

Plan

I/ Définition.

II/ Rappels physiologiques.

III/ Signes cliniques.

IV/ Diagnostic.

V/ Diagnostic étiologique.

A. Diabète insipide central / neuro hypophysaire :(DIC)

1. Les formes familiales ou primaires

2. DIC acquis ou II^{aire}

B. Diabète insipide nephrogénique :(DIN).

1. Formes familiales.

2. Formes acquises.

C. Polydipsie I^{aire} , Potomanie ou DI dipsogène :(PP).

D. DI gestationnel.

VI/ Traitement.

- Références.

Le Diabète Insipide (DI)

I- Définition

C'est un syndrome polyuropolydipsique caractérisé par une polyurie (> 50 ml/kg/j) d'urine diluée chez l'adulte et > 2 l/m² chez l'enfant, hypotonique (< 300 mosmol/kg) dont l'étiologie est soit une sécrétion insuffisante d'hormone antidiurétique ADH (diabète insipide central), soit une réponse insuffisante de l'organe cible : le rein (diabète insipide néphrogénique).

II- Rappels physiologiques

L'hormone antidiurétique (ADH) également appelée AVP (arginine-vasopressine) joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hydro électrolytique.

Elle est produite dans l'hypothalamus et sécrétée dans le plasma par la neurohypophyse.

Dans les tubes collecteurs rénaux, l'ADH stimule la résorption d'eau libre en augmentant la perméabilité à l'eau des cellules épithéliales où elle se fixe sur son récepteur V2 qui, couplé à une protéine Gs, conduit à l'activation de la protéine kinase A via l'AMPc, cela provoque la synthèse d'aquaporine 2 (pore transmembranaire) ainsi que sa translocation à la membrane apical/urinaire..

Le stimulus principal de la sécrétion d'ADH est une augmentation de l'osmolarité plasmatique par le biais des osmo récepteurs hypothalamiques, le seuil de sensibilité de sécrétion est de 275-295 mOsm/kg H₂O. D'autres facteurs de régulations existent : volorécepteurs (volémie) et barorécepteurs (pression artérielle).

III- Signes cliniques

Cliniquement, la maladie se manifeste de manière brutale ou rapidement progressive, par une polyurie qui peut atteindre 8-10 l/j (voir plus). Ces urines sont pâles comme de l'eau, peu concentrées et ne contiennent aucun élément pathologique : ni sucre, ni albumine.

Accompagnant cette polyurie, il existe une polydipsie. Le patient boit sans cesse, beaucoup, la jour, la nuit et n'arrive jamais à éteindre sa soif. A part cela, le patient est en assez bon état général.

IV- Diagnostic

Il repose sur :

- La confirmation du syndrome polyuro polydipsique par la quantification des entrées et sorties de l'eau par 24 h.

- La confirmation du caractère hypotonique des urines par la mesure de la densité urinaire <1005

- Le calcul de l'osmolarité urinaire < 300 mosmol/kg d'eau souvent < 200 mOsm.

- La mesure de la clairance d'eau libre : positive traduisant une défaillance des mécanismes de concentration des urines : $Cl_{eau} = V^3 (1 - U_{osm}/P_{osm})$.

[V : volume urinaire ml/mn, U : osmolarité urinaire, P : osmolarité plasmatique].

- Prouver la carence en ADH :

Dosage de l'hormone antidiurétique plasmatique : examen de plus en plus sensible, à pratiquer lors d'un test de restriction hydrique ou lors d'une perfusion d'une solution salée. Il reste d'interprétation délicate.

Dosage de la copeptine plasmatique (C-terminal proAVP en réponse à une stimulation osmotique, avec une spécificité et une sensibilité supérieures.

Soit indirectement par les explorations dynamiques :

Le plus utilisé est le test de restriction hydrique (voir tableau) .

Test thérapeutique à l'AVP : 1-2 µg en SC ou en IV avec surveillance de la réponse clinique et celle de l'osmolarité urinaire.

V/ Diagnostic étiologique

A. Diabète insipide central / neuro hypophysaire :(DIC)

Il faut distinguer les formes primaires (1/3 des cas) et les étiologies secondaires (2/3 des cas).

1. Les formes familiales ou primaires : on distingue :

a. DIC par mutation du gène de l'AVP :

C'est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante, apparaît entre l'âge de 06 mois à 06 ans, et s'aggrave progressivement. Le DI est isolé, et il n'y a pas de déficit antéhypophysaire associé. C'est une mutation hétérozygote du gène précurseur de AVP codant la pré pro AVP /neurophysine 2. L'accumulation des précurseurs anormaux au niveau de la poste hypophyse protéolyse (-) se traduit par la persistance de l'hypersignal spontanée de la post hypophyse à l'IRM.

b. Syndrome de Wolfram :

C'est une affection neuro dégénérative rare à transmission autosomique récessive, associée à:

- Diabète insulino-dépendant dès l'enfance.
 - Atrophie optique bilatérale aboutissant souvent à une cécité.
 - Autres : surdité, malformations uro-génitales, troubles neuropsychiques, cardiopathies.
- Secondaire à des mutations : mutation du gène wfs1 (code pour la wolframine) et mutation du gène cisd2 plus rare. L'IRM : plusieurs anomalies dont l'agénésie de la post hypophyse.

2. DIC acquis ou II^{aire}

- **Traumatisme crânien** ou intervention neurochirurgicale.
- **Les causes tumorales** : Craniopharyngiome, adénomes hypothalamo hypophysaire, tumeurs à cellules granuleuses, les métastases (sein, rein, colon, bronches,...).
- **Maladies infiltratives** : sarcoïdose, tuberculose, syphilis...
- **Maladies vasculaires ischémiques** : scheidan, rupture d'anévrisme cérébrale, arachnoïdocèle (STV).
- **Maladie auto-immune** : hypophysite.

B. Diabète insipide nephrogénique :(DIN)

Il se caractérise par une diminution de la capacité de concentration des urines résultant d'une résistance rénale à l'action de l'ADH. On distingue :

1. Formes familiales :

L'apparition est néonatale II^{aire} à des mutations génétiques, on distingue :

- **Anomalie récessive liée au chr (x)**/mutation du gène du récepteur V2 de l'AVP. Le diagnostic est porté devant un enfant de sexe masculin présentant dès les 1ers jours de vie une déshydratation sévère, polyurie 1 – 20 l, Uosm < 100 mosm non modifiable par AVP, avec possibilité de séquelles : retard mental, retard de croissance, hydronéphrose.
- **Anomalie autosomique récessive par mutation du gène de l'aquaporine 2 (AQP₂ ch 12q13).**

2. Formes acquises :

- **Causes métaboliques** : hypercalcémie ; hypokaliémie.
- **Pathologies rénales** : néphropathie tubulo interstitielle chronique (I^{aire} et II^{aire}) amylose, sarcoïdose, post transplantation, syndrome de Fanconi, syndrome de Sjogren...
- **Causes toxiques** : Lithium, dopamine, ofloxacine, amphotéricine B.

C. Polydipsie I^{aire}, Potomanie ou DI dipsogène : (PP)

Il est en rapport avec des troubles organiques ou fonctionnels des centres de contrôle de la soif d'origine psychogène : prise compulsive des boissons, dans un contexte psycho affectif ou schizophrénie.

- Début progressif à l'occasion d'un traumatisme psychologique.
- La polydipsie prédomine le jour, avec choix des boissons.
- Le volume urinaire est variable.

Le diagnostic différentiel entre le DIC et PP est très difficile. Le test au Minirin permet parfois de les différencier :

DIC : diminution de la polyurie et de la polydipsie.

PP : diminution de la polyurie et persistance de la polydipsie avec des signes d'intoxications à l'eau.

D. DI gestationnel :

Il se manifeste au cours d'une grossesse et disparaît spontanément après 2 à 3 semaines du post-partum.

L'étiologie de cette entité clinique est la production placentaire d'une vasopressinase qui dégrade l'ADH et provoque de ce fait une carence relative en ADH.

VI. Traitement

Dépend de l'étiologie :

1- DIC : DDAVP = Desmopressine = Minirin® : possède une action antidiurétique prolongée. (Voir tableau).

2-Traitement du diabète insipide partiel : Le traitement de choix est le Minirin, mais on peut prescrire d'autres médicaments comme le Tégrétol à la dose de 200 à 600 mg/j et le chlorpropamide.

2- DIN : Il s'agit essentiellement d'une substitution en eau le moins minéralisé possible (eau de robinet de préférence) + régime pauvre en sodium et limité en osmoles.

- Les diurétiques thiazidiques : qui réalisent une contraction du volume extracellulaire et ramènent le moins de volume urinaire au niveau du tubule collecteur où l'anomalie d'absorption d'eau est présente.
- Les inhibiteurs des prostaglandines : pris pendant de courtes durées (quelques semaines) peuvent eux aussi diminuer la filtration glomérulaire.

L'hydrochlorothiazide (1 à 2 mg/kg/j) + indométacine (1,5 à 3 mg/kg/j) peuvent diminuer de 30 à 50% le débit urinaire.

3- PP : Nécessite une prise en charge spécialisée

Hormone antidiurétique

Desmopressine	Indications : diabète insipide par carence totale en ADH
Déamino-arginine vasopressine <i>Minirin spray</i>	10 µg par pulvérisation = 0,1 mL Traitement d'attaque : 1 pulvérisation 2 à 3 ×/j Traitement d'entretien : 1 pulvérisation 1 à 2 ×/j
<i>Minirin injectable</i>	Traitement d'urgence postopératoire Amp. de 1 mL = 4 µg 1 à 4 µg/j
<i>Minirin comprimés</i>	Comp. dosé à 0,1 ou 0,2 mg Traitement d'entretien : 0,1 à 0,2 mg × 3/j à adapter en fonction de la clinique et de la natrémie
Action : l'ADH est l'hormone antidiurétique naturelle. La desmopressine (DDAVP) est un analogue de synthèse de l'ADH arginine vasopressine dont l'effet hormonal est identique mais dont la durée est prolongée (10 à 12 heures). Indications : diabète insipide. Contre-indications : diagnostic de diabète insipide certain.	Précautions d'emploi : surveiller les signes cliniques de surdosage, la natrémie. Effets secondaires : - Surdosage : céphalées, nausées, vomissements. - Réactions allergiques : allergie nasale avec rhinorrhée, irritation. Interactions : aucune connue.

Epreuve de restriction hydrique

Indication : Diagnostic étiologique d'un syndrome polyuropolydipsique après avoir éliminé les autres causes évidentes (diabète sucré, hypercalcémie, hypokaliémie...) et ce, afin de distinguer un déficit de production (diabète insipide central) ou d'action (diabète insipide néphrogénique) de l'ADH (l'hormone antidiurétique)

Principe : Ce test permet d'évaluer les capacités de concentration des urines (augmentation de l'osmolarité urinaire et diminution de la diurèse) sous l'action de l'ADH

- Lors de la restriction hydrique :

- En cas de potomanie (prise de boisson importante initiale avec diurèse de compensation secondaire) les reins vont réussir à concentrer les urines.
- En cas de diabète insipide central ou néphrogénique: Il n'y aura pas de concentration des urines, une diurèse qui va se poursuivre avec un risque de déshydratation. La distinction entre les déficits de production ou le défaut d'action de l'ADH se fait en injectant de l'ADH recombinante (Minirin®) : En cas de déficit en ADH, le minirin® va permettre la concentration des urines, ce qui n'est pas le cas s'il s'agit d'un défaut de sensibilité à l'ADH (il n'y aura pas de concentration des urines).

Contre -indication: Natrémie \geq 150 mmol/l

Précautions

- Le patient doit être hospitalisé avec une surveillance stricte vu le risque de déshydratation
- Les prélèvements d'ADH (si on peut les réaliser) doivent être mis immédiatement dans de la glace et centrifugés.

Modalités

- Le patient est à jeun, les boissons sont arrêtées depuis minuit la veille en cas de syndrome polyuropolydipsique (SPP) modérée (moins de 3 mictions nocturnes) ou depuis 7 heures du matin en cas de SPP plus sévère (plus de 3 mictions nocturnes).
- Prélèvements sanguins avant le début de la restriction hydrique pour la mesure de l'osmolarité plasmatique + ADH si le dosage est disponible.
- Mesure chaque heure de la diurèse horaire, la densité, l'osmolarité et l'ionogramme urinaires jusqu'à la fin du test.
- Prélèvements sanguins de l'osmolarité, l'ionogramme, la créatinine à 7, 9, 11, 13, 15, 16 et 17 heures.
- La surveillance horaire de 7 à 17 heures : pouls, pression artérielle, poids
- Dosage sanguins de l'ADH à 7h et 15h (selon la fin de l'épreuve)
- Si le test est bien toléré (voir les critères d'arrêt plus bas), il est poursuivi jusqu'à 15 heures. A la fin de l'épreuve on réalise le test au Minirin® (voir infra).

Test au minirin®

Continuer la restriction hydrique.

A la fin du test, on effectue de nouveaux prélèvements sanguins pour mesurer l'osmolarité plasmatique et l'ADH, puis on injecte en sous-cutané ½ ampoule à 4µg de Desmopressine (minirin®) et on mesure ensuite le volume et l'osmolarité urinaire toutes les 30 minutes pendant 2 heures, toujours sous surveillance du pouls, de la TA et du poids.

Les critères d'arrêt de l'épreuve sont :

- Soit en cas de déshydratation (perte de poids supérieure à 3 – 5 % de la valeur basale), hypotension (pression artérielle systolique \leq 90 mmHg)
- Soit lorsque l'osmolarité urinaire se stabilise (n'augmentant pas de plus de 30 mosmol/kg pendant 2 heures consécutives).

Interprétation

1- Chez le sujet normal et en cas de potomanie:

- Il existe une bonne tolérance clinique
- Diminution de la diurèse $<$ 30 ml/h (0,5 ml/mn)

- Concentration des urines avec une augmentation de l'osmolarité urinaire > 600 mosmol/kg
- L'osmolarité plasmatique reste normale (< 300 mosmol/kg).

A noter qu'une potomanie ancienne et importante peut s'accompagner d'une absence de concentration des urines au premier test de restriction hydrique (une polyurie chronique diminue le pouvoir de concentration du rein et l'absorption chronique d'un volume important de boisson diminue la sécrétion d'ADH stimulée par l'osmolarité) d'où la nécessité de répéter le test après déconditionnement au préalable du patient en diminuant progressivement ses apports hydriques.

2- En cas de diabète insipide central ou nephrogénique:

- Apparition possible de déshydratation
- La diurèse reste élevée
- Persistance d'urines hypotoniques avec une osmolarité urinaire ≤ 600 mosmol/kg.
- L'effet de l'injection de Minirin permet de différencier le diabète insipide central par déficit en ADH (correction des anomalies : les urines se concentrent et l'osmolarité plasmatique se normalise) du diabète insipide néphrogénique (pas de correction des anomalies).

L'interprétation du test en cas de diabète insipide partiel est très difficile.

IX/ Bibliographie

- **Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (3ème édition 2015) UE8 Diabète insipide.**
- **Pr Gérard Raverot : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. CEEDMM 4^e édition 2019.**