


QUESTIONS À L'AUTEUR

	Revue : MEDPAL Numéro d'article : 272	Merci de retourner vos réponses par e-mail ou par fax à : E-mail : corrections.esme@elsevier.thomsondigital.com Fax : +33 (0) 1 71 16 51 88
---	--	--

Cher auteur,

Vous trouverez ci-dessous les éventuelles questions et/ou remarques qui se sont présentées pendant la préparation de votre article. Elles sont également signalées dans l'épreuve par une lettre « Q » suivie d'un numéro. Merci de vérifier soigneusement vos épreuves et de nous retourner vos corrections soit en annotant le PDF ci-joint, soit en les listant séparément.

Pour toute correction ou modification dans les figures, merci de consulter la page <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Articles de numéros spéciaux : merci d'ajouter (dans la liste et dans le corps du texte) la mention « dans ce numéro » pour toute référence à d'autres articles publiés dans ce numéro spécial.

Références non appelées : Références présentes dans la liste des références mais pas dans le corps de l'article – merci d'appeler chaque référence dans le texte ou de les supprimer de la liste.	
Références manquantes : Les références ci-dessous se trouvaient dans le texte mais ne sont pas présentes dans la liste des références. Merci de compléter la liste ou de les supprimer du texte.	
Emplacement dans l'article	Question / Remarque Merci d'insérer votre réponse ou votre correction à la ligne correspondante dans l'épreuve
Q1	Nous avons réorganisé cette partie en insérant des intertitres. Merci de vérifier.

Utilisation des fichiers électroniques

Si nous n'avons pas pu exploiter le fichier de votre article et/ou de vos figures, nous avons utilisé la méthode suivante :


Scan de (ou de parties de) votre article

Ressaisie de (ou de parties de) votre article

Scan des figures

Merci de votre collaboration.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



SYNTHÈSE

Physiologie du mourir : sécrétion accrue d'ADH en fin de vie[☆]

A SIADH syndrome related to the dying process



Patrick Vinay^{a,1,*}, Serge Daneault^{a,2},
Mamadou Seck^{a,3}, Louise Gagnon^{a,4},
Alexis Baass^{b,5}, Claude Petitclerc^{b,6}

^a Service des soins palliatifs, hôpital Notre-Dame, CHUM, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal, H2L 4M1, Canada

^b Service de biochimie clinique, CHUM, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal, H2L 4M1, Canada

Reçu le 22 juin 2010 ; accepté le 5 octobre 2010

MOTS CLÉS

SIADH ;
Hypoalbuminémie ;
Hyponatrémie ;
Médication ;
Rétention liquidienne

Résumé Nous montrons pourquoi une sécrétion accrue d'hormone antidiurétique (ADH), et souvent un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) asymptomatique, est présent chez les malades en fin de vie, surtout chez les patients souffrant de cancer terminal. Cette situation est en partie liée à l'évolution de la maladie et en partie due aux médicaments utilisés pour maintenir le confort. Elle est normalement peu symptomatique car les malades en fin de vie restreignent spontanément leurs apports liquidiens. Cependant cela entraîne parfois une rétention inappropriée d'eau si les liquides ingérés ou métaboliquement produits sont accrus causant une expansion secondaire des compartiments liquidiens corporels. Cela peut exagérer plusieurs sources d'inconfort chez le malade et mener à l'apparition de râles terminaux. Nous pensons qu'une meilleure compréhension de ce problème permet d'adopter des comportements thérapeutiques prudents et facilite les interactions avec les familles inquiètes des soins apportés à leur proche.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

[☆] Avec la participation de Mélanie Deneault, Geneviève Dequoy, Ophélie Duponsel de la Haye, Lucie Laplante, Marie-Frédérique Thibault, Anne de Médecis, Michelle Dallaire (médecins, service de soins palliatifs du CHUM).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patrick.vinay@videotron.ca (P. Vinay).

¹ Médecin (photo).

² Médecin.

³ Médecin.

⁴ Médecin.

⁵ Médecin résident.

⁶ Médecin résident.

KEYWORDS

SIADH;
Hypoalbuminemia;
Hyponatremia;
Drugs;
Fluid retention

Summary A increased secretion of ADH occurs frequently at the end of life. We show that a hypoalbuminemia often observed in cachectic patients causes an hyponatremia. Many other factors including a low sodium intake, nausea and vomiting, stress, pain, production of ADH by the tumor itself, and the ADH-secreting effect of the medication explain that a syndrome of inappropriate secretion of ADH frequently occurs in palliative patients. The patients however spontaneously restrict their water intake and this usually prevents the observation of a profound hyponatremia. Nevertheless, caution must be exercised when hydrating terminal patients by i.v., SC, oral or enteral routes. These concepts are useful to optimize the treatments given to patients in palliative care setting and for discussions of optimal treatments with their family.
© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le métabolisme de l'eau se transforme de façon significative en toute fin de vie. La dénutrition et la contraction secondaire du liquide extracellulaire (LEC), la baisse des protéines circulantes dont l'albumine, la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) stimulée par les médicaments ou sécrétée par les tissus néoplasique, la production métabolique d'eau accrue, tout cela modifie le métabolisme de l'eau et amène fréquemment une sécrétion inappropriée aiguë d'ADH (SIADH) à bas bruit chez les malades suivis en soins palliatifs: leur natrémie est souvent au-dessous de 136 mmol/L. Nous revoyons les mécanismes en cause et les conséquences de cet état de fait sur les traitements proposés à ces malades.

Physiologie normale de la régulation de l'osmolarité et du volume extracellulaire

Q1 Le bilan hydrique

Le maintien d'une osmolarité stable dans le milieu intérieur malgré un apport discontinu et fréquent d'eau et/ou d'osmoles par la nutrition implique un suivi fin des petites variations de l'osmolarité plasmatique. Des osmostats qui gonflent en hypo-osmolarité extracellulaire et se contractent en hyperosmolarité modulent la sécrétion d'une hormone à courte demi-vie, l'ADH. Cette hormone agit au niveau des tubules collecteurs pour déclencher l'insertion de canaux (aquaporine) dans leur membrane apicale, la rendant ainsi perméable à l'eau. Couplée à la régulation de la soif, la sécrétion d'ADH permet au rein d'excréter l'eau ingérée afin de maintenir la natrémie proche de 140 mmol/L et la tonicité plasmatique proche de 280 mOsm/L. Il s'agit d'un mécanisme fin présentant un temps de réponse rapide. Une charge en eau de 1L (élevant le LEC de 0,33L et le liquide intracellulaire [LIC] de 0,66L et faisant chuter l'osmolarité à 274 mOsm/L) sera ainsi intégralement excrétée en moins de deux heures par suite d'une suppression temporaire de la sécrétion d'ADH.

Il ne faut pas occulter par ailleurs que toute excrétion d'eau implique une capacité rénale adéquate de générer de l'eau libre (capacité de près de 18L par jour chez un adulte normal). Cette fonction est directement liée à la fonction rénale: une baisse de filtration glomérulaire, un

apport de liquide tubulaire réduit au site de dilution à cause d'une réabsorption proximale accrue, une suppression de la fonction des anses larges, etc. vont limiter la génération et donc l'excrétion éventuelle d'eau libre. Tout apport d'eau excédent la capacité d'excrétion d'eau va donc produire une hyponatrémie dilutionnelle [1]. Cela peut jouer un rôle chez des patients présentant une insuffisance rénale significative.

Le bilan sodé

Le volume du liquide intravasculaire est également finement régulé indépendamment de l'osmolarité. Un volume circulant suffisant est en effet essentiel pour permettre la perfusion appropriée des organes (cœur, cerveau, rein, poumons) alors qu'un volume excessif compromet la circulation et l'oxygénation pulmonaire. L'apport de 1L de solution saline isotonique en une heure va conduire à une expansion temporaire du LEC de 1L, expansion qui se corrigera progressivement par l'excrétion rénale de 1L d'urine isotonique. Mais cela prendra près de 24 heures pour excréter cet apport et revenir au volume extracellulaire initial. Les mécanismes d'adaptation en causes sont plus lents et plus complexes: modulation grossière de la réabsorption liquidienne par le tube proximal, modulation fine de la réabsorption du sodium au tube distal sous l'effet du système rénine-angiotensine-aldostérone, intervention régulatrice des volostats, peptide natriurétique, etc.

Deux bilans interreliés

Si au contraire le volume liquidien intravasculaire est réduit (par une hémorragie ou par des vomissements, par exemple) l'organisme met immédiatement en cause les deux systèmes simultanément. Les volostats activent l'axe rénine-aldostérone pour retenir le sodium et les osmostats, qui répondent également à l'hypovolémie, et libèrent de l'ADH pour retenir de l'eau. Tout apport en eau sera alors retenu pour restaurer le volume circulant même si la rétention sodée ne suit pas: celui-ci devient temporairement hypotonique. Les patients en contraction du LEC qui ont accès à l'eau sont donc fréquemment hyponatrémiques. La nature «sacrifie» en effet la normo-osmolarité au volume, préférant une perfusion plus adéquate avec un liquide hypotonique à une pauvre perfusion avec un liquide normotonique. Cette situation est fréquemment rencontrée en fin de parcours des maladies terminales.

Les deux régulations du volume et de l'osmolarité plasmatique sont donc plus indépendantes au cours de la physiologie normale, mais deviennent intimement reliées l'une à l'autre en cas de déficit volumique.

En fin de vie, l'observation d'une contraction de LEC, d'une hyponatrémie et d'une hypoalbuminémie sont fréquentes et ces signes deviennent un bon prédicteur d'une détérioration clinique prochaine [2].

Sécrétion inappropriée aiguë d'hormone antidiurétique

Si une injection d'ADH était régulièrement administrée à un sujet ayant un accès normal à l'eau (ou si de l'ADH était sécrétée indépendamment des variations de tonicité), celui-ci retiendrait de l'eau : une expansion du LEC se produirait avec hypo-osmolarité et hyponatrémie : c'est un syndrome de SIADH. Cette situation est caractérisée par une expansion du LEC qui conduit à une réponse rénale compensatoire : diurèse accrue, excrétion urinaire sodée plus élevée, hypo-uricémie plasmatique (témoignant de la baisse de réabsorption proximale liée à l'expansion de volume du LEC [3-5]). Malgré l'hypo-osmolarité plasmatique, l'osmolarité urinaire et l'excrétion sodée demeure anormalement élevée, signant une réabsorption d'eau non appropriée à l'hypo-osmolarité plasmatique [6]. Cela témoigne d'un apport anormal d'ADH, ici d'origine exogène. La manœuvre thérapeutique cardinale permettant de corriger la natrémie est de restreindre l'accès à l'eau : même avec de l'ADH en excès, on ne peut pas se diluer sans un accès à l'eau.

Si cette situation perdure, l'expansion de la volémie disparaîtra graduellement sous l'effet de la régulation du volume (normalisation de la diurèse, de la natriurèse, de l'uricémie) mais l'hyponatrémie demeurera. On observera alors un SIADH chronique caractérisé par une hyponatrémie sans expansion significative du LEC.

Sécrétion accrue d'hormone antidiurétique en fin de vie

Au cours des maladies chroniques terminales, en particulier chez les patients en fin de course d'une longue bataille avec le cancer, il est extrêmement fréquent de retrouver une sécrétion accrue d'ADH, le plus souvent peu symptomatique.

La natrémie habituelle des patients porteurs de cancers terminaux suivis en soins palliatifs est le plus souvent abaissée autour de 130 à 135 mmol/L.

On retrouve deux groupes de patients hyponatrémiques présentant ce tableau. Le premier regroupe des patients avec un LEC contracté et une composition de l'urine qui témoigne d'une réabsorption active de sodium et d'eau i.e. d'une sécrétion volodépendante physiologique d'ADH.

Les patients du second groupe sont plutôt normovolémiques et excrètent une urine anormalement concentrée en regard de leur natrémie, une observation signant un SIADH [7]. Ces patients sont parfois porteurs d'œdèmes. Les valeurs plasmatiques d'acide urique sont fréquemment difficiles à interpréter à cause des multiples causes qui influencent ce paramètre en fin de vie (médication, lactacidémie, etc.) et ce paramètre n'est donc pas très utile pour départager ces groupes en fin de vie de cancer.

À toutes fins pratiques une natrémie basse (hyponatrémie : sodium inférieur à 136 mmol/L) est donc le principal indice de la présence de la sécrétion accrue d'ADH. Ces patients ne présentent pas ou peu de signes d'expansion hypotonique marquée du LEC : ils font partie soit des malades luttant contre une contraction du LEC par une libération volodépendante d'ADH soit de malades porteurs de SIADH chronique avec normo- ou hypovolémie. Un ensemble de facteurs viennent stimuler la sécrétion d'ADH indépendamment de l'osmolarité chez ces derniers patients et peut expliquer ce tableau.

La dénutrition et la cachexie (sécrétion d'hormone antidiurétique volodépendante)

Baisse de l'apport sodé et dénutrition

Les malades en fin de vie ont perdu l'appétit. La nourriture tourne dans leur bouche. Une aversion pour les odeurs de cuisine, pour l'idée même de manger fait partie de leur quotidien. Leur apport calorique est grossièrement insuffisant (alors que leurs besoins caloriques sont anormalement élevés du fait du cancer) : ils maigrissent. Leur apport sodé devient également plus faible et, à la longue, trop faible pour maintenir un LEC normal. Ils deviennent donc contractés et hypotendus : cela aura pour effet de stimuler leur sécrétion d'ADH (sécrétion appropriée au volume, non à l'osmolarité).

Variation de la natrémie en fonction de l'albuminémie

Simultanément, leur concentration d'albumine circulante décroît. Cette protéine assure (entre autres choses) la pression oncotique du plasma et maintient le volume intravasculaire normal et ainsi la pression artérielle normale. En hypoalbuminémie, le liquide plasmatique fuse vers le compartiment interstitiel alors que le retour du LEC dans les vaisseaux s'abaisse. On observera alors un œdème de déclivité qui témoigne de cette dynamique anormale créant une hypovolémie intravasculaire. L'examen de la natrémie en fonction de l'albuminémie chez des patients suivis en externe montre que lorsque l'albumine tombe au-dessous de 35 g/L, la natrémie décroît, suggérant que l'effet de l'hypovolémie élève la sécrétion basale d'ADH (Fig. 1).

On observe chez les malades une corrélation entre l'hypoalbuminémie et l'hyponatrémie.

Mais plus l'hypo-osmolarité s'installe, plus les osmostats gonflent inhibant la sécrétion d'ADH et la soif : ainsi l'effet

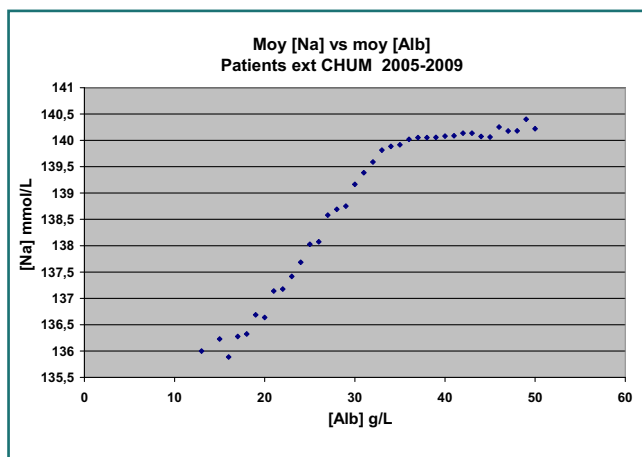


Figure 1. Variation de la natrémie en fonction de l'albumine sérique. L'étude a été réalisée à partir d'une banque de données de laboratoire pour la période de janvier 2005 à novembre 2009. Cent quarante-trois mille patients externes du CHUM—hôpital Notre-Dame et CHUM—hôpital Saint-Luc avec des résultats simultanés pour l'albumine et le sodium plasmatique ont été retenus à l'exception des patients sous dialyse de tout type. Les concentrations d'albumine et de sodium ont été mesurées par les méthodes $L \times 20$ de Beckman-Coulter avec une variation analytique inférieure à 2% pour l'albumine et inférieure à 1,3% pour le sodium. Les moyennes de sodium ont été calculées par analyse croisée en fonction des concentrations d'albumine évoluant entre 15 et 50 g/L, dans une banque de données Microsoft Access.
Plasma sodium as a function of plasma albumin.

de l'hypoalbuminémie sur la sécrétion d'ADH est autolimitée et l'hypo-osmolarité demeurera modeste même avec des hypoalbuminémies profondes.

Nausées et vomissements (sécrétion d'hormone antidiurétique non osmomodépendante)

La nausée et le vomissement sont de puissants stimuli à la sécrétion d'ADH [8–10]. C'est comme si l'organisme prévoyait dès les premiers haut-le-cœur la survenue imminente d'une perte de liquide alors que le remplacement oral sera freiné par les nausées. Il se prépare d'emblée à une réabsorption urinaire maximale d'eau : il libère de l'ADH. En situation de maladie terminale la nausée est fréquente et elle stimule la sécrétion d'ADH : tous les apports hydriques sont largement retenus et une hyponatrémie se développe.

Les réflexes « fuir ou combattre » (sécrétion d'hormone antidiurétique non osmomodépendante)

La peur, la colère, la douleur [11,12], les situations stressantes (dont l'insuffisance respiratoire [13]) vont également produire une bouffée de sécrétion d'ADH. L'organisme prévoit le combat ou la fuite et se prépare à survivre malgré blessures et hémorragie. En fin de vie, la peur, le stress, la douleur ne manquent pas et elles stimulent fréquemment une sécrétion d'ADH indépendante de l'osmolarité.

Les médicaments fréquemment utilisés (sécrétion d'hormone antidiurétique pharmacodépendante)

Plusieurs médicaments viennent stimuler directement la sécrétion d'ADH et sont donc fréquemment responsables d'un SIADH : les antiémétiques, les opiacés, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les alcaloïdes antinéoplasiques... sont les plus susceptibles de provoquer un SIADH chez les patients qui les prennent. Ces médicaments sont souvent utilisés chez les patients en fin de vie (Annexe 1). Il s'agit le plus souvent d'un effet de classe. Parmi ces médicaments les opiacés, les antiémétiques et les antidépresseurs sont plus fréquemment prescrits en fin de vie.

Les cancers (sécrétion non osmomodépendante ou ectopique d'hormone antidiurétique)

Plusieurs néoplasies sont directement associées à une sécrétion accrue d'ADH ou à une production ectopique anormale de peptides à propriété antidiurétique [14,15]. On retient le cancer du poumon [16,17], de l'estomac [18,19], du pancréas [20], de la vessie ou de la prostate, le cancer du sein, le mélanome [21], les cancers (ou métastases) du cerveau, les cancers de l'ovaire [22,23], les cancers ORL [24,25], etc.

Certains conditions reliées aux cancers vont également stimuler la libération d'ADH : l'hypertension intracrânienne accompagnant les métastases cérébrales, les pneumopathies chroniques, les infections pulmonaires, etc.

L'insuffisance cardiaque (sécrétion d'hormone antidiurétique par baisse de perfusion)

L'insuffisance cardiaque est une condition fréquente chez les patients âgés. Elle implique une perfusion déficiente, mimant un volume circulant trop petit. Des œdèmes sont souvent présents. Une soif accrue peut également survenir. Une hyponatrémie est donc fréquemment retrouvée chez ces patients par sécrétion accrue d'ADH volodépendante.

La fonction thyroïdienne (augmentation de la demi-vie de l'effet de l'hormone antidiurétique)

Une hyponatrémie survient fréquemment au cours de l'hypothyroïdie [26], avec une sécrétion d'ADH soit normale [27] soit augmentée [28,29]. Un effet rénal a été invoqué [30] (insertion/désinsertion ralentie des aquaporines membranaires?). Il est possible que l'imprégnation thyroïdienne rénale soit abaissée en fin de vie, prolongeant ainsi l'effet de l'ADH sur le rein. Les patients en dénutrition profonde sont en effet fréquemment ralentis, hypothermiques, somnolents, constipés et présentent ainsi un tableau compatible avec de l'hypothyroïdie clinique. Il est plausible que les hormones thyroïdiennes ne soient pas synthétisées normalement ou soient catabolisées trop rapidement en fin de vie, menant à une hypothyroïdie fonctionnelle dans les tissus cibles dont le rein.

Toutes ces raisons peuvent s'ajouter et contribuer à une capacité rénale réduite à produire et à excréter de l'eau libre, d'où l'installation d'une hyponatrémie.

Mais alors, pourquoi si peu de symptômes ?

Les patients en fin de vie présentent très fréquemment une sécrétion accrue d'ADH, le plus souvent à bas bruit.

Plusieurs mécanismes contribuent à cet effet de façon additive ou même multiplicative. Il n'est donc pas étonnant que ces patients soient très souvent modestement hyponatrémiques avec une natrémie inférieure à 136 mmol/L. Mais pourquoi alors cette hyponatrémie demeure-t-elle modeste ?

D'abord, parce que les apports en eau sont spontanément réduits chez ces patients qui se nourrissent peu et qui boivent peu. Ils s'appliquent, sans le savoir, le traitement principal du SIADH soit la limitation d'ingestion de liquide et cela limite ou prévient une chute plus marquée de leur natrémie. Plus la maladie avance, et moins ils boivent ou mangent, limitant l'occurrence d'hyponatrémies profondes et symptomatiques malgré une sécrétion probablement plus marquée d'ADH.

Ensuite l'hyponatrémie elle-même réduit la production comme la sécrétion d'ADH ainsi que la soif [31,32] : il s'agit donc d'un problème autolimité si on ne consomme peu d'eau (ou si on ne produit pas rapidement de l'eau métabolique) : l'hyponatrémie spontanée est rarement profonde.

Enfin, le pouvoir de concentration urinaire de ces malades est faible : leur taux de production d'urée est basse. Or l'urée représente la moitié des osmoles papillaires assurant une osmolarité médullaire rénale normale de 1200 mOsm/L. Ces patients sont donc incapables de générer un hyperosmolarité médullaire maximale et donc de réabsorber maximale l'eau libre : cela limite leur capacité de devenir hyponatrémiques.

Dangers d'une sécrétion inappropriée aiguë d'hormone antidiurétique occulte

En présence d'une sécrétion accrue d'ADH, tout apport d'eau est susceptible d'être intégralement retenu et donc d'expandre rapidement le LEC comme le LIC et de faire chuter rapidement la natrémie. Cela pourra avoir des conséquences cliniques diverses : œdème cérébral qui augmente, convulsions, œdème pulmonaire, œdèmes de déclivité, augmentation de taille de l'œdème présent autour des métastases avec compressions possibles... On attend donc un accroissement des douleurs, de la dyspnée, de la toux, de l'inconfort, une augmentation des épanchements pleuraux ou de l'ascite, l'apparition de convulsions, de râles, etc.

Dans certaines situations un apport hydrique inapproprié est évident : l'installation mal avisée d'un soluté isotonique (5% dextrose) libérant un volume horaire constant d'eau libre dans le compartiment intérieur pourra faire graduellement chuter la natrémie et expandre le LEC et le LIC ; la mise en place ou le maintien intempestif d'une alimentation soutenue par voie parentérale ou iléale aura le même effet, particulièrement si de nouvelles molécules pharmacologiques stimulant l'ADH sont introduites ou augmentées pour soulager la douleur ou les nausées.

Les familles sont souvent déconcertées par le fait que leur parent ne mange plus et souhaitent mobiliser l'équipe traitante pour le nourrir et l'hydrater à tout prix. Il est difficile de leur faire voir qu'une hyponatrémie est déjà installée et que des soins de bouche soulageront mieux la « soif » qu'ils redoutent. Ils ne voient pas les dangers d'une perfusion intraveineuse. Parfois l'incompréhension s'installe même si on leur explique longuement les risques d'une hydratation intempestive.

D'autres situations menant à une expansion hypotonique sont plus rarement identifiées : l'utilisation chronique d'un respirateur chez un trachéotomisé assure un apport de vapeur d'eau d'environ 500 mL par jour et pourra parfois mener à une rétention significative d'eau en quelques jours si un SIADH chronique apparaît ou s'aggrave. L'introduction de dexaméthasone va provoquer une protéolyse intense et rapide qui s'accompagne obligatoirement d'une production accrue d'eau métabolique : une rétention de cette eau est possible. Le catabolisme qui s'accélère, pour cause d'une infection nouvelle ou simplement parce que l'albumine est devenue trop basse pour assurer un apport suffisant en acides gras aux muscles, va conduire ceux-ci à s'autophager rapidement avec production de 750 mL d'eau pour chaque kilogramme de muscle perdu. On voit ainsi des patients admis en déshydratation et qui ne mangent plus depuis plusieurs jours développer en une semaine des œdèmes déclives et des râles qui répondent bien au furosémide, suggérant qu'une expansion nouvelle s'est produite sans qu'on puisse identifier de sources exogènes de liquide.

La restriction hydrique demeure la meilleure réponse à ces changements. Même si de nouvelles molécules inhibant les effets de l'ADH (famille des vaptans) sont disponibles [33,34], il est peu probable que leur utilisation soit justifiée en fin de vie.

Conclusions

La sécrétion accrue d'ADH et le SIADH sont des conditions très communes en fin de vie même si elles ne sont pas toujours identifiées.

Cela n'est d'ailleurs pas requis : on peut prendre pour acquis que tous les malades ont les conditions requises au développement d'une sécrétion accrue d'ADH et que les analyses de laboratoire qui confirmeraient le diagnostic ne changeraient pas vraiment le traitement. Il vaut mieux adopter une conduite préventive visant le maintien du confort et prévenant au mieux possible les complications d'une expansion volumique. Nous proposons donc les attitudes suivantes :

- assurer une hydratation buccale adéquate et des soins de bouche. Le besoin de boire suit souvent une hygiène buccale déficiente et la sensation de « soif » (fausse soif) disparaît avec l'hydratation des muqueuses [35] ;
- laisser boire selon la soif seulement. Laisser le malade demander de l'eau. La soif peut être inappropriée (hypotension sévère) mais c'est plus rare. L'utilisation de glaçons (*popsicles* en Amérique) peut être très satisfaisante sans apporter un excès de liquide ;

- ne jamais imposer d'apport liquidien ou calorique : proposer toujours ;
- pas de soluté intraveineux. Cesser les solutés intraveineux dès que le malade se détériore et entre en soins de fin de vie. Ne jamais laisser une perfusion pour hydrater : cette pratique est appropriée pour une personne normale, avec une fonction rénale adéquate et avec une charge osmolaire significative à excréter. Elle n'est pas justifiée et menace le confort chez une personne en fin de vie qui ne mange plus ;
- cesser la nutrition par gavage continu en fin de vie. Adopter une stratégie qui suit la faim du malade ou qui apporte des calories en discontinu : deux boîtes de 500 mL par jour de suppléments caloriques par exemple et sur demande du malade seulement ;
- comprendre que la présence d'œdèmes constitue une réserve d'eau. Cela implique que le malade a déjà une expansion de volume et que l'apport additionnel de liquide va exagérer le phénomène. La famille peut comprendre cette logique et accepter qu'on limite les apports liquidiens pour ne pas exagérer le problème ;
- expliquer à la famille comment la physiologie normale change en de fin de vie et l'assurer que l'on respectera les demandes du malade reliées à son confort.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Annexe 1. Quelques médicaments utilisés en fin de vie qui stimulent la sécrétion d'ADH.

Medication used in palliative care that stimulates ADH secretion.

Antidépresseurs

- Amitryptilline [36]
- Venlafaxine [22]
- Citalopram [36,37]
- Fluoxetine [38]
- Paroxetine [39,40]
- Inhibiteurs de la recaptation de la sérotonine [41,42]

Opiacés

- Tramadol [43,44]
- Fentanyl [45]
- Morphine [46-49]

Antidélirium

- Rispéridone [50]

Anticonvulsivants

- Carbamazépine [51-53]
- Valproate [27]

Antinéoplasiques

- Cisplatine et alcaloïdes [54]
- Cyclophosphamide [55,56]
- Vinorelbine [57]

Références

- [1] Gardner LB, Preston RA. University of Miami division of clinical pharmacology therapeutic rounds: the water-intolerant patient and perioperative hyponatremia. *Am J Ther* 2000;7:23-30.
- [2] Bissram M, et al. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. *Intern Med J* 2007;37:149-55.
- [3] Liamis G, et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Investig Med* 2007;55:36-44.
- [4] Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056-62.
- [5] Fenske W, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2991-7.
- [6] Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1175-84.
- [7] Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1495-9.
- [8] Neville KA, et al. High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005;116:1401-7.
- [9] Larina IM. Vertical and horizontal posture during suited immersion: similarity and differences according to some body functions. *J Gravit Physiol* 2000;7:P185-6.
- [10] Otto B, et al. Mu-opiate receptor agonists - a new pharmacological approach to prevent motion sickness? *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:27-30.
- [11] de Los Rios CC, et al. Abdominal pain and inadequate antidiuretic hormone secretion in a patient diagnosed with acute intermittent porphyria. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:247-8.
- [12] Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:1341-7.
- [13] Yoshida Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amyotrophic lateral sclerosis in respiratory failure. *Respirology* 1999;4:185-7.
- [14] Coyle S, et al. Early diagnosis of ectopic arginine vasopressin secretion. *Clin Chem* 1993;39:152-4.
- [15] Smitz S, et al. Identification of vasopressin-like peptides in the plasma of a patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and an oat cell carcinoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:567-74.
- [16] Griva M, Kubanek J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-differentiated small cell lung cancer. *Vnitř Lek* 2002;48:993-5.
- [17] Gschwantler M, Weiss W. Hyponatremic coma as the first symptom of a small cell bronchial carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:261-4.
- [18] Wall BM, et al. Chronic hyponatremia due to resetting of the osmostat in a patient with gastric carcinoma. *Am J Med* 1992;93:223-8.
- [19] Alfa-Wali M, Clark GW, Bowrey DJ. A case of gastric carcinoma and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Surgeon* 2007;5:58-9.
- [20] Sean H, Nishida K, Tokeshi J. A rare case of a pancreatic tumor in association with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Hawaii Med J* 2007;66:158-60.
- [21] Lo Scocco G, Di Lernia V, Bisighini G. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a patient affected by metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1998;8:367-9.
- [22] Ranieri P, et al. Venlafaxine-induced reset osmostat syndrome: case of a 79-year-old depressed woman. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:75-8.
- [23] Yokoyama Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel admi-

419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485

- 486 nistration in a patient with recurrent ovarian cancer. *Eur J*
487 *Gynaecol Oncol* 2005;26:531-2.
- 488 [24] Yoo M, Bediako EO, Akca O. Syndrome of inappropriate anti-
489 diuretic hormone (SIADH) secretion caused by squamous cell
490 carcinoma of the nasopharynx: case report. *Clin Exp Otorhino-*
491 *laryngol* 2008;1:110-2.
- 492 [25] Danielides V, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic
493 hormone secretion due to recurrent oral cancer. *B-ENT*
494 2005;1:151-3.
- 495 [26] Schmitt R, et al. Hypo-osmolar hyponatremia as the chief
496 symptom in hypothyroidism. *Med Klin (Munich)* 2002;97:
497 484-7.
- 498 [27] Beers E, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
499 secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic
500 acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-
501 case analysis of vigibase. *Drug Saf* 2010;33:47-55.
- 502 [28] Mizuno O. Increased plasma antidiuretic hormone in the pre-
503 sence of hyponatremia in primary hypothyroidism. *Nippon*
504 *Naibunpi Gakkai Zasshi* 1993;69:1069-75.
- 505 [29] Park CW, et al. Thyroxine treatment induces upregulation of
506 renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effec-
507 tive plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1799-806.
- 508 [30] Caron C, et al. Hypothyroid hyponatremia: dilution defect
509 non-correctable with demeclocycline. *Can Med Assoc J*
510 1980;123:1019-21.
- 511 [31] Smith D, et al. Downward resetting of the osmotic threshold
512 for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab*
513 2004;287:E1019-23.
- 514 [32] Custaud MA, et al. Regulation of blood volume during weight-
515 lessness simulation of long duration. *Can J Physiol Pharmacol*
516 2005;83:1147-53.
- 517 [33] Soupart A, et al. Successful long-term treatment of hypo-
518 natremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
519 secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active non-
520 peptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc*
521 *Nephrol* 2006;1:1154-60.
- 522 [34] Wong F, et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985)
523 improves serum sodium concentration in patients with hypo-
524 natremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.
525 *Hepatology* 2003;37:182-91.
- 526 [35] Brunner FP. Pathophysiology of dehydration. *Schweiz Rundsch*
527 *Med Prax* 1993;82:784-7.
- 528 [36] Miehle K, Paschke R, Koch CA. Citalopram therapy as a risk
529 factor for symptomatic hyponatremia caused by the syndrome
530 of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): a
531 case report. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:181-2.
- 532 [37] Bez Y, et al. Citalopram-induced SIADH in a hypertensive
533 patient on salt restricted diet. *J Psychopharmacol*
534 2007;21:665-7.
- 535 [38] Burke D, Fankner S. Fluoxetine and the syndrome of inappro-
536 priate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Aust N Z J*
537 *Psychiatry* 1996;30:295-8.
- [39] Ota H, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in an elderly
538 man due to the syndrome of inappropriate secretion of anti-
539 diuretic hormone. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2008;45:90-4.
- [40] Kubota T, Miyata A. Syndrome of inappropriate secretion of
540 antidiuretic hormone associated with paroxetine. *J Anesth*
541 2006;20:126-8.
- [41] Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective sero-
542 tonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to
543 the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)
544 secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:12-5.
- [42] Woo MH, Smythe MA. Association of SIADH with selective sero-
545 tonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997;31:108-10.
- [43] Le Berre JP, et al. Hyponatremia due to tramadol. *Rev Med*
546 *Interne* 2007;28:888-9.
- [44] Udy A, et al. Tramadol-induced hyponatraemia following
547 unicompartamental knee replacement surgery. *Anaesthesia*
548 2005;60:814-6.
- [45] Kokko H, Hall PD, Afrin LB. Fentanyl-associated syndrome of
549 inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pharmacother-
550 apy* 2002;22:1188-92.
- [46] Korinek AM, et al. Effect of postoperative extradural morphine
551 on ADH secretion. *Br J Anaesth* 1985;57:407-11.
- [47] Bozkurt P, et al. Effects of systemic and epidural morphine
552 on antidiuretic hormone levels in children. *Paediatr Anaesth*
553 2003;13:508-14.
- [48] Beukhof CM, et al. Novel risk factors for hospital-acquired
554 hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol*
555 *(Oxf)* 2007;66:367-72.
- [49] Van Vugt DA, Meites J. Influence of endogenous opiates on
556 anterior pituitary function. *Fed Proc* 1980;39:2533-8.
- [50] Whitten JR, Ruehler VL. Risperidone and hyponatremia: a case
557 report. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:181-3.
- [51] Kamiyama T, et al. Carbamazepine-induced hyponatremia in
558 a patient with partial central diabetes insipidus. *Nephron*
559 1993;64:142-5.
- [52] Appleby L. Rapid development of hyponatraemia during low-
560 dose carbamazepine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
561 1984;47:1138.
- [53] Krysiak R, Okopien B. Carbamazepine-induced hyponatremia.
562 *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:73-5.
- [54] Fukabori T, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic
563 hormone secretion following cisplatin and vindesine adminis-
564 tration in a patient with squamous cell carcinoma of the
565 lung. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:1213-6.
- [55] Alilou M, et al. Severe hyponatraemia secondary to cure of
566 cyclophosphamide (about three cases). *Ann Fr Anesth Reanim*
567 2009;28:103-4.
- [56] Jayachandran NV, et al. Cyclophosphamide-associated
568 complications: we need to be aware of SIADH and central
569 pontine myelinolysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:89-90.
- [57] Kuroda H, et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-
570 diuretic hormone after chemotherapy with vinorelbine. *Cancer*
571 *Chemother Pharmacol* 2008;62:331-3.