

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université d'Alger 1 - BENYOUCEF BENHKEDDA
Faculté de Médecine
Département de Médecine

إمضاء : العقيد عريبي يمينية
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

DIABETE INSIPIDE

Polycopé destiné aux étudiants en 5^{ème} année de médecine

Dr Y Aribi
Maître de conférences B en Endocrinologie
Service de diabétologie - Hôpital central de l'armée
Année universitaire 2021 – 2022

Président du CPR d'Endocrinologie

Chef de département de Médecine

Diabète insipide

إمضاء : العقيد عريبي يمينة
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

I. OBJECTIFS DU COURS

- Définir le diabète insipide (DI)
- Quand évoquer le DI
- Comment poser le diagnostic positif du DI
- Connaître les étiologies du DI
- Comment différencier entre DI central (DIC), DI néphrogénique (DIN) et potomanie
- Savoir traiter un DI

II. INTRODUCTION – DEFINITION

Le DI est une maladie endocrinienne ou néphrogénique, rare.

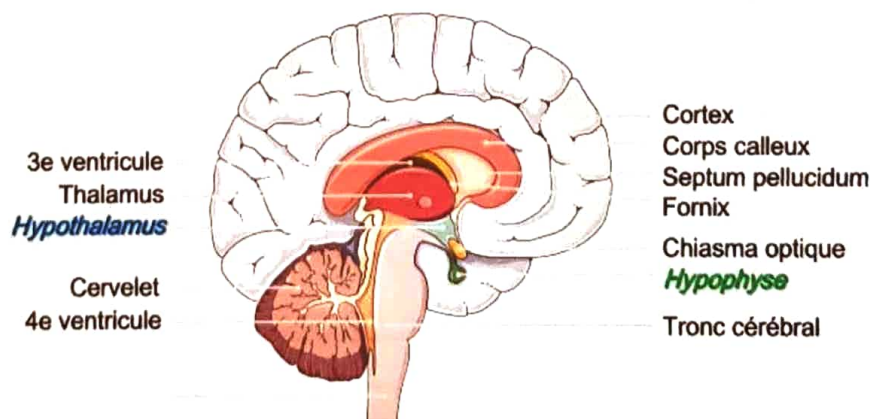
Diabète = du grec passer à travers (Polyurie). Insipide = sans saveur.

A différencier du diabète sucré où les urines sont sucrées.

Définition

Le diabète insipide est un **trouble fonctionnel** caractérisé par une **incapacité des reins à concentrer les urines** conséquence d'une déficience (partielle ou totale) ou d'une insensibilité à l'hormone antidiurétique, la vasopressine.

III. RAPPEL ANATOMIQUE



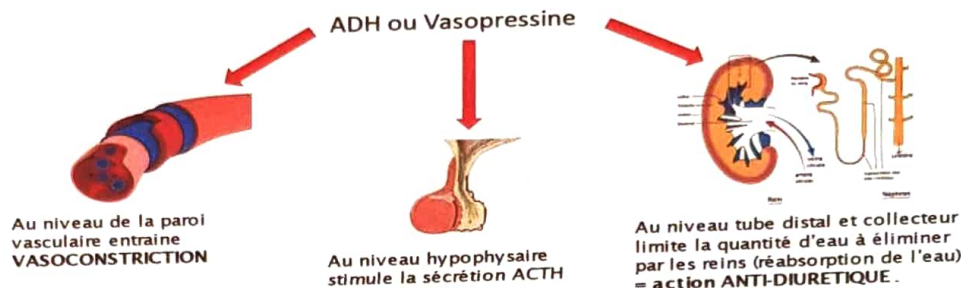
L'hypophyse est une glande endocrine qui agit sous le contrôle de l'hypothalamus. Cette glande est située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.

Cette glande est formée par la réunion de deux lobes : l'anté-hypophyse et la post-hypophyse.

Cette hormone intervient pour limiter la quantité d'eau à éliminer par les reins.

L'ADH a deux types de récepteurs : V1 et V2.

- **Les récepteurs V1** sont présents au niveau vasculaire et plaquettaire et confèrent à l'ADH une action vasoconstrictive et hémostatique, sans lien avec le bilan hydrique.
- **Les récepteurs V2** sont situés à la membrane baso-latérale des cellules du canal collecteur rénal et sont impliqués dans la fonction de réabsorption d'eau par l'ADH.

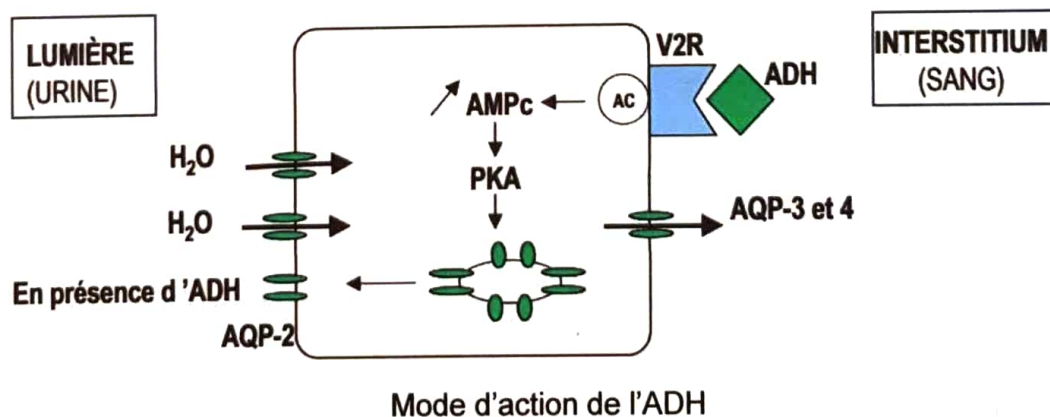


• Actions physiologiques de l'ADH

L'ADH se fixe au récepteur V2 (V2R), situé au pôle baso-latéral des cellules du tube collecteur.

Ce récepteur est couplé à une protéine G stimulatrice et augmente l'AMPc intra-cellulaire. La protéine kinase A permet :

- Insertion à la membrane apicale de vésicules contenant un canal à eau appelé aquaporine 2 (AQP-2)
- L'eau ainsi absorbée quitte la cellule par le pôle basolatéral qui est perméable à l'eau en permanence du fait de la présence d'aquaporines 3 et 4.



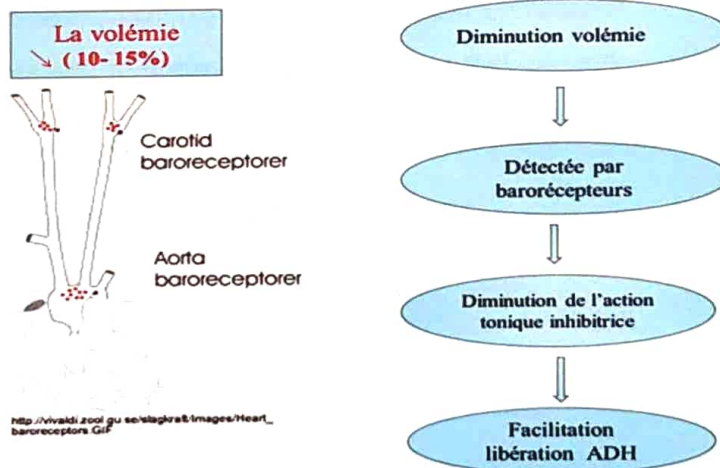
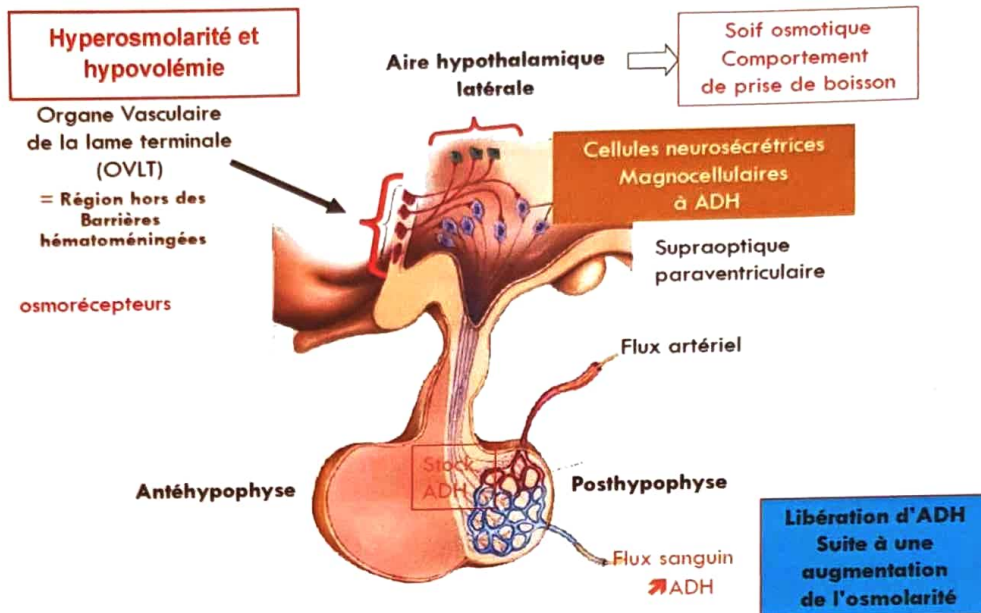
Parmi les stimulus de la sécrétion ADH :

1/ **L'augmentation de l'osmolarité plasmatique** augmente l'ADH via des osmorécepteurs au niveau de l'hypothalamus.

2/ L'hypovolémie ou l'hypotension aiguë entraînent une augmentation de l'ADH via des barorécepteurs au niveau de la carotide et de l'aorte.

Les autres facteurs stimulants sont : Fièvre, stress, douleur, émotion, effort, Histamine, la nausée, la stimulation du système sympathique, hypoxie majeure

L'alcool inhibe la sécrétion d'ADH.

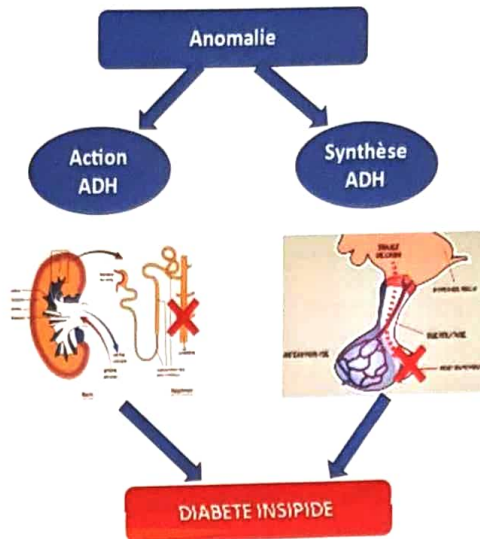


V. PHYSIOPATHOLOGIE

On peut distinguer :

- Le DI central : **défaut de production** de l'ADH au niveau hypothalamo-hypophysaire. (DI = destruction (+) 85 % des neurones)
- Le DI néphrogénique : **insensibilité rénale** totale ou partielle aux effets antidiurétiques de l'AVP produite en quantité normale = Résistance à l'action ADH.

إمضاء : العقيد عريبي يمينه
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري



Potomanie est un trouble du comportement en rapport avec un excès de consommation d'eau
= **Polydipsie primaire**

VI. SIGNES CLINIQUES

Apparition brutale ou rapidement progressive

A. Syndrome poly-uropolydipsique (SPP)

1/ Polyurie primaire

Emission d'une **grande quantité d'urine** plus de 3 litres/24h ou 50 ml/kg/j, pouvant atteindre 8 à 10 l/24 heures parfois plus, 18 l par jour si le déficit est complet.

- Peu concentrées, **hypotonique** (osmolarité < 250 mosm/kgH₂O et densité urinaire, DU < 1005)
- **Insipide**
- **Urines pales**, claires "comme de l'eau"
- Persistance nocturne = **Nycturie**

Chez le sujet âgé et l'enfant : Risque de **déshydratation+++ (DSH)**.

2/ Polydipsie secondaire

- D'apparition **brutale**
- Soif **insatiable, impérieuse et ininterrompue**.
- Perturbe le sommeil, **Nocturne**
- **Insatiable**
- **Angoisse**

Le SPP peut être masqué en cas d'insuffisance corticotrope associée et sera démasquée après substitution en hydrocortisone.

B. Syndrome tumoral crânien

Les symptômes peuvent être provoqués par le volume de la tumeur au sein de l'hypophyse. L'espace autour de l'hypophyse est si restreint qu'une augmentation du volume de la tumeur hypophysaire peut comprimer les structures adjacentes et induire :

- Des céphalées.
- Des troubles de la vision secondaire à la compression du chiasma optique par la tumeur.
- Atteinte des nerfs oculomoteurs () ou syndrome caverneux par envahissement du sinus caverneux.
- HIC.

C. Insuffisance antéhypophysaire (IAH), hyperprolactinémie

Un volume important de l'adénome ou de la tumeur peut entraîner un ou des déficits hypophysaires (ACTH, LH, FSH, GH, TSH) et/ou une hyperprolactinémie.

D. Autres signes

- Anorexie
- Perte de poids
- Hypothermie
- Irritabilité, faiblesse
- Vomissements, constipation

VII. SIGNES BIOLOGIQUES

1. Bilan des entrées et sorties permet d'objectiver le SPP

2. Bilan sanguin

Dans le sang : calcul de l'osmolarité qui correspond à la concentration des particules dissoutes, exerçant un pouvoir osmotique réel par rapport aux molécules d'eau.

$$P_{osm} = (Na \text{ (mmol/l)} + 10) + \text{glycémie (mmol/l)}$$

De plus, la normalité de ces paramètres n'explique pas le SPP.

- NFS : normale
- Glycémie : normale (pas de diabète sucré).
- Ionogramme sanguin : kaliémie normale (pas d'hypokaliémie)
- Calcémie : normale (pas d'hypercalcémie)

3. Bilan urinaire

Dans les urines : pour prouver la nature **hypotonique des urines**

- Ionogramme urinaire des 24h : **normal**
- Densité urinaire : basse < **1005**
- Osmolarité urinaire < **200 mosm/l**
- $OsmU/OsmP < 1$

إمضاء : العقيد عريبي يمينه
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

- Clearance à l'eau libre **Positive** : $CI_{H_2O} = V (1 - \frac{osmU}{osmP})$

4. Bilan de retentissement DSH

- NFS : Hématocrite élevée = hémococoncentration
- Urée et Créatinine plasmatique élevée en faveur d'une insuffisance rénale aiguë par DSH
- Ionogramme sanguin Hypermnatrémie

VIII. EXPLORATIONS DYNAMIQUES

A. Test de restriction hydrique

La confirmation du diagnostic de diabète insipide reposera sur la réalisation d'une épreuve dynamique : test de restriction hydrique.

Il reste le test le plus utilisé et le mieux standardisé.

Il permet d'évaluer la capacité de concentration des urines par le rein.

Un individu normal restreint sa diurèse après quelques heures de privation d'eau. Son poids, sa natrémie et son osmolarité sanguine restent stables.

1. Principes

- Il se fait en milieu hospitalier ++++
- **Arrêter les apports hydriques à minuit (00 h)** et observer, mesurer la réaction du corps. Fin du test 17 h.
- Surveillance clinique : Conscience, TA, pouls, le poids, diurèse toutes les 30 mn, densité urinaire toutes les heures
- Surveillance biologique : osmolarité urinaire et plasmatique toutes les heures
- Faire un contrôle plasmatique (iono, protide, urée, créatinine, FNS) au début (8 h) et enfin de l'épreuve
- Quand l'osmolarité urinaire arrive à son maximum (stable à 2 reprises) on injectera par voie sous cutanée (adulte) ou par voie nasale (enfant) de la lysine vasopressine, **Minirin® (Desmopressine)** avec mesure du volume urinaire, de la densité urinaire et de l'osmolarité sanguine et urinaire dans l'heure qui suit l'injection.

2. Critères d'arrêt de l'épreuve

- Une chute tensionnelle nette
- Un pouls > 160 bats/min
- Une perte de poids sup 5 % et déshydratation
- Osmolarité urinaire > 300 mOsm/l
- Osmolarité urinaire < 295 mOsmol/l sur 2 échantillons successifs ou stable durant 2 heures

3. Résultats du test

TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE : RÉSULTATS COMPARATIFS			
	Diabète insipide vrai	Diabète insipide néphrogénique	Polydipsie primaire (Potomanie)
Poids	Diminué	Diminué	Stable
Fréquence cardiaque	Augmentée	Augmentée	Stable
Tension artérielle	Diminuée	Diminuée	Stable
Diurèse	Stable et élevée	Stable et élevée	Diminuée
Osmolarité urinaire	Stable et basse < 300 mosm/l	Stable et basse < 300 mosm/l	Augmentée > 750 mosm/l
Osmolarité plasmatique	Élevée > 295 mosm/l	Élevée > 295 mosm/l	Stable et normale – 290 à 295 mosm/l
Uosm/Pasm	< 1	< 1	> 1 (maximum 4)
Naémie	Élevée > 142 mmol/l	Élevée > 142 mmol/l	Stable et normale 135 à 142 mmol/l
ADH plasmatique	Basse	Normale ou augmentée	Variable : augmentée, normale ou diminuée
Clairance de l'eau libre ⁴	Reste positive	Reste positive	Se négative
Test thérapeutique à la DDAVP (Minirin®)	Positif	Négatif	Positif si : – mise au repos de la sécrétion d'ADH – diabète insipide avec composante potomaniaque Négatif le plus souvent

	Osmu en fin d'épreuve (mOsm/kg d'eau)	% d'augmentation de l'Osmu après dDAVP (2 µg en IM)
Sujets normaux	>700	< 9%
DIC complet	< 250	> 50%
DIC partiel	250-700	> 10%
DIN complet	< 250	0
DIN partiel	250-700	0
PP	300-700	< 9%

- Chez le sujet normal, le **débit urinaire diminue** rapidement et les **urines se concentrent** progressivement pour atteindre, au bout de 16 heures, une **DU > 1015** (1 200 mOsm/kg.)
- Au cours du diabète insipide, on observe que la **DU reste < 1005** (250 mosm/kg.).

B. Autres tests

1. Test thérapeutique par le Minirin (Desmopressine)

Il s'agit d'un analogue de l'AVP qui a une action plus prolongée. Il permet d'apprécier la sensibilité rénale à l'ADH et de différencier entre DIC et DIN et **dosage de l'ADH**.

Le rôle de la DDAVP est donc de remplacer l'ADH. Si elle est active cela signifie que le rein est indemne.

Principe du test

- Boissons autorisées
- Mictions recueillies
- Prélèvement sanguin toutes les 4 h après injection de Minirin pour l'iono et Osm

Résultat du test

- **DIC** : SPP s'améliore + concentration ADH est basse
- **DIN** : Pas de réponse + concentration ADH est élevée

إمضاء : العقيد عريبي يمينة
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

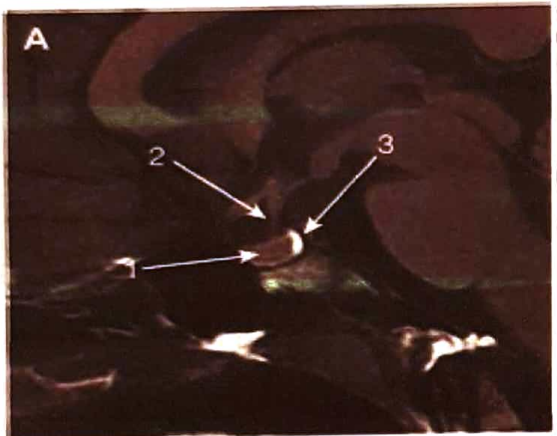
- **Potomanie** : diminution polyurie, polydipsie persiste
- 2. **Test d'hyperosmolarité provoquée par sérum salé hypertonique**
- 3. **Dosage de la copeptine plasmatique (C-terminal proAVP)**

C'est une nouvelle approche de diagnostic du DI en réponse à une stimulation osmotique, très prometteuse avec une spécificité et une sensibilité, supérieures.

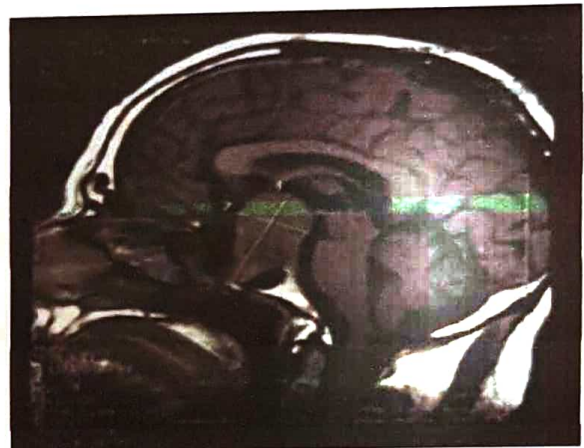
IX. EXPLORATION RADIOLOGIQUE

TDM voire IRM hypophysaire pour la recherche d'une étiologie du DIC précisera :

- Présence de l'hypersignal (normal) de la posthypophyse et reflet de la présence d'AVP stockée dans les granules neurosécréteurs.
- Absence de l'hypersignal de la posthypophyse en rapport avec soit la présence d'une tumeur +++, d'une infiltration de la tige pituitaire...
- Son **absence** est caractéristique du DIC.



Hypersignal post-hypophyse



Tumeur hypophysaire

Echographie et TDM rénale pour la recherche d'une étiologie du DIN :

- Dilatation rénale
- Malformation rénale

X. ETIOLOGIES

A. DIABETE INSIPIDE CENTRAL

Le DIC peut-être causé par la sécrétion insuffisante ou inadéquate d'hormone antidiurétique l'ADH. Cette carence en ADH peut-être acquise, congénitale ou idiopathique.

On distingue 3 grands types de DIC :

1. Diabète insipide central acquis

- Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
- Traumatisme crânien
- Radiothérapie

إمضاء : العقيد عريبي يمينية
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

- Lésions tumorales (**craniopharyngiome+++ responsable de 15 % des cas de DIC**, c'est la cause la plus fréquente du DIC, Germinome) et les métastases d'un cancer (Sein, poumon, hémopathies)
- Maladies infiltratives (Sarcoïdose)
- Infections : méningite bactérienne (tuberculose), méningo-encéphalite
- Hypophysite auto-immune
- Autres : médicaments, hydrocéphalie, maladies dégénératives

2. Diabète insipide central Congénital

- Syndrome de Wolfram associant diabète insipide + diabète sucré + atrophie optique et autres anomalies
- Syndrome de Bardet-Biedl associant hypogonadisme + retard mental + obésité + rétinite pigmentaire + polydactylie
- Mutation du gène de la neurophysine à transmission autosomique dominante à l'origine d'une anomalie de la maturation de l'AVP entraînant des formes familiales de DIC.
- Mutations liées à l'X

3. DIC Idiopathique

Sans cause décelable.

B. Diabète insipide néphrogénique

On distingue 2 types de DIN :

1. Diabète néphrogénique acquis

- Pyélonéphrite, tubulopathie et polykystose
- Infiltrative (amylose, Sarcoïdose)
- Hémopathies (myélome multiple, drépanocytose...)
- Médicamenteuses (**lithium+++**, **amphotéricine B**, **cisplatine...**)
- Hypokaliémie, hypercalcémie
- Hypercorticisme, hyperthyroïdie

2. Diabète insipide néphrogénique congénital

Survenue d'un syndrome polyuropolydipsique néonatal.

Le DIN congénital est dû à des tubulopathies héréditaires responsables d'une résistance rénale à l'action de l'ADH :

- Anomalies du gène du récepteur de l'ADH (RV2) à transmission récessive liée à l'X
- Mutation du gène de l'aquaporine 2 (AQP2) à transmission autosomique récessive

XI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. La polyurie osmotique ou hypertonique

- Diabète sucré
- Hypercalciurie

إمضاء : العقيد عربي يمينية
أستاذ معاصر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

- Mannitol
- Hypercatabolisme protéique (urée)

B. La polyurie hypotonique

C'est le résultat d'une polydipsie primaire.

La polydipsie primaire est une consommation excessive de liquides qui dure dans le temps, entraînant un excès corporel en liquide, diminution de l'osmolarité plasmatique et diminution de la sécrétion de l'ADH.

1. La potomanie ou polydipsie psychogène

Elle est en rapport avec des troubles des centres de contrôle de la soif (hypothalamus) secondaire à un trouble psychogène (personnalité névrotique).

Le début est brutal suite à un choc affectif avec un besoin impérieux de boire. La polydipsie primaire entraînant l'apparition d'une polyurie fonctionnel induite ne réveillant pas le patient la nuit.

L'épreuve de restriction hydrique montre une augmentation de la concentration des urines (augmentation DU) et une diminution de la diurèse (clairance de l'eau libre diminue et peut se négativer).

En fin de l'épreuve : Osmolarité urinaire > Osmolarité Plasmatique sans modification après injection de LVP.

2. Polydipsie dipsogénique ou Dipsomanie

Les patients ont un trouble du mécanisme de la soif ou une sensibilité exagérée à la soif.

Il peut s'agir d'impulsions à boire des liquides souvent alcoolisés, reflet d'une profonde perturbation de la personnalité.

3. Polydipsie iatrogène

La prise de certains médicaments est responsable de sécheresse de la bouche avec augmentation des apports en eau sous conseil médical pour certaines pathologies.

C. Diabète insipide gestationnel

Au 3^{ème} trimestre, on observe une dégradation de l'ADH par la **vasopressinase placentaire** entraînant un **DI transitoire** qui disparaît en post-partum.

XII. TRAITEMENT

Le traitement est évidemment fonction de la cause

Réhydratation si nécessaire notamment chez les sujets âgés et les enfants.

Suppression de la cause du DI.

Traitement substitutif hormonal si déficit.

A. Traitement du diabète insipide central

1. Traitement de la cause

Qui reste généralement décevant devant les pathologies tumorales.

إمضاء : العقيد عريبي يمينه
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

2. Traitement substitutif par un analogue de l'hormone anti-diurétique

Desmopressine ou Minirin® : est le traitement de choix (tableau).

Il se présente sous forme de solution endonasale, de spray, injectable ou de comprimé.

Le dosage est **ajusté en fonction des besoins de chacun, adapté à la quantité d'urines et de boisson quotidienne.**

Risque est le surdosage entraînant une intoxication à l'eau.

Tableau : Formes et posologie de la Desmopressine ou Minirin

Desmopressine	Indications : diabète insipide par carence totale en ADH
Déamino-arginine vasopressine Minirin spray	10 µg par pulvérisation = 0,1 mL Traitement d'attaque : 1 pulvérisation 2 à 3 x/j Traitement d'entretien : 1 pulvérisation 1 à 2 x/j
Minirin injectable	Traitement d'urgence postopératoire Amp. de 1 mL = 4 µg 1 à 4 µg/j
Minirin comprimés	Comp. dosé à 0,1 ou 0,2 mg Traitement d'entretien : 0,1 à 0,2 mg x 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.	

Dans le cas d'un diabète insipide central partiel, le traitement de choix est le Minirin, mais on peut prescrire d'autres médicaments comme la carbamazépine (tégrétol), le clofibrate ou le chlorpropamide.

3. Substitution hormonale des autres déficits hypophysaires associées

Un traitement substitutif, par hormone de synthèse, est mis en place et adapter à chaque déficit hypophysaire associés.

Il peut être simple ou multiple, selon qu'il y a un déficit d'une ou plusieurs hormones sécrétées.

- Déficit corticotrope : on donne des glucocorticoïdes remplaçant le cortisol manquant.
- Déficit thyroïdienne : on donne des hormones thyroïdiennes.
- Déficit gonadotrope : on donne des estrogènes chez la femme et des androgènes chez l'homme.
- Déficit somatotrope : on donne de l'hormone de croissance (enfants) en l'absence de toute évolution tumorale.

B. Traitement du diabète insipide néphrogénique

- Traitement de la cause lorsque c'est possible.
- Restriction en sodium+++ , en protéines et en osmoles.
- Diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazides)

- Tégretol® ou Carbamazépine 200 – 600 mg/j
- AINS (Indométhacine) effet anti-diurétique
- Amiloride (diurétiques épargneurs de potassium)
- Minirin à fortes dose.

إمضاء : العقيد عريبي يمينه
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري

C. Traitement Potomanie

Psychothérapie ++++

L'épreuve de déconditionnement est la seule épreuve déterminante.

La psychotérapie permet bien conduite permet de persuader le malade qu'il peut réduire ses boissons. On associe un régime désodé et de la carbamazépine ou du clofibrate qui stimulent la sécrétion d'ADH. Ces deux médicaments seront par la suite remplacés progressivement par du placebo qui sera supprimé ultérieurement.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME POLYUROPOLYDIPSIQUE

1^{ère} étape : Quantifier les urines et les boissons et rechercher le caractère primaire de la polyurie ($> 30 - 40 \text{ ml/kg/24h}$)

2^{ème} étape : Rechercher les signes cliniques de retentissement du SPP (DSH +++)

3^{ème} étape : Interrogatoire (antécédents de traumatisme crânien ou de prise médicamenteuse) et examen clinique soigneux et complet pouvant nous orienter vers une cause tumorale (syndrome tumoral crânien, IAH)

4^{ème} étape : Examens biologiques pour préciser la qualité des urines, son caractère hypotonique (Osmolarité urinaire $< 250 - 300 \text{ mosm/kg/h}$).

5^{ème} étape : Rechercher la cause de cette polyurie

- Le test de restriction hydrique.
- IRM hypothalamo-hypophysaire : présence ou absence de l'hypersignal de la posthypophyse.

إمضاء : العقيد عريبي يمينه
أستاذ محاضر قسم "ب"
في أمراض الغدد الصماء والسكري