

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) induit par le valproate de sodium

E. BÈVE (1), E. BECK (2), E. PINTO (3), M. ANSSEAU (4)

RÉSUMÉ : La survenue d'un syndrome de Sécrétion Inappropriée de l'ADH (SIADH) sous valproate de sodium a été jusqu'à présent très peu décrite dans la littérature. Nous présentons le cas d'un patient de 46 ans, admis aux urgences pour un état confusionnel et d'agitation aiguë. L'exploration a mis en évidence une hyponatrémie sévère induite par le valproate de sodium, prescrit dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I. Cet article a pour but de souligner l'importance d'émettre un diagnostic différentiel aussi bien somatique que psychiatrique dans les cas de confusion et d'agitation.

MOTS-CLÉS : Valproate de sodium - SIADH - Trouble bipolaire - Hyponatrémie - Psychotropes

INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION
INDUCED BY SODIUM VALPROATE

SUMMARY : The occurrence of a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with sodium valproate has been rarely described in the literature. We present a 46-year-old patient, admitted to the Emergency Room for confusion and acute agitation. The exploration showed a severe hyponatraemia induced by sodium valproate, prescribed for a type I bipolar disorder. This article addresses both somatic and psychiatric issues in the differential diagnosis of confusion and agitation.

KEYWORDS : Sodium valproate - SIADH - Bipolar disorder - Hyponatraemia - Psychotropes

INTRODUCTION

Le valproate de sodium est un anti-convulsivant dont l'efficacité est reconnue dans le traitement des troubles de l'humeur (1). Ses propriétés thymorégulatrices lui confèrent une place stratégique dans la prise en charge du trouble bipolaire. Ses effets secondaires sont bien décrits, mais certains restent encore peu documentés, comme le syndrome de Sécrétion Inappropriée de l'ADH (SIADH) faisant l'objet de cet article.

PRÉSENTATION DU CAS

Un patient âgé de 46 ans est admis aux urgences du CHU de Liège pour un état de confusion et d'agitation, apparu de manière subaiguë. Il présente, à son admission, une légère désinhibition avec exaltation, une désorganisation, mais pas de logorrhée, pas d'insomnie rapportée ou de thème délirant franc. Dans les jours qui ont précédé son admission, la famille rapporte une asthénie inexplicée, des nausées, des vomissements, une inappétence, et des troubles du comportement qui ne l'ont cependant pas d'emblée inquiétée.

Le patient souffrant d'un trouble bipolaire de type I connu, une phase maniaque est tout d'abord suspectée. Il reçoit, dès lors, une ampoule de déhydrobenzépéridol (DHBP®) et d'halopéridol (Haldol®), comme habituellement dans la prise en charge aiguë d'un épisode maniaque.

Parmi ses antécédents médicaux, on note un asthme bronchique traité par budésonide et formotérol (Symbicort®), une hypertension artérielle traitée et corrigée par une association d'un antagoniste de l'angiotensine et d'un diurétique (irbésartan et hydrochlorothiazide ou Co-Aprovel® 300/12,5 mg, un comprimé par jour), et un tabagisme actif à raison d'une dizaine de cigarettes par jour.

Parmi ses antécédents psychiatriques, on relève de multiples épisodes dépressifs majeurs pour lesquels il est régulièrement suivi par un psychiatre, et traité par venlafaxine (Efexor-Exel® 75 mg), une alcoolodépendance avec une abstinence depuis 6 mois, et un épisode maniaque avéré 6 semaines auparavant, ayant conduit au diagnostic de trouble bipolaire et à son traitement par valproate de sodium (Depakine Chrono® 500 mg, 2 comprimés par jour).

Une fois le patient plus calme et collaborant, l'examen clinique se révèle sans particularité (pression artérielle normale, pas d'œdème des membres inférieurs, propédeutique cardio-pulmonaire et abdominale normale).

Cependant, les examens complémentaires mettent en évidence, à la biologie, une hyponatrémie isovolémique (Na à 126 mmol/L), une kaliémie à la limite inférieure de la normale (3,1 mmol/L), une hypoosmolarité plasmatique (264 mosm/kg). La chimie urinaire montre une osmolarité urinaire dans les limites supérieures de la normale (654 mosm/kg) et une hypernatrurie relative par rapport à la natrémie basse à 41,1 mmol/L.

Dans ce contexte, le patient est transféré dans un service de Médecine interne. Etant donné la chronologie entre l'instauration du traitement

(1) Assistante, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Professeur ordinaire, Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU de Liège.

2) Etudiant, Université de Liège.

par valproate de sodium et l'apparition des symptômes, l'hypothèse retenue a été une hyponatrémie d'origine iatrogène. De plus, la triade biologique hyponatrémie de dilution, hypernatrurie et isovolémie, oriente vers le diagnostic de SIADH. Le traitement a donc consisté en une restriction hydrique à 1 L/24h, parallèlement à un arrêt du valproate de sodium. En 72 heures, la conscience et l'état mental sont recouverts, avec, dans le même temps, une normalisation de l'équilibre hydroélectrolytique. Cependant, dans cet intervalle, l'administration de déhydrobenzépéridol et halopéridol, concomitamment à la prise en charge globale de l'agitation, a été nécessaire.

Le patient est alors transféré vers le service de Psychiatrie pour mise au point thérapeutique. La symptomatologie à l'admission révèle un patient calme, cohérent, orienté et collaborant, une absence de symptômes de la lignée psychotique ou de trouble de l'humeur caractérisé.

L'amélioration clinique et mentale du patient, l'absence de symptômes évoquant une pathologie psychiatrique après rééquilibration hydroélectrolytique, et l'absence de récurrence symptomatique permettent de conclure que ce cas de confusion et agitation est d'origine somatique, en dépit de l'hypothèse initiale d'épisode maniaque. Dans ce contexte, la prise en charge dans notre service s'est limitée à l'adaptation du traitement du patient. Le choix s'est porté sur l'instauration du lithium (Maniprex®) à visée thymorégulatrice dans le cadre de son trouble bipolaire de type I. Après adaptation des doses et contrôles biologiques, le patient a été autorisé à quitter le service. Il est régulièrement suivi en consultation, et reste euthymique avec son nouveau traitement.

DISCUSSION

L'hormone antidiurétique (ou Anti-Diuretic Hormone, ADH) est physiologiquement synthétisée par les neurones supra-optiques et par les noyaux para-ventriculaires de l'hypothalamus. Elle est libérée par la glande hypophyse postérieure, en réponse à une baisse de la pression artérielle et à l'hypovolémie, afin de stimuler la rétention hydrique par les reins.

Le SIADH a été décrit pour la première fois en 1967 par Barter et Schwartz (2). Ce syndrome est caractérisé par une sécrétion inappropriée d'ADH. Il en résulte une hyponatrémie de dilution et une excrétion urinaire accrue de sodium, induite par le peptide natriurétique auriculaire, en réponse à la rétention hydrique. Ces deux paramètres sont à l'origine des caractéristiques biologiques du SIADH et de la triade pathogno-

monique : hyponatrémie ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$), hypoosmolarité sanguine ($< 280 \text{ mosm/kg}$) et hyperosmolarité urinaire ($> 100 \text{ mosm/kg}$) (3-6). A noter que l'anormalité des taux d'ADH plasmatiques ne sont pas indispensables au diagnostic (4, 5).

Cliniquement, la symptomatologie est dominée par les conséquences de l'hyponatrémie. Lorsque celle-ci est inférieure à 125 mmol/L , le tableau comprend apathie, asthénie, inappétence, nausées, vomissements, prise de poids (sans œdème des membres inférieurs), céphalées et confusion. Le syndrome confusionnel qui peut s'installer est une urgence thérapeutique, caractérisée par une altération de la vigilance, une obnubilation, une désorientation temporo-spatiale, et un trouble de la perception et de l'idéation. Il peut être accompagné d'une altération des perceptions sensorielles (hallucinations et illusions), auxquelles le patient adhère avec un retentissement comportemental (agressivité, par exemple) et une anxiété désordonnée (7). Lorsque la natrémie est inférieure à 120 mmol/L , il existe un risque important de crises convulsives, de paralysie ou de coma, pouvant mener au décès du patient (4, 6).

Les étiologies de SIADH sont diverses. La sécrétion hypothalamique inappropriée d'ADH dans le cadre de tumeurs (hypophysaires ou médiastinales) est souvent rapportée. Un syndrome paranéoplasique (syndrome de Schwartz-Barter associé au cancer bronchique) doit également être envisagé, au même titre qu'une origine iatrogène.

Dans le cas présent, l'hypothèse étiologique s'est orientée vers le valproate de sodium, prescrit à visée thymorégulatrice dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I. Cette hypothèse a été confirmée par la disparition de la symptomatologie après arrêt du traitement. Le trouble bipolaire est une affection psychiatrique sérieuse, récidivante et chronique, qui touche 2 à 6 % de la population adulte. Il correspond à un dérèglement de l'humeur souvent accompagné de comportements à risque, d'impulsivité et de problèmes interpersonnels importants. Ce trouble est caractérisé par la présence d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques, en alternance avec des épisodes dépressifs. La difficulté de repérer dans les antécédents du patient une phase maniaque ou hypomaniaque explique pourquoi il est si difficile d'en poser le diagnostic (latence moyenne de 10 ans entre le début des troubles et le diagnostic). En outre, le trouble bipolaire est rarement une affection isolée, la comorbidité étant plutôt la règle,

notamment avec les troubles anxieux et l'abus de substances (8).

Lors d'études réalisées chez des patients sous psychotropes, des hypothèses ont également été émises suggérant l'implication des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques dans la physiopathologie du SIADH (6, 9). Les neurones synthétisant l'ADH au niveau hypothalamique sont, en effet, richement innervés par des faisceaux noradrénergiques, émergeant du tronc cérébral. Ceux-ci stimulent la libération d'ADH via les récepteurs alpha-1 adrénergiques (10), qui sont, semble-t-il, les régulateurs les plus importants de la sécrétion d'ADH. En revanche, la stimulation des récepteurs alpha-2 et bêta-adrénergiques hypothalamiques participerait plutôt à l'inhibition de la sécrétion d'ADH (10,11). Enfin, la sérotonine et ses récepteurs 5HT-2 et 5HT-1C, au niveau des noyaux du raphé dorsal, stimulent probablement eux aussi la sécrétion d'ADH. Cependant, on ne connaît pas encore à quel degré les anti-dépresseurs, qu'ils inhibent sélectivement la recapture de la sérotonine (SSRI) ou celle de sérotonine et de noradrénaline (SNRI), influencent ce système (6, 12). Aussi, peut-on s'interroger sur l'implication éventuelle de la venlafaxine sur l'apparition du SIADH dans le cas présent (13). Enfin, l'implication du système dopaminergique a également été suggérée. La dopamine semble avoir un rôle à la fois stimulant et inhibant sur la sécrétion d'ADH, d'après les résultats des études animales (6). Cependant, malgré ces résultats contradictoires, la clinique plaide pour un effet facilitateur des anti-psychotiques anti-dopaminergiques sur la sécrétion d'ADH (6).

Les cas de SIADH induits par valproate de sodium sont rares. A notre connaissance, seuls quatre cas ont été précédemment décrits dans la littérature internationale (9, 14). Bien que l'on ne sache pas encore tout de ses mécanismes d'action, l'acide valproïque (désormais utilisé en première intention en monothérapie ou en association dans le trouble bipolaire) semble inhiber les canaux sodiques et calciques, et augmenter l'action inhibitrice du GABA tout en inhibant l'action excitatrice du glutamate (1). Tous deux sont des neurotransmetteurs chimiques d'action rapide, induisant une variation de flux ionique qui modifie en quelques secondes l'excitabilité neuronale. Le GABA est synthétisé à partir du glutamate grâce à l'enzyme glutamate décarboxylase. Les récepteurs du GABA jouent un rôle dans une très large gamme de fonctions du système nerveux central, comme les crises épileptiques, les effets antiépileptiques des anticonvulsivants, les effets comportementaux

de l'alcool, ainsi que les effets bien connus des benzodiazépines : anxiolytique, sédatif-hypnotique et myorelaxant (1). Le neurone GABAergique est doté d'un transporteur présynaptique semblable à celui de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine. Il a aussi été mis en évidence, chez certains patients traités par valproate de sodium, une atrophie hippocampique bilatérale, dont les lésions seraient potentiellement associées à la sécrétion inappropriée d'ADH, sans que la question ne soit définitivement tranchée (9). Compte tenu de la similitude entre les transporteurs présynaptiques GABAergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques, nous pouvons envisager l'implication du système GABAergique dans la physiopathologie du SIADH.

Un rapport dose-dépendant entre l'intensité du SIADH et la posologie prescrite de valproate de sodium a été décrit (15). Un test de surcharge hydrique, réalisé chez un patient présentant un SIADH sous valproate de sodium à différents dosages (2.000 mg, 1.500 mg, et 1.000 mg/j), a confirmé la corrélation entre la dose de valproate de sodium et le degré d'hyponatrémie (15). Par ailleurs, la prise de diurétiques a été documentée comme facteur de risque de SIADH iatrogène. Le valproate de sodium inhibe l'hydroxylation de certains médicaments pris en association, ralentissant leur clairance hépatique et aboutissant à leur accumulation plasmatique (16). De ce fait, la prise concomitante de diurétiques (12,5 mg d'hydrochlorothiazide par jour) et de valproate de sodium chez notre patient semble valider cette hypothèse.

La première étape de la prise en charge du SIADH est une restriction hydrique entre 750 ml et 1 L/24h (4, 6,17). En cas d'hyponatrémie sévère, on peut également perfuser du NaCl 0,9%; il convient cependant de veiller à ne pas corriger trop vite la natrémie, au risque de provoquer une myélinolyse centropontine, caractérisée par des symptômes neurologiques tels qu'une tétraparésie, des troubles de la conscience ou des crises convulsives (4, 6, 17). Il est primordial de rechercher l'étiologie du SIADH pour définir la stratégie thérapeutique (4). Dans le cas présent, l'arrêt du valproate de sodium (introduit quelques semaines auparavant) a été préconisé, compte tenu de la forte suspicion de SIADH iatrogène. Le traitement du patient consistait également en la prise d'un inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline (SNRI) depuis plusieurs années (venlafaxine 75 mg). Ce psychotrope étant connu comme susceptible d'induire un SIADH surtout dans les premières semaines de traitement (3), il n'a pas été mis en

cause dans l'apparition de la symptomatologie, très tardive par rapport à l'initiation de ce traitement. De nombreux autres antiépileptiques, tels que la carbamazépine (6), SSRI, comme la paroxétine (18), la fluoxétine (12, 19), et le citalopram (20), ou SNRI comme la venlafaxine (13) peuvent induire un SIADH. La surveillance de la natrémie durant les premières semaines de traitement est donc de mise.

CONCLUSION

Cet article a pour but de sensibiliser les médecins sur l'importance de rester vigilant vis-à-vis d'un éventuel trouble métabolique ou hydro-électrolytique sous-tendant une confusion et une agitation chez un patient présentant un trouble psychiatrique (trouble bipolaire de type I dans le cas présent).

Le mécanisme du SIADH induit par valproate de sodium est peu décrit et mal connu. L'hyponatrémie provoque des symptômes peu spécifiques pouvant mimer une pathologie psychiatrique. Dès lors, tout changement de comportement chez un patient traité par valproate de sodium doit motiver une analyse biologique avec dosage de la natrémie plasmatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stahl SM.— Psychopharmacologie essentielle. éd Flammarion, 2002.
2. Barter FC, Schwartz WB.— The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, 1967, **42**, 790-806.
3. Meynaar IA, Peeters AJ, Mulder AH, et al.— Syndrome of inappropriate ADH secretion attributed to the serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine and paroxétine. *Neth J Med*, 1997, **50**, 243-245.
4. Burger HG, Loriaux DL, Marshall JC.— *Endocrinology*. 4th edition, éd WB Saunders Company, 2001.
5. Thielen V, Legros JJ.— Comment j'explore ... une hyponatrémie. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 534-536.
6. Spigset O, Hedenmalm K.— Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf*, 1995, **12**, 209-225.
7. Hardy-Bayle MC.— *Psychiatrie*. InterMed, Doin, 2000.
8. Pitchot W, Paquay C, Anseau M.— Les antidépresseurs dans la dépression bipolaire : attention aux risques. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 391-395.
9. Miyaoka T, Seno H, Itoga M, et al.— Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Int Clin Psych*, 2001, **16**, 59-61.
10. Leibowitch SF, Eidelman D, Suh JS, et al.— Mapping study of noradrenergic stimulation of vasopressin release. *Exp Neurol*, 1990, **110**, 298-305.
11. Leibowitch SF, Jhanwar-Uniyal M, Dvorkin B, et al.— Distribution of alpha-adrenergic, beta-adrenergic and dopaminergic receptors in discrete hypothalamic areas of rat. *Brain Res*, 1982, **233**, 97-114.
12. Rottmann CN.— SSRIs and the syndrome of inappropriate of antidiuretic hormone secretion. *Am J Nursing*, 2007, **107**, 51-59.
13. Masood GR, Karki SD, Patterson WR.— Hyponatremia with venlafaxine. *Ann Pharmacother*, 1998, **32**, 49-51.
14. Ikeda K, Moriyasu H, Yasaka M, et al.— Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) : a case-report. *Rinsho Shinkeigaku*, 1994, **34**, 911-913.
15. Branten AJ, Wetzels JF, Weber AM, et al.— Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol*, 1998, **43**, 265-267.
16. Corda C, Beuriat B, Sgro C, et al.— Hyponatrémie sous valproate de sodium : rechercher une interaction médicamenteuse. *Thérapie*, 1990, **46**, 169-171.
17. Thielen V, Legros JJ.— Comment je traite ... une hyponatrémie. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 537-540.
18. Bigaillon C, El Jahiri Y, Garcia C, et al.— Inappropriate ADH secretion-induced hyponatremia and associated with paroxetine use. *Rev Méd Int*, 2007, **28**, 642-644.
19. Twardowschy CA, Bertolucci CB, et al.— Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine : case-report. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2006, **64**, 142-145.
20. Bourgeois JA, Babine SE, Bahadur N.— A case of SIADH and hyponatremia associated with citalopram. *Psychosomatics*, 2002, **43**, 241-242.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Bève, Hôpital de Jour «La clé», Boulevard de la Constitution, 153 - 4020 Liège, Belgique.