



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2001

T/PH/N/2001/48/D

FACULTE DE PHARMACIE

# LE DIABETE INSIPIDE CHEZ L'HOMME

## THESE



Présentée et soutenue publiquement  
le 3 septembre 2001

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **BARBARA VASSEUR**

Née le 6 mars 1976 à Léhon (22)

**Membres du jury**

*Président* : Marie-Madeleine GALTEAU, professeur de biochimie

*Juges* : Pierre LABRUDE, professeur de physiologie.  
Edith COLLOT, pharmacien biologiste.

BU PHARMA-ODONTOL



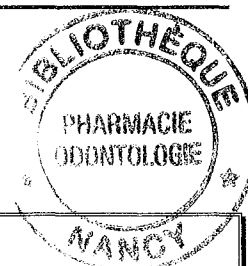
D

104 058534 7

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2001

FACULTE DE PHARMACIE



# **LE DIABETE INSIPIDE CHEZ L'HOMME**

## **THESE**

Présentée et soutenue publiquement  
le **3 septembre 2001**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **BARBARA VASSEUR**

Née le 6 mars 1976 à Léhon (22)

**Membres du jury**

*Président* : Marie-Madeleine GALTEAU, professeur de biochimie

*Juges* : Pierre LABRUDE, professeur de physiologie.  
Edith COLLOT, pharmacien biologiste.

# FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

## Membres du personnel enseignant

**Doyen** : Mme Chantal FINANCE

**Vice Doyen** : Mme Anne ROVEL

### DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André

M. VIGNERON Claude

### PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne

Mle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

### PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

### PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M.	LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

## PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



*A notre président,*

**Marie-Madeleine GALTEAU,**

Professeur de biochimie

Merci de vous être intéressée à ce sujet de thèse et d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre disponibilité et vos conseils précieux au cours de ce travail.

*A nos Juges,*

**Pierre LABRUDE,**

Professeur de physiologie

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous suis profondément reconnaissante de l'honneur que vous me faites.

**Edith COLLOT,**

Pharmacien biologiste

Merci pour votre participation à ce jury.

**A mes parents,**

Grâce à vous j'ai pu étudier dans les meilleures conditions.  
Merci pour votre soutien et votre confiance.

**A Florian,**

Cette thèse t'est dédiée. Je te souhaite pleins de bonnes choses pour ton avenir. Avec le travail, on arrive toujours à ses fins !

**A James,**

Grâce à toi que j'ai pu bien travailler, merci de m'avoir fourni les outils indispensables !

**A Stéphane,**

Merci de m'avoir soutenue durant toutes ces longues années et surtout durant mes périodes de doute ou de stress !

**A tous mes amis,**

J'ai vécu mes plus belles années avec vous et j'espère encore en partager beaucoup d'autres.

**A M. et Mme WEBER,**

Merci pour votre gentillesse et votre hospitalité.

**A M. CARIOU**, maître de stage,

Merci pour vos précieux conseils. Je garderai toujours un bon souvenir de ce stage.

**Aux pharmaciennes, aux préparatrices et à la rayonniste de la Pharmacie du Chêne,**

Merci pour votre gentillesse, j'ai pu faire un stage très intéressant grâce à vous toutes. Vous avez toujours été là pour m'aider et me soutenir. Vous êtes l'équipe la plus sympathique qui existe !

**A monsieur le professeur LECLERE**, professeur d'endocrinologie, ancien chef de service de la médecine E à Nancy-Brabois,

Merci de m'avoir permis d'effectuer des recherches au sein de votre service et d'avoir été disponible. Je vous souhaite une bonne retraite.

# **SOMMAIRE**

Introduction

- 1) Définition
- 2) Physiopathologie des diabètes insipides
- 3) Histoire du diabète insipide
- 4) L'hormone antidiurétique
- 5) Diagnostic du diabète insipide
- 6) Etiologie du diabète insipide central
- 7) Etiologie du diabète insipide néphrogénique
- 8) Traitement du diabète insipide central
- 9) Evolution du diabète insipide central sous traitement
- 10) Traitement du diabète insipide néphrogénique

Conclusion

Références bibliographiques

Table des matières

# **INTRODUCTION**

Le terme « diabète insipide » vient du grec « diabainein » qui signifie « passer au travers » et du latin « insipidus » qui veut dire « sans saveur ». Littéralement transcrit, il s'agit d'une élimination de quantités importantes d'urine hypo-osmolaire, sans saveur, c'est-à-dire non sucrée, par opposition à ce qui existe dans le diabète sucré.

Les diabètes insipides sont caractérisés par un défaut du tube collecteur rénal à concentrer les urines, réalisant ainsi une polyurie hypotonique associée à une soif intense. Une carence en hormone antidiurétique, l'arginine-8-vasopressine, entraîne un diabète insipide central et la résistance du tube collecteur à cette hormone, un diabète insipide néphrogénique. La fréquence globale de cette pathologie n'a pu être déterminée précisément, cependant elle est supposée très faible.

Nous verrons l'histoire de la maladie. En effet, après sa découverte, il a fallu attendre plusieurs siècles pour découvrir que cette pathologie était liée à un dysfonctionnement hypophysaire ou rénal.

Il paraît important, dans un premier temps, de présenter l'hormone antidiurétique : elle est synthétisée au niveau de l'hypothalamus puis stockée dans la post-hypophyse. Nous insisterons sur le rôle primordial de l'hormone antidiurétique dans la régulation de la réabsorption hydrique au niveau du rein, entraînant la concentration finale de l'urine. La fixation de l'hormone sur ses récepteurs spécifiques rénaux (les récepteurs V2) va en effet engendrer une diminution du volume des urines et une augmentation de leur osmolarité. Nous verrons brièvement les effets extra-rénaux de la vasopressine survenant après sa fixation sur l'autre type de récepteurs spécifiques (les récepteurs V1).

Ensuite, les méthodes de diagnostic du diabète insipide seront présentées. Le diagnostic différentiel de la maladie repose sur la mise en évidence du caractère hypotonique des urines et sur l'épreuve de restriction hydrique, permettant la distinction entre le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique et la polydipsie primaire. Les autres tests (test de stimulation par perfusion salée hypertonique, test thérapeutique à la desmopressine) mettent en évidence les formes de déficit partiel en hormone.

La majorité des diabètes insipides est acquise : processus infiltratif, tumoral, traumatique ou auto-immun pour le diabète insipide central ; trouble métabolique, tumeur, néphropathie ou traitement médicamenteux pour le diabète insipide néphrogénique. Une faible proportion est héréditairement transmise, sur un mode dominant pour les diabètes insipides centraux en règle générale sur un mode récessif, le plus souvent lié au chromosome X, pour les diabètes insipides néphrogéniques.

Le syndrome polyuro-polydipsique de la maladie est assez bien toléré, si les boissons arrivent à compenser la diurèse. Toutefois, une thérapeutique sera mise en place afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

L'hormonothérapie substitutive par un analogue de synthèse (la desmopressine) reste le traitement de choix du diabète insipide central. Les autres thérapeutiques (carbamazépine et diurétiques) voient leur emploi limité au traitement du diabète insipide central partiel.

L'hormone antidiurétique n'agit pas uniquement sur l'antidiurèse, elle assure aussi un rôle non négligeable dans la formation osseuse. Etant donné que la desmopressine ne possède pas toutes les propriétés de la vasopressine, un suivi ainsi qu'un traitement préventif pourront être mis en place pour éviter les troubles osseux liés au déficit en hormone physiologique.

Par contre, le diabète insipide néphrogénique reste insensible aux thérapeutiques hormonales. Le traitement repose sur une supplémentation hydrique abondante et sur un régime hypo-osmotique pauvre en protéines et en sodium, parfois associés à des diurétiques et/ou à des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

# DEFINITION



## 1) **Définition** : (72)(115)(88)(95)(63)

Le diabète insipide est un désordre de la balance hydrique ; il se définit comme une anomalie de la concentration urinaire.

Cette diminution de la capacité de concentration urinaire résulte :

- soit d'un défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique (HAD). Ce déficit est dû à des troubles transitoires ou chroniques du système neurohypophysaire. Il s'agit alors d'un **diabète insipide central**. Le diabète insipide central peut être temporaire ou définitif, suivant le degré d'atteinte du système neurohypophysaire, il peut aussi être total ou partiel.
- soit d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique. Il s'agit d'un **diabète insipide néphrogénique**.

Le diabète insipide est caractérisé par l'excrétion de quantités excessives d'urine et par une soif intense, ce syndrome est aussi appelé : le syndrome polyuro-polydipsique.

Cette pathologie est nommée « diabète » car la polyuro-polydipsie observée chez les sujets atteints de diabète insipide se rencontre aussi chez les personnes ayant un diabète sucré. Cependant il n'existe pas de trouble de la régulation du glucose sanguin, et l'urine éliminée ne contient pas de glucose (l'urine est insipide).

### 1.1) **Epidémiologie** : (65)

Le diabète insipide survient à tout âge, avec une fréquence sensiblement égale dans les deux sexes. La fréquence globale, au sein de la population générale est très difficile à fixer mais n'est probablement pas très élevée.

### 1.2) **Symptomatologie** : (13)(6)(20)(53)(93)

Le diabète insipide se manifeste par une polyuro-polydipsie. Elle apparaît rapidement voire brutalement en fonction de l'étiologie. Le début peut être plus rarement progressif voire insidieux.

#### 1.2.1) **La polyurie** :

Elle est **hypoosmolaire** (moins de 200 mmol/kg d'eau, l'osmolalité urinaire normale est > 805 mmol/kg). Ainsi l'urine est claire, diluée et « insipide », à la différence de la polyurie osmotique du diabète sucré.

L'osmolalité plasmatique et la concentration sanguine de sodium sont augmentées au-dessus des valeurs usuelles (osmolalité plasmatique  $\geq 300$  mmol/kg, sodium sanguin  $\geq 143$  mmol/l).

La clairance de l'eau libre est donc largement positive. Ce paramètre représente le volume théorique d'eau ajouté ou retranché à l'urine pour qu'elle devienne isotonique au plasma. Lorsque la clairance de l'eau libre est positive, il faut soustraire de l'eau à l'urine pour qu'elle soit isoosmotique au plasma.

Elle est **permanente** (c'est à dire diurne et nocturne) mais ne s'accompagne d'aucun élément anormal dans les urines.

La densité urinaire le matin à jeun est basse et ne dépasse pas 1,001 à 1,002 alors que chez le sujet sain, elle est comprise entre 1,018 et 1,024.

La polyurie est donc **isolée**.

### 1.2.2) La polydipsie :

Elle accompagne la polyurie.

La soif est **impérieuse, insatiable, ininterrompue, diurne** mais aussi **nocturne**. Elle peut entraîner fatigue et anxiété : le patient, obligé de boire au cours de la nuit, voit son sommeil très perturbé.

Le diabète insipide est le plus souvent sans complications cliniques du fait que la polyurie est compensée par un apport adéquat de boissons. Une déshydratation cellulaire avec hypernatrémie et hyperosmolalité plasmatique survient en cas d'empêchement d'accès aux boissons ; en effet certains patients en restreignant d'eux-mêmes leurs apports hydriques, dans l'espoir d'atténuer une polyurie socialement gênante ou psychologiquement insupportable risquent de tels accidents.

**PHYSIO-  
PATHOLOGIE  
DES  
DIABETES  
INSIPIDES**

## **2) Physiopathologie des diabètes insipides :**

### **2.1) Le diabète insipide néphrogénique :** (10)(81)(63)

L'insensibilité à l'hormone antidiurétique est rarement complète. Le plus souvent la polyurie est modérée, avec une urine iso- ou légèrement hyperosmotique, témoignant d'une sensibilité partielle du rein à la vasopressine.

La physiopathologie est différente selon l'étiologie :

- Dans le cas du diabète insipide néphrogénique familial, il existe un défaut de production urinaire d'AMP cyclique en réponse à la vasopressine, suggérant une perturbation génétique au niveau des récepteurs V2 du tubule rénal.
- Dans le cas du diabète insipide néphrogénique acquis après traitements médicamenteux par le lithium (1 patients sur 3), la résistance observée à l'hormone antidiurétique est liée à des modifications des différentes structures ou molécules intervenant dans la diurèse.

### **2.2) Le diabète insipide central :** (80)(113)(63)

Une anomalie au niveau d'une étape de la synthèse ou de la sécrétion d'HAD peut entraîner un diabète insipide central.

4 types d'anomalies ont été décrites :

#### **2.2.1) Pathologie au niveau des osmorécepteurs :**

Les cas sont très rares, la cause la plus fréquente est une destruction étendue ou une infiltration néoplasique de l'hypothalamus.

#### **2.2.2) Défaut de synthèse de l'hormone antidiurétique :**

Le modèle animal de ce diabète insipide est le rat Brattleboro. C'est une souche obtenue par mutation, elle est caractérisée par l'absence héréditaire d'HAD due à un défaut du gène codant pour la vasopressine, ce déficit se retrouve chez l'homme.

#### **2.2.3) Défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique :**

Il peut mettre en cause les cellules neurosécrétrices, le transport axonal des granules sécrétoires ou l'exocytose au niveau de la terminaison nerveuse. Cette pathologie peut être la conséquence d'un traumatisme de l'aire hypothalamique.

Le diabète insipide ne survient qu'après destruction de plus de 85 pour cent des neurones sécrétant de la vasopressine au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. La lésion doit être située dans la partie haute de l'hypothalamus ou du tractus supra-optico-post-hypophysaire, pour provoquer un diabète insipide permanent.

#### **2.2.4) Sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique : (19)**

Elle peut être liée à la présence d'anticorps autoimmuns dirigés contre les cellules neurosécrétrices ou contre l'hormone elle-même, responsables alors de la biodégradation accélérée d'HAD.

# **HISTOIRE DU DIABETE INSIPIDE**

### **3) Histoire du diabète insipide : (43)**

Le terme « diabète insipide », comme celui du diabète sucré, provient du mot grec « diabainein » qui signifie « passer à travers » et du mot latin « insipidus » ou « sans saveur ». Les manifestations cliniques du diabète insipide : soif et émission abondante d'urines, sont connus depuis trois siècles environ mais il faudra attendre 1912 pour qu'un simple fait divers, un coup de feu, permette de les rattacher à une pathologie hypophysaire.

En 1674, Thomas Willis, médecin d'Oxford, constate que chez certains « diabétiques », les urines n'ont pas de saveur sucrée, ce qui lui fait opposer au diabète mellitus, à goût de miel, un diabète insipidus, sans saveur, devenu le diabète insipide.

En 1905, les cliniciens français Achard et Ramond établissent bien la distinction entre le diabète insipide vrai et le syndrome qu'ils qualifient de potomanie, résultant d'une absorption inconsidérée de boissons. L'expression clinique de ces affections est presque identique mais avec cette différence fondamentale que la potomanie peut être complètement réduite par la restriction forcée des boissons, sans que l'équilibre physiologique en soit perturbé, alors que le diabète insipide s'aggrave de façon spectaculaire si le sujet est privé d'eau.

On ne désigne plus aujourd'hui sous le nom de diabète insipide que l'état dans lequel tout se résume en une déperdition importante d'eau pure dans les urines. La sensation de soif très vive qui en résulte appelle la consommation de grandes quantités de boissons pour compenser la perte urinaire ; elle est indispensable au maintien de l'équilibre en eau de l'organisme. On cherchera pendant longtemps à connaître quel est le dérèglement primitif : la soif ou la polyurie ?

#### **3.1) Histoire du diabète insipide central :**

La maladie restait mystérieuse du fait de l'ignorance de l'existence de l'hypophyse.

Rathke, dès 1838, avait cependant supposé un rôle à cette structure, mais sans pouvoir préciser lequel. Jusqu'en 1889, le lobe post-hypophysaire était considéré comme dénué de toute fonction.

C'est surtout à la suite des travaux de Cushing et de Biedl, en 1911, que le rôle de l'hypophyse dans la régulation de l'eau est soupçonné : ces auteurs, en effet, provoquent l'apparition d'un diabète insipide en extirpant cette glande chez le chien.

Peu après, deux cliniciens, Farini d'une part, von der Velden (108) d'autre part, montrent l'action remarquable de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse dans le diabète insipide ; l'origine hypophysaire et hormonale de cette affection paraît alors démontrée.

En 1912, Frank (1884-1957) est le premier à établir de façon formelle une relation entre le diabète insipide et le lobe postérieur de l'hypophyse. Il rapporte l'observation quasi expérimentale d'un homme devenu polyurique après avoir reçu une balle dans la tête et ayant survécu miraculeusement à ce traumatisme. La radiographie du crâne a permis de vérifier que la balle était bien située dans la selle turcique.

Cushing attribua la polyurie à la sécrétion excessive d'une hormone hypophysaire qui activerait la sécrétion rénale ; il reconnaissait aussi qu'il éprouvait bien des difficultés à expliquer de manière satisfaisante la diurèse qui accompagne l'insuffisance hypophysaire.

En 1929, Verney (109) entreprend des travaux expérimentaux sur une préparation isolée cœur-poumon-rein de chien. Cette préparation émet des urines abondantes et diluées. Si l'on relie de façon adéquate les vaisseaux d'une tête de chien à la préparation, les urines sont réduites en volume et concentrées. Elles redeviennent diluées lorsque la post-hypophyse est retirée de la tête du chien. Cette étude parvient à démontrer que l'hypophyse intacte contient un facteur qui régule le volume urinaire : apporté par voie sanguine, ce facteur est bien une hormone.

Les expériences de Broers en 1933, puis de Fisher, Ingram et Ranson en 1936 montrent qu'il existe une véritable unité fonctionnelle constituée par l'hypothalamus et le lobe postérieur de l'hypophyse. L'idée suivant laquelle le rôle majeur est joué non pas par la post-hypophyse mais bien par les noyaux hypothalamiques commence à faire son chemin. Mais les connaissances ne sont pas encore suffisantes pour établir un concept solide.

Enfin, en 1947, au moyen de perfusions intracarotidiennes de solutés hypertoniques salés, Verney peut prouver que les variations de la concentration du sang en sodium (c'est à dire les variations de la pression osmotique) provoquent des variations correspondantes dans le volume des urines et dans leur concentration. Verney démontre l'existence d'osmorécepteurs au niveau de l'hypothalamus antérieur.

Farini (23) constata la relation entre la survenue du diabète insipide central et l'existence d'affections variées (tumeurs, syphilis, tuberculose...) altérant le fonctionnement de l'hypophyse et conclut, contrairement à l'opinion prévalant jusque-là, que le diabète insipide était dû à une insuffisance en hormone post-hypophysaire. Il confirma ce point de vue nouveau en prescrivant un extrait post-hypophysaire dans le traitement du diabète insipide. L'injection de cet extrait diminua le volume urinaire de manière substantielle. De plus, il constata que cet extrait réduisait la diurèse des sujets normaux.

### **3.2) Histoire du diabète insipide néphrogénique :**

Le diabète insipide néphrogénique héréditaire fut longtemps considéré comme une maladie mystérieuse jusqu'à ce qu'elle soit décrite par Mac Illraith en 1892.



La « souris néphrogénique », découverte dans les années 1970, fut le modèle vivant qui a permis de montrer que le lieu d'action de l'hormone antidiurétique est bien le rein. Ces souris sont peu ou pas sensibles à l'action de l'HAD car leurs reins comportent des déficits ne permettant pas une réponse à la stimulation hormonale, leur sécrétion d'hormone antidiurétique est inefficace. L'hérédité de leur déficit rénal les condamne à une polyurie permanente à peine compensée par des boissons abondantes.

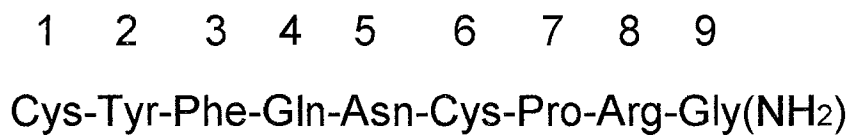
# **L'HORMONE ANTIDIURETQUE**

#### 4) L'hormone antidiurétique :

##### 4.1) Définition :

L'hormone antidiurétique (HAD) aussi appelée : arginine 8 vasopressine (AVP) se présente sous la forme d'un nanopeptide, elle résulte d'une neurosécrétion hypothalamo-hypophysaire.

L'AVP est présente chez l'homme et chez la plupart des autres vertébrés, le peptide équivalent à l'AVP est l'arginine vasotocine. La structure de l'arginine vasotocine ne diffère de celle de la vasopressine que par la nature de l'acide aminé basique en position 8 (arginine ou lysine).



L'hormone antidiurétique humaine

##### 4.2) Historique : (76)

La vasopressine fut d'abord découverte comme une substance pressive par Oliver et Schaffer en 1895 (79). En effet, l'administration d'extraits post-hypophysaires agit sur la pression artérielle.

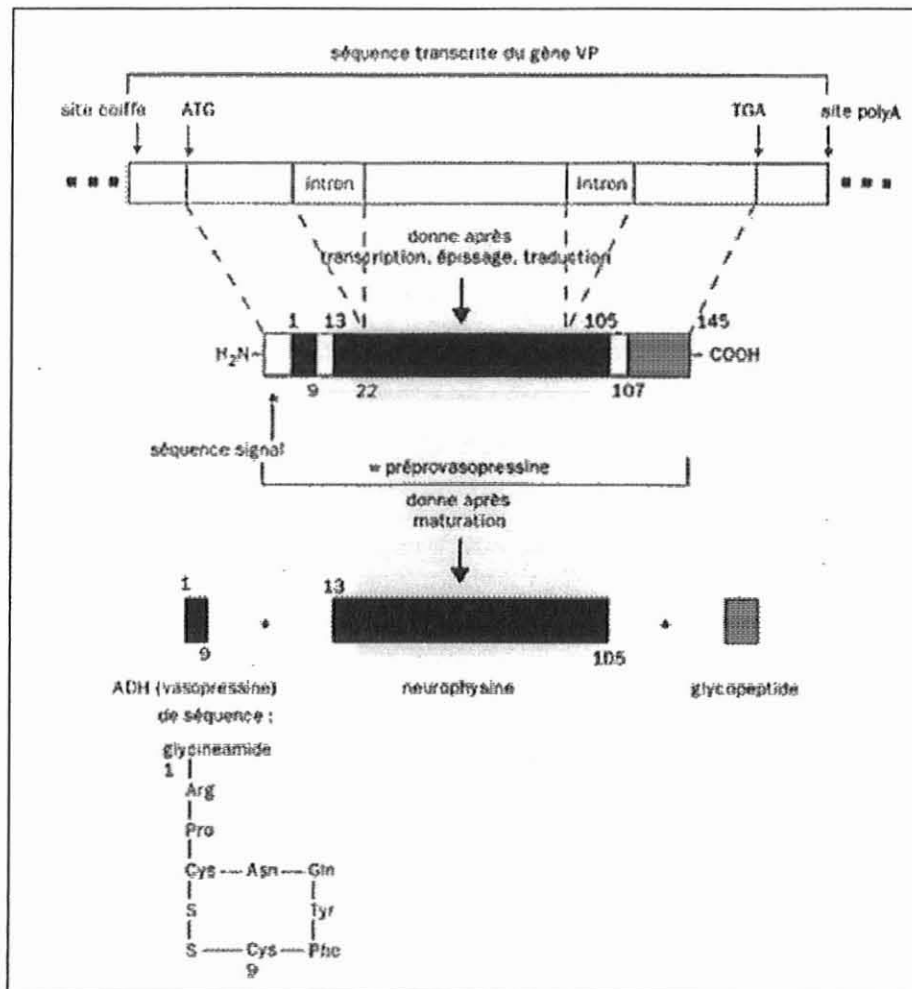
La fonction antidiurétique de l'hormone ne fut découverte qu'en 1924 par Verney (97). En 1928, Kammo et Aldrich (52) isolèrent la vasopressine de la post-hypophyse.

L'hormone antidiurétique fut la première hormone peptidique à être synthétisée (ce qui valut à de Vignaud (21) le prix Nobel en 1954). Sa structure moléculaire fut découverte en 1956.

##### 4.3) Synthèse : (1)(37)(20)

Chez l'homme, un gène conduit à la formation de la vasopressine et de sa protéine de transport, la neurophysine II, il s'agit du gène VP. Cette biosynthèse s'effectue au niveau des neurones magnocellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus.

La figure 1 présente les différentes étapes de la biosynthèse de l'hormone antidiurétique:



**Figure 1** : synthèse de l'hormone antidiurétique, [d'après (24)]

Le gène de l'arginine 8 vasopressine-neurophysine II (le gène VP) situé sur le bras court du chromosome 20 comporte 3 exons et 2 introns. Les 3 exons, après transcription, épissage et traduction vont conduire à la formation d'une préprohormone. La maturation de cette préprovasopressine donne :

- un signal peptide,
- l'arginine 8 vasopressine, (résidus aminoacyles de 1 à 9 de la prohormone),
- la neurophysine II, protéine de transport de l'HAD, (résidus aminoacyles de 13 à 105),
- une glycoprotéine d'action encore inconnue, (résidus aminoacyles de 107 à 145)

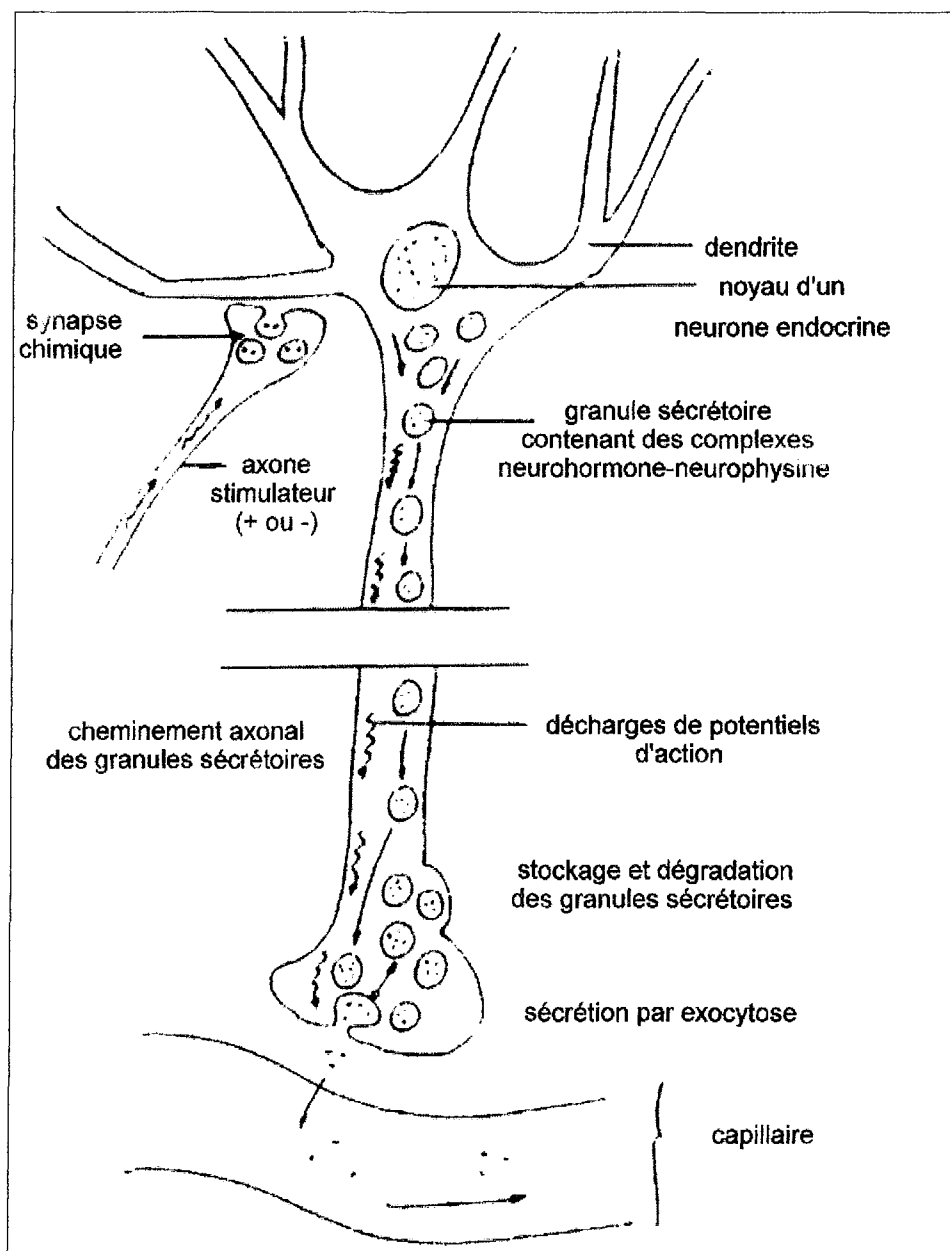
Le gène VP comporte aussi 2 introns qui ne sont pas exprimés.

Hormone antidiurétique et neurophysine sont liées par des interactions faibles ; elles sont « empaquetées » dans les renflements terminaux des axones des neurones magnocellulaires (situés dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus) où a lieu la maturation de l'hormone.

Cette maturation se poursuivra aussi durant le transport axonal (durant 12 heures environ) jusqu'à la post-hypophyse. L'HAD et sa protéine de transport seront libérées dans la circulation générale ; cependant leur libération ne s'effectue que sous l'action de divers facteurs.

#### 4.4) Libération de l'hormone antidiurétique : (38)(37)(31)

La figure 2 présente la synthèse et la sécrétion de l'hormone antidiurétique :



**Figure 2** : synthèse et sécrétion des neurohormones hypophysaires, [ d'après (24)].

Chaque neurone endocrine a son corps cellulaire au niveau hypothalamique. Il est connecté à des neurones stimulateurs (inhibiteurs ou activateurs). En réponse aux stimulations, les décharges de potentiels d'action, propagées le long de l'axone de chaque neurone endocrine sont modulées. Elles conduisent à la libération d'hormones dans le sang.

Les granules de complexes neurophysine-hormone cheminent à une vitesse de l'ordre de 2 mm/ heure le long de l'axone. En l'absence de signal de libération, les granules sont stockés puis dégradés par les lysosomes (24).

Les neurophysines se dissocient de l'HAD dans le sang. L'HAD a une demi-vie de quelques minutes seulement (5 à 10 minutes), elle sera dégradée par des peptidases dans le foie et les reins.

Une hormone nouvellement synthétisée peut encore être libérée dans la circulation tant que les noyaux hypothalamiques et une partie de l'appareil neurohypophysaire sont intacts. En effet, environ 10 pour cent des neurones sécrétoires suffisent pour éviter un diabète insipide central.

#### **4.4.1) Concentration plasmatique, transport sanguin et catabolisme :**

La **concentration plasmatique de vasopressine**, mesurée par dosage radioimmunologique, est de **2 à 3 pg/ml** pour une osmolarité plasmatique de 280 mmol/l.

L'hormone antidiurétique ne paraît pas être liée aux protéines plasmatiques.

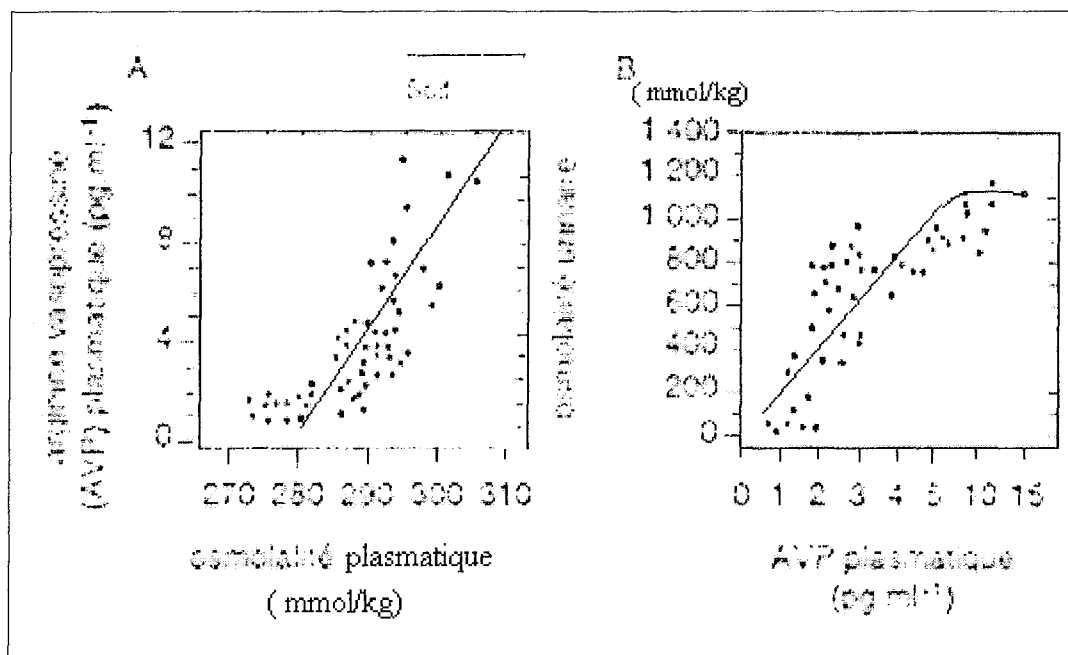
L'excrétion urinaire quotidienne de vasopressine est de  $34 \pm 10$  nanogrammes chez la femme et de  $71 \pm 46$  nanogrammes chez l'homme.

Plusieurs facteurs interviennent sur la sécrétion d'HAD :

- des stimuli osmotiques
- des stimuli hémodynamiques
- d'autres stimuli ( des agents humoraux, des agents pharmacologiques... )

#### **4.4.2) Les stimuli osmotiques : (38)**

Le stimulus physiologique de la libération d'HAD est l'augmentation de l'osmolalité efficace plasmatique, qui, dans les conditions physiologiques, est liée à une augmentation de la concentration plasmatique de sodium.



**Figure 3 :** relation entre la vasopressine circulante et l'osmolalité plasmatique d'une part (A) et l'osmolalité urinaire d'autre part (B), [d'après (38)].

La figure (A) montre qu'en dessous d'un seuil d'environ 280 mmol/kg d'eau (correspondant à une concentration plasmatique en sodium de 130 mmol/l), la sécrétion d'HAD est quasiment nulle. Au-dessus de ce seuil, toute augmentation de l'osmolalité plasmatique entraîne une augmentation proportionnelle de la vasopressine circulante, de manière à peu près linéaire (0,5 pg/ml d'HAD pour une augmentation d'1 mmol/kg d'eau). La soif est déclenchée à partir de 295 mmol/kg d'osmolalité plasmatique.

La figure (B) montre que l'osmolalité urinaire augmente avec la concentration plasmatique en vasopressine. L'osmolalité urinaire atteint sa valeur maximale à 1100 mmol/kg d'eau à partir d'une concentration en vasopressine circulante de 5 pg/ml.

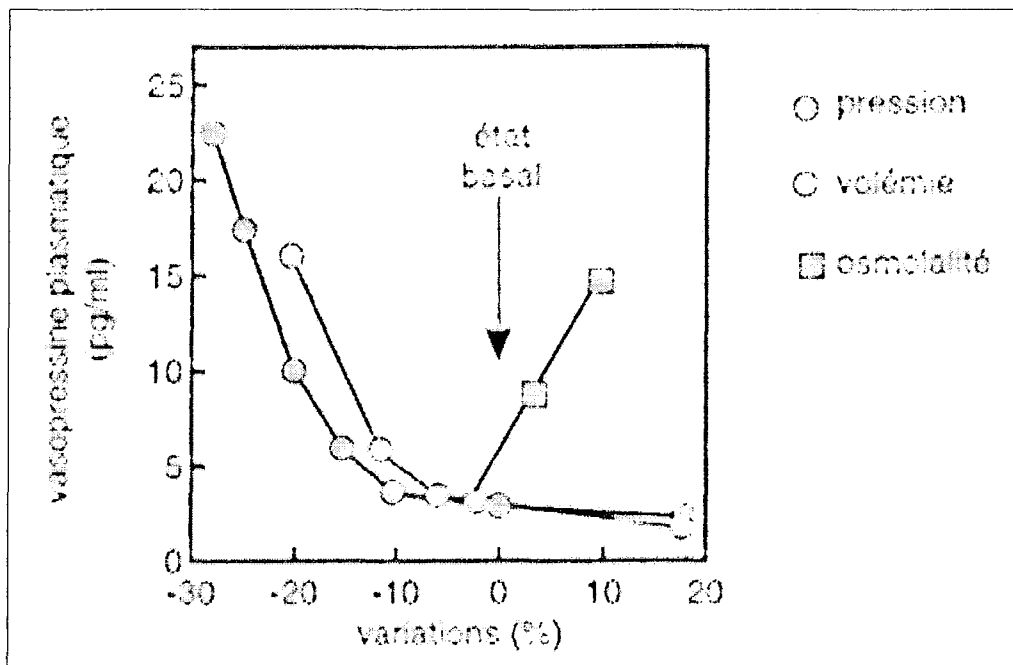
**L'activité antidiurétique est maximale pour une osmolalité plasmatique d'environ 300 mmol/ kg d'eau.**

#### **4.4.3) Les stimuli hémodynamiques : (38)**

Toutes variations de la volémie ou de la tension artérielle vont induire une modification de la diurèse.

Des barorécepteurs sont situés dans les oreillettes cardiaques (secteur à basse pression) et dans la crosse aortique ainsi que dans le sinus carotidien (secteur à haute pression). Les voies afférentes empruntent les nerfs vague et glossopharyngien, puis cheminent dans le tronc cérébral jusqu'à l'hypothalamus.

Une hypovolémie et/ou une hypotension artérielle stimule la sécrétion d'HAD selon une variation exponentielle, comme l'illustre la figure 4 :



**Figure 4 :** effets des stimuli hémodynamiques (exprimés en variations en pourcentage) sur la sécrétion de vasopressine, [d'après (38)].

Une diminution de moins de 10 pour cent de la volémie et de la pression artérielle ne modifie pas ou à peine la concentration de l'HAD plasmatique tandis qu'une diminution de plus de 10 pour cent de la volémie stimule progressivement la sécrétion d'HAD pour aboutir à des concentrations supérieures à celles qui sont responsables d'une antidiurèse maximale.

De manière générale, l'hypovolémie et l'hypotension artérielle déplacent le seuil osmotique de sécrétion de l'HAD à une valeur inférieure à 280 mmol/kg d'eau et augmentent la sensibilité de la réponse de l'hormone aux variations d'osmolalité. L'hypervolémie et l'hypertension artérielle ont un effet inverse.

#### 4.4.4) Autres stimuli : (38)

La nausée est un stimulus très puissant ; le stress, l'hyperthermie et l'hypoxie majeure peuvent également stimuler la sécrétion d'HAD.

De nombreux neuromédiateurs jouent un rôle dans le contrôle de la sécrétion de vasopressine, ils peuvent avoir une influence stimulatrice ou inhibitrice :

Agents stimulateurs : dopamine, acétylcholine, bradykinine, angiotensine II.

Agents inhibiteurs : noradrénaline, opioïdes endogènes, GABA, **prostaglandines**.



**a) Influence des prostaglandines sur la synthèse de l'hormone antidiurétique:**

La relation entre la vasopressine et les prostaglandines rénales a été étudiée par Beck et Dunn (10). Les prostaglandines modulent la densité urinaire par :

- diminution de la sensibilité de l'adénylate cyclase à l'hormone antidiurétique,
- augmentation de la tonicité médullaire,
- inhibition du transport de l'urée vers le tube collecteur,
- augmentation du transport du sodium et des chlorures dans la branche ascendante,
- augmentation du débit sanguin médullaire.

La synthèse des prostaglandines urinaires est régulée par des mécanismes dépendants des récepteurs spécifiques V2 au niveau des cellules épithéliales du tube collecteur mais aussi dépendants des récepteurs V1 dans les cellules interstitielles et glomérulaires.

Les prostaglandines urinaires reflètent la synthèse rénale des prostaglandines. Les prostaglandines rénales sont métabolisées au niveau des reins et sont en partie transportées vers la circulation veineuse rénale. Leur synthèse est influencée par le pH urinaire et le débit urinaire ( donc quand celui-ci est réduit par l'administration de vasopressine). Le taux urinaire de prostaglandines est accru dans les diabètes insipides néphrogéniques liés à l'X et ceux dus à un traitement au lithium (33).

**b) Action des substances pharmacologiques :**

Parmi les agents inhibiteurs, citons l'alcool et la diphénylhydantoïne (un antiépileptique).

La liste des agents stimulateurs est plus longue : la nicotine, des médicaments hypoglycémisants dont principalement le chlorpropamide et, dans une moindre mesure, les biguanides ; des agents antinéoplasiques dont la vincristine et le cyclophosphamide ; un antiépileptique, la carbamazépine et un agent normolipémiant, le clofibrate.

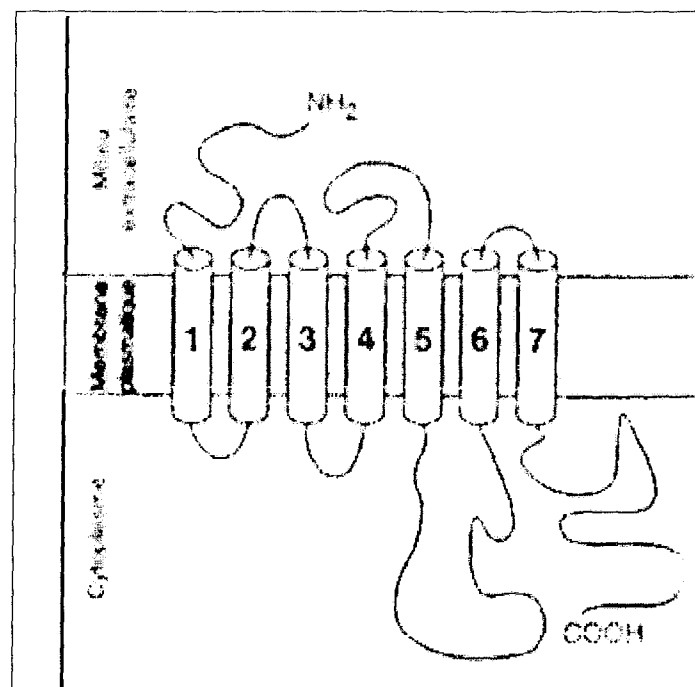
Ces stimuli déclenchent une sécrétion d'HAD en agissant au niveau des corps cellulaires des neurones producteurs. Ils conduisent à la genèse de potentiels d'action propagés le long des neurones. Une fréquence élevée en potentiels d'action au niveau de la partie terminale de l'axone provoque l'ouverture des canaux calcium. L'entrée de calcium dans le cytoplasme déclenche la libération de complexes HAD-neurophysine par exocytose.

#### 4.5) Rôle et mode d'action :

##### 4.5.1) Les récepteurs spécifiques : (76)(37)(6)

L'HAD possède plusieurs types de récepteurs spécifiques (V1 et V2), l'activation de ces récepteurs va induire différents effets : des effets rénaux grâce aux récepteurs V2 et des effets périphériques avec les récepteurs V1.

La topologie des récepteurs à la vasopressine est caractérisée comme pour la grande famille des récepteurs liés aux protéines G par 7 domaines transmembranaires. Dans le cas du récepteur à la vasopressine, 4 domaines extracellulaires et 4 domaines intracellulaires.



**Figure 5 :** topologie générale des récepteurs (V1a, V1b, V2) à la vasopressine, [d'après (76)].

##### a) Les récepteurs V2 : (9)

L'activation des récepteurs V2 (présents au niveau des cellules du tube collecteur rénal et de l'anse de Henlé), par fixation de l'hormone antidiurétique, entraîne :

- des effets oligourique et natriurétique responsables de l'antidiurèse,
- une vasodilatation périphérique,

- la libération du facteur VIII et du facteur von Willebrand à partir des cellules endothéliales.

Ces récepteurs activent préférentiellement la protéine Gs (résultant de l'activation de l'adénylate cyclase).

#### **b) Les récepteurs V1 : (9)(76)(4)**

L'activation de ces récepteurs induit les effets périphériques de l'hormone antidiurétique (effets cardiovasculaires, effets sur le muscle lisse, effets métaboliques, effets digestifs, action sur l'hémostase, effets centraux ).

Ces récepteurs sont couplés à une protéine G qui médie l'activation de la phospholipase C.

On peut distinguer deux types de récepteurs V1 : les récepteurs V1a et les récepteurs V1b.

Les récepteurs V1a se situent partout dans le cerveau, il semblerait que la vasopressine y ait un rôle de neurotransmetteur et de neuromodulateur.

Les récepteurs V1b s'expriment au niveau de l'ante-hypophyse et surtout au niveau des reins. Ils se trouvent aussi dans différents tissus : cerveau, utérus, thymus, cœur, poumon, seins mais le rôle des récepteurs V1b au niveau de ces sites extrahypophysaires est mal connu.

La figure 6 résume les différentes caractéristiques de chaque récepteur :

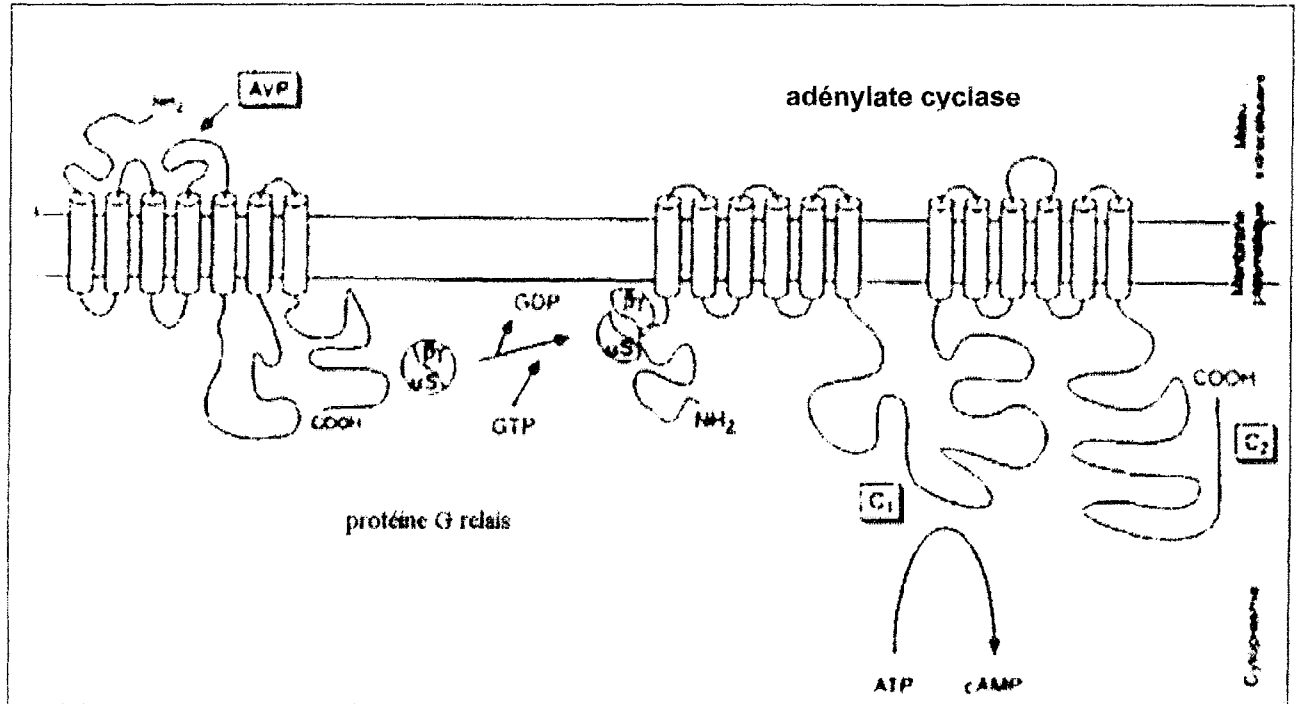
### Les récepteurs vasopressinergiques.

Caractéristiques	V1a	V1b = V3	V2
<b>Mode d'action</b>	Phospholipase C	Phospholipase C	Adénylate cyclase
<b>Localisations principales</b>	Vaisseaux	Cellules corticotropes hypophysaires	Rein
<b>Localisations secondaires</b>	Foie Surrénales Gonades Cerveau Cellules sanguines	surrénales	+ suspicion de récepteurs extrarénaux
<b>Effets périphériques principaux</b>	Vasoconstriction	Stimule la sécrétion d'ACTH	Réabsorption de l'eau et de l'urée
<b>Effets périphériques secondaires</b>	Glycogénolyse	Modulation de la sécrétion de cathécholamines	- vasodilatateur - procoagulant - modulation de la sécrétion d'aldostérone

**Figure 6** : caractéristiques des récepteurs V1a, V1b et V2, [d'après (106)].

#### 4.5.2) Activation des récepteurs spécifiques :

La figure 7 présente le mécanisme d'activation des récepteurs (V2 mais aussi V1) de l'HAD lors de sa fixation :



**Figure 7 :** stimulation de l'AMP cyclique par interaction de la vasopressine avec son récepteur V2, [d'après (76)].

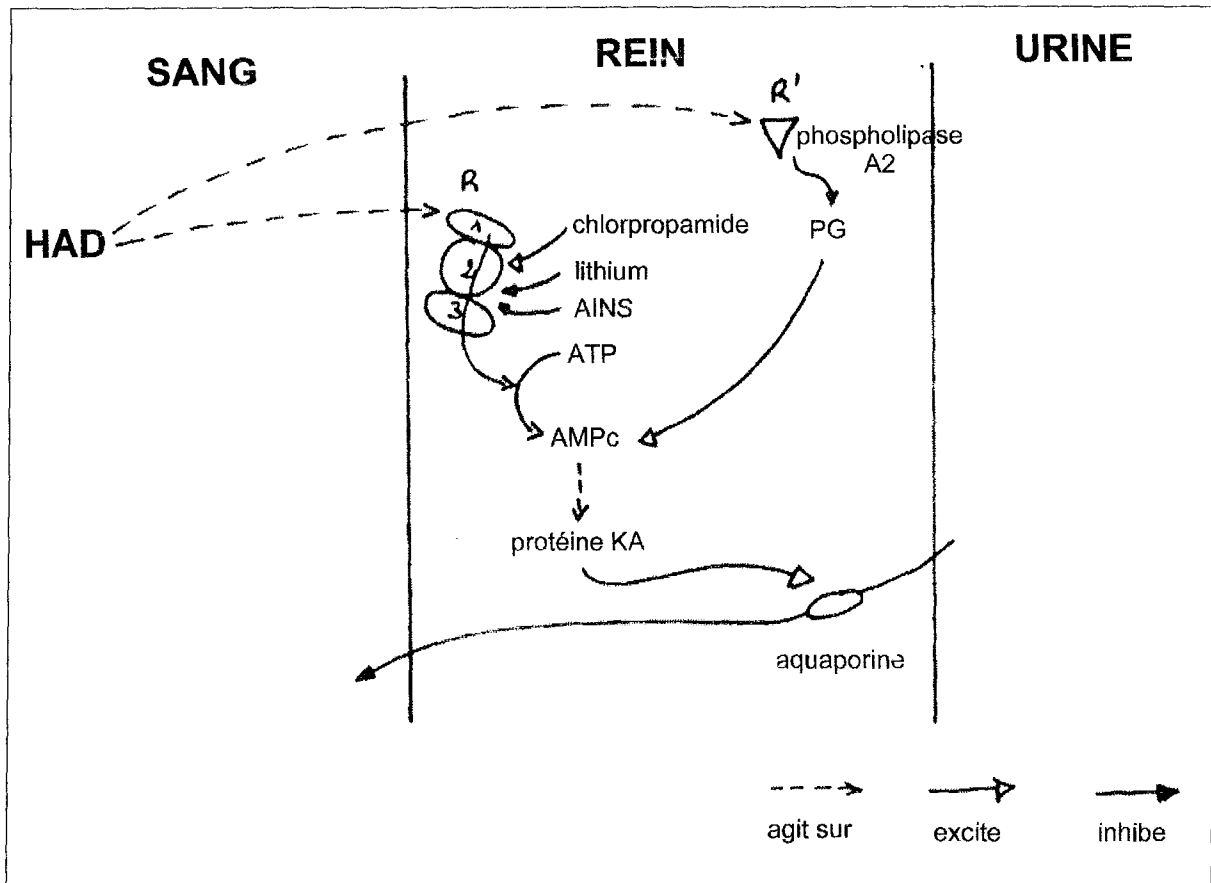
La liaison de l'AVP avec son récepteur induit (par l'intermédiaire d'une protéine G relais, et de la dissociation de la sous-unité  $G_{\alpha}$ ) la stimulation de l'adénylate-cyclase et la formation d'AMP cyclique. L'adénylate-cyclase est une protéine à 12 passages transmembranaires constituée par 2 unités répétées en tandem de 6 domaines hydrophobes séparées par une grande boucle cytoplasmique (C1) et terminées par une longue queue intracellulaire (C2) (76).

**NB :** Le déficit partiel en hormone antidiurétique est bien toléré du fait d'une augmentation des récepteurs rénaux à l'AVP.

#### 4.5.3) Les effets rénaux de la vasopressine :

##### a) Effet oligourique : (35)(76)

La figure 8 montre l'action de l'hormone antidiurétique au niveau de son organe cible, le rein :



**Figure 8** : action de l'hormone antidiurétique sur le rein, [d'après (4)].

Légende : (1) récepteur R spécifique à 7 hélices transmembranaires

(2) protéine G (activée par le chlorpropamide, inhibée par le lithium)

(3) adénylate cyclase (inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens)

HAD : hormone antidiurétique

PG : prostaglandines

La vasopressine augmente la résorption d'eau dans le tube collecteur cortical et médullaire où sont situés des récepteurs spécifiques de l'hormone, couplés à une protéine G. La liaison de l'HAD à son récepteur rénal spécifique V2 déclenche un signal (AMPc) qui stimule les protéines kinases intracellulaires.

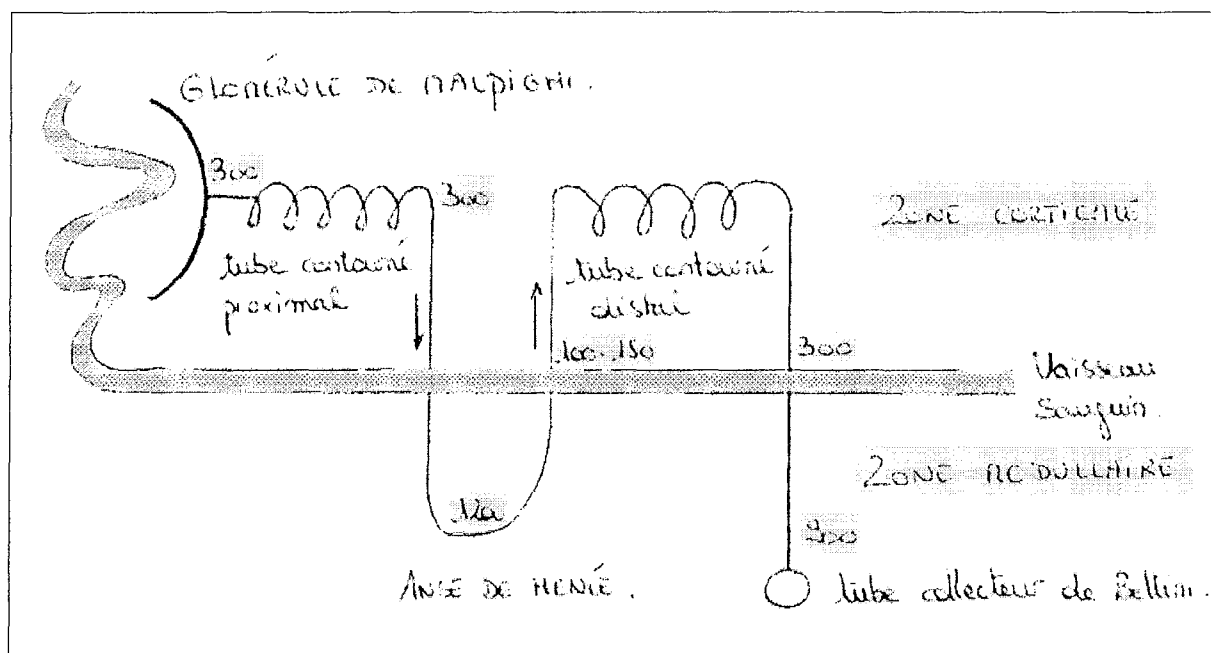
Ces protéines kinases contrôlent l'arrangement et l'insertion de protéines (les aquaporines) à l'intérieur de la membrane cellulaire, ainsi la cellule tubulaire devient perméable à l'eau.

Ces aquaporines assurent le passage de l'eau du lumen néphronique vers les cellules du tube collecteur suivant un gradient osmotique ; de cette façon l'urine est concentrée.

L'action de l'HAD peut être modifiée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le lithium : ces médicaments vont inhiber l'hormone antidiurétique, tandis que le chlorpropamide va activer la protéine G engendrant ainsi une augmentation de l'antidiurèse.

L'AVP participe à l'établissement du gradient osmotique corticopapillaire, perméabilise le segment distal du tube et assure l'hypertonie urinaire en permettant au néphron de se mettre en équilibre osmotique avec les segments adjacents de la partie médullaire du rein (76).

La figure 9 présente schématiquement l'unité fonctionnelle du rein : le néphron, avec l'osmolalité à différents niveaux :



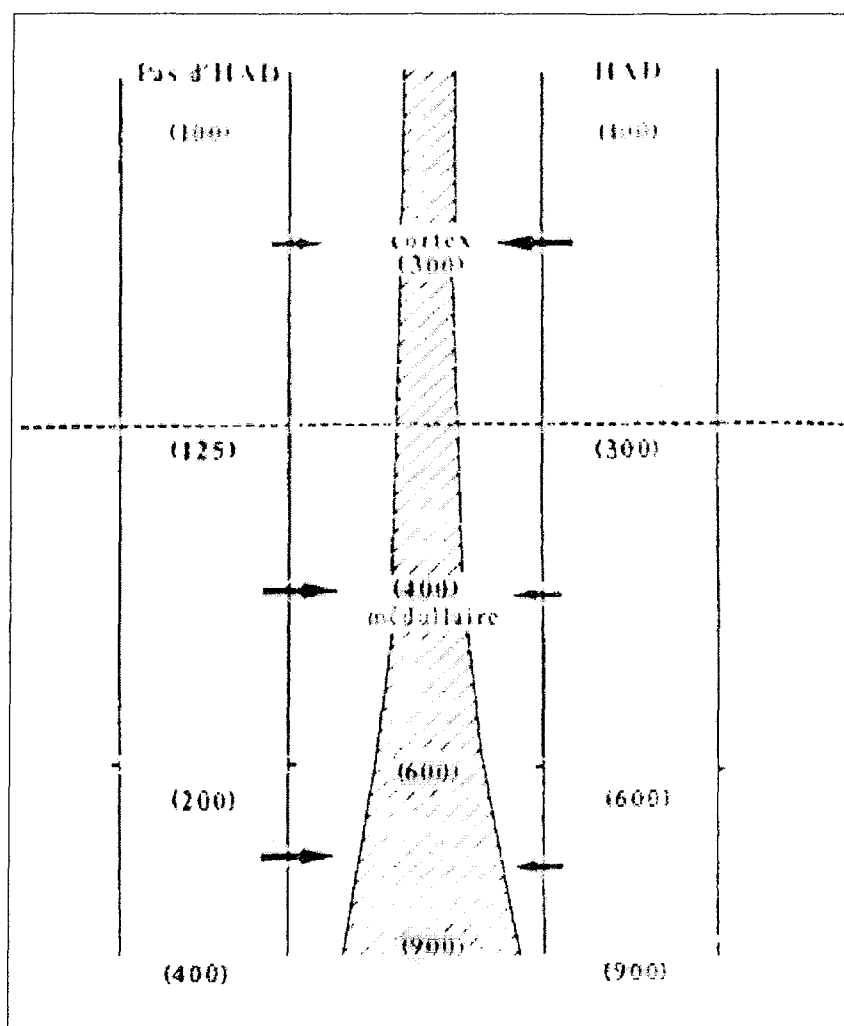
**Figure 9** : schéma d'un néphron (les valeurs représentent l'osmolalité), [d'après (62)].

L'urine à la sortie du glomérule de Malpighi a la même osmolalité que le plasma. L'eau est absorbée (environ 70 pour cent) au niveau du tube contourné proximal mais en sort isotonique. L'urine devient alors très concentrée (1200 mmol/kg) au niveau du fond de l'anse de Henlé. Ceci permet d'accroître l'osmolalité du tissu interstitiel, ce qui engendrera l'absorption de l'eau au niveau du tube collecteur, sous l'influence de l'hormone antidiurétique. Le débit urinaire à la sortie de la branche ascendante de l'anse de Henlé est élevé (environ 15 l/24h), le néphron réabsorbe de l'eau, l'osmolalité urinaire diminue jusqu'à 100-150 mmol/kg (soit environ la moitié ou un peu moins de l'osmolalité du plasma). Dans la zone corticale, au niveau distal, l'osmolalité urinaire atteint à nouveau 300 mmol/kg (elle est isoosmotique au plasma) ensuite elle va augmenter jusqu'à 900 mmol/kg dans le tube collecteur de Bellini qui conduit à la vessie.

Le niveau maximal antidiurétique est atteint avec une concentration de vasopressine plasmatique d'environ 5 pg/ml. Ainsi dans les conditions normales, l'osmolalité plasmatique est maintenue à 282-295 mmol/kg.



La figure 10 montre les mouvements d'eau hors des segments corticaux et médullaires du système collecteur, en présence et en l'absence d'hormone antidiurétique. En présence d'HAD, 80 pour cent de l'eau entrant dans le tubule distal sont résorbés par le canal collecteur cortical où l'urine devient isoosmotique au plasma et 15 pour cent sont réabsorbés dans le canal collecteur médullaire. En l'absence d'hormone antidiurétique, l'équilibre entre le canal collecteur médullaire et le plasma n'est pas atteint, très peu d'eau est soustraite dans le cortex mais beaucoup l'est dans la médulla.



**Figure 10** : l'absorption de l'eau dans la zone médullaire et corticale en présence et en absence d'hormone antidiurétique. (l'osmolarité à différents niveaux est indiquée par les chiffres entre parenthèses), [d'après (40)].

Dans certaines situations (telles que des chaleurs excessives), l'osmolarité peut augmenter au delà de 300 mmol/kg, le rein ne peut conserver d'avantage d'eau. La balance de l'eau est alors maintenue par l'ingestion de fluide, commandée par la soif.

#### **b) Effet natriurétique : (76)**

La sécrétion neurohypophysaire favorise l'élimination sodique et potassique urinaire. L'excrétion saline, dans les conditions normales, provoquée par la vasopressine n'intervient pas en permanence, en revanche, dans les cas de restriction hydrique, la sécrétion antidiurétique paraît jouer un rôle important dans l'élimination saline et la lutte contre la déshydratation cellulaire. L'effet résulte d'une action sur le tubule rénal de majoration de l'excrétion urinaire du sodium et du potassium.

#### **4.5.4) Les effets périphériques : (76)**

La fixation de l'HAD sur d'autres récepteurs spécifiques V1 va provoquer divers effets.

- des actions pressives,
- des propriétés glycolytiques,
- l'agrégation plaquettaire,
- la stimulation de la synthèse des prostaglandines rénales,
- une augmentation transitoire de la concentration en calcium,

#### **a) Effets sur la sécrétion d'ACTH (corticotrophine) : (106)(37)**

Un sous-type de récepteurs V1 : le récepteur V1b, a été mis en évidence au niveau de l'ante-hypophyse, son activation provoque la stimulation de la sécrétion d'ACTH. La vasopressine joue un rôle essentiel dans la régulation de l'axe corticotrope lors du stress.

#### **b) Effets cardiovasculaires : (9)(76)**

L'hormone antidiurétique exerce un effet vasopresseur, cependant pour observer un effet sur la pression artérielle, il est nécessaire d'avoir des concentrations élevées en HAD ; il semble que l'hormone n'intervienne dans la régulation à court terme de la pression sanguine artérielle que dans des situations d'urgence, lors de fortes diminutions du volume sanguin.

En raison de ces multiples lieux d'action et d'importantes interactions avec les autres systèmes de régulation cardiovasculaires, le rôle exact de la vasopressine dans le contrôle de la pression sanguine artérielle, notamment à long terme, reste difficile à préciser.

**c) Effets sur le muscle lisse : (76)**

La vasopressine exerce un effet stimulant sur le muscle digestif ou utérin à dose très élevée. Cet effet est 25 fois plus faible que celui observé avec l'ocytocine.

**d) Effets métaboliques : (76)**

La vasopressine exerce des effets métaboliques essentiellement hypoglycémiants et hypolipidémiants.

**e) Effets digestifs : (76)**

L'hormone n'agit pas pour maintenir le capital hydrique au niveau du seul effecteur rénal puisque, par exemple, elle favorise l'absorption intestinale de l'eau, réduit les sécrétions salivaires, gastriques, pancréatiques sans modifier les sécrétions intestinales et biliaires.

**f) Effets sur l'hémostase : (76)**

La vasopressine lorsqu'elle se fixe sur son récepteur spécifique V2 induit la libération du facteur VIII et du facteur von Willebrand à partir des cellules endothéliales.

**g) Effets centraux : (76)**

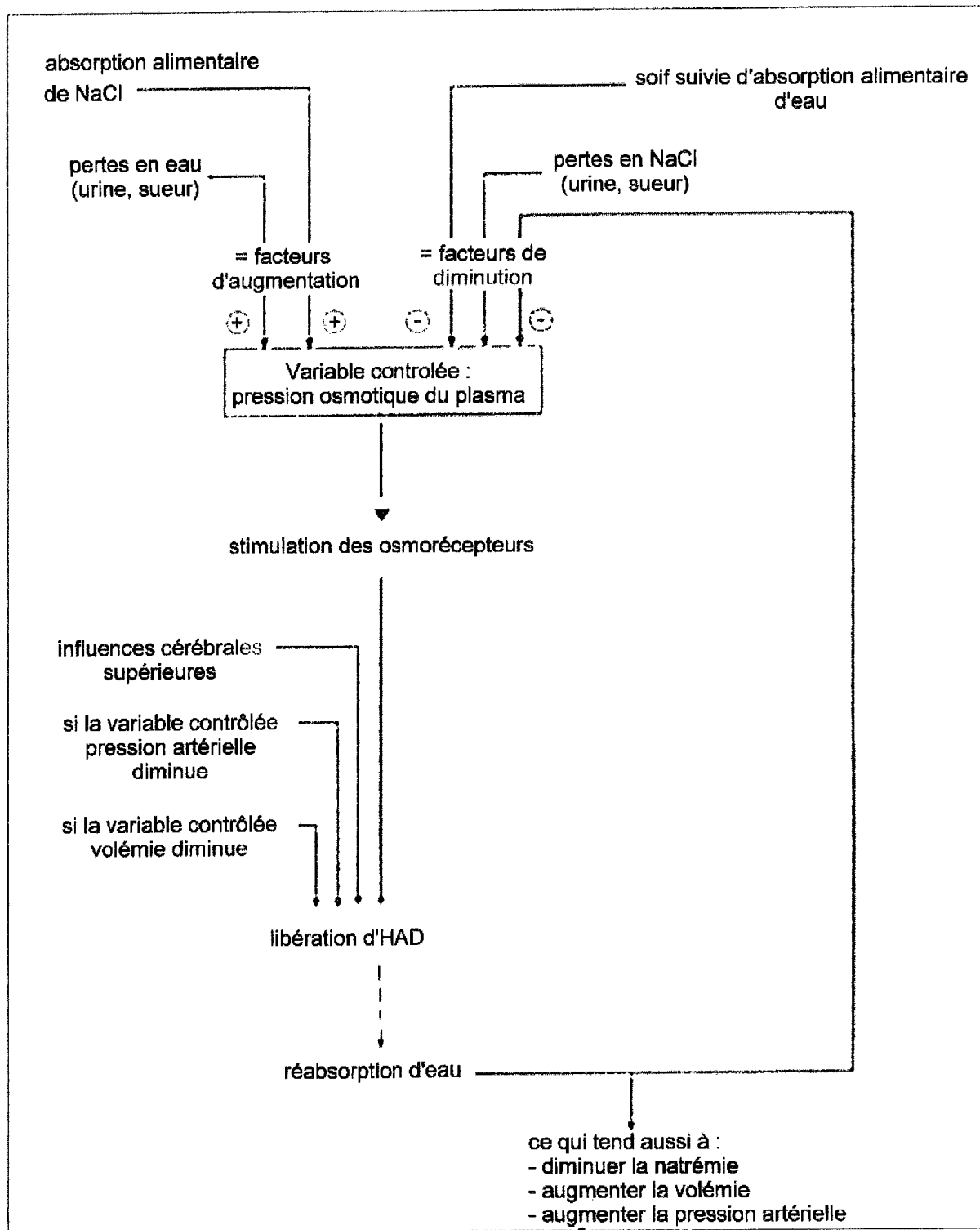
Le système nerveux central est non seulement la source mais également la cible des hormones neurohypophysaires en général et de la vasopressine en particulier. La vasopressine participe au contrôle de la thermorégulation (en réduisant l'hyperthermie) et jouerait un rôle dans le contrôle de la nociception et du phénomène de tolérance et de pharmacodépendance.

De plus, la localisation cérébrale des récepteurs à vasopressine permettrait à celle-ci d'agir sur : la mémoire et l'apprentissage, la lutte contre la fièvre et le développement cérébral.

**h) Action sur les os : (33)**

La vasopressine aurait un rôle dans l'ostéoformation par induction de la synthèse des prostaglandines par les cellules mésengiales.

La figure 11 présente les facteurs influençant la libération d'hormone antidiurétique :



**Figure 11** : action de l'hormone antidiurétique sur l'homéostasie osmotique, l'homéostasie hydro-minérale et sur la pression artérielle, [d'après (24)].

L'augmentation de la concentration plasmatique en sodium (suite à une absorption de sel alimentaire, lors de période de forte chaleur avec sudation importante ou une augmentation de la diurèse) stimule les osmorécepteurs.

Cette stimulation, associée à une variation de la volémie ou de la pression artérielle ainsi qu'à des facteurs cérébraux (le stress par exemple) va conduire à la libération de la vasopressine. Ainsi la réabsorption d'eau va permettre d'une part de diminuer la natrémie, et d'autre part d'augmenter la volémie et la pression artérielle.

Par contre les facteurs conduisant à une diminution de la pression osmotique du plasma (soif suivie d'une absorption d'eau, perte en sodium dans les urines ou la sueur ou réabsorption d'eau suite à la libération d'HAD) vont limiter la libération d'hormone antidiurétique.

# **DIAGNOSTIC DU DIABETE INSIPIDE**

**5) Diagnostic du diabète insipide : (20)(6)(13)(63)**

En dehors d'un contexte urgent, une première période d'observation est nécessaire avec mesure de la diurèse (avec créatininurie pour s'assurer d'un recueil complet des urines de 24 heures) afin de confirmer la polyurie, ainsi qu'une mesure de l'absorption quotidienne spontanée d'eau pour confirmer la polydipsie.

La diurèse mesurée est supérieure à 100 ml/h chez l'adulte. La polyurie peut être arbitrairement définie comme discrète (2 à 4 l/24h), modérée (4 à 6 l/24h) ou sévère (supérieure à 6 l/24h).

Auparavant, une mesure de la glycémie, de la calcémie, ainsi qu'un ionogramme sanguin et urinaire seront effectués afin d'exclure aisément d'autres causes de polyurie : diabète sucré, hypokaliémie et hypercalcémie.

Le diagnostic du diabète insipide consiste, dans un premier temps à confirmer le caractère hypotonique des urines ; la densité urinaire est alors inférieure à 1,005 et l'osmolalité urinaire est inférieure à 200 mmol/kg d'eau ou inférieure à l'osmolalité plasmatique (qui est normale ou élevée). La clairance de l'eau libre, calculée selon la formule ci-après, est positive:

$$\text{Clairance de l'eau libre : } Cl_{H_2O} = V(1 - U_{osm}/P_{osm})$$

V : volume urinaire en ml/mn, U<sub>osm</sub> : osmolarité urinaire ( mmol/l), P<sub>osm</sub> : osmolarité plasmatique (mmol/l).

La mise en évidence d'une polyurie hypotonique écarte l'hypothèse d'un diabète insipide néphrogénique acquis iatrogène ou acquis sur tubulopathie interstitielle chronique.

L'examen paraclinique essentiel pour le diagnostic positif du diabète insipide central est le test de restriction hydrique, il permet de déterminer le mécanisme pathogénique à l'origine de la polyurie, mais aussi de mettre en évidence la possibilité ou non, pour le sujet, de concentrer ses urines lorsqu'il est privé d'eau. Cette épreuve va permettre de distinguer la polydipsie primaire du diabète insipide central.

**La polydipsie primaire** : deux types existent : (65)

➤ **La polydipsie primaire organique :**

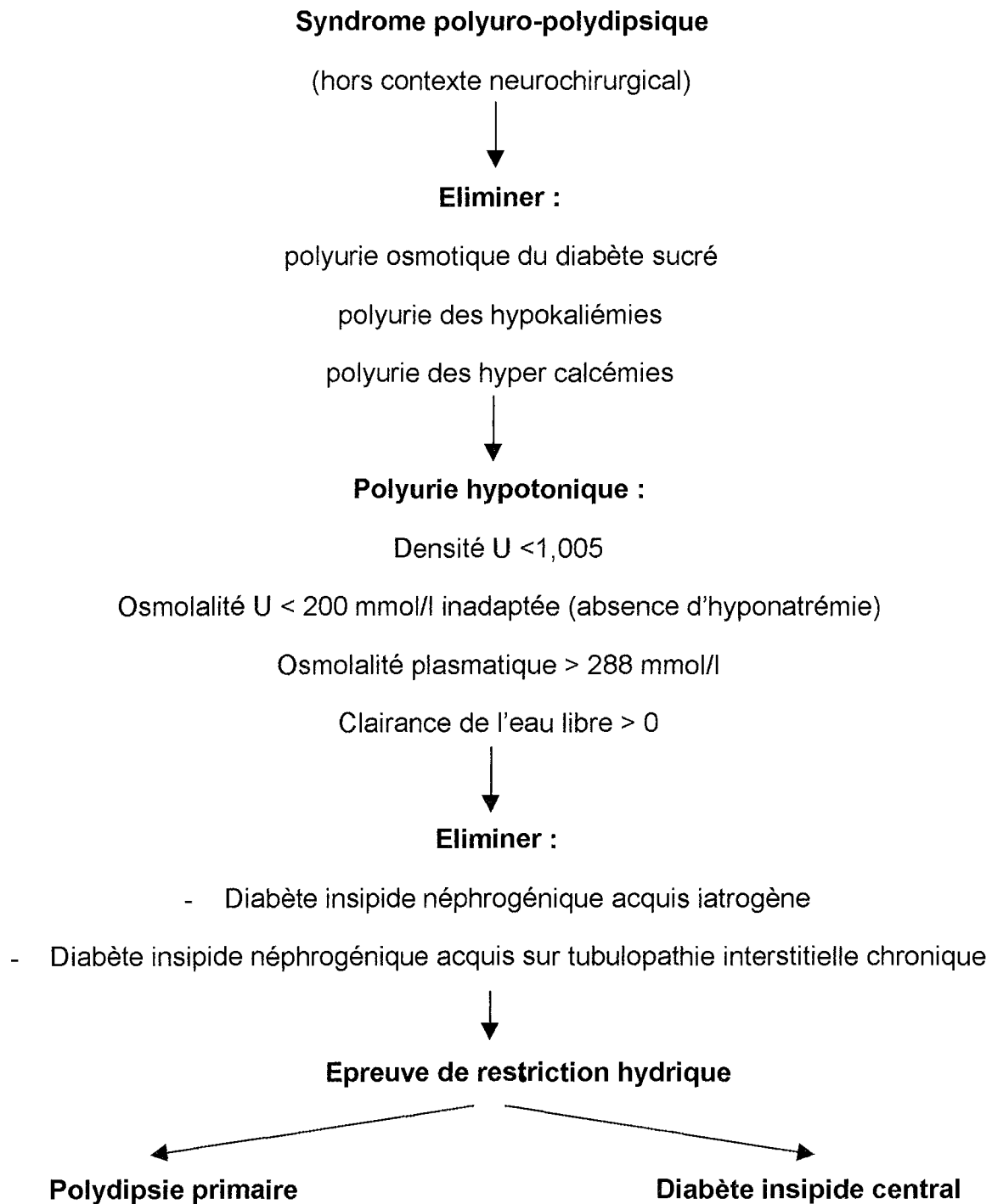
Elle succède à une atteinte du centre de la soif, à la suite de lésions hypothalamiques analogues à celles qui donnent naissance aux diabètes insipides et à celles qui, à l'inverse, peuvent entraîner une adipsie parfois précédée d'un symptôme polyuro-polydipsique transitoire.

➤ **La polydipsie primaire psychogène :**

La polydipsie primaire psychogène est une simple « potomanie » succédant à un choc affectif ou émotif. Parfois, le diagnostic est particulièrement difficile, surtout lorsqu'il n'y a aucun élément évocateur, c'est le cas des formes anciennes. En effet, une potomanie ancienne peut induire d'une part un diabète insipide, car l'inflation des liquides extracellulaires entraîne une inhibition de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, d'autre part, elle crée un certain degré de diabète insipide néphrogénique.



**Tableau I** : arbre décisionnel devant une polyurie [d'après (20)].



### **5.1) Le test de restriction hydrique : principes** (6)(72)(20)(38)

Cette épreuve s'effectue en milieu hospitalier, sous surveillance stricte du poids, de la diurèse et de la pression artérielle. Le test de restriction hydrique permet de déterminer s'il existe encore des possibilités de sécrétion de l'hormone antidiurétique.

Lorsqu'un sujet diminue son apport liquidien de 2 l/24h à 0,75 l/24h, l'excrétion d'eau diminue progressivement jusqu'à 0,75 l/24h (soit 0,5 ml/mn). Dans les heures qui suivent le début de la restriction hydrique, le rein élimine une quantité d'eau supérieure aux apports ce qui élève l'osmolalité plasmatique de 6 mmol/kg d'eau. L'augmentation de l'osmolalité plasmatique stimule la sécrétion d'HAD, qui passe de 2 à 5 pg/ml, permettant ainsi une réabsorption progressive d'eau par le tubule collecteur cortical et médullaire.

L'osmolalité urinaire s'élève jusqu'à 1200 mmol/kg d'eau (cette osmolalité urinaire maximale ne peut être dépassée). Ceci explique qu'un apport hydrique inférieur à 0,75 l/24h ne permette pas d'équilibrer le bilan d'eau et entraîne une déshydratation globale progressive.

Un sujet soumis à une restriction hydrique de 0,75 l/24h a donc une osmolalité plasmatique modérément augmentée et une sécrétion d'HAD assurant une antidiurèse maximale. Le bilan sodique n'est pas modifié et la perte d'eau est modérée de l'ordre de 500 grammes.

#### **5.1.1) Préparation** : (6)(20)

- Il est interdit au patient d'ingérer tout liquide avant le test, un jeûne de 7 heures est suffisant.
- La caféine devra être évitée.
- Le patient sera pesé.

#### **5.1.2) L'épreuve** : (6)(72)(20)

Elle débute à 8 heures.

- Restriction hydrique en général durant 8 heures (c'est à dire jusqu'à la stabilisation du volume, de la densité et de l'osmolalité urinaire). Le patient ne devra ni boire ni manger.
- Pesée du patient toutes les 2 heures.
- Collecte sanguine et urinaire, pour mesurer le volume et l'osmolalité, à intervalles réguliers (toutes les 2 heures) jusqu'à 20 heures.

On arrête le test :

- Si la perte de poids du patient dépasse 5 pour cent du poids corporel initial pour un adulte ou 2,5 pour cent pour un enfant.
- S'il apparaît une hypotension orthostatique et une tachycardie posturale.
- Si la soif devient insupportable.
- S'il n'y a pas de variation de la concentration urinaire.

Il faut effectuer ce test en milieu clos pour éviter que le patient ne boive ou ne mange.

Si l'hypothèse d'un diabète insipide n'est pas écartée, un test à la desmopressine (Minirin®) est effectué pour évaluer la sensibilité du tube rénal à l'HAD. La desmopressine (1 désamino 8 D arginine vasopressine) est un peptide de synthèse, analogue de la vasopressine.

Une dose de desmopressine sera administrée soit par injection intramusculaire, soit par injection sous cutanée ou bien par voie intraveineuse.

**Tableau II** : posologies de la desmopressine (Minirin® solution injectable, 4 µg par ml) par voie IV, IM ou SC, utilisées pour le test de restriction hydrique, [d'après (109)].

<b>Poids du patient</b>	<b>Dose de desmopressine à administrer par voie IM, IV ou SC</b>
<b>Moins de 10 kg</b>	0,2 µg
<b>Entre 10 et 20 kg</b>	0,5 µg
<b>Entre 20 et 30 kg</b>	1 µg
<b>Entre 30 et 50 kg</b>	2 µg
<b>Plus de 50 kg</b>	4 µg

La desmopressine pourra aussi être administrée par voie nasale, à des doses différentes indiquées dans le tableau III.

**Tableau III** : posologies de la desmopressine (Minirin® spray, 10 µg par dose ou Minirin® Rhinyle, 0,1 mg par ml) par voie nasale, utilisées pour le test de restriction hydrique, [d'après (10)].

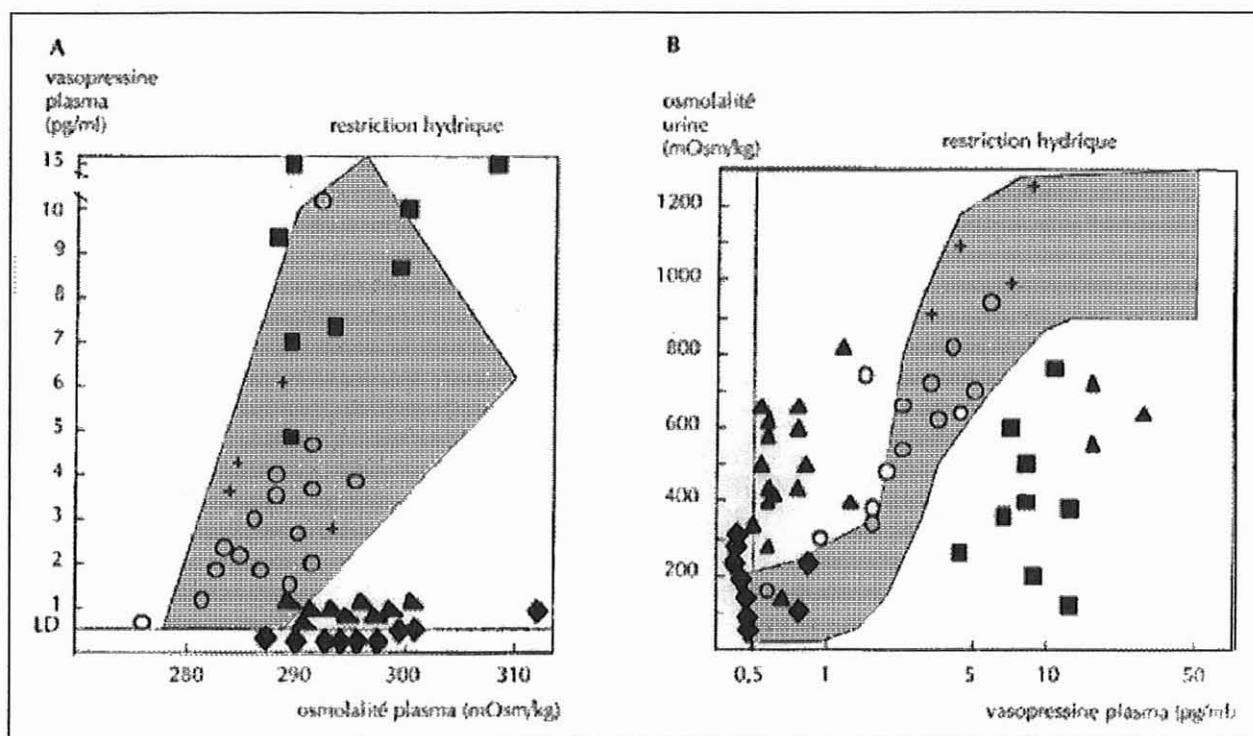
<b>Poids du patient</b>	<b>Doses de desmopressine (Minirin® spray) à administrer</b>	<b>Doses de desmopressine (Minirin® Rhinyle) à administrer</b>
<b>Inférieur à 10 kg</b>	10 µg (soit 1 dose)	0,1 ml (soit une dose)
<b>Entre 10 et 30 kg</b>	20 µg (soit 2 doses)	0,2 ml (soit 2 doses)
<b>Entre 30 et 50 kg</b>	30 µg (soit 3 doses)	0,3 ml (soit 3 doses)
<b>Supérieur à 50 kg</b>	40 µg (soit 4 doses)	0,4 ml (soit 4 doses)

L'administration de desmopressine s'effectue après la phase de restriction hydrique (vers 16 heures), elle va permettre de constater si la polyurie et la polydipsie sont dues à un déficit en HAD donc lorsqu'on traite par l'HAD, la balance hydrique redevient normale. Si la polyuro-polydipsie est due à une perte de sensibilité des récepteurs à l'HAD au niveau des tubes collecteurs rénaux (qui survient lors d'un diabète insipide néphrogénique), le traitement n'aura aucun effet.

L'AMP cyclique plasmatique normalement élevé après injection de desmopressine n'est pas stimulé chez les patients avec un diabète néphrogénique porteurs de mutations du gène codant pour le récepteur V2 (situé sur le chromosome X), des réponses intermédiaires sont observées chez les femmes vectrices de cette mutation.

### 5.1.3) Interprétation du test :

La figure 12 représente les relations entre les osmolalités urinaire et plasmatique et la concentration plasmatique en vasopressine :



**Figure 12 :** relations entre la vasopressine plasmatique et les osmolalités plasmatique et urinaire, [d'après(81)].

**Légende :** sujets normaux (zone grisée) ; diabète insipide central sévère (◆) ; diabète insipide partiel (▲) ; diabète insipide néphrogénique (■) ; polydipsie primitive (○).

A, représente la relation entre la vasopressine plasmatique et l'osmolalité plasmatique chez des patients ayant une polyurie d'étiologie variable, les mesures étant faites en restriction hydrique. Les sujets atteints de diabète insipide partiel ou de diabète insipide central sévère ont une osmolalité plasmatique dans des valeurs normales mais la concentration en vasopressine circulante est très faible. A l'inverse, la vasopressine plasmatique atteint des valeurs très élevées chez les sujets ayant un diabète insipide néphrogénique.

B, représente la relation entre l'osmolalité urinaire et la vasopressine plasmatique chez des sujets ayant une polyurie d'étiologie différente. L'osmolalité urinaire est très faible chez les sujets atteints de diabète insipide central sévère étant donné la faible concentration en vasopressine plasmatique. Les sujets atteints d'un diabète insipide néphrogénique, malgré un taux de vasopressine circulante normal, n'arrive pas concentrer leurs urines.

Les cas de diabète insipide partiel ont une osmolalité urinaire plus élevée que celle des sujets atteints de diabète insipide central sévère pour des concentrations en vasopressine plasmatique à peu près identiques.

Sur les deux figures, les relations entre la vasopressine plasmatique et les osmolalités urinaire et plasmatique sont normales chez les sujets atteints de polydipsie primitive.

La mesure des osmolalités urinaire et plasmatique permet effectivement de distinguer la polydipsie primitive des diabètes insipides (centraux ou néphrogéniques).

**Tableau IV** : diagnostic différentiel du diabète insipide, [d'après(6),(20)]

	DIABETE INSIPIDE CENTRAL	DIABETE INSIPIDE NEPROGENIQUE	POLYDIPSIE PRIMAIRE
Poids	Chute	Chute	<b><u>Stable</u></b>
Diurèse	Stationnaire	Stationnaire	<b><u>Diminuée</u></b>
Osmolalité urinaire après restriction hydrique	Stationnaire basse < 300 mmol/kg	Stationnaire basse < 300 mmol/kg	<b><u>Elévation</u></b> <b><u>progressive</u></b> <b><u>&gt; 750 mmol/kg</u></b>
Osmolalité urinaire après administration de desmopressine	>750 mmol/kg	<b><u>&lt;300 mmol/kg</u></b>	>750 mmol/kg
Osmolalité plasmatique	Elevée > 295 mmol/l	Elevée > 295 mmol/l	<b><u>Stationnaire</u></b>

La restriction hydrique permet de diagnostiquer 90 pour cent des polyuropolydipsie hypotoniques mais permet aussi de distinguer le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique, de la polydipsie primaire. Ensuite, le test thérapeutique à l'AVP différencie le diabète insipide central du diabète insipide néphrogénique.

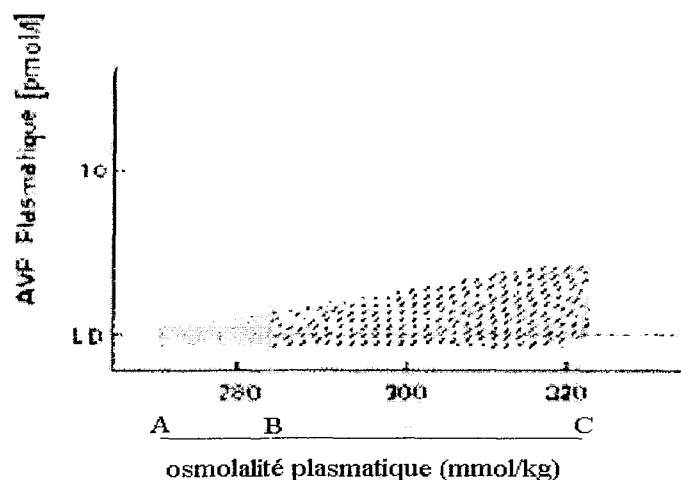
D'autres épreuves pourront être pratiquées dans certains cas douteux, par exemple pour distinguer un diabète insipide partiel d'une polydipsie primaire ancienne.

## 5.2) Le test de stimulation par perfusion salée hypertonique (à 5 pour cent) : (20)(6)(63)

Ce test permet d'apprécier l'insuffisance de sécrétion de vasopressine par rapport au stimulus osmotique. Il évalue également le seuil de déclenchement de la soif et de libération de vasopressine.

Chez certains patients, le diagnostic définitif du diabète insipide central peut être établi grâce à l'évaluation de la réponse de la vasopressine plasmatique à une augmentation de l'osmolalité plasmatique, induite par une perfusion salée hypertonique 5 pour cent (850 mmol/l) durant 2 heures à raison de 0,05 ml/kg/h ou jusqu'à ce que l'osmolalité plasmatique atteigne la valeur de 300 mmol/kg.

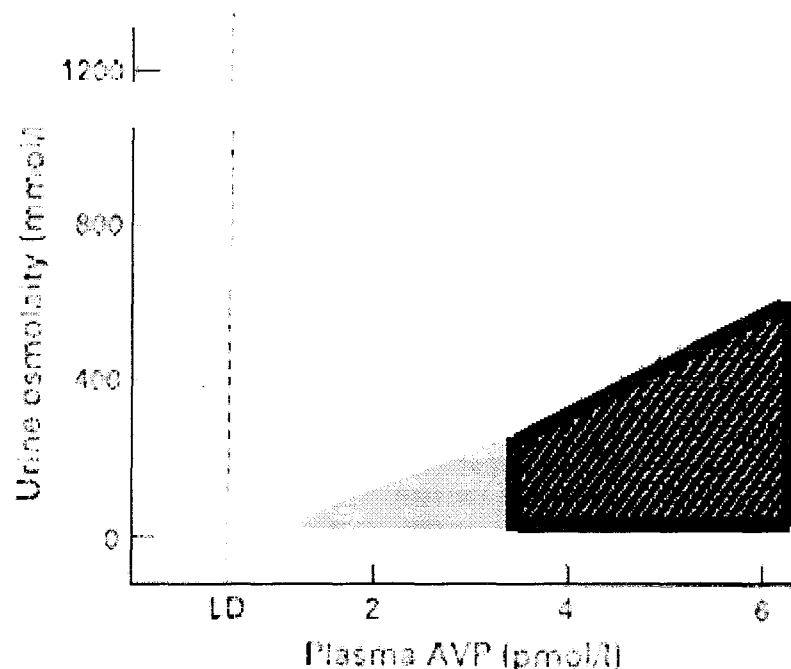
Dans les polydipsies primaires, la réponse de l'HAD à cette stimulation est normale, dans le cas d'un diabète insipide partiel cette réponse sera anormale. La figure 13 montre la relation entre la concentration plasmatique en vasopressine et l'osmolalité plasmatique après ce test de stimulation chez des sujets atteints de diabète insipide ou de polydipsie primaire ainsi que chez des sujets sains.



**Figure 13** : relation entre la concentration plasmatique de la vasopressine et l'osmolalité plasmatique après un test de stimulation par perfusion hypertonique, [d'après (6)].

La zone ombrée (AB) représente la réponse normale, l'osmolalité plasmatique est maintenue aux environs de 280 mmol/kg. Les patients ayant un diabète insipide central répondent anormalement à la stimulation, cette réponse est représentée par la zone hachurée (BC). Les sujets polyuriques ayant un diabète insipide néphrogénique ou une polydipsie primaire ont une concentration en vasopressine plasmatique dans les valeurs normales.

La concentration en vasopressine circulante et l'osmolalité urinaire sont aussi mesurées après ce test de stimulation par perfusion hypertonique. Comme le montre la figure 14, la relation entre ces deux valeurs va permettre de mettre en évidence les cas de diabète insipide néphrogénique :



**Figure 14** : relation entre la concentration en vasopressine circulante et l'osmolalité urinaire, après une perfusion de soluté hypertonique à 5 pour cent, [d'après (6)].

La zone grisée représente la relation normale entre la concentration en vasopressine plasmatique et l'osmolalité urinaire. Les sujets atteints de diabète insipide néphrogénique ont des valeurs déplacées vers la droite (zone noircie) par rapport à la normale.

Ce test est particulièrement utilisé pour diagnostiquer les formes partielles de diabètes insipides néphrogéniques.

### **5.3) Le test thérapeutique à la desmopressine : (20)(63)**

Il est utile pour un diagnostic des formes partielles de diabète insipide central ou de diabète insipide néphrogénique et de polydipsie primaire psychogène.



Il doit être conduit sous surveillance clinique attentive, car, au cours d'une potomanie, il existe un risque réel d'hyponatrémie sévère et d'intoxication par l'eau. Le patient recevra 10 à 20 µg/jour de desmopressine durant 15 jours, avec libre accès aux boissons.

Les diabètes insipides centraux s'accompagneront d'une amélioration des symptômes avec disparition de la soif et diminution de la polyurie.

Dans les polydipsies primaires, une hyponatrémie va progressivement apparaître en raison de la persistance de la potomanie, il y aura une véritable intoxication à l'eau.

Les diabètes insipides néphrogéniques seront inchangés.

#### **5.4) Dosage de la vasopressine : (20)**

Le dosage radioimmunologique de l' arginine 8 vasopressine plasmatique reste accessoire, en effet le dosage de ce peptide est délicat en raison de sa fragilité, de plus il est peu fiable et rarement décisif. Les valeurs physiologiques de la vasopressine circulante sont : 2 à 3 pg/ml. Les sujets atteints de diabète insipide central ont généralement une concentration plasmatique abaissée de vasopressine qui devient indétectable.

#### **5.5) Exploration morphologique : (63)(20)**

- Examen du fond d'œil et du champ visuel : est nécessaire, notamment lors d'un hypopituitarisme antérieur ou d'une atteinte du centre de la soif associé.
- Radiographie du crâne : de face et de profil, centré sur la selle turcique, elle permettra d'orienter le diagnostic étiologique.
- Imagerie par résonance magnétique : permet d'orienter la recherche d'une étiologie. Elle pourra mettre en évidence une éventuelle tumeur de la région neuro-hypothalamo-hypophysaire, un épaississement isolé de la tige pituitaire (d'origine tumorale ou inflammatoire) ou une section de tige post-traumatique.

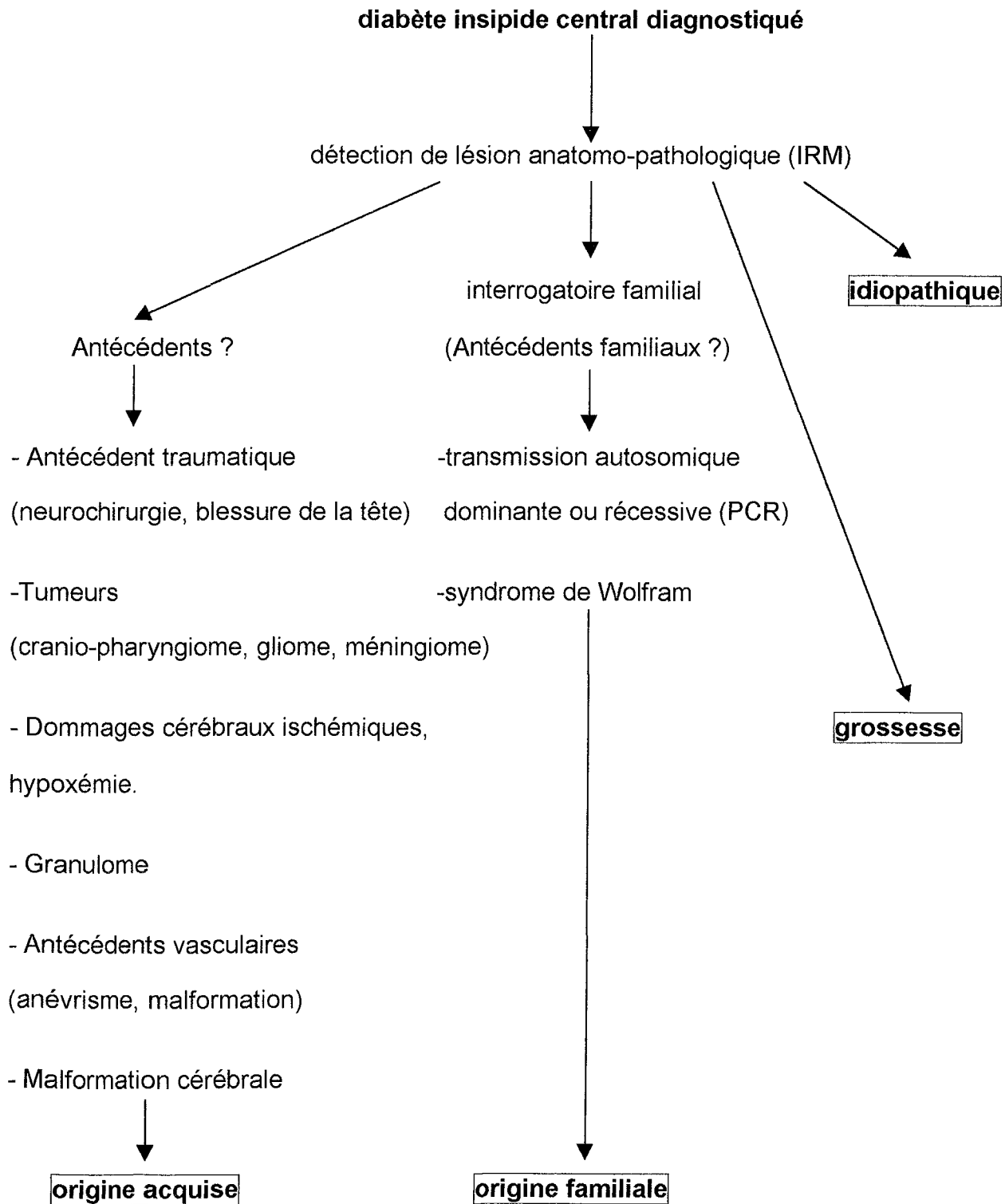
Chez de nombreux patients atteints de diabète insipide central (70 pour cent des patients), l'IRM montre une déficience de la fonction post-hypophysaire.

Une fois que le mécanisme pathogénique responsable de la polyurie a été identifié, il est important de rechercher la cause fondamentale du diabète insipide.

**ETIOLOGIE  
DU  
DIABETE  
INSIPIDE  
CENTRAL**

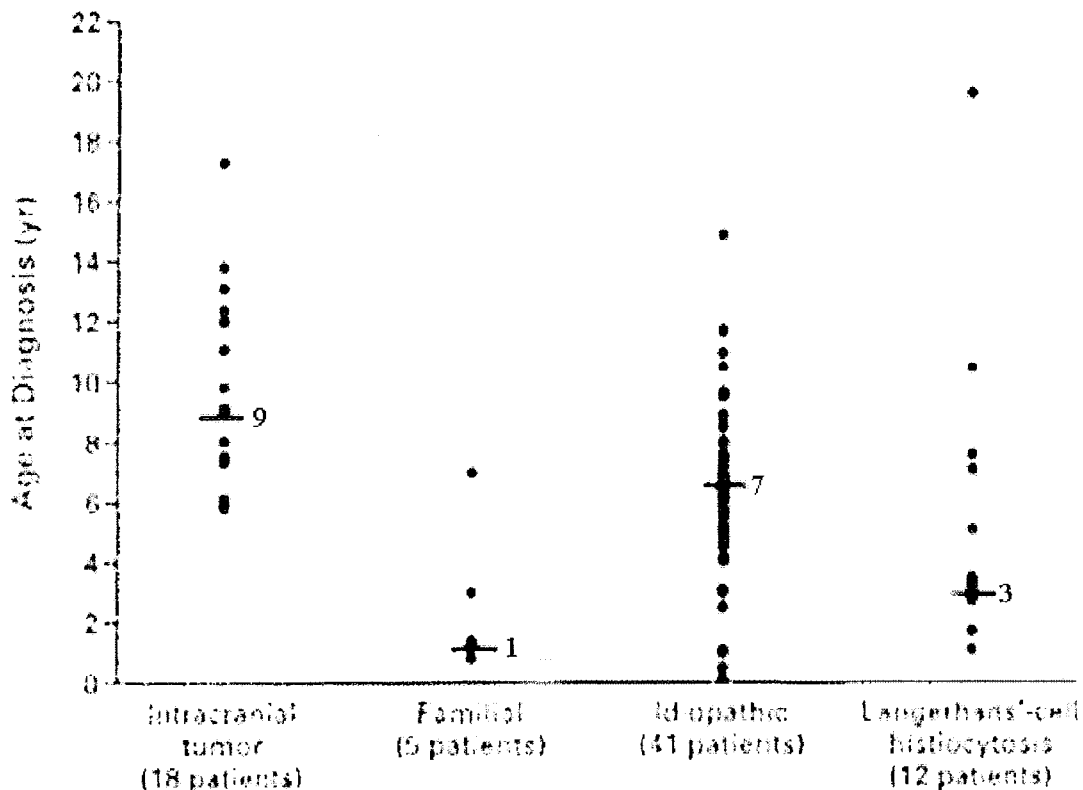
## 6) Etiologie du diabète insipide central :

**Tableau V** : arbre décisionnel permettant le diagnostic étiologique du diabète insipide central, [d'après (6)].



En principe, le diabète insipide résulte d'une lésion ou d'un trouble fonctionnel sérieux de la région neuro-hypothalamique ou du complexe hypothalamo-hypophysaire. L'imagerie par résonance magnétique va mettre en évidence la lésion, il est alors nécessaire d'effectuer un interrogatoire pour en connaître l'origine : traumatisme, tumeur, grossesse etc..., si elle n'est pas connue, la recherche d'antécédents familiaux permettra de déterminer une cause génétique. Parfois, l'origine de la lésion reste totalement inexpliquée, le diabète insipide central sera alors considéré comme idiopathique.

Il s'avère ainsi que les patients n'ayant pas de tumeur intracrânienne sont plus jeunes lors du diagnostic de la cause. Une étude a été effectuée auprès de 79 patients ayant un diabète insipide (37 hommes, 42 femmes) de 1970 à 1996 par Maghnie (68). Chez ces patients, le diabète insipide a été diagnostiqué en moyenne vers 7 ans. La figure 15 montre les résultats de cette étude.



**Figure 15 :** âge lors du diagnostic de la cause du diabète insipide central, [d'après (68)].

Ainsi 12 patients avaient un diabète insipide central en raison d'une histiocytose X, 18 avaient une tumeur intracrânienne, 5 avaient un diabète insipide familial et 41 patients (soit 52 pour cent des patients) présentaient un diabète insipide idiopathique. (68)

Avant de dresser le catalogue des étiologies du diabète insipide, deux notions essentielles doivent être rappelées : (72)(65)

- Les lésions hypothalamiques ou les sections de la tige pituitaire entraînent :
  - Dans un premier temps : une phase polyuro-polydipsie durant 4 à 5 jours, elle est due à la sidération des centres neuro-hypothalamiques.
  - Ensuite il se produit une antidiurèse intense d'une durée de 6 jours environ, conséquence d'une libération d'HAD à partir de la lésion.
  - Puis s'installe un diabète insipide permanent.
- Les lésions de la tige pituitaire en dessous de l'éminence médiane s'accompagnent d'un diabète insipide central transitoire ; en effet l'HAD est produite en quantité suffisante, au niveau de l'éminence médiane. L'hypophyse reste le siège de stockage et de libération d'HAD ainsi la destruction simple de son lobe postérieur n'entraîne qu'un diabète insipide temporaire.

Une hormone nouvellement synthétisée peut encore être libérée dans la circulation tant que les noyaux hypothalamiques et une partie de l'appareil neurohypophysaire sont intacts ; environ 10 pour cent des neurones sécrétoires suffisent pour éviter un diabète insipide central.

**Tableau VI** : les causes les plus fréquentes de diabètes insipides centraux : [d'après (6)].

- **cause familiale** : diagnostiquée par PCR

✓ **cause génétique** : transmission autosomique dominante ou récessive

✓ **syndrome de Wolfram** : comprenant un diabète insipide crânien (DI), un diabète sucré (DM), une atrophie optique (OA), une surdité (D) et une atonie vésicale. Appelé aussi syndrome DIDMOAD.

- **malformation cérébrale** : mise en évidence par IRM

✓ **en association avec une dysplasie septo-optique** :

La dysplasie est une anomalie de développement d'un organe s'accompagnant de problèmes de fonctionnement et d'altération de ceux-ci.

La dysplasie septo-optique se caractérise par de multiples déformations du nerf optique accompagnées de diabète insipide, d'une agénésie du septum lucidum c'est à dire une malformation au niveau des ventricules cérébraux, qui sont chacune des quatre cavités du cerveau où circule le liquide céphalorachidien).

✓ **Syndrome de Laurence-Moon-Beidl :**

De nature héréditaire, il comprend :

- Une obésité
- Un retard mental
- Une rétinite pigmentaire (inflammation de la rétine)
- Des problèmes génitaux
- Une polydactylie (présence de doigts surnuméraires)
- Des problèmes neurologiques (rarement)
- Des anomalies cardiaques (rarement)
- Des anomalies rénales (rarement)

Ce syndrome est transmis selon le type autosomique récessif : les 2 parents doivent être porteurs du gène (localisé sur un chromosome non sexuel) pour que l'enfant développe la maladie.

- **acquise** : mise en évidence par IRM

✓ **Traumatisme** (neurochirurgie, blessure de la tête)

✓ **Tumeurs :**

Cranio-pharyngiome : tumeur développée à partir des vestiges du tractus embryonnaire reliant le pharynx à l'hypophyse.

Gliome : tumeur nerveuse développée à partir du tissu de soutien conjonctif ou du tissu glial (tissu de soutien des éléments nerveux).

✓ **Idiopathique**

✓ **Domages cérébraux ischémiques, hypoxémie**

✓ **Lymphome neurohypophysaire** (= adénome hypophysaire)

✓ **Granulome** (tuberculose congénitale, sarcoïdose)

✓ **Vasculaire** (anévrisme, malformation)

**6.1) Le diabète insipide familial :**

Le diabète insipide héréditaire a été décrit en 1841, **il représente moins de 1 pour cent de l'ensemble des diabètes insipides** (6)(65).

Il existe deux modes de transmission du diabète insipide familial :

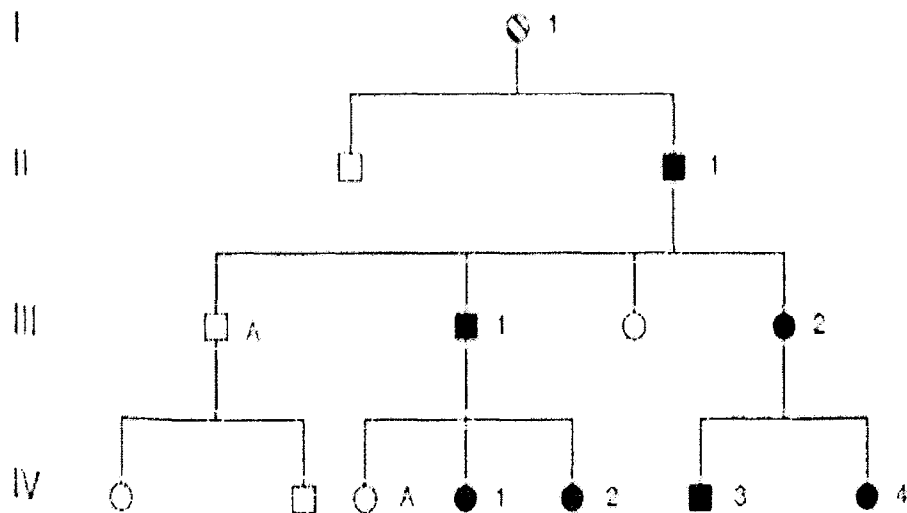
- La transmission autosomique dominante

- La transmission autosomique récessive

### 6.1.1) La transmission autosomique dominante : (73)(78)(51)(48)

Cette forme de diabète insipide familial apparaît tardivement durant l'enfance **entre 1 et 10 ans**, puis elle **s'aggrave progressivement** au cours de la vie. (6)(67)

L'arbre généalogique suivant montre le caractère autosomique dominant de la transmission :

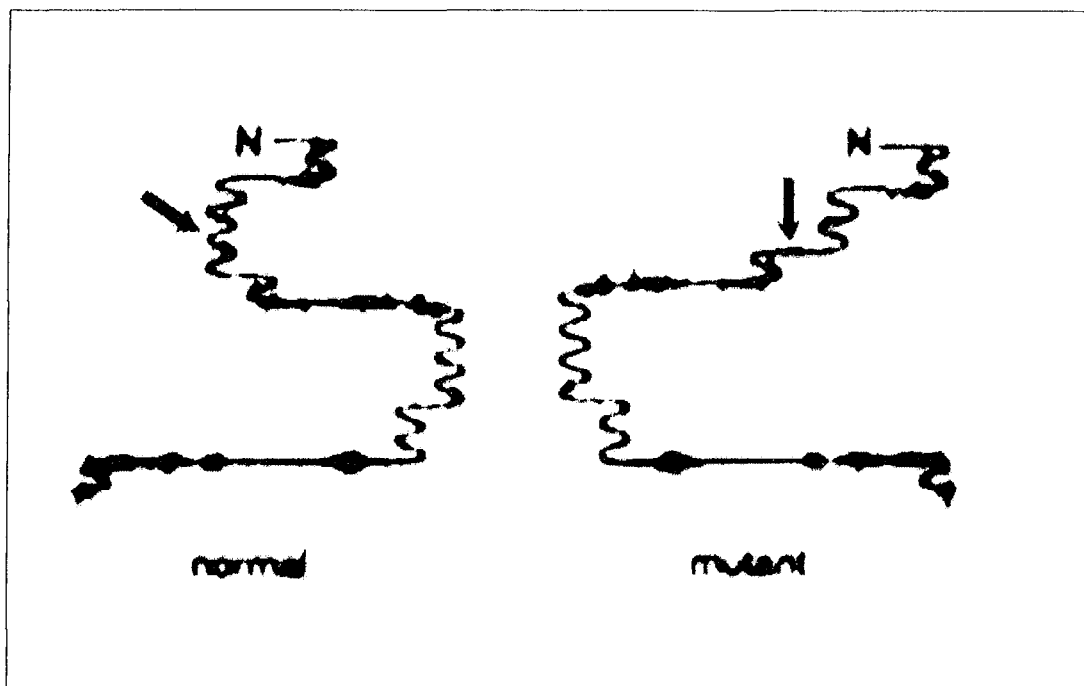


**Figure 16 :** arbre généalogique d'une famille comportant des cas de diabètes insipides central, [d'après (91)].

La maladie apparaît même si l'individu ne possède qu'un seul gène. En effet, il suffit qu'un seul parent soit atteint pour que la descendance soit aussi atteinte par cette pathologie, le risque est de 50 pour cent à chaque naissance.

A l'origine de la maladie : une mutation sur le gène codant pour la protéine précurseur de la pré pro vasopressine neurophysine II hypothalamique (le gène Vp). Ce gène est situé sur le chromosome 20. Ces mutations affectent le clivage correct de cette protéine par les peptidases signal, elles supprimeraient le site de restriction. La neurophysine II mutée subit un changement de conformation qui entraîne une diminution ou une abolition complète de sa capacité à se lier à l'HAD.

La figure 17 montre la structure bidimensionnelle des neurophysines II normale et mutée :



**Figure 17** : structure bidimensionnelle de la neurophysine II normale et de la neurophysine II mutée, [d'après (34)].

Une mauvaise fixation de l'hormone antidiurétique sur la neurophysine II empêche l'établissement des ponts disulfure indispensables au maintien de sa structure protéique. La neurophysine II ne joue alors plus son rôle de protecteur de l'HAD durant son transport et son stockage. L'AVP subit une maturation anormale.

Ainsi le précurseur mutant de la vasopressine est retenu dans le reticulum endoplasmique où il formera des agrégats toxiques, qui entraîneront un dysfonctionnement progressif des neurones magnocellulaires.

Sur le plan histologique, cette accumulation s'accompagne d'une dégénérescence des noyaux supra-optiques et paraventriculaires.

Il n'existe pas d'atteinte ante-hypophysaire associée. Le taux de vasopressine est indétectable, cependant l'examen de la post hypophyse par IRM est normal, puisqu'il existe une accumulation progressive de l'hormone immature.

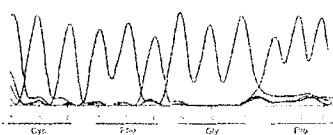
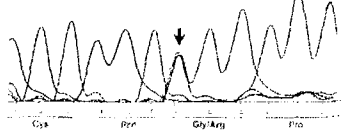
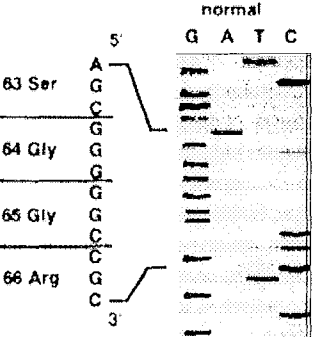
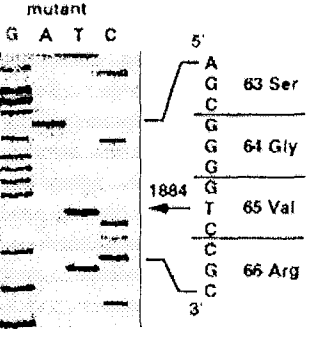
Ces diabètes sont bien sûr sensibles à la vasopressine exogène.



Près de 30 mutations différentes ont été observées sur ce gène localisé sur le chromosome 20.

Le tableau VI présente quelques exemples de mutations survenant sur le gène Vp :

**Tableau VII** : exemples de mutations observées sur le gène Vp.

mutation	Localisation de la mutation sur NP II	Séquence normale	Séquence mutée
Arginine→ glycine (12)(50)	Nucléotide 1757 Codon 23 G1757→ A (guanine remplacée par adénine)	 séquence partielle de l'exon 2 du gène de l'AVP-NPII.	 séquence partielle de l'exon 2 du gène de l'AVP-NPII.
Glycine→ valine (104)(106)	Nucléotide 1884 Codon 23 G1884→ T ( guanine remplacée par thymine)	 normal	 mutant
alanine→ thréonine (87)(3)(11)	Nucléotide 279 Codon 19 G 279→ A (guanine remplacée par adénine)	CGCGTG	CACGTG

glutamine→ codon stop  (11)	Nucléotide 2101  Codon 82  G2101→ T  (guanine remplacée par thymine)		
--------------------------------------	---	--	--

### 6.1.2) La transmission autosomique récessive : (71)(34)

Il existe une maladie à transmission autosomique récessive qui comporte parmi ces symptômes, le diabète insipide central : **le syndrome de Wolfram**.

Ce syndrome est aussi appelé syndrome DIDMOAD :

DI : diabète insipide, DM : diabète *mellitus* (= diabète sucré), OA : atrophie optique, D : surdité.

Il est secondaire à des mutations du gène WFS (situé sur le chromosome 4p16) codant pour une protéine transmembranaire exprimée au niveau des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et des neurones. Ce syndrome se révèle le plus souvent durant l'adolescence.

Le diabète insipide est souvent partiel et apparaît en général après le diabète sucré. Le diagnostic des enfants atteints est difficile car la polyurie est attribuée à la glycosurie du diabète sucré, de plus il n'existe pas dans la plupart des cas, d'antécédents familiaux ni de notion de diabète insipide.

De nombreux phénomènes restent non élucidés :

Pourquoi un diabète insipide central ?

Quelle est l'expression de cette protéine transmembranaire au niveau des cellules magnocellulaires de l'hypothalamus ?

## **6.2) Les causes tumorales : (20)(65)(14)(63)**

Le diabète insipide est exceptionnel dans les tumeurs hypophysaires sans extension suprasellaire.

Les signes cliniques observés sont : céphalées, troubles visuels et hypopituitarisme (insuffisance corticosurrénale haute).

- **Dans le cas d'un développement suprasellaire important mais à croissance lente**, le diabète insipide survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans :

Les craniopharyngiomes sont la cause la plus fréquente, notamment chez l'enfant où il occupe le 2<sup>ème</sup> rang, après le germinome.

Le craniopharyngiome est une tumeur bénigne, à croissance lente, à l'origine d'un syndrome tumoral éventuel et d'un hypopituitarisme antérieur associé, responsable d'un diabète insipide central dans environ 15 pour cent des cas en raison de son développement suprasellaire souvent important.

⇒ La présence de calcifications visibles à la radiographie standard est un bon argument diagnostique.

Le germinome est aussi une tumeur prédominant chez l'enfant et l'adolescent, responsable d'un diabète insipide central à début souvent brutal, assez souvent associé à des signes de compression chiasmatique et à un hypopituitarisme antérieur. Le diabète insipide central est très fréquent : dans 90 pour cent des cas.

⇒ La cytologie du liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi que le dosage de la  $\beta$ hCG (gonadotrophine chorionique humaine sous-unité  $\beta$ ) dans le LCR sont très utiles au diagnostic et permet d'éviter la biopsie. C'est une tumeur maligne très radio-sensible. L'exploration morphologique par IRM est indispensable : l'élargissement de la tige pituitaire et la disparition de l'hypersignal post-hypophysaire normal sont des signes précoces.

- **Les métastases :**

Le diabète insipide central existe dans 85 pour cent des cas de métastases de la région sellaire et il est révélateur dans 70 pour cent des cas. Les lésions initiales les plus fréquentes sont le cancer du sein, puis de l'endomètre chez la femme et le cancer de la prostate, du poumon et du côlon chez l'homme. Les métastases hypophysaires des mélanomes sont d'une fréquence identique dans les 2 sexes.

Ces métastases sont souvent constatées au cours des cancers comportant déjà une diffusion métastatique. Une métastase hypophysaire peut être en apparence inaugurale dans 30 pour cent des cas.

Schématiquement, **les diabètes insipides d'origine tumorale avant 30 ans sont dus à des craniopharyngiomes ou des germinomes ; ceux survenant après 50 ans sont principalement dus à des métastases.**

### **6.3) Les causes post-traumatiques et post-opératoires : (20)(65)(63)**

Le diabète insipide central peut être transitoire, notamment après une intervention intrasellaire par voie basse, ou permanent par atteintes hautes hypothalamiques ou de la tige pituitaire.

Le caractère définitif ou transitoire du diabète insipide central dépend essentiellement du niveau de l'atteinte de la tige hypophysaire : plus elle est haute, proche des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, plus le diabète risque d'être définitif. Il est complet ou partiel en fonction de l'étendue de la lésion et par conséquent du nombre de neurones fonctionnels persistant. Un diabète insipide central ne survient qu'après une destruction de plus de 85 pour cent des neurones sécrétants, même si les terminaisons axonales sont lésées, les neurones peuvent engendrer et former une néo-post hypophyse ectopique au-dessus de la lésion.

### **6.4) Les causes infectieuses ou non traumatiques : (20)(65)(63)**

Ces lésions peuvent être situées aussi bien sur les centres d'élaboration de l'hormone antidiurétique que sur les osmorécepteurs.

Un diabète insipide complique fréquemment des maladies du système telles que :

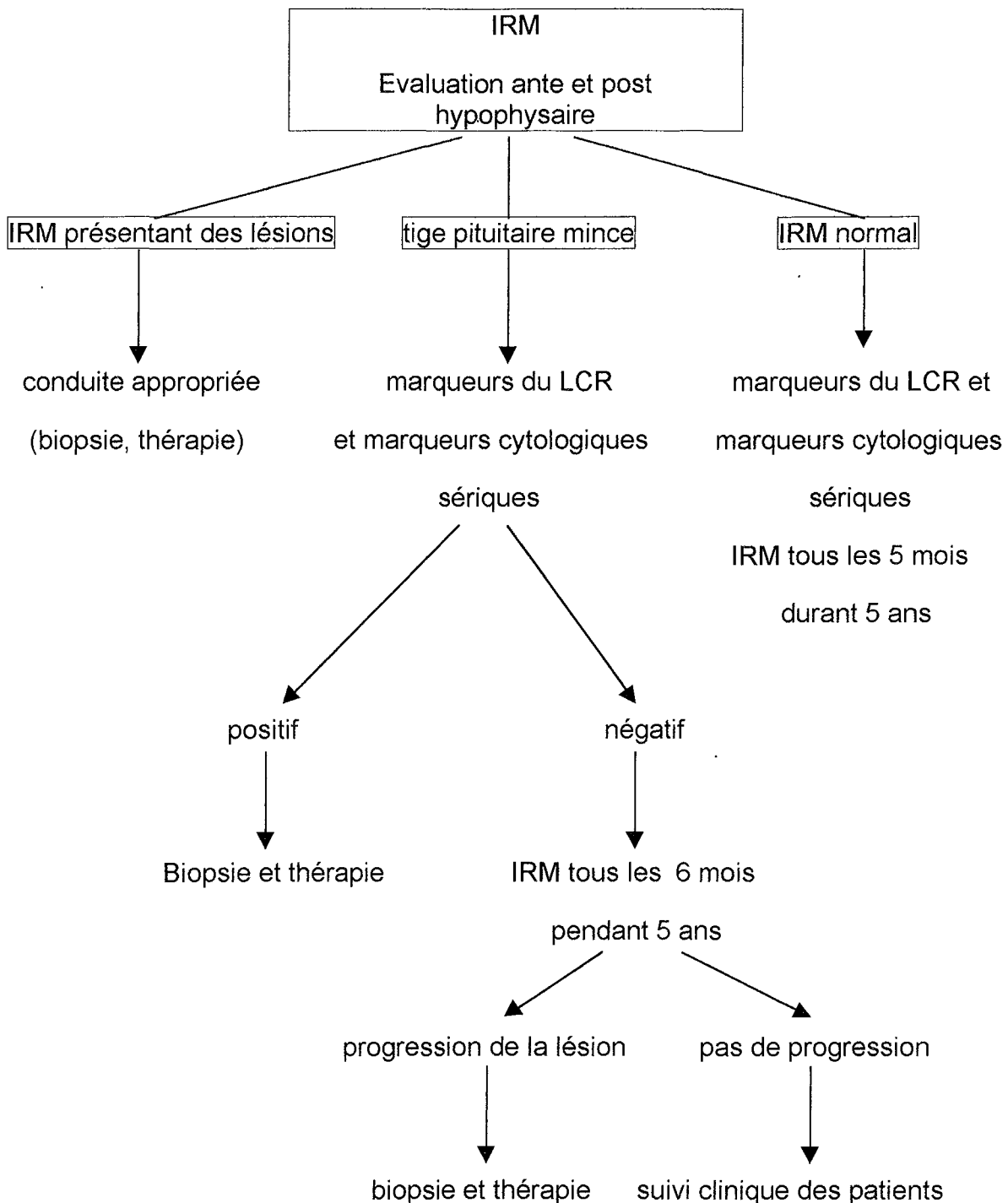
- La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann : le diabète insipide central en complique fréquemment les formes neurologiques.
- Histiocytose X : maladie se caractérisant par des lésions granulomateuses atteignant les poumons et les os. L'apparition de lésions osseuses, nerveuses ou viscérales caractérise l'évolution. L'association exophtalmie – diabète insipide et lacunes crâniennes multiples réalise la maladie de Hand-Schuller-Christian. Le diabète insipide est fréquent et inaugural dans plus de 30 pour cent des cas ou complique les formes comportant déjà de multiples atteintes.

⇒ L'imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire montre parfois, en plus de la disparition de l'hypersignal spontané post-hypophysaire et d'un épaississement de la tige pituitaire, un aspect tumoral.

- Infections : méningo-encéphalites diverses, d'origine bactérienne ou virale, plus rarement, tuberculose, toxoplasmose cérébrale disséminée.

### 6.5) Les diabètes insipides idiopathiques : (99)(58)(15)

Le diabète insipide idiopathique constitue un diagnostic d'exclusion qui nécessite d'avoir préalablement soigneusement recherché toutes les causes. Les progrès réalisés dans l'exploration morphologique hypophysaire au cours du diabète insipide central ont permis de diminuer sa prévalence dans la forme idiopathique.



**Figure 18** : approche diagnostique de l'étiologie du diabète insipide central idiopathique, [d'après (99)].

Les marqueurs du liquide céphalo-rachidien mesurés sont : l'hCG $\beta$  (hormone gonadotrophique chorionique humaine sous-unité  $\beta$ ), l' $\alpha$ -foetoprotéine.

Les marqueurs cytologiques sériques du liquide céphalorachidien mesurés sont : IGF-I (le facteur de croissance insuline-like), IGFBP-3 (la protéine de transport de IGF-I), la GH (hormone de croissance), et le cortisol.

Les cas de diabète insipide central présentant des lésions ou des marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang ne seront plus considérés comme étant idiopathique dans la mesure où la cause a été détectée. Une biopsie devra être effectuée et une thérapie appropriée sera mise en place.

### **La cause du diabète n'est pas encore découverte ?** (99)

Même si l'IRM s'avère normal, il est nécessaire d'en faire un autre un an plus tard. En effet, entre temps des changements peuvent survenir et ainsi permettre un diagnostic ; au delà de 4 ans, le diagnostic peut être établi par biopsie.

Il est donc recommandé de faire un IRM tous les 3 à 6 mois pour les 2 premières années de la maladie, puis tous les 6 mois durant les 5 années qui suivent, si aucune lésion n'a été détectée.

Un suivi clinique ainsi que des IRM sont essentiels pour déterminer un diagnostic chez les patients ayant un diabète insipide idiopathique. Ce suivi va permettre de détecter précocement une lésion en développement et de cette manière il sera possible de la traiter plus tôt.

### **Maladie auto-immune pour certains ?** (19)

De BELLIS et son équipe de l'université de Naples, ont observé que certains cas de diabète insipide idiopathique étaient dus à un processus auto-immuns mis en évidence par la détection d'auto-anticorps circulants anti-cellules à AVP ; cependant ces auto-anticorps sont aussi synthétisés chez les patients ayant une maladie endocrinienne auto-immune sans diabète insipide central. Ainsi chez les patients asymptomatiques, le suivi du taux d'auto-anticorps anti-AVP et non des IRM semble le plus utile pour prédire une évolution vers un diabète insipide central.

### **6.6) La grossesse :** (20)(31)(63)

L'apparition d'un diabète insipide au cours d'une grossesse normale est un phénomène rare (2 à 6 cas sur 100000 grossesses).

Il existe physiologiquement au cours de la grossesse :

- une diminution de la natrémie (environ 4 mmol/l)

- un abaissement de l'osmolalité plasmatique dès la 5<sup>ème</sup> semaine de grossesse, de 8 à 10 mmol/kg d'eau à la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse, puis l'osmolalité se maintient pendant toute la durée de la grossesse et jusqu'à la 2<sup>ème</sup> semaine du post-partum.
- lors d'une grossesse normale, une augmentation du volume de l'hypophyse est observée, elle est liée à une hyperplasie et à une hypertrophie des cellules lactotropes de l'ante-hypophyse. La post-hypophyse est légèrement diminuée de volume au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et devient le plus souvent non visible en fin de grossesse, comme repoussée par le reste de l'hypophyse antérieure.

Le taux de vasopressine reste normal, les phénomènes de concentration urinaire sont préservés.

Cette diminution de l'osmolalité plasmatique, observée précocement au cours de la grossesse, semble liée initialement à une diminution du seuil osmotique de la soif ensuite elle est maintenue par un abaissement du seuil de sécrétion de l'AVP.

Parallèlement à ces variations de seuil osmotique de la soif et de sécrétion de l'AVP, il existe une augmentation de la clairance métabolique de la vasopressine, (multipliée par 3 à 4 entre la 8<sup>ème</sup> et le milieu de la grossesse).

Cette augmentation est parallèle à l'apparition croissante d'une aminopeptidase : la vasopressinase synthétisée par le placenta. Cette enzyme atteint des taux maximum au 3<sup>ème</sup> trimestre, elle reste élevée pendant le travail et la délivrance puis diminue de 25 pour cent par jour, pour devenir indétectable entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine du post-partum. Malgré ces modifications, la réactivité de la vasopressine est maintenue chez la femme enceinte mais avec des seuils osmotiques plus bas à la fois pour la sécrétion d'AVP et pour la soif.

#### **6.6.1) Les différents diabètes insipides centraux gestationnels :**

Ils sont classés en fonction de leur date d'apparition (correspondant à des mécanismes différents) :

- ❖ l'affection peut être préexistante à la grossesse et relève alors des différentes causes du diabète insipide.
- ❖ Le diabète insipide peut apparaître au cours de la grossesse. Il peut survenir à n'importe quel stade de la gestation mais le plus souvent en fin de 2<sup>ème</sup> trimestre ou au 3<sup>ème</sup> trimestre. Il est bien toléré et disparaît entre la 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine du post-partum. Cependant il existe deux possibilités :
  - ✓ Soit il s'agit d'un diabète insipide partiel préexistant, souvent latent, démasqué par la grossesse ; il semble en rapport avec une insuffisance de la capacité sécrétoire en vasopressine de la post hypophyse, en réponse à une sécrétion physiologique de vasopressinase pendant la grossesse.

Il est partiellement sensible à l'AVP mais répond parfaitement à de faibles doses de DDAVP (hormone de synthèse, analogue de la vasopressine). Il a tendance à réapparaître lors des grossesses ultérieures.

✓ Soit il s'agit d'un diabète insipide en rapport avec l'activité de la vasopressinase anormalement augmentée, fréquemment associé à des anomalies hépatiques (augmentation des transaminases, sténoses hépatiques aiguës voire insuffisance hépato-cellulaire) parfois associé à un état de pré-éclampsie. Il est insensible à l'AVP mais répond à la DDAVP. Il n'a pas tendance à récidiver.

❖ Le diabète insipide peut, de façon très inhabituelle, apparaître dans le post-partum ; ses causes sont représentées par le syndrome de Sheehan (nécrose hypophysaire secondaire à un choc hémorragique ou à un saignement sévère), par l'hypophysite auto-immune du post-partum ou par une tumeur locale.

L'hypophysite lymphocytaire : rare, elle atteint électivement la femme dans 70 pour cent des cas pendant la grossesse ou le post-partum. Son origine auto-immune est fortement suggérée par son association à d'autres atteintes auto-immunes et par la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre l'hypophyse.

L'exploration morphologique hypophysaire par IRM est réalisable pendant la grossesse, elle fournit des arguments d'orientation étiologique supplémentaires.

Face à un cas de diabète gestationnel, il sera important d'effectuer une surveillance attentive de l'évolution clinique, métabolique et morphologique au cours d'une éventuelle grossesse ultérieure.



**ETIOLOGIE  
DU  
DIABETE  
INSIPIDE  
NEPHROGENIQUE**

## 7) Etiologie du diabète insipide néphrogénique :

En dehors du diabète insipide familial du nouveau-né qui est souvent sévère, les causes du diabète insipide néphrogénique sont nombreuses ; le tableau VII présente les différentes causes des diabètes insipides néphrogéniques :

**Tableau VII** : étiologies des diabètes insipides néphrogéniques, [d'après (63)].

<b>1 / Formes congénitales et familiales</b>
<b>2 / Formes acquises</b>
<input type="checkbox"/> Atteintes rénales : néphropathies tubulaires aiguës ou chroniques après uropathies malformatives ou obstructives, polykystoses, maladies kystiques médullaires, ou après transplantation rénale
<input type="checkbox"/> Maladies systémiques variées : myélome multiple, amylose, sarcoïdose, drépanocytose, syndrome de Sjögren et syndrome de Fanconi
<input type="checkbox"/> Perturbations métaboliques : hypercalcémie, hypokaliémie, carence d'apport protéique, régime désodé strict prolongé
<input type="checkbox"/> Origine iatrogénique : lithium, amphotéricine B, vinblastine, anesthésie au méthoxyflurane

### 7.1) Le diabète insipide néphrogénique héréditaire de l'enfant :

Le diabète insipide néphrogénique héréditaire est une maladie rare aboutissant à une résistance variable à l'hormone antidiurétique. Il apparaît chez le nouveau-né, contrairement aux diabètes insipides centraux familiaux qui se révèlent plus tardivement.

### 7.1.1) La transmission selon un mode lié à l'X : (95)(39)(63)(9)(10)

En 1989, Bichet (9) ont pu observer que l'administration de DDAVP augmentait le concentration plasmatique en AMP cyclique chez des sujets sains par contre elle n'avait aucun effet sur les 14 patients ayant un diabète insipide néphrogénique héréditaire. Ils ont pu conclure que le gène muté de ces patients codait pour un récepteur V2 défectueux.

Dans sa forme habituelle, il est transmis selon un mode lié à l'X. les anomalies génétiques sont représentées par des **mutations ou délétions** ( soit une substitution d'un seul acide aminé entraînant un changement de cadre, soit une délétion de courtes séquences) **du gène du récepteur V2** (AVPR2) aboutissant généralement à une réponse défectueuse. Le récepteur V2 est codé par un gène situé dans la branche q28 du bras long du chromosome X et environ 90 mutations du gène AVPR2 dans plus de 100 familles non liées ont maintenant été décrites. Les mutations sont toutes localisées au niveau de la région transmembranaire ou de la boucle extracellulaire du récepteur V2.

Le caractère familial ainsi que l'atteinte prédominante des sujets masculins permettent de conclure que cette maladie est liée à une anomalie sur le chromosome X (9).

Cette pathologie est rare : la prévalence est estimée à 4 cas pour 1 million d'hommes. En Amérique du Nord, la prévalence est beaucoup plus importante, en effet dans ces régions les populations ont de nombreux ancêtres communs. Dans certains villages, la prévalence est de 6 pour cent (9).

En raison de l'atteinte spécifique sur le récepteur V2, c'est la réponse antidiurétique vasodilatatrice et des facteurs de la coagulation qui est anormale. En raison du caractère de transmission liée à l'X, les jeunes garçons tendent à avoir une polyurie plus marquée. Les femmes porteuses sont habituellement asymptomatiques mais peuvent occasionnellement manifester une polyurie sévère. Ces femmes symptomatiques sont hétérozygotes pour la mutation et l'expression clinique est liée à une activation aléatoire dans certaines cellules ou tissus du chromosome X normal permettant l'expression du gène mutant. Les différentes mutations ont un effet variable sur le degré de résistance à l'ADH.

Chez l'enfant de sexe masculin, les signes sont :

- un enfant irritable, pleurant constamment, réclamant tout le temps l'envie de sucer et vomissant le lait juste après l'ingestion,
- une déshydratation sévère avec hypernatrémie,
- une fièvre sans explication,
- des difficultés à prendre du poids,
- l'absence de signe de transpiration,
- une constipation.

Ces jeunes garçons habituellement ont un retard de croissance ainsi qu'un retard mental. Une insuffisance rénale chronique apparaît souvent vers 10 ans, elle est souvent la conséquence des épisodes de déshydratation. De nombreux auteurs ont insisté sur la fréquence des retards physiques et mentaux associés à cette maladie (82,83,84), mais il n'est pas certain qu'il existe une relation entre le diabète insipide et le retard psychomoteur car il faut souligner que ces enfants sont fréquemment exposés à des épisodes de déshydratation grave avec risque important d'atteinte cérébrale. Les retards physiques et mentaux ainsi que les problèmes rénaux sont les conséquences d'un retard de diagnostic et de traitement (55).

### **7.1.2) La transmission selon un mode autosomique récessif : (95)**

Un deuxième type de diabète insipide néphrogénique héréditaire, beaucoup plus rare, a été décrit, celui-ci est transmis selon un mode autosomique récessif et correspond à des **anomalies post récepteurs du canal à eau ADH sensible, canal appelé l'aquaporine 2**. Ces canaux aquaporine 2 sont normalement stockés dans le cytosol et sous l'influence de l'hormone antidiurétique se déplacent et fusionnent avec la membrane luminale permettant ainsi le transport transcellulaire d'eau selon le gradient de concentration. Chez les patients avec cette forme de diabète insipide néphrogénique, il existe des mutations du gène de l'aquaporine 2 qui aboutissent à différentes anomalies de fonctionnement de la réabsorption de l'eau.

Les effets extrarénaux médiés par le récepteur V2 ( vasodilatation et libération de facteur VIII et de von Willebrand à partir des cellules endothéliales) restent normaux chez ces patients, ce qui permet de faire la distinction clinique relativement simple avec les formes habituelles de mutation sur le gène du récepteur V2.

De plus, ce type de diabète congénital répond à une stimulation par la desmopressine. Ce test à la desmopressine est difficile à effectuer chez les jeunes enfants, il sera alors remplacé par une identification moléculaire des mutations des récepteurs à la vasopressine et de l'aquaporine.(9)

Il est donc recommandé d'avoir recours aux analyses génétiques moléculaires pour diagnostiquer ces diabètes insipides héréditaires le plus tôt possible et permettre ainsi d'éviter les conséquences néfastes d'un retard de diagnostic et de traitement.

## **7.2) Les formes acquises :**

### **7.2.1) Les atteintes rénales : (81)**

Dans les maladies organiques du parenchyme rénal, le pouvoir de concentration de l'urine est altéré précocement dans l'insuffisance rénale chronique, plus nettement lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min. La diurèse osmotique, les altérations de l'architecture médullaire bouleversant la circulation, une hypothétique toxine urémique circulante inhibant l'effet de l'hormone antidiurétique ont été proposées comme causes du trouble de concentration.

Dans les affections atteignant électivement la région médullaire interne, le pouvoir de concentration de l'urine diminue précocement, avant même l'apparition d'une réduction néphronique. Le mécanisme principal est probablement une altération de tous les facteurs déterminant l'osmolalité papillaire.

### **7.2.2) Les maladies systémiques variées : (81)(95)**

Un diabète insipide néphrogénique symptomatique est une manifestation relativement peu fréquente d'un grand nombre de maladies interstitielles rénales dont notamment la drépanocytose, l'amylose rénale et le syndrome de Sjögren.

#### **a) La drépanocytose :**

Dans la drépanocytose, le trouble de concentration de l'urine est constant. Chez l'enfant, il peut être réversible par transfusion de sang frais, suggérant que la déformation des hématies du patient dans la médulla hypoxique explique le trouble de la circulation médullaire avec œdème. Chez l'adulte, les troubles de concentration sont en général irréversibles, du fait d'infarctus rénaux et de désorganisation organique de l'architecture médullaire interne.

#### **b) L'amylose rénale et le syndrome de Sjögren :**

Les dépôts de substance amyloïde et l'infiltration lymphocytaire respectivement sont présumées responsables de la diminution de la réponse à l'HAD dans le tube collecteur.

### **7.2.3) Les perturbations métaboliques : (81)(95)**

#### **a) La dénutrition protéique sévère :**

Elle diminue la réabsorption de solutés dans l'anse de Henlé. Elle est responsable d'une polyurie modérée avec incapacité d'élever l'osmolalité urinaire à plus de 600 mmol/kg d'eau, réversible par dénutrition protéique.

#### **b) L'hypokaliémie :**

Elle induit une diminution du pouvoir de concentration de l'urine. Une augmentation du débit sanguin médullaire et dans certains cas, au contraire, une diminution de ce débit ont été successivement proposées pour expliquer ce trouble. Cependant le défaut de concentration est généralement moins sévère qu'au cours de l'hypercalcémie ou de l'intoxication par le lithium, une polyurie et une polydipsie symptomatique sont relativement rares.

### c) L'hypercalcémie

Elle est constamment accompagnée d'un trouble de concentration de l'urine, avec une polyurie modérée de 3 l/24 heures environ lorsque la calcémie reste au-dessus de 2,75 mmol/l (110 mg/l).

Cette anomalie qui est généralement réversible avec la correction de l'hypercalcémie est associée à des anomalies de la réabsorption du chlorure de sodium dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et de la capacité de l'HAD à augmenter la perméabilité hydrique dans le tube collecteur.

Le mécanisme de ces modifications n'est pas parfaitement élucidé. Il avait été initialement suggéré que les dépôts calciques dans la médullaire et les lésions tubulo-interstitielles secondaires jouaient un rôle important. D'autres hypothèses font également intervenir une dysrégulation des canaux à eau (aquaporine 2) ou une augmentation de synthèse de prostaglandines inhibant l'activité de l'HAD.

#### **7.2.4) Origine iatrogène : (81)(53)**

Le lithium est responsable d'un trouble de concentration de l'urine avec polyurie, non améliorée par l'administration d'HAD ou d'un analogue. Ces troubles sont observés chez 25 à 50 pour cent des patients traités pour des affections psychiatriques. Le lithium inhibe l'action cellulaire de l'hormone antidiurétique, responsable d'un véritable diabète insipide néphrogénique acquis chez environ 15 pour cent des patients.

Le diabète insipide néphrogénique induit par le lithium est défini par l'existence d'une polyurie (>3 l/24 heures) hypotonique (U/P osmolaire<1). Les dosages radio-immunologiques montrent une concentration élevée d'HAD plasmatique circulante.

WALLIN et al (112) ont constaté que le traitement par le lithium entraînait une diminution progressive de la capacité maximale de concentration de l'urine de 22 mmol/kg d'H<sub>2</sub>O/an. La dose cumulative de lithium-élément était estimée à environ 180 mol (1260 g) correspondant à une posologie quotidienne de 22-30 mmol.(8)

L'anomalie de concentration semble être expliquée par :

- **Une diminution de la densité des récepteurs de l'HAD,**
- **Une réduction de l'expression de l'aquaporine 2 :**

Expérimentalement, il a été démontré sur le rat que le lithium provoquait une polyurie par réduction de l'expression de l'aquaporine 2, dans les cellules principales du canal collecteur médullaire. La restauration de l'expression rénale de l'aquaporine 2 restait incomplète une semaine après l'interruption du traitement. Ce fait expérimental a probablement sa contrepartie humaine puisque le trouble de la concentration de l'urine peut persister plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du traitement.

- **Augmentation de la synthèse de prostaglandines :**

Un facteur pathogénique supplémentaire du diabète insipide néphrogénique est lié à l'accroissement de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices ; ces prostaglandines contribuent à la polyurie du diabète insipide néphrogénique :

- \* en inhibant l'effet de l'HAD sur la réabsorption d'eau dans le canal collecteur cortical.

- \* en inhibant en partie, dans la branche ascendante large médullaire, le transfert des électrolytes de la lumière vers l'interstitium (diminuant ainsi le gradient corticopapillaire avec consécutivement effet inhibiteur sur la réabsorption d'eau).

L'amphotéricine B, la vinblastine, le cidofovir, le foscarnet sont également responsables de dommages tubulaires rénaux impliquant une résistance à l'action antidiurétique de l'HAD.

**TRAITEMENT  
DU  
DIABETE  
INSIPIDE  
CENTRAL**



## 8) Traitement du diabète insipide central :

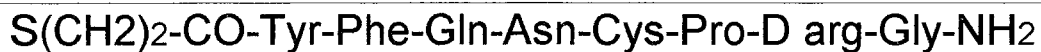
### 8.1) Traitement hormonal par la desmopressine (DDAVP) : (20)

Le traitement du diabète insipide central repose sur l'administration de desmopressine (DDAVP), analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique. La desmopressine est plus stable que l'hormone naturelle, en effet les propriétés antidiurétiques de la vasopressine ne peuvent être utilisées efficacement en thérapeutique en raison de ses effets vasopresseurs et de sa courte durée d'action. La première publication relatant de l'utilisation de la desmopressine dans le traitement du diabète insipide date de 1968.

#### 8.1.1) Synthèse de la desmopressine : (60)(76)

La desmopressine a été synthétisée pour la première fois en 1954 par de Vignaud (21). La vasopressine subit deux modifications :

- ❖ désamination de l'hémicystéine N terminale en position 1, entraînant :
  - une augmentation de l'activité antidiurétique
  - un allongement de la durée d'action
- ❖ substitution de la L-arginine en position 8 par la D-arginine entraînant :
  - une diminution importante de l'activité vasopressive.



Formule de la desmopressine ( $M_r = 1069,2$ )

Ces modifications ont permis d'amplifier l'activité antidiurétique comme le montre le tableau IX.

**Tableau IX** : les propriétés de l'hormone antidiurétique et de ses analogues, [d'après (60)].

	Activité antidiurétique	Activité vasopressive	ratio
Hormone naturelle (AVP)	450	450	1
1 désamino AVP	1300	370	3,5
8 DAVP	114	4	28,5
DDAVP	1200	0,5	2400

L'objectif était de réaliser une molécule résistant à la digestion enzymatique, la diminution de l'activité pressive et l'augmentation de l'activité antidiurétique furent des résultats inattendus.

#### **8.1.2) Mécanisme d'action de la desmopressine : (60)**

Le mécanisme d'action de la desmopressine est identique à celui de l'hormone antidiurétique naturelle :

L'action sur le débit urinaire et l'osmolalité de l'urine s'effectue principalement par résorption hydrique au niveau du tubule rénal distal : la DDAVP se fixe sur les récepteurs V2 de la région médullo-papillaire rénale, elle active l'adénylate cyclase. L'augmentation de la concentration en AMPcyclique provoque l'augmentation de la perméabilité cellulaire à l'eau. il y donc une réabsorption tubulaire accrue de l'eau, sans modification de la réabsorption des électrolytes.

La desmopressine est commercialisée sous quatre formes d'administration :

- la forme injectable
- la voie nasale, en spray
- la voie nasale par « Rhinyle » gradué
- les comprimés par voie orale.

## **8.2) Traitement du diabète insipide central complet :**

Le traitement des formes complètes du diabète insipide central est univoque et toujours efficace ; il est basé sur l'administration de desmopressine.

### **8.2.1) En contexte post-neurochirurgical ou post-traumatique :**

Outre la réhydratation, le traitement prescrit est la desmopressine injectable, sous surveillance attentive de la natrémie.

#### **a) La voie injectable : MINIRIN® injectable. (20)(61)**

Cette forme fut commercialisée en 1988. Elle se présente sous forme d'ampoules de 1 ml dosées à 4 µg.

L'injection de desmopressine par voie sous-cutanée est effectuée après une intervention neuro-chirurgicale ou lors d'une épreuve de restriction hydrique.

❖ **Les posologies usuelles : 2µg, 2 fois par jour.**

### **8.2.2) En dehors d'un contexte d'urgence :**

#### **a) La voie nasale : MINIRIN® Rhinyle, MINIRIN® spray : (20)(61)(60)**

La voie endonasale comporte deux présentations :

- MINIRIN®, solution dosée à 100 µg/ ml, administrée à l'aide d'un cathéter gradué (Rhinyle®) ; il se présente en flacon de 2,5 ml. Cette forme est commercialisée depuis 1982. Elle est peu utilisée de nos jours.
- MINIRIN® spray, est une solution dosée à 100 µg/ ml, administrée à l'aide d'une pompe doseuse délivrant 10 µg de desmopressine à chaque pulvérisation. Cette forme est commercialisée depuis 1989. Le flacon de 3,4 ml correspond à la délivrance de 25 doses de 100µg soit 2,5 ml, il existe un volume mort de 0,9 ml pour l'amorçage de la pompe en début d'utilisation. L'amorçage (2 à 3 pressions) est effectué une fois pour toute avant le début du traitement, il se maintient si le produit n'est pas utilisé pendant plus de 7 jours.

Les spécialités MINIRIN® rhinyle et MINIRIN® spray ne diffèrent que par leur mode d'administration.

La formulation est une simple solution aqueuse d'acétate de desmopressine rendue isoosmotique par addition de chlorure de sodium ; la solution est ajustée avec de l'acide chlorhydrique 1M à un pH de 4, pour éviter l'adsorption du peptide à la surface du verre.

Un agent conservateur, le chlorobutanol est utilisé à la concentration de 5 mg/ml pour maintenir la propreté microbiologique de cette préparation multidose.

La précision du volume délivré est en moyenne de plus ou moins 4 pour cent.

#### ❖ Etude de la stabilité : (60)

Cette étude a été réalisée à 3 gammes de températures différentes :

- 2 à 8°C : la teneur en peptide du produit est nulle après 3 ans.
- 15 à 25°C et 37°C : la teneur en peptide décroît rapidement lors de l'exposition à la chaleur et à la lumière. La stabilité est inférieure à une semaine à 37°C. Toute exposition à des températures supérieures à 37°C, même de façon très transitoire, va dégrader irrémédiablement la molécule, lui retirant ainsi tout effet thérapeutique.

#### ❖ Conseil de stockage :

Pour conserver à MINIRIN® spray tout son potentiel durant le traitement, il est fortement conseillé de placer le flacon dans un réfrigérateur, entre 2 et 8°C.

En cas de transport hors d'un volume réfrigéré, il est possible d'utiliser MINIRIN® spray pendant une période d'une semaine sans crainte pour l'efficacité.

Toute remise au frais pendant ce laps de temps bloque le processus de dégradation peptidique et permet de continuer correctement le traitement.

#### ❖ Posologies usuelles : (60)(18)

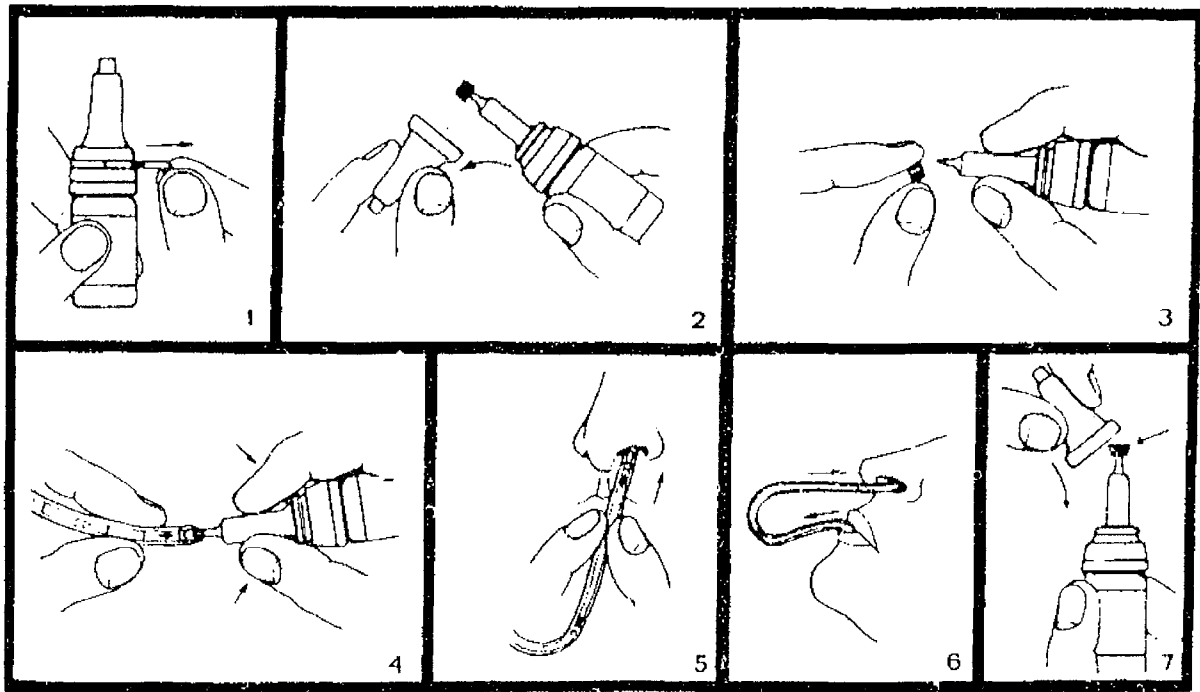
Les doses sont 5 à 10 fois supérieures à celles de la voie injectable, en effet la biodisponibilité n'est que de 10 pour cent.

Les posologies usuelles sont de **10 à 20 µg/ jour chez l'adulte** (soit une pulvérisation matin et soir ou 0,1 ml matin et soir).

La tolérance de la voie nasale est excellente, il n'existe pas d'échappement thérapeutique au long cours. Les patients sont pour la plupart équilibrés avec une dose toutes les 12 heures, parfois une dose unique au coucher est suffisante.

Cependant l'administration par voie nasale pose plusieurs types de problèmes :

- la manipulation du dispositif (servant à insuffler la solution dans le nez) peut s'avérer difficile, elle nécessite la participation active du patient et un certain apprentissage. Cette manipulation peut poser quelques problèmes aux jeunes enfants, aux personnes âgées ainsi qu'aux mal voyants.
- En cas de congestion de la muqueuse nasale, l'absorption nasale de la desmopressine diminue.
- Les problèmes de conservation.



**Figure 19 :** modalités de manipulation du Rhinyle d'après la notice de MINIRIN®Rhinyle.

1. Dessertir la capsule de protection,
2. Casser l'extrémité supérieure de l'embout compte-gouttes et la conserver,
3. Prendre le Rhinyle et fixer l'extrémité portant une flèche sur le flacon. Maintenir l'autre extrémité du Rhinyle plus élevée, en le courbant légèrement avec la main, la tête du flacon étant inclinée vers le bas.
4. Presser l'embout du flacon afin de remplir le Rhinyle jusqu'à la graduation désirée.
5. Saisir le Rhinyle entre le pouce et l'index, à environ 1 cm de l'extrémité qui a été déconnectée au flacon (portant une flèche) et introduire dans une narine jusqu'à ce que le bout des doigts touche la narine.
6. Placer l'autre extrémité du Rhinyle dans la bouche. Retenir sa respiration. Renverser la tête en arrière, puis souffler fortement et brièvement dans le rhinyle

de façon à ce que la solution atteigne la cavité nasale, sans passer par le pharynx.

7. Après usage, fermer l'embout du flacon et remettre la capsule. Nettoyer le Rhinyle à l'eau et le faire sécher.

Afin d'éviter la formation de bulles, il faut maintenir une pression constante sur l'embout du flacon, jusqu'au moment de détacher le Rhinyle.

Si le Rhinyle s'avère difficile à remplir, on peut utiliser une seringue à insuline pour prélever la dose voulue et l'injecter dans le Rhinyle.

Face aux problèmes liés à l'administration par voie intranasale, la mise au point d'une forme orale est apparue nécessaire.

#### **b) La voie orale : MINIRIN® : (20)(61)(18)**

Jusqu'à une certaine période, il était généralement admis que seuls les di ou tripeptides pouvaient être absorbés au niveau de la muqueuse intestinale. Or il fut démontré que la desmopressine était absorbée. Il s'agit du premier exemple de peptide de cette taille (9 acides aminés) à être absorbé sans inactivation par hydrolyse intestinale.

La desmopressine par voie orale se présente sous forme de comprimés dosés à 0,1 mg ou à 0,2 mg.

#### **❖ Posologies usuelles chez l'adulte : (20)(61)(30)**

La posologie est adaptée en fonction de la diurèse, du poids, de la natrémie et de la qualité du sommeil du patient.

Le principe est de fixer la diurèse avec une dose déterminée de desmopressine et d'adapter les apports hydriques pour maintenir la balance.

La posologie est d'environ **300 à 400 µg/ jour** (soit une dose 10 à 15 fois plus importante que la voie nasale), avec une **posologie initiale de 100 à 200 µg trois fois par jour**. La dose sera ajustée en fonction du patient. La dose quotidienne est fractionnée le plus souvent en 3 prises.

#### **❖ Posologies chez l'enfant : (61)(25)(117)**

Le traitement doit être conduit avec une grande délicatesse, en effet à cet âge, l'absorption intestinale des macromolécules protéiques non hydrolysées est directe ; de plus les variations hydroélectrolytiques sont rapides. La dose quotidienne moyenne chez l'enfant est de **600 à 800 µg/ j** avec une dose du soir doublée dans la plupart des cas par rapport aux doses de la journée afin d'assurer une antidiurèse pendant toute la durée de la nuit.

A partir de l'âge de 3 ans : 200 µg matin

300 µg midi

500 µg soir

Jusqu'à 1 an : 50 µg matin et soir

❖ **Passage de la voie nasale à la voie orale** : (61)(18)

L'étude CZERNICHOW (18) effectuée sur 56 patients présente le passage du MINIRIN® d'une voie à l'autre. La simplicité d'utilisation du MINIRIN® comprimé a permis un passage de la voie nasale à la voie orale en ambulatoire chez 79 pour cent des patients. Conformément aux études pharmacologiques, les auteurs ont constaté un rapport de doses entre la voie nasale et la voie orale de 10 à 40, pour une efficacité identique. De plus, MINIRIN® comprimé est administré en 2 à 3 prises voire 4 alors que le fractionnement est moins systématique avec la voie nasale. Ce fractionnement ne serait pas une nécessité liée à la pharmacologie de la molécule mais plutôt à une grande facilité d'utilisation, qui pousserait les patients à mieux contrôler la posologie, afin d'obtenir un plus grand confort mais aussi pour éviter les échappements thérapeutiques observés avec les 2 prises de MINIRIN® par voie nasale.

Sa meilleure conservation et sa simplicité d'utilisation font que la voie orale est préférée à la voie nasale.

Le tableau X présente les doses équivalentes entre la voie nasale et la voie orale, chez l'enfant. Le rapport entre les doses administrées par voies orale et nasale chez l'enfant est compris entre 20 et 40.

**Tableau X** : équivalence, chez l'enfant, des doses entre MINIRIN® spray, MINIRIN® Rhinyle et MINIRIN® comprimé, [d'après (58)].

Patient sous <b>MINIRIN® Spray</b> Pulvérisation endonasale	<b>MINIRIN® comprimé</b>
1 pulvérisation/ jour 10 µg/ jour	2 à 4 cp à 0,1 mg/j à répartir en 3 prises 200 à 400 µg/ jour
2 pulvérisations/ jour 20 µg/ jour	2 à 4 cp à 0,2 mg/j à répartir en 3 prises 400 à 800 µg/ jour
3 pulvérisations/ jour 30 µg/ jour	4 à 6 cp à 0,2 mg/j à répartir en 3 prises 900 à 1200 µg/jour

Patient sous <b>MINIRIN® Rhinyle</b> Solution endonasale	<b>MINIRIN® comprimé</b>
0,05 ml/ jour 5 µg/ jour	1 à 2 cp à 0,1 mg/j à répartir en 3 prises 100 à 200 µg/jour
0,1 ml/ jour 10 µg/jour	2 à 4 cp à 0,1 mg/j à répartir en 3 prises 200 à 400 µg/ jour
0,15 ml/ jour 15 µg/ jour	3 à 6 cp à 0,1 mg/j à répartir en 3 prises 300 à 600 µg/jour
0,20 ml/ jour 20 µg/ jour	2 à 4 cp à 0,2 mg/j à répartir en 3 prises 400 à 800 µg/ jour
0,40 ml/ jour 40 µg/ jour	4 à 6 cp à 0,2 mg/j à répartir en 3 prises 900 à 1200 µg/jour

Le tableau XI présente les doses équivalentes entre la voie nasale et la voie orale, chez l'adulte. Le rapport entre les doses administrées par voies orale et nasale chez l'adulte est compris entre 10 et 15.

**Tableau XI :** équivalence, chez l'adulte, des doses entre MINIRIN® spray, MINIRIN® Rhinyle et MINIRIN® comprimé, [d'après (58)].

Patient sous <b>MINIRIN® Spray</b> Pulvérisation endonasale	<b>MINIRIN® comprimé</b>
1 pulvérisation/ jour 10 µg/ jour	½ cp à 0,1 mg 2 à 3 fois/ jour 100 à 150 µg/ jour
2 pulvérisations/ jour 20 µg/ jour	1 cp à 0,1 mg 2 à 3 fois/ jour 200 à 300 µg/ jour



4 pulvérisations/ jour	1 cp à 0,2 mg 2 à 3 fois/ jour
40 µg/ jour	400 à 600 µg/ jour
<b>Patient sous MINIRIN® Rhinyle</b>	<b>MINIRIN® comprimé</b>
<b>Solution endonasale</b>	
0,1 ml/ jour	½ cp à 0,1 mg 2 à 3 fois/ jour
10 µg/jour	100 à 150 µg/ jour
0,15 ml/ jour	½ cp à 0,1 mg 3 à 4 fois/ jour
15 µg/ jour	100 à 200 µg/ jour
0,20 ml/ jour	1 cp à 0,1 mg 2 à 3 fois/ jour
20 µg/ jour	200 à 300 µg/ jour
0,40 ml/ jour	1 cp à 0,2 mg 2 à 3 fois/ jour
40 µg/ jour	400 à 600 µg/ jour

❖ **Tolérance clinique :** (61)

Aucun effet indésirable, ni aucune anomalie du poids ou de la pression artérielle imputables au traitement n'ont été rapportés.

❖ **Tolérance biologique :** (61)

Aucune variation, ni aucune anomalie cliniquement significative de ces paramètres n'ont été observées :

paramètres sanguins suivants : créatinine, glucose, ionogrammes, osmolalité, bilirubine, enzymes hépatiques.

Et les paramètres urinaires suivants : glucose, albumine, examen cytologique.

### **❖ Précautions d'emploi :**

- Des céphalées transitoires, de très légères crampes abdominales et des bouffées vasomotrices ont parfois été rapportées. Ces symptômes disparaissent avec la réduction de la posologie.
- En cas de céphalées (pouvant traduire un surdosage), il est préférable de sauter une prise au cours de la journée.
- En cas de non respect des conditions d'utilisation et de surdosage, il y a un risque d'hémodilution avec une hyponatrémie.
- MINIRIN® comprimé doit être administré avec prudence et sa posologie doit être réduite si nécessaire chez les sujets âgés et les patients présentant des troubles cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle).
- Il est recommandé de contrôler régulièrement la natrémie, en particulier lorsqu'il existe des troubles dipsiques associés.
- En cas d'insuffisance corticotrope, celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la survenue d'une hémodilution avec hyponatrémie.

### **❖ Interactions médicamenteuses : (61)**

Au cours des études cliniques, aucune observation n'a permis de suggérer une éventuelle interaction de la desmopressine avec les traitements substitutifs, d'autres déficits fréquemment associés, tels que les glucocorticoïdes, la thyroxine, les hormones sexuelles, l'hormone de croissance ainsi que la bromocriptine et la phénytoïne.

Bien que l'activité vasopressive de Minirin® soit extrêmement faible, comparée à son activité antidiurétique, il faut cependant en tenir compte lorsque celui-ci est administré en association à d'autres thérapeutiques à activité vasopressive.

#### **Associations nécessitant des précautions d'emploi :**

- carbamazépine : augmente l'activité antidiurétique (entraînant une hyponatrémie). Il convient d'adapter la posologie de la desmopressine.

#### **Associations à prendre en compte :**

- clofibrate, chlorpropamine, indométacine : potentialisation de l'activité antidiurétique.
- glibenclamide : diminution de l'activité diurétique.

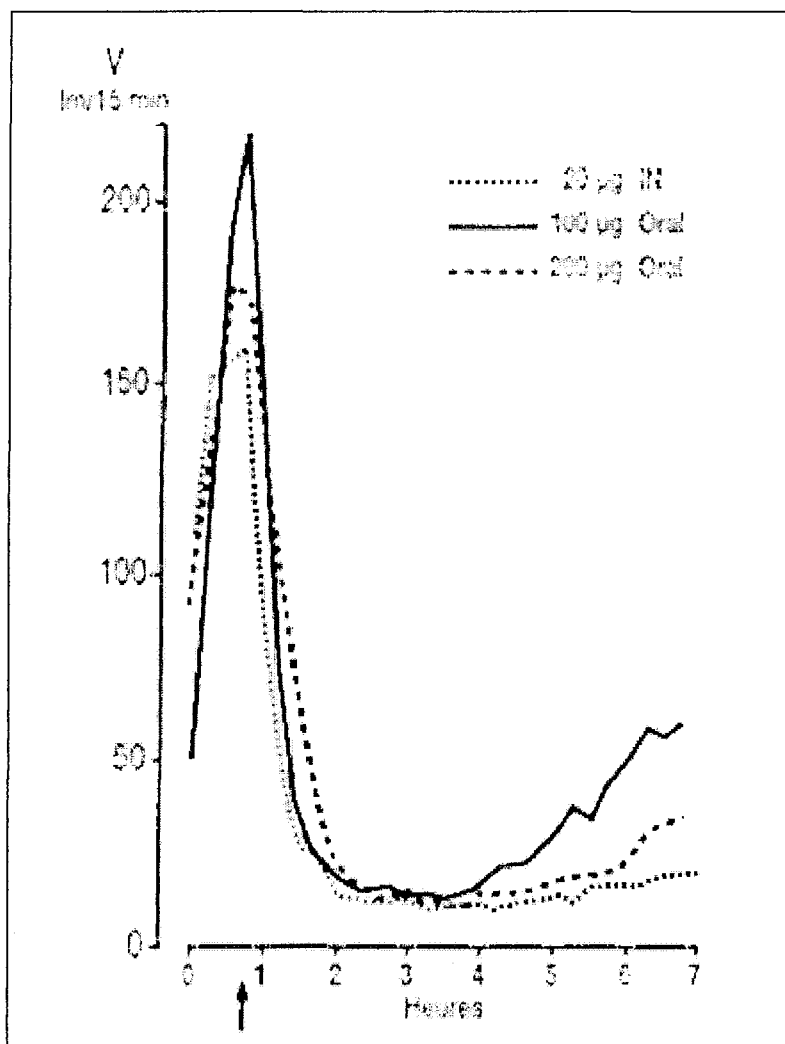
### ❖ Pharmacologie clinique :

A des doses dix fois supérieures à celles utilisées pour obtenir un effet antidiurétique, la desmopressine augmente le taux plasmatique du facteur de coagulation VIII de 300 à 400 pour cent.

#### Données pharmacodynamiques : (61)(111)(41)(118)(27)

Les caractéristiques de l'effet antidiurétique observé avec des doses allant de 20 à 200 µg (chez les volontaires sains comme chez les patients atteints de diabète insipide central), après la prise orale de comprimés de desmopressine sont présentées sur la figure 19 :

- Début précoce : 15 à 30 minutes après la prise.
- Effet maximum : dès la 2<sup>ème</sup> heure après la prise.
- Amplitude de l'effet (osmolalité urinaire maximale et débit urinaire minimum) augmentant avec la dose dans l'intervalle des doses testées : entre 12,5 et 400 µg (avec un gain peu important au delà de 200 µg).
- Durée de l'effet augmentant avec la dose.
- Grandes variations interindividuelles en amplitude et en durée, comme pour la voie intranasale.



**Figure 19** : débit urinaire chez 6 volontaires sains après administration de 3 doses de desmopressine par voie nasale ou orale, [d'après (27)].

(IN : intranasal )

L'absorption de nourriture avant la prise de desmopressine ne modifie pas l'amplitude et la durée de l'effet antidiurétique.

En conclusion, une dose unique de 100 à 200 µg provoque une antidiurèse satisfaisante pendant environ 8 heures.

Une dose unique de 200 µg par voie orale chez l'adulte et 400 µg chez l'enfant produit un effet à peu près comparable à celui de 20 µg par voie intranasale.

Données pharmacocinétiques : (61)(111)(41)(118)(27)(28)

- Absorption digestive rapide : la desmopressine apparaît dans le sang dès la 20<sup>ième</sup> minute après la prise.
- Pic plasmatique (Cmax) et aire sous la courbe dose-dépendants.  
Tmax indépendant de la dose : environ 1 heure.  
½ vie indépendante de la dose : 2 à 3 heures.
- Biodisponibilité : absorption d'environ 1 pour cent de la dose ingérée en 6 heures. La biodisponibilité relative de la voie orale par rapport à la voie intranasale de l'ordre de 5 pour cent.
- Elimination urinaire faible : moins de 0,2 pour cent de la dose ingérée.

❖ Etudes des effets sur la reproduction et du potentiel mutagène : (60)(46)

Reproduction :

Aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène ni aucun effet sur l'allaitement de la desmopressine n'ont été notés sur les rats femelles.

Mutagénèse :

Aucun pouvoir mutagène de la DDAVP n'a été observé.

Carcinogénèse :

Les études de carcinogénèse sont apparues inutiles au vu de la structure chimique et du mode d'action de la DDAVP sans aucune parenté avec les substances à risque.

Du fait d'un rapport activité antidiurétique/ activité vasopressive élevé, la DDAVP constitue depuis plus de 20 ans le traitement de référence du diabète insipide central chez l'enfant et chez l'adulte.

### **8.3) Traitement du diabète insipide central partiel :**

La desmopressine peut être utilisée, mais à posologie plus faible et adaptée. D'autres traitements ont été proposés, mais beaucoup ont dû être abandonnés en raison de l'arrêt de la commercialisation de médicaments tels Diabinèse®, Lipavlon® :

#### **8.3.1) Carbamazépine : TEGRETOL®**

En 1966, ZICHA et BRAUNHOFER (120) mentionnent pour la première fois, l'activité antidiurétique de la carbamazépine, qui n'était à cette époque utilisée que pour ces propriétés antiépileptiques.

##### **❖ Efficacité : (30)**

La carbamazépine fut employée avec succès dans le traitement des diabètes insipides centraux familiaux, idiopathiques et post-chirurgicaux. En effet, son administration permet d'obtenir une augmentation des densités urinaires ainsi qu'une clairance de l'eau libre négative.

Cependant, son délai d'action est court : moins de 24 heures.

##### **❖ Posologie : (30)**

La carbamazépine est administrée par voie orale à la dose de **200 à 600 mg/jour**.

##### **❖ Mécanismes d'action :**

La carbamazépine stimulerait la libération et/ou la synthèse de l'hormone antidiurétique au niveau neurohypophysaire.

Cependant d'autres auteurs (MEINDERS et al. (30)) ont émis une autre hypothèse selon laquelle la carbamazépine aurait une action potentialisatrice de l'hormone antidiurétique endogène ou une action ADH-like sur le rein ou bien elle augmenterait la sensibilité de la cellule tubulaire rénale à l'HAD endogène.

##### **❖ Indications :**

Pour que la carbamazépine soit efficace, il semble nécessaire qu'il existe une sécrétion minimale d'HAD ou bien que cette sécrétion soit réactivable. Son indication se limite donc aux cas de diabètes insipides centraux partiels.

Ce médicament possède l'avantage de pouvoir être prescrit chez la femme enceinte.

### ❖ Effets indésirables :

Des effets indésirables minimes ont été observés :

(par ordre de gravité croissante)

- troubles digestifs,
- somnolence,
- vertiges,
- réactions allergiques cutanées.

La survenue de céphalées et de nausées en début de traitement peut révéler une intoxication par l'eau avec hypernatrémie ; le traitement devra être réajusté ou bien il sera nécessaire de changer de thérapeutique.

En général, la carbamazépine est très bien tolérée, elle constitue certainement le meilleur traitement oral en cas de diabète insipide partiel.

### 8.3.2) Les diurétiques thiazidiques et apparentés: hydrochlorothiazide (Esidrex®), indapamide (Fludex®) (72)(18)

### ❖ Efficacité :

Les thiazidiques réduisent paradoxalement le volume urinaire par réduction du volume des liquides extracellulaires et par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale. Le volume urinaire peut être réduit de 25 à 50 pour cent avec l'administration quotidienne de doses habituelles de thiazidiques ; l'effet sera plus important si on y ajoute une restriction dans l'apport du sel (permet une diminution du volume urinaire ou une réduction du poids en substances solubles).

### ❖ Mécanismes d'action : (94)

Des études sur le rat Brattleboro ont montré que l'effet antidiurétique des thiazidiques, en administration chronique, n'était pas seulement médié par des changements dans la fonction tubulaire proximale mais surtout par une augmentation de l'osmolalité médullaire favorisant la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur.

### ❖ Posologie :

15 à 25 mg/kg de hydrochlorothiazide ou 25 mg/jour d'indapamide.

Les posologies sont très variable et difficile à manier.

**EVOLUTION  
DU  
DIABETE  
INSIPIDE  
CENTRAL  
SOUS  
TRAITEMENT**



## **9) Evolution du diabète insipide central sous traitement : (83)(33)**

Le traitement du diabète insipide central par la desmopressine permet de stopper la polyuro-polydipsie, mais il ne permet pas de traiter certains problèmes liés au déficit en AVP.

L'action de la vasopressine dans l'ostéoformation suppose que les patients ayant un diabète insipide central puissent avoir des problèmes d'altération osseuse.

A ce jour, aucune information n'est disponible au sujet de l'efficacité du traitement par la desmopressine pour prévenir l'altération osseuse due au déficit en AVP.

L'étude de Pivonello (83) a permis d'évaluer le métabolisme osseux en mesurant sur 18 patients atteints d'un diabète insipide central, qu'ils soient traités ou non par la desmopressine endonasale :

- l'ostéocalcine sérique,
- le taux de collagène urinaire,
- les marqueurs de formation osseuse et de résorption : densité minérale osseuse (DMO), la hauteur des vertèbres lombaires et de la tête fémorale.

Cette étude a montré que les patients avec un diabète insipide central présentaient une altération osseuse : 33,3 pour cent avaient des signes d'ostéoporose, et 55,5 pour cent d'ostéopénie.

La diminution de la densité osseuse est associée à une réduction de l'ostéoformation mais le taux de résorption osseuse est normal. Ceci a été démontré par la baisse du taux d'ostéocalcine sérique et par un taux normal de collagène urinaire chez ces patients par rapport aux sujets en bonne santé.

L'absence de la vasopressine explique ces altérations osseuses, en effet elle exerce une action sur la formation osseuse en agissant sur la synthèse des prostaglandines et du cortisol.

### **9.1) Action de la vasopressine sur la production de prostaglandines : (83)(33)**

La vasopressine induit la production de prostaglandines surtout la PGE2 et la PGF2 $\alpha$  qui stimulent la formation osseuse globale.

Plusieurs observations appuient l'hypothèse du rôle de l'AVP dans le maintien du statut osseux :

- La libération de l'AVP se produit durant l'exercice physique, elle serait responsable de l'effet bénéfique de l'exercice physique sur la prévention de l'ostéoporose.

- La libération de l'AVP est accrue en période de chaleur et diminuée lors des froids climatiques. Cela pourrait expliquer la grande incidence des fractures osseuses au sein des populations des pays nordiques par rapport à celles vivant au Sud de l'Equateur.
- La libération de l'AVP est inhibée par la consommation d'alcool expliquant l'ostéoporose associée à sa consommation abusive.

Ces évidences semblent confirmer le rôle possible du déficit en hormone antidiurétique dans l'augmentation de la perte osseuse.

Il est noter que les patients traités par la desmopressine sont aussi atteints de cette altération du statut osseux.

En fait, les scientifiques espéraient que ces patients traités n'aient pas ces problèmes liés au déficit en hormone mais l'hormone de synthèse ne possède pas les mêmes propriétés pharmacologiques que la vasopressine : la desmopressine possède une activité vasoconstrictive moindre étant donné qu'elle ne se fixe pas sur les récepteurs V1 responsables des effets périphériques, elle n'entraîne donc pas la production de prostaglandines.

La possibilité qu'un traitement prolongé par la desmopressine puisse augmenter le risque de réduction de l'ostéoformation et de la densité osseuse n'a pas été démontré.

### **9.2) Action de la vasopressine sur la synthèse de cortisol : (83)(84)**

Une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été décrite chez les patients atteints de diabète insipide central.

Les résultats de l'étude Pivonello (83) montrent une augmentation moyenne du cortisol sérique et urinaire chez ces patients. Un excès chronique de glucocorticoïdes contribue à l'altération osseuse, par diminution de l'ostéoformation mais surtout de la résorption osseuse.

Ces résultats ont donc prouvé qu'il fallait examiner l'ossature des patients atteints de diabète insipide central afin d'établir un traitement préventif pour éviter cette altération osseuse. D'autant plus qu'il existe une corrélation significative entre la sévérité de la perte osseuse et la durée de la maladie, ce qui tendrait à suggérer qu'il y ait un développement progressif de la dégradation des os. (84)

### **9.3) Traitement préventif : (84)**

L'équipe de Pivonello a étudié l'effet d'un traitement à court terme par l'alendronate sur la densité osseuse et les marqueurs osseux sur les patients ayant un diabète insipide central.

L'alendronate est un aminobiphosphonate déjà utilisé avec succès dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Cette étude (18 patients ayant un diabète insipide central versus 18 patients sains) faite en 1999 a permis de démontrer que la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres lombaires a significativement augmenté après 6 mois de traitement chez les patients ayant un diabète insipide central, alors qu'elle a diminué chez les sujets non traités.

Les aminophosphonates agissent en inhibant la résorption osseuse. Ainsi, l'alendronate pourrait être utilisé chez ces patients pour prévenir les risques de fractures.

**TRAITEMENT  
DU  
DIABETE  
INSIPIDE  
NEPHROGENIQUE**

## **10) Traitement du diabète insipide néphrogénique :**

### **10.1) Traitement symptomatique : (63)(55)**

Le traitement consiste à maintenir à tout prix un état d'hydratation suffisant et d'éviter ainsi les conséquences des épisodes de déshydratation sévère qui peuvent survenir, en particulier chez l'enfant, au cours de maladies intercurrentes. Un apport suffisamment important de solutés hypotoniques (apport en sodium inférieur à 1 mmol/kg/jour) est nécessaire, la quantité administrée sera calculée en tenant compte non seulement du degré actuel de la déshydratation (estimé d'après l'élévation de la natrémie et la perte de poids) mais aussi de la compensation de la polyurie persistante. Le lait maternel, dont la charge osmotique est faible, est conseillé pour le nourrisson. La restriction protéique auparavant recommandée pour réduire la charge osmotique et ainsi provoquer une diminution de l'excrétion urinaire ne peut être conseillée, en effet elle conduit à de sérieuses déficiences nutritionnelles durant la croissance de l'enfant.

### **10.2) Thérapeutique médicamenteuse :**

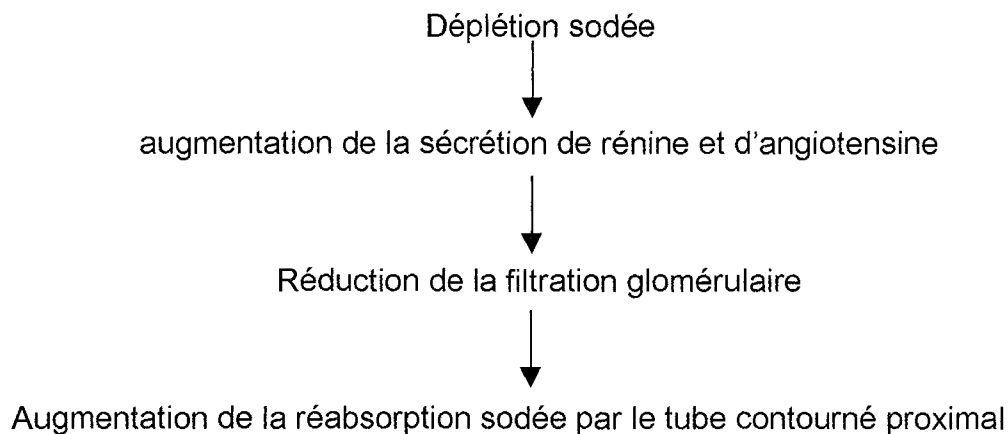
La réduction de la polyurie fait appel à des diurétiques ou bien à des anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi qu'à des associations de différents médicaments.

#### **10.2.1) Les diurétiques :**

##### **a) Les diurétiques thiazidiques :hydrochlorothiazide (Esidrex®)**

##### **❖ Mécanismes d'action : (22)(110)**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium.



Ce serait la diminution du volume du filtrat glomérulaire et de la quantité de sodium délivrée au tube contourné distal qui permettrait une réabsorption d'eau, en l'absence d'HAD.

❖ **Efficacité** : (82)(56)

Associés à un régime désodé (obligatoire), l'hydrochlorothiazide permet une réduction de 20 à 50 pour cent du volume urinaire initial.

❖ **Indication** : (82)

Esidrex® est utilisé pour traiter les diabètes insipides néphrogéniques familiaux.

Les diurétiques thiazidiques sont à **proscrire en cas de diabète insipide néphrogénique induit par un traitement au lithium**, en effet il existe un risque majeur de réabsorption de lithium dans le tube proximal du néphron entraînant une augmentation dangereuse de son taux plasmatique.

❖ **Posologie** :

L'hydrochlorothiazide est efficace dans le diabète insipide à la dose de **5 mg/kg/jour**.

❖ **Effets indésirables** : (82)(56)

Les diurétiques thiazidiques induisent une kaliurèse pouvant secondairement être responsable d'une détérioration de la capacité de concentration des urines et par conséquent exagérer la polyurie et la polydipsie.

Les conséquences d'une hypokaliémie sont : palpitations, syncopes, arythmies cardiaques. L'administration simultanée de sels de potassium est nécessaire malgré les complications gastro-intestinales encourues par cette supplémentation potassique.

**b) Amiloride : Modamide®. (5)(44)(53)**

**❖ Indication :**

Modamide® est indiqué dans le **traitement du diabète insipide néphrogénique induit par une thérapeutique au lithium**, en raison de son mécanisme d'action spécifique. Mais l'amiloride s'avère impuissant pour corriger complètement la polyurie si le diabète insipide est dû à une détérioration des néphrons induite par l'administration prolongée du lithium.

**❖ Mécanismes d'action :**

L'amiloride est un diurétique épargneur potassique, il intervient dans le mécanisme qui préside aux échanges sodium/potassium dans le tube contourné distal du néphron. L'excrétion ionique du sodium est augmentée et celle des ions potassium et hydrogène est diminuée.

De plus, l'amiloride bloque l'entrée du lithium dans les cellules du tube collecteur ; ainsi l'action de la vasopressine, qui se trouvait inhibée par le lithium, va être relancée. L'antidiurèse est alors établie.

**❖ Efficacité :**

L'amiloride permet de diminuer significativement le volume des urines, il permet aussi d'augmenter l'osmolalité urinaire .

Les taux plasmatiques du lithium ne sont pas perturbés. De plus, une supplémentation en potassium n'est pas nécessaire.

**❖ Posologie :**

La posologie est de **10 à 20 mg/jour**. La polyurie est réduite après un délai de plusieurs jours.

**❖ Effets indésirables :**

L'amiloride peut être à l'origine d'une augmentation de la lithiémie, elle devra être surveillée à intervalles rapprochés en début de traitement.

Inutile en urgence, l'amiloride apparaît comme le traitement chronique le plus efficace du diabète insipide néphrogénique du lithium. Il n'expose pas au risque d'hypokaliémie, contrairement aux diurétiques thiazidiques.

### **10.2.2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

Les anti-inflammatoires utilisés sont : l'ibuprofène, l'aspirine et surtout l'indométacine (Indocid®).

#### **❖ Indication :**

L'indométacine constitue le meilleur traitement d'urgence de la polyurie.

#### **❖ Mécanismes d'action : (98)(103)(105)(64)**

L'indométacine inhibe la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Or, les prostaglandines exercent une action inhibitrice sur le contrôle de la synthèse de la vasopressine, en effet, elle diminuent l'effet hydro-osmotique de la vasopressine sur le tube collecteur rénal. Ainsi la diminution de leur production entraîne :

- une augmentation de la production d'AMPcyclique,
- une inhibition de l'activité de la phosphodiesterase,
- une augmentation de la réabsorption du sodium et de l'eau par le tube proximal et par conséquent une diminution de la quantité d'eau délivrée au tube collecteur,
- une restauration de la sensibilité du tube collecteur à la vasopressine ainsi les capacités de concentration des urines sont récupérées.

Par conséquent, l'administration d'indométacine assure une diminution du volume urinaire.

#### **❖ Efficacité : (74)(56)**

L'indométacine diminue le débit urinaire de 50 à 67 pour cent par rapport au débit initial. Cette réduction s'effectue progressivement, l'effet est maximal 72 heures après la première administration.

#### **❖ Posologie : (64)(74)**

L'**ibuprofène** est administré à raison de **25 mg/kg/jour**, l'**aspirine** à **30 mg/kg/jour**.

La posologie de l'**indométacine** est : **100 à 150 mg/jour**.



### ❖ Effets indésirables : (56)(53)

L'utilisation prolongée d'AINS entraîne des complications gastro-intestinales, hématopoïétiques ainsi que des effets secondaires au niveau de système nerveux central.

De plus, l'indométacine diminue la filtration glomérulaire.

La créatininémie doit être surveillée quotidiennement au début du traitement par Indocid®, sauf s'il s'agit d'un cas d'urgence.

### 10.2.3) Les associations médicamenteuses :

Des études ont démontrés que, utilisés seuls, certains médicaments n'apportaient pas un bénéfice suffisant. C'est pourquoi plusieurs associations médicamenteuses ont été envisagées, les résultats se sont avérés concluants.

#### a) Amiloride-hydrochlorothiazide : (2)(55)(56)

### ❖ Efficacité :

L'amiloride contrebalance les pertes de potassium secondaire à l'utilisation prolongée des thiazidiques. Ainsi cette association permet d'éviter l'hypokaliémie.

De plus, l'action antidiurétique de l'amiloride et de l'hydrochlorothiazide semblent être additives.

### ❖ Posologies :

Le traitement commence par une dose de 10 à 20 mg par jour d'amiloride seul, si la polyurie ne diminue pas, il sera ajouté 50 mg par jour d'hydrochlorothiazide.

Une supplémentation en potassium n'est pas nécessaire pour maintenir une normokaliémie.

### ❖ Effets secondaires :

L'association amiloride-hydrochlorothiazide est bien tolérée, seuls quelques effets secondaires mineurs peuvent survenir lors de l'utilisation à long terme de ces deux médicaments.

**b) Indométacine - hydrochlorothiazide : (75)(85)(89)(45)**

**❖ Efficacité :**

Le bénéfice de cette association est réel et important du fait que ces deux médicaments possèdent une action similaire.

Les effets antidiurétiques s'additionnent :

- diminution du taux de filtration glomérulaire,
- augmentation de la réabsorption proximale du sodium,
- augmentation de l'osmolalité papillaire,

Ainsi le volume urinaire, la clairance de l'eau libre et la clairance osmolaire diminuent de façon effective.

Ainsi l'association indométacine-hydrochlorothiazide permet de diminuer le volume urinaire de 38 pour cent contre 31 pour cent lorsque l'indométacine est utilisée seule.

**❖ Posologie :**

L'hydrochlorothiazide et l'indométacine sont administrés tous les deux à la dose de 2 mg/kg/jour.

**c) Comparaison Amiloride-hydrochlorothiazide avec l'association Indométacine-hydrochlorothiazide :**

L'étude de Knoers (56) a prouvé qu'il n'existait pas de différence significative entre les deux thérapies concernant : le poids des patients, l'osmolalité plasmatique, le taux de filtration glomérulaire, le volume urinaire, l'osmolalité urinaire, la clairance osmolaire et la clairance de l'eau libre.

Les effets secondaires de l'Amiloride sont moins fréquents et moins sévères que ceux observés avec l'indométacine, c'est pourquoi il est préférable de choisir l'association Amiloride/hydrochlorothiazide, d'autant que la supplémentation potassique n'est pas nécessaire contrairement à l'autre association.

**10.3) Traitement par des protéines chaperones : (55)(77)**

La mise en évidence et le clonage des récepteurs à la vasopressine offrent d'intéressantes perspectives pharmacologiques. Une thérapie pour le diabète insipide néphrogénique a été suggérée par des études récentes. Entre autres, Tamarappoo et Verkman (100) ont montré que le traitement d'une cellule comportant une aquaporine mutée par une protéine chaperone de synthèse (glycerol, oxyde de triméthylamine, sulfoxyde de diméthyl) pouvait corriger le diabète insipide.

Cette protéine de synthèse va pouvoir « corriger » et redistribuer les protéines mutées du reticulum endoplasmique vers la membrane plasmique. Cette approche intéressante nécessite encore quelques études. (55)

D'autres études ont été effectuées par Morello (77) sur des antagonistes des récepteurs V2 pouvant stabiliser les récepteurs mutés afin de permettre leur maturation et leur expression à la surface cellulaire.

#### **10.4) La thérapie génique : (55)(92)**

Elle consiste à introduire un adénovirus recombinant à l'intérieur de la cellule pour remplacer le fragment carboxy terminal du récepteur V2 muté. Après l'infection par l'adénovirus, la vasopressine retrouve sa capacité à stimuler, de manière efficace, la synthèse d'AMP cyclique. Ces études ont été réalisées avec succès sur les cellules d'ovaires d'hamster chinois. Des essais sur l'homme doivent être effectués par la suite.

La thérapie génique pour traiter le diabète insipide néphrogénique va donc bientôt être techniquement faisable. Mais l'enthousiasme doit être tempéré du fait que les stratégies de thérapie génique autrefois développées pour plusieurs autres maladies se sont avérées sans succès ou décevantes une fois que la technique était testée sur les patients.

# **CONCLUSION**

Le diabète insipide resta longtemps une maladie mystérieuse du fait du manque de connaissance du fonctionnement du rein et de l'ignorance de l'existence de l'hypophyse et de l'hormone antidiurétique.

Les progrès de la science ont permis d'en découvrir l'origine. Le diabète insipide central est dû à un défaut de biosynthèse et/ou de sécrétion d'hormone antidiurétique par l'appareil hypothalamo-hypophysaire, suite à un traumatisme crânien, un processus infiltrant post-infectieux, une grossesse ou une modification génétique.

Ensuite, la découverte du rôle primordial de récepteurs spécifiques rénaux à la vasopressine a permis de comprendre l'autre type de diabète insipide : le diabète insipide néphrogénique. Dans ce cas, il s'agit d'un défaut d'action de l'hormone antidiurétique sur ses récepteurs de type V2. La biologie moléculaire révéla, dans certains cas, une modification génétique du gène du récepteur V2. Un traitement médicamenteux, une néphropathie, une tumeur ou une maladie métabolique peuvent être à l'origine de ce syndrome.

Les méthodes actuelles de diagnostic du diabète insipide central ne permettent pas de déterminer la cause dans près de 50 pour cent des cas. Des progrès sont attendus afin de diminuer ce pourcentage de cas idiopathiques, ce qui permettrait de mettre en place un traitement rapidement. Malheureusement cette maladie étant rare, peu de travaux y sont consacrés.

Les traitements assurent un confort au patient. La desmopressine est utilisée avec succès depuis plus de 20 ans pour traiter les diabètes insipides centraux, elle permet une nette diminution de la diurèse. De plus, dans les conditions de traitement à vie par la DDAVP, très peu d'effets secondaires ont été décrits. La desmopressine existe sous la forme de spray, ou rhinyle pour une administration endonasale ainsi qu'en comprimé. L'utilisation du comprimé est d'autant plus confortable qu'elle ne nécessite pas de condition de conservation spécifique contrairement aux formes spray ou rhinyle. L'unique action de la desmopressine consiste à diminuer la diurèse, or l'idéal serait une molécule assurant l'antidiurèse mais aussi d'autres propriétés pharmacologiques sur les os, les muscles etc... comme la vasopressine, sans l'action hypertensive.

Le traitement du diabète insipide néphrogénique reste symptomatique : le patient est réhydraté ensuite des diurétiques et/ou des anti-inflammatoires sont utilisés dans le but de diminuer le volume urinaire. Mais ces thérapeutiques comportent quelques effets indésirables. La thérapie génique, dans les cas de diabète insipide néphrogénique familial constitue un espoir de guérison définitive et sans effets secondaires.

## **Références bibliographiques**

- 1 AJZENGERG C.  
Physiopathologie du diabète.  
Revue Médecine Interne, 1999, 20, pp 629-630.
- 2 ALON U., CHAN J. C. M.  
Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus.  
Amer. J. Nephrol., 1985, 5, pp 9-13.
- 3 BAHNSEN U., OOSTING P., ET AL.  
A missense mutation in the vasopressin- neurophysin precursor gene cosegregates with human autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus.  
EMBO, 1992, 11, pp 19-23.
- 4 BAILLET J., NORTIER E.  
Précis de physiologie humaine, tome II figures, édition Marketing, 1992, p 312.
- 5 BATTLE D. C., GRUPP M., GAVIRIA M.  
Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy.  
N. Engl. J. Med., 1985, 312, pp 408-414.
- 6 BAYLIS P-H., CHEETHAM T.  
Diabetes insipidus.  
Archive Disease Children, 1998, 79, pp 84-89.
- 7 BECK T.R., DUNN M. J.  
The relationship of antidiuretic hormone and renal prostaglandins.  
Mineral Electrolyte Metabolism, 1981, 6, pp 46-59.
- 8 BENDZ H., AURELL M., BALLDIN J. ET AL.  
Kidney damage in long-term lithium patients: across-sectionnal study of patients with 15 years or more on lithium.  
Nephrol. Dial. Transplant., 1994, 9, pp 1250-1254.
- 9 BICHET D.  
Nephrogenic diabetes insipidus.  
The American Journal of Medicine, nov 1998, vol 105, pp 431-441.

- 10 BICHET D.  
Sang Thrombose Vaisseaux, avril 1995, n° spécial, vol 7, pp 2-13.
- 11 CALVO B., BILBAO J. R. ET AL.  
Identification of a novel nonsense mutation and missense substitution in the Vasopressin-Neurophysin II.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, vol 83, n° 3, pp 995-997.
- 12 CALVO B., BILBAO J. R. ET AL.  
Molecular analysis in familial neurohypophyseal diabetes insipidus: early diagnosis of an asymptomatic carrier.  
Journal of Clinical endocrinology and Metabolism, 1999, vol 84, n° 9, pp 3351-3353.
- 13 CASTAIGNE, GODEAU, LEJONC, SCHAEFFER, SANDOZ.  
Sémiologie médicale, 3ième édition, pp 248-250.
- 14 CATAGNOLA C., MOVRA E., BERNASCONI C. ET AL.  
Acute myeloid leukaemia and diabetes insipidus.  
Acta Haematol, 1995, 93, pp 1-4.
- 15 CHARMANDARI E., BROOK CDG.  
20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus.  
The Lancet, june 1999, vol 353.
- 16 CRAWFORD J. D., KENNEDY G. C.  
Chlorothiazide in diabetes insipidus.  
Nature, London, 1959, 183, pp 891-892.
- 17 CUNNAH D., ROSS G., BESSER G. M.  
Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin.  
Clin. Endocrinol., 1986, 24, pp 253-257.
- 18 CZERNICHOW P.  
Traitement du diabète insipide par le Minirin® comprimé, passage de la voie nasale à la voie orale.  
Annales d'Endocrinologie, Paris, 1998, 59, pp 407-409.
- 19 DE BELLIS A., COLAO A., DISALLE F. ET AL.  
A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary fonction and magnetic resonance, imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, vol 84, n° 9, pp 3047-3051.

- 20 DEJAGER S.  
Le diabète insipide central: diagnostic et prise en charge.  
Actualités Médecine Interne, Métabolismes-Hormones-Nutrition, juin 1998,  
volume II, n° 3, pp 19-24.
- 21 DE VIGNEAUD V., GISH D. T., KATSOYANNIS P. G.  
A synthetic preparation possessing biological properties associated with  
arginine-vasopressin.  
J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, pp 4751-4752.
- 22 EARLEY L. E., ORLOFF J.  
The mechanism of antidiuresis associated with the administration of  
hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes  
insipidus.  
J. Clin. Invest., 1962, 41, pp 1988-1992.
- 23 FARINI F.  
Diabete insipido et opoterapia.  
Gass. Osp. Clin., 1913, 34, pp 1135-1139.
- 24 FIJARELLA J., ZONSHAIN F.  
Précis de physiologie. Bioscience et Technique, 1997, pp 280-285.
- 25 FJELLESTAD A, CROSNIER H., CZERNICHOW P.  
Le diabète insipide central chez le très jeune enfant, traitement par une  
préparation orale de desmopressine.  
Arch. Fr. Ped., 1988, 45, pp 787-790.
- 26 FJELLESTAD A., CZERNICHOW P.  
Central diabetes insipidus in children, oral treatment with a vasopressin  
hormone analogue (desmopressin).  
Acta. Paediatr. Scand., 1986, 75, pp 605-610.
- 27 FJELLESTAD A., TUBIANA-RUFI N., HARRIS A., CZERNICHOW P.  
Central diabetes insipidus in children, antidiuretic effect and  
pharmacokinetics of intranasal and peroral 1-deamino-8-Darginine  
vasopressin.  
Acta. Endocrinol., 1987, 115, pp 307-312.
- 28 FJELLESTAD-PAULSEN A., HÖGLUND P., PAULSEN O., LUNDIN S.  
Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after variuos  
routes of administration in healthy volunteers.  
Clinical Endocrinology, 1993, 38, pp 177-182.

- 29 FJELLESTAD-PAULSEN A., LABORDE K. ET AL.  
Water balance hormones during long-term follow-up of oral desmopressin treatment in diabetes insipidus.  
Acta. Paediatr., 1993, 82, pp 752-757.
- 30 FJELLESTAD-PAULSEN A., PAULSEN O., ET AL.  
Central diabetes insipidus: oral treatment with desmopressin.  
Regulatory Peptides, 1993, 45, pp 303-307.
- 31 FLUTEAU-NADLER S., BREMONT C. ET AL.  
Diabète insipide avec anomalie morphologique hypothalamo-hypophysaire au cours d'une grossesse.  
La Presse Médicale, 20 juin 1998, 27, n° 22, pp 1095-1098.
- 32 GAGLIARDI P. C., BENNASCONI S., REPASKE D. R.  
Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a missense mutation encoding gly 23 -> val in neurophysin II.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, pp 3643-3646.
- 33 GOLDE B.  
New clues into the etiology of osteoporosis: the effects of prostaglandins (E2 and F2 $\alpha$ ) on bone.  
Med Hypotheses, 1992, 38, pp 125-131.
- 34 GROSS P., RICHTER D., ROBERTSON G. L.  
Vasopressin, John Libbey Eurotext, 1993, pp 3-11.
- 35 GROSS P., RICHTER D., ROBERTSON G. L.  
Vasopressin, John Libbey Eurotext, 1993, 437-447.
- 36 GROSS P., RICHTER D., ROBERTSON G. L.  
Vasopressin, John Libbey Eurotext, 1993, pp 493-503.
- 37 GUENARD H.  
Physiologie humaine, 2ième édition, 1996, édition Pradel, pp 120-125.
- 38 GUENARD H.  
Physiologie humaine, 2ième édition, 1996, édition Pradel, pp 288-287.
- 39 HAMBURGER J., CROSNIER J., GRÜNFELD J-P.  
Néphrologie. Flammarion Médecine, 1979, pp 989-990.
- 40 HAMBURGER J., CROSNIER J., GRÜNFELD J-P.  
Néphrologie. Flammarion Médecine, 1979, p 82.



- 41 HAMMER M., VILHARDT H.  
Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin.  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, pp 754-760.
- 42 HAZARD J., PERLEMUTER L.  
La post-hypophyse.  
Abrégé d'endocrinologie, Masson, Paris, 3ième édition, pp 115-130.
- 43 HAZARD J., PERLEMUTER L.  
L'homme hormonal, une histoire illustrée, édition Hazan, 1995, pp 398-438.
- 44 HERRERA F-C.  
Inhibition of lithium transport across toad bladder by amiloride.  
Amer. J. Physiol., 1972, 222, pp 499-502.
- 45 HOCHBERG Z., EVEN L., DANON A.  
Amelioration of polyuria in nephrogenic diabetes insipidus due to aquaporine-2 deficiency.  
Clinical Endocrinology, 1998, vol 49, pp 39-44.
- 46 IKEGAMI J., NAYA M., TANAK K., HARA T.  
Toxicological studies of DDAVP.  
Toxicological research laboratories, Kyowa Kogyoco, rapport de 1986.
- 47 INOUE H., TANIZAWA Y., WASSON J. ET AL.  
A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome).  
Nat. Genet., 1998, 20, pp 143-148.
- 48 ITO M., JAMESON J. L.  
Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus, cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum.  
Journal of Clinical Investigation, 1997, 99, pp 1897-1905.
- 49 ITO M., JAMESON J.  
Molecular basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Investigation, april 1997, volume 99, n° 8, pp 1897-1905.
- 50 ITO M., MORI Y., OISO Y.  
A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Investigation, 1991, 87, pp 725-728.

- 51 ITO M., OISO Y., MURASE T. ET AL.  
Possible involvement of inefficient cleavage of preprovasopressin by signal peptidase as a cause for familial central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993, 91, pp 2565-2571.
- 52 KAMMO, ALDRICH, GROTE.  
The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland.  
J. Am. Chem. Soc., 1928, 50, pp 573-601.
- 53 KANFER A., BLONDIAUX I.  
Complications rénales et métaboliques du lithium.  
Néphrologie, vol 21, n° 2, pp 65-70.
- 54 KIRMAN B. H., BLACK J. A. ET AL.  
Familial pitress-resistant diabetes insipidus with mental defect.  
Arch. Dis. Childhood, 1956, vol 31, p 59.
- 55 KNOERS N., MONNERS L.  
Nephrogenic diabetes insipidus.  
Seminars in nephrology, vol 19, n° 4, july 1999, pp 344-352.
- 56 KNOERS N. ET AL.  
Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus, clinical and laboratory observations.  
The Journal of Pediatrics, sept 1990, vol 117, n° 3.
- 57 KOWARSKI A., BERANT M., GROSSMAN M. S.  
Antidiuretic properties of aldactone (spironolactone) in diabetes insipidus studies on the mechanism of antidiuresis.  
Bull. John Hopkins Hosp., 1966, 119, pp 413-415.
- 58 LABORATOIRE FERRING.  
Minirin® comprimé, documentation clinique.
- 59 LABORATOIRE FERRING.  
Minirin® injectable, acétate de desmopressine, documentation clinique.
- 60 LABORATOIRE FERRING.  
Minirin® spray, documentation clinique.
- 61 LABORATOIRE FERRING.  
Dossier technique destiné à l'usage des pharmaciens hospitaliers:  
Minirin® comprimé, acetate de desmopressine, documentation clinique.

- 62 LABRUDE P.  
Cours de physiologie, 3ième année, 1997-1998.
- 63 LEFEBVRE J., VANTYGHEM M-C.  
Le syndrome polyuro-polydipsique.  
La Revue du Praticien, avril 2000, 50 (7), pp 791-797.
- 64 LIBBER S.  
Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitor.  
The Journal of Pediatrics, february 1986, 108, pp 305-311.
- 65 LINQUETTE M.  
Précis d'endocrinologie. Masson, 1973, pp 177-184.
- 66 MAC DONALD.  
Congenital pitressin-resistant diabetes insipidus of renal origin.  
Pediatrics, 1955, n° 15, p 298.
- 67 MAC LEOD J-F., KOVACS L., GASKILL M. B.  
Familial neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a signal peptide mutations.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993, 77, pp 599 A - 599 B.
- 68 MAGHNIE M. ET AL.  
Central diabetes insipidus in children and young adults.  
The new England Journal of Medicine, oct 5 2000, pp 998-1006.
- 69 MANNUCCI P. M., ABERG M., NILSSON I. M. ET AL.  
Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs.  
Brit. J. Haematol., 1974, 30, pp 81-83.
- 70 MARPLES D., CHRISTENSEN S., CHRISTENSEN E. ET AL.  
Lithium induced down regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla.  
J. Clin. Invest., 1995, 95, pp 1838-1845.
- 71 MEDECINE / SCIENCE.  
Diabètes insipides héréditaires: un nouveau gène responsable du syndrome de Wolfram.  
1998, 14, pp 1444-1445.
- 72 MERCK.  
Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique, 2ième édition française.

- 73 MILLER W-L.  
Molecular genetics of familial central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993, 77, pp 592-595.
- 74 MONN E.  
Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus.  
Acta. Paediatr. Scand., 1981, 70, pp 39-42.
- 75 MONNENS L., JONKMAN A.  
Response to indomethacin and hydrochlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus.  
Clinical Science, 1984, vol 66, pp 709-715.
- 76 MONTASTRUC J-L.  
Sang Thrombose Vaisseaux, april 1995, n° spécial, vol 7, pp 2-13.
- 77 MORELLO J-P. ET AL.  
Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and fonction of misfolded V2 vasopressin recptor mutants.  
Journal of clinical investigation, april 2000, volume 105, n° 7, pp 887-895.
- 78 NAGASAKI H., ITO M., YUASA H.  
Two novel mutations in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, 80, pp 1352-1356.
- 79 OLIVER G., SCHÄFER E. A.  
On the physiologycal action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs.  
J. Physiol, London, 1895, 18, pp 277-279.
- 80 OLIVER R. E., JAMISOW R. L.  
Diabète insipide: approche physiopathologique du diagnostic.  
Tempo. Med., 1984, 159, pp 21-28.
- 81 PAILLARD M.  
Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytique.  
Edition Herman, Paris, 1992.
- 82 PETERSEN V., HUIDT S., THOMSEN K. ET AL.  
Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithuim clearance.  
Brit. Med. J., 1974, 3, pp 143-145.

- 83 PIVONELLO R., COLAO A., DI SOMMA C. ET AL.  
Impairment of bone status in patients with central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, vol 83, n° 7, pp 2275-2280.
- 84 PIVONELLO R., FAGGIANO A., DI SOMMA C. ET AL.  
Effect of a short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, vol 84, n° 7, pp 2349-2352.
- 85 RASHER W. ET AL.  
Congenital nephrogenic diabetes insipidus, vasopressin and prostaglandins in response to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin.  
Pediatric Nephrology, 1987, pp 485-490.
- 86 REPASKE D., BROWNING J. E.  
A de novo mutation in the coding sequence for neurophysin II ( pro 24 -> leu ) is associated with onset and transmission of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1994, 79, pp 421-427.
- 87 REPASKE D., SUMMAR M. L., KRISHNAMANI M. R. S. ET AL.  
Recurrent mutations in the vasopressin neurophysin II gene cause autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, 81, n° 6, pp 2328-2334.
- 88 ROBERTSON G-L.  
Diabetes insipidus, clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism.  
Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 24, pp 549-572.
- 89 ROSEN G., KLEIN-SCHWARTZ W.  
Indomethacin for nephrogenic diabetes insipidus in a four-week-old infant.  
Clinical Pharmacy, march 1986, vol 5.
- 90 ROTIG A., CORMIER V., CHATALAIN P.  
Deletion of the mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy and deafness, Wolfram syndrome.  
Journal of Clinical Investigation, 1993, 91, pp 1095-1098.

- 91 RUTISHAUSER J., BÖNI-SCHNETZLER M., BONI J. ET AL.  
A novel point mutation in the translation initiation codon of the pre-pro-Vasopressin Neurophysine II gene: cosegregation with morphological abnormalities and clinical symptoms in autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, vol 81, n° 1, pp 192-197.
- 92 SCHONEBERG T., SANDING V., WESS J. ET AL.  
Reconstitution of mutant V2 vasopressin receptors by adenovirus-mediated gene transfer; molecular basis and clinical implication.  
J. Clin. Invest., 1997, 100, pp 1547-1556.
- 93 SECKL, DUNGER.  
Diabetes insipidus: current treatment recommendations.  
Drugs, 1992, 44, pp 216-224.
- 94 SHIRLEY D. G., WALTER S. J., LAYCOCH J. F.  
The antidiuretic effect of chronic hydrochlorothiazide treatment in rats with diabetes insipidus: renal mechanism.  
Clin. Sci., 1982, 63, pp 533-538.
- 95 SITE INTERNET: [HTTP://WWW.NEPHROHUS.ORG/3\\_CYCLE\\_FOLDER/NA\\_DIAB\\_INS\\_NEP.HTLM](http://WWW.NEPHROHUS.ORG/3_CYCLE_FOLDER/NA_DIAB_INS_NEP.HTLM).
- 96 SITE INTERNET: [HTTP://WWW.VULGARIS-MEDICAL.COM](http://WWW.VULGARIS-MEDICAL.COM).
- 97 STARLING E. H., VERNEY E. B.  
The secretion of urine as studied on the isolated kidney.  
Proceedings of the royal society, 1924, 97, pp 321-363.
- 98 STOKES J. B.  
Effect of PGE2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle: selective inhibition of the medullary portion.  
J. Clin. Invest., 1979, 64, pp 495-502.
- 99 SUDHA L., ANTHONY J. ET AL.  
Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening and the occult intracranial germinoma in children and adolescents.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997, vol 82, n° 5, pp 1362-1367.
- 100 TAMARAPPOO B. K., VERKMAN A. S.  
Defective aquaporin-2 trafficking in nephrogenic diabetes insipidus and correction by chemical chaperones.  
J. Clin. Invest, 1998, 101, pp 2257-2267.

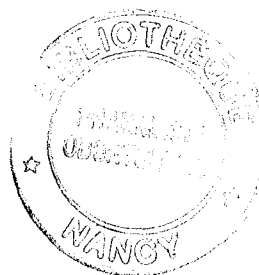
- 101 TETIKER T., SERT M., KOÇAK M.  
Efficacy of indapamide in central diabetes insipidus.  
Archiv. Interne Médical, 27 septembre 1999, vol 159, pp 2085-2087.
- 102 TORRETTI J., ZANZI I.  
Intravenous furosemide in diabetes insipidus.  
Metabolism, 1967, 16, pp 529-534.
- 103 TURI S., MERTH I., SZTRIAHA L.  
Indomethacin treatment of children suffering from nephrogenic diabetes insipidus or secondary tubulopathy associated severe polyria.  
Int. J. Pediatr. Nephrol., 1981, 2, pp 263-268.
- 104 UETA Y., TANIGUCHI S., YOSHIDA A. ET AL.  
A new type of familial central diabetes insipidus caused by a single base substitution in the neurophysin II coding region of the vasopressin gene.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, vol 81, n° 5, pp 1787-1789.
- 105 USBERTI M. ET AL.  
The Journal of Pediatrics, sept 1980, pp 476-478.
- 106 VANTYGHEM M-C., DOUILLARD C.  
Relation entre l'axe corticotrope et l'arginine vasopressine en pathologie endocrinienne.  
La Presse Médicale, juin 1999, 28, n° 20, pp 1085-1090.
- 107 VAVRA I., MACHOVA A. ET AL.  
Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus.  
Lancet, 1968, 1, pp 948-952.
- 108 VELDEN R.  
Die nierenwirkung von hypophyse nextrakten beim menschen.  
Berlin Klin. Wochenschr, 1913, 50, p 2083.
- 109 VERNEY E.  
The antidiuretic hormone and factors wich govern its release.  
Proceeding of the Royal Society of London (série B), 1947, 135, pp 25-106.
- 110 VIDAL.  
Dictionnaire des médicaments, édition 1999.

- 111 VILHARDT H. ET AL.  
Biological effect and plasma concentration of desmopressin after intranasal and peroral administration to humans.  
General Pharmacology, 1986, 17, pp 481-483.
- 112 VILHARDT H., HAMMER M., BIC P.  
Peroral administration of antidiuretic peptides to conscious dog, normal humans and patients with diabetes insipidus.  
Front. Horm. Res., Karger (Basel), 1985, vol 13, pp 247-265.
- 113 VOKES T., GASKILL M. B., ROBERTSON G. L.  
Antibodies to vasopressin in patients with diabetes insipidus: implications for diagnosis and therapy.  
Ann. Intern. Med., 1988, 108, pp 190-195.
- 114 WALLIN L., ALLING C., AURELL M.  
Impairment of renal function in patients on long-term lithium treatment.  
Clin. Nephrol., 1982, 18, pp 23-28.
- 115 WANG L-C., COHEN M. E., DUFFNER P. K.  
Etiologies of central diabetes insipidus in children.  
Pediatr. Neurol., 1994, 11, pp 273-277.
- 116 WESTGREN H., WITTSTRÖM C., HARRIS A.  
Oral desmopressin in central diabetes insipidus.  
Arch. Dis. Child, 1986, 61, pp 247-250.
- 117 WILLIAMS R. H., HENRY C.  
Nephrogenic diabetes insipidus transmitted by females and appearing during infancy in males.  
Ann. Intern. Med., 1957, n° 27, p 84.
- 118 WILLIAMS T. D. M. ET AL.  
Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D arginine vasopressin: studies in adults and children.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1986, 63, pp 129-132.
- 119 YUASA H., ITO M., NAGASAKI H. ET AL.  
Glu-47, which forms a salt bridge between neurophysin II and arginine vasopressin is deleted in patients with familial central diabetes insipidus.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993, 77, pp 600-604.
- 120 ZICHA L., BRAUNHOFER J.  
Eröffnet Tegretol® neue therapiemöglichkeiten bei bestimmten neurologischen und endokrinen krankheitsbildern.  
Med. Welt, 1966, 17, pp 1875-1880.



# Table des matières

<b>Introduction</b>	2
<b>1) Définition</b>	4
1.1) Epidémiologie	4
1.2) Symptomatologie	4
1.2.1) La polyurie	4
1.2.2) La polydipsie	5
<b>2) Physiopathologie des diabètes insipides</b>	6
2.1) Le diabète insipide néphrogénique	6
2.2) Le diabète insipide central	6
2.2.1) Pathologie au niveau des osmorécepteurs	6
2.2.2) Défaut de synthèse de l'hormone antidiurétique	6
2.2.3) Défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique	6
2.2.4) Sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique	7
<b>3) Histoire du diabète insipide</b>	8
3.1) Histoire du diabète insipide central	8
3.2) Histoire du diabète insipide néphrogénique	9
<b>4) L'hormone antidiurétique</b>	11
4.1) Définition	11



4.2) Historique	11
4.3) Synthèse	11
4.4) Libération de l'hormone antidiurétique	13
4.4.1) Concentration plasmatique, transport sanguin et catabolisme	14
4.4.2) Les stimuli osmotiques	14
4.4.3) Les stimuli hémodynamiques	15
4.4.4) Autres stimuli	16
a) Influence des prostaglandines sur la synthèse de l'hormone antidiurétique	17
b) Action des substances pharmacologiques	17
4.5) Rôle et mode d'action	18
4.5.1) Les récepteurs spécifiques	18
a) Les récepteurs V2	18
b) Les récepteurs V1	19
4.5.2) Activation des récepteurs spécifiques	21
4.5.3) Les effets rénaux de la vasopressine	22
a) Effet oligourique	22
b) Effet natriurétique	26
4.5.4) Les effets périphériques	26
a) Effets sur la sécrétion d'ACTH (corticotrophine)	26
b) Effets cardiovasculaires	26
c) Effets sur le muscle lisse	27

d) Effets métaboliques	27
e) Effets digestifs	27
f) Effets sur l'hémostase	27
g) Effets centraux	27
h) Action sur les os	27
<b>5) Diagnostic du diabète insipide</b>	<b>30</b>
5.1) Le test de restriction hydrique : principes	33
5.1.1) Préparation	33
5.1.2) L'épreuve	33
5.1.3) Interprétation du test	36
5.2) Le test de stimulation par perfusion salée hypertonique	38
5.3) Le test thérapeutique à la desmopressine	39
5.4) Dosage de la vasopressine	40
5.5) Exploration morphologique	40
<b>6) Etiologie du diabète insipide central</b>	<b>41</b>
6.1) Le diabète insipide familial	44
6.1.1) La transmission autosomique dominante	45
6.1.2) La transmission autosomique récessive	48
6.2) Les causes tumorales	49
6.3) Les causes post-traumatiques et post-opératoires	50
6.4) Les causes infectieuses ou non traumatiques	50

6.5) Les diabètes insipides idiopathiques	51
6.6) La grossesse	52
6.6.1) Les différents diabètes insipides centraux gestationnels	53
<b>7) Etiologie du diabète insipide néphrogénique</b>	<b>55</b>
7.1) Le diabète insipide néphrogénique héréditaire de l'enfant	55
7.1.1) La transmission selon un mode lié à l'X	56
7.1.2) La transmission selon un mode autosomique récessif	57
7.2) Les formes acquises	57
7.2.1) Les atteintes rénales	57
7.2.2) Les maladies systémiques variées	58
a) La drépanocytose	58
b) L'amylose rénale et le syndrome de Sjögren	58
7.2.3) Les perturbations métaboliques	58
a) La dénutrition protéique sévère	58
b) L'hypokaliémie	58
c) L'hypercalcémie	59
7.2.4) Origine iatrogène	59
<b>8) Traitement du diabète insipide central</b>	<b>61</b>
8.1) Traitement hormonal par la desmopressine (DDAVP)	61
8.1.1) Synthèse de la desmopressine	61
8.1.2) Mécanisme d'action de la desmopressine	62

8.2) Traitement du diabète insipide central complet	63
8.2.1) En contexte post-neurochirurgical ou post-traumatique	63
a) La voie injectable : MINIRIN® injectable.	63
❖ Les posologies usuelles	63
8.2.2) En dehors d'un contexte d'urgence	63
a) La voie nasale : MINIRIN® Rhinyle, MINIRIN® spray	63
❖ Etude de la stabilité	64
❖ Conseil de stockage	64
❖ Posologies usuelles	64
b) La voie orale : MINIRIN®	66
❖ Posologies usuelles chez l'adulte	66
❖ Posologies chez l'enfant	66
❖ Passage de la voie nasale à la voie orale	67
❖ Tolérance clinique	69
❖ Tolérance biologique	69
❖ Précautions d'emploi	70
❖ Interactions médicamenteuses	70
Associations nécessitant des précautions d'emploi	70
Associations à prendre en compte	70
❖ Pharmacologie clinique	71
Données pharmacodynamiques	71
Données pharmacocinétiques	73

❖ Etudes des effets sur la reproduction et du potentiel mutagène	73
Reproduction	73
Mutagénèse	73
Carcinogénèse	73
8.3) Traitement du diabète insipide central partiel	74
8.3.1) Carbamazépine : TEGRETOL®	74
❖ Efficacité	74
❖ Posologie	74
❖ Mécanismes d'action	74
❖ Indications	74
❖ Effets indésirables	75
8.3.2) Les diurétiques thiazidiques et apparentés: hydrochlorothiazide (Esidrex®), indapamide (Fludex®)	75
❖ Efficacité	75
❖ Mécanismes d'action	75
❖ Posologie	75
<b>9) Evolution du diabète insipide central sous traitement</b>	<b>76</b>
9.1) Action de la vasopressine sur la production de prostaglandines	76
9.2) Action de la vasopressine sur la synthèse de cortisol	77
9.3) Traitement préventif	77
<b>10) Traitement du diabète insipide néphrogénique</b>	<b>79</b>
10.1) Traitement symptomatique	79

10.2) Thérapeutique médicamenteuse	79
10.2.1) Les diurétiques	79
a) Les diurétiques thiazidiques :hydrochlorothiazide (Esidrex®)	79
❖ Mécanismes d'action	79
❖ Efficacité	80
❖ Indication	80
❖ Posologie	80
❖ Effets indésirables	80
b) Amiloride : Modamide®	81
❖ Indication	81
❖ Mécanismes d'action	81
❖ Efficacité	81
❖ Posologie	81
❖ Effets indésirables	81
10.2.2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	82
❖ Indication	82
❖ Mécanismes d'action	82
❖ Efficacité	82
❖ Posologie	82
❖ Effets indésirables	83
10.2.3) Les associations médicamenteuses	83
a) Amiloride-hydrochlorothiazide	83

❖ Efficacité	83
❖ Posologies	83
❖ Effets secondaires	83
b) Indométacine - hydrochlorothiazide	84
❖ Efficacité	84
❖ Posologie	84
c) Comparaison Amiloride-hydrochlorothiazide avec l'association Indométacine-hydrochlorothiazide	84
10.3) Traitement par des protéines chaperones	84
10.4) La thérapie génique	85
<b>Conclusion</b>	86
<b>Références bibliographiques</b>	87





## DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

Présenté par

**Barbara VASSEUR**Sujet :**Le diabète insipide chez l'homme**Jury :

Président : M.M. GALTEAU, Professeur

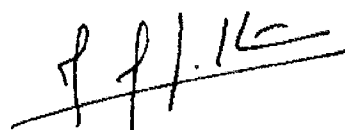
Juges : P. LABRUDE, Professeur

E. COLLOT, Biologiste

Vu,

Nancy, le 21 juin 2001

Le président du Jury,



Professeur M.M. GALTEAU

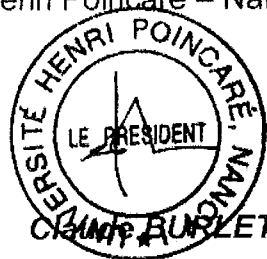
Vu et approuvé,

Nancy, le 21 juin 2001

Doyen de la faculté de Pharmacie  
de l'université Henri Poincaré – Nancy I,  
**Chantal FINANCE**

Vu,

Nancy, le 3 juillet 2001 n° 1033

Le Président de l'Université  
Henri Poincaré – Nancy I



N° d'identification : 14 Nancy 21 n° 48

## LE DIABETE INSIPIDE CHEZ L'HOMME

Thèse soutenue le 3 septembre 2001

Par **Barbara VASSEUR**

### RESUME :

Le diabète insipide est une maladie rare se caractérisant par une impossibilité des reins à concentrer les urines, entraînant une polyurie, accompagnée d'une soif intense. Ce type de diabète peut avoir plusieurs causes, mais toutes sont en relation directe avec un mauvais fonctionnement des reins et l'absence d'une hormone antidiurétique ou arginine vasopressine dont le rôle est de concentrer les urines au niveau du tube collecteur essentiellement.

L'hormone antidiurétique peut être absente ou ne pas être sécrétée dans la circulation, traduisant dans ce cas un diabète insipide dit central survenant après un traumatisme, un processus tumoral, infiltratif ou auto-immuns.

Ou bien l'hormone peut être présente mais n'avoir aucune action sur le tube collecteur (suite à un trouble métabolique, une néphropathie ou un traitement médicamenteux), entraînant alors un diabète insipide dit néphrogénique.

Le traitement consiste dans un premier temps à réhydrater le patient par perfusion si nécessaire, puis la cause du diabète insipide sera supprimée (s'il s'agit d'une intoxication rénale). Le traitement du diabète insipide central s'effectue par l'administration d'une hormone antidiurétique de synthèse (la desmopressine) en pulvérisation nasale (Minirin® spray ou Minirin® rhinyle), en injection (Minirin® injectable) ou par voie orale (Minirin® comprimé).

### MOTS CLES :

Diabète – insipide – desmopressine – hormone antidiurétique – néphrogénique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M-M. GALTEAU	biochimie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographie <input type="checkbox"/> Thème 3/5

### THEMES :

- |                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| 1 - Sciences fondamentales | 2 - Hygiène/ Environnement   |
| 3 - Médicament             | 4 - Alimentation – Nutrition |
| 5 - Biologie               | 6 - Pratique professionnelle |