

# Hyponatrémie, SIADH, restriction hydrique

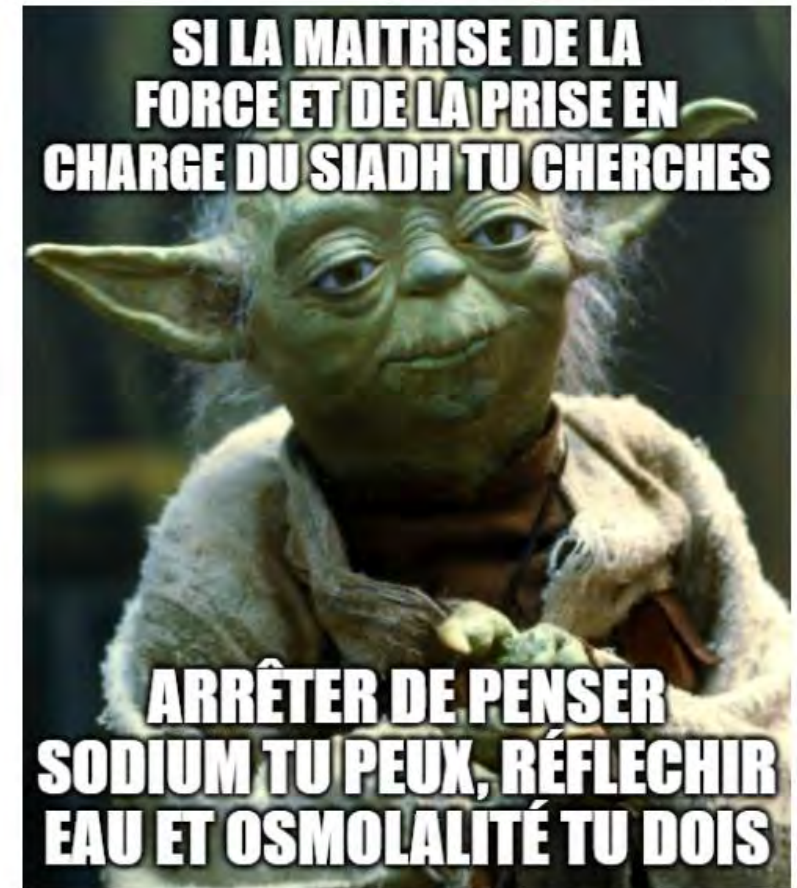
**Jeudi après-midi de formation de médecine interne**

Jeudi 5 octobre 2023

Dr Kewin Elias, médecin assistant, Service de médecine interne, CHVR, Sion

# Table des matières

- 1) Critères diagnostique de SIADH chronique
- 2) Recherche et traitement étiologique
- 3) Restriction hydrique
- 4) Pourquoi traiter
- 5) Perfusion de NaCl 0.9% ?
- 6) Diurétiques de l'anse ?
- 7) Tablettes de NaCl ?
- 8) Tablettes de NaCl + diurétique de l'anse ?
- 9) Poudre d'urée ?
- 10) Antagonistes des récepteurs à l'ADH ?
- 11) Proposition de prise en charge
- 12) Nouvelle perspectives ?



# SIADH

## Critères SIADH

Hyponatrémie ( sodium plasmatique  $< 135$  mmol/L)

Hypo-osmolarité sanguine (  $< 275$  mOsm/kg)

Euvolémie

Sodium urinaire élevé (  $> 40$ mmol/L)

Osmolarité urinaire élevée (  $>100$  mOsm/kg)

Absence de diurétiques, d'insuffisance rénale/thyroidienne/cortico-surénalienne

# SIADH chronique sans critères sévérité

## SIADH chronique sans critères sévérité

Absence de nausées/vomissements

Absence de céphalées

Absence de posture de décérébration

Absence de coma

Absence de convulsions

Absence d'œdème pulmonaire non cardiogénique

Présent depuis > 48h

# Mais alors pourquoi traiter ?

- Perturbation des **tests attentionnels, visuels ou auditifs**, chez hyponatrémiques modérés (Renneboog B et al. Am J Med. 2006)
- Lors d'une marche en tandem de trois pas sur une plateforme sensible à la pression péjoration du **déplacement du centre de gravité**. (Renneboog B et al. Am J Med. 2006)
- Association avec **majoration des chutes et fractures** (Gankam et al. Q J Med. 2008)
- Certaines études rétrospectives **suggèrent que le traitement diminuerait la mortalité** (Corona G et al. Plos One 2016)

# Recherche et traitement étiologique du SIADH



**-historique des médicaments**

**-recherche actives d'indices de néoplasie ou d'infection**

- CT-scan thoraco-abdomino-pelvien et une IRM cérébrale s'il n'y a pas de cause évidente au SIADH (Cuesta M et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016)

# Restriction Hydrique dans le SIADH

- Simple mais avec 30% de taux d'échec ( Verbalis et al, Am J Med 2013)
- Sûr économique, élévation de la natrémie de 1 à 2 mmol/L/jour (Jehan Martin et al, Revmed 2018)
- Traitement de première ligne, doit inclure tout les fluides yc les injections intraveineuses, limité à 500ml de moins que le volume urinaire.

## Facteurs prédictifs d'échec de la restriction hydrique

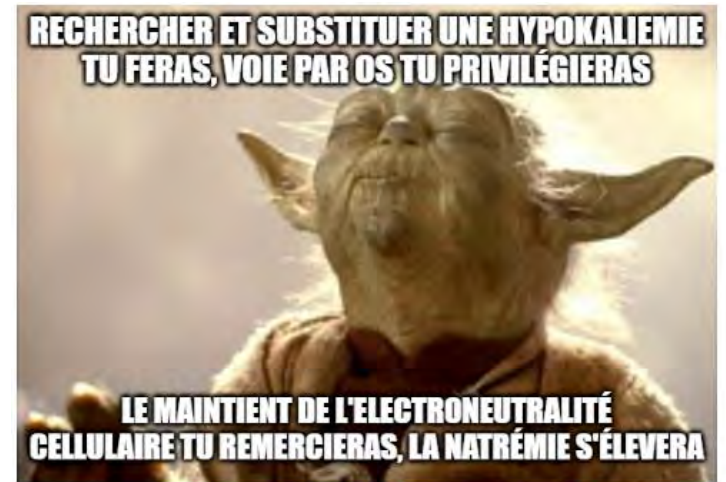
Formule de Furst ( $UNa+UK / Pna$ )  $>1$

Osmolarité urinaire élevée (  $> 500mOsm/kg$ )

Faible débit urinaire ( $< 1500ml/24h$ )



# Recherche et correction d'hypokaliémie



Lorsqu'on corrige le potassium **les mécanismes impliqués pour assurer l'électroneutralité augmentent la natrémie.**

1) L'augmentation de la kaliémie provoquera un shift du potassium en intracellulaire en échange du sodium. [-\(Overview of the treatment of hyponatremia in adults – UpToDate\)](#)

2) Avec une substitution de KCl le chlore également substitué entre avec le potassium dans la cellule, l'osmolalité monte et l'eau libre est attirée dans la cellule [\(Overview of the treatment of hyponatremia in adults – UpToDate\)](#)

**En bref la correction de l'hypokaliémie surtout per os peut augmenter la Natrémie et l'osmolalité plasmatique chez des patients hyponatrémiques.**



# Perfusion de NaCl 0.9% ?



- Dans le SIADH, RAAS et ANP intacts sont fonctionnels.
- Exemple: Patient avec osmolarité U de 500mosm/L, si nous donnons 1000ml de NaCl 0.9% ( 154mmol/L de Na<sup>+</sup> 154mmol/L Cl<sup>-</sup>), les solutés seront excrétés 616ml d'urine avec un gain d'eau libre de 384ml, **la natrémie va donc diminuer.**
- Une augmentation **transitoire** de la natrémie peut être observée car car sodium 154mmol/L mais baissera dans un deuxième temps.
- **Dans le SIADH, le soluté de perfusion doit avoir une osmolarité plus importante que l'osmolarité urinaire sous peine d'aggraver l'hyponatrémie.**

# Utilisation de diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse diminuent le gradient médulaire dans le rein en inhibant la NKCC2, avec production d'urine avec une osmolalité amoindrie. (Decaux

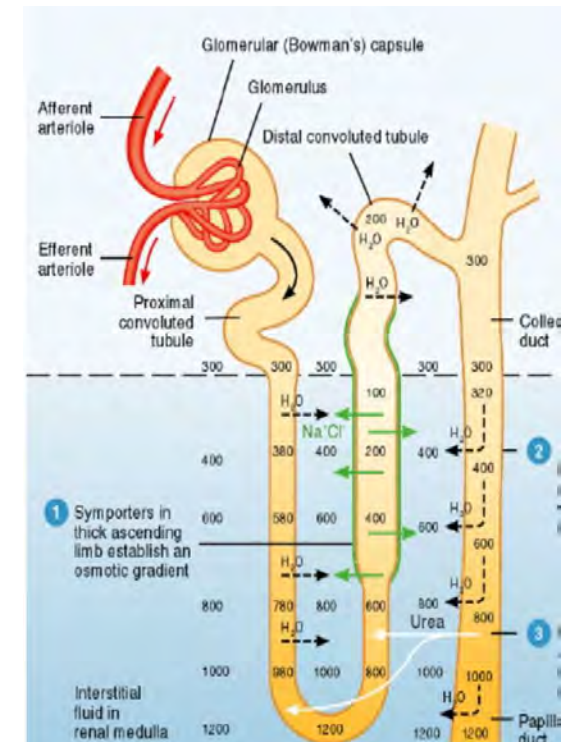
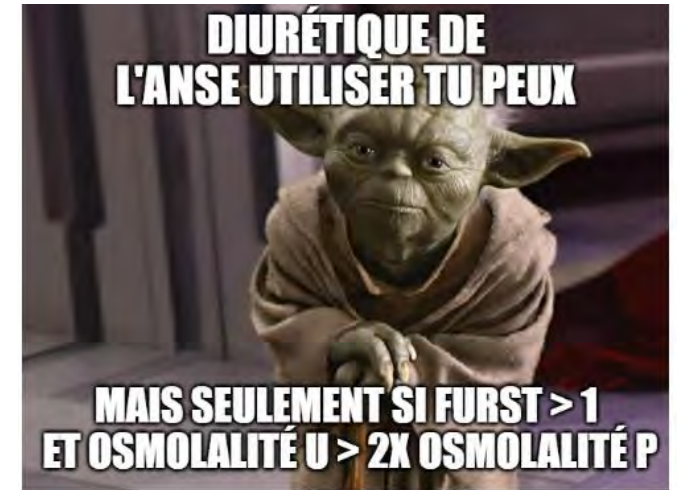
et al, Br Med J 1982)

Peut être efficace chez les patient avec un ratio de Furst

$> 1$ . [\(Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion \(SIADH\) and reset osmostat – UpToDate\)](#)

Un diurétique de l'anse sera efficace si l'osmolalité urinaire est supérieure à 2 fois l'osmolalité plasmatique

[\(Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion \(SIADH\) and reset osmostat – UpToDate\)](#)



# SIADH, si la restriction hydrique ne fonctionne pas Tablettes de NaCl ?

- Peuvent être prescrit en plus de la restriction hydrique. (Kerns E et al, Clin Nephrol 2014)
- NaCl tablette aux heures est une alternative à NaCl 3% dans les situations non urgentes. (Kerns E et al, Clin Nephrol 2014)
- 1g de NaCl = 17mmol de Na<sup>+</sup> et 17mmol Cl<sup>-</sup>
- Un traitement avec NaCl po 9x/j apporte 153mmol de sodium juste 1mmol de moins que l'apport d'un litre de NaCl 0.9%, **sans l'apport hydrique!**
- Exemple: 9g (306mosm) de sel chez patiente avec une osmolalité urinaire de 500 mOsm/kg, excretion d'eau libre attendue de 612ml.



# Tablettes de NaCl + diurétique de l'anse ?

- L'European practice guidelines recommande en deuxième intention au même niveau que l'urée l'utilisation de comprimé de NaCl en association à un diurétique de l'anse (évidence 2D) ( Verbalis et al, Am J Med 2013)
- **La prise de diurétique de l'anse rend le traitement plus efficace car diminue l'osmolalité urinaire** ( Decaux G et al, Br Med J 1982)
- Reprenons l'exemple de la dia précédente la prescription de 9g de NaCl chez un patient avec 500 mOsm/kg U permettait une excretion d'eau libre de **612ml**.
- Imaginons qu'avec l'ajout d'un diurétique de l'anse l'osmolarité urinaire passe de 500mOsm/kg à 400 mOsm/kg la nouvelle l'excrétion d'eau libre est maintenant de de **765 ml**.



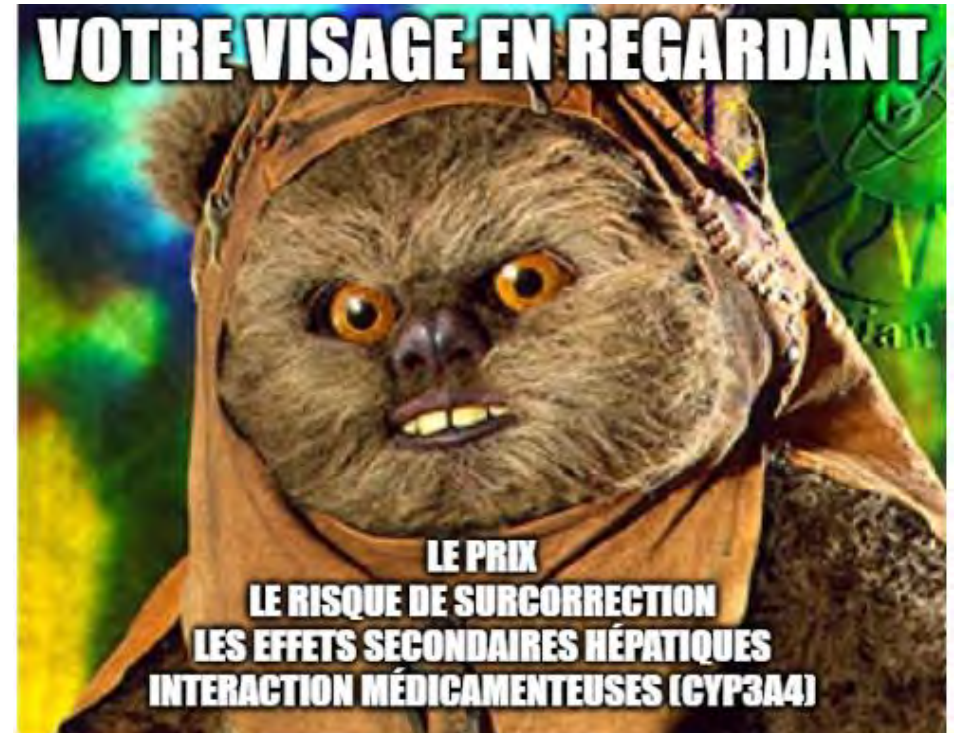
# Poudre d'urée ?

- L'European practice guidelines recommande en deuxième intention l'urée (évidence 2D) ( Verbalis et al, Am J Med 2013)
- L'urée est filtrée librement par le glomérule
- Bonne fonction rénale -> urée excrétée en 12h
- Posologie habituelle de une à deux fois 15g d'urée par jour PO (Richard et al, Kidney Int 2015).
- 30g d'urée corespond à une «charge» de 500mosm provoquant une diurèse osmotique avec appel d'eau libre
- Exemple : Patient avec 300 mosmol/l U = aproximativement 1.6L d'eau libre excrétée
- Léger risqué de correction trop rapide, 0 cas reporté de myelinolyse centro-pontique, evidences animales d'un effet protecteur contre MPC. (Gankam KengneF et al, Kidney int 2015).

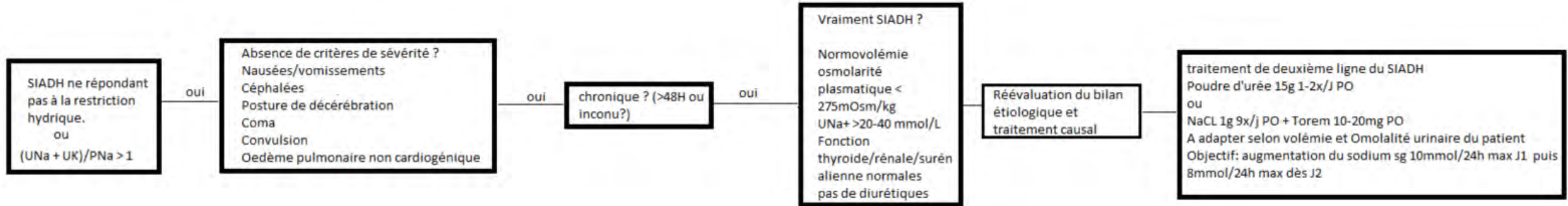


# Les antagonistes des récepteurs à l'ADH ?

- L'European practice guidelines recommande **contre** l'utilisation des vaptans en deuxième intention dans le SIADH (évidence 1C) ( Verbalis et al, Am J Med 2013)
- Les vaptans = antagoniste des récepteurs à la vasopressine avec induction d'une perte en eau libre (Greenberg A et al, Kidney Int 2006)
- Tolvaptan (PO), Conivaptan(IV) augmentent significativement le taux de sodium (schrier RW et al, N Engl J Med 2006)(Zeltser D et al, Am J Nephrol 2007)
- Tolvaptan hépatotoxique (www.fda.org) risque de correction trop rapide (Burst V et al, Support care cancer 2017) Métabolisé par le CYP3A4. (Burst V et al, Support care cancer 2017)
- Le prix ! (Samsca® prix non indiqué sur compendium) mais JINARC® 1580.- pour 56 cpr (28.- 1cpr).
- Actuellement utilisés/indiqués en suisse dans la polykystose rénale autosomique dominante (JINARC®) et pour l'hyponatrémie sur SIADH (Samsca®) mais dans la pratique rapport risqué/benefice défavorable.



# Proposition de prise en charge en cas de restriction hydrique jugée non efficace



# Perspective

## Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial


Julie Refardt <sup>1 2</sup>, Cornelia Imber <sup>1 2</sup>, Rianne Nobbenhuis <sup>1 2</sup>, Clara O Sailer <sup>1 2</sup>, Aaron Haslbauer <sup>3</sup>, Sophie Monnerat <sup>1 2</sup>, Cemile Bathelt <sup>1 2</sup>, Deborah R Vogt <sup>2</sup>, Manfred Berres <sup>4</sup>, Bettina Winzeler <sup>1 2</sup>, Stephanie A Bridenbaugh <sup>3</sup>, Mirjam Christ-Crain <sup>1 2</sup>


Affiliations + expand

PMID: 36396331 DOI: [10.1681/ASN.2022050623](https://doi.org/10.1681/ASN.2022050623)

## SGLT-2 Inhibitors to Treat Hyponatremia Associated with SIADH: A Novel Indication?

Sarafidis P.<sup>a</sup> · Loutradis C.<sup>a,b</sup> · Ferro C.J.<sup>b</sup> · Ortiz A.<sup>c</sup>

 [Author affiliations](#)

 [Corresponding Author](#)

Am J Nephrol 2020;51:553-555

<https://doi.org/10.1159/000509082>

NCT02874807

### Effects of the SGLT2-inhibitor Empagliflozin on Patients With SIADH - the SAND Study

**Base de données :** WHO (Importation du 22.03.2023)

**Modifié :** 20 déc. 2020 à 01:04

**Catégorie de maladie :**





# Bibliographie

1. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1-42
- 11. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-628/conduite-a-tenir-face-au-syndrome-de-secretion-inappropriée-d-hormone-antidiurétique-siadh>
- 12. [https://emcrit.org/wp-content/uploads/2011/01/Grant\\_et\\_al-2015-European\\_Journal\\_of\\_Clinical\\_Investigation.pdf](https://emcrit.org/wp-content/uploads/2011/01/Grant_et_al-2015-European_Journal_of_Clinical_Investigation.pdf)
- 2. LARAGH JH. The effect of potassium chloride on hyponatremia. *J Clin Invest.* 1954 May;33(5):807-18. doi: 10.1172/JCI102952. PMID: 13163172; PMCID: PMC438514.
- 3. Zhou MS, Nishida Y, Yoneyama H, Chen QH, Kosaka H. Potassium supplementation increases sodium excretion and nitric oxide production in hypertensive Dahl rats. *Clin Exp Hypertens.* 1999 Nov;21(8):1397-411. doi: 10.3109/10641969909070856. PMID: 10574420
- 4. Kerns E, Patel S, Cohen DM. Hourly oral sodium chloride for the rapid and predictable treatment of hyponatremia. *Clin Nephrol.* 2014 Dec;82(6):397-401. doi: 10.5414/CN108014. PMID: 23816479; PMCID: PMC4750111.
- 14. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallems R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with furosemide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jul 10;285(6335):89-90. doi: 10.1136/bmj.285.6335.89. PMID: 6805839; PMCID: PMC1498910.
- [13. Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion](#)
- 5. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallems R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with furosemide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jul 10;285(6335):89-90. doi: 10.1136/bmj.285.6335.89. PMID: 6805839; PMCID: PMC1498910
- 1. Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, Ray EC, Bender FH, Kleyman TR, Weisbord SD. Urea for the Treatment of Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov 7;13(11):1627-1632. doi: 10.2215/CJN.04020318. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30181129; PMCID: PMC6237061.
- Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia? *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):268-70. doi: 10.1038/ki.2014.320. PMID: 25635717.
- Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):323-31. doi: 10.1038/ki.2014.273. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25100046
- 6. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2124-30. doi: 10.1038/sj.ki.5000432. Epub 2006 May 3. PMID: 16672911
- 7. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2099-112. doi: 10.1056/NEJMoa065181. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105757..
- 8. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N; Conivaptan Study Group. **Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia.** *Am J Nephrol.* 2007;27(5):447-57. doi: 10.1159/000106456. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17664863
- 9. Samsca (tolvaptan): Drug Warning - Potential Risk of Liver Injury <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm336669.htm?source=govdelivery> (Accessed on January 28, 2013)
- 10. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Rudolf D, Salahudeen A, Verbalis J, Grohé C. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. *Support Care Cancer.* 2017 Jul;25(7):2275-2283. doi: 10.1007/s00520-017-3638-3. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255808; PMCID: PMC5445151.
- 13. \*Kleindienst A, Georgiev S, Schlaffer SM, Buchfelder M. Tolvaptan Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Resulting from SIADH Following Pituitary Surgery. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa068