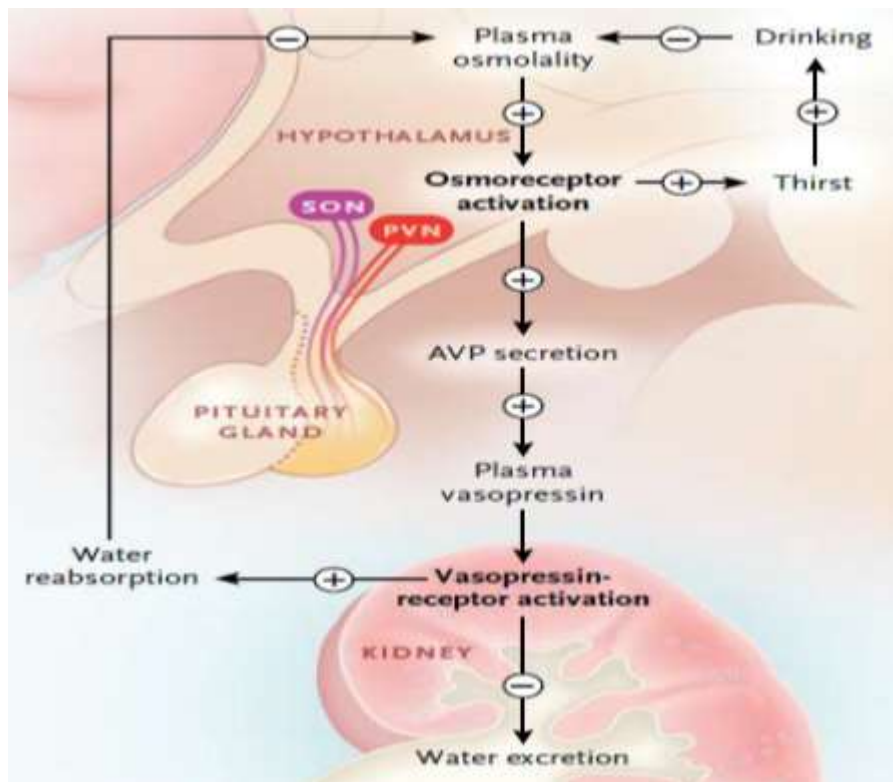


Diabète insipide

I. Rappel :

- ◆ Équilibre hydrique : axe hypothalamo–neurohypophyso–rénal
- ◆ L'eau : 70% de la composition corporelle
- ◆ Régulée par un mécanisme de **feed back** impliquant l'**hypothalamus**, la **post–hypophyse** et les **reins**.
- ◆ Cette régulation se fait selon les variations de l'**osmolalité** plasmatique :
 - Si l'osmolarité plasmatique >285 : sécrétion de l'ADH et réabsorption de l'eau
 - Si l'osmolarité continue à augmenter : stimulation de la soif

$$\text{Osmolalité (mOsm/kg d'eau)} = 2 \times (\text{natrémie (mmol/l)} + 13) + \text{glycémie (mmol/l)} = 285\text{--}295 \text{ mosmol/kg d'eau}$$



II. ADH : AVP, Vasopressine

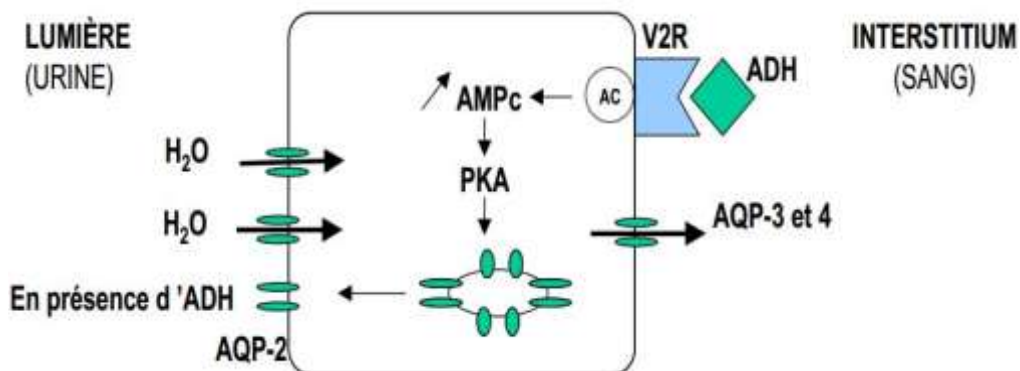
▶ Synthèse–stockage–sécrétion :

- L'ADH est un petit peptide de 9 acides aminés (nonapeptide) synthétisé par les cellules neuroendocrines de l'hypothalamus.
- Codé par le gène AVP–neurophysine II (AVP–NP II)
- Sécrétée sous forme de prohormone (pro–ADH) par les noyaux supra optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus.
- Pro–ADH est clivée en ADH, neurophysine et glycoprotéine C
- L'ADH est stockée dans des vésicules neurosécrétoires de la post–hypophyse.

- Sécrétion en cas de stimulation
- Les principaux stimuli de la sécrétion d'ADH sont :
 - ▶ L'osmolalité (osmorécepteurs hypothalamiques) : >285 mOsm/kg H_2O
 - ▶ L'hypovolémie : lorsqu'il y a plus de 10% de perte de volume et prime alors sur l'osmolalité.
 - ▶ Les nausées, les douleurs, les opiacés et le stress peuvent aussi stimuler la sécrétion de l'ADH

▶ **Mécanisme d'action de l'ADH :**

- L'ADH se lie sur le récepteur V2, situé dans la membrane basolatérale du tube collecteur et va permettre l'exocytose des aquaporines 2
- L' H_2O sera réabsorbée au niveau du tube collecteur via les aquaporines 2 et rejoindra l'espace interstitiel via les aquaporines 3 et 4 qui sont exprimées de façon indépendante de la sécrétion d'ADH.



▶ **Autres actions de l'ADH :**

- Vasoconstriction des muscles lisses (récepteurs V1)
- Action antiagrégante et vasodilatatrice (récepteurs V2 extra rénaux)
- L'ADH présente aussi des récepteurs dans les cellules corticotropes hypophysaires et stimule la sécrétion de l'ACTH

III. Définition du diabète insipide :

- Le diabète insipide (DI) est un syndrome caractérisé par l'excrétion chronique de volumes importants d'urine diluée avec une prise compensatoire de quantités importantes de l'eau en rapport avec l'impossibilité des reins à concentrer les urines, entraînant une polyurie .
- Il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence de l'ordre de 1/25 000 cas.
- Non traité le DI peut se compliquer de :
 - Hypo volémie
 - Déshydratation
 - Troubles électrolytiques
 - **Altération de la qualité de vie**

- De cette définition il découle les critères diagnostiques :
 - ① **Volume urinaire important** = polyurie, elle est définie par un volume urinaire $> 3L/24h$ chez l'adulte ou ($> 30-50$ ml/kg de poids)
 - ② **Des urines diluées** = hypotonique, définie par :
 - Densité urinaire < 1005 ou
 - Osmolarité urinaire < 250 mosmol/kg ou
 - Clairance de l'eau libre positive

Clairance de l'eau libre : Elle représente la quantité d'eau qu'il faudrait ajouter à l'urine (dans le cas d'urines concentrées) ou soustraire de l'urine (dans le cas d'une urine diluée) pour obtenir une osmolalité urinaire égale à l'osmolalité plasmatique

IV. Physiopathologie :

Diabète insipide : **4 mécanismes**

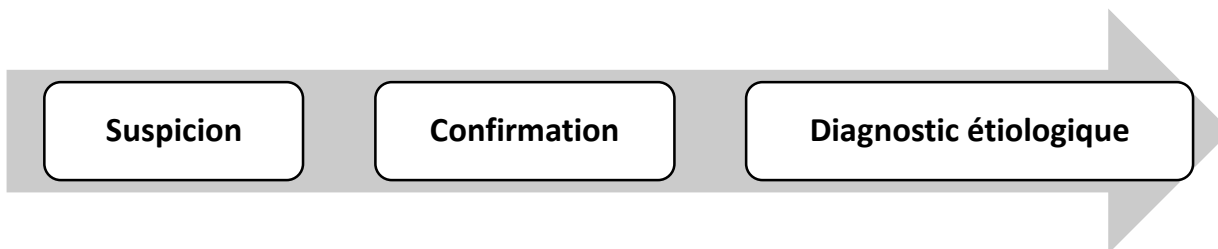
- 1– **Diabète insipide central** : Une anomalie de la synthèse, stockage ou sécrétion de l'ADH
- 2– **Diabète insipide néphrogénique** : une anomalie de l'action rénale de l'ADH
- 3– **Diabète insipide gestationnel** : une demi-vie courte de l'ADH par augmentation de son catabolisme par des enzymes plasmatiques, se voit au cours de la grossesse
- 4– **La polydipsie primaire** : une freination de la sécrétion de l'ADH centrale par prise excessive de l'eau

V. Présentation clinique :

- Le diabète insipide : **syndrome polyuropolydipsique** dont le début peut être brutal ou progressif :
 - **Polyurie** : c'est le maître symptôme, permanent peut aller jusqu'à $15 - 30$ L/24h. Les urines sont diluées comme de l'eau.
 - **Polydipsie** : impérieuse, insatiable, ininterrompue aussi bien le jour que la nuit, sans choix dans la qualité des boissons (DI organique).
- Dans la plupart des cas le SPP sont assez bien toléré sans déshydratation et sans perte de poids car les pertes sont compensées
- Lorsqu'il existe un trouble de la vigilance (coma) ou de la soif (sujet âgé), le SPP peut conduire à la déshydratation et ses complications
- **NB** : **En cas d'insuffisance corticotrope associée, la polyurie peut être démasquée après introduction de l'hydrocortisone**
- Le reste du tableau clinique dépend de la cause :
 - ✓ Syndrome HIC
 - ✓ Signes d'insuffisance hypophysaire
 - ✓ Altération du champ visuel
 - ✓ Signes d'insuffisance rénale...

VI. Démarche diagnostic :

La démarche diagnostic d'un diabète insipide passe par les étapes suivantes :



A. La suspicion :

- Elle est toujours clinique = syndrome polyuropolydipsique.
- La polyurie est à différencier de la pollakiurie confondue par plusieurs patients :
 - ✓ **Pollakiurie** : > 5mictions par jour
 - ✓ **Polyurie** : > 3L/24h
- Le patient peut passer des mois avec SPP sans avoir consulté jusqu'à un moment où les symptômes deviennent intolérables (**jours de Ramadan**)

B. La confirmation :

Elle est quantitative et qualitative :

► Quantitative :

- C'est la collecte des urines des 24h qui permet de confirmer une diurèse de 24h supérieure ou inférieure à 3L (>30ml/kg/24h chez l'adulte et > 6.6ml/kg/h chez l'enfant)
- **La collecte** se fait pendant que le patient mange et boit normalement et ne prend aucun médicament qui peut retentir sur la diurèse
- **Chez les nourrissons** ou **les enfants** : estimée en pesant les couches, avant et immédiatement après chaque changement.
- Le diagnostic de DI est difficile : si le patient est inconscient, il est souvent conseillé de différer les tests de diagnostic jusqu'à ce que le patient puisse manger et boire normalement.

► Qualitative :

- C'est la confirmation du caractère hypotonique des urines :
- **3 moyens** :
 - ✓ Densité urinaire < 1005 : peu sensible
 - ✓ osmolarité urinaire < 250 mosmol/kg (la méthode la plus sensible)
 - ✓ Clearance de l'eau libre positive (recherche)

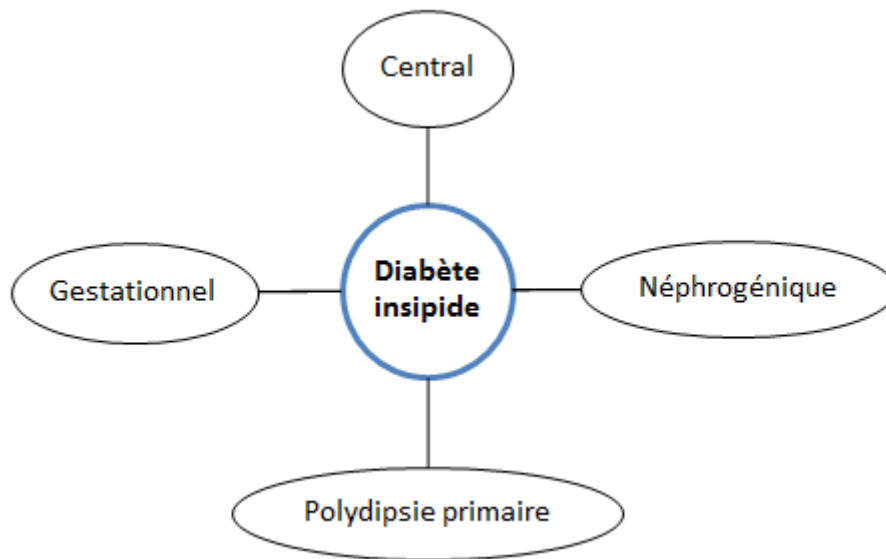
La clearance d'eau libre : positive traduisant une défaillance des mécanismes de concentration des urines : $[H_2O] = V (1 - U_{osm}/P_{osm})$

V= : volume urinaire ml/mn, U : osmolarité urinaire, P : osmolarité plasmatique

Osm PI: $(Na + 13) \times 2 + (Gly \times 5, 5) N = 310 \text{ mosmol/kg d'eau}$

- Elle permet d'éliminer une polyurie (PU) : osmotique (diabète sucré)

C. Diagnostic étiologique :



- ◆ Si le diagnostic du diabète insipide gestationnel est orienté par le contexte (femme enceinte), la distinction entre les autres trois formes est parfois plus difficile.
- ◆ Elle est basée sur :
 - ✓ Les données anamnestiques,
 - ✓ L'examen clinique
 - ✓ Les données para cliniques (les dosages hormonaux, le test de restriction hydrique et l'IRM).

	DI organique (central ou néphrogénique)	Polydipsie primaire
Données anamnestiques	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Antécédent de chirurgie hypophysaire ▫ Antécédent de traumatisme crânien ▫ Antécédent de maladie infectieuse ou infiltrative (tuberculose, méningite, sarcoïdose...) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Antécédent de maladie psychiatrique ▫ Patient sous antipsychotique
Données cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - DI d'installation rapide - Caractère non sélectif - Composante nocturne - Association avec une atteinte d'un ou plusieurs axes hypophysaires - Tendance à boire les boissons froides et la crème glacée dans le DI central 	<ul style="list-style-type: none"> - Installation progressive - Caractère sélectif - Absence de la composante nocturne

Données para cliniques	<p><u>Biologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Glycémie ▫ Calcémie élevée, kaliémie basse : oriente vers un diabète insipide néphrogénique ▫ ADH : examen difficile à interpréter et coûteux, n'est pas de pratique courante : si basse oriente vers un DI central ▫ Copeptine : dosage difficile ▫ Test de restriction hydrique (voir infra) <p><u>Radiologiques :</u></p> <p>IRM hypothalamus hypophysaire : anormale, oriente vers un DI central</p>	<p><u>Biologiques :</u></p> <p>Sans particularité</p> <p><u>Radiologiques :</u></p> <p>IRM HH sans anomalie (peut montrer une diminution ou absence de l'hypersignal de la poste hypophyse (secondaire à la polydipsie))</p>
-----------------------------------	--	---

- ◆ Pour le diagnostic : il n'y a **pas de gold standard** (examen de référence) pour trancher mais c'est l'utilisation d'un **faisceau d'arguments clinique, biologique** (test de restriction hydrique) et **radiologique** qui permet de poser un diagnostic étiologique
- ◆ **Test de restriction hydrique :**

Test de restriction hydrique : Intérêt; étiologies de DI

Protocole : restriction hydrique maintenue au minimum 8h en la débutant la veille à minuit

Evaluation : horaire à partir de 8 h de : TA, poids, la diurèse, osm P et osm U. Uri . (DU)

Arrêter si :

Perte pondérale $\geq 5\%$

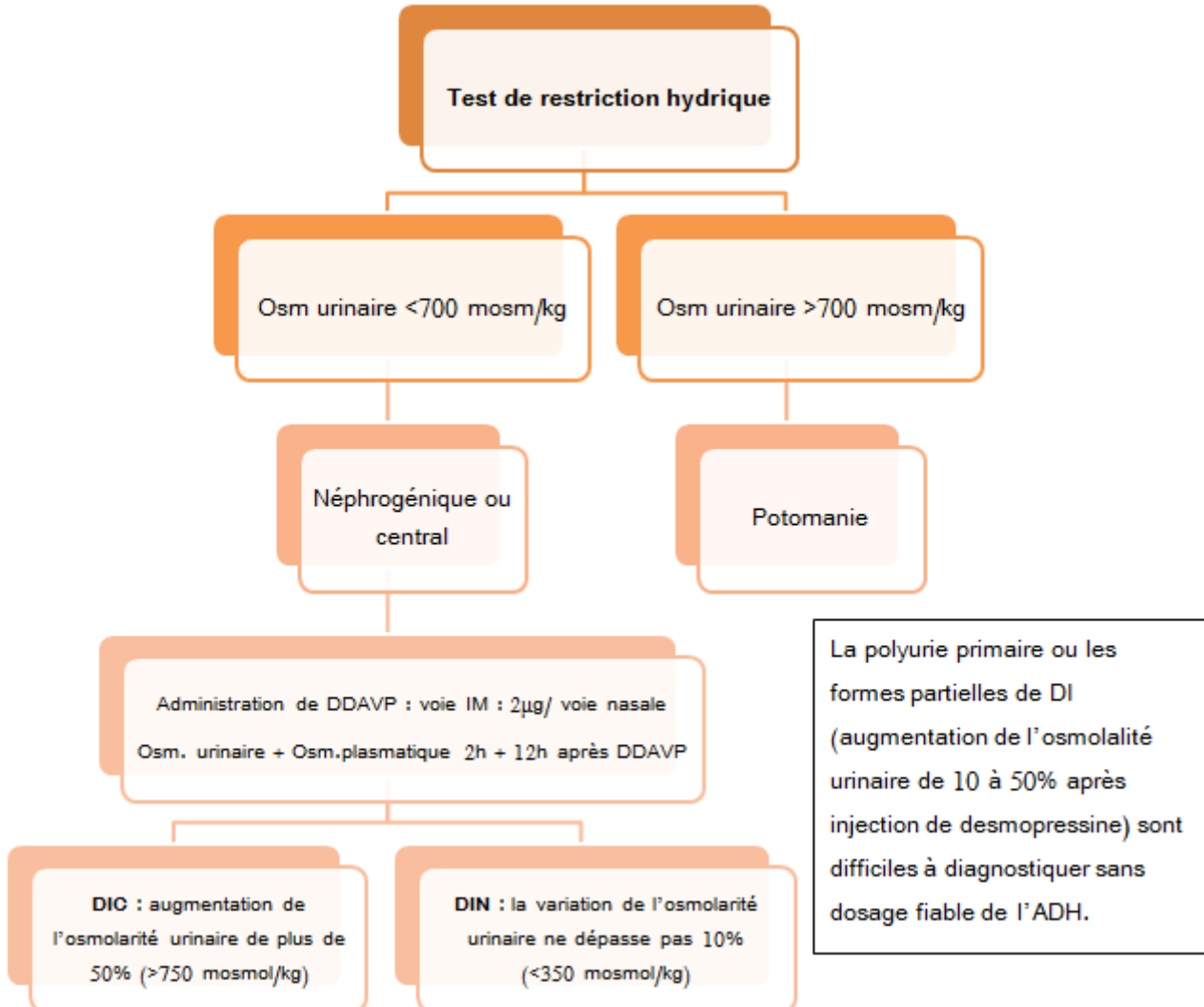
[Na] >150 mmol

Osmolalité plasmatique >300 mosm/kg

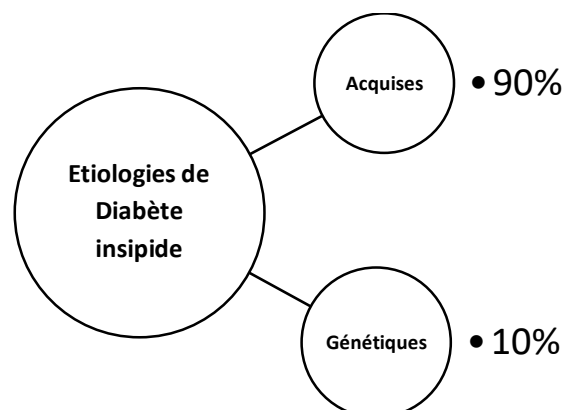
Plateau d'osmolarité urinaire à 3 prélèvements

- **Principe :** Créer un état de déshydratation pour stimuler la sécrétion de l'ADH
- La réponse normale à la déshydratation est la concentration et la diminution du volume des urines (signe de l'action de l'ADH).
- En cas de potomanie, l'osmolalité urinaire doit augmenter et se stabiliser autour de 280 Osm/Kg pendant la restriction hydrique.
- Aucun changement et stabilisation des taux bas en cas de DIC ou DIN (absence de l'ADH ou résistance à son action) :
 - ✓ Osmolalité urinaire < 300mOsm/kg ... Osmolalité plasmatique > 290mOsm/kg

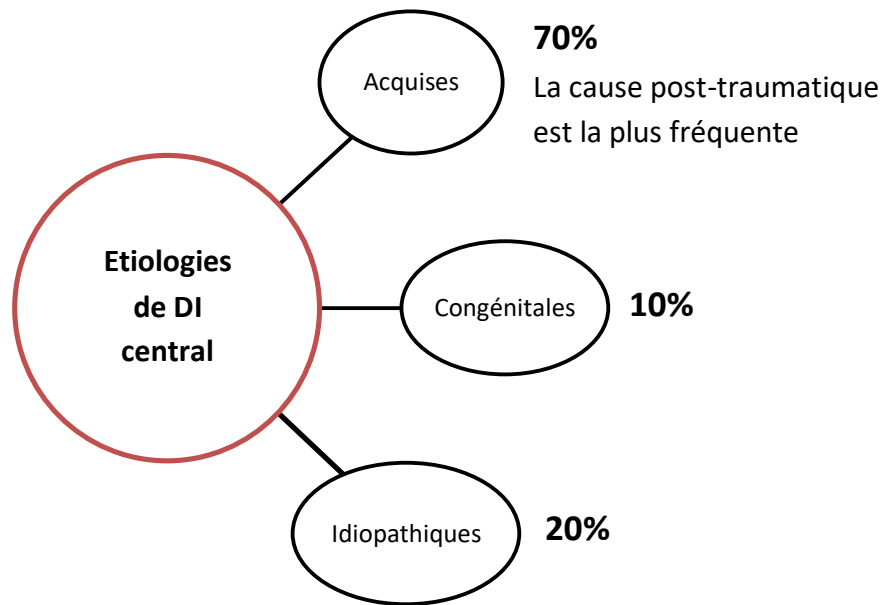
- L'injection de la desmopressine ($2\mu\text{g}$ en SC ou IV) en fin de test a pour but de différencier le DI central du DI néphrogénique
 - ✓ En cas de DIC : augmentation de l'osmolarité urinaire de plus de 50% (>750 mosmol/kg)
 - ✓ En cas de DIN : la variation de l'osmolarité urinaire ne dépasse pas 10% (<350 mosmol/kg)



VII. Etiologies :



A. DI Central / Neurohypophysaire :



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

1. Les formes familiales ou primaires :

☛ Mutation du gène de l'AVP :

- Transmission autosomique dominante
- Apparaît entre l'âge de 6 mois à 6 ans, et s'aggrave progressivement.
- Il est isolé, pas de déficit antéhypophysaire associé.

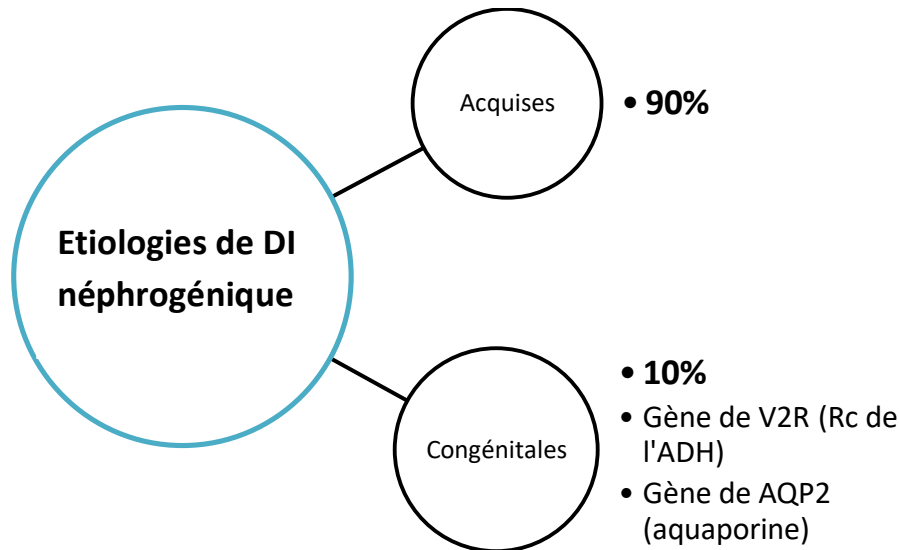
☛ Syndrome de Wolfram :

- Affection neuro dégénérative rare.
- Transmission autosomique récessive.
- **Associé :**
 - ✓ DID dès l'enfance
 - ✓ Atrophie optique bilatérale aboutissant souvent à une cécité.
 - ✓ Autre : surdité, malformation urogénitale, troubles neuropsychique, cardiopathie.
- Il a des mutations du gène WFS1 qui code par la wolframine (Pr constitutive du réticulum endoplasmique).

2. DIC acquis ou Il aire :

- Δ Traumatisme crânien, intervention neurochirurgicale.
- Δ Causes tumorales : Craniopharyngiome, adénomes hypothalamus hypophysaire, les métastases (sein, rein, colon, bronches,...)
- Δ Maladies infiltratives : histiocytose, sarcoïdose, TB, syphilis.....
- Δ Cause vasculaires ischémiques : scheidan, rupture d'anévrisme cérébrale, arachno doc le (STV ou selle turcique vide).
- Δ Maladie auto-immune : hypophysaire (neurohypophysite (post hypophysite))

B. DI néphrogénique :



1. Formes familiales :

Apparition néonatale II aire à des mutations génétiques, on distingue 2 types :

⇒ **Anomalie récessive liée au chr (x)/ mutation du gène du récepteur V2 de l'AVP :**

- Enfant de sexe masculin
- Présentant dès les 1^{ers} jours de vie une déshydratation sévère, polyurie 1 – 20 L, osm u < 100 mosm non modifiable par AVP.
- 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 (laire et II aire) amylose, sarcoïdose, post transplantation...
- Causes toxiques : Lithium, dopamine, ofloxacine, amphoterecine B.

C. Polydipsie laire, Potomanie ou DI dipsogène :

- 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, schizophrénie
- Début progressif à l'occasion d'un traumatisme psychologique.
- La polydipsie prédomine le jour, avec choix des boissons.
- V3 urinaire variable.

D. DI gestationnel :

- 1 / 30,000.
- Souvent dans le 3^{ème} trimestre

- Disparaît généralement 2 à 3 semaines après l'accouchement
- Passe souvent inaperçu et non diagnostiqué (polyurie physiologique de la grossesse)
- 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.

VIII. Prise en charge :

Traitement de la cause : généralement décevant surtout concernant la pathologie tumorale.

Traitement substitutif, souvent à vie

➔ DI Central :

⌘ Traitement du DI central total :

Lysine 8 vasopressine (Diapid) à raison de 3 à 6 pulvérisation/j, n'est plus commercialisé, **DDAVP** (1 Deamino 8 D-Vasopressine) ou **Minirin** : c'est le traitement de choix.

Présentation :

- Spray (Pulvérisation en 10 ug/dose)
- Comprimés dosé à 0,1 et 0,2 mg. Les doses usuelles varient entre 0,2 et 1,2 mg/j ou 10 à 20 µg/j.
- Injectable (IV)

⌘ Traitement du DI partiel :

Le traitement de choix est le **Minirin**, mais on peut prescrire d'autres médicaments comme le Tégretol à la dose de 200 à 600 mg/j et le chlorpropamide

➔ DI Néphrogénique :

- Il s'agit essentiellement d'une substitution en eau la moins minéralisée possible (eau de robinet de préférence) + régime pauvre en sodium et limité en « osmoles »
- La prescription de l'**Hydrochlorothiazide**, de l'**indométhacine** ou du **Minirin** à fortes dose pour réduire le syndrome polyuropolydipsique.
- Autres : indapamide, clofibrate

Conclusion :

- * DI = polyurie diluée avec polydipsie compensatoire
- * Le diagnostic positif est basé sur la mise en évidence d'urines diluées et dont la volémie dépasse les 3L/24h
- * Le diagnostic étiologique entre DIC, DIN, PP est basé sur l'ensemble des arguments anamnestiques, les données de l'examen clinique, les examens biologique et radiologique (IRM)
- * Le traitement médical par la desmopressine a changé le pronostic de DIC