

**29<sup>e</sup> Journées Nationales du CNBH**  
**Paris,**  
**le jeudi 23 janvier 2020**

# **Exploration du syndrome polyuro-polydipsique**

**Dr Camille Chenevier-Gobeaux**

**Service de Diagnostic Biologique Automatisé  
(SDBA)**

**Département Médico-Universitaire BioPhyGen  
Hôpital Cochin, APHP.Centre – Université de Paris**

# Conflits d'intérêts

- Radiometer
- Tosoh
- Quidel
- Brahms Thermofisher

# Définition du SPUPD

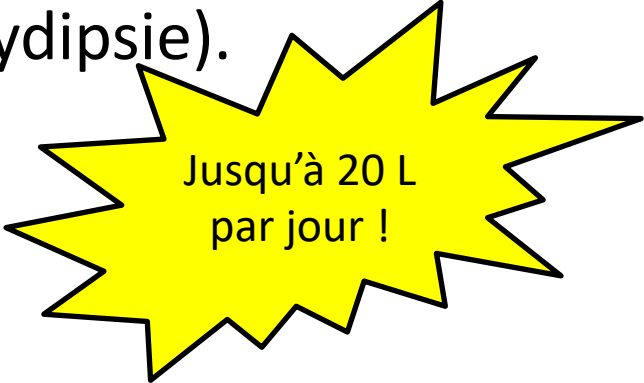
augmentation de la production d'urines

> 3 L/24h ou 30 mL/kg de poids corporel

+

excès d'apports liquidiens par voie orale,

+/- sensation de soif (polydipsie).



Jusqu'à 20 L  
par jour !

Il faut distinguer :

- les polyuries **osmotiques** (urines concentrées)
- les polyuries **aqueuses** (urines diluées, dites insipides)

# Polyurie

= la cause ou la conséquence de la polydipsie.

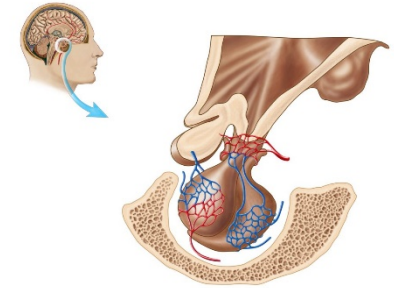
Dans tous les cas, elle résulte :

- soit d'une **augmentation primitive des apports osmotiques (urines concentrées),**
- soit d'une **diminution de la réabsorption de l'eau au niveau des tubes collecteurs (polyurie aqueuse).**
  - => attention au trouble de l'hydratation cellulaire !**
  - => complications mettant en jeu le pronostic vital.**

# Causes de la polyurie aqueuse

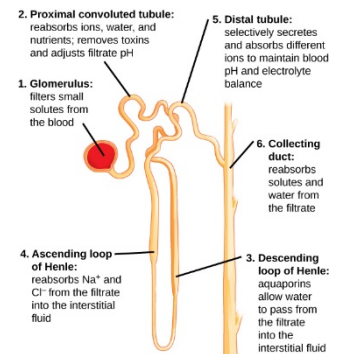
- déficit de sécrétion de la vasopressine

= diabète insipide central



- résistance rénale à l'action de la vasopressine

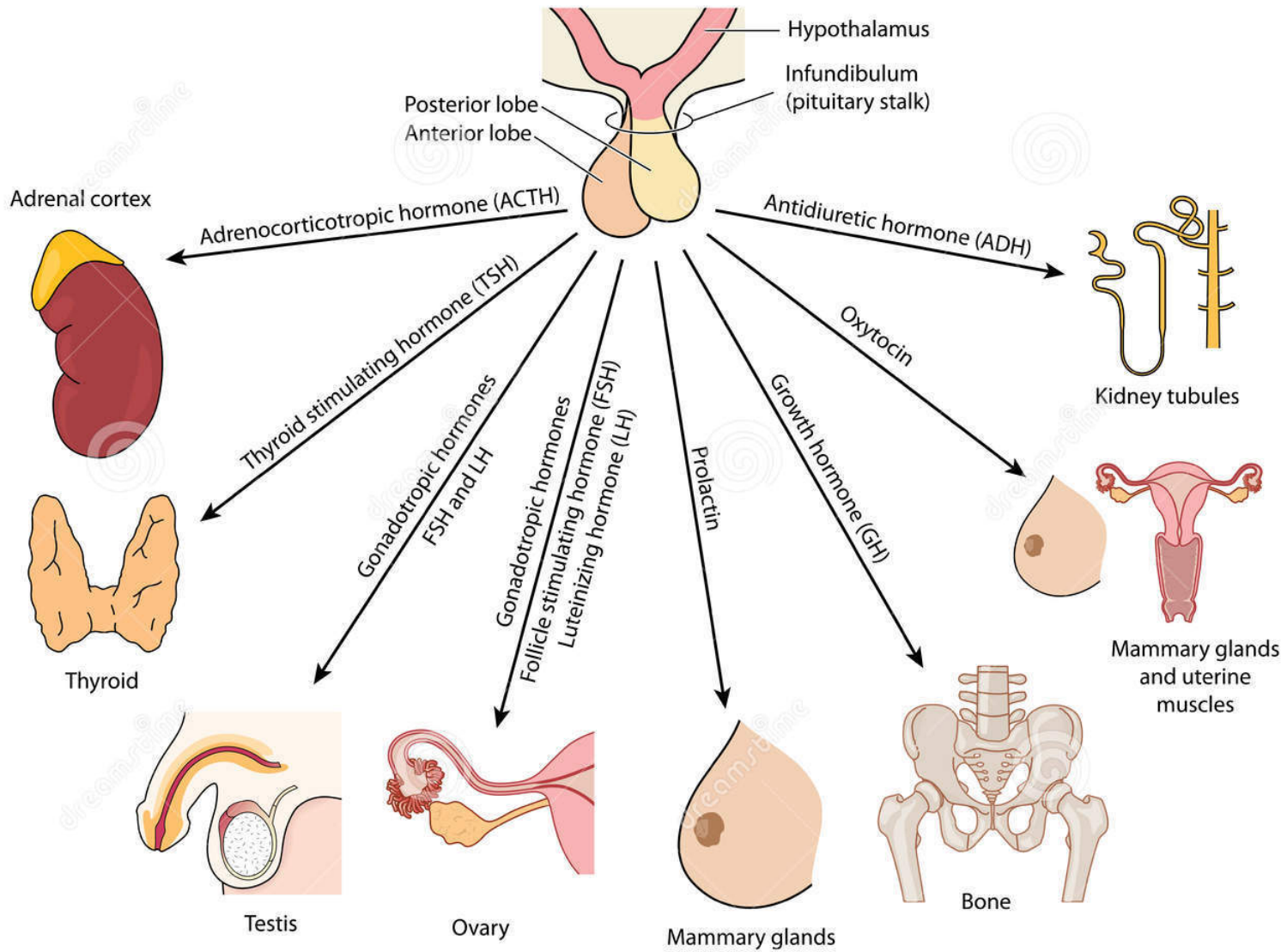
= diabète insipide néphrogénique



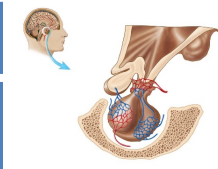
- suppression de la sécrétion de vasopressine par des apports liquidiens excessifs ou inappropriés

= polydipsie primaire





## Diabète insipide central



### Acquis :

- Chirurgie pituitaire, traumatisme crânien
- Tumeurs hypothalamiques ou de la post-hypophyse, malformations du système nerveux central
- Vasculaire (ischémique, hémorragique, thrombotique)
- Idiopathique
- Auto-immun ou inflammatoire

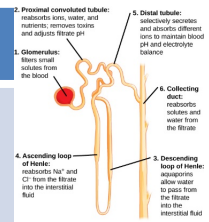
### Congénital :

- Mutation du gène précurseur de la vasopressine
- Syndrome de Wolfram

### Gestationnel :

- Exacerbation d'un diabète insipide néphrogénique ou central
- Augmentation de la dégradation de la vasopressine par la vasopressinase placentaire.

## Diabète insipide néphrogénique



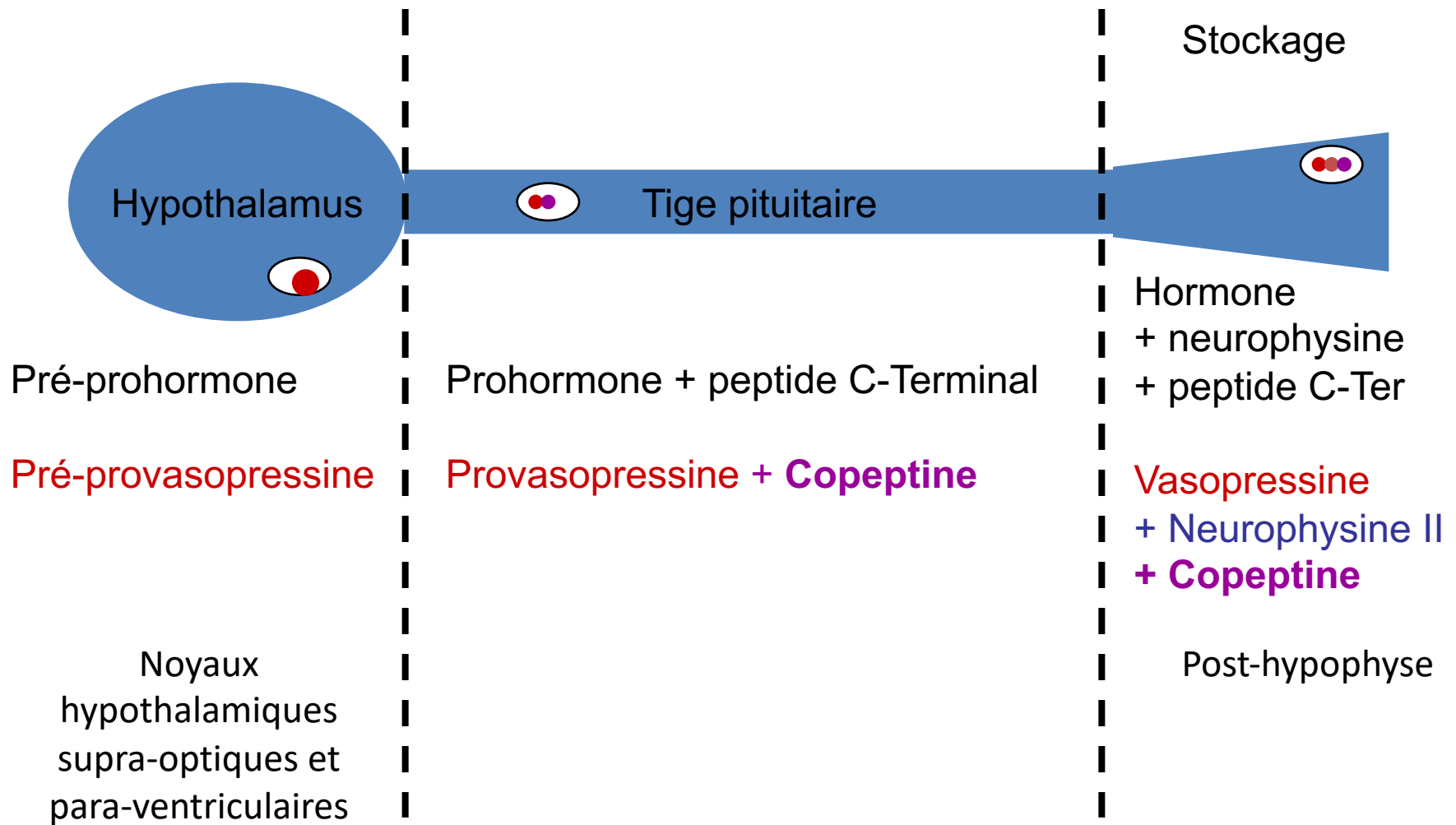
### Acquis :

- Induit par des médicaments : lithium, amphotéricine B, déméclocycline, dexaméthasone, dopamine, ifosfamide, ofloxacine, cisplatine...
- Dysfonctionnement rénal : IRA\*, IRC\*\*, sarcoïdose, amyloïdose, néphropathie obstructive
- Hypercalcémie et hypokaliémie

### Congénital :

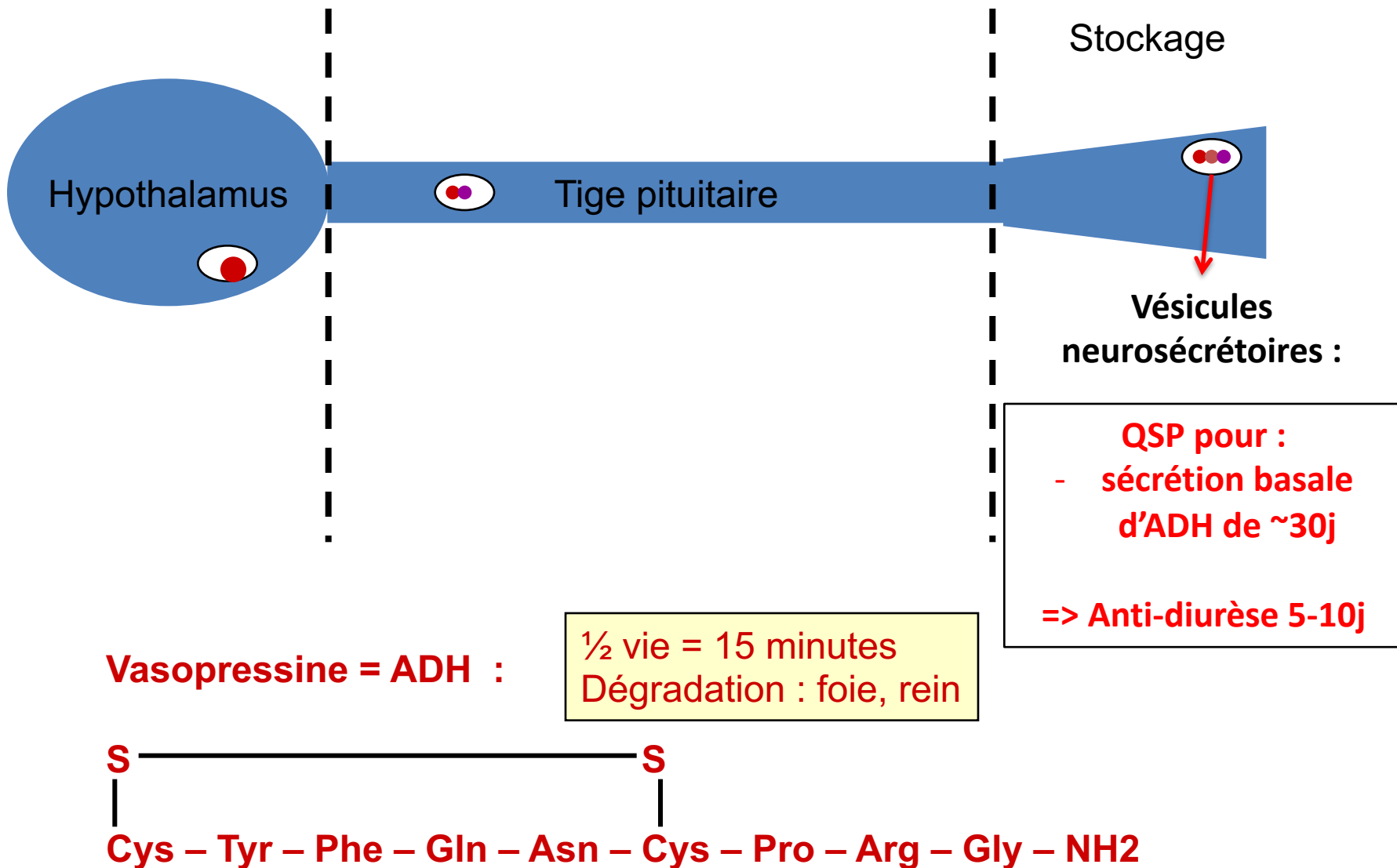
- Mutation du gène du récepteur 2 de la vasopressine (lié à l'X)
- Mutation du gène de l'aquaporine 2 (autosomal récessif)

# Neuro-hormones hypothalamiques





# Neuro-hormones hypothalamiques

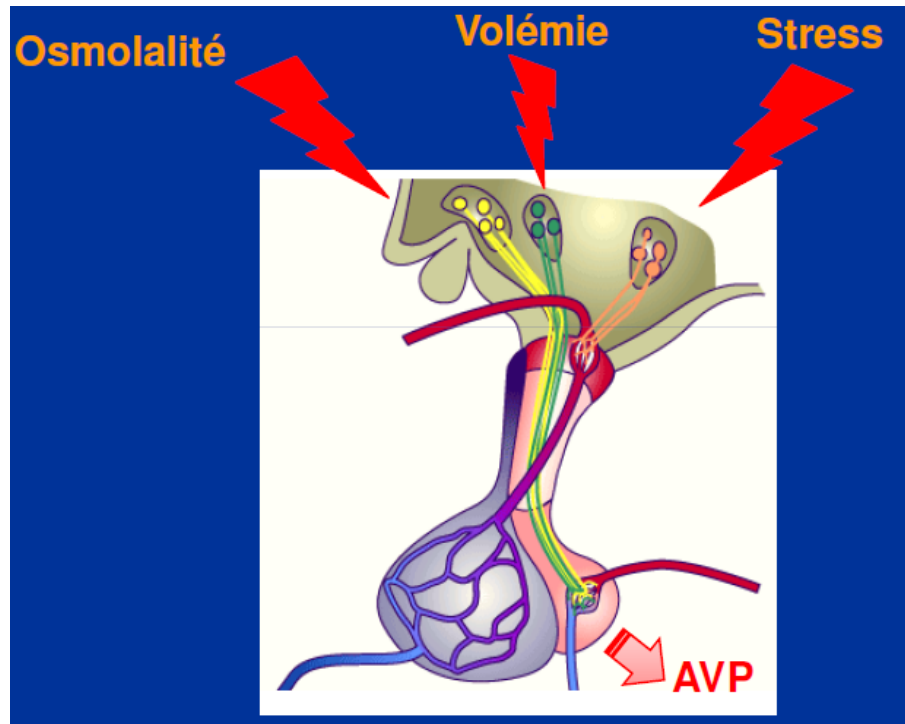


# Stimuli de la sécrétion d'ADH

- Osmolalité plasm.  $>285 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$
- Hypovolémie si  $>10\%$  de perte de volume

Mais aussi :

- Nausées,
- Douleurs
- Opiacés
- Stress.



Stimulation via :

- Osmorécepteurs
- Barorécepteurs carotidiens et aortiques
- Volorécepteurs de l'oreillette G

# Hormone-anti-diurétique : mécanisme d'action

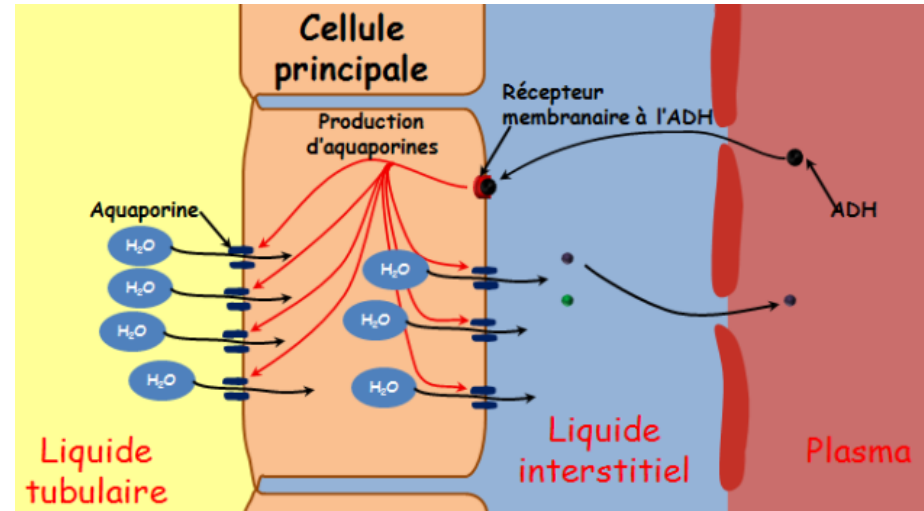
Récepteurs :	Principal effet	Localisation	2 <sup>nd</sup> messenger IC
V1	vasoconstriction artériol. rénale + systémique	C. musc. lisses	G-protein-induced inositol triphosphate + diacylglycerol
V2	effet antidiurétique rénal Action rénale Effet dypsogène	tubes collecteurs	AMPc

=> régulation de l'homéostasie hydrique

# Liaison ADH au récepteur V2:

ADH - **V2** (mbn basolatérale, cell. épithéliales tube collecteur)

- ⇒ Signal intracellulaire (adénylate cyclase -> AMPc -> Activation prot Kinase)
- ⇒ Exocytose des **aquaporines 2** (mbn apicale)
- ⇒ Réabsorption H<sub>2</sub>O au niveau du tubules collecteur
- ⇒ H<sub>2</sub>O rejoint l'espace interstitiel via les **aquaporines 3 et 4** (exprimées de façon constitutionnelle et indépendante)



AVP retarde ainsi les capacités d'excrétion de l'eau libre

⇒ Diminution du flux urinaire, augmentation tonicité urinaire, augmentation nette de la réabsorption de l'eau

# Pourquoi doser la copeptine plutôt que la vasopressine ?

- Le dosage de la vasopressine est difficile :
  - faible demi-vie (environ 20 minutes)
  - forte liaison de cette hormone aux plaquettes sanguines (90 % de l'ADH de la circulation sanguine est lié aux plaquettes). Ainsi l'élimination incomplète des plaquettes des échantillons plasmatiques ou une conservation prolongée des prélèvements non centrifugés peut conduire à des résultats faussement élevés d'ADH.
  - la taille de la vasopressine rend son dosage impossible par des techniques immunologiques donc inadapté à la pratique d'un laboratoire d'urgences et fonctionnant 24h/24
- Le dosage de la **copeptine** est facilité :
  - **Stabilité** de la copeptine est plus grande
  - **Immunodosage** automatisé et disponible 24h/24

RHIN 2019 :  
K186  
BHN 150  
40,50 €

Volume de l'échantillon.....	50 µL
Durée d'incubation.....	14 min
Résultats donnés en.....	pmol/L
Facteur de conversion.....	non applicable
Domaine de mesure directe.....	0,9...500 pmol/L
Domaine de mesure avec dilution automatique.....	0,9...2 000 pmol/L
Type d'échantillon.....	sérum, plasma (EDTA, hépariné)
Stabilité du kit chargé.....	15 jours
Calibrateur.....	1 point
Stabilité de l'étalonnage.....	7 jours
Méthode de dosage.....	sandwich



VU :  
 1,15 et 16,40 pmol/L (2,5<sup>e</sup> - 97,5<sup>e</sup> perc.)  
 médiane 3,7 pmol/L

**Stabilité de l'échantillon :**  
 24h à 2-8°C



### Plages normales correspondant à l'osmolalité sérique :

Dans une cohorte de 72 sujets sains ayant fait l'objet d'une stimulation CT-proAVP par le biais d'une privation hydrique ou d'une perfusion de solution saline hypo- et hypertonique, les valeurs de CT-proAVP suivantes ont été observées.<sup>[4][9]</sup>

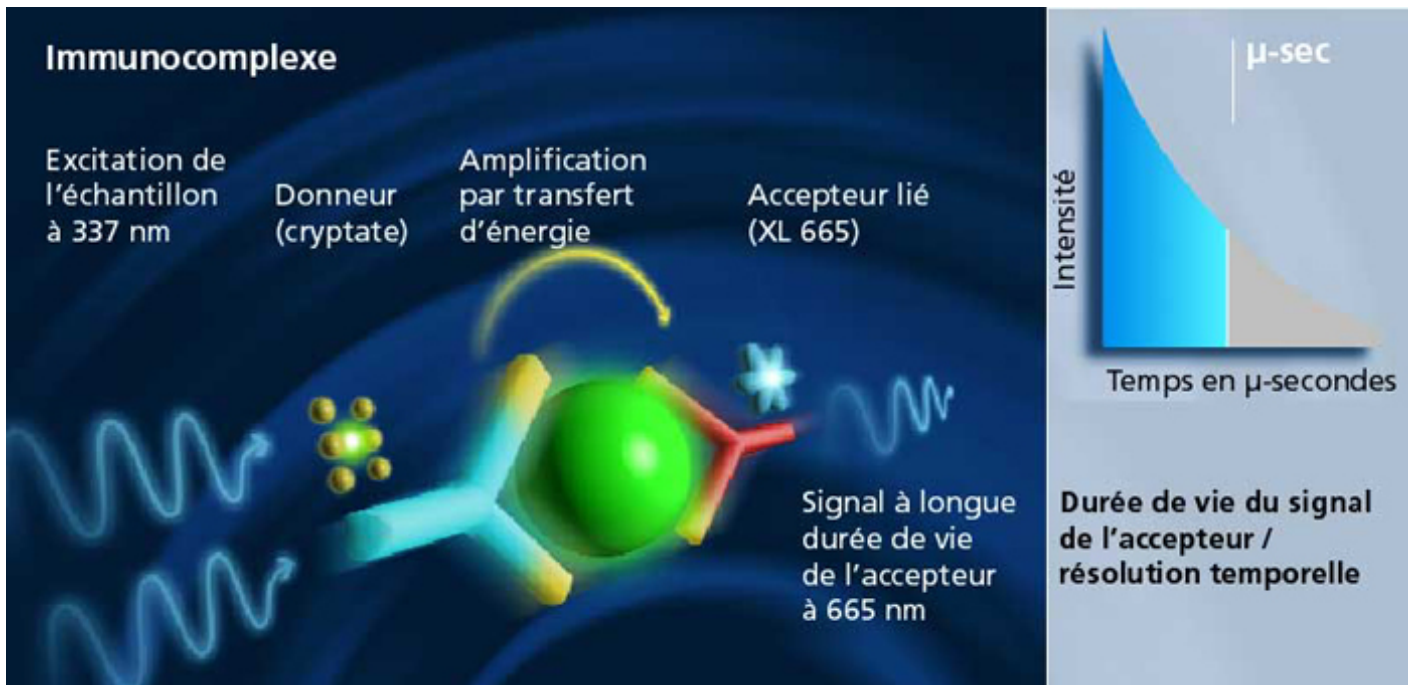
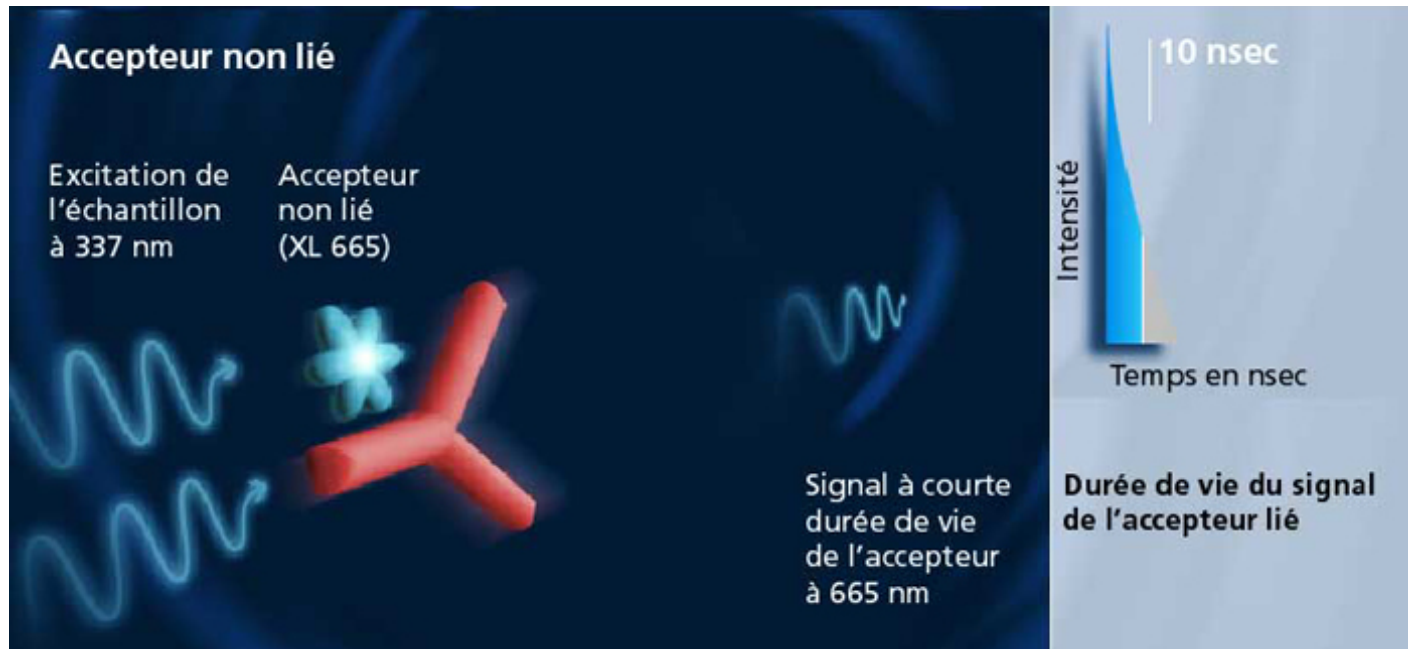
Valeurs de CT-proAVP selon l'osmolalité plasmatique normale :

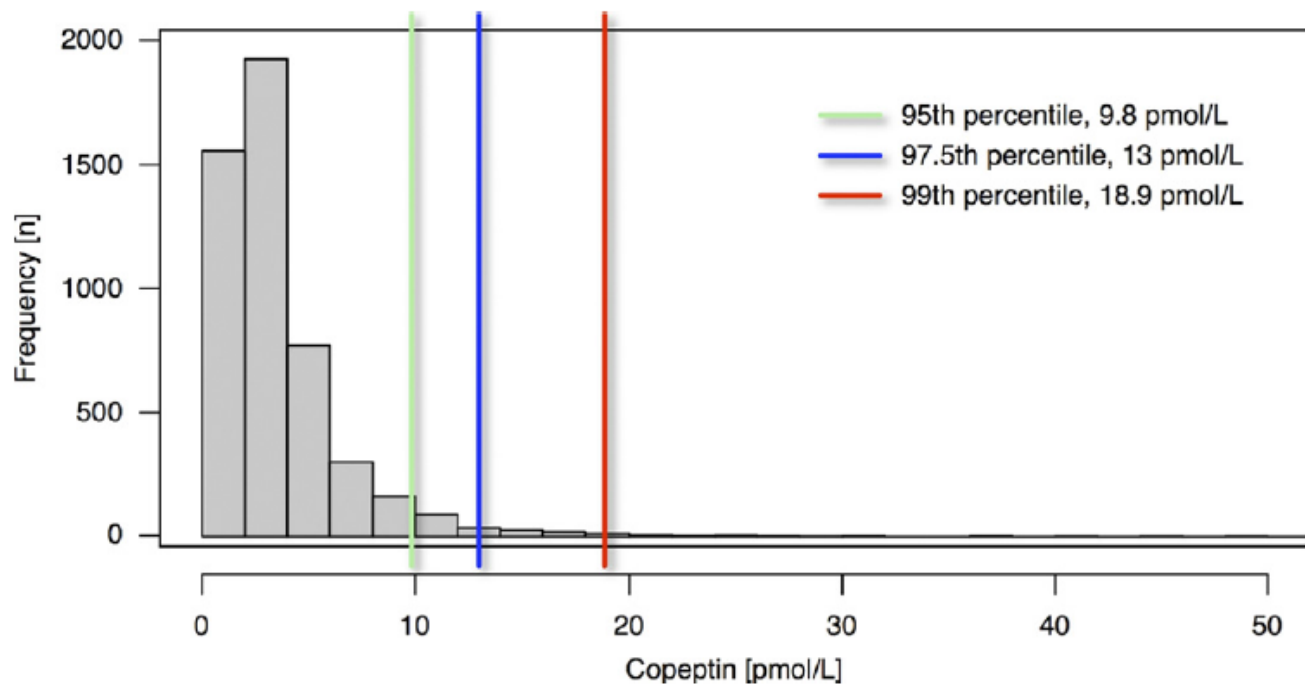
Osmolalité [ mosmol/kg]	CT-proAVP [ pmol/L] <sup>1</sup>
270-280	0,81-11,6
281-285	1,0-13,7
286-290	1,5-15,3
291-295	2,3-24,5
296-300	2,4-28,2

# Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE)

La technologie TRACE repose sur un **transfert d'énergie** non radiatif entre un donneur et une molécule acceptrice résultant d'une réaction immunitaire isolée.

Phase homogène



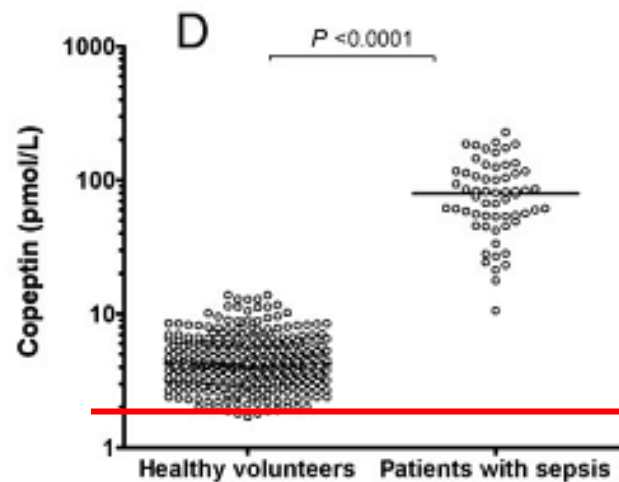
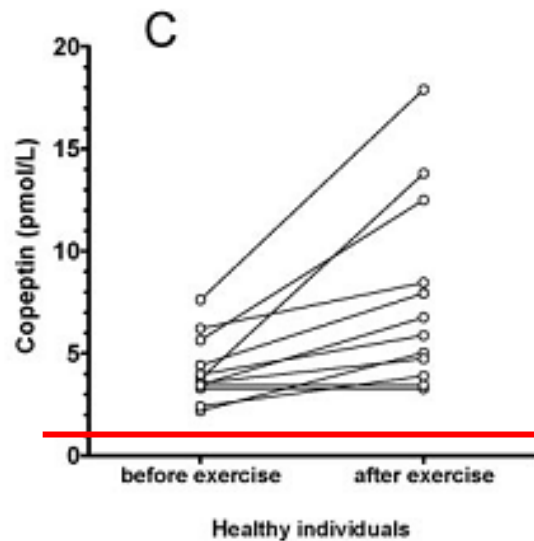
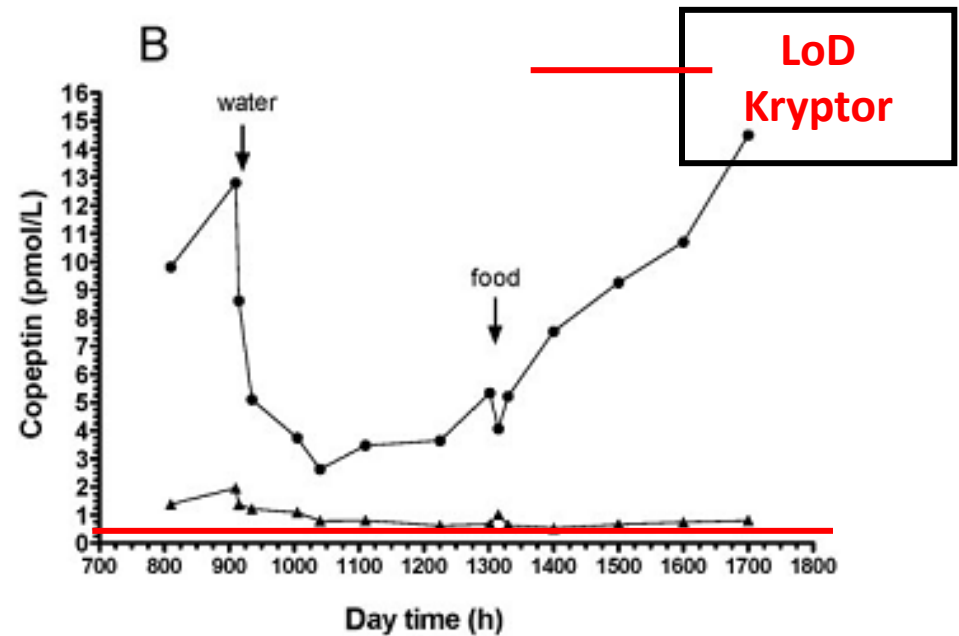
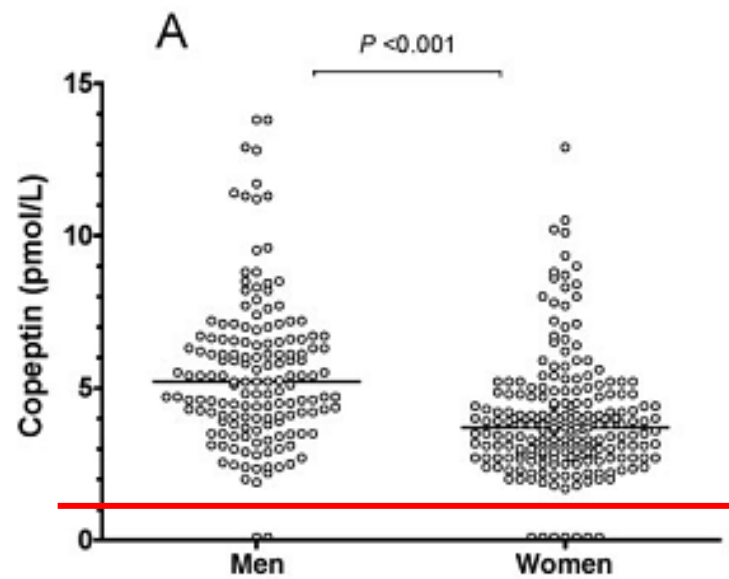


**Figure 1** Histogram of Copeptin in the General Population

Distribution of copeptin values in 5,000 representative individuals of the Gutenberg Heart Study with corresponding 95th, 97.5th, and 99th percentiles.



# Causes de variation de la copeptine



# Indications du dosage de la copeptine

- Syndrome polyuro-polydipsique :
  - Diagnostic différentiel Diabète insipide Central (complet ou partiel) / néphrogénique / polydipsie primaire

dans un contexte de test de RH ou de charge sodée !
- Exclusion NSTEMI précoce (douleur thoracique de moins de 6h) en association avec le dosage de la troponine

# Diagnostic du SPUPD

1. interrogatoire du patient +++

2. vérifier l'abondance des urines  
= affirmer la polyurie

*! ne pas la confondre avec une pollakiurie (une augmentation de la fréquence des mictions avec un volume quotidien urinaire normal)*

L'examen clinique est généralement normal, sauf si le syndrome polyuro-polydipsique est décompensé et alors responsable d'un trouble de l'hydratation.

Une augmentation du volume de la vessie et une dilatation des voies urinaires peuvent être observées en cas de polyurie chronique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale apporte des arguments en faveur d'un diabète insipide central lorsqu'elle révèle des anomalies au niveau de l'hypothalamus ou de la post-hypophyse

# Etiologie

= capital pour proposer une thérapeutique adaptée.

1. Eliminer une cause évidente

2. **Mesure de l'osmolalité urinaire** (ou à son estimation par calcul) :

=> établir le caractère osmotique ou aqueux de la polyurie.

3. Une approche physiopathologique permet de faire la suite de la démarche diagnostique.

# 1. Éliminer une cause évidente

Ex :

- polyurie apparue dans un contexte de réanimation post-neurochirurgicale (suggère une polyurie osmotique liée à un apport excessif de solutés isotoniques ou hypertoniques (glucose, mannitol))
- syndrome polyuro-polydipsique chez un sujet présentant un syndrome maniaco-dépressif et traité par les sels de lithium :
  - évoque à la fois une possible polydipsie liée à la maladie psychiatrique,
  - un diabète insipide néphrogénique consécutif à une éventuelle toxicité tubulaire du lithium
  - une polyurie chronique, les contributions respectives dans le syndrome étant difficiles à établir dans ce cas précis

## 2. Mesure / calcul de l'osmolalité

L'osmolalité d'une solution peut être déterminée à l'aide d'un osmomètre qui mesure le nombre de particules d'un soluté, quelle que soit leur masse moléculaire ou leur charge ionique.

- osmomètre cryoscopique : principe de mesure = abaissement du point de congélation d'un soluté, en relation avec le nombre de particules contenues.

*Rappel : l'osmolalité est une mesure de la concentration d'une solution qui représente le nombre d'osmoles par kilogramme de solvant. Elle se distingue de l'osmolarité qui est la pression osmotique générée par les solutés présents dans 1 L de solution.*

*Dans une solution aqueuse telle que les urines, osmolalité et osmolarité sont équivalentes.*

Estimation par calcul :

$$P_{\text{osm}} = (\text{natrémie} + \text{kaliémie}) \times 2 + \text{urémie} + \text{glycémie}$$

$$U_{\text{osm}} = (\text{natriurie} + \text{kaliurie}) \times 2 + \text{urée urinaire} + \text{glycosurie}$$

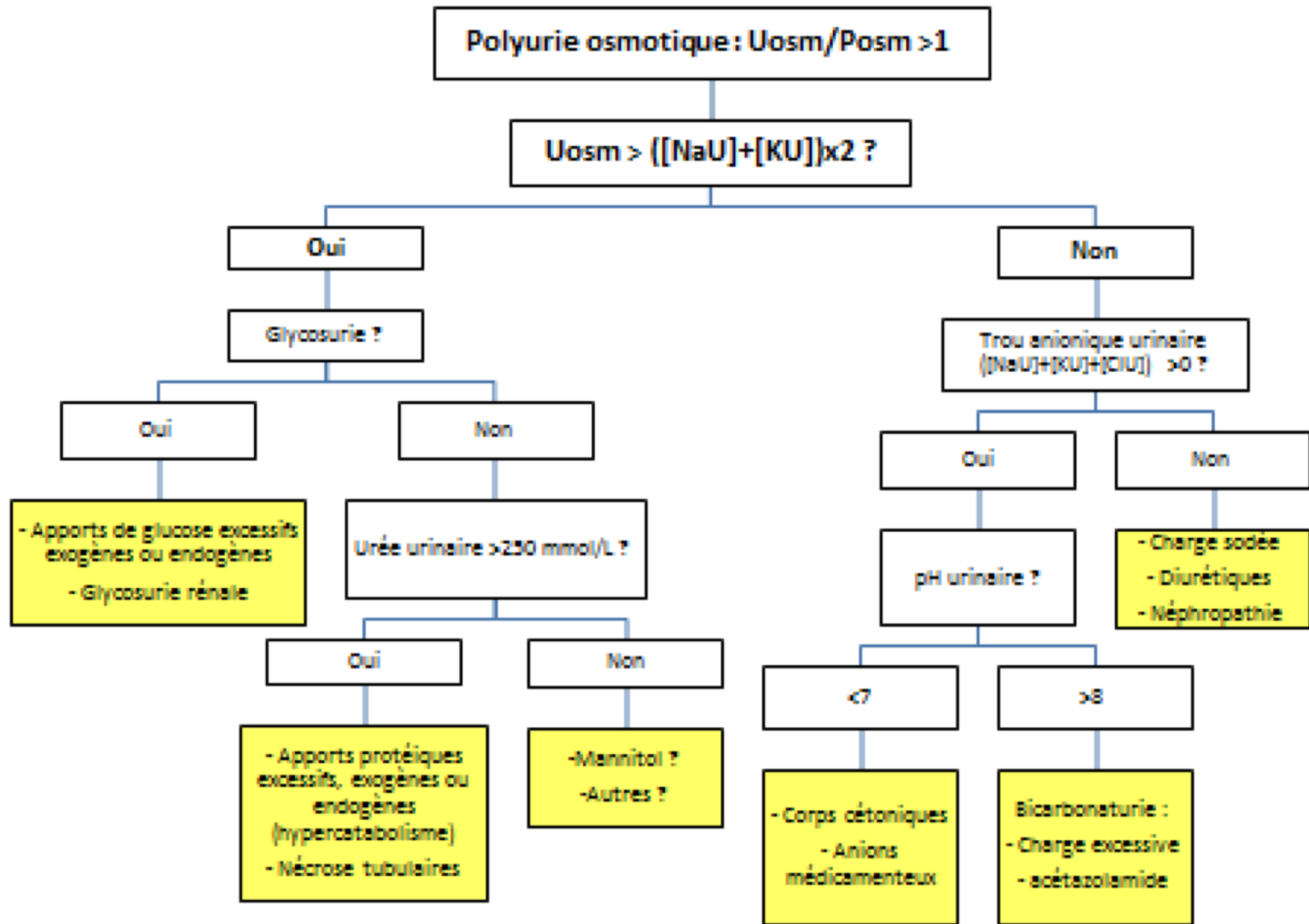
## Comparaison de l'osmolalité urinaire ( $U_{Osm}$ ) à l'osmolalité plasmatique ( $P_{Osm}$ ):

- polyurie osmotique :
  - osmolalité urinaire  $> 300$  mOsm/kg d'eau,
  - ou un rapport  $U_{Osm}/P_{Osm} > 1$ .
- polyurie aqueuse :
  - osmolalité urinaire  $< 300$  mOsm/kg d'eau,
  - ou un rapport  $U_{Osm}/P_{Osm} < 1$ .

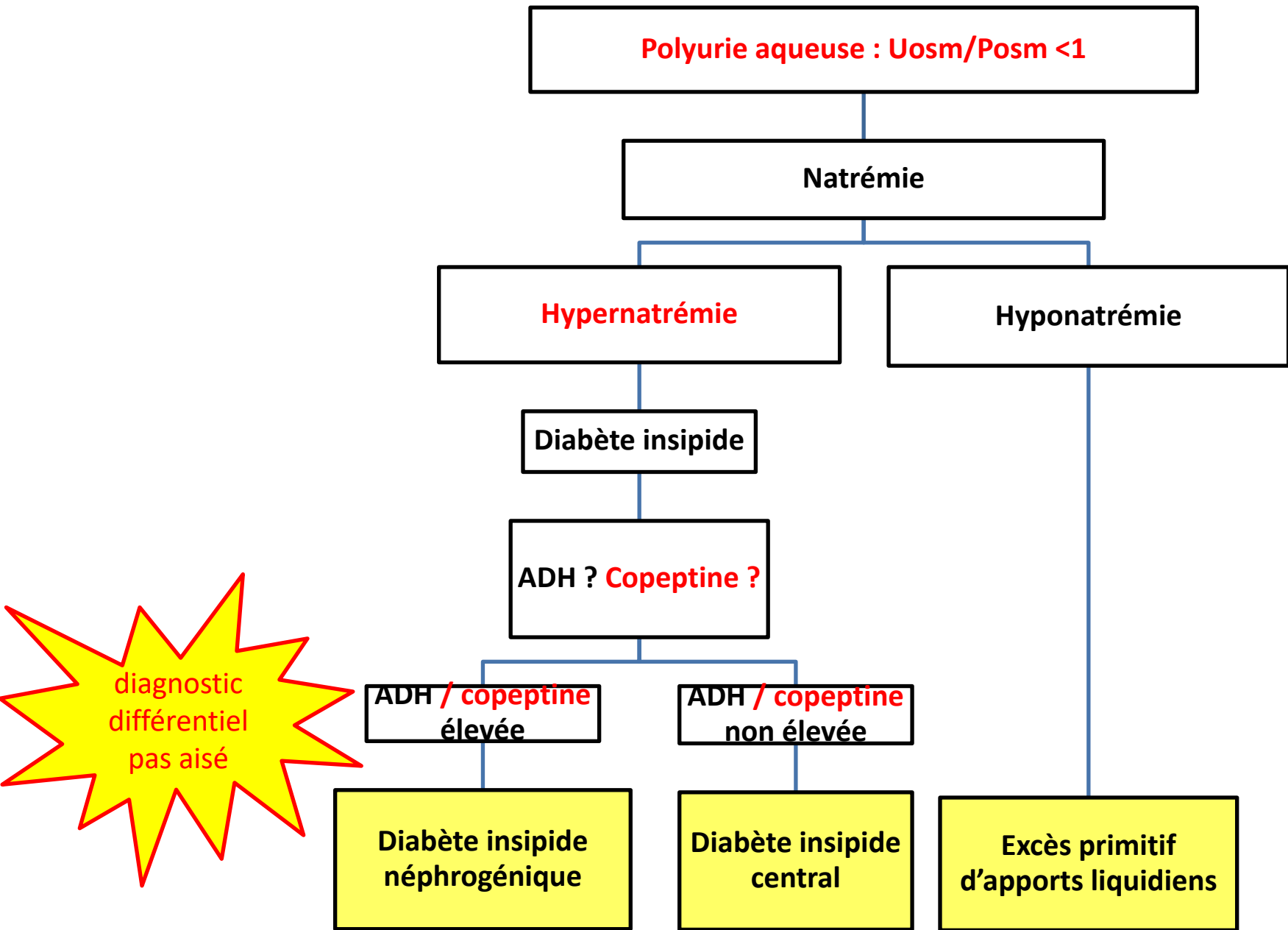
Valeurs normales de  $P_{Osm}$  sont comprises entre **275 et 295 mOsm/kg d'eau.**

Valeurs normales de  $U_{Osm}$  sont comprises entre **50 et 600 mOsm/kg d'eau.**

# 3. Approche Physiopathologique





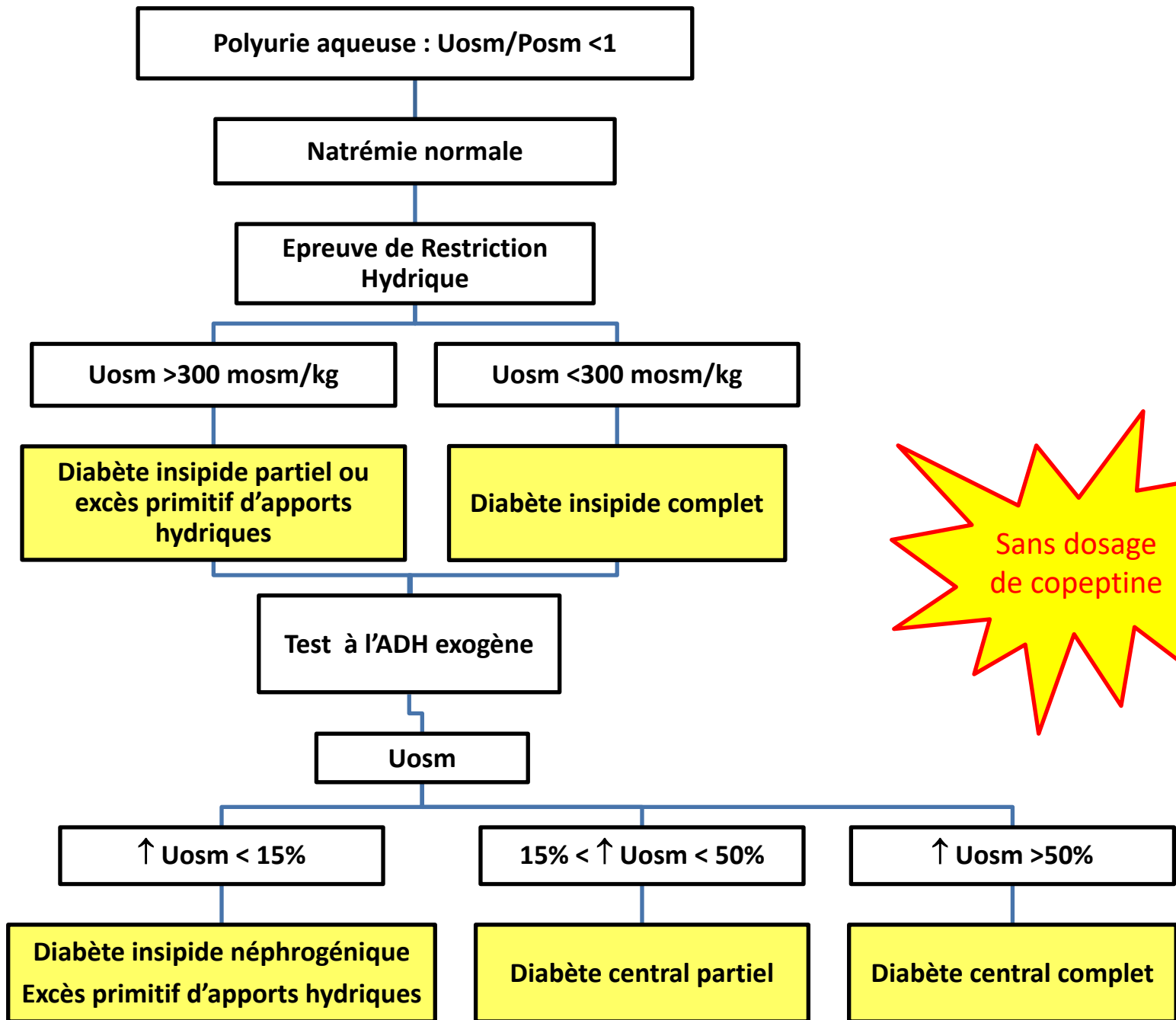


Epreuves dynamiques

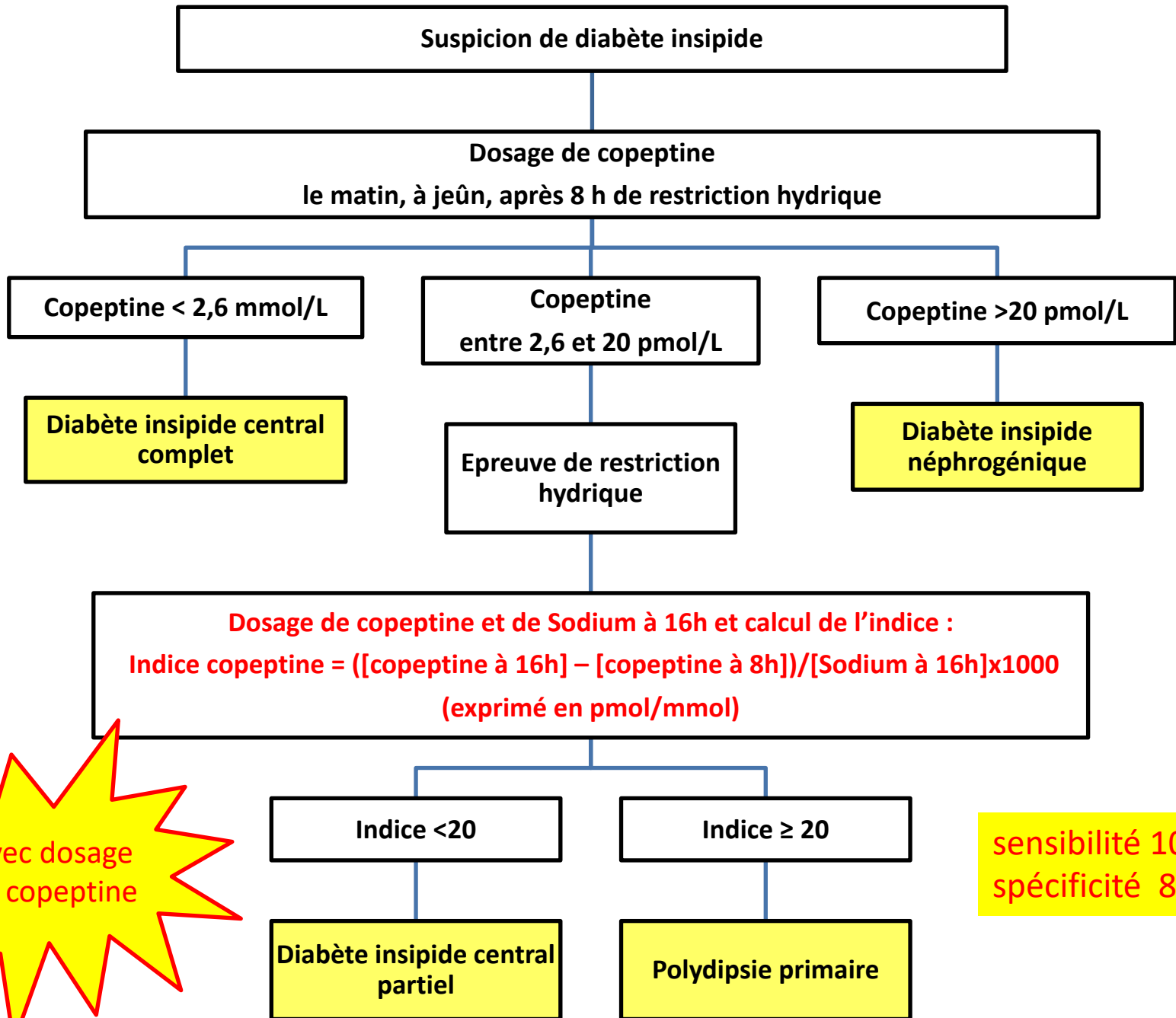
# Epreuve de restriction hydrique (RH)

Le patient est soumis à une restriction hydrique complète pendant plusieurs heures :

- **hospitalisation** du patient la veille
- suivi clinique et biologique durant plus de 8 heures :
  - mesures répétées de l'osmolalité sanguine et urinaire ainsi que de la natrémie.
  - surveillance clinique rigoureuse (mesure du poids, de la température, de la pression artérielle et du pouls) pendant toute la durée de l'épreuve.
- En cas de fièvre ou d'intolérance (perte de poids, accélération du pouls, hémococoncentration), l'épreuve est interrompue.
- Au terme de l'épreuve, si les urines ne se concentrent pas, le dDAVP est administré et l'osmolalité est quantifiée une heure plus tard.



Sans dosage de copeptine



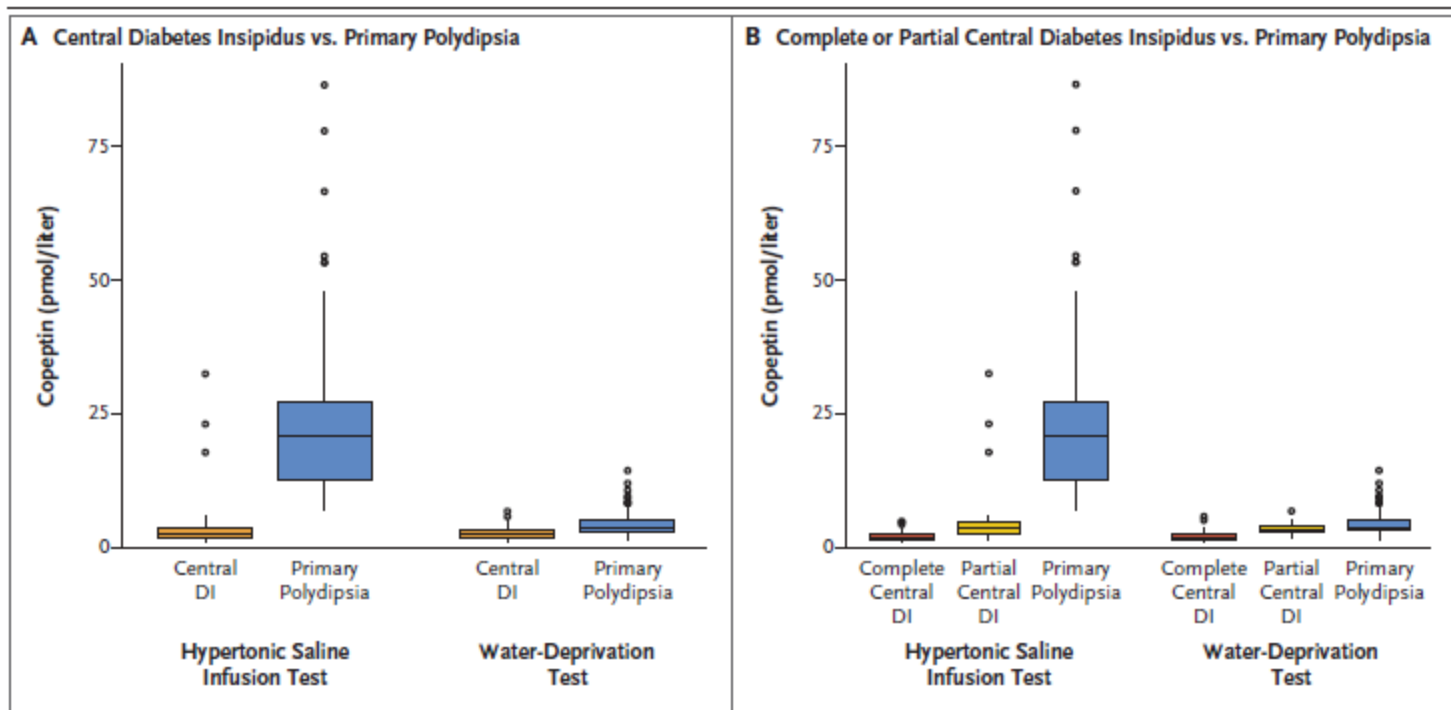
# Autre algorithme de RH

- Nigro et coll. ont proposé un protocole assez similaire et dont les performances diagnostiques sont équivalentes:
- mais **sans calcul d'indice**
- après privation hydrique :
  - diabète insipide partiel central si copeptine  $< 5$  pmol/L
  - polydipsie primaire si copeptine  $\geq 5$  pmol/L.

# Epreuve de Charge sodée

- alternative à l'épreuve de restriction hydrique
- Le patient reçoit une perfusion de chlorure de sodium hypertonique (bolus initial de 250 mL, puis 0,15 mL/kg/min de soluté salin à 3 %).
  - Natrémie toute les 30 minutes
  - Dès lors que la natrémie atteint la **valeur cible de 150 mmol/L** :
    - **Dosage de la copeptine**
    - perfusion saline est arrêtée,
    - Patient est réhydraté (30 mL/kg d'eau) *per os* durant 30 minutes
    - Puis perfusé avec 500 ml de glucose 5 % dans l'heure qui suit + contrôle de la natrémie
    - Sortie du patient.

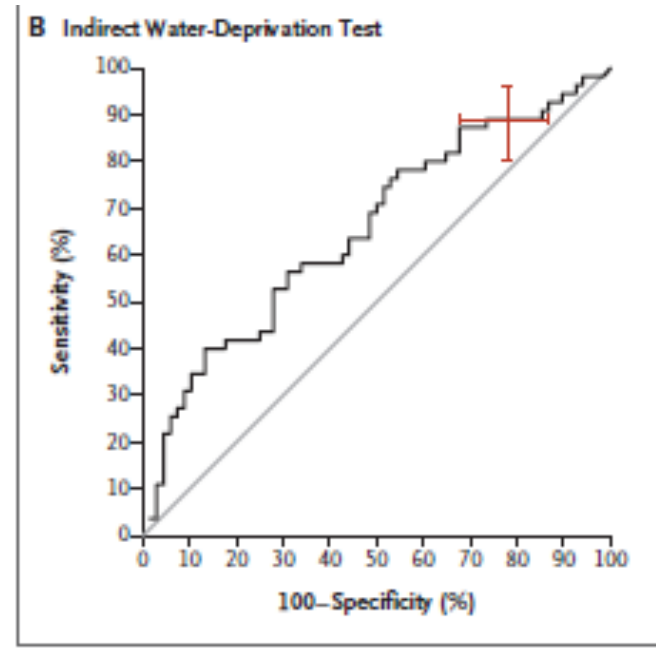
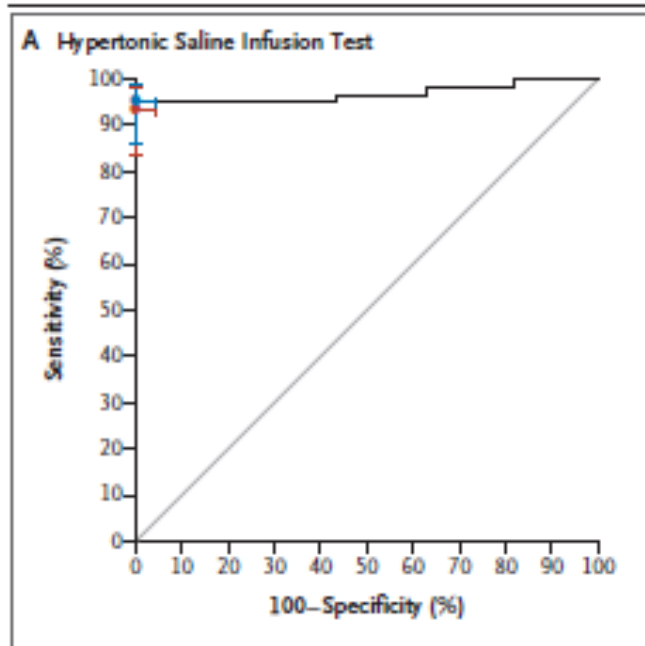
# Charge sodée vs test de RH



**Figure 1. Stimulated Copeptin Levels in Response to the Hypertonic Saline Infusion and Water-Deprivation Tests in Patients with Hypotonic Polyuria.**

Shown are stimulated copeptin levels in response to the hypertonic saline infusion test and water-deprivation test in patients with hypotonic polyuria that was caused by central diabetes insipidus as compared with primary polydipsia (Panel A) and in patients with hypotonic polyuria that was caused by complete central diabetes insipidus or partial central diabetes insipidus as compared with primary polydipsia (Panel B). The horizontal line in each box represents the median, the lower and upper boundaries of the boxes the interquartile range, the ends of the whisker lines the minimum and maximum values within 1.5 times the interquartile range, and the dots outliers. DI denotes diabetes insipidus.

# Charge sodée vs test de RH



n= 141 patients atteints de polyurie hypotonique

- Dosage de la copeptine au moment où leur natrémie dépassait 150 mmol/L durant la charge sodée.
- Une valeur de copeptine à 6,5 pmol/L permet de différencier un diabète insipide partiel central de la polydipsie primaire avec une acuité diagnostique de 97 % pour l'épreuve de charge sodée associée au dosage de la copeptine



	Charge sodée	Restriction Hydrique
<b>Bénéfices / avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleures performances diagnostiques</li> <li>- Pas de recueil d'urines toutes les heures</li> <li>- Un seul dosage de copeptine</li> <li>- Protocole à durée raccourcie (4h)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables maîtrisés (1 seul cas d'hyponatrémie induite par l'injection de desmopressine dans l'article, soit &lt;1%)</li> </ul>
<b>Risques / inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement des pratiques de l'équipe de soin</li> <li>- mettre en place une surveillance rapprochée pour éviter les risques liés à l'hyponatrémie provoquée : nécessité de suivre la natrémie en temps réel toutes les 30 minutes pendant 4h, avec rendu de résultat &lt;30 minutes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalisation la veille (début de la restriction hydrique à minuit)</li> <li>- Nombreux prélèvements de sang et d'urine (toutes les heures entre 8 et 17h)</li> <li>- Deux dosages de copeptine</li> <li>- Protocole à durée longue (fin basée sur la l'observation de l'augmentation de l'osmoU), avec parfois une hospitalisation en fin de restriction</li> </ul>

<b>Table 3. Adverse Effects and Events and Test Burden.*</b>				
<b>Variable</b>	<b>Water-Deprivation Test</b>		<b>Hypertonic Saline Infusion Test</b>	
	<i>no. (%)</i>	<i>median VAS score (IQR)</i>	<i>no. (%)</i>	<i>median VAS score (IQR)</i>
<b>Adverse effects</b>				
Thirst	138 (98)	7 (5–9)	141 (100)	8 (6–9)
Vertigo	52 (39)	4 (2–5)	94 (68)	5 (3–7)
Headache	83 (63)	4 (2–5)	94 (67)	4 (2–6)
Nausea	47 (36)	2 (2–4)	69 (50)	4 (2–7)
Malaise	78 (59)	4 (3–6)	96 (69)	5 (3–7)
<b>Adverse events</b>				
Symptomatic overstimulation of plasma sodium	1 (<1)		2 (<1)	
Shivering	1 (<1)		3 (<1)	
Headache requiring pain medication	1 (<1)		0	
Diarrhea	0		1 (<1)	
Emesis after oral water intake	NA		1 (<1)	
Prolonged time until plasma sodium normalization after hypertonic saline infusion	NA		2 (<1)	
Hyponatremia due to excess water retention after administration of desmopressin	4 (<1)†		NA	
<b>Test characteristics‡</b>				
Symptom burden		6 (4–7)		5 (3–6)
Preference	49 (38)		79 (62)	

\* A total of 141 patients underwent both tests. Scores on the visual-analogue scale (VAS) range from 0 to 10, with 0 indicating no symptoms and 10 indicating the most severe symptoms imaginable. NA denotes not applicable.

† One event led to hospitalization.

‡ The mean duration of the water-deprivation test was more than 20 hours, and the mean duration of the hypertonic saline infusion test was 3.1 hours.

	Coûts Restriction Hydrique	Coûts Charge Sodée
Hospitalisation complète	564 € x2 = 1128 €	/
Hospitalisation de jour	/	653 €
Osmolalités sanguines	BHN20 x11 = 59 €	/
Osmolalités urinaires	BHN20 x11 = 59 €	/
Copeptine	BHN150 x2 = 81 €	BHN150 x1 = 40,5€
Sodium	0	B6 x8 = 13 €
<b>TOTAL</b>	<b>1327 €</b>	<b>706,5€</b>  Soit une économie de 620,5 € par patient

# Stimulation par l'arginine

N=52 patients - development cohort (12 [23%] with complete diabetes insipidus, nine [17%] with partial diabetes insipidus, and 31 [60%] with primary polydipsia) + n=20 healthy adults, n=42 child controls.

=> a cutoff of **copeptin at 3,5 pM at 60 min** provided the highest diagnostic accuracy of 94% (95% CI 84–98).

N=46 patients - validation cohort (12 [26%] with complete diabetes insipidus, seven [15%] with partial diabetes insipidus, and 27 [59%] with primary polydipsia) + n=30 healthy adult controls

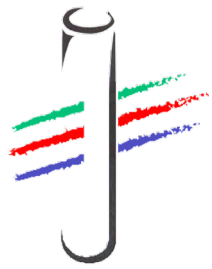
The accuracy of the 3,5 pM cutoff in the validation cohort was 86% (95% CI 73–94).

The test was **safe and well tolerated**.

*=> Arginine-stimulated copeptin measurements are an innovative test for diabetes insipidus with high diagnostic accuracy, and could be a simplified, novel, and safe diagnostic approach to diabetes insipidus in clinical practice.*

# Références

- Apport de la copeptine à l'exploration du syndrome polyuro-polydipsique, C. Chenevier-Gobeaux, *Revue de Biologie Médicale*, 2019, 348:43-52
- Petitclerc T. Syndrome polyuropolydipsique. *EMC-Néphrologie* 2003 ; 1 : 35-43
- Bonnefoy-Cudraz E, Collin-Chavagnac D. La copeptine. *In Les biomarqueurs en médecine d'urgence : des données biologiques au lit du malade*, Y.E. Claessens & P. Ray (Eds), *Springer-Verlag France* Paris 2012 : 115-20.
- Fiche technique B.R.A.H.M.S. Copeptin proAVP
- Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2018 ; **48** : 244-53.
- Fenske W, [Refardt J](#), [Chifu I](#), [Schnyder I](#), [Winzeler B](#), [Drummond J](#), *et al.* A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 428-39
- Winzeler B. et. Al, *The Lancet*, 394, 2019



29<sup>e</sup> Journées Nationales du CNBH  
Paris,  
le jeudi 23 janvier 2020

Merci de votre attention

[camille.gobeaux@aphp.fr](mailto:camille.gobeaux@aphp.fr)