

PATHOLOGIES DE L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

par **Frédéric CASTINETTI⁽¹⁾**, **Frédérique ALBAREL⁽¹⁾**, **Isabelle MORANGE⁽¹⁾**,
Henry DUFOUR⁽²⁾, **Thierry BRUE⁽¹⁾**, **Bernard CONTE-DEVOLX⁽¹⁾** (Marseille)

■ L'Hormone antidiurétique (ADH) est un peptide synthétisé dans les neurones hypothalamiques, stocké dans la posthypophyse, et libéré dans la circulation où il exerce un effet vasopressif et diurétique. Cet effet diurétique s'effectue au niveau du tube collecteur rénal par réabsorption passive de l'eau du tube collecteur : l'ADH se fixe sur des récepteurs transmembranaires de type V2 qui permettent l'ouverture de canaux, les aquaporines, rendant possible la réabsorption. L'ADH est régulée par le biais de stimuli osmotiques (natrémie et osmolarité plasmatique) et non-osmotique (volorécepteurs et barorécepteurs). Les pathologies de l'ADH regroupent le diabète insipide, et le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

■ Le diabète insipide est défini par une polydipsie hypo-osmotique primaire. Il peut être central ou néphrogénique. Le diabète insipide central, lié à une anomalie de synthèse/sécrétion de l'ADH, est le plus souvent secondaire à une tumeur ou à une chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire. Le diabète insipide néphrogénique est lié à une anomalie d'action de l'ADH au niveau rénal : il peut être congénital par anomalie des récepteurs V2 ou des aquaporines, ou acquis, iatrogène ou secondaire à une hypercalcémie. Le diagnostic différentiel est la polydipsie primaire, qui nécessite parfois le recours à une épreuve de restriction hydrique.

■ Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) est défini par une sécrétion excessive d'ADH, inadaptée par rapport à une hypo-osmolarité plasmatique. Le SIADH est responsable d'une hémodilution et d'une hyponatrémie. Le degré de sévérité de cette hyponatrémie peut entraîner des signes cliniques pouvant aller jusqu'au coma. On définit 4 principaux cadres étiologiques pour le SIADH : par sécrétion tumorale ectopique paranéoplasique, le plus souvent dans le cadre de pathologies du système nerveux central ; par adaptation, dans les pathologies provoquant l'apparition d'un troisième secteur ; ou iatrogène.

Mots-clé : Hormone anti-diurétique, diabète insipide, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

INTRODUCTION

L'hormone antidiurétique (ADH) est un nonapeptide (8 arginine vasopressine AVP) qui possède une action vasopressive (récepteurs V1 au niveau artériel et artériolaire) et antidiurétique (récepteurs V2 au niveau des tubes collecteurs rénaux). Elle est synthétisée par des neurones hypothalamiques dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires sous la forme d'une prohormone peptidique. La majeure partie des prolongements axonaux des neurones à AVP des noyaux supraoptiques et de la partie magnocellulaire des noyaux paraventriculaires convergent dans la tige pituitaire et se terminent en formant la posthypophyse. Des axones, sécrétant de l'AVP, en provenance de la zone parvocellulaire du noyau paraventriculaire s'articulent au niveau de l'éminence médiane avec le système porte hypothalamo-hypophysaire. L'AVP sécrétée dans le système porte a un rôle accessoire en tant que sécrétagogue de l'ACTH (action « CRH like » médiée par les récepteurs

V3 ou V1b des cellules corticotropes). Par l'intermédiaire des récepteurs V2, l'AVP active le facteur VIII et le facteur de von Willebrand de la coagulation (1, 2). Il n'existe pas de retentissement pathologique lié au déficit ou à l'excès de sécrétion de l'AVP sur les fonctions pressive, corticotrope ou sur la coagulation. De ce fait, seul le retentissement du déficit ou de l'hypersécrétion de l'AVP en tant qu'hormone antidiurétique sera envisagé.

PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ADH (Rev in 1, 2)

L'ADH est synthétisée sous la forme d'une prohormone peptidique de 164 acides aminés (pré-provasopressine) dans les neurones hypothalamiques. Le gène de 2,5 kb responsable de la synthèse de la pré-provasopressine est situé sur le chromosome 20. La pré-provasopressine comporte 3 peptides qui sont sécrétés de façon équimolaire au niveau de la post hypophyse : l'ADH (8 arginine vasopressine), la neurophysine 2 et le glycopeptide. La maturation de la pré-provasopressine en hormone libre active (AVP) s'effectue au cours du transport axonal. Il n'y a pas d'action physiologique connue pour ces 2 peptides co-sécrétés avec l'AVP (3). Les très rares anomalies du gène ou de la maturation entraînent un diabète insipide central (maladie autosomique dominante). La posthypophyse ne contient que des granules d'AVP (de neurophysine 2 et de glycopeptide) en attente de sécrétion, dont le stock correspond à une réserve capable d'assurer une autonomie de 5 à 50 jours d'antidiurèse après lésions des noyaux producteurs, ce qui explique le délai d'apparition d'un diabète insipide parfois constaté après chirurgie hypothalamo-hypophysaire. Après sa sécrétion dans la circulation générale, l'AVP n'est pas liée à une protéine vectrice, ce qui explique sa dégradation rapide par la vasopressinase présente dans le plasma et sa demi-durée de vie de 4 à 15 minutes. D'où la difficulté de son dosage en pratique courante du fait des contraintes pré-analytiques qu'il impose (centrifugation et congélation immédiate ou adjonction d'une antipeptidase -trasylo- dans le tube de prélèvement) (4). La production de vasopressinase par le placenta explique les rares cas de diabète insipide transitoires récidivants à chaque grossesse (5).

L'action antidiurétique de l'AVP s'effectue au niveau du tube collecteur rénal par la réabsorption passive de l'eau du tube collecteur (débit de 10 à 12 l/jour). Cette réabsorption est régulée par l'AVP par l'intermédiaire des récepteurs transmembranaires de type V2 qui permettent l'ouverture de canaux (acquaporine 2) rendant possible la réabsorption passive, qui dépend donc de la différence de concentration osmolaire entre le tube collecteur et le gradient osmotique cortico-papillaire du néphron (6-8). La concentration maximale de l'urine terminale ne pourra pas être supérieure à la concentration maximale de ce gradient cortico-papillaire (1200 mosm/l). Les diabètes insipides néphrogéniques congénitaux s'expliquent par des altérations des gènes codants pour le récepteur V2 ou l'acquaporine 2. Les diabètes néphrogéniques acquis sont essentiellement dus à une atteinte fonctionnelle et réversible du récepteur V2, le plus souvent iatrogène (par exemple le lithium) ou liée à une hypercalcémie majeure.

La régulation de la synthèse et de la sécrétion de l'AVP et la sensation de soif dépendent de stimuli osmotiques et non osmotiques. L'augmentation de l'osmolarité plasmatique et de la natrémie stimule la synthèse de la pré-provasopressine dans les neurones qui sont osmosensibles par l'intermédiaire d'osmorécepteurs situés à proximité, dans la paroi péri-ventriculaire (organe vasculaire de la lame terminale- OVLT), qui constituent le centre dipsique (9). Ces récepteurs sont sensibles à des variations osmotiques de 5 mosm qui génèrent à la fois la sensation de soif et la sécrétion d'AVP. Sous le contrôle de ces osmoré-

cepteurs, les valeurs de l'AVP plasmatique (la volémie étant par ailleurs normale) varient entre 0,5 et 2 pg/ml pour maintenir une osmolarité plasmatique physiologique comprise entre 285 et 295 mosm/l. Une altération du seuil de sensibilité des osmorécepteurs (lésions inflammatoire, infiltrative, tumorale ou chirurgicale) explique les syndromes d'hypernatrémie (augmentation du seuil) ou d'hyponatrémie (diminution du seuil) dits « neurogènes », assez souvent constatés après un acte neurochirurgical de la région hypothalamo-hypophysaire (10, 11). La régulation non osmotique fait intervenir des capteurs volumétriques (volorécepteurs) situés dans les oreillettes (récepteurs basse pression) et des capteurs tensionnels haute pression (barorécepteurs) situés dans les glomus carotidiens et la crosse aortique (12). Les voies sensibles des volo- et baro-récepteurs sont véhiculées par les nerfs crâniens IX et X. Une chute de 10 % de la tension artérielle induit une très nette augmentation de l'AVP plasmatique (plus de 10 pg/ml) ainsi qu'une baisse de volémie efficace telle qu'elle s'observe dans les hémorragies, l'insuffisance cardiaque ou les pathologies qui engendrent la constitution d'un 3^{ème} secteur (syndromes œdémato-ascitiques). Dans ces circonstances, la régulation osmotique n'est plus prioritaire, d'où la possibilité d'une hyponatrémie. Il en est de même lorsque les voies sensibles des volo- ou baro-récepteurs ne sont plus fonctionnelles, comme ce peut être le cas dans des pathologies pulmonaires et médiastinales, ou dans certaines pathologies neurologiques.

DIABÈTES INSIPIDES (Revue in 13, 14)

Les diabètes insipides (DI), d'origine centrale ou néphrogénique, s'intègrent dans le cadre des syndromes polyuro-polydipsiques. Il s'agit d'une polyurie hypo-osmotique primitive supérieure à 2 l/24h, pouvant atteindre 10 à 12 l/24h. Elle n'a pas d'autre retentissement qu'une polydipsie adaptée aux pertes urinaires si le sujet est conscient et a accès aux boissons. Le diagnostic différentiel avec les polyuries hyper-osmotiques (diabète sucré) est facile (15). La distinction entre diabète insipide central et néphrogénique est également facile sur le contexte (voir tableau 1 : étiologies des DI).

Les DI centraux partiels ou totaux congénitaux sont exceptionnels, qu'il s'agisse des anomalies des gènes responsables de la synthèse ou de la maturation de la pré-provasopressine, ou des pathologies complexes telles que le syndrome de Wolfram (associant diabète sucré, DI, atrophie optique et surdité) ; dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 2, la survenue d'un DI avec anticorps anti cellules à AVP est très rare (16, 17). La plupart des DI centraux surviennent dans le contexte de tumeurs et de chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire ou de localisations métastatiques au niveau de la tige pituitaire, et ne posent donc pas de problème diagnostique ; l'imagerie par IRM de la région, indispensable pour tout DI, permettra d'identifier les lésions. Le DI central par atteinte des zones sécrétrices d'AVP par infiltration lors de la sarcoïdose ou de l'histiocytose X peut être difficile à prouver si les lésions périphériques (pulmonaires, osseuses) ne sont pas identifiables, d'autant plus que l'IRM hypothalamo-hypophysaire est souvent normale.

Le diagnostic différentiel entre DI central en dehors d'un contexte évocateur (dit idiopathique) et polydipsie primitive (potomanie) peut être difficile et nécessite une démarche classique (18) : éliminer une cause organique par une IRM centrée sur la région hypothalamo-hypophysaire, faire un test de restriction hydrique dans des conditions rigoureuses de surveillance clinique (poids avant et après la fin du test, évolution de la tension artérielle, de la soif, de la sécheresse des muqueuses...) et de mesure des paramètres

biologiques (diurèse horaire et osmolarité des urines, osmolarité plasmatique calculée ou mesurée). L'administration en fin de test d'un analogue de l'AVP (Desmopressine, MINIRIN®) apporte la preuve du déficit en AVP en permettant de réduire la diurèse et augmenter l'osmolarité urinaire ; en cas de potomanie, la réduction progressive de la diurèse et l'augmentation progressive de l'osmolarité urinaire au cours du test permettent de confirmer la normalité de la fonction antidiurétique. Le test de restriction hydrique est discriminatif dans environ 70 % des cas, mais peut être difficilement interprétable en cas de potomanie ancienne : d'une part parce que la dilution du gradient cortico-papillaire rénal ne permet plus une concentration urinaire suffisante en présence d'AVP (19), et d'autre part parce que l'inhibition chronique de la synthèse d'AVP par la polydipsie primitive ne permet plus une libération suffisante d'AVP lors de la restriction hydrique (DI partiel fonctionnel) (20, 21). Dans ces cas, la répétition des restrictions hydriques permet habituellement d'obtenir une réduction de la diurèse et une augmentation de l'osmolarité urinaire chez le potomane.

Le dosage de l'AVP plasmatique ou urinaire, à l'état basal hors test de restriction hydrique, n'a aucune utilité pour différencier un DI central d'une potomanie : les valeurs de l'AVP seront indétectables dans ces deux situations, soit par atteinte organique en cas de DI, soit par inhibition physiologique de la sécrétion en cas de potomanie. Le dosage de l'AVP plasmatique (ou de la neurophysine 2 ou du glycopeptide), comparé à l'évolution de l'osmolarité plasmatique, peut aider à l'interprétation du test de restriction hydrique (22). La recherche d'anticorps anti cellules AVP peut également être un argument en faveur d'un DI central lorsqu'aucune autre étiologie n'est retrouvée ; ils sont présents dans environ 30 % des DI centraux apparemment idiopathiques.

Tableau 1. – **Classification des syndromes polyuriques.**

<p>1) Polydipsie primitive Potomanie Hyponatrémie neurogène latrogène (antidépresseurs, anticholinergiques)</p>
<p>2) Diabète insipides centraux Primitifs Héréditaires Idiopathiques (auto immuns ?) Syndrome de Wolfram Secondaires Traumatisme crânien Tumeur primitive ou secondaire hypothalamo-hypophysaire Neuro chirurgie Sarcoidose, Histiocytose X Lésions infectieuses (méningites, encéphalites) Grossesse</p>
<p>3) Diabète insipides néphrogéniques Primitifs Héréditaires Idiopathiques Secondaires Affections rénales Affections métaboliques (hypercalcémie, hypokaliémie) Iatrogène (Lithium, antagonistes AVP)</p>
<p>4) Polyuries osmotiques (diabète sucré)</p>

HYPERVASOPRESSINISMES (Revue in 23) (Tableau 2)

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est caractérisé par une sécrétion d'AVP excessive non adaptée à l'osmolarité basse du secteur extracellulaire et plasmatique. Le SIADH est responsable d'une hémodilution par excès de réabsorption d'eau, d'où une hyponatrémie et une hypo-osmolarité plasmatique contrastant avec une urine non diluée avec natriurèse conservée. A ce tableau biologique correspondent plusieurs signes cliniques, en fonction du degré de l'hypo-osmolarité ou de l'hyponatrémie (donc de l'hypertonie intracellulaire). Cliniquement asymptomatique si la natrémie reste supérieure à 120 meq/l, le SIADH entraîne des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) pour une natrémie comprise entre 110 et 120 meq/l, puis des altérations de l'état de conscience aboutissant à un coma avec crises convulsives lorsque la natrémie est inférieure à 105 meq/l. Le SIADH, initialement décrit par Schwartz et Barter en 1957 (24), est un syndrome paranéoplasique dû à la sécrétion ectopique d'AVP (ainsi que de la neurophysine 2 et du glycopeptide) par un cancer bronchique à petites cellules. D'autres tumeurs sont susceptibles de produire de l'AVP dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique : tumeurs neuroendocrines duodénales, pancréatiques, thymiques etc. La survenue d'un SIADH dans le cadre d'une sécrétion ectopique en général et en particulier d'un cancer bronchique est une éventualité rare ; il ne représente qu'une infime partie des étiologies des hyponatrémies constatées chez 15 à 30 % patients hospitalisés (25). Il existe d'autres circonstances au cours desquelles les valeurs de l'AVP sont élevées, en discordance avec une osmolarité plasmatique et une natrémie basses, ce qui correspond à la définition du SIADH, sans qu'il n'y ait de sécrétion ectopique paranéoplasique. La physiologie et la physiopathologie de la sécrétion d'AVP permettent de distinguer 3 groupes d'hypervasopressinismes qui ne correspondent pas à une sécrétion ectopique d'AVP :

1/ Les hypervasopressinismes de dérégulation.

Des pathologies neurologiques peuvent altérer le fonctionnement des osmorécepteurs situés à proximité des neurones à AVP, dans la paroi du 3^{ème} ventricule, ou l'information fournie par les volo- et baro-récepteurs transmise par les nerfs crâniens IX et X peut produire une sécrétion anormalement élevée d'AVP, non adaptée à l'osmolarité. Il peut s'agir aussi d'une atteinte directe des volo- ou baro-récepteurs, le plus souvent par une pathologie pulmonaire ou médiastinale, infectieuse ou tumorale (sans sécrétion ectopique d'AVP).

Pour les causes neurologiques on peut distinguer :

- Les atteintes du système nerveux central, qui peuvent être responsables d'un hypervasopressinisme : encéphalites, méningites, abcès et tumeurs cérébrales, anomalies de la pression intracrânienne. C'est dans cette catégorie d'hypervasopressinismes qu'on rattache les hyponatrémies, le plus souvent transitoires, qui sont constatées quelques jours après un acte de chirurgie intracrânienne et plus particulièrement au décours d'une chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire (10, 11, 26).
- Les atteintes du système nerveux périphériques, qui sont moins souvent responsables d'une hyponatrémie : syndrome de Guillain-Barré, porphyrie aigüe intermittente.
- Les atteintes d'origine pulmonaire (hors sécrétion ectopique) et médiastinale : un hypervasopressinisme peut apparaître de façon transitoire lors d'infections pulmonaires ou médiastinales, d'origine virale ou bactérienne. Ces hypervasopressinismes

peuvent être dus à une atteinte, par le processus infectieux, des voies nerveuses végétatives véhiculant l'information volémique vers le complexe neurosécréteur ; ils peuvent également résulter des modifications hémodynamiques locales liées à la pathologie pulmonaire ou médiastinale. Dans ces cas, l'hypervasopressinisme peut être comparé aux hypervasopressinismes expérimentaux induits par des modifications des pressions intrathoraciques telles qu'elles peuvent être constatées chez les patients mis sous ventilation assistée.

2/ Les hypervasopressinismes adaptatifs.

Le terme de SIADH a été employé pour désigner le syndrome biologique associant hypo-osmolarité-hyponatrémie de dilution et valeurs d'AVP plasmatique mesurable, apparemment inadaptée à cette osmolarité. C'est le cas pour diverses pathologies telles que l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome néphrotique, l'insuffisance hépatocellulaire avec ascite. Pour tous ces cas, l'existence d'un troisième secteur volémique entraîne une hypovolémie systémique responsable de l'hypervasopressinisme, qui participe à l'hyponatrémie. C'est cette même physiopathologie qui permet d'expliquer les valeurs élevées ou inadaptées d'AVP par rapport à l'hyponatrémie, retrouvées dans le grand myxoedème (baisse du débit cardiaque) et l'insuffisance surrénalienne primitive (hypovolémie). Pour cette dernière, l'hyponatrémie et essentiellement liée à la perte sodée urinaire, mais l'hypervasopressinisme y contribue et permet d'expliquer la classique opsiurie de la maladie d'Addison.

3/ Hypervasopressinismes iatrogènes

De nombreux agents pharmacologiques peuvent reproduire un tableau biologique évoquant un SIADH. Mis à part les analogues de l'AVP, certaines substances stimulent la sécrétion de l'AVP ou potentialisent son action au niveau de son récepteur tubulaire rénal. Leur propriété antidiurétique peut être mise à profit dans le traitement des diabètes insipides centraux ou néphrogéniques. Parmi ces substances : les sulfonylurées, le clofibrate, la carbamazépine, la vincristine et le cyclophosphamide.

Tableau 2. – **Classification des siadh.**

<p>1) Causes tumorales : Bronchiques et médiastinales : cancer bronchique à petites cellules, mésothéliome, thymome Autres cancers : duodénal, pancréatique, naso - pharyngé, urétéral...</p>
<p>2) Causes neurologiques : Système nerveux central : traumatisme crânien, tumeurs cérébrales, neurochirurgie, hydrocéphalie, méningites, encéphalites Système nerveux périphérique : Guillain Barré, porphyrie aigüe</p>
<p>3) Causes pulmonaires et médiastinales non tumorales : Infections virales ou bactériennes, pathologies inflammatoires Insuffisance respiratoire Ventilation pulmonaire</p>
<p>4) Divers : Toutes pathologies avec hypovolémie systémique Insuffisance cardiaque Syndrome œdémato ascitique Insuffisance surrénalienne, myxoedème</p>
<p>5) Iatrogènes Agonistes AVP Médicaments stimulant la sécrétion d'AVP : Narcotiques, Vincristine, Carbamazépine, Clofibrate Médicaments potentialisant l'action de l'AVP au niveau rénal : Chlopropamide, Colchicine, Cyclophosphamide</p>

TRAITEMENTS

Le traitement du diabète insipide central par carence totale ou partielle en ADH est purement symptomatique et ne pose plus de problème particulier depuis la mise à disposition d'un analogue synthétique de l'AVP : la 1-déamino 8-Darginine vasopressine (Desmopressine, MINIRIN®) sous ses différentes formes galéniques et possibilités d'administration. La Desmopressine n'a quasiment plus de fonction pressive par rapport à l'AVP, elle n'a pas d'activité corticolibérine, et sa demi-durée de vie de 2 à 8 h selon la voie d'administration permet de limiter le rythme des administrations à une ou deux fois par jour en fonction de la diurèse constatée par le patient. Le seul effet indésirable est lié à son efficacité : risque potentiel d'hémodilution si la prise de boisson ou les apports hydriques parentéraux restent inadaptés par rapport à la diurèse. D'où la nécessité d'être très prudent dans la prescription de la Desmopressine dans le but de déconditionner une potomanie ou traiter une énurésie.

Le traitement d'un diabète insipide néphrogénique est plus complexe si le traitement de la cause n'est pas possible (en particulier la réduction de la posologie du lithium ou la baisse de la calcémie) (27). Le seul moyen est de diminuer le flux urinaire avant son arrivée dans le tube collecteur, par l'emploi d'un diurétique type amiloride ou thiazidique associé à un régime pauvre en sodium.

Le traitement du SIADH est toujours fondé sur la restriction hydrique, avec une quantité totale d'eau quotidienne, y compris eau contenue dans les aliments, comprise entre 800 et 1200 ml (28). L'emploi complémentaire d'un salidiurétique (Furosémide) associé à un apport sodé est efficace mais difficile à maîtriser. L'utilisation de principes pharmacologiques induisant une relative insensibilité de l'ADH (Déméclocycline, lithium) fait place maintenant aux antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH, les vaptans dont l'efficacité à long terme n'est que partielle (29-34). Ce sujet a été exposé au cours de ces Journées en 2010 par O. Chabre (35).

**(1) Service d'Endocrinologie,
Diabète et Maladies Métaboliques,
Centre de référence des maladies rares
d'origine hypophysaire DEFHY**

**(2) Service de Neurochirurgie
Université d'Aix-Marseille
Hôpital de la Timone
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille Cedex 05**

Adresse pour la correspondance : Professeur Bernard Conte-Devolx, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpital de la Timone, adresse ci-dessus.

Tél : 04 91 38 65 97 - **Fax :** 04 91 38 45 42 - **E-mail :** Bernard.conte-devolx@ap-hm.fr



ANTIDIURETIC HORMONE RELATED DISORDERS
by **Frédéric CASTINETTI⁽¹⁾, Frédérique ALBAREL⁽¹⁾,
Isabelle MORANGE⁽¹⁾, Henry DUFOUR⁽²⁾, Thierry BRUE⁽¹⁾
and Bernard CONTE-DEVOLX⁽¹⁾** (Marseille France)

*(1) Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques,
Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire DEFHY*

(2) Service de Neurochirurgie Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05 (France)

■ ABSTRACT

■ Anti-Diuretic Hormone (ADH) is a peptide synthesized in hypothalamic neurons, stored in the posterior pituitary, and delivered in the general circulation, where it can have vasopressive and diuretic effects. The latter is mediated by V2 receptors, which are able to activate aquaporin channels inducing water reabsorption. ADH regulation depends on osmotic and non-osmotic stimuli.

■ Diabetes insipidus is defined by a primary hypo-osmotic polyuria. Central diabetes insipidus is frequently due to a pituitary tumor, or to pituitary surgery. Nephrogenic diabetes insipidus can be congenital, due to V2 receptors or aquaporins anomaly, or acquired, or induced by drugs or hypercalcemia. Primary polydipsia is the main differential diagnosis, which may require water deprivation test.

■ Inappropriate ADH secretion is defined by abnormally normal or increased ADH secretion despite low plasma osmolarity. Hyponatremia can be responsible for variable clinical signs, up to coma. Inappropriate ADH secretion can be due to an ectopic paraneoplastic secretion or a dysregulation of ADH secretion, frequently observed in central nervous system pathologies; it can also be due to an adaptative mechanism to a third sector; finally, it can also be iatrogenic.

Key-words : Antidiuretic hormone, diabetes insipidus, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Bichet D.** : Régulation hypothalamo-hypophysaire des mouvements de l'eau In : Chanson P. Young J. editors. Endocrinologie, Paris : Flammarion ; 2007, p. 883-889 - **2. Robinson A., Verbalis J.** : Posterior pituitary. In : Melmed S., Polonsky K., Larsen P., Kronenberg H., editors. Williams textbook of Endocrinology, Philadelphia : Elsevier Saunders; 2011, p. 291-323 - **3. Legros J., Conte-Devolx B., Rougon-Rapuzzi G., Millet Y., Franchimont P.** : Liberation simultanée de vasopressine (ADH) et de neurophysines lors de la perfusion de nicotine chez l'homme. C.R. Soc. Biol. Paris. 1977; 171: 478-483 - **4. Robertson G.** : The regulation of vasopressin function in health and disease. Recent Prog. Horm. Res. 1976 ; 33 : 333-385 - **5. Oiso Y.** : Transient diabetes insipidus during pregnancy. Intern. Med. 2003 ; 42 : 459-460 - **6. Klusmann E., Maric K., Rosenthal W.** : The mechanisms of aquaporin control in the renal collecting duct. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2000 ; 141 : 33-95 - **7. Nielsen S., Frokiaer J., Marples D., Kwon T., Agre P., Knepper M.** : Aquaporins in the kidney : from molecules to medicine. Physiol. Rev. 2002 ; 82 : 205-244 - **8. Nedvetsky P., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., Klusmann E.** : Regulation of aquaporin-2 trafficking. Exp. Pharmacol. Handb. 2009 ; 190 : 133-157 - **9. Baylis H., Thompson C.** : Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. Clin. Endocrinol. 1988 ; 29 : 549-576 - **10. Abia A., Wait S., Forbes J., Pati S., Johnsonbaugh R., Kerrigan J. et al.** : Syndrome of alternating hypernatremia and hyponatremia after hypothalamic hamartoma surgery. Neurosurg. Focus. 2011 ; 30 : E6 - **11. Hannon M., Finucane F., Sherlock M., Agha A., Thompson C.** : Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012 ; 97 : 1423-1433 - **12. Thrasher T.** : Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. Front. Neuroendocrinol. 1994 ; 15 : 157-196 - **13. Bichet D.** : Diabètes insipides In : Chanson P. Young J. editors. Endocrinologie, Paris : Flammarion ; 2007, p. 995-1009 - **14. Robertson G.** : Diabetes insipidus. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1995; 24 : 549-572 - **15. Price J., Lauener R.** : Serum and urine osmolalities in the differential diagnosis of polyuric status. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1966 ; 26 : 143-148 - **16. Maghnie M., Ghirardello S., De Bellis A., Di Lorgi N., Ambrosini L., Secco A. et al.** : Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. Clin. Endocrinol. 2006 ; 65 : 470-478 - **17. Pivonello R., De Bellis A., Faggiano A., Di Salle F., Petretta M., Di Somma C. et al.** : Central diabetes insipidus and autoimmunity : relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003 ; 88 : 1629-1636 - **18. Baylis P.** : Investigation of suspected hypothalamus diabetes insipidus. Clin. Endocrinol. 1995; 43: 507-510 - **19. Li C., Wang W., Kwon T., Isikay L., Wen J., Marples D. et al.** : Down-regulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2001 ; 281 : F163-F171 - **20. Miller M., Dalakos T., Moses A., Fellerman H., Streeten D.** : Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann.

Intern. Med. 1970 ; 73 : 721-729 - **21. Conte-Devolx B., Rougon-Rapuzzi G., Millet Y.** : Dosage plasmatique radioimmunologique de la vasopressine : réponse à la stimulation par la nicotine. Ann. Endocrinol. 1977 ; 38 : 61-72 - **22. Fenske W., Quinkler M., Lorenz D., Zopf K., Haagen U., Papassotiriou J. et al.** : Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome. Revisiting the direct and indirect water deprivation tests. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011 ; 96 : 2506-515 - **23. Hannon M., Thompson C.** : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. Eur. J Endocrinol. 2010 ; 162 suppl 1 : S5-12 - **24. Schwartz W., Bennet W., Curelop S., Bartter F.** : A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am. J. Med. 1957 ; 23 : 529-542 - **25. Bagshaw S., Townsend D., McDermid R.** : Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. Can. J. Anaesth. 2009 ; 56 : 151-167 - **26. Fukagawa A., Ishikawa S., Saito T., Kusaka I., Nakamura T., Higashiyama M. et al.** : Chronic hypernatremia derived from hypothalamic dysfunction: impaired secretion of arginine vasopressin and enhance renal water handling. Endocrine J. 2001, 48, 233-239 - **27. Bichet D.** : Diabète insipide néphrogénique. Nephrol. Ther. 2006 ; 2 : 387-404 - **28. Sherlock M., Thompson C.** : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : current and future management options. Eur. J. Endocrinol. 2010 ; 162 : S13-S18 - **29. Ghali J., Koren M., Taylor J., Brooks-Asplund E., Fan K., Long W. et al.** : Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypovolemic hyponatremia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006 ; 91 : 2145-2152 - **30. Walker K.** : Conivaptan : new treatment for hyponatremia. Am. J. Health Syst. Pharm. 2007 ; 64 : 1385-1395 - **31. Ghali J., Farah J., Daifallah S., Zabalawi H., Zmily H.** : Conivaptan and its role in the treatment of hyponatremia. Drug Des. Devel. Ther. 2009 ; 29 : 253-268 - **32. Annane D., Decaux G., Smith N.** : Conivaptan Study Group. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. Am. J. Med. Sci. 2009 ; 337 : 28-36 - **33. Nemerovski C., Hutchinson D.** : Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan : a clinical review. Clin. Ther. 2010 ; 32 : 1015-1032 - **34. Zmily H., Daifallah S., Ghali J.** : Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure. Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 2011 ; 4 : 57-71 - **35. Chabre O., Muller M.** : Hyponatrémies par SIADH : que nous apportent les "vaptans" (antagonistes des récepteurs de la vasopressine). Trentièmes Journées Nicolas Guéritee d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques. 2011 ; p. 25-40.

NOTES

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 OU INHIBITEURS DE LA DPP-4 : COMMENT ORIENTER LE CHOIX DU CLINICIEN ?

par **André J. SCHEEN** (Liège, Belgique)

- Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 s'est enrichi, ces dernières années, de
- l'apport des médicaments à effet incrétine ciblant le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ces
- médicaments comprennent soit des agonistes des récepteurs au GLP-1, à courte (injection 1
- ou 2 x par jour : exénatide, liraglutide, lixisénatide) ou longue durée d'action (injection
- hebdomadaire : exénatide à libération prolongée, albiglutide, dulaglutide, taspoglutide) ; soit
- des agents inhibant l'enzyme inactivant le GLP-1, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), actifs
- par voie orale, les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine).
- Bien que ces approches pharmacologiques ciblent toutes deux le GLP-1, elles se différencient
- par leur mode d'administration (injection sous-cutanée versus prise orale), leur efficacité
- (meilleure avec les GLP-1 agonistes), leurs effets sur le poids corporel et sur la pression
- artérielle systolique (diminution avec les agonistes versus neutralité avec les gliptines), leur
- profil de tolérance (risque de nausées ou vomissements avec les agonistes) et leur coût
- (supérieur avec les agonistes du GLP-1). Toutes deux pourraient être bénéfiques sur le plan
- cardiovasculaire. Il apparaît qu'une gliptine est une excellente alternative à un sulfamide ou
- une glitazone après échec d'une monothérapie par metformine alors qu'un analogue des
- récepteurs au GLP-1 est une bonne alternative à l'insuline (surtout chez les sujets obèses)
- après échec d'une bithérapie orale. Ce schéma est sans doute trop restrictif et les modalités
- d'utilisation sont nombreuses, à quasi tous les stades du diabète de type 2. Le choix pourra
- s'orienter selon les caractéristiques cliniques, les objectifs fixés ou simplement les préférences
- du patient.

Mots-clé : Diabète de type 2 – Gliptine – Glucagon-like peptide-1 – Incrétine – Traitement.

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement complexifié ces dernières années, notamment avec l'émergence des médicaments à effet dit incrétine.^{1,2} L'effet incrétine se définit par une potentialisation de la réponse insulinaire à l'administration de glucose lorsque ce dernier est administré par voie orale plutôt que par voie intraveineuse et ce, bien que l'on reproduise, de façon contrôlée, une excursion glycémique d'amplitude identique. Ce phénomène s'explique par l'action d'hormones intestinales incrétones, sécrétées en réponse au repas, qui potentialisent la sécrétion d'insuline. Les deux hormones incrétones impliquées dans ce processus sont le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le « Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide » (GIP).³

Chez le patient avec un DT2, l'effet incrétine est diminué, d'autant plus que l'hyperglycémie est importante. Les raisons de cette diminution restent mal connues, mais il y a de plus en plus d'arguments pour penser qu'il s'agisse d'un phénomène secondaire plutôt que