

I Revues générales

Comment distinguer un syndrome polyuro-polydipsique pathologique d'une simple potomanie ?

RÉSUMÉ : Le syndrome polyuro-polydipsique nécessite un interrogatoire précis et un bilan biologique simple qui permettent souvent de distinguer un diabète insipide avec un défaut de l'axe osmorécepteur/hypothalamus/ADH/tube collecteur, un diabète sucré ou une potomanie. En cas de diabète insipide ou sucré, les réveils nocturnes pour boire sont fréquents et la quantité d'eau ingérée importante, parfois plusieurs litres. En cas de potomanie, ces réveils sont exceptionnels et la quantité des boissons la nuit est faible ou absente. Très souvent, des doutes persistent et le seul moyen de faire un diagnostic fiable est de procéder à un véritable test de restriction hydrique en milieu hospitalier.

Parmi les diabètes insipides, on distingue la forme centrale (défaut de production d'ADH) de la forme rénale (défaut de récepteur d'ADH, d'aquaporine-2 ou une dysplasie rénale avec une dysfonction de la partie distale des tubules). Une échographie rénale est essentielle pour diagnostiquer une pathologie du tissu rénal comme l'hypoplasie dysplasie rénale ou la néphronophtise.

En cas de suspicion de diabète insipide, les troubles de concentration urinaire peuvent être dangereux et nécessitent principalement un accès libre à l'eau en dehors du traitement spécifique. Le diabète insipide rénal peut nécessiter un apport en eau par gastrostomie pendant la nuit, surtout pendant la petite enfance.



J.-D. DELBET, T. ULINSKI

Service de Néphrologie et de Dialyse pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, PARIS.
Inflammation Immunopathology Biotherapy Department, Université Pierre et Marie Curie, PARIS.

Le syndrome polyuro-polydipsique (SPP) est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. Il s'agit du mode de présentation classique du diabète insipide (DI). Le diabète insipide est l'incapacité de l'organisme à concentrer les urines, entraînant une polyurie et une polydipsie compensatrice.

Le SPP nécessite un interrogatoire précis, un examen clinique rigoureux et un bilan paraclinique de débrouillage systématique car même si le DI est une pathologie rare avec une incidence d'1 cas sur 25 000 [1], sa potentielle gravité impose soit son diagnostic certain soit son élimination formelle.

En effet, si le mécanisme de la soif est altéré ou que l'accès à l'eau est limité,

la polyurie peut se révéler dangereuse et provoquer hypernatrémie et déshydratation.

L'objectif de l'approche diagnostique est donc de différencier une polydipsie secondaire, c'est-à-dire adaptée à la polyurie dont les causes et le retentissement sont potentiellement graves pour l'enfant ; d'une polydipsie primaire ou potomanie responsable de la polyurie.

Rappels physiologiques

1. Concept de l'osmolalité

La balance hydrique de l'organisme est physiologiquement à l'équilibre. La soif et l'élimination rénale d'eau libre sont les 2 processus employés par notre

corps pour maintenir son homéostasie hydrique. Une osmolalité plasmatique constante constitue son principal objectif.

L'osmolalité plasmatique est la concentration de particules osmotiques (osmoles) contenues dans un litre de plasma (mOsm/L). Les particules osmotiques du plasma sont toutes celles osmotiquement actives c'est-à-dire ne pouvant pas traverser la membrane cellulaire : il s'agit essentiellement du sodium, qui contrairement à l'eau, diffuse librement à travers les membranes cellulaires par des canaux à eau. C'est la différence d'osmolarité entre deux milieux, ici de part et d'autre de la membrane cellulaire, qui va définir un gradient osmotique. L'eau va suivre ce gradient osmotique pour aller de l'endroit le "moins concentré" vers le "plus concentré".

En situation non pathologique, elle est de 290 ± 5 mosmol/kg d' H_2O . Son principal déterminant est la natrémie, l'osmolalité plasmatique étant estimée par la formule : $(2 \times Na) + \text{glucose} + \text{urée}$.

Une osmolalité plasmatique trop élevée provoque une sortie d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire et donc une déshydratation intracellulaire. Une baisse de l'osmolalité va provoquer le mouvement inverse et une hyperhydratation intracellulaire [2].

2. Rôle de l'ADH

Pour ajuster cette balance avec précision, notre organisme dispose d'un messager : l'hormone antidiurétique (ADH), également appelée AVP (arginine-vasopressine), et d'un organe effecteur : le rein.

La fonction de l'ADH consiste à augmenter la perméabilité à l'eau des cellules épithéliales des tubes collecteurs rénaux, elle permet ainsi de réabsorber l'eau libre de l'urine vers le compartiment sanguin faisant ainsi augmenter l'osmolalité urinaire et diminuer l'osmolalité sanguine.

L'ADH est produite dans l'hypothalamus et sécrétée dans l'organisme par la posthypophyse. Le principal stimulus pour la sécrétion d'ADH est l'augmentation de l'osmolalité. Celle-ci est détectée par les osmorécepteurs. Les osmorécepteurs sont des récepteurs situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus qui détecte les variations de l'osmolalité plasmatique et transmet l'information à l'hypothalamus [3]. Lorsque l'osmolalité plasmatique augmente, l'excitation des osmorécepteurs provoque la sécrétion d'ADH au niveau posthypophysaire. À noter, qu'une baisse importante de la volémie (entre 10 et 15 %), détectée cette fois-ci par les barorécepteurs, stimule également la sécrétion d'ADH [4].

Une fois produite par le système nerveux central, l'ADH, dissociée de sa protéine de transport, se fixe sur son récepteur V2 de la membrane basolatérale des cellules principales rénales du tube collecteur distal [5]. L'activation de ce récepteur va permettre l'insertion dans la membrane apicale des canaux à eau (aquaporine 2) et ainsi l'augmentation de la perméabilité tubulaire à l'eau [6].

Bien qu'il existe des variations interindividuelles, l'ADH est habituellement détectable pour une concentration de sodium au-dessus de 135 mmol/L, et augmente linéairement avec l'augmentation de la natrémie [7]. Quand la natrémie s'élève au-dessus de 145 mmol/L, le taux d'ADH est normalement suffisamment élevé pour concentrer les urines au maximum.

3. Gradient cortico-médullaire

Cependant, cette ouverture des canaux à eau n'est pas suffisante pour concentrer l'urine. Le passage effectif de l'eau n'est possible que si elle est "attirée" vers un milieu contenant plus d'osmoles que l'urine : l'interstitium de la médulla rénale. Celui-ci doit donc être riche en osmoles et relativement pauvre en eau.

Cet enrichissement en osmole est le rôle de la branche ascendante de l'anse

de Henlé, seule à être munie de canaux perméables au sodium mais imperméables à l'eau. Il se crée de cette manière une forte concentration osmotique au sein de l'interstitium médullaire rénal. Ainsi, quand l'urine va s'écouler à travers la médulla rénale au niveau des tubules collecteurs munis de canaux à eau (aquaporine 2), elle va se concentrer en s'équilibrant osmotiquement avec l'interstitium.

Ce mécanisme est déterminant pour l'homéostasie hydrique de notre organisme. En effet, le sang filtré par le glomérule, quittant le tube proximal est iso-osmotique au plasma. Les apports hydriques et osmolaires étant très variables, l'élimination d'une urine iso-osmotique est rarement adéquate. La réabsorption de NaCl sans eau dans la portion médullaire ascendante large de l'anse de Henlé induit une hyperosmolarité dans l'interstitium médullaire et l'ADH permet la modification finale de la concentration des urines dans le tube collecteur [8].

Ainsi, un DI centrale c'est-à-dire une insuffisance de sécrétion de l'ADH par l'antéhypophyse, un DI néphrogénique c'est-à-dire une anomalie de fonctionnement des récepteurs V2, des aquaporines 2, ou avec une définition élargie toutes atteintes tubulaires rénales empêchant la formation du gradient cortico-médullaire va entraîner une polyurie hypotonique. Le seul moyen de l'organisme pour prévenir l'hyperosmolalité et la déshydratation est d'augmenter les apports hydriques en stimulant la soif, établissant le SPP.

4. Polyurie osmotique

Un autre mécanisme entraînant un SPP est la polyurie osmotique. L'interstitium médullaire a une concentration maximale de 1 200 mosmol/L, ainsi la concentration urinaire maximale est aussi de 1 200 mosmol/L. Donc si la charge osmotique à éliminer par notre rein augmente considérablement, par exemple à 3 600 mosmol/jour, nous

I Revues générales

devrons produire $3600/1200 = 3$ litres d'urines par jour, nous sommes à nouveau dans une situation de SPP mais cette fois-ci avec des urines concentrées.

Conduite à tenir devant un syndrome polyuro-polydipsique

Il convient en premier lieu de confirmer le SPP. La polyurie est définie par une diurèse supérieure à 2 litres/m²/jour soit 150 mL/kg/jour chez le nouveau-né, 100 à 110 mL/kg/jour chez enfant de moins de 2 ans et 40 à 50 mL/kg/jour chez l'enfant de plus de 2 ans.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire permet tout d'abord d'éliminer une pollakiurie, qui correspond à une augmentation de la fréquence des mictions avec un volume urinaire normal.

Il doit faire préciser l'âge d'apparition et le caractère brutal ou progressif. La soif nocturne et une perte de poids sont en faveur d'une cause organique. La nycturie est fréquente et invalidante (énurésie chez l'enfant).

Certains antécédents médicaux peuvent orienter le diagnostic étiologique : antécédents de chirurgie ou traumatisme crânien, trouble psychologique.

2. Examen clinique

L'examen clinique doit rechercher des signes de déshydratation intracellulaire (troubles neurologiques, soif intense, sécheresse des muqueuses) ou extracellulaire (pli cutané, hypotension orthostatique, tachycardie), insister sur l'examen neurologique à la recherche de signe faisant évoquer un DIC secondaire comme l'altération du champ visuel ou des céphalées et évaluer la croissance staturo-pondérale.

Le tableau clinique correspondant aux diabètes insipides congénitaux (qu'il

soit central ou périphérique) est particulier. Le diagnostic est porté chez des enfants présentant des épisodes de déshydratation et d'hyperthermie à répétition dès les premières semaines de vie. Lorsque le diagnostic n'est pas fait rapidement, un retard mental et physique peut s'observer, secondaire à l'hypoperfusion artérielle cérébrale et des autres organes qui s'associe aux épisodes de déshydratation sévères non traités.

3. Bilan paraclinique

Le bilan biologique comprend la mesure de l'osmolalité sanguine, l'estimation de la fonction rénale avec urée sanguine et créatininémie, un ionogramme sanguin avec la mesure de la glycémie, de la natrémie, de la kaliémie et de la calcémie.

Un bilan urinaire est associé avec la mesure de l'osmolalité urinaire et recherche de glycosurie. Ce premier bilan permet de s'assurer de l'absence d'hyperglycémie, responsable de polyurie osmotique ou de troubles ioniques comme une hypercalcémie ou une hypokaliémie pouvant être à l'origine d'un DI néphrogénique.

Si le contexte est évocateur, une échographie rénale peut également être prescrite à la recherche d'altération du parenchyme rénale. Dans les situations de diabète insipide chronique, on peut également observer une augmentation du volume de la vessie et une dilatation des voies urinaires.

Une osmolalité sanguine > 300 mosmol/kg associée à une osmolalité urinaire < 300 mosmol/kg est fortement évocatrice d'un DI. A l'inverse, une osmolalité urinaire > 600 mosmol/kg est incompatible avec un diagnostic de DI.

Néanmoins, les patients, y compris les nourrissons, parviennent à compenser leur polyurie par augmentation de leurs apports liquidiens et ainsi maintenir un état euvolémiq, l'hypernatrémie ne se

développe qu'en cas de non accès à l'eau (hypodipsie). La natrémie a tendance à être dans les limites supérieure de la normale, à l'inverse des cas de polydipsie primaire où la natrémie est typiquement dans des normes inférieures. Une hyponatrémie dysosmogène manifeste (intoxication à l'eau) est extrêmement rare car la capacité rénale d'éliminer l'eau libre peut atteindre 20 litres par jour dans une telle situation.

L'épreuve diagnostique permettant de trancher est le test de restriction hydrique.

Le test de restriction hydrique

Il doit se faire en milieu hospitalier sous surveillance. Il étudie le pouvoir de concentration des urines après un arrêt total des liquides. Le test sera interrompu en cas de mauvaise tolérance hémodynamique, perte de poids > 5 %, hypernatrémie > 150 mmol/L ou en cas de normalisation ou stabilisation de l'osmoU à 2 heures d'intervalle. Si l'osmoU se normalise (> 750 mOsm/L), il s'agit d'une polydipsie primaire. Si l'osmoU reste inférieure à 300 mOsm/L, il s'agit d'un diabète insipide. Dans ce cas, on réalise une injection d'analogue de l'ADH : le desmopressine pour différencier le diabète insipide central (augmentation de l'osmoU) et le diabète insipide néphrogénique (pas d'augmentation de l'osmoU). L'interprétation du test est souvent difficile, car on peut observer une augmentation modérée de l'osmoU (entre 300 et 750 mOsm/L) en cas de polydipsie primaire ou de diabète insipide incomplet. On pourra alors s'aider par un dosage de l'ADH plasmatique.

Étiologies

1. Polydipsie primaire ou potomanie ou polydipsie psychologique

Il s'agit d'un apport liquidien excessif sans pathologie décelable dans la

région hypothalamo-hypophysaire, responsable d'une polyurie. Cette polydipsie est secondaire à un trouble du comportement chez le petit enfant ou d'une mauvaise habitude prise par l'enfant ou ses parents (utilisation d'un biberon d'eau comme 'doudou'...). L'examen clinique est normal. Lors du test de restriction hydrique, la diurèse diminue avec une concentration progressive des urines, sans perturbation de la natrémie et avec une bonne tolérance clinique. Cependant, il existe une certaine résistance à l'ADH (dans les premières heures) en cas de potomanie chronique et la réponse au test de restriction ne peut être que partielle. En effet, la polydipsie diminue l'osmolalité plasmatique et la natrémie ce qui diminue la sécrétion d'ADH [9]. Il est souvent nécessaire de répéter ce test ou de réaliser une injection de desmopressine pour différencier la potomanie du DI.

2. Diabète insipide central (DIC)

Il est secondaire à un déficit central en ADH. Il s'exprime par une polyurie hypotonique (osmoU < 300 mOsm/L). Le début est souvent brutal. Ces enfants présentent une soif impérieuse, persistante la nuit, génératrice d'angoisse lorsque l'accès à l'eau est difficile. Lors du test de restriction hydrique, la polyurie persiste, malgré l'hypernatrémie et l'osmolalité urinaire reste basse. L'injection de desmopressine (0,2-0,4 mg sc ou iv) corrige le déficit en ADH et fait chuter la diurèse, avec une augmentation de l'osmolalité urinaire. En cas de déficit complet en ADH, l'osmolalité urinaire est supérieure à 750 mOsm/L. Mais le DIC est souvent incomplet et la réponse au test est partielle (osmoU entre 300 et 750 mOsm/L). Le taux sanguin d'ADH est toujours bas.

La cause du déficit en ADH peut être génétique (mutation du gène de l'ADH) ou acquise (idiopathique, auto-immune, secondaire à des lésions hypothalamo-hypophysaire, traumatique, postopératoire, tumorale, ischémique,

POINTS FORTS

- Devant un syndrome polyuro-polydipsique, il faut avant tout penser à un diabète insipide, un diabète sucré et une potomanie.
- L'interrogatoire est l'outil diagnostique n° 1 afin de savoir s'il existe des réveils nocturnes pour boire ; la nuit est considérée comme un "test de restriction naturel". En cas de doute, un véritable test de restriction doit être fait en milieu hospitalier sous surveillance étroite.
- Parmi les diabètes insipides, on distingue la forme centrale (défaut de production d'ADH) de la forme rénale (défaut de récepteur d'ADH, d'aquaporine-2 ou une dysplasie rénale avec une dysfonction des parties distales des tubules).
- Le trouble de concentration urinaire en cas de diabète insipide peut être dangereux et nécessite principalement un accès libre à l'eau.
- En cas de potomanie, les réveils nocturnes pour boire sont très rares et la prise en charge doit intégrer un(e) psychologue ou une équipe de pédopsychiatrie.

granulomatose, infectieuse). La réalisation d'une IRM cérébrale s'impose pour rechercher une anomalie de la posthypophyse ou de la tige pituitaire. Le DIC peut être isolé ou associé à une insuffisance antéhypophysaire [10]. Le traitement du DIC repose essentiellement sur la substitution hormonale. La molécule de choix est la desmopressine qui est un analogue synthétique de l'ADH avec un effet antidiurétique puissant, mais sans activité vasopressive. Le principal risque du traitement est une hyponatrémie en cas d'inadéquation entre la prise de desmopressine et les apports hydriques [11].

3. Diabète insipide néphrogénique (DIN)

Il est caractérisé par une insensibilité rénale à l'ADH. Il s'agit d'une polyurie hypotonique (osmoU < 300 mOsm/L). Lors du test de restriction hydrique, la polyurie persiste et l'osmoU reste basse. L'injection de desmopressine est inefficace. L'ADH est haute, appropriée à l'osmoU.

On distingue les causes héréditaires des causes acquises. Les données de

biologie moléculaire ont permis de différencier les DIN héréditaires liés à des mutations dans le gène AVPR2 codant pour le récepteur V2 de l'ADH de transmission récessive liée à l'X, de ceux dus à des mutations du gène de l'aquaporine-2 de transmission autosomique récessive ou autosomique dominante [12]. Parmi les causes de DIN acquis, on retrouve des troubles ioniques comme l'hypercalcémie et l'hypokaliémie et des causes toxiques (lithium, déméclocycline, amphotéricine B, méthoxyflurane, diphénylhydantoïne, nicotine, alcool) [13].

À ce jour, le traitement du DIN reste symptomatique, le but étant d'éviter une déshydratation chronique ou des épisodes de déshydratation aiguë chez des enfants dont les apports peuvent aller jusqu'à 250 mL/kg/jour. Il faut tout d'abord limiter la charge osmotique de l'alimentation. L'utilisation de diurétiques thiazidiques (comme l'hydroxychlorothiazide) permet, par la diminution du volume extracellulaire, une diminution du débit de filtration glomérulaire ce qui entraîne une augmentation de la réabsorption

I Revues générales

proximale de sodium réduisant ainsi le flux tubulaire distal d'urine et donc la diurèse [14].

L'indométacine, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, permet la vasoconstriction de l'artériole afférente, une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc par le même mécanisme une diminution du flux tubulaire distale [15]. La mise en place et la surveillance de ces traitements sont réalisées en milieu de néphrologie pédiatrique spécialisé.

4. Absence du gradient cortico-médullaire

Nous l'avons vu, l'absence de gradient cortico-médullaire va empêcher une réabsorption d'eau suffisante pour concentrer les urines et entraîner ainsi une polyurie. Les causes sont diverses : insuffisance rénale aiguë ou chronique (néphronophytose, néphrite interstitielle, polykystose rénale), uropathie chronique et (plus rarement) les pathologies provoquant une altération de la médullaire rénale (drépanocytose, sarcoïdose, hypercalcémie, hypokaliémie, malnutrition protéique) [13].

5. Polyurie osmotique

Elle est définie par une élimination osmotique urinaire supérieure à la charge osmotique standard (> 900 mOsm/L), secondaire à une augmentation primitive des apports osmotiques. Elle est le plus souvent secondaire à un diabète sucré. Les autres causes de polyurie osmotique sont dues à des apports exogènes d'osmoles (mannitol, sel, bicarbonates...). Dans ce cas, le mécanisme de concentration des urines est fonctionnel mais la

charge à éliminer est tellement importante qu'elle entraîne une polyurie.

Conclusion

Faire la différence entre une potomanie et un DI est souvent possible par l'interrogatoire avec une absence de réveil nocturne pour boire dans la majorité des patients potomanes, la nuit étant un "test de restriction naturel". En cas de doute, l'exploration principale est le test de restriction en journée en milieu hospitalier. La prise en charge des différentes formes de DI est réservée aux services avec une expérience en néphrologie pédiatrique et/ou endocrinologie pédiatrique. La potomanie doit être prise en charge en collaboration avec un(e) psychologue clinicien (ne).

BIBLIOGRAPHIE

- DI IORGI N, NAPOLI F, ALLEGRI AEM *et al.* Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Pædiatrics*, 2012;77:69-84.
- STERN S RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*, 2015;372:55-65.
- BOURQUE CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*, 2008;9:519-531.
- Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*, 1979;236:321-332.
- BICHET D. Physiopathology of hereditary polyuric states: a molecular view of renal function. *Swiss Med Wkly*, 2012; <http://doi.emh.ch/smw.2012.13613>
- HARRIS HW, STRANGE K, ZEIDEL ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. *J Clin Invest*, 1991;88:1-8.
- BALANESCU S, KOPP P, GASKILL MB *et al.* Correlation of Plasma Copeptin and Vasopressin Concentrations in Hypo-, Iso-, and Hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:1046-1052.
- MORIN D. Pathologies du récepteur V2 de la vasopressine : diabète insipide néphrogénique congénital et syndrome d'antidiurèse inappropriée néphrogénique. *Néphrologie Thérapeutique*, 2014;10:538-546.
- DURR JA, HOGGARD JG, HUNT JM *et al.* Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J*, 1987;316:1070-1074.
- DABROWSKI E, KADAKIA R, ZIMMERMAN D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016;30:317-328.
- VANDE WALLE J, STOCKNER M, RAES A *et al.* Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf*, 2007;2:232-238.
- VARGAS-POUSSOU R, FORESTIER L, DAUTZENBERG MD *et al.* Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol JASN*, 1997;8:1855-1862.
- BOCKENHAUER D, BICHET DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576-588.
- KNORS N, MONNENS LA. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr*. 1990;117:499-502.
- KIM G-H, CHOI NW, JUNG J-Y *et al.* Treating lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008;294:702-709.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.