l et donc une osmolalité basse  $< 100$  mosmol/kg  $H_2O$ .

#### ***Hyponatrémies associées à une « hypovolémie efficace » malgré la présence d'œdèmes témoignant d'une « hypervolémie » : cirrhose hépatique et insuffisance cardiaque***

Il est important de rappeler le mécanisme de ces hyponatrémies car elles constituent environ deux tiers des patients des études SALT 1 et 2 qui ont cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance du tolvaptan dans le traitement des hyponatrémies.

Dans l'insuffisance cardiaque le point important est la baisse du débit artériel, à l'origine d'une hypovolémie efficace. Il s'ensuit une stimulation de trois hormones qui permettent de lutter contre l'hypovolémie : système rénine angiotensine aldostérone (SRA), catécholamines, ADH. Toutes ces hormones permettent de réduire l'excrétion urinaire d'eau, le SRA et les catécholamines en diminuant la perfusion rénale et la quantité d'eau dispo-

nible dans le tubule collecteur (du fait d'une réabsorption sodée accrue dans le tubule distal), l'ADH en stimulant la réabsorption d'eau libre dans le tubule collecteur. Du fait de l'activation du SRA il y a une rétention sodée dans le secteur extra-cellulaire et le patient a un aspect « hypervolémique », mais il reste avec une hypovolémie efficace. L'hyponatémie de l'insuffisance cardiaque est donc un exemple de « SIADH » où la sécrétion d'ADH est inappropriée à la natrémie mais appropriée à la volémie. On ne la classe pas dans les SIADH uniquement par convention (cf ci-dessous).

Dans la cirrhose hépatique les mécanismes sont similaires : le point important est que l'aggravation de la maladie est, elle aussi, associée à l'installation d'une hypovolémie, liée à une vasodilatation artérielle, essentiellement du secteur splanchnique. Comme dans l'insuffisance cardiaque cette hypovolémie s'accompagne d'une stimulation du système rénine angiotensine, des catécholamines et de l'ADH. Du fait de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone il y a une forte rétention hydrosodée dans le secteur extracellulaire, les patients ont donc un aspect « hypervolémique » mais ils gardent cependant bien une hypovolémie efficace, qui entretient l'hypersécrétion d'ADH, à l'origine de l'hyponatémie. L'hyponatémie de la cirrhose hépatique est donc elle aussi une hyponatémie liée à une hypersécrétion d'ADH, inappropriée à la natrémie, mais appropriée à la volémie.

Un autre point commun aux hyponatémies de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose est qu'elles sont toutes deux corrélées à la sévérité de la maladie responsable, cardiaque ou hépatique.

### **Diagnostics différentiels difficiles hypovolémie/normovolémie**

En pratique on arrive la plupart du temps à classer les hyponatémies en hypovolémique, euvolémique ou hypervolémique sur des critères cliniques et sur l'analyse de la natriurie d'un échantillon urinaire (tableau 1). Cependant dans la mesure où, dans le SIADH la volémie (initialement élevée) tend à revenir à la normale, et que dans l'hypovolémie la sécrétion réactionnelle d'ADH tend à rétablir une euvolémie (cf plus haut) il peut être difficile de trancher entre hypovolémie et normovolémie chez des patients avec hyponatémie ayant des natriuries proche de 40 mmol/l.

Tableau 1. – **Étiologies des hyponatémies hypo-osmolaires classées selon les signes cliniques et la natriurie (d'après 23)**

<b>Volémie (clinique)</b>	<b>Signes cliniques</b>	<b>Natriurie &lt; 20 mmol/l</b>	<b>Natriurie &gt; 40 mmol/l</b>
Hypovolémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécheresse des muqueuses</li> <li>- Pli cutané persistant</li> <li>- Tachycardie</li> <li>- Hypotension orthostatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertes digestives (vomissements, diarrhée)</li> <li>- Pancréatite</li> <li>- Troisième secteur (occlusion)</li> <li>- Hémorragie aigüe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques</li> <li>- Insuffisance surrénale minéralocorticoïde</li> <li>- Néphropathie avec perte de sel</li> <li>- Perte de sel d'origine cérébrale</li> </ul>
Euvolémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liés à la maladie sous jacente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothyroïdie</li> <li>- SIADH sous restriction hydrique</li> <li>- Potomanie</li> <li>- Perfusion hypotonique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SIADH</li> <li>- Insuffisance surrénale glucocorticoïde</li> </ul>
Hypervolémie (pouvant traduire une hypovolémie efficace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œdèmes périphériques</li> <li>- Ascite</li> <li>- Turgescence des jugulaires</li> <li>- Œdème pulmonaire</li> <li>- Signes de la maladie sous jacente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrhose</li> <li>- Insuffisance cardiaque</li> <li>- Syndrome néphrotique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrhose ou insuffisance cardiaque sous diurétiques</li> </ul>

Dans ces cas difficiles une perfusion de sérum salé isotonique peut clarifier la situation : si l'hyponatrémie est hypovolémique la perfusion tend à rétablir une volémie normale, ce qui freine l'hypersecrétion secondaire d'ADH. Il y aura donc augmentation de la clairance de l'eau libre, les urines auront un volume plus élevé, la natriurie et l'osmolalité urinaires s'abaisseront et la natrémie s'élèvera. Si par contre l'hyponatrémie est en fait normovolémique et que l'hypersecrétion d'ADH est primitive, la perfusion ne freine pas la sécrétion d'ADH, la clairance de l'eau libre reste négative, le débit urinaire ne s'élève pas, l'osmolalité urinaire ne s'abaisse pas et la natrémie s'abaisse encore (le test nécessite une surveillance).

### Questions sémantiques sur le SIADH

Nous avons vu que le « I » de SIADH peut prêter sujet à débat : lors d'une hyponatrémie avec hypovolémie la sécrétion d'ADH est inappropriée à la natrémie mais appropriée à la volémie. Une autre question « sémantique » tient au fait qu'une hypersecrétion d'ADH est présente dans la plupart des causes d'hyponatrémie (tableau 2), y compris celles liées à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose hépatique, à l'insuffisance surrénale, à l'hypothyroïdie : doit-on alors ranger aussi ces causes d'hyponatrémies dans les SIADH ? La réponse est non : pour garder un intérêt opérationnel au concept de SIADH les pathologies ci-dessus sont exclues du cadre nosologique des SIADH, qui regroupe donc (tableau 3) des pathologies responsables d'une hypersecrétion « ectopique », tumorale d'ADH (en particulier cancer à petites cellules du poumon) et des causes pulmonaires, neurologiques et iatrogènes d'hyponatrémies qui, elles font appel à une hypersecrétion post-hypophysaire d'ADH.

Tableau 2. – **Hyponatrémies dépendantes de l'ADH** (d'après 6, 24)

<p><b>Hyponatrémie avec hypovolémie réelle ou « efficace »</b>  <b>Déplétion volémique (« hypovolémie réelle ») :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extra rénale : gastro-intestinales (diarrhée et/ou vomissements); hémorragies; troisième secteur (occlusion intestinale, péritonite, pancréatite, brûlures, traumatismes musculaires); hypersudation (coureurs de marathon)</li> <li>- rénale : diurétiques; insuffisance surrénalienne minéralocorticoïde (périphérique); néphropathie avec perte de sel</li> </ul> <p><b>Hypovolémie fonctionnelle (ou « hypovolémie efficace »)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance cardiaque</li> <li>- Cirrhose</li> <li>- Syndrome néphrotique</li> </ul>
<p><b>Causes endocrines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance surrénale glucocorticoïde (centrale ou périphérique)</li> <li>- Hypothyroïdie</li> <li>- Grossesse</li> </ul>
<p><b>Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), y compris réadaptation de l'osmostat</b></p>

Tableau 3. – **Étiologies du SIADH** (d'après 23)

<b>Cancers</b>	Pulmonaire à petites cellules; nasopharyngés, mésothéliome; gastro-intestinaux, pancréatiques; génito-urinaires; lymphomes, sarcomes
<b>Médicaments</b>	Desmopressine; Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine; carbamazépine, prostaglandines; antidépresseurs tricycliques; phénothiazines; halopéridol; ecstasy (3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine); quinolones; lévétiracétam (Keppra); cyclophosphamide; vincristine
<b>Pulmonaires (non cancéreuses)</b>	Pneumopathie infectieuse (en particulier à légionelle et mycoplasme); tuberculose; abcès; vascularite; ventilation à pression positive
<b>Neurologiques</b>	Tumeur cérébrale; méningite; encéphalite; abcès; vascularite; hémorragie méningée; hématome sous dural, traumatisme cérébral; sclérose en plaques; syndrome de Guillain-Barré
<b>Autres</b>	Porphyrie aiguë; infections à VIH; idiopathique

**SIADH : diagnostic et étiologies** (tableau 4)

Le SIADH doit être suspecté chez tout patient porteur d'une hyponatrémie présentant les caractéristiques suivantes : hypo-osmolalité plasmatique, osmolalité urinaire > 100 mosmol/kgH<sub>2</sub>O, natriurie > 40 mmol/l, et chez lequel ont été éliminées une hypothyroïdie (périphérique ou centrale), une insuffisance surrénale (périphérique ou centrale), une cirrhose hépatique, une insuffisance cardiaque sévère. Des critères diagnostiques « accessoires » sont la présence d'une hypo-uricémie (l'action de l'ADH sur des récepteurs rénaux V1 augmente la clairance de l'acide urique).

Dans les cas difficiles plusieurs tests supplémentaires peuvent être pratiqués : nous avons déjà parlé du test de réhydratation saline isotonique dans les diagnostics différentiels hypovolémie/euvolémie chez les patients avec natriurie équivoque (cf paragraphe **Diagnostics différentiels difficiles hypovolémie/normovolémie**). Un test de charge hydrique (ingestion de 20 ml/kg d'eau) peut être utile dans les hyponatrémies modérées (aucun intérêt si osmolalité < 275 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) ; il est en faveur d'un SIADH si excrétion urinaire de moins de 90 % de la charge hydrique en 4 heures et/ou osmolalité urinaire < 100 mosmol/kg. La mesure des taux plasmatiques d'ADH montrera qu'ils ne sont le plus souvent pas élevés, mais détectables et inappropriés à la natrémie. Cependant dans les exceptionnels SIADH néphrogéniques, liés à une mutation activatrice du récepteur V2, l'ADH est indétectable (1, 2).

Tableau 4. – Critères diagnostiques du SIADH (d'après 3, 25, 26)

<p><b>Critères essentiels</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osmolalité plasmatique &lt; 280 mosmol/kg ou natrémie &lt; 134 mmol/l</li> <li>2. Osmolalité urinaire inappropriée : &gt;100 mosmol/kg</li> <li>3. Euvolémie clinique (pas de signes cliniques d'hypovolémie ni d'œdèmes)</li> <li>4. Natriurie &gt; 40 mmol/l en apports sodés et hydriques normaux</li> <li>5. Exclusion d'une hypothyroïdie, d'une insuffisance surrénale, et de la prise de diurétiques</li> </ol>
<p><b>Critères accessoires</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypouricémie, hypourémie</li> <li>2 Créatinine, kaliémie et bicarbonates normaux</li> </ol>
<p><b>Critères supplémentaires</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Test de charge hydrique (20 ml/kg d'eau) anormal : excrétion urinaire de moins de 90 % de la charge hydrique en 4 h et/ou osmolalité urinaire &lt; 100 mosmol/kg (utile dans de rares cas, il doit alors être réalisé dans des centres d'expertise car il peut aggraver l'hyponatrémie)</li> <li>2. Taux plasmatiques d'ADH inappropriés à l'osmolalité plasmatique.</li> </ol>

SIADH : TRAITEMENTS « CLASSIQUES »

**Principes généraux : traitement de l'hyponatrémie aiguë, prévention de la myélinolyse centropontine**

Avant de traiter il est fondamental d'avoir un diagnostic minimum, basé d'abord sur l'évaluation volémique clinique, la natriurie (cf tableau 1). En cas de suspicion d'hypovolémie le traitement repose sur la perfusion de sérum salé isotonique (cf paragraphe **Diagnostics différentiels difficiles hypovolémie/normovolémie**). S'il y a suspicion clinique d'insuffisance surrénale minéralocorticoïde et/ou glucocorticoïde un traitement substitutif doit être débuté immédiatement après réalisation d'un test au synacthène. S'il existe des œdèmes (essentiellement dans un contexte de cirrhose hépatique, d'insuffisance cardiaque, ou de syndrome néphrotique) le traitement étiologique de la cause des œdèmes est prioritaire et comprend généralement des diurétiques (3).

Enfin si l'on se situe dans un SIADH, les objectifs à court terme sont de prévenir les complications cérébrales graves de l'hyponatrémie aiguë sans faire courir le risque encore plus grave de myélinolyse centropontine liée à une correction trop rapide de l'hypona-

trémie (cf paragraphe *Hypo-osmolalité, variation du volume intracellulaire et conséquences neurologiques*). Un des points importants est alors le caractère aigu ou chronique de l'hyponatrémie :

- Si l'hyponatrémie est aiguë (moins de 48 heures), et associée à des signes d'intolérance neurologique (cf paragraphe *Hypo-osmolalité, variation du volume intracellulaire et conséquences neurologiques*) alors les mécanismes de correction de l'augmentation du volume intra-cellulaire ne sont pas encore opérants et le risque de myélinolyse par correction rapide de la natrémie est faible. Ces patients peuvent être traités par administration intraveineuse de sérum salé hypertonique à 3 %. L'efficacité de ce traitement et le volume à perfuser dépendent de l'osmolalité urinaire : le traitement est moins efficace si l'osmolalité urinaire est élevée ( $> 500$  mosmol/kg  $H_2O$ ), situation dans laquelle il est intéressant de rajouter un diurétique de l'anse (furosémide), qui permettra de diminuer l'osmolalité urinaire (4).

- Si l'hyponatrémie est chronique alors il est impératif que la vitesse de correction de l'hyponatrémie soit  $< 10$  mmol/l dans les premières 24 heures et  $< 18$  mmol/l dans les 48 premières heures car une correction plus rapide constitue le facteur de risque majeur de myélinolyse centropontine. Les autres facteurs de risques étant alcoolisme, dénutrition, insuffisance hépatique et hyponatrémie très profonde ( $< 105$  mmol/l) (5).

### **Traitements classiques du SIADH avec hyponatrémie chronique peu symptomatique**

#### *Traitement de la cause sous jacente*

Les pathologies à l'origine d'un SIADH sont multiples (tableau 3) et au moins une partie d'entre elles peuvent être traitées efficacement, ce qui constituera également un traitement du SIADH. Un traitement très efficace de la cause (par exemple arrêt d'un médicament responsable de SIADH) peut donner une correction trop rapide de la natrémie, avec un certain risque de myélinolyse centro pontine (cf ci-dessus).

#### *Restriction hydrique*

La restriction des apports hydriques reste la base du traitement des hyponatrémies chroniques par SIADH avec symptomatologie neurologique modérée ou absente. La restriction hydrique est modérée, autour de 800 ml/j (6). Du fait des pertes hydriques insensibles persistantes, ce volume d'apport hydrique oral permet en général la négativation de la balance hydrique et une correction lente de l'hyponatrémie, ou au moins une prévention de son aggravation. Les effets indésirables sont la soif. Ce traitement peut également démasquer une hypovolémie.

#### *Sodium*

Le chlorure de sodium par voie intraveineuse (hypertonique à 3 %) est un traitement du SIADH en cas d'hyponatrémie aiguë (cf paragraphe **Principes généraux : traitement de l'hyponatrémie aiguë, prévention de la myélinolyse centropontine**), ou d'hyponatrémie avec hypovolémie. L'administration intraveineuse de chlorure de sodium isotonique n'est pas recommandée dans le SIADH, que l'hyponatrémie soit aiguë ou chronique, car une partie au moins de l'apport hydrique de la solution isotonique va être retenue du fait de la sécrétion d'ADH (7). Des apports oraux de chlorure de sodium associés à une restriction hydrique modérée sont l'équivalent d'un apport hypertonique et peuvent avoir une certaine efficacité dans les SIADH (4). Le principe général est que dans le SIADH la concentration urinaire est fixe, liée au taux d'ADH. Si l'on augmente la charge osmotique celle-ci va continuer à être éliminée à la même concentration urinaire et donc dans un volume urinaire supérieur, entraînant ainsi une déplétion hydrique et une diminution du secteur intracellulaire.



### Urée

L'administration par voie orale d'une forte quantité (30 g/j) d'urée permet d'augmenter l'osmolalité plasmatique et l'excrétion urinaire d'eau libre, par le même mécanisme que celui cité plus haut. La tolérance (odeur de poisson) de ce traitement reste limitée, de même que sa disponibilité.

### Déméclocycline et lithium

Ces deux médicaments ont une certaine efficacité thérapeutique dans le SIADH, basée sur la création d'une résistance à l'ADH par un effet toxique sur la cellule tubulaire rénale: il s'agit en fait de leur effet indésirable (diabète insipide néphrogénique) mentionné pour leurs autres indications thérapeutiques. La déméclocycline apparaît plus efficace que le lithium (8), qui par ailleurs peut se compliquer d'un diabète insipide néphrogénique permanent. La déméclocycline (Alkonatrem) a une certaine toxicité rénale avec risque d'insuffisance rénale (9, 10), en principe réversible et elle expose également aux autres effets indésirables des cyclines. Ce médicament bénéficie cependant d'une AMM française (1996 révisée 2008) pour le traitement de l'hyponatrémie. L'analyse de la littérature sur l'utilisation de la déméclocycline dans le SIADH ne retrouve aucun essai randomisé mais de petites études ouvertes datant des années 80 ou antérieures. La plus importante accessible sur PubMed avec les mots clés « déméclocycline SIADH » comprend 14 patients (11). La plupart de ces petites études retrouvent l'insuffisance rénale comme complication du traitement.

## TRAITEMENT PAR VAPTANS DES HYPONATRÉMIES LIÉES À L'ADH

Dans la mesure où l'ADH est impliquée dans la physiopathologie de la plupart des hyponatrémies par ses récepteurs V2, il était logique de tester l'efficacité et la tolérance des antagonistes des récepteurs V2 dans le traitement des hyponatrémies. Il existe actuellement 5 antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine en étude, l'un d'entre eux (le conivaptan) étant également antagoniste V1 (tableau 5). Un nombre limité d'études ont été conduites, les plus importantes étant les études utilisant le tolvaptan : SALT 1 et 2, et EVEREST.

Tableau 5. – Antagonistes des récepteurs V2 testés pour le traitement du SIADH  
(liste actualisée d'après 25)

Nom générique Code	Nom commercial Laboratoire	Sélectivité V1 V2	Voie d'administration	Références
Tolvaptan OPC-41061	Samsca Otsuka	V2	Orale	15, 27, 28
Conivaptan YM-087	Vaprisol Yamanouchi Astellas	V1a et V2	IV et orale	21, 29 – 31, 32, 33
Lixivaptan VPA-985	- Wyeth-Ayerst Cardiokine	V2	Orale	34
Mozavaptan OPC-31260	Physuline Otsuka	V2	Orale	35
Satavaptan SR-121463-B	Aquilda Sanofi-Aventis	V2	Orale	20

### ESSAIS SALT 1 / 2.

Les études SALT (*Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hyponatremia*) regroupent deux études multicentriques successives SALT 1 et 2, randomisées en double aveugle contre placebo. Ces études ont été conduites entre 2005 et 2007 selon le même design, la

première aux USA (205 patients inclus, 61 sortis d'étude) la deuxième en Europe (243 patients inclus, 62 sortis d'étude); elles ont été analysées ensemble sur un total de 325 patients ayant terminé l'étude. Les patients étaient traités ou non par tolvaptan, à une dose qui pouvait être augmentée progressivement de 15 à 60 mg/j.

L'objectif principal était de déterminer l'efficacité et la tolérance du tolvaptan sur la correction de la natrémie et plusieurs points doivent être notés :

- une durée de traitement courte : 30 jours, avec analyse de l'objectif principal à 7 et 30 jours;
- une population de patients avec hyponatrémie d'étiologies diverses qui excluait les patients hypovolémiques vrais: 31 % insuffisants cardiaques, 27 % de patients atteints de cirrhose hépatique, et 42 % SIADH et « autres ».

Les résultats (figure 1) ont été :

- une élévation supérieure de la natrémie dans le groupe tolvaptan par rapport au groupe placebo; cette élévation étant d'autant plus marquée que la natrémie était initialement basse;
- des effets indésirables limités à la soif;
- un effet favorable sur la qualité de vie, jugée par le questionnaire SF-12.

Ces résultats semblent donc en faveur de l'intérêt du tolvaptan dans le traitement des hyponatrémies; cependant plusieurs critiques ont été apportées :

- une élévation tout à fait significative de la natrémie existe également dans le groupe placebo pour les patients avec hyponatrémie sévère (figure 1), ce qui démontre que la prise en charge de ces patients lors de cet essai a eu une efficacité intéressante sur la natrémie sans utilisation de tolvaptan;
- il n'y a pas de données sur les traitements diurétiques et autres et leur distribution dans les groupes tolvaptan et placebo (12);
- un grand nombre de patients étaient exclus du fait de critères d'inclusion restrictifs : exclusion de beaucoup de causes de SIADH, et des patients avec hyponatrémies aiguës ou très sévères, ce qui empêche d'étendre les conclusions à ce type de patients; ceci limite l'analyse de l'intérêt du tolvaptan pour le traitement des hyponatrémies sévères aiguës et limite également l'évaluation du risque de myélinolyse centropontine chez les patients porteurs d'une hyponatrémie sévère;
- la validité des critères diagnostiques permettant de différencier les hyponatrémie normo- ou hypervolémiques est discutable (13);
- l'absence de stratification entre les sous-groupes étiologiques d'hyponatrémie rend impossible l'analyse du critère d'évaluation principal dans le sous-groupe SIADH non lié à l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose (14);
- enfin et peut être surtout l'intérêt réel de la correction de la natrémie en terme de morbidité/mortalité de ces patients graves à espérance de vie faible, reste à démontrer, au delà d'une amélioration de certains paramètres du questionnaire SF-12.

Les études SALT ne portaient que sur un traitement de durée courte (30 jours), mais elles ont été suivies d'une étude ouverte beaucoup plus longue : SALTWATER, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables à plus long terme et qui a permis de suivre 111 patients sur une durée moyenne de traitement de 701 jours (15). SALTWATER a permis d'observer une vitesse de correction de l'hyponatrémie trop élevée (> 1 mmol/h) chez 5 patients et une hypernatrémie chez un autre patient, ce qui démontre que l'on ne peut écarter le risque de myélinolyse centropontine chez certains patients traités par tolvaptan.

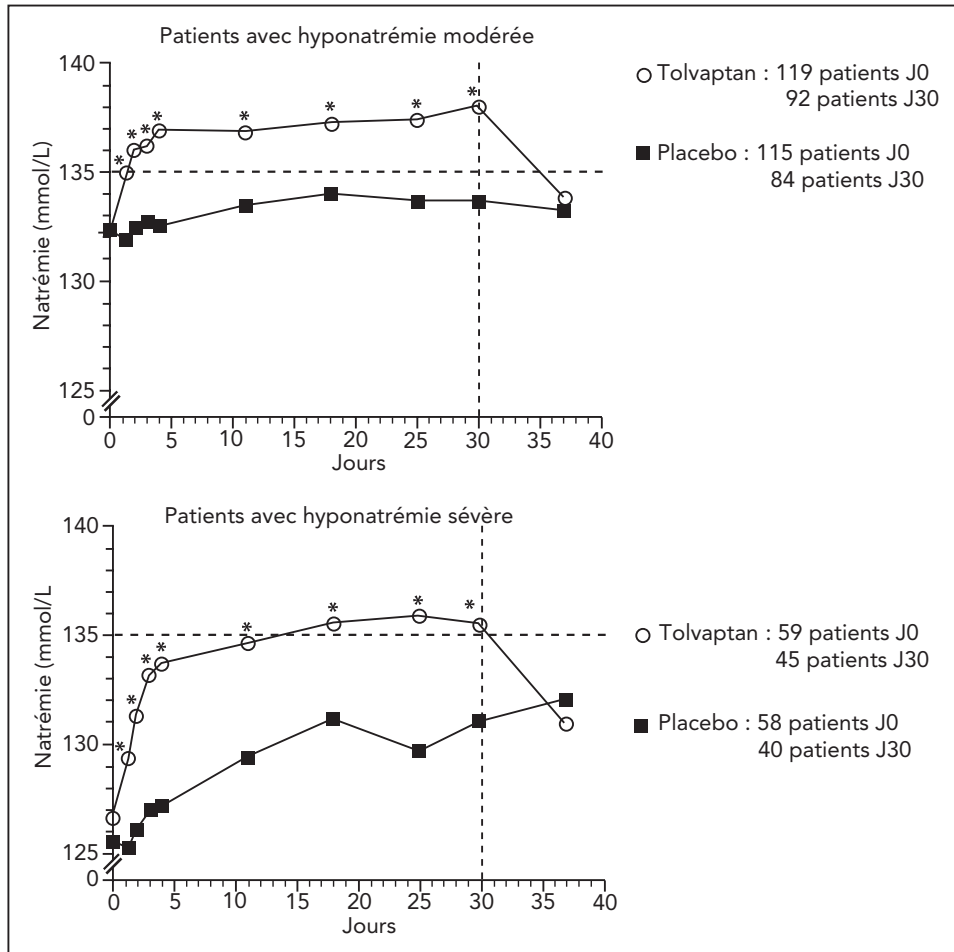


Figure 1. – Évolution de la natrémie chez les patients porteurs d'une hyponatrémie sévère ou modérée inclus dans l'essai SALT-II.

L'étude SALT a combiné deux études successives de méthodologie identique réalisées entre 2003 et 2005 : SALT-I (205 patients, USA) et SALT-II (243 patients, Europe), incluant des patients porteurs d'une hyponatrémie dépendante de l'ADH liée à une cirrhose hépatique, une insuffisance cardiaque, ou un SIADH. Dans SALT-II les patients avec SIADH représentent 42 % du total. Les patients recevaient en double aveugle une dose croissante de tolvaptan ou un placebo. Le critère de jugement principal était l'aire sous la courbe de la variation de la natrémie de J0 à J4 et de J0 à J30. Tous les patients avaient à l'entrée dans l'étude une natrémie < 135 mmol/l, l'hyponatrémie étant jugée sévère si < 130 mmol/l. Les patients porteurs d'une hyponatrémie < 120 mmol/l avec signes neurologiques n'étaient pas inclus dans l'étude.

\*  $p < 0,001$  pour la comparaison entre les groupes tolvaptan et placebo.

## ESSAI EVEREST

Cet essai, qui n'a pas inclus pas de patients atteint de SIADH a tenté de préciser l'intérêt (ou non) du tolvaptan dans l'insuffisance cardiaque sévère. Il s'agit d'un essai multicentrique prospectif randomisé contre placebo, qui a inclus 4133 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque, dont la sévérité est soulignée par le taux de mortalité observé au cours de l'étude (26 % à 10 mois) (16).

Les résultats sont les suivants :

- une amélioration des signes et symptômes liés à la surcharge œdémateuse, (baisse du poids, des œdèmes et de la dyspnée) (17), avec un effet sur la dyspnée qui reste modeste (18);
- une élévation significative de la natrémie chez les patients hyponatrémiques (19);
- mais pas de modifications à long terme sur mortalité globale ou cardiovasculaire, ni sur la morbidité cardiovasculaire, évaluée par la survenue d'hospitalisation liée à une décompensation cardiaque (19).

## AUTRES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC LES VAPTANS DANS LES HYPO-NATRÉMIES LIÉES À L'ADH

### *Satavaptan*

L'essai effectué avec le satavaptan par Soupart et coll. (20) est une étude multicentrique européenne qui a inclus 35 patients porteurs d'une hyponatrémie de 115 à 132 mmol/l liée à un SIADH (en excluant donc l'insuffisance cardiaque et la cirrhose hépatique). Les patients étaient traités de façon randomisée en double aveugle par satavaptan (15 ou 30 mg) ou placebo pendant 5 jours, puis l'étude se poursuivait en ouvert sur 23 jours pour adaptation de la dose et enfin sur une période de 12 mois.

Cette étude, qui reste de taille nettement plus faible que SALT, a montré que dans la période initiale de 5 jours la natrémie s'élevait de plus de 5 mmol/l chez 79 % des patients du groupe satavaptan 15 mg, 83 % du groupe satavaptan 30 mg contre seulement 13 % du groupe placebo. L'étude a permis de vérifier que cette correction de la natrémie était liée à une augmentation de la clairance de l'eau libre dans les groupes satavaptan. Il faut noter que chez 4 parmi les 26 patients des deux groupes satavaptan le taux de correction de la natrémie a dépassé le seuil de 12 mmol/l, qui expose les patients au risque de myélinolyse centropontine (seuil maintenant fixé à 10 ml/j) pour atteindre 14 à 16 mmol/l.

Dans la phase de suivi prolongé, sur les 18 patients inclus, 15 ont poursuivi le traitement pendant 6 mois et 10 pendant 1 an, avec le maintien d'une natrémie moyenne normale et une bonne tolérance.

### *Conivaptan*

L'étude de Ghali et collaborateurs (21) a inclus 74 patients hyponatrémiques dont 55 étaient « euvolémiques » et donc probablement atteints de SIADH. Cette étude prospective randomisée a comparé l'effet de 5 jours d'un traitement par 40 ou 80 mg de conivaptan au placebo. La normalisation de la natrémie ou son augmentation d'au moins 6 mmol/l était observée chez 82 % des patients recevant 80 mg de conivaptan et 71 % de ceux recevant 40 mg, contre 48 % des patients sous placebo.

## CONCLUSION

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH pour traiter les hyponatrémies est séduisante car une hypersécrétion d'ADH est à l'origine de la plupart des hyponatrémies.

**Pour les hyponatrémies liées à une hypovolémie vraie** (le plus souvent d'origine digestive) le traitement passe par la correction de l'hypovolémie et les vaptans n'ont certainement pas leur place dans le traitement de ces patients où la sécrétion d'ADH est parfaitement adaptée à la volémie, même si elle peut paraître inadaptée à la natrémie.

Pour les hyponatrémies avec hypervolémie, situations qui regroupent essentiellement les patients porteurs d'œdèmes en rapport avec une insuffisance cardiaque sévère ou une cirrhose hépatique, l'hyponatrémie est la conséquence d'une sécrétion d'ADH adaptée à l'hypovolémie efficace, qui est elle-même liée à la sévérité de la maladie cardiaque ou rénale sous-jacente. Chez les patients insuffisants cardiaques, l'essai EVEREST ne permet pas de démontrer que lutter contre l'effet de cette sécrétion d'ADH améliore la morbi-mortalité cardiaque élevée de ces patients. Pour le moment au moins les vaptans ne paraissent pas pouvoir figurer parmi les médicaments antagonistes (béta-bloquants inhibiteurs du SRA et antialdostérone), utilisés avec succès chez de tels patients.

Pour le SIADH le bilan actuel des essais cliniques réalisés avec les vaptans reste mitigé. Les essais utilisant le satavaptan et le conivaptan restent de taille modeste et la partie en double aveugle est de durée très courte (5 jours); par ailleurs pour l'essai conivaptan, qui mêle les hyponatrémies hypervolémiques et euvolémiques on ne sait pas si des différences significatives sont bien obtenues dans le sous-groupe euvolémique qui correspond a priori aux patients atteints de SIADH. La même critique peut être apportée aux essais SALT 1 et 2 utilisant le tolvaptan, qui regroupe seulement 40 % de SIADH potentiels (hyponatrémies euvolémiques). Cette dernière critique a été soulignée à juste titre dans un article récent de la revue *Prescrire* (juillet 2010) qui s'interroge sur le bien-fondé de l'AMM européenne du tolvaptan dans les hyponatrémies liées au SIADH et note également que aucune étude n'a comparé tolvaptan et déméclocycline, un « vieux » médicament du SIADH, dont il faut cependant citer les effets indésirables rénaux et le fait qu'il n'a pas fait, à notre connaissance, l'objet d'études contre placebo, même s'il bénéficie d'une AMM.

Il faut souligner que tant SALT 1-2 qu'EVEREST concernent des patients « graves », chez lesquels l'hyponatrémie est sans doute plus un marqueur de gravité de la pathologie sous-jacente qu'un déterminant de celle-ci.

**Y aurait-il alors un intérêt à traiter des patients moins graves?** Une étude récente a beaucoup attiré l'attention du monde de l'hyponatrémie et elle est fréquemment utilisée pour développer l'idée qu'il faudrait traiter les hyponatrémies dites « asymptomatiques », et alors les traiter par exemple par vaptans : Renneboog et coll (22) ont étudié des patients admis aux urgences et porteurs d'une hyponatrémie chronique modérée, situation le plus souvent liée à un SIADH modéré et généralement considérée comme asymptomatique et ne devant ainsi pas donner lieu à un traitement (l'hypothèse étant que chez ces patients le volume intracellulaire, notamment des cellules cérébrales, s'est normalisé et qu'il n'y a donc pas de retentissement cérébral). Leur étude apporte des éléments contre le dogme du caractère asymptomatique de ces hyponatrémies : 26 % des patients porteurs d'une hyponatrémie modérée (126 mmol/l en moyenne) étaient admis pour chute contre 5 % des témoins appariés. Des troubles de l'équilibre modérés étaient présents chez les patients hyponatrémiques, troubles plus importants que ceux liés à une consommation d'alcool (chez des patients normonatrémiques volontaires) induisant une alcoolémie de 0,55g/l. Enfin le plus intéressant est sans doute la mise en évidence dans un groupe de 16 patients avec SIADH de troubles de l'attention, avec des latences de réponse ralenties, parfaitement corrigés par la correction de l'hyponatrémie. Cette étude met-elle le doigt sur une « mine » de patients à traiter au long cours par les vaptans ? Il y a certainement encore beaucoup de travail avant de pouvoir répondre à cette question : il faut souligner que dans l'étude de Renneboog la normalisation de la natrémie des patients atteints de SIADH, qui a permis de démontrer une correction des troubles de l'attention, a été obtenue par des traitements « classiques » : restriction hydrique modérée et urée. Les études visant à

démontrer que les vaptans amènent un bénéfice neurologique, ou une diminution du risque de chute, chez les patients porteurs d'une hyponatrémie chronique modérée par SIADH... restent à faire.

**Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,  
Département DigeDune,  
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Olivier Chabre, Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du CHU de Grenoble, Les Ecrins, Allée des Sablons, 38043 Grenoble Cedex 9.  
**E-mail :** OlivierChabre@chu-grenoble.fr

HYPONATREMIA DUE TO SIADH: CONTRIBUTION OF VAPTANS  
(VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

by **Olivier CHABRE** and **Marie MULLER** (Grenoble, France)

*Service d'Endocrinologie- Diabétologie- Nutrition du CHU de Grenoble,  
Les Ecrins, Allée des Sablons, 38043 Grenoble Cedex 9, France.*

ABSTRACT

Vaptans are antagonists of ADH/vasopressin V2 receptors, responsible for free water reabsorption in the renal collecting duct. This pharmacological class opens new perspectives for the treatment of hyponatremias, most of which are linked to ADH hypersecretion. The SALT 1 and 2 trials have demonstrated that tolvaptan was superior to a placebo for correcting hyponatremia in a group of patients with either severe heart failure, cirrhosis or SIADH, and other smaller trial using either satavaptan and conivaptan have also demonstrated correction of hyponatremia in SIADH. The EVEREST trial in patients hospitalized for severe heart failure has confirmed the efficacy of tolvaptan for correcting hyponatremia and demonstrated a short term efficacy on some symptoms related to heart failure. However it has failed to show prevention of cardiovascular morbidity and mortality. Vaptans might be interesting for the treatment of moderate chronic hyponatremia, a frequent electrolyte disorder generally related to SIADH. Moderate chronic hyponatremia is a marker of poor prognosis and is classically considered asymptomatic, although this has been challenged by a study which reported unsteadiness and attention deficits that were reversed by correction of hyponatremia. The neurological benefit of vaptans for the treatment of moderate chronic hyponatremia remains to be demonstrated. Side effects of tolvaptan include thirst, dry mouth and hypernatremia; there has been, so far, no report of centropontin myelinosi, although this risk cannot be excluded. Tolvaptan has obtained an European approval for treatment of SIADH related hyponatremia but its price is not yet determined in France. In the US it can be as high as 300 US dollars per day.

**Key words :** ADH, vasopressin receptors, hyponatremia

**BIBLIOGRAPHIE**

**1. Feldman B.J., S.M. Rosenthal, G.A. Vargas, R.G. Fenwick, E.A. Huang, M. Matsuda-Abedini, R.H. Lustig, R.S. Mathias, A.A. Portale, W.L. Miller, S.E. Gitelman :** Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005, **352** : 1884-1890. – **2. Decaux G., F. Vanderghyest, Y. Bouko, J. Parma, G. Vassart, C. Vilain :** Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults : high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol* 2007, **18** : 606-612. – **3. Robinson A.J., J.G. Verbalis :** Clinical Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion- Posterior pituitary (chapter 9). In Larsen R., H.M. Kronenberg, S. Melmed et al. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders, Philadelphia PA, 2008, pp 304-305. – **4. Sterns R.H. :** Treatment of hyponatremia : Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. *UptoDate* 181, 2010, [http : //](http://)

www.uptodate.com – **5. Sterns R.H.** : Osmotic demyelination syndrome and overly rapid correction of hyponatremia. *UptoDate* 181, 2010, <http://www.uptodate.com> – **6. Adrogue H.J., N.E. Madias** : Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000, **342** : 1581-1589. – **7. Sterns R.H.** : Overview of the treatment of hyponatremia. *UptoDate* 181, 2010, <http://www.uptodate.com> – **8. Forrest J.N. Jr., M. Cox, C. Hong, G. Morrison, M. Bia, I. Singer** : Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978, **298** : 173-177. – **9. Trump D.L.** : Serious hyponatremia in patients with cancer : management with demeclocycline. *Cancer* 1981, **47** : 2908-2912. – **10. Carrilho F., J. Bosch, V. Arroyo, A. Mas, J. Viver, J. Rodes** : Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Int Med* 1977, **87** : 195-197. – **11. Perks W.H., E.H. Walters, I.P. Tams, K. Prowse** : Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Thorax* 1979, **34** : 324-327. – **12. Ozkan C., A. Kirkpantur, M. Arici** : Tolvaptan for hyponatremia. *N Engl J Med* 2007, **356** : 962 - author reply : 962-963. – **13. Hoorn E.J., R. Zietse** : Tolvaptan for hyponatremia. *N Engl J Med* 2007, **356** : 961- author reply : 962-963. – **14. Weise W.J., J.M. Rimmer, V.L. Hood** : Tolvaptan for hyponatremia. *N Engl J Med* 2007, **356** : 961- author reply : 962-963. – **15. Berl T., F. Quitnat-Pelletier, J.G. Verbalis, R.W. Schrier, D.G. Bichet, J. Ouyang, F.S. Czerwiec** : Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010, **21** : 705-712. – **16. O'Connor C.M., A.B. Miller, J.E. Blair, M.A. Konstam, P. Wedge, M.C. Bahit, P. Carson, M. Haass, P.J. Hauptman, M. Metra, R.M. Oren, R. Patten, I. Pina, S. Roth, J.D. Sackner-Bernstein, B. Traver, T. Cook, M. Gheorghide** : Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction : Results from efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J* 2010, **159** : 841-849. e1. – **17. Gheorghide M., M.A. Konstam, J.C. Burnett Jr., L. Grinfeld, A.P. Maggioni, K. Swedberg, J.E. Udelson, F. Zannad, T. Cook, J. Ouyang, C. Zimmer, C. Orlandi** : Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure : the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007, **297** : 1332-1343. – **18. Pang P.S., M.A. Konstam, H.B. Krasa, K. Swedberg, F. Zannad, J.E. Blair, C. Zimmer, J.R. Teerlink, A.P. Maggioni, J.C. Burnett Jr., L. Grinfeld, J. Ouyang, J.E. Udelson, M. Gheorghide** : Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J* 2009, **30** : 2233-2240. – **19. Konstam M.A., M. Gheorghide, J.C. Burnett Jr., L. Grinfeld, A.P. Maggioni, K. Swedberg, J.E. Udelson, F. Zannad, T. Cook, J. Ouyang, C. Zimmer, C. Orlandi** : Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure : the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007, **297** : 1319-1331. – **20. Soupart A., P. Gross, J.J. Legros, S. Alfoldi, D. Annane, H.M. Heshmati, G. Decaux** : 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** : 1154-1160. – **21. Ghali J.K., M.J. Koren, J.R. Taylor, E. Brooks-Asplund, K. Fan, W.A. Long, N. Smith** : 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** : 2145-2152. – **22. Renneboog B., W. Musch, X. Vandemergel, M.U. Manto, G. Decaux** : Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006, **119** : 71.e1-71. e8. – **23. Hannon M.J., C.J. Thompson** : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone : prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010, **162** (Suppl 1) : S5-S12. – **24. Rose B.D.** : Causes of hyponatremia. *UptoDate* 181, 2010 : <http://www.uptodate.com> – **25. Sherlock M., C.J. Thompson** : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone : current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010, **162** (Suppl 1) : S13-S18. – **26. Smith D.M., K. McKenna, C.J. Thompson** : Hyponatraemia. *Clin Endocrinol* 2000, **52** : 667-678. – **27. Schrier R.W., P. Gross, M. Gheorghide, T. Berl, J.G. Verbalis, F.S. Czerwiec, C. Orlandi** : Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006, **355** : 2099-2112. – **28. Madias N.E.** : Effects of tolvaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, in hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2007, **50** : 184-187. – **29. 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** : 582-584. – **30. Verbalis J.G., D. Zeltser, N. Smith, A. Barve, A. Andoh** : Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatraemia : subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol* 2008, **69** : 159-168. – **31. Annane D., G. Decaux, N. Smith** : 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. – **32. Zeltser D., S. Rosansky, H. van Rensburg, J.G. Verbalis, N. Smith** : Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007, **27** : 447-457. – **33. Velez J.C., S.J. Dopson, D.S. Sanders, T.A. Delay, J.M. Arthur** : Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatraemia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients : a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25** : 1524-1531. – **34. Wong F., A.T. Blei, L.M. Blendis, P.J. Thuluvath** : A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia : a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003, **37** : 182-191. – **35. Saito T., S. Ishikawa, K. Abe, K. Kamoi, K. Yamada, K. Shimizu, T. Saruta, S. Yoshida** : 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** : 1054-1057.