

DIABÈTE INSIPIDE, TROUBLES DE LA SOIF... NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS.

par **Mirjam CHRIST-CRAIN**
(Bâle, Suisse)

■ Le diabète insipide (DI) doit être différencié des formes secondaires de polyurie hypotonique telles que la polydipsie primaire. Il est crucial d'en faire le diagnostic différentiel car un traitement inadapté peut avoir des conséquences délétères. Cependant, faire la différence entre un DI et une polydipsie primaire peut être difficile. Le test de restriction hydrique, qui a toujours été le test de référence depuis des décennies, a des limites ce qui lui confère globalement une précision diagnostique insuffisante. De plus il est difficile à supporter pour les patients. De nouveaux tests sont donc nécessaires. La copeptine est sécrétée de manière équimolaire à l'arginine-vasopressine (AVP). Sa concentration reflète les concentration d'AVP circulante et peut être facilement mesurée par un immuno-dosage de type sandwich. Pour faire la différence entre un DI central et une polydipsie primaire, de nouveaux tests, basés sur la copeptine ont été développés, reposant, soit sur la stimulation osmotique par une perfusion de sérum salé hypertonique, soit sur une stimulation non osmotique par l'arginine ou le glucagon.

■ Le traitement du DI central est simple : la desmopressine est donnée par voie orale ou par voie nasale en quantité permettant que le patient ne soit plus symptomatique en termes de polyurie et de polydipsie. Néanmoins la qualité de vie reste altérée chez les patients ayant un DI. Les données, indiquant un rôle possible du déficit en ocytocine sont controversées.

■ Le traitement de la polydipsie primaire repose surtout sur une thérapie comportementale qui toutefois est souvent inefficace du fait de la composante compulsive de cette pathologie et de la persistance d'une perception de la soif. Des données récentes montrent un effet des analogues de GLP1 sur la perception de la soif et sur la consommation d'eau chez ces patients.

Mots-clés : diabète insipide, polydipsie primaire, diagnostic différentiel, traitement.

INTRODUCTION

Le diabète insipide est un syndrome polyuropolydipsique caractérisé par une diurèse de plus de 50 ml/kg de poids/24 heures, associée à une polydipsie de plus de 3 l/jour (1). Après exclusion des causes indépendantes de la vasopressine (comme l'hyperglycémie), il faut faire la différence entre les 3 causes de polyurie hypotonique que sont le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique ou la polydipsie primaire. Faire cette différence est crucial puisque les traitements de chacune des causes sont différents et qu'un mauvais traitement peut avoir des conséquences délétères.

Depuis des décennies, le test de référence pour le diagnostic étiologique est le test de restriction hydrique, un test indirect (car il mesure l'osmolarité urinaire) qui a des limites et dont la précision diagnostique est d'environ 70 % seulement. Afin de dépasser ces limites, un test direct a ensuite été proposé avec mesure directe de l'arginine vasopressine (AVP)

lors d'une stimulation osmotique. Toutefois alors qu'initialement le test apparaissait comme prometteur, il n'a pas pu être adopté en pratique clinique, essentiellement du fait des contraintes techniques liées au dosage de l'AVP. De nouvelles approches étaient donc nécessaires.

Le traitement du diabète insipide central est habituellement simple, la desmopressine (dDAVP, Minirin®), est donnée par voie orale ou par voie nasale afin que le patient ne soit plus symptomatique en termes de polyurie et de polydipsie. Toutefois les patients gardent une altération de la qualité de vie ce qui a fait suggérer, depuis quelques années, que le déficit en ocytocine pouvait en être responsable mais les résultats des études sont controversés (2).

Cette revue s'intéresse donc aux nouveaux développements concernant le diagnostic étiologique et les nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients ayant un syndrome polyuro-dipsique.

LE SYNDROME POLYURO-DIPSIQUE.

Le syndrome polyuro-dipsique est un problème assez fréquent en pratique clinique endocrinologique. Les 3 entités principales qui en sont responsables sont le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique et la polydipsie primaire (3).

Le diabète insipide central est caractérisé par une sécrétion insuffisante d'AVP par l'hypophyse (4, 5). Le diabète insipide néphrogénique est la conséquence d'une résistance à l'AVP au niveau rénal (6). Chacune de ces entités conduit à une polyurie hypotonique avec une polydipsie secondaire. Le plus souvent, le diabète insipide central est secondaire à une lésion de la post-hypophyse ou de l'éminence médiane hypothalamique. Diverses pathologies acquises (par exemple un traumatisme, une lésion tumorale, une lésion granulomateuse) peuvent conduire à un diabète insipide central. La chirurgie trans-sphénoïdale peut aboutir à un diabète insipide central transitoire dans 30% des cas environ et à un diabète insipide central permanent dans 2 à 10% des cas (7). Des anomalies génétiques de la synthèse de l'AVP peuvent aboutir à des formes héréditaires de diabète insipide central (8, 9). Dans la plupart des cas, les mécanismes de la soif sont intacts ce qui permet une polydipsie compensatoire. Toutefois, dans certaines formes de diabète insipide central, aussi appelé dysfonction des osmo-récepteurs ou diabète insipide adipsique, la soif est également perturbée et une hypodipsie peut s'accompagner de complications graves en rapport avec l'hyperosmolalité (3, 10).

Le diabète insipide néphrogénique est secondaire à une absence de réabsorption de l'eau sous l'effet de l'aquaporine (AQP2) au niveau du tube collecteur. Ceci peut être en rapport avec des mutations des gènes codant pour les protéines clés que sont le récepteur de la vasopression (AVPR2) ou l'aquaporine (AQP2) ou peut être déclenché par des perturbations biochimiques comme une hypercalcémie ou une hypokaliémie ou par certains médicaments comme le lithium (6).

Une consommation excessive d'eau sur une période longue peut aussi être à l'origine d'une polyurie si la sécrétion d'AVP est intacte et que la réponse rénale à l'AVP est intacte mais son mécanisme physiopathologique est moins clair. Dans quelques cas cela peut être secondaire à une anomalie des mécanismes de la soif (aussi appelé diabète insipide dipsogénique). Mais, le plus souvent, ces polydipsies primaires sont dues à des troubles psychia-

triques (polydipsie psychogène). La consommation excessive d'eau s'accompagne d'une diminution de l'osmolalité et d'une inhibition de la libération d'AVP. En conséquence l'eau est excrétée pour compenser l'augmentation des apports hydriques. Comme la polydipsie chronique, chez les patients ayant une polydipsie primaire conduit à une inhibition des canaux AQP2 au niveau rénal, le gradient de concentration médullaire rénal est diminué ce qui explique que l'interprétation diagnostique des mesures urinaires est très difficile (11).

Tableau 1. - Les différentes étiologies du syndrome polyuro-dipsique.

| Défaut basal | Causes acquises | • Causes génétiques |
|---|---|--|
| DI central | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Défaut de la synthèse ou de la sécrétion d'AVP | <ul style="list-style-type: none"> Traumatisme (chirurgie, accident de décélération) Tumeur (craniopharyngiome, méningiome, germinome, métastases) Vasculaire (hémorragie cérébrale ou hypothalamique, apoplexie ou ligature de d'un anévrisme de l'artère communicante antérieure) Granulomateuse (histiocytose, sarcoïdose) Infectieuse (méningite, encéphalite, tuberculose) Inflammatoire ou autoimmune (infundibuloneurohypophysite lymphocytaire, neurohypophysite à IgG4) Exposition aux drogues ou aux toxiques Dysfonction des osmorécepteurs (DI adipsique) Autres (hydrocéphalie, kyste ventriculaire ou suprasellaire, traumatismes et maladies dégénératives) Idiopathique | <ul style="list-style-type: none"> Mutations de l'AVP : type a et b : autosomique récessive Mutations de l'AVP : autosomique dominante Mutations de WFS1 type c : autosomique récessive Mutations de PCSK1 type d : autosomique récessive Récessive liée à l'X : gène inconnu |
| DI néphrogénique | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Diminution de la sensibilité rénale à l'effet antidiurétique de concentrations physiologiques d'AVP | <ul style="list-style-type: none"> Médicaments (lithium, démeclocycline, cisplatine, etc.) Hypercalcémie ou hypokaliémie Lésions infiltrantes (sarcoïdose, amylose, myélome multiple, etc.) Troubles vasculaires (drépanocytose) Mécaniques (polykystose rénale et obstruction uréthrale) | <ul style="list-style-type: none"> X-linked: AVPR2 mutations Autosomal recessive or dominant : AQP2 mutations |
| Polydipsie primaire | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Consommation excessive d'eau à un seuil diminué | <ul style="list-style-type: none"> Dipsogénique* (idiopathique ou par des lésions similaires à celles du DI central) Syndrome « psychose intermittente hyponatrémie-polydipsie (PIP) » Consommation compulsive d'eau Enthusiastes en santé | <ul style="list-style-type: none"> NA |
| DI gestationnel | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Augmentation du métabolisme enzymatique de l'AVP circulant | <ul style="list-style-type: none"> Grossesse | <ul style="list-style-type: none"> NA |

Manifestations cliniques.

Les patients souffrant de diabète insipide et particulièrement ceux qui ont des syndromes de défaut des osmo-récepteurs (absence de sensation de soif) peuvent développer une déshydratation et une hyperosmolalité si la perte hydrique n'est pas compensée par une prise d'eau, marqués par des manifestations cliniques allant de symptômes non spécifiques comme l'irritabilité et la dysfonction cognitive à la désorientation, aux troubles de conscience, aux crises convulsives, au coma, à des troubles neurologiques focaux ou à un infarctus cérébral (12).

Heureusement, la plupart des patients gardent une perception de la soif intacte et peuvent boire ce qui limite chez eux les symptômes cliniques à la polyurie et à la polydipsie caractéristiques... et communes aux 3 étiologies que sont le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique ou la polydipsie primaire.

Les patients ayant un diabète insipide central ont plus souvent une nycturie et rapportent plus souvent que leurs symptômes ont débuté brutalement car la capacité de concentration des urines se maintient tant que l'hypothalamus est capable de synthétiser de l'AVP jusqu'à 10 à 15% de la normale, après quoi la diurèse augmente de manière significative. De plus, les patients ayant un diabète insipide, contrairement aux patients ayant une polydipsie primaire, préféreraient l'eau froide car elle rafraîchit plus et leurs symptômes sont généralement plus continus et moins fluctuants (13). Toutefois, dans une étude prospective évaluant les signes cliniques et les symptômes, si la majorité des patients ayant un diabète insipide rapportent effectivement un début brutal des symptômes... plus d'un tiers ont plutôt une impression d'un processus plus lent à démarrer. De plus, plus de 60% des patients ayant une polydipsie primaire disent se lever la nuit pour boire, la majorité préférant aussi des boissons fraîches et plus de 80% indiquant que les symptômes sont constants... De manière intéressante, et contrairement à la prévalence élevée de pathologies psychiatriques chez les patients atteints de polydipsie primaire, moins de 30% des patients avec polydipsie primaire ont eu un diagnostic psychiatrique, ce qui donne une prévalence équivalente à celle des patients avec diabète insipide central complet (14).

Signes radiologiques.

L'IRM cérébrale sans injection permettant d'évaluer la post-hypophyse et la tige pituitaire pourrait, selon certaines publications, apporter des informations importantes dans le diagnostic étiologique du diabète insipide. De manière spécifique, une zone d'hyperintensité, appelée brillance spontanée de la post-hypophyse est observée, en conditions normales dans la partie postérieure de la selle turcique sur les coupes sagittales en T1 (15). Elle serait en rapport avec les effets sur le raccourcissement de T1 de la vasopressine stockée dans les granules de neurosécrétion du lobe postérieur de l'hypophyse (16). Toutefois, des études préalables sur un petit nombre de patients ont montré l'absence de brillance de la post-hypophyse chez des patients ayant un diabète insipide central (17) alors que d'autres études, sur un nombre plus important de patients, ont montré une absence de visualisation de la post-hypophyse, en rapport avec l'âge, chez 52 à 100% des sujets normaux (18). De plus, la perte de la brillance de la post-hypophyse a aussi été observée chez des patients ayant un diabète insipide néphrogénique par mutation du récepteur de la vasopressine (19). À l'inverse, des cas de persistance de la post-hypophyse malgré la présence d'un diabète insipide central ont aussi été rapportés (20). Une évaluation à large échelle et prospective montre que la brillance de la post-hypophyse persiste chez 36% des patients ayant un

diabète insipide central alors qu'elle est absente chez 36 % des patients ayant une polydipsie primaire.

NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE.

Depuis des décennies, le test diagnostique de référence pour l'évaluation du syndrome polyuropolydipsique est le test de restriction hydrique indirect. En cas de diabète insipide, la sécrétion insuffisante d'AVP (diabète insipide central) ou l'effet insuffisant de l'AVP sur le rein (diabète insipide néphrogénique) sont diagnostiqués sur la capacité insuffisante du rein à concentrer les urines sur une période prolongée de restriction hydrique et le test est complété par une réponse à l'administration d'AVP exogène. L'interprétation du test repose sur la recommandation de Miller *et al.* (5) faite à partir des résultats du test effectué chez 29 patients ayant un diabète insipide central (dont 11 patients avaient un diabète insipide partiel), 2 patients ayant un diabète insipide néphrogénique et 5 patients ayant une polydipsie primaire. Les patients dont l'osmolarité urinaire reste < 300 mOsm/kg au cours du test de restriction hydrique sont classés comme ayant un diabète insipide central si l'osmolarité urinaire augmente de plus de 50 % après l'injection exogène d'AVP. Les patients qui restent sous ce seuil de 50 % sont considérés comme ayant un diabète insipide néphrogénique.

Cependant, certains patients ayant un diabète insipide central partiel ou une polydipsie primaire montent leur osmolarité urinaire entre 300 et 800 mOsm/kg lors de la restriction hydrique. L'osmolarité urinaire après administration d'AVP permettrait alors de faire la différence entre diabète insipide central partiel et polydipsie primaire : les patients ayant un diabète insipide central partiel augmentent leur osmolarité urinaire de plus de 9 % alors que les patients ayant une polydipsie primaire n'augmentent pas leur osmolarité urinaire ou, s'ils l'augmentent, l'augmentation reste inférieure à 9 %. Toutefois les seuils proposés ont été obtenus rétrospectivement sur une petite cohorte de patients dont les osmolarités urinaires se recoupent de manière importante. Ils n'ont jamais été validés de manière prospective (5).

En conséquence, les évaluations récentes des patients ayant un syndrome polyuropolydipsique (14, 21) ne permettent un diagnostic correct que de 70 % des patients avec une mauvaise précision diagnostique chez les patients ayant une polydipsie primaire.

Afin d'améliorer les qualités diagnostiques, en 1981, Zerbe *et al.* (22) ont proposé un test « direct » avec une mesure directe de l'AVP plasmatique lors d'une stimulation osmotique. Ainsi, les concentrations d'AVP ont été évaluées en fonction d'une zone de normalité définie par la relation physiologique entre la libération d'AVP et l'osmolalité plasmatique. Les concentrations d'AVP plasmatique au-dessus de la zone de normalité étaient considérées comme témoignant d'un diabète insipide néphrogénique, les concentrations inférieures à la normale comme témoignant d'un diabète insipide central et les concentrations normales permettaient de faire le diagnostic de polydipsie primaire (8, 22). Si, clairement, la mesure directe de l'AVP plasmatique a une précision diagnostique supérieure en comparaison du test de restriction hydrique classique indirect, ces premiers résultats prometteurs n'ont pas été confirmés par des études plus récentes montrant que les mesures d'AVP, particulièrement lorsqu'on utilise les kits de dosage disponibles dans le commerce, ne permettaient un diagnostic correct que chez 38 % des patients et étaient particulièrement médiocres pour faire la différence entre un diabète insipide central partiel et une polydipsie primaire (21). Cela est dû au fait qu'on ne dispose pas d'une définition correcte de la relation physiologique normale entre la concentration d'AVP et l'activité osmotique (23). Or, la

définition de cette zone normale est fondamentale pour l'utilisation de la mesure directe de l'AVP dans un but diagnostique (21). De plus le dosage d'AVP lui-même est sujet à diverses limitations techniques conduisant à une instabilité pré-analytique importante (1, 24). Enfin, les quelques dosages fiables ne sont pas disponibles dans le commerce. Ainsi, la mesure de l'AVP n'est jamais entrée vraiment dans la pratique clinique quotidienne.

La copeptine.

La copeptine a été détectée en 1972 dans l'hypophyse postérieure de cochon (25, 26). Elle est produite à partir du clivage de la protéine pré-pro-vasopressine avec l'AVP et la neurophysine II ; il s'agit d'un peptide glycosylé de 39 acides aminés présentant une région centrale riche en leucine (26, 27). Sa masse moléculaire est d'environ 25 kDa (28) (Figure 1). Une corrélation forte entre la concentration d'AVP plasmatique (lorsqu'elle est mesurée avec un radio-immunos dosage bien établi) et celle de copeptine a été démontrées chez des volontaires sains avec un index de corrélation de $r = 0.8$ (29). De manière notable, la corrélation avec l'osmolalité plasmatique est même plus forte pour la copeptine que pour l'AVP (Figures 2A et 2B).

Les stimuli principaux de la copeptine sont similaires à ceux de l'AVP, c'est-à-dire une augmentation de l'osmolalité et une diminution de la pression artérielle et du volume artériel (30, 29). La stimulation osmotique de la sécrétion de copeptine a d'abord été démontrée dans une étude portant sur 24 sujets sains soumis à une restriction hydrique ou à une perfusion salée hypertonique conduisant à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de copeptine (30). Il est important de rappeler que nous avons récem-

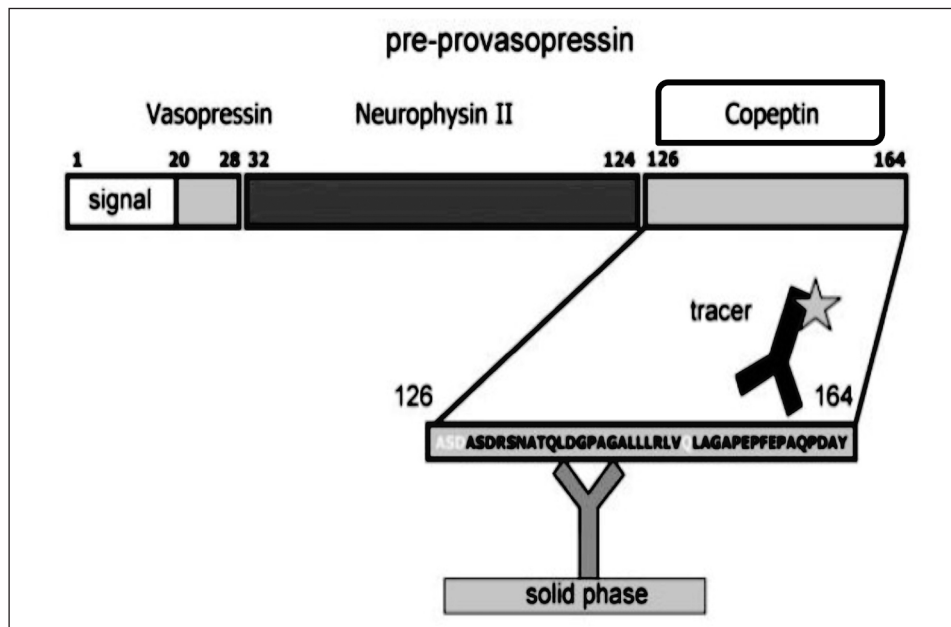


Figure 1. - Structure de la pré-provasopressine. La pro-hormone est empaquetée dans des granules de neurosécrétion des neurones magnocellulaires. Au cours du transport axonal des granules depuis l'hypothalamus vers l'hypophyse postérieure, le clivage enzymatique de la pro-hormone génère les produits finaux : AVP, neurophysine II et copeptine, glycoprotéine C-terminale.

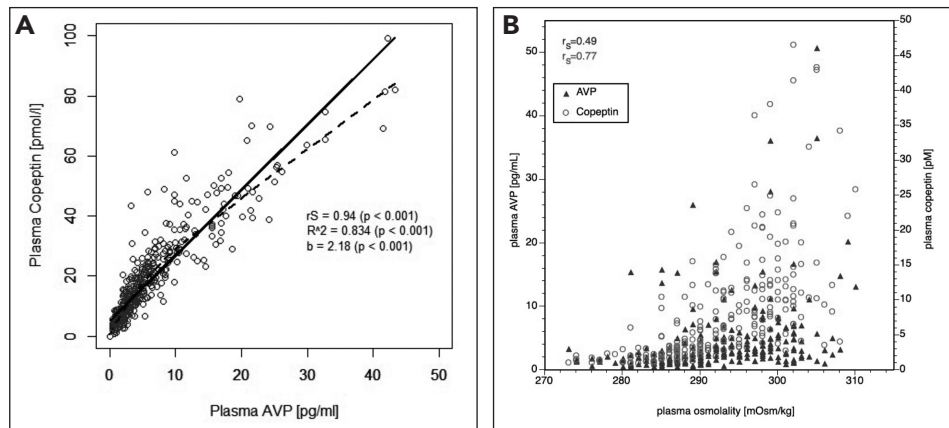


Figure 2 . - **Corrélation entre l'AVP et la copeptine (a) et entre l'AVP et la copeptine et l'osmolalité plasmatique (b). La concentration plasmatique d'AVP et la concentration plasmatique de copeptine mesurées au cours de la charge hydrique et au cours du test de perfusion salée hypertonique sont montrées en nuage de points.**

r_s indique la corrélation de Spearman (modifiée à partir des références 29-31).

ment montré que la copeptine était libérée en quantité équimolaire à l'AVP en réponse à la stimulation osmotique (par perfusion salée à 3 %) confirmant encore son potentiel élevé pour remplacer l'AVP dans la différenciation des différents désordres osmotiques (31). À l'inverse, la perfusion salée hypotonique conduit à une inhibition rapide des concentrations plasmatiques de copeptine chez des volontaires sains (30), équivalente à la charge hydrique orale (29). La réponse rapide de la sécrétion de copeptine lors de la déplétion volémique a été démontré dans un modèle de babouins soumis à un choc hémorragique expérimental (32) au cours duquel les concentrations plasmatiques de copeptine augmentent rapidement à partir d'une valeur médiane de 7.5 pmol/l à une valeur médiane de 269 pmol/l suivie d'une diminution à 27 pmol/l après reperfusion.

En complément de la stimulation osmotique et par la pression artérielle, le stress somatique comme observé dans tous les états pathologiques graves est aussi un déterminant de la régulation de la copeptine. Plusieurs études observationnelles ont confirmé le caractère prédictif de la mesure de la copeptine plasmatique comme marqueur de stress non spécifique dans différents états pathologiques comme les maladies aiguës dont l'AVC ischémique, l'infarctus du myocarde et les infections des voies respiratoires (33-35).

La demi-vie de l'AVP se situe entre 10 et 44 minutes en fonction de l'état d'hydratation, de la méthode de test choisie, du type et de la spécificité de l'immuno-dosage. Nous avons récemment montré que la copeptine avait une demi-vie 2 fois plus longue que celle de l'AVP (31). Les différences, en termes de demi-vie de la copeptine et de l'AVP reflètent vraisemblablement les taux de clairance métabolique de ces peptides. Alors que l'AVP est inactivée par des endopeptidases plasmatiques et tissulaires rénales et surtout hépatiques (36), le catabolisme de la copeptine n'a jamais été évalué. Le fait que la copeptine ne s'accumule pas comme une protéine de déchet dans la circulation et que son élimination s'arrête une fois qu'elle est retirée de la circulation, plaide contre le rôle de protéases circulantes. En théorie, du fait de sa petite taille, la copeptine pourrait être éliminée par le rein. En fait, des données récentes montrent que la copeptine est au moins partiellement éliminée par le rein (37) et

que chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, les concentrations de copeptine plasmatiques sont corrélées de manière inverse à la diminution du taux de filtration glomérulaire, ce qui suggère une clairance rénale de la copeptine (38). Les concentrations normales de copeptine plasmatique ont été établies dans deux essais cliniques évaluant un nombre important de volontaires sains dans des conditions normo-osmotiques. Dans la première étude, portant sur 359 sujets, les concentrations plasmatiques de copeptine vont de 1.0 à 13.8 pmol/l avec une concentration médiane de 4.2 pmol/l (28). La seconde étude, qui a porté sur plus de 700 volontaires sélectionnés de manière randomisée, rapporte des résultats comparables avec des copeptinémies allant de 1 à 13 pmol/l (39). Les deux études rapportent des concentrations médianes de copeptine supérieures chez les hommes en comparaison des femmes sans toutefois trouver de relation avec l'âge (28, 39). De manière intéressante, les différences entre les hommes et les femmes ne se retrouvent plus en cas d'hyperosmolarité (31). Alors que les concentrations de copeptine ne semblent pas varier au cours du rythme circadien (40, 41), du cycle menstruel (42) ou de la digestion, les concentrations diminuent de manière significative de 4.9 à 3.2 pmol/l même après une petite prise de boisson par la bouche (200-300 ml) (43) ce qui doit être pris en compte dans l'interprétation des valeurs en pratique clinique.

Contrairement à l'AVP, la copeptine peut être facilement mesurée en routine clinique avec des dosages disponibles dans le commerce ayant une performance technique élevée. Deux dosages sont disponibles : l'un, le dosage immuno-luminométrique manuel original en sandwich (LIA) (28) et l'autre étant le successeur immuno-fluorescent automatisé (sur la plateforme KRYPTOR). Les avantages de la mesure de la copeptine contrairement à la mesure de l'AVP sont qu'elle nécessite un petit volume (50 µl de sérum ou de plasma), sans étape d'extraction ou d'autre procédure pré-analytique et que les résultats sont habituellement disponibles en une demi-heure à deux heures et demi. La copeptine est beaucoup plus stable dans le plasma ou le sérum *ex vivo* avec moins de 20% de perte de récupération pendant au moins 7 jours à température ambiante et à 14 jours à 4°C, ce qui fait que la manipulation des échantillons sanguins des patients est moins compliquée.

La mesure de la copeptine dans le diagnostic étiologique des syndromes polyurodipsiques.

Avec le développement du dosage de copeptine, permettant facilement de mesurer rapidement et de manière fiable un substitut de l'AVP avec une stabilité *ex vivo* élevée (28, 29, 44), il était logique d'évaluer son intérêt dans les méthodes de test direct.

Dans une première étude, Fenske *et al.* ont cherché à augmenter la précision diagnostique du test de restriction hydrique en le combinant avec la mesure de copeptine (21). Dans leur cohorte de 50 patients avec syndrome polyurodipsique, une mesure de copeptinémie basale >20 pmol/l permettait de faire le diagnostic de diabète insipide néphrogénique alors qu'une copeptinémie <2.6 pmol/l après un test de restriction hydrique durant la nuit, permettait de porter le diagnostic de diabète insipide central. Le rapport Δ des concentrations plasmatiques de copeptine (avant et après restriction hydrique)/natrémie à la fin du test, offrait une précision diagnostique élevée de 94% pour faire la différence entre diabète insipide central et polydipsie primaire (21).

Dans une étude de 55 patients ayant un diabète insipide néphrogénique ou central ou une polydipsie primaire, nous avons confirmé l'intérêt de la mesure de copeptine en tant que nouvel et prometteur outil diagnostique des syndromes polyurodipsiques (45). Cette

étude a confirmé, sur un grand nombre de patients, que le diabète insipide néphrogénique pouvait être facilement diagnostiqué par une simple mesure basale de copeptine >21.4 pmol/l sans recourir à une restriction hydrique. En revanche, les valeurs basales de copeptine dans les autres entités, c'est-à-dire diabète insipide central et polydipsie primaire, se recoupaient de manière importante. Une concentration de copeptine stimulée par l'osmolarité supérieure à 4.9 pmol/l permet de différencier les patients ayant un diabète insipide central des patients ayant une polydipsie primaire avec une précision diagnostique élevée de 96 %. La stimulation osmotique était réalisée par un test combinant une restriction hydrique et une perfusion salée à 3 % pour élever la natrémie au-delà de 147 mmol/l. L'évaluation simultanée de la mesure de l'AVP montre que celle-ci offre une précision diagnostique plus faible, de seulement 80 % et cela est encore plus vrai quand il faut différencier un diabète insipide central partiel d'une polydipsie primaire (précision diagnostique de 44 % seulement).

Nous avons ensuite validé le seuil de copeptine généré dans cette étude par un essai international multicentrique incluant 156 patients ayant un diabète insipide ou une polydipsie primaire (14). Contrairement aux études antérieures, le protocole du test a été encore simplifié avec utilisation seule de la perfusion salée à 3 % sans restriction hydrique préalable mais visant une natrémie d'au moins 150 mmol/l.

Le sérum salé hypertonique est initialement injecté en bolus de 250 ml en 10 à 15 minutes suivi par une perfusion plus lente à la vitesse de 0.15 ml/kg/min. La natrémie et l'osmolarité plasmatique sont mesurées toutes les 30 minutes et la perfusion arrêtée lorsque la natrémie est ≥ 150 mmol/l. A ce moment la copeptine est mesurée et le patient doit ensuite boire 30 ml/kg d'eau dans les 30 minutes suivantes, puis est perfusé par voie intraveineuse avec du sérum glucosé à 5 % à la vitesse de 500 ml/heure pendant 1 heure. La natrémie est ensuite mesurée après la fin de la perfusion de glucosé pour s'assurer qu'elle est revenue à la normale (14).

Sous cette stimulation osmotique, 97 % des patients ont été correctement diagnostiqués en utilisant un seuil de copeptine de 4.9 pmol/l (Figure 3). La précision diagnostique était aussi bonne pour distinguer les patients ayant un diabète insipide central partiel et les patients ayant une polydipsie primaire avec un diagnostic correct dans 95 % des cas. Une fois de plus les concentrations de copeptine des 3 patients ayant un diabète insipide néphrogénique dépassaient le seuil de 21.4 pmol/l. Contrairement à l'étude de Fenske *et al.* décrite plus haut, le rapport proposé Δ copeptine/sodium n'améliorait pas la précision diagnostique du test de restriction hydrique (21) donnant une précision diagnostique de 44 % seulement (14). Le seuil proposé pour la copeptinémie de 2.6 pmol/l après une nuit de restriction hydrique afin de faire le diagnostic de diabète insipide central complet avait une précision diagnostique de 78 %. Si la détermination de copeptine après la restriction hydrique seule n'améliore pas la précision diagnostique c'est vraisemblablement parce que la stimulation osmotique est insuffisante. Cette observation est confirmée par le fait que la plupart des patients de l'étude n'atteignaient pas une natrémie hyperosmotique au cours du test de restriction hydrique classique. Par ailleurs, la stimulation osmotique par la perfusion salée hypertonique est nécessaire pour obtenir une mesure fiable de la copeptine. Il est néanmoins important de noter que la perfusion de sérum salé hypertonique nécessite une surveillance étroite de la natrémie afin de s'assurer d'une augmentation suffisante de la natrémie jusque dans des valeurs hyperosmotiques (4, 46) tout en évitant l'hyperstimulation osmotique (14). Dans des contextes où une surveillance régulière et rapide de la

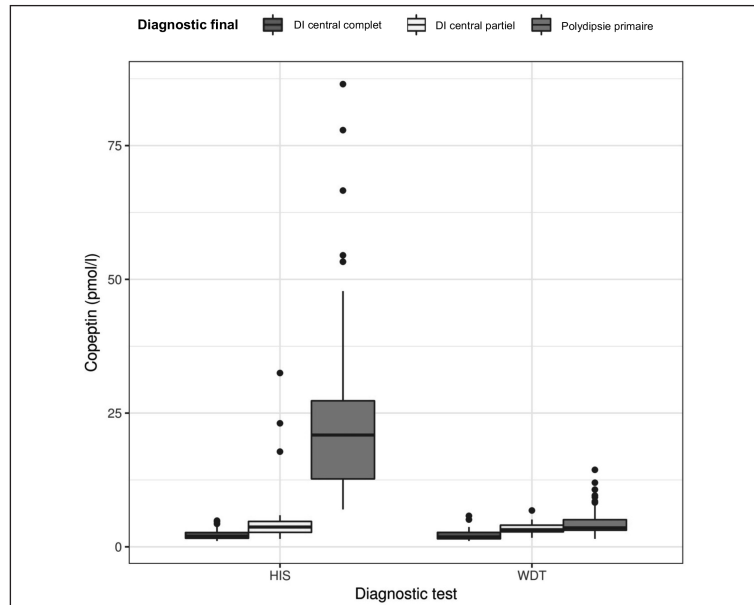


Figure 3. - Copeptine stimulée en réponse à la perfusion salée hypertonique et à la restriction hydrique chez les patients ayant un syndrome polyuropolydipsique. La figure montre les concentrations de copeptine stimulée en réponse à la perfusion de sérum salé hypertonique (HIS) et en réponse à la restriction hydrique (WDT) chez les patients ayant un syndrome polyuropolydipsique qui était en relation avec un diabète insipide central ou un diabète insipide partiel en comparaison de la polydipsie primaire. La ligne horizontale dans chaque boîte représente la médiane; sont aussi représentés les limites supérieures et inférieures des boîtes, l'intervalle inter-quartile, les extrémités des lignes whisker, le minimum et le maximum avec 1.5 fois l'intervalle inter-quartile et les valeurs aberrantes (modifié à partir de la référence 14).

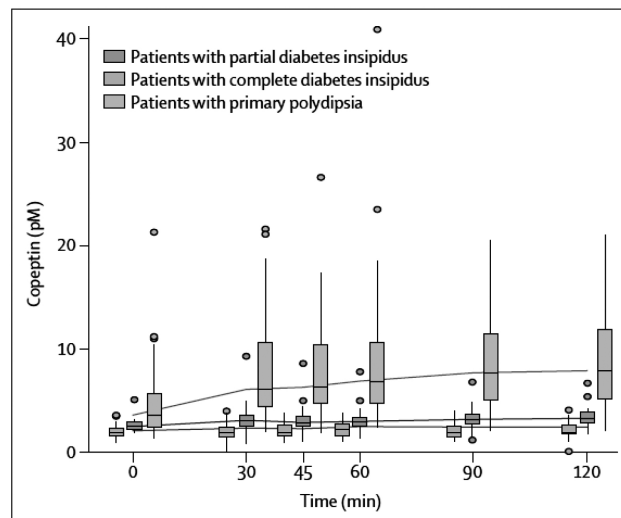


Figure 4. - Concentrations de copeptine stimulée par l'arginine chez les patients ayant une polydipsie primaire (bleu) et chez les patients ayant un diabète insipide central (complet: rouge; partiel: gris) (modifié à partir de la référence 48).

natrémie n'est pas possible, le test de perfusion salée hypertonique ne doit pas être réalisé. La normalisation rapide de la natrémie après stimulation osmotique est aussi cruciale afin de garantir la sécurité du test (14).

Selon ces résultats, il a pu être conclu que le test de perfusion salée hypertonique avec mesure de la copeptine pourrait remplacer le test de restriction hydrique classique dans le futur diagnostic étiologique des polyuries hypotoniques (47). Le nouvel algorithme recommandé pour le diagnostic différentiel d'un syndrome polyuropolydipsique est donné sur la *figure 4*.

Il est important de souligner que la majorité des patients préfèrent la stimulation par la perfusion salée hypertonique avec mesure de la copeptine au test classique de restriction hydrique même si les effets secondaires sont un peu plus fréquents lors de la perfusion de sérum salé. La raison la plus vraisemblable est que la durée du test est plus courte, environ 2 heures pour le test de perfusion salée, alors qu'il était de 17 heures pour le test de restriction hydrique (14).

Le test de stimulation par l'arginine.

Compte tenu de la nécessité d'une surveillance étroite de la natrémie lors des tests de perfusion salée hypertonique, il pourrait être intéressant de disposer d'une stimulation non osmotique de la sécrétion d'AVP. Or, des données récentes montrent que l'arginine est un stimulant non osmotique de la post-hypophyse (48). L'arginine est un précurseur endogène de l'oxyde nitrique, une molécule de signalisation importante dans plusieurs voies endocriniennes et est utilisée comme test habituel de stimulation de l'hormone de croissance en pratique clinique (49). Une étude prospective portant sur 92 sujets en bonne santé, adultes et enfants, et chez 98 patients ayant un syndrome polyuropolydipsique (48) a montré que la perfusion d'arginine conduisait à une augmentation des niveaux médians de copeptine depuis une valeur de 5.2 pmol/l à une valeur de 9.8 pmol/l chez les sujets sains. Le seuil de 3.8 pmol/l pour la concentration plasmatique de copeptine 60 minutes après le début de la perfusion d'arginine, avait une précision diagnostique élevée de 93 % (sensibilité 92 %, spécificité 93 %) dans la distinction entre les 38 diabètes insipides centraux et les 58 polydipsies primaires (*figure 4*). L'avantage du test à l'arginine est qu'il est bien toléré, ses effets secondaires étant essentiellement marqués par des nausées généralement très modérées. On rappellera que si un patient a des nausées ou des vomissements sévères, les résultats du test doivent être interprétés avec précaution car les vomissements sont des stimulants puissants de la libération d'AVP et de copeptine.

Une évaluation post-hoc a comparé les résultats de 60 patients qui avaient eu un test de perfusion salée hypertonique (14) et un test de stimulation par l'arginine (48). Cette comparaison a montré une précision diagnostique supérieure pour la perfusion de sérum salé hypertonique (100 %) en comparaison du test à l'arginine (93 %), car la stimulation de la copeptine par l'hyperosmolarité est plus forte que par l'arginine. Néanmoins l'avantage du test à l'arginine est qu'il est simple et court, ne nécessite pas de résultats de laboratoire rapides et réguliers et qu'il est bien toléré. Pour valider les seuils de copeptine stimulés par l'arginine et pour une comparaison prospective avec le test de perfusion salée hypertonique, une étude randomisée, multicentrique est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov nct03572166). Comme l'arginine, le glucagon stimule aussi la sécrétion d'hormone de croissance (50). Depuis des décennies, le test au glucagon est aussi un test de stimulation bien toléré, reproductible et sans danger pour faire le diagnostic de déficit en hormone de

croissance chez les enfants et chez les adultes (51). En comparaison à l'arginine, le glucagon semble plus puissant pour stimuler l'hormone de croissance (52). Les auteurs ont donc fait l'hypothèse que l'injection de glucagon pourrait être un stimulus alternatif de la neurohypophyse et, si cela était le cas, pourrait être utilisée comme un nouveau test diagnostique permettant de différencier diabète insipide et polydipsie primaire. Nos données récentes montrent que le glucagon stimule la copeptine chez les sujets sains et chez ceux ayant une polydipsie primaire mais non chez les patients ayant un diabète insipide central. La copeptine, stimulée par le glucagon, a une précision diagnostique élevée pour différencier diabète insipide et polydipsie primaire (sensibilité de 100 % et spécificité de 90 % au seuil de concentration de copeptine de 4.6 pmol/l) même s'il faut mentionner que la cohorte des patients était relativement petite et incluait essentiellement des patients ayant un diabète insipide central complet, ce qui, vraisemblablement, surestime la précision diagnostique (53).

En résumé, lors de tous les tests qui viennent d'être décrits, le dosage de copeptine est devenu un marqueur diagnostique valable et fiable dans le diagnostic étiologique des syndromes polyurodipsiques. Chez un patient ayant une polyurie hypotonique avec une polydipsie, la détermination de la copeptine basale est recommandée afin d'exclure un diabète insipide néphrogénique. Chez les patients ayant une suspicion élevée de diabète insipide central complet, un test de restriction hydrique durant la nuit devrait confirmer le diagnostic à condition que l'osmolarité urinaire reste < 300 mosmol/kg et que la natrémie augmente au-delà de 147 mmol/l. Chez tous les autres patients, la mesure de la copeptine, après une stimulation osmotique par une perfusion salée à 3 % dont l'objectif est d'élever la natrémie au-delà de 147 mmol/l ou après une stimulation non osmotique avec l'arginine (ou le glucagon si cela est confirmé dans une étude plus large), est recommandée. Un algorithme reposant sur la copeptine pour le diagnostic étiologique d'un syndrome polyurodipsique est proposé sur la *Figure 5*.

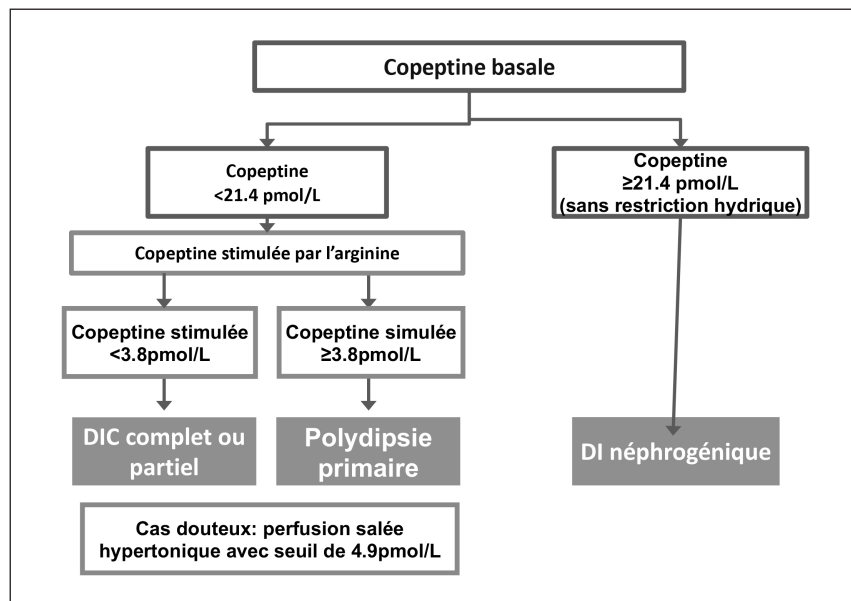


Figure 5. - **Nouvel algorithme pour le diagnostic étiologique des syndromes polyurodipsiques.**

TRAITEMENT DU SYNDROME POLYUROPOLYDIPSIQUE: NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS.

Traitement du diabète insipide central.

Chez la majorité des patients ayant un diabète insipide central, la perception de la soif (aussi régulée par l'osmolalité plasmatique) est intacte et ainsi la consommation d'eau générée par la soif compense exactement les pertes hydriques urinaires et insensibles. Même sans traitement les patients sont donc, par définition eunatrémiques. Toutefois, du fait des symptômes gênants que sont la polyurie et la polydipsie, un traitement par desmopressine est habituellement démarré. La desmopressine est titrée de manière empirique. Afin d'éviter le principal effet secondaire qu'est l'hyponatrémie, il faut commencer le traitement en utilisant la dose minimale de desmopressine nécessaire pour contrôler les symptômes. La première dose est habituellement donnée le soir afin de réduire, dans un premier temps, la nycturie. Si la polyurie et la polydipsie persistent au cours de la journée, une dose est ajoutée le matin ou dans la journée. Habituellement il s'agit d'un traitement pour toute la vie puisque chez la plupart des patients le diabète insipide est permanent.

La seule exception est le diabète insipide post-opératoire où il est généralement transitoire, survenant dans les premiers jours après l'intervention, et disparaissant par la suite. Les patients ayant un diabète insipide après une chirurgie trans-sphénoïdale ne doivent donc pas recevoir une dose fixe de desmopressine mais plutôt doivent être surveillés sur la polyurie. Ce n'est que si la polyurie devient plus prononcée ou s'arrête que la dose de desmopressine peut être diminuée ou que la desmopressine peut être interrompue. Si le diabète insipide est toujours présent deux semaines après la chirurgie, il est vraisemblable que le patient a développé un diabète insipide permanent.

La desmopressine peut être administrée par voie nasale, par voie orale, sous cutanée ou intraveineuse. Habituellement on commence par une préparation orale ou intra-nasale.

La complication majeure du traitement par desmopressine est l'hyponatrémie. Typiquement le risque d'hyponatrémie est moins important sous traitement par desmopressine orale en comparaison de la desmopressine nasale. Une revue rétrospective a montré que 27 % des patients ayant un diabète insipide central présentent une hyponatrémie modérée sur des dosages d'électrolytes de routine et que 15 % développent une hyponatrémie plus sévère au cours d'un suivi à long terme (54).

De nombreuses études ont analysé la qualité de vie chez les patients ayant une insuffisance hypophysaire mais, en revanche, peu d'études ont porté sur la qualité de vie et les comorbidités psychologiques des patients ayant un diabète insipide central. Quelques études portant sur de petits nombres de patients ont montré que même si les patients étaient asymptomatiques en termes de polyurie et de polydipsie, les comorbidités psychologiques survenaient avec des conséquences sur la qualité de vie en comparaison de témoins sains (2, 55-57).

L'ocytocine est un médiateur connu de différents effets neuro-psychiques avec des propriétés antidépressives, anxiolytiques et sur la fonction socio-émotionnelle, ce qui suggère un rôle potentiel du déficit en ocytocine sur la prévalence accrue de psychopathologie chez les patients ayant un diabète insipide central. Ceci est suggéré par les résultats d'une étude récente (2). Toutefois du fait, entre autres, des difficultés techniques de la mesure de l'ocytocine, et de sa sécrétion pulsatile, il faudrait disposer d'un test de stimulation pour avancer

dans la compréhension du rôle potentiel du déficit en ocytocine en cas de diabète insipide central. Les tests de stimulation hypophysaire établis comme le test de perfusion salée hypertonique, le test de stimulation par l'arginine ou le test de stimulation orale par la macimoreline, malheureusement, n'augmentent pas de manière nette les concentrations d'ocytocine et ne sont donc pas utiles comme tests fiables de provocation de l'ocytocine afin de détecter un déficit en ocytocine (58).

Actuellement, savoir si les symptômes psychologiques observés chez les patients ayant un diabète insipide central sont liés ou non à un déficit en ocytocine reste donc très spéculatif. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'analyser s'il y a bien un déficit en ocytocine au cours du diabète insipide central et si son traitement améliore les symptômes psychologiques.

Traitement de la polydipsie primaire.

Une consommation hydrique élevée n'est pas toujours bonne pour la santé et peut même exposer à des risques. En effet, l'intoxication par l'eau met la vie en danger en conduisant à une hyponatrémie et à risque d'œdème cérébral (59). Malheureusement on dispose de peu d'options thérapeutiques en cas de polydipsie primaire (60). La thérapie comportementale est souvent inefficace du fait des composantes compulsives de cette maladie et de la perception persistante de la soif (61, 62). Du point de vue psychiatrique, quelques cas cliniques individuels ou des séries de cas ont été publiés sur l'effet de médicaments comme la clozapine, la rispéridone ou le lithium qui pourraient moduler la prise de boissons en contrôlant les symptômes psychiatriques (63, 64). Toutefois, en dehors du contexte psychiatrique aigu, il n'est pas justifié de prescrire ces médicaments du fait de leurs effets secondaires que sont la prise de poids et la survenue d'un diabète sucré (65).

Le GLP1 est libéré en réponse à la prise alimentaire (66, 67) et est impliqué dans la régulation centrale de l'appétit et de la consommation énergétique (68, 69). Un certain nombre d'arguments semblent suggérer que les propriétés de satiété du GLP1 ne sont pas limitées à la prise alimentaire mais pourraient aussi avoir un impact sur la soif et la prise de boissons (70, 73). En effet le dulaglutide, l'agoniste du récepteur du GLP1, aurait, selon certaines études, des propriétés hypodipsiques et pourrait conduire à une diminution de la prise de boisson et de la perception de soif chez les patients ayant une polydipsie primaire, apportant ainsi une nouvelle option thérapeutique pharmacologique chez ces patients (74). L'effet hypodipsique du dulaglutide est indépendant de l'alimentation et n'est pas une conséquence des modifications du poids corporel induites par le traitement par dulaglutide. Dans le futur, si ces données sont confirmées par des études complémentaires, les analogues du GLP1 pourraient constituer une nouvelle option thérapeutique pharmacologique chez les patients ayant une polydipsie primaire pour lesquels on ne dispose pas de traitement efficace à l'heure actuelle.

CONCLUSION

Dans le diagnostic du diabète insipide, la mise à disposition de la mesure de la copeptine a permis une résurrection du test de stimulation direct dans le diagnostic étiologique des syndromes polyurodipsiques. La copeptine est un marqueur de substitution stable de l'AVP, capable d'identifier les patients ayant un diabète insipide néphrogénique avec une mesure basale sans restriction hydrique préalable. Pour différencier le diabète insipide central et la

polydipsie primaire, la stimulation osmotique avec une perfusion salée hypertonique ou la perfusion non osmotique avec l'arginine et le glucagon est nécessaire afin de faire la différence entre les deux entités avec une précision diagnostique élevée.

Concernant le traitement, à côté de la desmopressine, la substitution par l'ocytocine est actuellement en cours d'investigation chez les patients ayant un diabète insipide central.

Enfin, chez les patients ayant une polydipsie primaire, les analogues du GLP1 pourraient constituer une nouvelle option thérapeutique prometteuse afin de réduire la consommation hydrique et la perception de soif.

Conflits d'intérêt: MCC a reçu des honoraires d'oratrice de Thermofisher AG, le fabricant du dosage de copeptine.

**Département d'Endocrinologie, Diabétologie et
Métabolisme. Hôpital Universitaire de Bâle, Suisse;
Université de Bâle, Bâle, Suisse**

Adresse pour la correspondance : Prof. Mirjam CHRIST-CRAIN - Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospital Basel - Petersgraben 4, 4031 Basel, Switzerland -
Téléphone: +41 61 265 50 78, E-mail: mirjam.christ-crain@unibas.ch

XXXXXXXXXXXXX

by **Mirjam CHRIST-CRAIN**
(Bâle, Suisse)

ABSTRACT

Diabetes insipidus (DI) must be differentiated from secondary forms of hypotonic polyuria such as primary polydipsia. Differentiation is crucial since wrong treatment can have deleterious consequences, but differentiating DI from primary polydipsia can be challenging. The water deprivation test, which has been the gold standard for decades, has limitations leading to an overall unsatisfying diagnostic accuracy and it is cumbersome for patients. New tests are therefore needed. Copeptin is secreted in equimolar amount to AVP mirrors the amount of AVP in the circulation and can easily be measured with a sandwich immunoassay. For the differentiation between central DI and primary polydipsia, copeptin-based new tests have been developed, either based on an osmotic stimulation with hypertonic saline, or based on non-osmotic stimulation with arginine or glucagon. Treatment of central DI is straight forward: Desmopressin is given orally or nasally to render the patient asymptomatic in terms of polyuria and polydipsia. Nevertheless, quality of life still seems to be reduced in patients with DI. Data on whether this could be due to a possible oxytocin deficiency so far are controversial. Treatment of primary polydipsia usually consists of behavioural therapy, which, however, is often ineffective because of the compulsive component of this disorder and the persistent thirst perception. Recent data show an effect of GLP-1 analogues on thirst perception and fluid intake in these patients.

Key-words: diabetes insipidus, primary polydipsia, differential diagnosis, treatment.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Robertson GL.** Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; **24(3)**: 549-572. -
2. **Aulinas A, Plessow F, Asanza E, et al.** Low Plasma Oxytocin Levels and Increased Psychopathology in Hypopituitary Men With Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; **104(8)**: 3181-3191. -
3. **Christ-Crain M, Fenske W.** Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; **12(3)**: 168-176. -
4. **Robertson GL.** The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1976; **33**: 333-385. -
5. **Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH.** Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970; **73(5)**: 721-729. -
6. **Bockenhauer D, Bichet DG.** Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015; **11(10)**: 576-588. -
7. **Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Jr., Laws ER, Jr.** Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005; **103(3)**: 448-454. -
8. **Babey M, Kopp P, Robertson GL.** Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; **7(12)**: 701-714. -
9. **Birk J, Friberg MA, Prescianotto-Baschong C, Spiess M, Rutishauser J.** Dominant pro-vasopressin mutants that cause diabetes insipidus form disulfide-linked fibrillar aggregates in the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.* 2009; **122(Pt 21)**: 3994-4002. -
10. **Thompson CJ, Baylis PH.** Thirst in diabetes insipidus: clinical relevance of quantitative assessment. *Q J Med.* 1987; **65(246)**: 853-862. -
11. **Epstein FH, Kleeman CR, Hendrikx A.** The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. *J Clin Invest.* 1957; **36(5)**: 629-634. -
12. **Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A.** Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996; **124(2)**: 197-203. -
13. **Fenske W, Allolio B.** Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97(10)**: 3426-3437. -
14. **Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al.** A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018; **379(5)**: 428-439. -
15. **Fujisawa I, Nishimura K, Asato R, et al.** Posterior lobe of the pituitary in diabetes insipidus: MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1987; **11(2)**: 221-225. -
16. **Arslan A, Karaarslan E, Dincer A.** High intensity signal of the posterior pituitary. A study with horizontal direction of frequency-encoding and fat suppression MR techniques. *Acta Radiol.* 1999; **40(2)**: 142-145. -
17. **Moses AM, Clayton B, Hochhauser L.** Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; **13(5)**: 1273-1277. -
18. **Cote M, Salzman KL, Sorour M, Couldwell WT.** Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2014; **120(2)**: 357-362. -
19. **Ranadive SA, Ersoy B, Favre H, et al.** Identification, characterization and rescue of a novel vasopressin-2 receptor mutation causing nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; **71(3)**: 388-393. -
20. **Hannon MJ, Orr C, Moran C, et al.** Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; **76(5)**: 725-728. -
21. **Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, 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(5)**: 1506-1515. -
22. **Zerbe RL, Robertson GL.** A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med.* 1981; **305(26)**: 1539-1546. -
23. **Baylis PH, Gaskill MB, Robertson GL.** Vasopressin secretion in primary polydipsia and cranial diabetes insipidus. *Q J Med.* 1981; **50(199)**: 345-358. -
24. **Milles JJ, Spruce B, Baylis PH.** A comparison of diagnostic methods to differentiate diabetes insipidus from primary polyuria: a review of 21 patients. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983; **104(4)**: 410-416. -
25. **Holwerda DA.** A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *European journal of biochemistry / FEBS.* 1972; **28(3)**: 334-339. -
26. **Levy B, Chauvet MT, Chauvet J, Acher R.** Ontogeny of bovine neurohypophysial hormone precursors. II. Foetal copeptin, the third domain of the vasopressin precursor. *International journal of peptide and protein research.* 1986; **27(3)**: 320-324. -
27. **Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D.** Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature.* 1982; **295(5847)**: 299-303. -
28. **Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A.** Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006; **52(1)**: 112-119. -
29. **Balancescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J.** Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96(4)**: 1046-1052. -
30. **Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al.** Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; **92(10)**: 3973-3978. -
31. **Fenske WK, Schnyder I, Koch G, et al.** Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; **103(2)**: 505-513. -
32. **Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M.** Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007; **28(2)**: 219-226. -
33. **Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al.** Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology.* 2009; **66(6)**:

799-808. - **34. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al.** Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; **54(1)**: 60-68. - **35. Katan M, Christ-Crain M.** The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; **140**: w13101. - **36. Robertson GL.** Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; **30(3)**: 671-694, vii. - **37. Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S.** Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Exp Nephrol.* 2015; **19(6)**: 1199-1205. - **38. Rousset R, Fezeu L, Marre M, et al.** Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(12)**: 4656-4663. - **39. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL.** Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond).* 2009; **116(3)**: 257-263. - **40. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G.** Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem.* 2010; **56(7)**: 1190-1191. - **41. Beglinger S, Drewe J, Christ-Crain M.** The circadian rhythm of Copeptin, the C-terminal portion of Arginin Vasopressin. Poster Presentation, SGED Congress Nov 17-18, 2016, Bern, Switzerland. 2016. - **42. Puder JJ, Blum CA, Mueller B, De Geyter C, Dye L, Keller U.** Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2006; **36(1)**: 58-64. - **43. Walti C, Siegenthaler J, Christ-Crain M.** Copeptin levels are independent of ingested nutrient type after standardised meal administration—the CoMEAL study. *Biomarkers.* 2014; **19(7)**: 557-562. - **44. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, et al.** Release and Decay Kinetics of Copeptin versus AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017; jc.2017-01891-jc.02017-01891. - **45. Timper K, Fenske W, Kuhn F, et al.** Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(6)**: 2268-2274. - **46. Robertson GL, Shelton RL, Athar S.** The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976; **10(1)**: 25-37. - **47. Rosen CJ, Ingelfinger JR.** A Reliable Diagnostic Test for Hypotonic Polyuria. *N Engl J Med.* 2018; **379(5)**: 483-484. - **48. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, et al.** Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet.* 2019; **394(10198)**: 587-595. - **49. Maghnie M, Cavigioli F, Tinelli C, et al.** GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87(6)**: 2740-2744. - **50. Cain JP, Williams GH, Dluhy RG.** Glucagon stimulation of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970; **31(2)**: 222-224. - **51. Yuen KC.** Glucagon stimulation testing in assessing for adult growth hormone deficiency: current status and future perspectives. *ISRN Endocrinol.* 2011; **2011**: 608056. - **52. Rahim A, Toogood AA, Shalet SM.** The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; **45(5)**: 557-562. - **53. Cihan A, Gaisl O, Vogt D, Werlen L, Szinnai G, Christ-Crain M.** Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind randomized placebo-controlled study - The Glucacop Study. *Eur J Endocrinol.* 2022; in press. - **54. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, et al.** Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015; **172(3)**: 243-250. - **55. Nozaki A, Ando T, Akazawa S, et al.** Quality of life in the patients with central diabetes insipidus assessed by Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire. *Endocrine.* 2016; **51(1)**: 140-147. - **56. Eisenberg Y, Murad S, Casagrande A, et al.** Oxytocin alterations and neurocognitive domains in patients with hypopituitarism. *Pituitary.* 2019; **22(2)**: 105-112. - **57. Daughters K, Manstead ASR, Rees DA.** Hypopituitarism is associated with lower oxytocin concentrations and reduced empathic ability. *Endocrine.* 2017; **57(1)**: 166-174. - **58. Sailer CO, Winzeler B, Urwyler SA, et al.** Oxytocin levels in response to pituitary provocation tests in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol.* 2021; **185(3)**: 355-364. - **59. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL.** Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1988; **318(7)**: 397-403. - **60. Brookes G, Ahmed AG.** Pharmacological treatments for psychosis-related polydipsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD003544. - **61. Verghese C, de Leon J, Josiassen RC.** Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsia and hyponatremia. *Schizophr Bull.* 1996; **22(3)**: 455-464. - **62. Bremner AJ, Regan A.** Intoxicated by water. Polydipsia and water intoxication in a mental handicap hospital. *Br J Psychiatry.* 1991; **158**: 244-250. - **63. Alexander RC, Karp BI, Thompson S, Khot V, Kirch DG.** A double blind, placebo-controlled trial of demeclocycline treatment of polydipsia-hyponatremia in chronically psychotic patients. *Biol Psychiatry.* 1991; **30(4)**: 417-420. - **64. de Leon J, Verghese C, Stanilla JK, Lawrence T, Simpson GM.** Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology.* 1995; **12(2)**: 33-138. - **65. Bak M, Fransen A, Jansen J, van Os J, Drukker M.** Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; **9(4)**: e94112. - **66. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S.** Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992; **326(20)**: 1316-1322. - **67. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B,**

Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993; **36(8)**: 741-744. - **68. Smith GP, Gibbs J.** Brain-gut peptides and the control of food intake. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1981; **28**: 389-395. - **69. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al.** A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996; **379(6560)**: 69-72. - **70. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, et al.** Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*. 2006; **73(2-3)**: 142-150. - **71. McKay NJ, Galante DL, Daniels D.** Endogenous glucagon-like peptide-1 reduces drinking behavior and is differentially engaged by water and food intakes in rats. *J Neurosci*. 2014; **34(49)**: 16417-16423. - **72. McKay NJ, Daniels D.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist administration suppresses both water and saline intake in rats. *J Neuroendocrinol*. 2013; **25(10)**: 929-938. - **73. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al.** Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol*. 1996; **271(4 Pt 2)**: R848-856. - **74. Winzeler B, Sailer CO, Coynel D, et al.** A randomized controlled trial of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide in primary polydipsia. *J Clin Invest*. 20.

QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)