

COMMENT J'EXPLORE...

un syndrome polyuropolydipsique insipide

F. SCHLEICH (1), J.M. KRZESINSKI (2), J.J. LEGROS (3)

RÉSUMÉ : La découverte d'un syndrome polyuropolydipsique impose la réalisation d'une exploration biologique complète afin d'en déterminer l'étiologie. En effet, si la polyurie peut n'être qu'une anomalie mineure, comme dans le cadre de troubles psychiatriques, elle peut aussi constituer le signe d'appel de pathologies sérieuses comme le diabète sucré, le diabète insipide central (ce dernier en rapport avec une tumeur cérébrale, des métastases hypophysaires, de maladies granulomateuses à localisation cérébrale), ou être néphrogénique, témoin d'atteintes rénales chroniques. Des maladies auto-immunes peuvent aussi participer.

En outre, si le mécanisme de la soif est altéré, la polyurie peut devenir inquiétante du fait du risque d'hypernatrémie sévère et de déshydratation intracellulaire. De graves complications rénales, neurologiques et hémodynamiques peuvent alors survenir. Après un bref rappel des différentes étiologies possibles, nous proposons un arbre décisionnel simple qui amènera le médecin au diagnostic.

INTRODUCTION

Une polyurie est définie par une diurèse supérieure à 50ml/kg de poids corporel/24h. Un syndrome polyuropolydipsique majeur est inquiétant du fait du risque de déshydratation intracellulaire. Si le mécanisme de la soif ne permet pas une compensation des pertes hydriques, des complications rénales, neurologiques et hémodynamiques peuvent survenir.

Toute augmentation excessive des sorties d'eau libre s'accompagne d'une élévation de l'osmolalité plasmatique qui stimule la sécrétion de vasopressine (AVP) dont l'action sur le rein va augmenter la concentration des urines.

L'AVP augmente la perméabilité à l'eau de la membrane apicale des cellules principales du canal collecteur cortical et médullaire. L'hormone se lie au récepteur de type V2 de la membrane basolatérale des cellules cibles, ce qui induit une séquence d'événements intracellulaires aboutissant à l'expression au niveau de la membrane cellulaire de canaux protéiques (aquaporines (AQP)) permettant le transport transcellulaire d'eau. Celui-ci est assuré par les AQP-2 au pôle luminal, et par les AQP-3 au pôle basolatéral. Le transport de l'eau se fait selon le gradient osmotique de la lumière du tubule rénal (hypotonique) vers l'interstitium médullaire (hypertonique). Un gradient osmotique cortico-papillaire est maintenu grâce à la réabsorption de chlorure de sodium par la

HOW TO EXPLORE... INSIPIDUS POLYUROPOLYDIPSIA

SUMMARY : The finding of a polyuropolydipsic syndrome should prompt a complete biological investigation of its etiology. If polyuria can be a minor sign as in psychiatric disorder, it can also be the first manifestation of diabetes mellitus but also central diabetes insipidus, the latter linked to cerebral tumors, metastases in the hypothalamus, granulomatous disease, but also nephrogenic diabetes insipidus such as chronic renal disease or autoimmune disease. Intracellular dehydration is the major risk in case of a polyuropolydipsic syndrome. Prognosis depends on the capacity to maintain water balance through an intact thirst mechanism.

After a brief review of the majority of causes of diabetes insipidus, we propose a diagnosis algorithm to easily make the diagnosis.

KEYWORDS : Polyuria – Polydipsia – Diabetes insipidus – Etiologic - Diagnosis

branche ascendante de l'anse de Henlé ainsi que par l'augmentation de la concentration interstitielle d'urée, dont la réabsorption au niveau du tube collecteur médullaire interne est stimulée par l'AVP.

Le glucose, les acides aminés, le phosphate, le sulfate sont des substances filtrées et réabsorbées de façon active. Lorsque la capacité maximale de réabsorption est dépassée, l'excès de ces substances est excrété dans les urines. L'augmentation de l'osmolalité urinaire entraîne ainsi une diminution du gradient tubulo-interstitiel ayant pour conséquence une polyurie osmotique.

Deux phénomènes peuvent expliquer une polyurie :

1) soit l'osmolalité des urines est proche de l'osmolalité du plasma, on parle alors de polyurie osmotique. Cette «polyurie isotonique» est rencontrée dans le diabète sucré, la perfusion de mannitol ou l'insuffisance rénale chronique.

2) soit l'osmolalité des urines est inférieure à 150-200 mOsmol/kg, on parle alors de polyurie non osmotique («polyurie hypotonique»).

Dans la diurèse osmotique, cependant, la recherche de glucose, d'urée, de sodium ou autres osmoles permet de mettre en évidence l'étiologie.

La polyurie non osmotique peut être due soit à un déficit de sécrétion d'hormone antidiurétique (diabète insipide central), soit à un déficit de réponse rénale à l'ADH (diabète insipide néphrogénique), soit à une polydipsie primaire.

L'intégrité du centre de la soif est capitale pour maintenir une osmolalité plasmatique normale (1). La soif, comme l'ADH, est contrôlée par des stimuli osmotiques et hémodynamiques.

(1) Etudiante 4ème doctorat Médecine.

(2) Chargé de cours, Chef du Service Universitaire de Néphrologie, CHU Sart Tilman.

(3) Chargé de cours, Chef du Service Universitaire d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman.

TABLEAU I : ÉTIOLOGIES DES SYNDROMES POLYUROPOLYDIPSIQUES.

<p>Diabète insipide central</p> <p><i>Acquis :</i></p> <p><i>Génétique :</i></p>	<p>Chirurgie hypothalamo-hypophysaire Syndrome de Sheehan Tumeurs cérébrales : craniopharyngiome, dysgerminome, méningiome, adénome, extension suprasellaire de tumeurs antéhypophysaires. Tumeurs métastatiques originaires du poumon, du sein, d'une leucémie, d'un lymphome Traumatismes crâniens Ischémie cérébrale, hématome, anévrismes artériels, ... Granulomatoses : sarcoïdose, histiocytose X, xanthoma disseminatum, infundibuloneurohypophysite Méningite, encéphalite Malformation Toxiques : venin de serpent, tétrodoxtine</p> <p>Mutations du gène de AVP-neurophysine II Mitochondropathies Idiopathique</p>
<p>Diabète insipide néphrogénique</p> <p><i>Acquis :</i></p> <p><i>Génétique :</i></p>	<p>Hypercalcémie, hypokaliémie Amylose, pyélonéphrite, drépanocytose, polykystose rénale Atteinte chronique de la médullaire rénale Obstacle urologique Granulomatose : sarcoïdose Iatrogène (lithium, méthoxyflurane, deméclocycline, amphotéricine B, cisplatine, rifampicine, foscarnet).</p> <p>Mutations du gène du récepteur V2 Mutations du gène de l'aquaporine 2 Idiopathique</p>
<p>Polydipsie primaire</p> <p><i>Psychogène :</i></p> <p><i>Dipsogène :</i></p>	<p>Schizophrénie Psychoses maniaco-dépressive Névroses (anorexie mentale)</p> <p>Diminution du seuil osmotique de la soif Méningite tuberculeuse, sarcoïdose Sclérose en plaques Lithium, carbamazépine Traumatisme crânien Idiopathique</p>

Chez des individus conscients et en bonne santé, une sensation de soif est générée dès que l'osmolalité plasmatique atteint en moyenne 295 mOsm/kg. Cette sensation survient donc après le stimulus osmotique provoquant la sécrétion d'ADH (285 mOsm/kg).

La stimulation osmotique du centre de la soif se fait par des osmorécepteurs distincts de ceux qui stimulent les neurones des noyaux paraventriculaire et supraoptique. La déplétion du volume circulant effectif stimule également la soif au travers d'un mécanisme médié par les barorécepteurs connectés par le nerf vague au système nerveux central. Le médiateur de ces deux modes de stimulation du centre de la soif pourrait être l'angiotensine II.

ÉTIOLOGIE DES SYNDROMES POLYUROPOLYDIPSIQUES

DIABÈTE INSIPIDE CENTRAL

Trente pour cent de tous les cas observés sont «idiopathiques»; leur étiologie reste à découvrir. Des lésions primitives ou secondaires affectant les régions hypothalamique et hypophysaire peuvent conduire au diabète insipide : un traumatisme crânien, une chirurgie intracrânienne pour une lésion de la base du cerveau, une hypophysectomie, une destruction pituitaire post-traumatique, post-infectieuse (tuberculose) ou par infiltration (sarcoïdose), une tumeur pituitaire envahissant ou comprimant le lobe postérieur, un cancer mammaire ou bronchique métastasant au niveau de l'hypothalamus. Ces étiologies cumu-

lées sont les causes les plus fréquentes de diabète insipide (voir tableau I).

Dans les suites d'un traumatisme crânien, on peut observer une réponse pituitaire en trois phases. Dans le décours immédiat du traumatisme apparaît une polyurie transitoire pour une période de quelques jours. Cette polyurie fait suite à une période d'antidiurèse continue pendant environ une semaine, après quoi un diabète insipide hypothalamique permanent s'installe.

Certains patients ont des anticorps circulants dirigés contre les neurones sécrétant l'AVP, manifestation possible d'une pathologie auto-immune. L'infiltration lymphocytaire de la neurohypophyse, reconnue du fait de l'épaississement de la tige pituitaire et de l'infiltrat inflammatoire par des lymphocytes T et des éosinophiles est une cause très rare de diabète insipide. Chez l'enfant, les tumeurs hypothalamiques (craniopharyngiomes, germinomes) et les malformations cérébrales représentent 50% des causes de diabète insipide central. Le syndrome de Sheehan (nécrose aiguë de l'hypophyse antérieure dans le post-partum, s'accompagnant éventuellement d'une nécrose corticale rénale) et le diabète insipide apparaissant au cours de la grossesse restent des causes peu fréquentes de diabète insipide hypothalamique. Une forme héréditaire, autosomique dominante, est due à des mutations alléliques hétérogènes du gène du bras court du chromosome 20 codant la pré-pro-AVP neurophysine II (AVPNP II). La délétion d'une paire de bases au niveau de l'exon B résulte en la synthèse d'un précurseur gardant intacts la chaîne AVP, le peptide signal et le début de la chaîne neurophysine. Les délétions et les substitutions n'atteignent donc pas la chaîne de la vasopressine elle-même mais concernent la neurophysine. Les précurseurs anormaux codés par ces gènes altérés ne peuvent subir une protéolyse correcte. Leur accumulation dans les neurones provoque leur destruction progressive conduisant à un diabète insipide qui s'installe dès l'enfance ou chez l'adulte jeune et s'aggrave progressivement (2). Le syndrome de Wolfram combine un diabète insipide central avec un diabète sucré, une atrophie optique et une surdité (3).

DIABÈTE INSIPIDE NÉPHROGÉNIQUE

Deux maladies héréditaires distinctes s'expriment par un même tableau de diabète insipide congénital. Le diabète insipide néphrogénique familial, lié à l'X, résulte de mutations qui affectent le gène codant le récepteur V2 de la vasopressine. Une forme autosomique récessive affectant le gène codant l'AQP2 existe également.

De nombreux désordres métaboliques, incluant l'hypercalcémie et l'hypokaliémie peuvent provoquer un diabète insipide néphrogénique, qui est souvent réversible après correction de la cause sous-jacente. L'hypercalcémie génère une polyurie importante et une insuffisance rénale fonctionnelle de sévérité variable.

Diverses néphropathies affectant la structure de la médullaire rénale inhibent le mécanisme de génération d'une osmolalité levée à ce niveau, phénomène indispensable pour permettre la résorption de l'eau. Des syndromes polyuriques sont ainsi observés en cas de néphropathie tubulointerstitielle, d'amyloïdose, dans des formes sévères de drépanocytose ainsi que chez des patients porteurs de reins polykystiques.

Des formes iatrogènes peuvent survenir chez l'adulte. L'administration de lithium dans les maladies bipolaires antagonise l'effet de l'ADH et est une cause fréquente de diabète insipide néphrogénique qui n'est pas toujours réversible.

POLYDIPSIE PRIMAIRE

La soif est une sensation subjective qui conduit certains individus compulsifs à ingérer des quantités anormales d'eau (polydipsie) provoquant ainsi la polyurie. La schizophrénie et les autres psychoses maniaco-dépressives peuvent être responsables d'une polydipsie primaire.

Le diabète insipide dipsogénique est un syndrome caractérisé par une prise excessive de liquides entraînant une polyurie. Une sarcoïdose peut être responsable du développement de celui-ci.

Certains médicaments favorisent le développement d'une polydipsie (les anticholinergiques, par exemple).

PHYSIOPATHOLOGIE

LE DIABÈTE INSIPIDE CENTRAL

Le diabète insipide hypothalamique est un syndrome polyuropolydipsique résultant d'un contrôle insuffisant du mécanisme de concentration urinaire par l'ADH en dépit de stimuli osmotiques importants qui devraient stimuler sa sécrétion.

Il nécessite une destruction de plus de 80% des neurones hypothalamiques. La destruction de l'hypophyse ou la section de la tige pituitaire ne résulte, le plus souvent, qu'en un diabète insipide transitoire.

Le patient se plaint de soif constante et ajuste sa prise de boisson en fonction du volume urinaire émis, maintenant de façon précaire son osmolalité plasmatique.

Dans un premier temps, la diminution de la sécrétion d'ADH est faible et aboutit rapidement à une déshydratation intracellulaire minime qui stimule les neurones restants de l'hypothalamus. Cette réponse tend à normaliser la concentration et le débit urinaires. Lorsque la destruction atteint 80% des neurones, l'osmolalité efficace des liquides corporels continue à s'élever jusqu'à stimuler le centre de la soif. Une augmentation de la prise hydrique permet d'équilibrer les sorties d'eau et s'oppose à une majoration de l'état de déshydratation. Le déficit de sécrétion d'ADH peut s'aggraver à un tel point que le stimulus osmotique ou volumique devient incapable d'entraîner une sécrétion d'ADH suffisante pour obtenir une concentration des urines. Indépendamment du déficit en ADH, le pouvoir de concentration du rein est altéré par la polyurie suite au lavage du gradient osmotique cortico-papillaire, moteur de la réabsorption d'eau libre par le canal collecteur.

LE DIABÈTE INSIPIDE NÉPHROGÉNIQUE

L'effet de la diminution de la sensibilité rénale à l'action de l'ADH sur la balance hydrique est semblable à celui d'un déficit en ADH. On observe une diminution de la concentration des urines, une augmentation du débit urinaire et une déshydratation intracellulaire modérée se traduisant par une augmentation de l'osmolalité plasmatique.

Si le trouble de sensibilité est important, l'augmentation de la sécrétion d'ADH est insuffisante pour empêcher l'apparition d'une hyperosmolalité. Il s'agit d'un diabète insipide néphrogénique le plus souvent partiel, car les reins peuvent concentrer les urines quand la sécrétion d'ADH est stimulée par un test de privation hydrique.

Le diabète insipide néphrogénique sévère est caractérisé par l'absence totale de réponse anti-diurétique à l'ADH malgré des concentrations d'ADH supérieures à 20 fois la normale.

Il n'y a pas de trouble de la soif dans le diabète insipide néphrogénique.

L'altération de la concentration des urines peut être liée soit à la disparition du gradient osmolaire cortico-papillaire suite à des lésions vasculaires ou interstitielles de la médulla interne, soit à une diminution de la sensibilité des cellules du tube collecteur à l'ADH ayant pour conséquence une diminution de l'expression de l'AQ-2 à l'apex de ces cellules.

Qu'il s'agisse d'un diabète insipide central ou néphrogénique, l'osmolalité plasmatique est toujours à la limite supérieure de la normale, associée à une osmolalité urinaire anormalement

basse. Dans le diabète insipide central, l'ADH est toujours inappropriée à l'osmolalité alors que dans le diabète insipide néphrogénique, l'ADH est haute et adaptée à l'osmolalité, mais inefficace.

POLYDIPSIE PRIMAIRE

Dans la polydipsie psychogène, les apports hydriques excessifs entraînent une diminution de l'osmolalité plasmatique et de la natrémie. Cette diminution de l'osmolalité inhibe la sécrétion d'ADH, avec comme conséquence une diurèse aqueuse qui prévient l'intoxication hydrique.

Dans le diabète insipide dipsogénique, l'excès d'apports hydriques a une cause organique : la diminution du seuil osmotique de la soif (4). La prise d'eau reste régulée par le stimulus osmotique, mais elle ne peut être complètement supprimée sauf si l'osmolalité plasmatique s'abaisse sous le seuil de sécrétion de l'ADH. Ce stade n'étant jamais atteint, le patient est dans un état chronique de soif. La sécrétion et l'action de l'ADH sont normales.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (FIG 1)

La première étape consiste à éliminer une diurèse osmotique (par mesure de l'osmolalité sanguine et urinaire).

Ensuite, une natrémie supérieure à 142 mEq/l associée à une osmolalité urinaire inférieure à 200 mOsm/kg exclut une polydipsie primaire et oriente vers un diabète insipide. L'administration de 20 µg de dDAVP (Minrin®) en spray aide à faire la différence entre un diabète insipide central et un diabète insipide néphrogénique. Une épreuve de restriction hydrique dans cette situation est inutile, voire, dangereuse.

Celle-ci devient nécessaire lorsque la natrémie est inférieure à 142 mEq/l afin de déterminer si la polydipsie est secondaire à la polyurie ou vice versa. Le but de l'épreuve est d'induire un stimulus physiologique de la sécrétion endo-

TABLEAU II. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DU TEST DE PRIVATION HYDRIQUE.

Osmolalité urinaire (mosm/kg)		
Après déshydratation	Après injection IM de dDAVP	Interprétation
< 300	> 750	Diabète insipide central
< 300	< 300	Diabète insipide néphrogénique
300- 800	< 750	Diabète insipide central partiel
		Polydipsie primaire

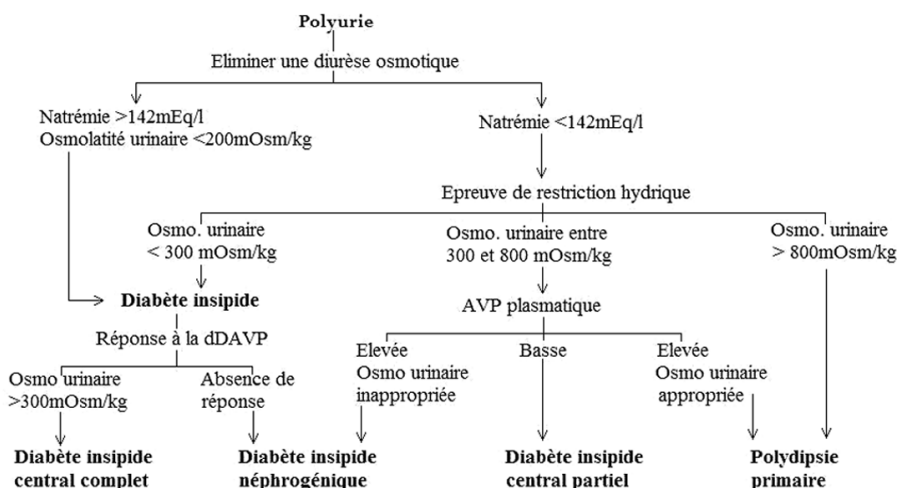


Figure 1 : Diagnostic différentiel des syndromes polyuropolydipsiques.

gène d'ADH. La mesure de l'osmolalité urinaire est un critère de l'activité biologique de l'hormone (tableau II).

Le patient est soigneusement pesé au début du test et les urines sont collectées par aliquotes de 200 ml, avec mesure de leur osmolalité. Lorsque deux échantillons d'urines consécutifs présentent une différence d'osmolalité de moins de dix pour cent alors que le patient a perdu deux pour cent de son poids corporel, un échantillon de sang est prélevé pour mesurer la natrémie, l'osmolalité et la concentration d'ADH.

Trois cas de figure sont possibles en fin d'épreuve (figure 1) :

1) L'osmolalité urinaire est supérieure à 800 mOsm/kg. Le diagnostic est celui de polydipsie primaire récente. Il faudra faire la part entre une polydipsie psychogène et une polydipsie dipsogène.

2) L'osmolalité urinaire est inférieure à 300 mOsm/kg. Il s'agit d'un diabète insipide central complet ou néphrogénique. La réponse en dDAVP est appréciée sur l'osmolalité urinaire dans les 2 ou 3 heures suivant la prise. Une augmentation de l'osmolalité urinaire supérieure à 50% permet de faire le diagnostic de diabète insipide central complet.

3) L'osmolalité urinaire est entre 300 et 800 mOsm/kg. Le dosage radioimmunologique de l'ADH plasmatique (5) interprété avec les osmolalités plasmatiques et urinaires concomitantes, devient indispensable. Si l'ADH s'élève et est appropriée à l'osmolalité urinaire, il s'agit d'une polydipsie primaire. Si l'ADH est basse, inappropriée à l'osmolalité plasmatique, il s'agit d'un diabète insipide central partiel. Si l'ADH est élevée, appropriée à l'osmolalité plasmatique et inappropriée à l'osmolalité urinaire, le diagnostic est celui de diabète insipide néphrogénique.

L'interprétation des résultats n'est pas toujours aussi systématique. Lorsque l'osmolalité plasmatique en fin de restriction hydrique est à 295 mOsm/kg sans élévation de l'osmolalité urinaire, il peut être indiqué de perfuser du soluté salé hypertonique à 3% et de redoser l'ADH.

Lorsque les épreuves fonctionnelles dynamiques ne sont pas disponibles, on peut avoir recours à un test thérapeutique à la dDAVP. Si l'administration de 10 mg de dDAVP 2 fois par jour entraîne la disparition de la polydipsie, il s'agit dans 90% des cas d'un diabète insipide central. Si la dDAVP corrige la polyurie sans réduction de la polydipsie ou avec une réduction minime de celle-ci, il s'agit d'un diabète insipide dipsogène. L'absence d'effet signe un diabète insipide néphrogénique.

BIBLIOGRAPHIE

- Robertson G.— The importance of thirst in maintenance of fluid balance. *Clin Endocrinol Metab*, 1989, **3**, 371-391.
- Legros JJ, Geenen V.— Neurophysins in central diabetes insipidus. *Horm Res*, 1996, **45**, 182-186.
- Salik MA, Tuvemo T.— Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD Syndrome). A clinical study in two Sudanex families. *Acta Paediatr Scand*, 1991, **80**, 567-72
- Robertson GL.— Dipsogenic diabetes insipidus : a newly recognized syndrome caused by a selective defect in the osmoregulation of thirst. *Trans Assoc Am Physicians*, 1987, **100**, 241-249.
- Grimaldi A, Pruszczyński W, Jacquin V.— Vasopressin secretion during hyperglycemia in insulin-dependent diabetics. *Diabete Metab*, 1988, **14**, 37-39.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. JJ Legros, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège