



# Perte de sel d'origine cérébrale versus sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique



Rev Med Suisse 2009; 5: 2281-4

**T. Deslarzes**  
**P. Turini**  
**R. Friolet**  
**P. Meier**

Drs Tristan Deslarzes, Pierre Turini et Raymond Friolet  
Service des soins intensifs  
Département de médecine intensive  
Dr Pascal Meier  
Division de néphrologie  
Département de médecine  
Centre hospitalier du centre du Valais (CHCVs)  
Hôpital de Sion  
Avenue Grand Champsec 80  
1951 Sion  
pascal.meier@rsv-gnw.ch

## Cerebral salt wasting syndrome versus SIADH

In the context of cerebral diseases the two main mechanisms responsible for non iatrogenic causes of hyponatremia are cerebral salt wasting syndrome (CSW) and inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Distinction between these two syndromes is difficult and is based on the assessment of the patient's volume status. In case of CSW, the volume status is low and the treatment is fluid and sodium replacement. In case of SIADH the volume status is normal or slightly expanded and the treatment is fluid restriction. To avoid centropontine myelinolysis, the speed of correction should not exceed 8 to 10 mmol/L over a 24-hour period. This article will describe practical tools to differentiate CSW from SIADH and therapeutic strategies useful in daily clinical practice.

Dans le contexte d'une pathologie cérébrale et en dehors de causes iatrogènes, les deux principales origines de l'hyponatrémie sont le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale ou *cerebral salt wasting syndrome* (CSW) et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La distinction entre les deux est difficile, et se base sur l'évaluation du volume plasmatique efficace (volémie) du patient. En cas de CSW, la volémie est basse et le traitement consiste en l'administration de solution iso-, voire hypertonique, alors qu'au cours du SIADH la volémie est normale ou légèrement augmentée et le traitement consiste en une restriction hydrique. Afin d'éviter la myélinolyse centropontique, la vitesse de correction ne devrait pas dépasser 8 à 10 mmol/24 heures. Cet article a pour but de faire le point sur ces deux syndromes.

## INTRODUCTION

Le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale ou *cerebral salt wasting syndrome* (CSW) est défini par la perte rénale de sodium dans le cadre d'une pathologie intracrânienne, conduisant à une hyponatrémie et à une diminution du volume plasmatique efficace.<sup>1</sup> Son existence est mise en doute par certains auteurs qui soulignent la difficulté de parvenir à une certitude diagnostique et de le différencier du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Ce dernier est défini par une hyponatrémie hypotonique de dilution accompagnée d'une hyperosmolarité urinaire et d'une natriurèse

persistante.<sup>2</sup> La différence principale entre ces deux syndromes est l'état du volume plasmatique efficace: diminué dans le CSW, normal ou augmenté dans le SIADH. Caractériser et prendre en charge ces deux syndromes ont fait l'objet de multiples revues mais demeurent, en pratique quotidienne, d'approche difficile si les éléments diagnostiques font défauts.<sup>3-5</sup> Le traitement est, quant à lui, plutôt basé sur une approche pratique, sans évidence basée sur les preuves.

Le cas d'une patiente hospitalisée en raison d'une méningite tuberculeuse associée à une hyponatrémie sévère nous rappelle qu'un traitement doit parfois être instauré avant d'obtenir un diagnostic définitif et qu'un doute peut persister même au-delà de l'hospitalisation.

Cet article a pour but de fournir quelques règles simples et utiles pour la pratique quotidienne afin de comprendre les différences existant entre le CSW et le SIADH et d'entreprendre un traitement adapté de l'hyponatrémie.

## PRÉSENTATION DE CAS

Une patiente de 64 ans est adressée aux urgences d'un premier hôpital en raison de troubles de l'état de conscience associés à des pics fébriles quotidiens à 39°C. Il est noté alors une hyponatrémie à 116 mmol/l. L'analyse de la ponction lombaire évoque une méningo-encéphalite et un traitement asso-



ciant l'aciclovir, la ceftriaxone et l'amoxicilline est débuté. L'évolution clinique et biologique n'étant pas favorable (coma), la patiente est transférée dans notre hôpital où elle est intubée et prise en charge en milieu de soins intensifs. Le **tableau 1** présente l'évolution de quelques paramètres biologiques au cours du séjour hospitalier. Finalement, le diagnostic retenu est celui d'une méningo-encéphalite tuberculeuse (PCR, culture du LCR). Un traitement *ad hoc* est débuté, sans amélioration de l'hyponatrémie dont le diagnostic différentiel est celui d'un CSW ou d'un SIADH (absence de signes d'insuffisances cardiaque ou rénale, absence de traitement diurétique ou d'insuffisance surrénalienne). En raison des troubles neurologiques et de l'importance de l'hyponatrémie, un traitement par perfusion de sel hypertonique (NaCl 3%) est débuté. L'état neurologique s'améliore progressivement et la natrémie se stabilise à 120 mmol/l après plusieurs phases d'hyponatrémie symptomatique (**tableau 1**). Le diagnostic de CSW a été finalement retenu malgré certains critères biologiques divergents.

## EPIDÉMIOLOGIE

S'il est en général admis que le concept du CSW a été introduit en 1950 par Peters et coll., la description du SIADH, en 1957, l'a été par Schwartz et coll.<sup>6,7</sup> La confirmation de l'existence du SIADH fut responsable, dans un premier temps, d'une sensible diminution du nombre de cas de CSW décrits, preuve de la difficulté, à l'époque déjà, de distinguer ces deux entités. Par la suite, et plus particulièrement ces trois dernières décennies, le CSW a été remis au goût du jour, grâce notamment à une prévalence de plus en plus élevée de cas au sein des services de neurochirurgie. En effet, même si une grande variété de pathologies du système nerveux central peut engendrer un CSW, la plupart des cas rapportés dans la littérature sont liés aux hémorragies sous-arachnoïdiennes.<sup>8,9</sup> Cependant, le pourcentage de cas où le CSW est responsable d'une hyponatrémie varie considérablement selon les études.<sup>10-12</sup> Alors que dans une étude observationnelle de 2001, Bracco et coll. ont recensé plus de CSW que de SIADH en milieu de soins intensifs, une étude espagnole conduite à partir de 129 patients dans une unité de neurologie a permis de diagnostiquer une hyponatrémie chez 14% des patients, dont seulement 10,5% étaient secondaires à un CSW.<sup>13,14</sup> Dans cette der-

**Tableau 1. Récapitulatif des valeurs biologiques de la patiente**

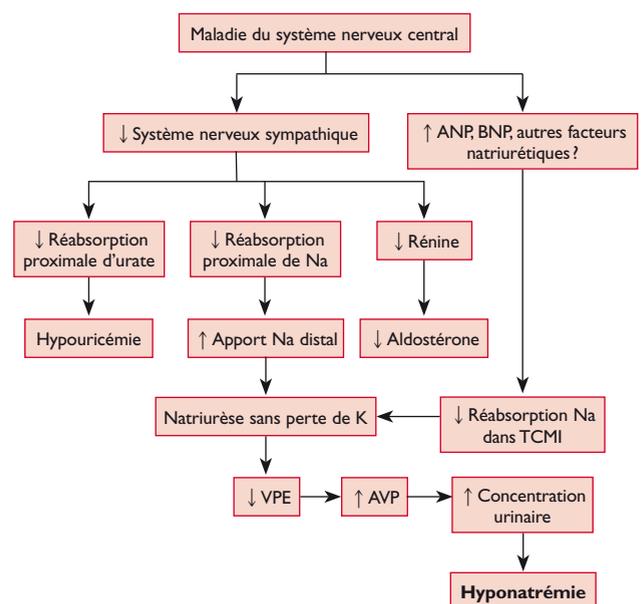
Valeurs sanguines	J0	J8	J50
Na (mmol/l)	116	121	129
K (mmol/l)	2,8	4,5	3,9
Créatinine (μmol/l)	39	41	37
Valeurs urinaires			
Na (mmol/l)	114	207	85
Osmolalité (mmol/kg)	-	771	382

nière étude, l'utilisation de diurétiques, la mauvaise gestion des troubles électrolytiques et le SIADH (78% des cas) en constituaient les causes principales.

## PATHOGÉNÈSE

La physiopathologie du CSW demeure aujourd'hui encore hypothétique. Les deux mécanismes habituellement retenus et responsables de la perte rénale de sodium sont, d'une part, l'activation inappropriée du système des peptides natriurétiques et, d'autre part, la diminution de la stimulation sympathique rénale (**figure 1**).<sup>15</sup> Bien que largement répandue, cette approche physiopathogénique ne fait pas l'unanimité.<sup>16</sup>

Le *brain natriuretic peptide* (BNP) et l'*atrial natriuretic peptide* (ANP) sont les peptides natriurétiques les plus étudiés et seraient responsables notamment d'une inhibition directe de la réabsorption sodée dans le tube collecteur médullaire, d'une diminution du taux circulant de l'aldostérone mais également d'une diminution de l'activité du système nerveux sympathique du tronc cérébral. Berendes et coll. ont comparé dix patients avec hémorragie sous-arachnoïdienne à un groupe contrôle comprenant des patients admis après résection d'une tumeur cérébrale.<sup>17</sup> La concentration du BNP était clairement corrélée à l'excrétion urinaire de sodium tandis que le taux d'ANP était comparable dans les deux groupes. D'autres travaux, comme celui de Narotam et coll., intégrant des cas de méningites tuberculeuses, présentent cependant des résultats contraires.<sup>18</sup> Le BNP jouerait néanmoins un rôle prépondérant parmi les peptides natriurétiques possiblement en cause (ANP, *C-type*



**Figure 1. Physiopathologie du syndrome de perte de sel d'origine cérébrale (CSW)**

ANP: atrial natriuretic peptide; AVP: arginine vasopressine; BNP: brain natriuretic peptide; K: potassium; Na: sodium; TCMI: tubule collecteur médullaire interne; VPE: volume plasmatique efficace.



natriuretic peptide). De plus, il persiste un doute concernant le mécanisme de l'augmentation du taux plasmatique de BNP ainsi que l'origine de cette augmentation, cardiaque, cérébrale ou mixte.<sup>2</sup>

Plus récemment, le premier modèle expérimental de CSW impliquant des rats après induction d'une hémorragie sous-arachnoïdienne a montré une augmentation de la diurèse et de la natriurèse par rapport au groupe témoin, sans modifications du taux de BNP.<sup>19</sup> Les auteurs suggèrent l'existence d'un autre peptide natriurétique responsable, le *dendroaspis natriuretic peptide* (DNP), déjà mentionné lors d'une étude pilote en 2004.<sup>3,4,20</sup> L'autre explication consiste en une hypoactivité du système nerveux sympathique rénal, entraînant une diminution de la réabsorption sodée par le tube contourné proximal ainsi qu'une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, aboutissant à une natriurèse anormalement élevée.

On constate que les mécanismes physiopathogéniques de l'hyponatrémie au cours du CWS sont complexes et font appel à de multiples facteurs, tels la pression artérielle systémique, la volémie, l'activité sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone entre autres.<sup>20</sup>

La physiopathologie du SIADH est, quant à elle, mieux comprise et repose sur la sécrétion excessive de l'hormone antidiurétique, entraînant une réabsorption rénale d'eau et donc une expansion du liquide extracellulaire. Une balance sodée rénale quasiment normale en dépit d'une hyponatrémie est caractéristique de ce syndrome.<sup>2</sup>

## CSW VERSUS SIADH

La démarche diagnostique du patient avec atteinte cérébrale et hyponatrémie est essentielle si l'on considère les risques encourus par un traitement inapproprié. Une fois exclues les étiologies médicamenteuses, congénitales, toxiques ou endocriniennes (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne), la différenciation entre le CSW et le SIADH reste délicate. Ces deux entités partagent en effet plusieurs critères biologiques sériques et urinaires. La principale différence réside dans une variable difficile à apprécier: le volume plasmatique efficace du patient. Le CSW est caractérisé par un volume plasmatique diminué avec signes de déshydratation alors que le SIADH est caractérisé par une euvolémie ou une légère hypervolémie (tableau 2).

Différents indicateurs de déplétion volémique ont été étudiés dans la littérature, sans qu'aucun marqueur ne soit reconnu comme référence. Dans les signes cliniques, on sait que l'hypotension orthostatique ne représente pas un bon marqueur en raison de l'abolition du réflexe des barorécepteurs au cours de l'alitement prolongé. De plus, les signes classiques de déshydratation sont souvent «observateurs-dépendants».<sup>21</sup> Même si une valeur de pression veineuse centrale basse suggère davantage un CSW, elle n'est pas mesurée de routine et reste un mauvais marqueur de la volémie. L'augmentation de l'hématocrite attendue dans le CSW est rarement rapportée dans les études.<sup>22</sup> Quant à l'augmentation de la concentration sérique de l'albumine et du bicarbonate, elle demeure peu spécifique chez un patient hospitalisé en milieu de soins intensifs. La concentration sérique d'acide urique demeure étonnam-

**Tableau 2. Diagnostic différentiel entre CSW et SIADH**

CSW: syndrome de perte de sel d'origine cérébrale; SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Variables	CSW	SIADH
Volume liquidien extracellulaire	↓	↑
Poids corporel	↓	↑
Balance liquidienne	Négative	Négative
Volume urinaire	↔ ou ↑	↔ ou ↓
Tachycardie	Présente	Absente
Hématocrite	↑	↔
Albumine	↑	↔
Bicarbonate sérique	↑	↔ ou ↓
Urée sérique	↑	↔ ou ↓
Acide urique sérique	↔ ou ↓	↓
Sodium urinaire	↑	↑
Balance sodique	Négative	Neutre ou +
Pression veineuse centrale	↓	↔ ou légèrement ↑
Pression artérielle pulmonaire occluse	↓	↔ ou légèrement ↑

ment basse dans les deux situations (CWS et SIADH) et donc peu utile.<sup>23</sup>

Le diagnostic du CSW est parfois basé sur la balance sodée négative. Selon certains auteurs, un déficit sodé de plus 2 mmol/kg impliquerait une contraction du volume plasmatique efficace, à condition toutefois que les mesures débutent dès le premier contact avec les soins médicaux.<sup>24</sup> Cependant, les patients avec un SIADH développent, eux aussi, une balance sodée négative.<sup>25</sup>

Il n'y a donc aucun signe qui, pris isolément, permette de poser un diagnostic certain. La meilleure approche reste celle de la recherche active de tout signe d'hypovolémie. Enfin, pour compliquer encore le tableau, les deux pathologies peuvent parfois se succéder chez un même patient.

## TRAITEMENT

La principale difficulté réside dans la bonne compréhension du phénomène justifiant un traitement adapté au risque d'aggraver la situation (aggravation de l'hyponatrémie et risque d'œdème cérébral). Les effets négatifs d'une restriction hydrique dans le cas d'un CSW ont été mis en évidence par Wijdicks et coll., tandis que la perfusion d'une solution hypo-osmolaire ne fait qu'aggraver l'hyponatrémie au cours du SIADH.<sup>26</sup>

Après analyse de l'osmolarité plasmatique, de la natriurèse et de l'osmolarité urinaire, le traitement d'une hyponatrémie asymptomatique consiste en une restriction hydrique s'il s'agit d'un SIADH et en une expansion volémique par solution isotonique s'il s'agit d'un CSW. En cas de symptômes ou de situation neurologique à risque (neuro-réanimation intensive) l'administration d'une solution hypertonique (NaCl 3% sur voie veineuse centrale) est l'approche thérapeutique la plus sûre, car elle permet une correction de l'hyponatrémie quelle que soit l'étiologie.



La vitesse de correction de l'hyponatrémie ne doit pas dépasser 8 à 10 mmol/l/24 heures. Toutefois, en cas de symptômes graves attribuables à l'hyponatrémie (coma, épilepsie), la correction peut être plus rapide jusqu'à amélioration de la symptomatologie, tant que l'on reste en dessous d'une valeur de 130 mmol/l.

En l'absence de symptômes et hors neuro-réanimation intensive, il est admis de laisser le tubule rénal corriger l'hyponatrémie si la natriurèse est adaptée au volume plasmatique efficace ainsi qu'au bilan sodé cumulatif.

D'autres thérapies ont été étudiées, comme des antagonistes de la vasopressine, des corticoïdes ou de l'urée, mais devraient en principe être protocolées et réservées aux hyponatrémies réfractaires à la thérapie habituelle.<sup>14,27,28</sup>

Rappelons enfin que la majorité des cas d'hyponatrémie asymptomatique dus à une de ces deux pathologies peuvent être corrigés sans utilisation de solution saline hypertonique et que le CSW se résout habituellement entre trois et quatre semaines.<sup>29</sup>

## CONCLUSION

En l'absence de critères reconnus permettant d'asseoir le diagnostic, le diagnostic différentiel entre CSW et SIADH doit être maintenu et analysé scrupuleusement. La distinction entre ces deux entités réside principalement dans l'évaluation précise de la volémie du patient, abaissée au

cours d'un CSW, normale ou légèrement augmentée en cas de SIADH. Les signes cliniques, les tests de laboratoire ainsi que le bilan sodé cumulatif permettent la plupart du temps d'orienter le diagnostic. En dehors des situations critiques (symptômes dus à l'hyponatrémie ou neuro-réanimation intensive), l'hyponatrémie du CSW se traite par l'administration de solution isotonique et celle du SIADH par la restriction hydrique. En cas de situations critiques, le traitement consiste en une correction de l'hyponatrémie par une solution sodée hypertonique (NaCl 3% par voie veineuse centrale). ■

## Implications pratiques

- Le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale ou *cerebral salt wasting syndrome* (CSW) doit faire partie intégrante du diagnostic différentiel de l'hyponatrémie hypo-osmolaire au cours de pathologies neurologiques et neurochirurgicales
- Le diagnostic de CSW est difficile à poser et est essentiellement basé sur l'évidence d'une contraction du volume plasmatique efficace
- La prise en charge de l'hyponatrémie est différente selon qu'il s'agisse d'un CSW ou d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et doit surtout s'adapter à l'état clinique du patient

## Bibliographie

- 1 \* Cerdà-Estève M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, et al. Cerebral salt wasting syndrome: Review. Eur J Intern Med 2008;19:249-54.
- 2 Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trends Endocrinol Metab 2003;14:182-6.
- 3 \* Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. Neurologist 2003;9:290-300.
- 4 Palmer BF. Hyponatremia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. Nephrol Dial Transplant 2000;15:262-8.
- 5 Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? J Am Soc Nephrol 2008;19:194-6.
- 6 Peters JP, Welt LG, Sims EAH. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians 1950;63:57-64.
- 7 Schwartz WB, Bennet 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.
- 8 \*\* Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:250-4.
- 9 Audibert G, Puybasset L, Bruder N, et al. Hémorragie sous-arachnoïdienne grave: natrémie et rein. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:742-5.
- 10 Ti LK, Kang SC, Cheong KF. Acute hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome in a patient with tuberculous meningitis. Anaesth Intensive Care 1998;26:420-3.
- 11 Brooks MJ, Gould TH. Cerebral salt wasting syndrome in meningoencephalitis: A case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:277.
- 12 Roca-Ribas F, Ninno JE, Gasperin A, Lucas M, Llubia C. Cerebral salt wasting syndrome as a postoperative complication after surgical resection of acoustic neuroma. Otol Neurotol 2002;23:992-5.
- 13 \* Bracco D, Favre JB, Ravussin P. Hyponatremia in neurological intensive care: Cerebral salt wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann Fr Anesth Reanim 2001;20:203-12.
- 14 Cerdà Esteve M, Fernández M, Flores J, et al. Trastornos del sodio en pacientes con patología neurológica. Endocrinol Nutr 2006;43:21-30.
- 15 Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trends Endocrinol Metab 2003;14:182-7.
- 16 Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, et al. Does cerebral salt wasting syndrome exist? Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:948-53.
- 17 Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patient with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 1997;349:245-9.
- 18 Narotam P, Kemp M, Buck R, et al. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: The probable role of atrial natriuretic peptide. Neurosurgery 1994;34:982-8.
- 19 \* Kojima J, Katayama Y, Moro N, et al. Cerebral salt wasting in subarachnoid haemorrhage rats: Model, mechanism, and tool. Life Sci 2005;76:2361-70.
- 20 Khurana VG, Wijdicks EF, Heublein DM, et al. A pilot study of dextrospis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Neurosurgery 2004;55:69-75.
- 21 Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt wasting syndrome. Nephron 1999;82:110-4.
- 22 Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery 1997;40:312-6.
- 23 \*\* Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt wasting syndrome: Does it exist? Nephron 1999;82:100-9.
- 24 \*\* Singh S, Bohn D, Carlotti AP, et al. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories, and challenges. Crit Care Med 2002;30:2575-9.
- 25 Mori T, Katayama T, Hirayama T. Improved efficiency of hypovolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1999;91:947-52.
- 26 \* Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? Ann Neurol 1985;17:137-40.
- 27 Reeder RF, Harbaugh RE. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. J Neurosurg 1989;70:201-6.
- 28 Johnson AL, Criddle LM. Pass the salt: Indications for and implications of using hypertonic saline. Crit Care Nurse 2004;24:36-8.
- 29 Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? J Am Soc Nephrol 2008;19:194-6.

\* à lire

\*\* à lire absolument