

Conférences d'actualisation 1996, p. 447-62.
© 1996 Elsevier, Paris, et SFAR

Actualité du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique en réanimation

B Grenier¹, G Boulard¹, P Ravussin²

¹ Département d'anesthésie-réanimation 3, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex ;

² service d'anesthésiologie, CHUV, 1011 Lausanne, Suisse

POINTS ESSENTIELS

- Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est la conséquence d'un excès d'hormone antidiurétique (ADH) d'origine neurohypophysaire ou ectopique, ou de l'exagération de son effet rénal. Ses causes sont tumorales, neurologiques, bronchopulmonaires et pharmacologiques.
- Biologiquement, il s'agit d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal ou augmenté, associée à une natriurèse élevée, l'osmolalité urinaire étant supérieure à l'osmolalité plasmatique.
- Le caractère inapproprié de l'excès d'ADH tient à la coexistence d'une hypotonie plasmatique et d'une volémie normale ou augmentée qui, en termes physiologiques, devrait au contraire freiner la libération de l'hormone.
- L'osmorégulation cérébrale permet l'adaptation du volume du cerveau à l'hyponatrémie hypotonique. Ce mécanisme est d'autant plus efficace que l'hyponatrémie s'installe lentement.
- Les signes cliniques, quand ils existent, sont neurologiques et non spécifiques. Leur sévérité dépend de l'importance de l'oedème cérébral osmotique et ainsi de la rapidité d'installation de l'hyponatrémie.
- La distinction entre hyponatrémie aiguë et chronique (installée en plus de 48 heures) est capitale sur le plan diagnostique, thérapeutique et pronostique.
- Au même titre que les autres hyponatrémies, le risque majeur du traitement est la myélinolyse centropontine.
- Le traitement du SIADH associe le traitement étiologique et la restriction hydrique.
- En cas d'hyponatrémie symptomatique, une recharge sodée est nécessaire en limitant son objectif au chiffre de $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
- En contexte neurochirurgical, le SIADH ne doit pas être confondu avec le *cerebral salt wasting syndrome*. Ce syndrome est responsable d'une hyponatrémie hypovolémique par fuite rénale de sodium et relève de méthodes thérapeutiques radicalement différentes.

En 1938, Winkler et al [1] font état chez certains patients d'une excrétion urinaire de chlore anormalement élevée associée à une hypochlorémie ; l'autopsie ne révèle aucune anomalie rénale. En 1953, Leaf et al [2] observent une hyponatrémie accompagnée d'une prise de poids et d'une natriurèse élevée après administration de tannate de pitressine chez des volontaires sains, dont les apports hydriques ne sont pas limités. Le rôle de l'hormone antidiurétique (ADH) est suspecté en 1957 par Schwartz et al chez deux patients atteints de carcinome bronchique [3], puis le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est finalement individualisé par Bartter et Schwartz en 1967 [4]. Si pour Decaux et al, c'est une cause très fréquente d'hyponatrémie [5], pour Batcheller et al, son incidence en réanimation est faible [6] ; cependant, il n'a pas été trouvé de données épidémiologiques précises. Il s'agit pourtant d'une entité nosologique dont les causes sont nombreuses, pour l'essentiel tumorales, neurologiques, respiratoires et pharmacologiques. C'est l'hyponatrémie qui rend compte de la gravité patente ou potentielle du SIADH. En effet, elle peut dépasser les capacités d'adaptation du volume cérébral aux

variations de tonicité plasmatique et entraîner un oedème cérébral osmotique accompagné d'un coma et de convulsions.

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES

L'hypophyse postérieure ou neurohypophyse est le siège des terminaisons axonales de deux systèmes hypothalamo-posthypophysaires issus de neurones localisés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires hypothalamiques. Les corps neuronaux sont le siège de la synthèse de vasopressine et d'ocytocine ou plutôt de leurs précurseurs polypeptidiques, formés par des cellules distinctes. Les hormones migrent le long des axones pour être stockées au niveau des granules de neurosécrétion des terminaisons axonales posthypophysaires d'où elles sont libérées par exocytose dans la circulation en réponse à des stimuli spécifiques. Si l'ocytocine stimule la contraction de l'utérus et l'excrétion du lait, la vasopressine (arginine vasopressine ou hormone antidiurétique) intervient dans la conservation de l'eau de façon coordonnée avec le fonctionnement du centre de la soif qui commande quant à lui la prise de liquide. L'effet de l'ADH est de concentrer les urines. Elle se fixe sur un récepteur (V2) de l'épithélium des tubes collecteurs distaux où elle augmente le débit hydrique, lié au gradient osmotique existant entre liquide tubulaire et interstitium médullaire.

La libération de l'ADH par la posthypophyse est déclenchée en physiologie par l'élévation de l'osmolalité plasmatique, par la baisse de la volémie et de la pression artérielle. La régulation osmotique est importante, à partir d'osmorécepteurs hypothalamiques. Ce sont les variations de concentration des solutés plasmatiques non diffusibles qui modifient le volume des cellules réceptrices et qui conduisent à la modulation de la libération d'ADH. En terme d'osmolalité, ce système est très sensible. En effet, l'écart d'osmolalité plasmatique entre l'état de diurèse totale réalisé par charge hydrique ($281,7 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) et l'état d'antidiurèse induit par une perfusion de sérum salé hypertonique ($287,3 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) est faible et correspond à une variation de seulement 2 % de l'osmolalité. La libération d'ADH se fait également sous l'influence des variations du volume plasmatique à partir des tensorécepteurs auriculaires, dont les messages sont transmis par la dixième paire crânienne. C'est ainsi que la chute de la volémie, mais également la station debout ou la ventilation en pression positive (hypovolémies relatives), stimulent la libération d'ADH. À l'inverse, l'augmentation du volume plasmatique, le décubitus, l'apesanteur, l'immersion dans l'eau et l'exposition au froid inhibent la sécrétion de l'hormone. Le troisième facteur systémique intervenant dans la libération de l'ADH est la pression artérielle, à partir des barorécepteurs carotidiens et aortiques. C'est l'hypotension par hémorragie qui entraîne la libération d'ADH quantitativement la plus importante, accompagnée alors d'un effet vasoconstricteur notable. Enfin, la douleur, le stress et les vomissements sont aussi responsables d'une antidiurèse.

En cas d'hyperhydratation ou de déshydratation, les stimuli volémiques et osmotiques peuvent, suivant la situation, agir en synergie ou non. Si la régulation de l'osmolalité plasmatique est en général dominante, il n'en va pas de même en cas d'hémorragie importante, où l'activation des barorécepteurs du fait du collapsus conduit à une production d'ADH prioritaire par rapport au stimulus osmotique. Au même titre que la libération d'ADH, la soif, déclenchée par de faibles variations de l'osmolalité plasmatique, intervient dans la restauration du volume liquidien en imposant la prise de boisson. En pathologie, les maladies de la neurohypophyse sont de deux ordres, le diabète insipide en l'absence d'ADH et les syndromes associés à un excès de vasopressine.

PHYSIOPATHOLOGIE DES SÉCRÉTIONS INAPPROPRIÉES D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Syndromes associés à un excès d'hormone antidiurétique

Une rétention hydrique consécutive à l'hypervasopressinisme peut s'observer dans de nombreuses circonstances.

Hypervasopressinisme en réponse aux stimuli physiologiques

Il peut s'agir :

- du mécanisme de correction d'une hypotension ou d'une hypovolémie par pertes hydrosodées extrarénales (diarrhée, vomissements), traitement diurétique, diète hydrique, insuffisance surrénalienne ou ventilation mécanique ;
- du mécanisme de maintien de l'osmolalité plasmatique en cas de rétention sodée au cours des syndromes oedémateux (ascite cirrhotique, néphropathie, insuffisance cardiaque congestive, oedèmes orthostatiques, myxoedème) et en présence de thérapeutiques inductrices de rétention sodée (anti-inflammatoires, fludrocortisone).

Hypervasopressinisme par sécrétion ectopique d'ADH

La libération extrahypothalamique d'ADH peut être observée (tableau I) :

- à partir de certains tissus néoplasiques (cancer bronchique à petites cellules, cancer du pancréas, lympho et réticulosarcomes, maladie de Hodgkin, tumeurs thymiques, carcinomes digestifs et vésicaux) ;
- au cours de maladies pulmonaires inflammatoires (pneumopathie, abcès, tuberculose).

Tableau I. Circonstances cliniques associées à un excès d'ADH (actualisation au 1^{er} janvier 1996, base MEDLINE).

Pathologies tumorales	Pathologies du système nerveux central
- tumeurs bronchiques (à petites cellules ++)	- tumeurs cérébrales
- tumeurs cérébrales	- adénomes hypophysaires
- lymphomes	- hémorragie méningée
- tumeurs pancréatiques	- hématomes intracérébraux
- tumeurs gastroduodénales	- accidents vasculaires cérébraux ischémiques
- tumeurs prostatiques	- traumatisme craniocérébral
- tumeurs thyroïdiennes	- infections cérébrales : méningite, encéphalite, abcès
- tumeurs ORL	- thrombose du sinus caveux
- tumeurs du sein	- hypoxies néonatales
- thymomes	- hydrocéphalie
- mésothéliomes	- atrophies cérébrales
- tumeurs vésicales et urétérales	- agénésie du corps calleux
- sarcome d'Ewing	- syndrome de Shy-Drager
	- syndrome de Guillain-Barré
	- sclérose en plaques
	- sclérose latérale amyotrophique
	- holoprosencéphalie
	- delirium tremens
	- psychoses aiguës et chroniques
	Autres contextes cliniques
Pathologies bronchopulmonaires	- période postopératoire
- tumeurs bronchiques (à petites cellules ++)	- ventilation mécanique en pression positive
- détresses respiratoires aiguës avec hypoxie et/ou hypercapnie sévère	- cirroses
- bronchopneumopathies chroniques obstructives	- myxoedème
- pneumopathies bactériennes, virales ou fongiques	- diabète insulino-dépendant
- tuberculose pulmonaire	- viroses : varicelle-zona, herpès, sida
- abcès et empyèmes pulmonaires	- neuropaludisme
- mucoviscidose	- morsure de serpent
- asthme	- syndrome de Sheehan
- pneumothorax	- porphyrie aiguë intermittente
	- lupus érythémateux disséminé
	- maladie de Horton
	- sarcoïdose
	- syndrome de Sjögren
	- syndrome des antiphospholipides
Causes pharmacologiques	
- anesthésiques volatils : halothane, méthoxyflurane, diéthyléther, cyclopropane	
- barbituriques	
- morphiniques	
- carbamazépime (Tégrétol [®])	
- chlorpropamide (Diabinèse [®])	
- tolbutamide (Dolipol [®])	
- clofibrate (Lipavlon [®])	
- diurétiques thiazidiques	
- IMAO	
- antidépresseurs : imipramine (Tofranil [®]), amitriptyline (Laroxyl [®] , Elavil [®]), désipramine (Pertofran [®]), fluvoxamine (Floxyfral [®]), fluoxétine (Prozac [®])	
- neuroleptiques : halopéridol (Haldol [®]), chlorpromazine (Largactil [®]), thioridazine (Melleril [®]), fluphénazine (Moditen [®] , Modecate [®]),	

thiothixène

- antimitotiques : vincristine (Oncovin[®]), vinblastine (Velbé[®]), melphalan (Alkéran[®]), cyclophosphamide (Endoxan[®]), cisplatine (Cisplatyl[®]), ifosphamide (Holoxan[®])
- interféron α , interleukine 6
- propafénone (Rythmol[®])
- énalapril (Renitec[®])
- desmopressine (Minirin[®])
- oxytocine (Syntocinon[®])
- diclofénac (Voltarène[®])
- lévamisol (Solaskil[®])
- métrizamide
- nicotine

Hypervasopressinisme par sécrétion en excès d'ADH

Au sens strict du terme, cette sécrétion inappropriée à partir de la posthypophyse (**tableau I**) s'observe au cours de toutes les affections du système nerveux central (vasculaire ischémique ou hémorragique, tumorale, traumatique, infectieuse, psychiatrique), en cas de prise de certains médicaments (carbamazépine, anesthésiques...) et au cours des atteintes aussi diverses que la porphyrie aiguë intermittente, l'hypertension rénovasculaire sévère, le lupus érythémateux ou le syndrome de Guillain-Barré.

Syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH

Parmi ces différentes situations, seuls les hypervasopressinismes par sécrétion ectopique et ceux liés à une sécrétion en excès d'ADH constituent les syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou SIADH. En effet, le caractère inapproprié de l'excès hormonal tient à l'existence concomitante d'une osmolalité abaissée par hyponatrémie, ce qui au contraire devrait, en termes physiologiques, freiner la libération d'ADH.

Physiopathologie

En cas de tumeur pulmonaire s'accompagnant de SIADH, le tissu néoplasique synthétise et libère de l'ADH ou une molécule très proche ayant les mêmes propriétés. Il existe une bonne corrélation entre les taux hormonaux plasmatiques et la réponse au traitement carcinologique voire la récurrence. De même, l'ADH a été mise en évidence au sein de certaines lésions tuberculeuses. Dans le cas de lésions intracrâniennes s'accompagnant de SIADH, leur diversité évoque une stimulation non spécifique de la libération d'ADH par la posthypophyse, au même titre que les différents désordres végétatifs d'accompagnement. Enfin, si certains médicaments stimulent la libération d'ADH (carbamazépine, vincristine), d'autres (anti-inflammatoires non stéroïdiens, chlorpropamide) potentialiseraient son action au niveau tubulaire rénal.

L'osmolalité plasmatique est abaissée, compte tenu d'une natrémie inférieure à la normale par augmentation de la volémie. Dans tous les cas, les urines sont concentrées et leur osmolalité dépasse celle du plasma. Initialement, la natriurèse est supérieure aux apports sodés. Malgré l'hyponatrémie, l'excrétion urinaire de sodium est conservée du fait : a) de l'hypervolémie ; b) du freinage du système rénine-angiotensine ; c) d'une augmentation de la filtration glomérulaire du sodium ; d) d'une diminution de la réabsorption tubulaire sodée au niveau du tube contourné proximal, mais aussi du segment ascendant de l'anse de Henlé, du tube contourné distal, du tube collecteur ; e) de l'augmentation du facteur natriurétique (atrial ou non) [5] [7]. Par la suite, la natriurèse évolue parallèlement aux apports sodés. L'hypervolémie constituée reste stable et la prise de poids dépasse rarement 4 kg, évoquant l'existence d'un « échappement » à l'effet de l'ADH.

Tous ces éléments resteraient une curiosité biologique si les SIADH ne conduisaient à une hyponatrémie qui, indépendamment de leur cause, peut être responsable d'un oedème cérébral osmotique. En effet, la baisse de la pression osmotique plasmatique est le phénomène générateur du passage d'eau à travers la barrière hémato-encéphalique saine vers les espaces extracellulaires puis vers les cellules cérébrales. Par opposition aux vaisseaux périphériques, seule la pression osmotique est impliquée dans les mouvements hydriques vers l'encéphale, compte tenu de l'existence à ce niveau de jonctions endothéliales serrées. Du fait de l'existence des mécanismes d'adaptation osmotique dont dispose le cerveau, mécanismes qui nécessitent du temps pour être

efficaces, c'est la rapidité de la variation de l'osmolalité plasmatique (de la natrémie) qui rend compte de l'oedème osmotique cérébral le plus délétère et le plus riche en signes cliniques.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les situations cliniques au cours desquelles un SIADH a été observé sont très diverses. Schématiquement, les grands cadres sont représentés par les atteintes tumorales, celles du système nerveux central, les affections bronchopulmonaires, les causes médicamenteuses ainsi que divers contextes cliniques bien particuliers (tableau I). Enfin, dans certains cas, on n'identifie pas de cause. Deux situations méritent d'être brièvement développées. La première, représentée par la période postopératoire (quelle que soit la nature de la chirurgie), fait partie de nos préoccupations quotidiennes. La seconde, qui a trait à la chirurgie hypophysaire, a fait l'objet d'observations récentes, lesquelles ne sont pas sans conséquences pratiques [8].

SIADH et période postopératoire

Il existe fréquemment une augmentation de la sécrétion d'ADH dans les trois à cinq jours qui suivent une intervention. L'hyponatrémie survient en général dans les 48 premières heures postopératoires. Pour certains, elle serait liée au stress chirurgical et/ou à la réponse de l'organisme à la douleur [9]. La relative déshydratation créée par le jeûne préopératoire, l'hypovolémie peropératoire ainsi que l'administration de médicaments anesthésiques et de solutés hypotoniques (sérum glucosé) sont des éléments favorisant. La chirurgie rachidienne serait une plus grande pourvoyeuse de SIADH puisque ce syndrome concernerait environ 7 % de ces patients [10]. Le SIADH est plus fréquent dans les suites d'une chirurgie majeure [9] et son incidence serait encore plus élevée en cas de réintervention chirurgicale.

SIADH et chirurgie hypophysaire

Si le diabète insipide est une complication classique de la chirurgie hypophysaire, l'hyponatrémie, par SIADH [11] ou non [12], est peu rapportée dans la littérature. Deux travaux récents montrent que la fréquence réelle d'une hyponatrémie dans ce contexte est sous-estimée. Dans une étude rétrospective, Taylor et al trouvent une hyponatrémie symptomatique chez 42 patients parmi les 2 297 étudiés, dont la survenue est souvent retardée (en moyenne huit jours après l'intervention) [13]. Toujours rétrospectivement, Kelly et al notent chez 99 patients ayant subi une chirurgie hypophysaire exclusivement par voie trans-sphénoïdale une plus grande fréquence d'hyponatrémie symptomatique (7 %) [14]. Cette dernière survient également de façon retardée ; elle est plus fréquente en cas de macroadénome et répond bien à un traitement par l'urée. Compte tenu du retard d'apparition du SIADH par rapport à l'acte opératoire, l'hyponatrémie doit être systématiquement recherchée, et, ces patients, dont l'hospitalisation est le plus souvent brève, doivent être informés de ce risque lors de leur sortie de l'hôpital.

DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Clinique

Il n'existe pas de tableau clinique spécifique du SIADH. Si une symptomatologie est présente, elle est la conséquence de l'hyponatrémie et/ou de la maladie sous-jacente. Il existe à la phase initiale une prise de poids associée à l'hyponatrémie de dilution. La rétention hydrique liée au SIADH dépasse rarement quatre litres, ce qui expliquerait l'absence d'oedèmes interstitiels [5]. Ainsi qu'il a déjà été dit, c'est plus la rapidité de l'installation de l'hypo-osmolalité plasmatique que le niveau de natrémie qui engendre les signes cliniques d'oedème cérébral. Ces derniers voient alors se succéder céphalées, agitation, confusion, obnubilation, coma et convulsions qui, en l'absence de traitement, conduisent au décès. En d'autres termes, il s'agit d'une intoxication par l'eau et ici encore, les modalités thérapeutiques de correction de la natrémie peuvent être responsables de myélinolyse centropontine. Enfin, le diagnostic de SIADH ne doit pas être retenu en cas de nausées et de vomissements, de douleur sévère, de stress patent, d'hypotension artérielle ou encore d'hypovolémie, car il s'agit d'autant de stimuli de la libération d'ADH qui doivent être traités pour

leur propre compte, même si coexiste une osmolalité plasmatique abaissée.

Signes biologiques

Signes cardinaux

Les critères cardinaux ont été établis par Bartter et Schwartz en 1967 [4] définissant un SIADH si les cinq conditions suivantes sont réunies :

- hyponatrémie ($< 135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) et hypo-osmolalité plasmatique ($< 280 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) ;
- osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité sanguine ;
- natriurèse conservée ($> 20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) malgré l'hyponatrémie ;
- absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénale ou hépatique et de prise de diurétiques ;
- correction de l'hypo-osmolalité par la restriction hydrique.

Le critère diagnostique le plus important est l'association d'une hyponatrémie à une natriurèse paradoxalement élevée. En effet, en situation normale, la réponse rénale adaptée serait l'arrêt de l'excrétion sodée urinaire. Pendant la période initiale du syndrome, la natriurèse dépasse les apports en sodium. Lorsque l'hypervolémie est installée, le débit urinaire de sodium est égal aux apports, et en cas de restriction sodée, la natriurèse peut devenir nulle.

Acide urique

L'uricémie est le plus souvent basse, par dilution et surtout par augmentation de sa clairance rénale liée à l'hypervolémie [15]. L'hypo-uricémie est un critère fortement évocateur mais non pathognomonique de SIADH. Elle est en effet rencontrée en cas d'insuffisance hypophysaire, de potomanie, de cirrhose ou encore lors d'un traitement diurétique. Sous restriction hydrique, elle se normalise en même temps que l'hyponatrémie.

Urée

L'urée sanguine est plus basse que ne le laisse prévoir la dilution, ici également par augmentation de sa clairance rénale (diminution de la réabsorption tubulaire avec diminution de la concentration d'urée au niveau de la médullaire). Elle est cependant moins fréquente que l'hypo-uricémie en raison de l'influence des apports sodés sur la clairance de l'urée. Ainsi, plus les apports sodés sont faibles et plus la clairance de l'urée est importante et l'urée sanguine basse (et réciproquement). Cette relation entre clairance de l'urée et clairance du sodium est typique du SIADH et n'est pas trouvée chez le sujet sain. Enfin, la diminution de la concentration médullaire d'urée pourrait réduire la diffusion passive de sodium au niveau du segment grêle ascendant de l'anse de Henlé et expliquer, par conséquent et pour partie, la natriurèse paradoxale du SIADH.

Équilibre acidobasique

Peu de données existent sur les rapports entre hyponatrémie et équilibre acidobasique. En fait, malgré la dilution, la concentration plasmatique de bicarbonate est le plus souvent normale au cours du SIADH. En cas d'hyponatrémie aiguë, le milieu intracellulaire libère du bicarbonate en réponse à l'hypotonie et prévient donc l'apparition d'une « acidose de dilution ». En revanche, lorsque l'hyponatrémie devient chronique ($> 24 \text{ h}$), une alcalose mixte apparaît [5]. Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer cette alcalose : augmentation de la clairance rénale des acides organiques du fait de l'hypervolémie (comme l'acide urique), migration de ces mêmes acides vers le milieu intracellulaire en échange de la sortie de bicarbonates.

Équilibre phosphocalcique

Du fait de l'hypervolémie, il peut exister une hypercalciurie (indépendante de la natriurie) sans hyperphosphaturie.

Albumine

Sa concentration plasmatique est le plus souvent à la limite inférieure de la normale, voire abaissée.

Modifications érythrocytaires

L'érythromacrocytose de l'hyponatrémie est liée à une entrée d'eau dans les cellules. En cas

d'hyponatrémie chronique, il existe une adaptation par fuite d'osmoles des hématies et donc une normalisation du volume globulaire.

Dosages hormonaux et test de perfusion

Les concentrations plasmatiques d'ADH sont le plus souvent anormalement élevées (que l'origine soit centrale ou non), avec perte de la relation physiologique entre sécrétion d'ADH et osmolalité plasmatique. Cependant, de nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés en fonction de l'osmolalité plasmatique au moment du prélèvement sanguin et surtout du type de SIADH rencontré. La pratique d'un test de perfusion de sérum salé hypertonique avec dosages itératifs d'ADH a permis de décrire quatre modalités de libération de l'ADH (figure 1) [16] [17] :

- *Type A ou libération erratique* (37 % des cas) : la sécrétion fluctuante d'ADH apparaît totalement indépendante du facteur osmotique ; elle évoque une libération ectopique « au hasard », ou une sécrétion centrale soumise à des variations rapides de stimuli non osmotiques.
- *Type B ou déplacement du seuil* (33 % des cas) : le seuil de libération d'ADH, normalement établi pour une osmolalité plasmatique de $280 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$, est abaissé (osmorégulation préservée mais libération prématurée). Il existe ainsi un risque d'intoxication hydrique. L'interruption des afférences en provenance des barorécepteurs lors d'envahissements tumoraux ou de neuropathies, conduisant à de faux signaux d'hypovolémie, a été mise en cause. Une déshydratation neuronale induisant une libération d'ADH, que la déshydratation soit primitive par perte de solutés intracellulaires (*sick cell syndrome*) ou secondaire à une hyponatrémie chronique, est une autre hypothèse.
- *Type C ou fuite d'ADH* (16 % des cas) : il existe une sécrétion constante et non suppressible d'ADH. L'osmorégulation et le seuil de libération de l'ADH ($280 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) sont cependant conservés. Les mécanismes potentiels sont représentés par une sécrétion ectopique et constante, ou par une libération neurohypophysaire continue, que ce soit par hyperactivité des neurones activateurs, hypoactivité des neurones inhibiteurs ou par lésion de la posthypophyse.
- *Type D ou antidiurèse hypovasopressinémique* (14 % des cas) : aucune anomalie concernant la sécrétion d'ADH n'est décelée. Il existerait une augmentation de la sensibilité du néphron à l'ADH, par augmentation de l'affinité ou du nombre des récepteurs à l'ADH ou encore par déficit en prostaglandines rénales inhibitrices de l'ADH. La présence d'une autre molécule antidiurétique non détectée, conduisant non plus au SIADH mais au SIAD (syndrome d'antidiurèse inappropriée), a également été suggérée.

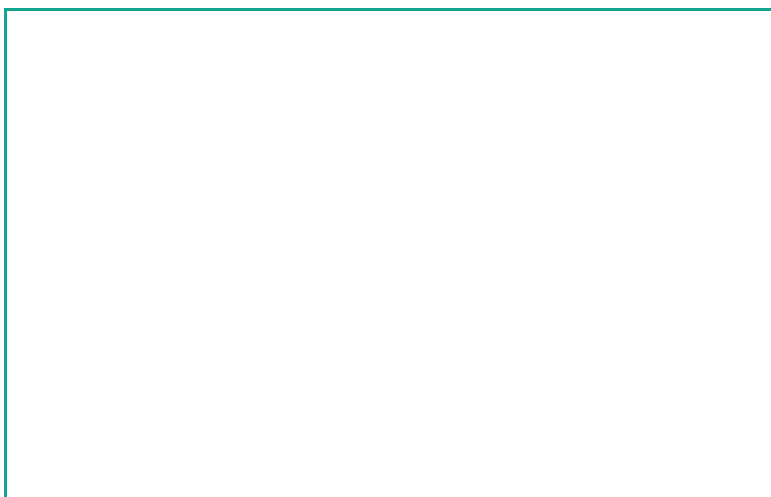
Fig. 1. Les 4 types de SIADH (d'après Zerbe et al [16]). La zone grisée représente l'évolution des concentrations plasmatiques d'ADH en fonction de l'osmolalité sérique chez le sujet sain.

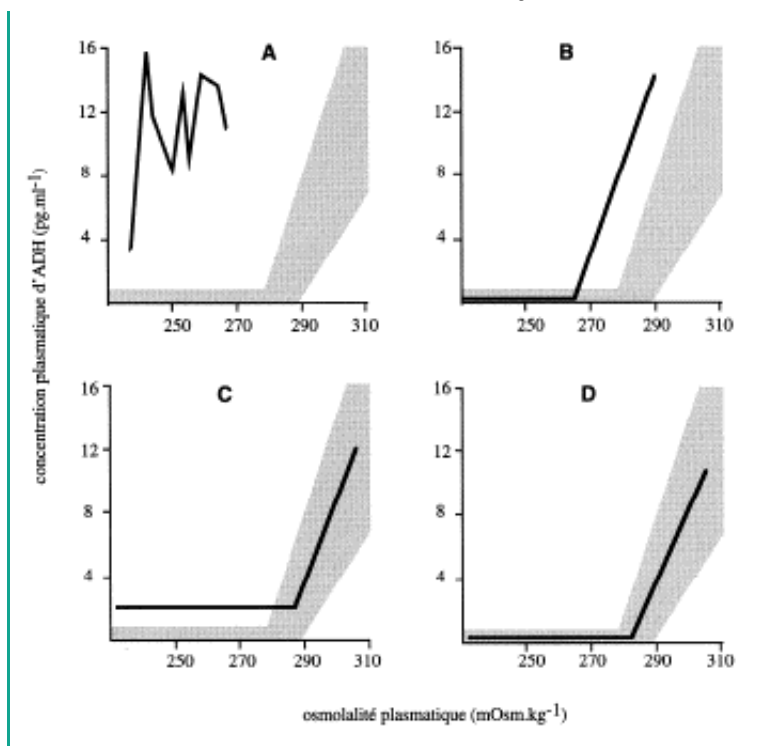
Type A : sécrétion erratique d'ADH.

Type B : abaissement du seuil de libération d'ADH.

Type C : sécrétion basale d'ADH plus élevée, le seuil osmotique de libération étant conservé.

Type D : pas d'anomalie retrouvée.





Plusieurs types de réponses peuvent coexister ou se succéder chez un même patient. Ce test de perfusion n'est par ailleurs d'aucune aide pour le diagnostic étiologique, toute pathologie impliquée pouvant aboutir aux quatre types décrits. Lorsque le diagnostic est douteux et à la condition que la natrémie soit supérieure à $125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, il convient de pratiquer un test de charge hydrique ($20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ en 20 minutes). Chez le sujet sain, c'est-à-dire en l'absence de SIADH, au moins 65 % du volume absorbé sera éliminé en quatre heures et 90 % en six heures. L'osmolalité urinaire la plus basse (en général à la deuxième heure) est inférieure à $100 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Diagnostic d'une hyponatrémie

Le diagnostic différentiel est celui des autres causes d'hyponatrémie (tableau II). La conduite à tenir devant une hyponatrémie a été traitée ici même en 1994 [18]. Aussi sera-t-elle rappelée brièvement : l'hypothèse d'une cause osmotique (hyperglycémie) ou d'une fausse hyponatrémie (hyperlipidémie) ayant été au préalable éliminée par la mesure de l'osmolalité plasmatique, il convient d'évaluer l'état du compartiment extracellulaire. On distingue classiquement trois grands registres : a) l'hypovolémie par pertes digestives ou rénales de sodium ; b) l'état oedémateux (insuffisance cardiaque, syndromes néphrotiques) ; c) et en l'absence d'hypovolémie ou d'oedème, l'antidiurèse postopératoire, l'insuffisance surrénalienne et thyroïdienne, la polydipsie, les SIADH ainsi que l'insuffisance rénale [18] [19].

Tableau II. Critères de diagnostic différentiel entre *Cerebral salt wasting syndrome* (CSW) et syndrome de sécrétion inappropriée (SIADH) (d'après Harrigan [24]).

	CSW	SIADH
État clinique	Hypovolémie	Normovolémie ou oedème
État osmotique	Normosmotique ou hyposmotique	Normosmotique
État électrolytique	Hyponatrémie, hyposmémie, hypochlorémie	Hyponatrémie, hyposmémie, normochlorémie
État urinaire	Hyposmurie, hyponatrurie, hypochlorurie	Normosmurie, normonatrurie, normochlorurie
État rénal	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État cardiaque	Normo- ou hyposmurie	Normo- ou hyperurémie
État thyroïdien	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État surrénalien	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-corticoïdien	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-méullaire	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-pineal	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-corticoïdien	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-méullaire	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie
État adréno-pineal	Normo- ou hyperurémie	Normo- ou hyposmurie

	CSW	SIADH
Volémie	↘	↗
Balance sodée	négative	variable
Déshydratation	présente	absente
Poids	↘	↗ ou N
PAP0	↘	↗ ou N
PVC	↘	↗ ou N
Hématocrite	↗	↘ ou N
Osmolalité	↗ ou N	↘
Urée / créatinine	↗	N
Protidémie	↗	N
Natriurèse	↗↗	↗
Kaliémie	↗ ou N	↘ ou N
Uricémie	N	↘

N : normal ; PAP0 : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; PVC : pression veineuse centrale.

Si le schéma global du diagnostic différentiel est ainsi simplifié, une entité nosologique associant hyponatrémie, natriurèse élevée et hypovolémie par pertes rénales de sodium, décrite en milieu neurochirurgical sous le terme de *cerebral salt wasting syndrome* (CSW), mérite d'être développée.

Syndrome de perte de sel (Cerebral salt wasting syndrome)

L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients de neurochirurgie, sa prévalence pouvant atteindre 33 % [17]. L'hémorragie méningée en est la principale pourvoyeuse. Si la responsabilité du SIADH a été exclusivement retenue pendant de nombreuses années, il semble que d'autres causes d'hyponatrémie soient à prendre en compte.

Le *cerebral salt wasting syndrome*, ou syndrome de perte de sel, est une hyponatrémie par fuite rénale de sodium avec balance sodée négative et hypovolémie. Il a été décrit pour la première fois en 1950 chez trois patients neurochirurgicaux [20]. L'intérêt pour cette hyponatrémie neurogène, pour reprendre sciemment la terminologie francophone de l'époque, a été littéralement éclipsé par la première description en 1957 du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH [3]. Successivement, la découverte en 1981 du facteur atrial natriurétique (FAN), la mise en évidence de concentrations plasmatiques élevées de FAN, après rupture anévrysmale et l'isolement de neurones contenant un peptide analogue dans l'hypothalamus et dans la lamina terminalis des mammifères [21], ont remis le CSW sur le devant de la scène. Le FAN est responsable de l'augmentation de la diurèse ainsi que de la natriurèse, de la suppression de la sécrétion de rénine comme d'aldostérone et produit une vasodilatation. Sa libération physiologique est liée à la distension auriculaire et elle est modulée par le système nerveux central. Au niveau cérébral, la concentration de ce peptide est 10 000 fois inférieure à celle du muscle cardiaque et insuffisante à elle seule pour rendre compte du CSW. On considère donc qu'une lésion intracrânienne peut perturber la régulation centrale de la libération de FAN, dont l'excès est responsable du CSW.

Actuellement, on attribue à ce syndrome un rôle prépondérant dans l'apparition de l'hyponatrémie des patients victimes d'une hémorragie méningée anévrysmale, d'autant que l'hypovolémie y est fréquente et qu'une balance sodée négative précède l'apparition de l'hyponatrémie [22] [23] [24]. Cependant, seule une étude a mis en évidence une relation linéaire entre concentration plasmatique de FAN et natriurèse [25]. En revanche, il existe une corrélation entre le score de gravité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) et l'élévation des concentrations sériques de FAN [26]. Le CSW a également été observé au cours de traumatismes craniocérébraux, de méningites carcinomateuses, en cas de tumeurs cérébrales primitives ou secondaires ainsi qu'au décours de la chirurgie hypophysaire [22].

Le diagnostic différentiel entre SIADH et CSW est capital, compte tenu d'implications thérapeutiques radicalement opposées [27] [28]. C'est ainsi que Wijdicks et al, analysant rétrospectivement

134 cas d'HSA, trouvent 44 hyponatrémies, dont 25 associent les critères compatibles avec un SIADH [28]. Parmi ces 44 patients, 26 ont été traités par restriction hydrique et un infarctus cérébral est survenu chez 21 d'entre eux. Les auteurs considèrent que ce traitement a majoré la perte volémique en réalité imputable au CSW, augmentant ainsi le risque d'infarctus cérébral déjà important dans ce contexte. La distinction entre SIADH et CSW n'est pas toujours aisée car de nombreuses formes cliniques intermédiaires peuvent être observées, depuis un SIADH pur jusqu'à un tableau complet de CSW [29]. La mesure de la natrémie, de la natriurèse, des osmolalités plasmatique et urinaire ainsi que des concentrations sériques d'ADH et de FAN ne permet pas toujours de faire la différence. L'élément clé est l'appréciation de la volémie [22] [23] [27] [30]. Les techniques isotopiques de mesure de la volémie réalisables au lit du patient représentent donc une aide de premier choix, mais ne peuvent être répétées indéfiniment [21].

On conçoit donc toute l'importance du diagnostic différentiel entre SIADH et CSW, le facteur de confusion étant dans les deux cas l'existence d'une hyponatrémie associée à une natriurèse élevée. La prise en charge thérapeutique sera fondée sur la restriction hydrique pour l'un et sur des apports hydrosodés très larges pour l'autre.

TRAITEMENT DES SYNDROMES DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Bases physiologiques des modalités thérapeutiques de l'hyponatrémie

Ces données ne sont pas spécifiques au SIADH et s'appliquent au traitement des hyponatrémies quelle qu'en soit la cause. La concentration plasmatique de sodium à partir de laquelle l'hyponatrémie doit être considérée comme grave, a fortiori s'il existe des signes cliniques évocateurs d'un oedème cérébral, est de $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Au-dessous de ce chiffre, une charge sodée est nécessaire pour ramener les taux circulants à $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. On considère alors différemment la situation, selon que l'hyponatrémie s'est installée rapidement (en moins de 48 heures) ou non. En effet, le cerveau dispose de mécanismes efficaces d'osmorégulation. Brièvement, à une baisse d'osmolalité plasmatique, le cerveau répond en faisant sortir du potassium des cellules et en évacuant du sodium du liquide extracellulaire. Cette baisse progressive de tonicité intracrânienne permet de garder une teneur cérébrale en eau normale jusqu'à ce que la natrémie atteigne $115 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Au-delà, il y a fuite cellulaire d'osmolytes organiques (ou osmoles idiogéniques, c'est-à-dire acides aminés, polyols et tri-éthylamine), ce qui permet de pallier les effets osmotiques de la baisse de la natrémie jusqu'à $95 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Pour être efficace, ce mécanisme d'osmorégulation cérébrale nécessite du temps. Il est ainsi à prendre en compte en cas d'hyponatrémie chronique. Dans ces conditions, en l'absence de symptomatologie neurologique, il n'est pas nécessaire de pratiquer une charge sodée. Cette dernière, inductrice de déshydratation cérébrale, peut alors constituer l'un des mécanismes de myélinolyse centropontine. À l'inverse, en cas d'hyponatrémie aiguë, l'osmorégulation cérébrale n'a pas le temps d'intervenir et le phénomène est responsable d'un passage rapide d'eau depuis le secteur circulant vers l'encéphale (oedème osmotique intracellulaire). Le traitement de l'hyponatrémie est alors incisif, l'apport de sodium corrigeant l'oedème cérébral. Enfin, quand une hyponatrémie chronique devient responsable d'une symptomatologie neurologique, le traitement incisif est également nécessaire, l'objectif étant encore de ramener la natrémie à $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Schémas thérapeutiques du SIADH et de son hyponatrémie

Traitement étiologique du SIADH

Lorsqu'elle est possible, la correction de la cause du SIADH est impérative : suppression d'un traitement par carbamazépine, traitement d'une méningite, d'une tuberculose... Dans certaines situations (en traumatologie, après chirurgie sur microadénome hypophysaire), le phénomène une fois traité ne se renouvelle pas. Dans tous les cas cependant, la surveillance prolongée de la natrémie reste nécessaire.

Restriction hydrique

C'est la mesure thérapeutique la plus importante et la plus adaptée, dont l'efficacité sur la natrémie

constitue au surplus l'un des critères du diagnostic [4]. La restriction hydrique limite les apports à 750 ou 1 000 mL par jour. La diurèse est alors toujours supérieure aux entrées et le bilan hydrique est ainsi régulièrement négatif compte tenu des pertes insensibles. Pendant cette période, il est à noter que les patients n'éprouvent pas le besoin de boire et supportent très bien la diète hydrique. Le poids s'abaisse régulièrement et la natrémie s'élève lentement lors des contrôles quotidiens, le risque de myélinolyse centropontine étant ainsi exclu. En cas de SIADH chronique, dont la cause ne peut être éradiquée, la restriction hydrique peut devenir difficile à respecter et les patients sont exposés au risque d'intoxication hydrique. C'est dans cette situation que la démélocycline ou l'urée peuvent apporter une aide précieuse.

Traitement incisif de l'hyponatrémie

Il ne remplace pas la restriction hydrique. Il est nécessaire en cas d'hyponatrémie inférieure à $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, aiguë (avec ou sans signes d'œdème cérébral) ou chronique quand elle est accompagnée de signes cliniques. L'objectif du traitement incisif est de ramener la natrémie à $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, chiffre à partir duquel le traitement sera poursuivi par la seule restriction hydrique. On perfuse alors 200 à 300 mL de sérum salé à 5 % en quatre heures. Dans le but d'éviter une hypovolémie brutale, compte tenu du fort pouvoir osmotique du soluté hypertonique, on administrera au préalable 20 à 40 mg de furosémide intraveineux [31]. En l'absence d'insuffisance rénale, l'administration d'urée ($0,5$ à $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ per os ou par voie intraveineuse) représente une alternative thérapeutique des hyponatrémies aiguës [32]. Elle permet, grâce à la création d'un gradient osmotique (15 à $30 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$), de réduire l'œdème cérébral avant la remontée de la natrémie. L'urée met 4 à 10 heures pour équilibrer sa concentration extracellulaire avec la concentration intracérébrale, alors qu'au niveau périphérique, l'équilibre avec l'eau musculaire est obtenu en moins d'une heure. Il n'y a donc pas, comme avec le sodium, de risque de surcharge volémique. De plus, l'accumulation intracérébrale de l'urée permettrait au cerveau de mieux résister au risque lié à l'ascension de la natrémie.

Traitement des situations prolongées

La démélocycline (Ledermycine[®]), antibiotique de la famille des tétracyclines, est efficace dans tous les types de SIADH (600 à $1\,200 \text{ mg} \cdot \text{j}^{-1}$). Elle induit, après 4 à 7 jours de traitement, un diabète insipide néphrogénique réversible en inhibant la formation et l'action de l'AMP cyclique au niveau du tubule rénal. Elle a un intérêt particulier chez les patients de réanimation pour lesquels une restriction hydrique ne peut être poursuivie pour des raisons caloriques [33]. Ses effets secondaires sont surtout rénaux (insuffisance rénale réversible, particulièrement en présence d'une insuffisance hépatique), mais aussi digestifs (nausées), cutanés (photosensibilisation) et infectieux (sélection de bactéries mutantes résistantes).

Le lithium (sous forme de carbonate) a une action similaire, mais moins constante (actif dans seulement 20 % des cas). Lorsqu'il est utilisé sur une longue période, il comporte un plus grand risque d'effets secondaires (insuffisance rénale irréversible, dégénérescence myofibrillaire cardiaque, hypothyroïdie, tremblements). Chez les patients non répondeurs, l'association lithium-diphénylhydantoïne pourrait être efficace [34].

L'urée et les diurétiques de l'anse sont également efficaces dans tous les types de SIADH. Contrairement à la démélocycline, ils ont une action immédiate. L'utilisation d'urée a été décrite pour la première fois par Decaux et al [32]. À la posologie de 15 g deux fois par jour, elle accroît la diurèse (par augmentation de la charge osmotique) et inhibe la natriurèse tant que la natrémie reste inférieure à $130 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ [35]. Il existe donc une épargne des électrolytes urinaires ainsi qu'une relation inverse entre la concentration urinaire des ions et celle de l'urée. L'utilisation de l'urée ne nécessite pas la surveillance des apports sodés et n'induit pas de déplétion potassique. Ses effets secondaires sont rares, même après un traitement de plusieurs années. Elle a ainsi pu être utilisée chez des patients de neurochirurgie, permettant une élévation de la natrémie d'environ $8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ après un à deux jours de traitement [14]. Elle semble particulièrement intéressante chez les patients pour lesquels une volémie normale est impérative (HSA, traumatisme craniocérébral, en particulier). En l'absence d'insuffisance rénale, elle peut également être utilisée pour traiter l'hyponatrémie de l'insuffisance cardiaque ou de la cirrhose hépatique. L'administration

de diurétiques de l'anse vise à maintenir un bilan hydrique nul par augmentation de la diurèse. Il faudra conserver des apports sodés suffisants (de l'ordre de $3 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$) afin de compenser les pertes urinaires et prévenir l'hypokaliémie. Contrairement aux thiazidiques qui aggravent l'hyponatrémie, le furosémide ($40 \text{ mg} \cdot \text{j}^{-1}$) est le produit de choix car il augmente fortement la diurèse et diminue le pouvoir de concentration du rein. La clairance de la créatinine et l'osmolalité urinaire sont les principaux paramètres permettant de guider le choix entre urée (clairance normale ou basse $< 70 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; osmolalité urinaire basse $< 600 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) et diurétiques de l'anse (clairance élevée ; osmolalité urinaire élevée $> 900 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$) [32]. Associés à une restriction hydrique, déméclocycline, urée et diurétiques de l'anse comportent tous un risque d'hyponatrémie si le patient ne peut boire (coma) ou si coexiste un trouble de la soif.

D'autres produits ont été utilisés. L'éthanol possède une certaine action, mais elle est inconstante, de courte durée et nécessite l'emploi de doses toxiques. La diphénylhydantoïne peut être essayée dans les SIADH de type C ainsi que dans les SIADH d'origine neurologique. Elle bloque l'influx de calcium au niveau présynaptique et empêche la libération des granules neurosécrétoires par les axones provenant des noyaux hypothalamiques supraoptiques et paraventriculaires. La fludrocortisone (0,1 à 0,3 mg deux fois par jour) permet d'élever la natrémie de 6 à $8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans tous les cas de SIADH chronique, ce qui permet de rester en zone « saine » (natrémie $> 120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) [36]. Là aussi, elle semble plus efficace chez les patients atteints de SIADH de type C. Ses principaux effets secondaires sont représentés par l'hypokaliémie, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque congestive. Enfin, certaines molécules ont donné des résultats prometteurs chez l'animal, mais leur place chez l'homme reste à définir : antagonistes des récepteurs V2, inhibiteurs centraux de la libération d'ADH (agonistes opioïdes kappa).

CONCLUSION

La diversité des causes, tant médicales que chirurgicales, ne doit pas occulter le fait que l'hyponatrémie est l'élément de gravité central au cours du SIADH. Elle doit par conséquent être reconnue et traitée. La correction de la cause et la restriction hydrique représentent les grands axes du traitement. Dans les cas les plus graves, une recharge sodée est nécessaire en visant une natrémie de $120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Enfin, en milieu neurochirurgical, il est essentiel de faire la différence entre syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et *cerebral salt wasting syndrome*, la restriction hydrique pratiquée à tort au cours de ce dernier étant un facteur d'aggravation du risque d'ischémie cérébrale.

RÉFÉRENCES

- 1 Winkler AW, Crankshaw OF. Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. *J Clin Invest* 1938;17:1-6
- 2 Leaf A, Bartter FC, Santos RF. Evidence in humans that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 1953;32:868-72
- 3 Schwartz WB, Bennett W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-42
- 4 Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42:790-806
- 5 Decaux G, Namias B, Soupart A. Données récentes sur certains aspects de la physiopathologie du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique. *Rev Méd Brux* 1994;15:80-5
- 6 Batcheller J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1994;6:687-92
- 7 Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuretic. *Am J Physiol* 1994;267:R 1617-25
- 8 Turpin G, Foubert L, Pichart C, Dejager S, Bruckert E. Hyponatrémie aiguë après exérèse d'un micro-adenome hypophysaire par voie trans-sphénoïdale. *Rev Prat* 1995;24:736
- 9 Soroker D, Azri T, Lurie S, Feld S, Savir I. Symptomatic hyponatremia due to inappropriate antidiuretic hormone secretion following minor surgery. *Can J Anaesth* 1991;38:225-6
- 10 Callewart CC, Minchew JT, Kanim LEA, Tsai YC, Salehmoghaddam S, Dawson EG et al. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in adult spinal surgery. *Spine* 1994;19:1674-9

- 11 Tymms J, Griffith HB, Hartog M. Pituitary surgery and inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Roy Soc Med* 1992;85:302
- 12 Yamaki T, Tano-Oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Suetake K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome: distinction from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir* 1992;115:156-62
- 13 Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed onset of hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995;37:649-54
- 14 Kelly DF, Laws ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Neurosurg* 1995;83:363-7
- 15 Prosperit F, Soupart A, Brimiouille S, Decaux G. Evidence of defective tubular reabsorption and normal secretion of uric acid in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron* 1993;64:189-92
- 16 Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Ann Rev Med* 1980;31:315-27
- 17 Ponce P, Travassos J, Cruz J, Moreira P, Gomes EM, Antunes JL. Renal tubular sodium and water metabolism in brain tumour patients submitted to craniotomy. *Acta Neurochir* 1993;125:86-91
- 18 Ichaï C, Grimaud D. Conduite à tenir devant une hyponatrémie. In : SFAR éd. *Conférences d'actualisation. 36^e Congrès National*. Paris : Masson 1994:409-33
- 19 Moses AM, Streeten DHP. Maladies de la neurohypophyse. In : Wilson JD éd. *Harrison. Principes de médecine interne*. Paris : Flammarion 1992:1682-91
- 20 Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950;63:57-64
- 21 Jackowski A. Disordered sodium and water in neurosurgery [editorial]. *Br J Neurosurg* 1992; 6:173-6
- 22 Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1994;34:269-74
- 23 Quilici N, Grenier B, Petitjean ME, Mehnen M, Ravussin P, Boulard G et al. Hypovolaemia and hyponatraemia in patients with subarachnoid haemorrhage [abstract]. *Br J Anaesth* 1995;74 (Suppl 1):69
- 24 Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996;38:152-60
- 25 Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989;25:781-5
- 26 Rosenfeld JV, Barnett GH, Sila CA, Little JR, Emmanuel LB, Seck GJ. The effect of subarachnoid haemorrhage on blood and CSF atrial natriuretic factor. *J Neurosurg* 1989;71:32-7
- 27 Lolin Y, Jackowski A. Hyponatremia in neurosurgical patients : diagnosis using derived parameters of sodium and water homeostasis. *Br J Neurosurg* 1992;6:457-66
- 28 Wijdicks EFM, Vermeulen N, Hijda A, Van Gijn J. Hyponatraemia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms. Is fluid restriction harmful ? *Ann Neurol* 1985;17:137-40
- 29 Kamoi K, Toyama M, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding. *J Clin Endoc Metab* 1995;80:2906-11
- 30 Maroon JC, Nelson PB. Hypovolemia in patients with subarachnoid hemorrhage: therapeutic implications. *Neurosurgery* 1979;4:223-6
- 31 Wachsberg RH, Kurtz AB. Use of furosemide in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Radiology* 1992;182:898
- 32 Decaux G, Soupart A. Controverses et modalités thérapeutiques de l'hyponatrémie liée au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique. *Rev Méd Brux* 1994;15:86-91
- 33 Anmuth CJ, Ross BW, Alexander MA, Reeves GD. Chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a pediatric patient after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1219-21
- 34 Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, Opsahl JA. A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics* 1991;32:133-48
- 35 Decaux G, Prosperit F, Namias B, Soupart A. Effect of urea and indometacin intake on solute excretion in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron* 1993;64:47-52
- 36 Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:859-75