

Lauréate du «Prix Otto Naegeli» 2024

Quand l'équilibre hydrique déraile

Les hormones du lobe postérieur de l'hypophyse, la vasopressine et l'ocytocine, jouent respectivement un rôle important dans la régulation de l'équilibre hydrique et du comportement socio-émotionnel. Leur importance offre désormais de nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

Prof. Dr méd. Mirjam Christ-Crain

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel

Le lobe postérieur de l'hypophyse

Le lobe postérieur de l'hypophyse (neurohypophyse) est un tissu neuronal composé exclusivement des axones distaux des neurones magnocellulaires hypothalamiques, qui forment la neurohypophyse. Les corps cellulaires de ces axones se trouvent dans les noyaux paraventriculaires et supra-optiques de l'hypothalamus. Ces neurones produisent d'une part l'hormone arginine-vasopressine (AVP), également appelée et utilisée comme synonyme de vasopressine et d'hormone antidiurétique dans la littérature, et d'autre part l'hormone ocytocine (fig. 1).

Vasopressine

La vasopressine agit sur les tubules rénaux pour résorber l'eau et ainsi concentrer l'urine. Un déficit de sécrétion ou d'action de la vasopressine provoque un tableau clinique caractérisé par la production de grandes quantités d'urine diluée, le diabète insipide central ou néphrogénique, nouvellement appelé déficit en vasopressine ou résistance à la vasopressine. À l'inverse, une production excessive ou inappropriée de vasopressine entraîne une excrétion urinaire réduite d'eau et donc un excès d'eau et une hyponatrémie (le syndrome d'antidiurèse inappropriée [SIAD]).

Ocytocine

L'hormone ocytocine a une structure très similaire à celle de la vasopressine et est produite dans les mêmes noyaux de l'hypothalamus. La fonction la plus connue de l'ocytocine est de déclencher la montée de lait après l'accouchement, ce qui est essentiel pour le processus d'allaitement.

De plus, l'ocytocine, avec les réseaux limbiques associés, régule les circuits centraux complexes du comportement socio-émotion-

nel, y compris la préférence pour son propre groupe, la protection contre les menaces sociales, la promotion de la confiance et de l'attachement, ainsi que la promotion de l'empathie et de la reconnaissance des émotions. De ce fait, l'ocytocine est également appelée «hormone des câlins» dans le langage populaire.

Un déficit en ocytocine n'a pour l'heure jamais pu être mis en évidence directement.

Trop peu de vasopressine Syndrome polyuro-polydipsique

Le syndrome polyuro-polydipsique se caractérise par l'excrétion de volumes importants d'urine non concentrée (>40–50 ml/kg de poids corporel par 24 heures) et une polydipsie de plus de trois litres par jour. Outre les maladies qui, comme le diabète sucré non traité, provoquent une diurèse osmotique, il convient de distinguer trois causes du syndrome polyuro-polydipsique: le diabète insipide central, caractérisé par une sécrétion insuffisante de l'hormone antidiurétique AVP, le diabète insipide néphrogénique, caractérisé par une réaction inadéquate des reins à l'AVP sécrétée, et la polydipsie primaire, caractérisée par une ingestion excessive de liquide avec un système AVP intact. En raison de la confusion fréquente avec le diabète sucré et du traitement inapproprié qui en résulte, le diabète insipide a récemment été rebaptisé «déficit en vasopressine» (anciennement diabète insipide central) et «résistance à la vasopressine» (anciennement diabète insipide néphrogénique) par un groupe de travail international dirigé par la lauréate [1].

Un déficit en vasopressine peut résulter de divers troubles affectant le système hypo-

Le Prix Otto Naegeli pour la recherche médicale



Le «Prix Otto Naegeli pour la recherche médicale» fut créé en l'honneur et au souvenir du grand scientifique et enseignant de médecine interne à l'Université de Zurich, le Professeur Otto Naegeli. Le prix est considéré comme un des prix scientifiques les plus importants en Suisse. Il jouit d'une grande reconnaissance internationale.

Le «Prix Otto Naegeli» a pour but la promotion de la recherche médicale (recherche biomédicale fondamentale et recherche clinique). Il est décerné tous les deux ans à des chercheurs en Suisse. Le montant du prix est actuellement de 200 000 CHF. Le «Prix Otto Naegeli» est également destiné à encourager les jeunes chercheurs à poursuivre leurs recherches.

thalamo-neurohypophysaire. Parmi les plus fréquents figurent les lésions dues à des tumeurs, des opérations et des maladies infiltratives. La résistance à la vasopressine peut aussi avoir différentes causes, la plus fréquente étant un traitement au lithium. Les pathomécanismes de la polydipsie primaire sont moins clairs. Autrefois, cette affection était surtout mise en relation avec des troubles psychiatriques, mais aujourd'hui, elle se manifeste aussi de manière habituelle, par exemple chez des personnes soucieuses de leur santé dont la consommation de liquide est supérieure au seuil de soif normal.

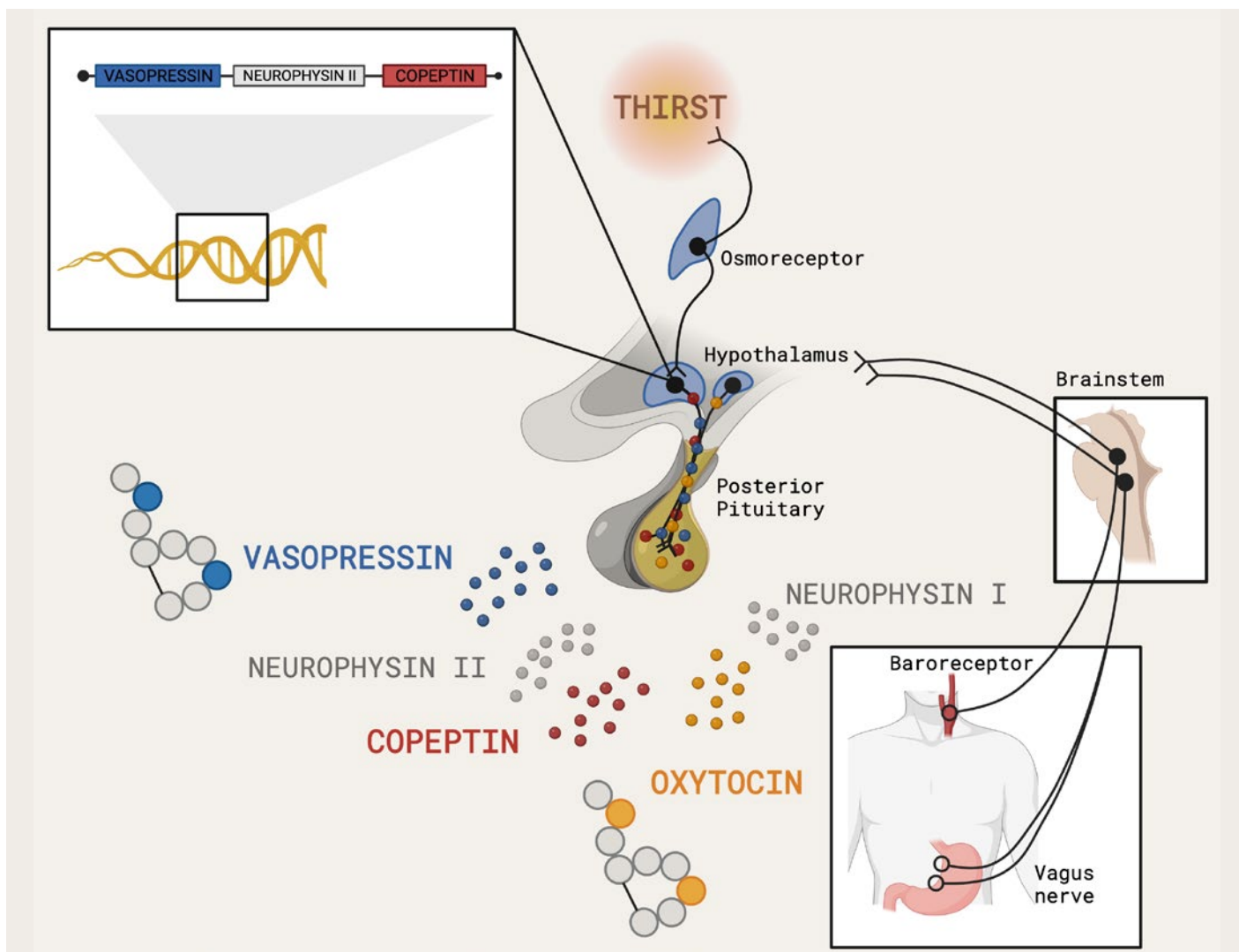


Figure 1: Aperçu de la vasopressine et de l'ocytocine. La vasopressine est un nonapeptide synthétisé via un précurseur polypeptidique comprenant la vasopressine, la neurophysine et la copeptine, toutes codées par un seul gène sur le chromosome 20. Le précurseur de l'hormone, la pré-pro-vasopressine, est composé de trois peptides, à savoir la vasopressine, la neurophysine 2 et la copeptine. Après une première transformation et un premier repliement, le précurseur est emballé dans des vésicules neurosécrétoires, transporté par voie axonale et stocké dans le lobe postérieur de l'hypophyse jusqu'à ce qu'il soit libéré dans le sang périphérique par exocytose.

La différenciation de ces trois entités est difficile mais essentielle, car leur traitement respectif est différent et un traitement inapproprié peut avoir de graves conséquences. Étant donné que les manifestations cliniques sont les mêmes pour les trois affections, à savoir la polyurie et la polydipsie, elles n'aident pas à les distinguer. La manière la plus logique de les différencier serait de mesurer la vasopressine sous stimulation osmotique, mais cela n'est pas possible, car il n'existe pas de test fiable pour mesurer la vasopressine. Le test diagnostique de référence est donc, depuis plusieurs décennies, le test de restriction hydrique, lors duquel les patientes et patients ne doivent pas boire pendant 16 heures, après quoi la concentration urinaire est analysée et interprétée. Ce test est non seulement une torture pour les personnes concernées, mais il présente également une fiabilité diagnostique limitée d'environ 70% seulement.

Nouveau test diagnostique basé sur la copeptine

Ces dernières années, notre groupe de recherche s'est donc intensivement penché sur de nouvelles possibilités diagnostiques. Nous avons pu montrer que la copeptine, un peptide sécrété de manière équimolaire à la vasopressine (fig. 1), est un très bon marqueur pour différencier un déficit en vasopressine et une polydipsie primaire. Contrairement à la vasopressine, la copeptine peut être mesurée de manière fiable dans le plasma ou le sérum. Après stimulation osmotique avec une solution saline hypertonique, la copeptine augmente en cas de polydipsie primaire, mais reste basse chez les personnes présentant un déficit en vasopressine [2]. Cependant, étant donné qu'une stimulation avec une solution saline hypertonique comporte certains risques et que le sodium doit être stimulé à une valeur >149 mmol/l et donc être étroitement contrô-

lé, nous avons ensuite évalué une stimulation non osmotique avec la protéine arginine. Avec cette stimulation également, la copeptine augmente en cas de polydipsie primaire, mais reste basse en cas de déficit en vasopressine. Le test à l'arginine a montré une fiabilité diagnostique similaire, mais avec une bien meilleure tolérance [3]. De plus, le sodium ne doit pas être contrôlé. En raison de l'incertitude quant au test le plus fiable, nous avons mené ces dernières années une étude comparative directe de ces deux méthodes de test. Celle-ci a montré la supériorité du test à la solution saline hypertonique avec mesure de la copeptine [4]. Le test à la solution saline hypertonique a permis de poser le bon diagnostic chez plus de 95% des patientes et patients, contre seulement 74% pour le test à l'arginine. Toutefois, comme il fallait s'y attendre, la tolérance du test à l'arginine était aussi nettement meilleure dans cette étude. En appliquant certaines valeurs limites,

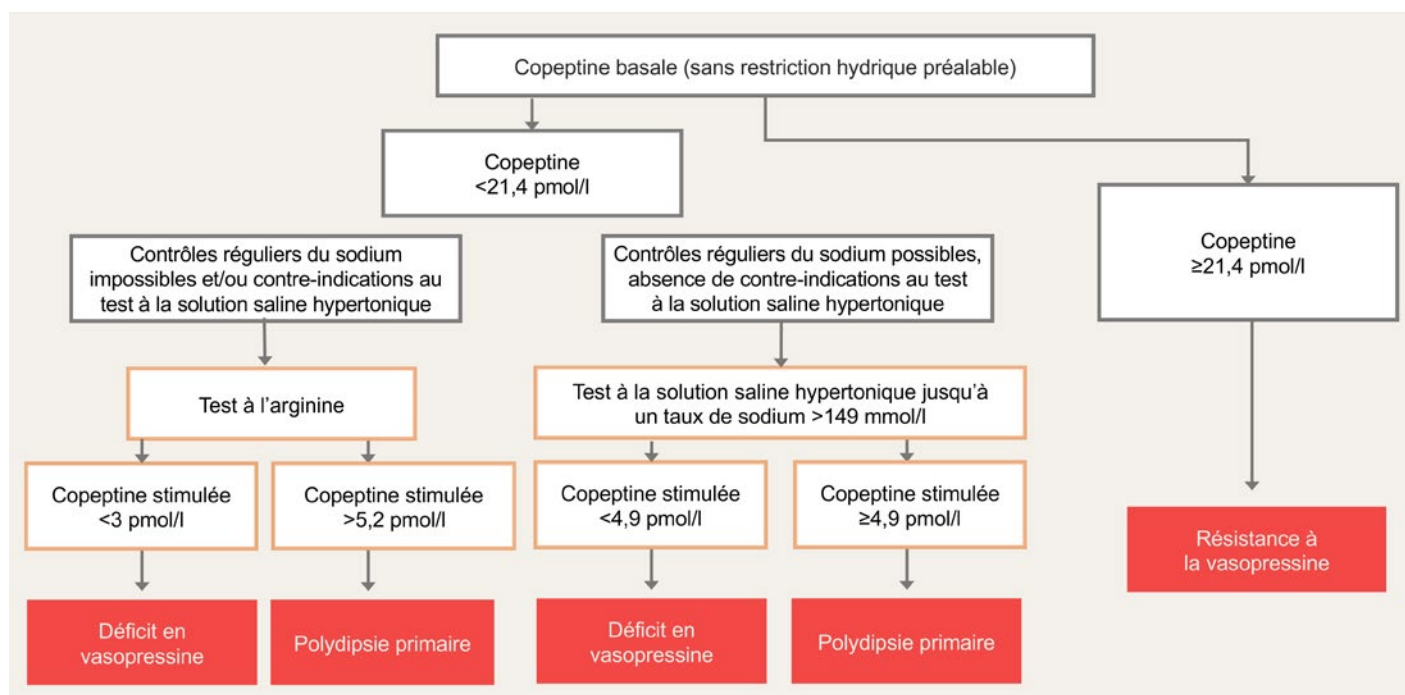


Figure 2: Nouvel algorithme pour l'évaluation d'un syndrome polyuro-polydipsique.

Si la copeptine basale est $>21,4$ pmol/l, il est très probable qu'il y ait une résistance à la vasopressine. Cependant, il peut aussi y avoir une élévation non spécifique de la copeptine en cas de stress, de nausées et de vomissements, d'où l'importance d'une deuxième mesure et de la prise en compte de la probabilité prétest. En cas de copeptine $<21,4$ pmol/l, un test de stimulation doit être effectué; le test présentant la meilleure fiabilité diagnostique est le test à la solution saline hypertonique, dans lequel le sodium est stimulé à plus de 149 mmol/l et la copeptine est ensuite mesurée. Toutefois, en cas de contre-indications (telles que l'épilepsie ou l'insuffisance cardiaque) ou si la surveillance du sodium toutes les demi-heures n'est pas possible, le test à l'arginine est une alternative viable, avec les valeurs seuils de copeptine <3 pmol/l et $>5,2$ pmol/l proposées dans la figure. NaCl: chlorure de sodium (sel de cuisine).

la copeptine peut aussi être bien interprétée après l'administration d'arginine et utilisée pour le diagnostic différentiel (fig. 2). Sur la base de nos études, la mesure de la copeptine après une perfusion de solution saline hypertonique a désormais remplacé le test de restriction hydrique comme test diagnostique de référence.

Trop de vasopressine

La sécrétion excessive de l'hormone vasopressine entraîne un SIAD. Celui-ci se caractérise par une capacité réduite du rein à éliminer l'eau libre, provoquant une hyponatrémie hypotonique. Le SIAD peut avoir des causes très diverses, parmi lesquelles différents médicaments, différentes tumeurs (notamment le carcinome bronchique à petites cellules), d'autres maladies pulmonaires, des maladies du système nerveux central comme l'accident vasculaire cérébral, une hémorragie ou un traumatisme crânien, ou encore le stress, les douleurs et les nausées. Il est essentiel de traiter l'hyponatrémie, car elle peut se manifester par un large éventail de troubles neurologiques: les nausées et le malaise font partie des premiers symptômes aigus; les céphalées, la léthargie, les crises d'épilepsie et le coma peuvent suivre, notamment en cas de chute très rapide du sodium. En cas d'hyponatrémie chronique, des

symptômes tels que les troubles de la marche, l'ostéoporose et les troubles neurocognitifs sont au premier plan.

Malheureusement, les options thérapeutiques en cas de SIAD sont limitées. Le traitement de première ligne recommandé est la restriction hydrique, mais elle est souvent inefficace et difficile à suivre à long terme. Les autres options thérapeutiques sont l'urée, un traitement souvent associé à une mauvaise observance en raison de son goût amer, et les vaptans, qui sont certes très puissants, mais comportent le risque d'une surcorrection et sont extrêmement coûteux. Le traitement reste dès lors souvent inadéquat, ce qui se reflète aussi dans un registre de l'hyponatrémie publié, où la plupart des patientes et patients hyponatrémiques hospitalisés présentent toujours une hyponatrémie à leur sortie de l'hôpital.

Nouvelles approches thérapeutiques dans le SIAD

Au cours des dernières années, notre groupe s'est donc intéressé à de nouvelles possibilités thérapeutiques pour le SIAD. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) sont un nouveau traitement antidiabétique très prometteur. L'effet hypoglycémiant de cette classe de principes actifs résulte de l'induction d'une glycosurie, puisque le glucose n'est pas réabsorbé, mais éliminé dans l'urine.

Comme la glycosurie entraîne une diurèse osmotique, notre hypothèse était que l'eau libre s'en trouve éliminée, entraînant une augmentation du sodium. Dans une première étude menée chez des personnes hospitalisées avec SIAD, nous avons montré qu'en quatre jours, l'augmentation du sodium était significativement plus importante qu'avec le placebo (en moyenne 10 mmol/l contre 7 mmol/l dans le groupe placebo) [5]. Nous avons pu confirmer ces résultats dans une étude consécutive menée chez des patientes et patients ambulatoires avec SIAD chronique. En outre, le traitement par inhibiteurs du SGLT-2 a amélioré la neurocognition, ce qui n'était pas le cas avec les médicaments utilisés jusqu'alors pour le SIAD [5].

Dans une autre étude menée chez des personnes atteintes de SIAD, nous avons examiné l'hypothèse selon laquelle une alimentation riche en protéines pourrait aussi améliorer le taux de sodium via la dégradation des protéines en urée. Nous avons pu montrer qu'un régime riche en protéines (90 g par jour) avait le même effet sur le taux de sodium qu'un traitement avec 30 g d'urée [6]. À l'avenir, outre la restriction hydrique, un régime riche en protéines ou une supplémentation en protéines pourrait être utilisé comme première étape thérapeutique, notamment chez les patientes et patients âgés et cachectiques, qui sont particulièrement susceptibles de développer un SIAD.

Nous examinerons cette question plus en détail dans le cadre d'autres études.

Déficit en ocytocine: une nouvelle affection

Revenons au déficit en vasopressine: les patientes et patients présentant un déficit en vasopressine sont traités avec de la vasopressine synthétique (desmopressine), ce qui permet généralement de remédier à la polyurie et à la polydipsie. Malgré le traitement, ces personnes ont une qualité de vie moindre et des problèmes au niveau des capacités socio-émotionnelles. Dans une grande enquête, nous avons montré que les personnes ayant un déficit en vasopressine présentaient une forte prévalence de problèmes psychologiques auto-rapportés: 25% ont fait état d'une anxiété accrue, 25% de troubles du sommeil, 23% d'une humeur dépressive, 18% de troubles de la gestion du stress et 12% de changements de personnalité. Au total, 64% ont indiqué une qualité de vie réduite [7].

Les troubles du système vasopressinergique entraînant un déficit en vasopressine pourraient aussi altérer les cellules ocytocinergiques et provoquer ainsi en plus un déficit en ocytocine, étant donné que les deux systèmes sont étroitement liés comme décrit ci-dessus. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse qu'un déficit en ocytocine concomitant pourrait expliquer, du moins en partie, la psychopathologie et la qualité de vie réduite de ces patientes et patients.

La mesure de l'ocytocine basale n'est pas représentative. De plus, comme le montre une méta-analyse, les taux d'ocytocine centraux ne sont corrélés avec les taux périphériques qu'après stimulation, et non au début de l'examen. Il est donc nécessaire, comme c'est souvent le cas en endocrinologie, de procéder à un test de stimulation ou de provocation, qui est décisif pour prouver un déficit en ocytocine.

Détection d'un déficit en ocytocine: nouveau test de provocation

À cette fin, nous avons utilisé la MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, «ecstasy») comme stimulus de l'ocytocine. La MDMA augmente le taux d'ocytocine périphérique et les effets comportementaux centraux médiés par l'ocytocine. Ces effets comprennent une plus grande proximité et ouverture aux autres, une empathie accrue, une confiance renforcée, un sentiment de bonheur accru et un sentiment général de bien-être.

Dans notre étude, les taux plasmatiques d'ocytocine ne différaient pas entre les patientes et patients présentant un déficit en vasopressine et les contrôles sains. En revanche, en réaction à la MDMA, le taux plasmatique d'ocytocine a significativement augmenté de huit fois chez les contrôles, alors que les patientes et patients ne présentaient aucune réaction. Chez ces derniers, les effets psychoactifs déclenchés par la MDMA (par ex. «bon effet», «effet agréable», «sensation d'euphorie») étaient soit atténués, soit absents par rapport aux contrôles.

Aussi bien chez les patientes et patients que chez les contrôles sains, une augmentation comparable de l'anxiété a été observée au début de l'expérience; celle-ci a diminué chez les contrôles lorsque la concentration maximale d'ocytocine a été atteinte, alors que les patientes et patients n'ont pas présenté d'effet anxiolytique. La forte augmentation puis l'action de l'ocytocine dans des zones clés du système nerveux central associées au traitement de l'anxiété, comme l'amygdale, pourraient être responsables de ces effets anxiolytiques. Pour étayer notre observation, la «Facial Emotion Recognition Task» a montré une diminution de la reconnaissance des émotions négatives (comme «anxieux») chez les contrôles sains, ce qui n'était pas le cas chez les patientes et patients [8].

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que, contrairement aux contrôles sains, presque tous les effets psychoactifs de la MDMA étaient soit atténués, soit complètement absents chez les patientes et patients. Cela indique clairement l'absence d'ocytocine et le dysfonctionnement consécutif dans des zones clés du cerveau qui sont importantes pour le traitement socio-émotionnel. Au vu de ces résultats, il a été commenté dans l'éditorial d'accompagnement que le déficit en ocytocine est une «nouvelle» maladie [9].

Traitement de substitution de l'ocytocine en perspective

L'ocytocine intranasale est la méthode privilégiée pour étudier les effets de l'ocytocine. Sur la base des résultats susmentionnés, nous prévoyons à présent de traiter des patientes et patients ayant un déficit en vasopressine soit avec un spray nasal d'ocytocine deux fois par jour, soit avec un placebo, dans le cadre d'une étude interventionnelle contrôlée contre placebo. Le critère d'évaluation primaire est l'anxiété et la perception des émotions après quatre semaines. Le recrutement des patientes et patients a débuté en janvier 2024 et durera quelques années. Ce projet est soutenu par le Fonds national suisse avec une subvention du programme IICT («Investigator Initiated Clinical Trials»).

Correspondance

Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Mirjam.Christ-Crain[at]usb.ch

Remerciements

Je remercie tous les membres actuels et passés de mon groupe de recherche pour leur engagement incroyable et indéfectible et leurs contributions inestimables.

Funding Statement

Les recherches de mon groupe sont soutenues depuis des années par le Fonds national suisse (encouragement de projets: 212282, 182753, 162608; programme IICT: 213580) et par de nombreuses fondations privées (Novartis, Gottfried und Julia Bangerter Ryhner Stiftung).

Conflict of Interest Statement

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires de conférencière d'Otsuka (sans lien avec ce travail). Elle déclare aussi recevoir occasionnellement des kits de mesure de la coceptine de Thermofisher SA, le fabricant du test de la coceptine. Elle est par ailleurs membre du comité exécutif de la «European Society of Endocrinology».

Références

- 1 Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Gurnell M, Drummond JB, et al. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(5):P1–P3.
- 2 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(5):428–39.
- 3 Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet.* 2019;394(10198):587–95.
- 4 Refardt J, Atila C, Chifu I, Ferrante E, Erlic Z, Drummond JB. Arginine vs Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1877–87.
- 5 Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):615–24.
- 6 Monnerat S, Atila C, Baur F, Santos de Jesus J, Refardt J, Dickenmann M, et al. Effect of protein supplementation on plasma sodium levels in the syndrome of inappropriate antidiuresis: a monocentric, open-label, proof-of-concept study-the TREASURE study. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):252–61.
- 7 Atila C, Loughrey PB, Garrahy A, Winzeler B, Refardt J, Gildroy P, et al. Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological comorbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):700–9.
- 8 Atila C, Holze F, Murugesu R, Rommers N, Hutter N, Varghese N, et al. Oxytocin in response to MDMA provocation test in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): a single-centre, case-control study with nested, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(7):454–64.
- 9 Verbalis JG. Oxytocin deficiency - a 'new' human disorder? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):505–6.



Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Metabolismus,
Universitätsspital Basel, Basel