



# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE :</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES DIAGRAMMES</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>5</b>
<b>TABLE DS TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ACRONYMES :</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>MATERIEL ET METHODES :</b> .....	<b>10</b>
I. <b>CRITERES D'INCLUSION :</b> .....	<b>11</b>
1. <i>Les enfants inclus :</i> .....	<i>11</i>
2. <i>Définition des valeurs seuils :</i> .....	<i>11</i>
3. <i>Le Test de Restriction Hydrique :</i> .....	<i>11</i>
a.    Objectifs :.....	12
b.    Préparation :.....	13
c.    L'épreuve :.....	13
d.    Interprétation :.....	14
4. <i>Test à la Desmopréssine :</i> .....	<i>14</i>
a.    principes :.....	14
b.    Posologies de desmopréssine :.....	15
c.    Interprétation :.....	15
II. <b>CRITERES D'EXCLUSION :</b> .....	<b>16</b>
<b>DIABETE INSIPIDE CENTRAL</b> .....	<b>16</b>
<b>DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE</b> .....	<b>16</b>
III. <b>LIEU DE L'ETUDE :</b> .....	<b>17</b>
IV. <b>LES PARAMETRES RECUEILLIS :</b> .....	<b>17</b>
<b>RESULTATS :</b> .....	<b>24</b>
I. <b>OBSERVATIONS TYPE :</b> .....	<b>25</b>
II. <b>DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :</b> .....	<b>39</b>
1. <i>L'âge :</i> .....	<i>39</i>
2. <i>Sexe -Ratio:</i> .....	<i>39</i>
III. <b>LES ANTECEDENTS :</b> .....	<b>40</b>
IV. <b>CLINIQUE:</b> .....	<b>41</b>
V. <b>PARACLINIQUE :</b> .....	<b>43</b>
1. <i>Biologie</i> .....	<i>43</i>
2. <i>Test de Restriction hydrique :</i> .....	<i>43</i>

3. Test au MINIRIN :	45
4. Hypophysogramme :	45
4. L'Imagerie cérébrale :	46
VI. TRAITEMENT :	48
<b>DISCUSSION :</b>	<b>50</b>
I. RAPPEL ANATOMOPHYSIOLOGIQUE :	51
II. RAPPEL RADIO-ANATOMIQUE :	56
III. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIC :	59
IV. EPIDEMIOLOGIE :	60
V. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :	60
VI. ENQUETE ETIOLOGIQUE :	67
VII. PRINCIPALES ETIOLOGIES :	69
1. Syndrome de Wolfram :	71
2. Causes traumatiques :	74
a. Traumatisme crânien :	74
b. DIC suite à une intervention neurochirurgicale :	75
3. Germinome :	76
4. Kyste de la poche de Rathcke :	78
5. Le crâniopharyngiome :	79
6. L'histiocytose à cellules de Langerhans :	80
7. Le DIC idiopathique :	81
VIII. TRAITEMENT :	82
1. Traitement du déficit hormonal :	82
2. Traitement étiologique :	83
IX. EVOLUTION ET SUIVI :	84
<b>CONDUITE A TENIR DEVANT UN SPUPD CHEZ L'ENFANT :</b>	<b>85</b>
<b>CONCLUSION :</b>	<b>89</b>
<b>RESUME :</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>96</b>



## TABLE DES DIAGRAMMES

Diagramme 1: Répartition des patients selon le sexe.....	39
Diagramme 2: La persistance de la polyurie après TRH.....	44
Diagramme 3: Persistance de l'osmolarité urinaire(< 300mOsm/l) Après TRH confirmant la polyurie hypotonique.....	44
Diagramme 4: Augmentation des valeurs de l'osmolarité urinaire - après administration d'AVP(MINIRIN). ....	45

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 TDM cérébrale montrant Hydrocéphalie tri-ventriculaire passive en amont d'un processus tissulaire supra-sellaire en rapport avec un astrocytome. ...	31
Figure 2: IRM cérébrale montrant un Volumineux processus tumoral intra et supra-sellaire, solido-kystique, dont la portion solide est décrite en hyposignal T1, hypersignal modéré T2, rehaussée de façon hétérogène après Gado et contenant des zones kystiques ainsi que des calcifications en rapport avec un craniopharyngiome localement avancé. ....	46
Figure 3 :Processus lésionnel à composante liquidienne majoritaire à paroi épaissie rehaussée après contraste, en rapport avec un Craniopharyngiome. ....	47
Figure 4 : Schéma de l'hypophyse en coupe sagittale .....	51
Figure 5: Sécrétion par hypothalamus et stockage dans la neurohypophyse de l'ADH et ocytocyne .....	53
Figure 6: Relation entre l'osmolarité plasmatique, la soif et la concentration en AVP	54
Figure 7: Relation entre la concentration en AVP et l'osmolarité urinaire .....	55
Figure 8: IRM de la région hypophysaire en coupe sagittale T1 .....	58
Figure 9: approche diagnostic d'un Diabète Insipide .....	87
Figure 10: orientations étiologique devant un DIC selon aspects IRM .....	88

## TABLE DS TABLEAUX

Tableau 1:Posologies de la Desmopréssine (MINIRIN spray,10µg par dose ou Minirin Rhynil, 0.1mg par ml) par voie nasale, utilisées pour le test de restriction hydrique .....	15
Tableau 2:Diagnostic différentiel du Diabète insipide centrale .....	16
Tableau 3:Antécédents particuliers des patients .....	40
Tableau 4:particularités cliniques présentées par nos patients.....	41
Tableau 5:Principales causes du DIC .....	69
Tableau 6Causes congénitales du DIC .....	69
Tableau 7:Principales causes acquises.....	70

## LISTE DES ACRONYMES

<b>ACTH</b>	: Hormone Adéno-CorticoTropé
<b>ADH</b>	: Hormone Anti-Diurétique
<b>AHH</b>	: Axe hypothalamo Hyophysaire
<b>AQP</b>	: aquaporines
<b>dDAVP</b>	: d-Déamino-arginine-vasopressine
<b>DIC</b>	: Diabète Insipide Central
<b>DIN</b>	: Diabète Insipide Néphrogénique
<b>FSH</b>	: Follicule stimulating hormone
<b>HCG</b>	: Human chorionic gonadotropin
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LH</b>	: Luteinizing hormone
<b>Pds</b>	: Poids
<b>Posm</b>	: Osmolarité plasmatique
<b>SPP</b>	: Syndrome Polyuro-Polydipsique
<b>TA</b>	: Tension Artérielle
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TSH</b>	: Thyréostymuline
<b>Uosm</b>	: Osmolarité urinaire

# INTRODUCTION

Le diabète insipide (DI) est défini par une incapacité à retenir l'eau libre, et dû soit à une libération insuffisante d'hormone antidiurétique (ADH, aussi appelée vasopressine), par l'hypothalamus ( diabète insipide central – DIC), soit à une résistance du rein à l'ADH (= diabète insipide néphrogénique). Il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence de l'ordre de 1/25 000 cas.<sup>1</sup>

Le diabète insipide central est caractérisé par un déficit de sécrétion de l'hormone anti-diurétique (ADH ou AVP), responsable d'une polyurie (>3ml/kg/h) hypotonique (Osmu<300mOsm /l).

L'exploration dynamique incluant l'épreuve de restriction hydrique (RH) et le test à la desmopressine permettent souvent de conclure.

Les causes de déficit en ADH sont très variées. Chez l'enfant la majorité des DI centraux sont acquis, cependant 30 à 50% des cas sont idiopathiques.

L'introduction de l'IRM a constitué, un apport diagnostique et étiologique majeur en permettant de visualiser, de manière beaucoup plus fine, le site de la lésion. Néanmoins, dans un bon nombre de cas l'enquête étiologique est restée négative et l'évolution sous surveillance clinique et morphologique est alors nécessaire.

Le traitement repose sur l'introduction de la Desmopressine, permettant ainsi de rétablir un équilibre hydrique normal, associé au traitement étiologique.

A travers une étude rétrospective et prospective descriptive incluant douze patients colligés au service de pédiatrie en unité d'endocrinologie du CHU HASSANE II -Fès durant la période entre janvier 2011 et décembre 2016, nos objectifs dans ce travail sont :

- Ø Etablir une démarche diagnostique pratique devant un Syndrome polyuro – polydipsique.
- Ø Décrire les étiologies du Diabète Insipide Central dans notre contexte.

---

<sup>1</sup> "Diabète Insipide Central□: Diagnostic et Prise En Charge Drs Bettina Köhler Ballan, Angela Hernandez, Elena Gonzalez Rodriguez et Patrick Meyer Service D'endocrinologie, Diabétologie et Nutrition HUG, 1211 Genève 14 [Bettina.kohler@hcuge.ch](mailto:Bettina.kohler@hcuge.ch) [Angela.hernandez@hcuge.ch](mailto:Angela.hernandez@hcuge.ch) [Elena.gonzalez@hcuge.ch](mailto:Elena.gonzalez@hcuge.ch) [Patrick.meyer@hcuge.ch](mailto:Patrick.meyer@hcuge.ch)."

# MATERIEL

# ET METHODES

Ce travail est une étude descriptive prospective et rétrospective concernant douze patients suivis pour diabète insipide central, colligés à l'unité d'endocrinologie pédiatrique, service de pédiatrie, département mère-enfant, CHU HASSAN II Fès sur une période de six ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2016.

L'étude a inclus les enfants suivis à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie.

L'ensemble des données anamnestiques, cliniques et paracliniques a été enregistré sur une fiche d'exploitation puis transposé sur un tableau EXCEL.

## **I. Critères d'inclusion :**

### **1. Les enfants inclus :**

Les enfants inclus sont des deux sexes suivis en consultation et en hôpital du jour pour Diabète Insipide centrale ayant tous présenté en premier lieu un syndrome polyuro-polydysique (SPP) avec polyurie hypotonique régressant après administration de desmopressine.

### **2. Définition des valeurs seuils :**

Le DIC est défini par un SPP avec une polyurie hypotonique ( $\text{osmU} < 300 \text{mosm/l}$ ), confirmé par deux tests principaux : Test de Restriction Hydrique et Test à la Desmopressine.

### **3. Le Test de Restriction Hydrique<sup>2</sup> :**

Le test de restriction hydrique, avec mesure de la natrémie et de l'osmolarité urinaire, permet de donner une mesure indirecte de l'activité de l'ADH et, par conséquent, de faire le diagnostic de DI. Il s'agit d'un test décrit pour la première

---

<sup>2</sup> "Paillard M. - Explorations Fonctionnelles Rénales. - Editions Techniques - Encycl. Méd. Chir, Néphrologie - Urologie, 18-010 - A - 10,1994,13P Diagnostic Des Polyuries T Hannedouche. [www.nephrohus.org](http://www.nephrohus.org). 2000 Cahier de Formation Tome III. Schmitt F. Exploration Fonctionnelle Rénale. 1996."



fois par Miller et coll., en 1970<sup>3</sup>. Les critères diagnostiques n'ont cependant jamais fait l'objet d'une approche prospective pour définir la sensibilité et la spécificité. Le dosage de l'ADH, et plus récemment de la copeptine (glycoprotéine de la prohormone d'ADH), est parfois utilisé comme mesure directe à la place de l'osmolarité urinaire, mais sa place reste à être définie<sup>4</sup>.

### Objectifs :

- Ø Etudier la sécrétion de l'hormone ADH et différencier un Diabète insipide d'une polydipsie primaire

### b.Principes :

Cette épreuve s'effectue en milieu hospitalier, sous surveillance stricte du poids, de la diurèse et de la pression artérielle. Le test de restriction hydrique permet de déterminer s'il existe encore des possibilités de sécrétion de l'hormone antidiurétique.

Lorsqu'un sujet diminue son apport liquidien de 2l/24h à 0.75l/24h, l'excrétion d'eau diminue progressivement jusqu'à 0.75l/24h (soit 0.5ml/min). Dans les heures qui suivent le début de la restriction hydrique, le rein élimine une quantité d'eau supérieure aux apports ce qui élève l'osmolarité plasmatique de 6mmol/kg d'eau. L'augmentation de l'osmolarité plasmatique stimule la sécrétion d'ADH, qui passe de 2 à 5pg/ml, permettant ainsi une réabsorption progressive d'eau par le tubule collecteur cortical et médullaire.

L'osmolarité urinaire s'élève jusqu'à 1200mmol/kg d'eau (cette osmolarité urinaire maximale ne peut être dépassée). Ceci explique qu'un apport hydrique

---

<sup>3</sup> "Miller M, et Al. Recognition of Partial Defects in Antidiuretic Hormone Secretion. Ann Intern Med 1970;73: 721-9."

<sup>4</sup> "Fenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3426- 37."

inférieure à 0.75l/2h ne permettra pas d'équilibrer le bilan d'eau et entraîne une déshydratation globale progressive.

Un sujet soumis à une restriction hydrique de 0.75l/24h a donc une osmolarité plasmatique modérément augmentée et une sécrétion d'ADH assurant une antidiurèse maximale. Le bilan sodique n'est pas modifié et la perte d'eau est modérée de l'ordre de 500 grammes.

### **c.Préparation :**

- Ø Il est interdit au patient d'ingérer tout liquide avant le test, un jeûne de 07h est suffisant.
- Ø La caféine devra être évitée.
- Ø Le patient sera pesé.

### **d.L'épreuve :**

Elle débute à 8h.

- Ø Restriction hydrique en général durant 8 heures (c'est-à-dire jusqu'à la stabilisation du volume, de la densité et de l'osmolarité urinaire). Le patient ne devra ni boire ni manger.
- Ø Pesée du patient toutes les 2 heures.
- Ø Collecte sanguine et urinaire, pour mesurer le volume de l'osmolarité, à intervalles réguliers jusqu'à 20h.

### **Ø Critères d'arrêt du test de Réstriction hydrique :**

- Perte plus de 5% du poids
- l'osmolalité sanguine > 295mOsm/Kg H<sub>2</sub>O
- La concentration du Na sanguine > 143 mEq/l
- l'osmolalité urinaire entre dans la norme

### **e. Interprétation :**

L'interprétation du test de restriction hydrique n'est cependant pas toujours simple : un DIC partiel est parfois hyperréactif à ce test par surrégulation des récepteurs V2 avec un test faussement en faveur d'une polydipsie primaire. Par ailleurs, une polydipsie primaire chronique peut supprimer partiellement l'ADH et mimer un DIC partiel. La réponse aiguë à l'administration de desmopressine lors d'un DIC peut également être sous-maximale en présence d'un déficit chronique en ADH.

- Ø Si l'osmU se normalise ( $>750\text{mOsm/l}$ ), il s'agit d'une polydipsie primaire.
- Ø Si l'osmU reste inférieure à  $300\text{mOsm/l}$ , il s'agit d'un Diabète Insipide, dans ce cas on réalise un test à la Desmoprésine pour trancher de l'origine centrale(DIC) ou néphrogénique(DIN).<sup>5</sup>

## **4. Test à la Desmoprésine <sup>6</sup>:**

### **a. principes :**

Ce test consiste en l'injection d'analogue de l'ADH : le MINIRIN. Cette administration s'effectue après la phase de restriction hydrique (vers 16h), elle va permettre de constater si la polyurie et la polydipsie sont dues à un déficit en ADH, et donc lorsqu'on traite par l'ADH, la balance hydrique redevient normale. Si la polyuro-polydipsie est due à une perte de sensibilité des récepteurs à l'ADH au niveau des tubes collecteurs rénaux (qui survient lors d'un diabète insipide néphrogénique), le traitement n'aura aucun effet.

---

<sup>5</sup> "Fenske W, 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;96:1506-15."

<sup>6</sup> "Julie RIGABERT, Sylvie SALENAVE et Philippe CHANSON. Diabète Insipide Central : Quelle Stratégie Diagnostique ? Mises Au Point Cliniques D'endocrinologie, Nutrition et Métabolisme. Société Française D'endocrinologie 2007."

**b. Posologies de desmopréssine :**

Tableau 1: Posologies de la Desmopréssine (MINIRIN spray, 10µg par dose ou Minirin Rhynil, 0.1 mg par ml) par voie nasale, utilisées pour le test de restriction hydrique

<u>Poids du patient</u>	<u>Doses de Desmopressine (Minirinspray) à administrer</u>	<u>Doses de Desmopressine (MinirinRhinite)à administrer</u>
<b><u>Inférieur à 10kg</u></b>	10µg (soit une dose)	0.1ml (soit une dose)
<b><u>Entre 10 et 30kg</u></b>	20µg (soit 2doses)	0.2ml (soit 2doses)
<b><u>Entre 30 et 50 kg</u></b>	30µg (soit 3doses)	0.3ml (soit 3doses)
<b><u>Supérieur à50kg</u></b>	40µg (soit 4doses)	0.4ml (soit 4doses)

**c. Interprétation :**

- Ø Si après administration de desmopréssine on n'obtient pas d'augmentation de l'osmU il s'agit d'un DIN.
- Ø Si après administration de desmopréssine l'osmU augmente de valeurs il s'agit alors de DIC.

L'interprétation du test est souvent difficile, car on peut observer une augmentation modérée de l'osmU (entre 300 et 750) en cas de polydipsie primaire ou de diabète insipide incomplet. Dans les cas douteux on peut s'aider par un dosage de l'ADH plasmatique.

## II. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion dans notre étude sont :

- Ø Patients présentant un SPP avec glycosurie positive ( Diabète sucré )
- Ø Patients ayant présenté un SPP avec polyurie hypertonique ( OsmU>300mosm /l).
- Ø Patients présentant un SPP avec polyurie hypotonique mais régressant après test de restriction hydrique (polydipsie primaire potomanie)
- Ø Patients présentant un SPP , polyurie hypotonique persistante après test de restriction hydrique mais persistante après administration de desmopressine ( Diabète Insipide Nephrogénique DIN).

Tableau 2:Diagnostic différentiel du Diabète insipide centrale

	DIABETE INSIPIDE CENTRAL	DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE	<u>POLYDIPSIE PRIMAIRE</u>
<u>Poids</u>	Chute	Chute	Stable
<u>Diurèse</u>	Stationnaire	Stationnaire	Diminuée
<u>Osmolalité urinaire après restriction hydrique</u>	Stationnaire basse <300mmol/kg	Stationnaire basse <300mmol/kg	Elévation progressive >750 mmol/kg
<u>Osmolalité urinaire après administration de desmopressine</u>	>750 mmol/kg	<300 mmol/kg	>750mmol/kg
<u>Osmolalité plasmatique</u>	Elevée >295mmol/kg	Elevée >295mmol/kg	Stationnaire

**III. Lieu de l'étude :**

Nos tests de confirmation qui présentent la clé du diagnostic ont été réalisés au sein de l'hôpital du jour en présence d'un résident de pédiatrie , un interne pour les prescriptions et le suivi des constantes vitales , et un infirmier expérimenté pour les prélèvements. Ceci était réalisé sous surveillance stricte.

**IV. Les paramètres recueillis :**

L'ensemble des données cliniques et para-cliniques, a été saisi sur le logiciel Microsoft Office Excel à l'aide d'une fiche d'exploitation (voire fiche d'exploitation).

**Identité :**

Nom et Prénom :

IP :

DDN :

Sexe : M :            F :

Couverture sociale : CNOPS :

CNSS :

FAR :

RAMED :

**ATCDs Personnels :**

Grossesse :

Suivie :

Incidents :

Développement psychomoteur :

Traumatisme crânien :

Intervention neurochirurgicale :

Suivi pour pathologie tumorale :

Tumeur cérébrale :

Méningite :

ATCDs de tuberculose :

**ATCDs Familiaux :**

Consanguinité :

Cas sigillaires dans la famille :

Oui : Non :

Cas de décès dans la fratrie :

ATCDs familiaux de pathologie tumorale :

Endocrinienne :

Neurologique :

Notion de contagé tuberculeux ou virale :



**Clinique (symptôme) :**

<p>Polyurie : ....L /kg/h</p> <p>Polydipsie :</p> <p>Anorexie :</p> <p>Perte de poids :.....Kg /</p> <p>Signes d'hypoglycémie</p> <p>Sommeil perturbé : Oui :            Non :</p> <p>Irritabilité :</p> <p>Fatigue :</p> <p>Convulsions :</p> <p>Céphalées :</p> <p>Signe neurosensoriels d'HTA :</p>	<p>Signes de RSP :</p> <p>Poids :        Kg (    DS)</p> <p>Taille :        m (    DS)</p> <p>Vitesse de croissance :</p> <p>Courbe de croissance :</p> <p>Signes de Déshydratation :</p> <p>Perte de poids :</p> <p>Plis cutané :</p> <p>Yeux creux :</p> <p>Fièvre :</p>
--	--

**Clinique (Examen) :**

Etat de conscience :

Cécité : Oui :                      Non :

Motilité oculaire :

Reflexe photo moteur :

Examen des paires crâniennes :

Reste de l'examen neurologique :

Signes d'hypothyroïdie :

Signes d'insuffisance surrénalienne :

Etat pubertaire :

Tuméfaction cervicale :

Aires ganglionnaires :

Examen Cardiovasculaire :

Examen pleuro pulmonaire :

Examen Abdominal :

Examen cutané :

## Paraclinique :

<b>NFS :</b>	Hb :	GB :	Plaquettes :
<b>Glycémie :</b>			
<b>BU :</b>	Glycosurie :	Oui	Non
<b>Diurèse 24h :</b>			
<b>Ionogramme sanguin :</b>	Na+ :	K+ :	Ca++ :
Ph :			
<b>Ionogramme urinaire :</b>	Na+ :	K+ :	Ca++ :
Ph :			
Osmolarité urinaire :			

**Test de Restriction Hydrique :**

	H0	H2	H4	H6	H8	H10	12
Diurèse En ml/kg/h							
Osmolarité urinaire En mosm/l							

Diagnostic Retenu :

**Test à la Desmoprésine:**

	T0	T30min	T1heure	T2heures
Diurèse				
Osm.u				

Diagnostic Retenu :

IRM cérébrale :

# RESULTATS

## I. Observations type :

### Observation N°1 :

- Identité :

Il s'agit de l'enfant C. M. , âgé de 10 ans, cadet d'une fratrie de 3, issu d'un mariage non consanguin entre une mère âgée de 28 ans femme au foyer et un père âgé de 33 ans journalier de profession. Ramediste.

- Motif d'hospitalisation : polyurie - polydipsie persistantes + céphalées intenses

- Antécédents :

- Personnels :

Grossesse non suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme. Accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine.

Poids à la naissance : eutrophique.

Période néonatale : sans particularité.

Bon développement psychomoteur.

Vacciné selon le PNI.

Allaitement maternel pendant 2 ans.

Diversification alimentaire à l'âge de 6 mois.

Il y a 5ans : cécité binoculaire révélant une tumeur supra sellaire envahissant et comprimant le chiasma optique associée à une hydrocéphalie.

Il y a 4 ans : intervention neuro chirurgicale pour sa tumeur avec mise en place d'une DVP. L'examen anatomopathologique revenu en faveur d'un astrocytome plocytaire. Au bilan pré opératoire l'axe hypothalamo-hypophysaire était intacte et en post-opératoire immédiat le bilan du patient a objectivé une insuffisance hypophysaire.

Pas de notion de tuberculose ni de contagé tuberculeux.

Pas d'antécédents de méningite.

✓ **Familiaux :**

Pas de cas similaires dans la famille.

Pas de décès dans la fratrie.

Pas d'antécédents de pathologie tumorale ou endocrinienne dans la famille.

Pas de tuberculose ni de contagé tuberculeux ou virale dans la famille.

• **Histoire de la maladie :**

Remonte à 4 ans suite à une intervention neurochirurgicale pour un astrocytome pilocyttaire, par l'installation aigue d'un syndrome polyuro polydipsique fait d'une polyurie de 3.8ml/kg/h associée à une notion d'asthénie , épisodes de sensation froid durable et de constipation associée à des céphalées intenses. Par ailleurs le patient n'a présenté aucun signe de déshydratation ni de perte de poids.

Ce qui a motivé la maman a consulté où un bilan a été réalisé objectivant une hypoglycémie variant entre 0.46 et 0.79 g/l , une hyponatrémie entre 127 et 129 mmol/l persistants à la correction. Pour ceci le patient fut hospitalisé en réanimation pour éventuelle prise en charge sans aucune amélioration. Une TDM a été réalisée dans ce sens objectivant alors la persistance d'une masse supra sellaire avec la DVP en place sans autres anomalies notables.

Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de stabilité de l'état général.

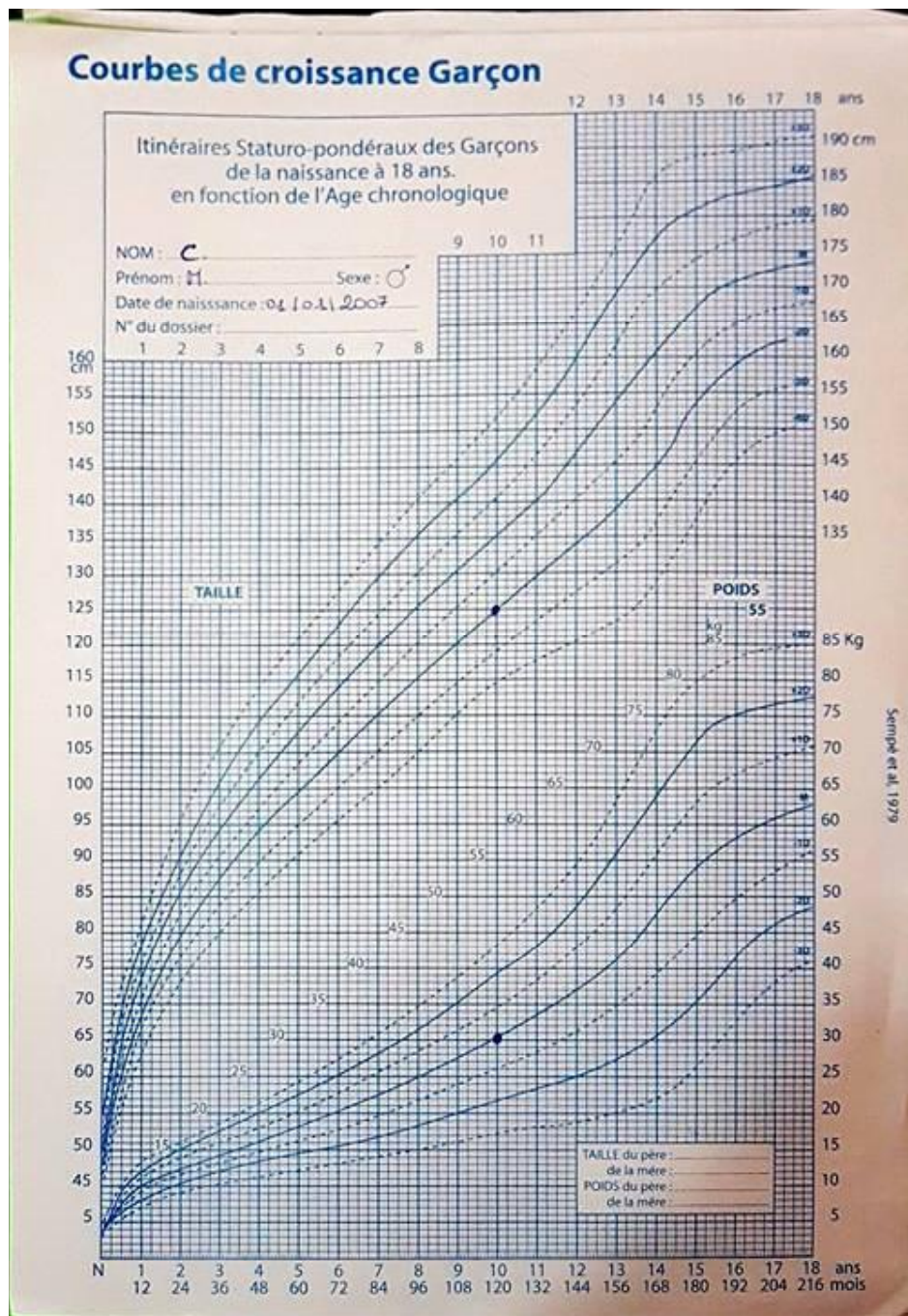
• **Examen Clinique :**

✓ **Examen Générale :**

Patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.

Poids= 30 kg(N) Taille= 125cm (-2DS)

IMC= 22.7kg/m<sup>2</sup>





✓ **Examen Neurologique :**

Patient conscient bien orienté dans le temps et dans l'espace GCS à 15

Présence d'une cécité bilatérale

Motilité oculaire normale

Reflexe photomoteur conservé

Examen du reste des paires crâniennes est normal

Sensibilité superficielle et profonde intacte

Reflexes ostéotendineux conservés

✓ **Examen Cervical :**

Pas de tuméfaction cervicale

Pas d'hypertrophie amygdalienne

✓ **Examen des OGE :**

OGE de type masculin

Pas de duvet pubien

Enfant non encore pubère

✓ **Examen cutané :**

Pas de lésions cutanées

Pas de vergetures

Pas d'hypertrichose

✓ **Examen abdominal :**

Abdomen souple respire normalement.

Pas HSMG , pas de masse palpable

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

Thorax de morphologie normale

VV bien transmises, MV bien perçus

Pas de râles à l'auscultation pulmonaire.

**✓ Examen Cardiovasculaire :**

Pouls périphériques présents et symétriques

B1B2 bien perçus, systole diastole libre.

**✓ Examen ostéoarticulaire :**

Marche normale sans anomalies.

Articulations libres.

**✓ Examen des aires ganglionnaires :**

Aires ganglionnaires libres.

**• Conclusion Clinique :**

Au total il s'agit d'un enfant âgé de 10 ans, opéré pour astrocytome pilocytaire présentant comme séquelle une cécité bilatérale et une insuffisance hypophysaire, ayant arrêté la supplémentation hormonale depuis 2 ans. Admis pour SPP associé à des céphalées intenses ainsi qu'une hyponatrémie et hypoglycémie ne répondant pas à la supplémentation.

L'examen clinique trouve un patient stable sur le plan hémodynamique, neurologique et respiratoire. Pas de RSP, l'examen neurologique objective une cécité bilatérale avec reflexe photomoteur conservé sans aucune atteinte des autres paires crâniennes ni de déficit sensitivo moteur. Le reste de l'examen clinique est normale.

**• Hypothèses diagnostiques :**

✓ Diabète insipide dans le cadre de l'insuffisance hypophysaire.

✓ Diabète insipide néphrogénique.

✓ Syndrome paranéoplasique.

- **Examens paracliniques :**

- ▼ **Biologie :**

- Ø NFS : Hb=12.30 g/dl    GB=8680 elts/mm<sup>3</sup>    plqt=241 000 /mm<sup>3</sup>

- Ø Ionogramme sanguin :

- Glycémie :0.79g/l

- Urée :0.12g/l                      créat :5mg/l

- Na<sup>+</sup> :128mEq/l                      K<sup>+</sup> :4.6mEq/l

- Chlore :96mEq/l

- Ø Ionogramme urinaire :

- Glucose :0.01g/l

- Créat :408mg/l

- Na<sup>+</sup> :80mEq/l                      K<sup>+</sup> :21mEq/l

- è Osm u=208mosm/l

- Ø Dosage hormonale :

- TSH :0.221 µUI/ml    T4 :0.74ng/l

- Cortisol 8h : 0.38µg/dl

- FSH :0.11mUI/ml

- Ø Test de Restriction hydrique :

Le test de restriction a été réalisé au sein de notre formation sans incidents revenu positif avec une osmolarité urinaire à la fin du test à 180 mosm/l <300 mosm/l è donc le diagnostic du de Diabète Insipide est retenu.

Ø Test à la Desmopréssine :

Vers la fin du TRH nous avons administré à notre patient 3 doses de MINIRIN spray, ainsi l'osmolarité urinaire après minirin était à 850 mosm/l >300 è donc il s'agit bien d'un Diabète Insipide Centrale.

∨ Radiologie :

Coupe axiale en C-

Coupe axiale en C+

Hydrocéphalie passive d'amont

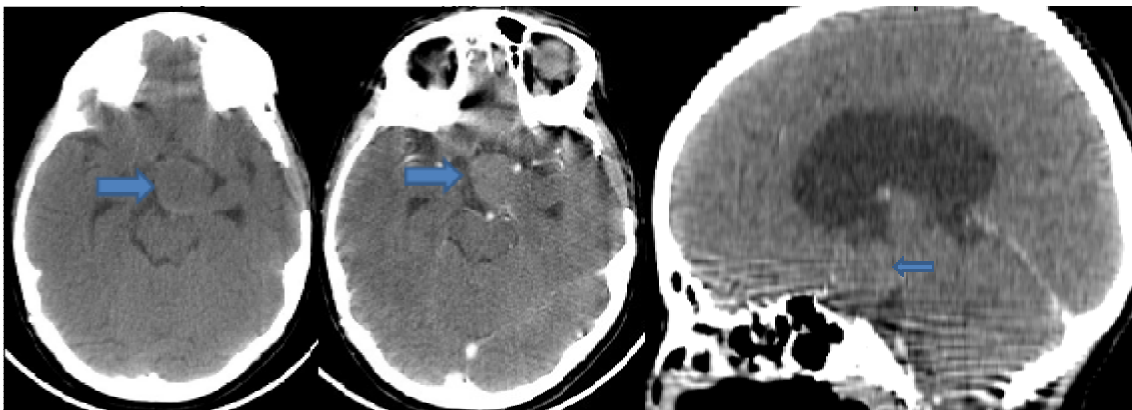


Figure 1 TDM cérébrale montrant Hydrocéphalie tri-ventriculaire passive en amont d'un processus tissulaire supra-sellaire en rapport avec un astrocytome.

• Traitement :

∨ Traitement médicale :

Nous avons ajusté la supplémentation hormonale chez notre patient, ainsi mis sous :

Ø Hydrocortisone 30mg/jr :

Hydrocortisone 10mg : 1cp et 1/2 matin, 1cp et 1/2 midi et 1/2 cp à 17h

Ø Levothyrox100 : 1cp/jr

Ø Minirin spray :1plv/jr

**✓ Traitement chirurgicale :**

Un avis de neurochirurgie a été demandé avec rendez-vous pour une éventuelle intervention pour ablation de son astrocytome.

**• Suivi et évolution :**

Au dernier bilan biologique réalisé :

✓ NFS : Hb=11.80g/dl    GB=9800 elts/mm<sup>3</sup>    plqt=411000 elts/mm<sup>3</sup>

✓ Ionogramme sanguin :

Glycémie=1.03g/l

Urée=0.18g/dl            créat=5mg/dl

Na<sup>+</sup>=125mEq/l    k<sup>+</sup>=4.2mEq/l

Chlore=96mEq/l

✓ Dosage hormonale :

TSH=1.658 µUI/ml    T4=1.32ng/ml

Cortisol 8h=5µg/dl

FSH=1.00mUI/ml

Testostérone=0.23ng/ml

## Observation N°2 :

- **Identité :**

Il s'agit de l'enfant E.S., âgé de 14 mois, issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré d'une mère âgée de 23 ans femme au foyer et un père âgé de 28 ans journalier de profession.

- **Motif d'hospitalisation :** Polyurie-polydipsie +perte de poids

- **Antécédents :**

- ✓ **Personnels :**

Grossesse non suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.

Accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine.

Poids à la naissance : eutrophique.

Période néonatale : sans particularité.

Bon développement psychomoteur.

Vacciné selon le PNI.

Allaitement maternel : toujours en cours .

Diversification alimentaire à l'âge de 6 mois.

Pas de notion de tuberculose ni de contagé tuberculeux.

Pas d'antécédents de méningite.

- ✓ **Familliaux :**

Pas de cas similaires dans la famille.

Pas de décès dans la fratrie.

Pas d'antécédents de pathologie tumorale ou endocrinienne dans la famille.

Pas de tuberculose ni de contagé tuberculeux ou virale dans la famille.

- **Histoire de la maladie :**

Remonte à 2 mois, par l'installation d'un syndrome polyuro-polydipsique fait d'une polyurie (changement de couches à raison de 10fois par jour) avec une polydipsie (soif constante), ceci était associé à une asthénie, et amaigrissement non chiffré.

Par ailleurs, le patient n'a présenté aucun signe de déshydratation, ni d'organicité ainsi pas de céphalée, ni de convulsion ou de troubles visuels.

Ce qui a motivé la maman à consulter pour une éventuelle prise en charge.

**Examen Clinique :****✓ Examen Générale :**

Patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.

Poids=9 kg(-2DS) Taille=77cm (M)

IMC=15.17kg/m<sup>2</sup>

**✓ Examen Neurologique :**

Patient conscient bien orienté dans le temps et dans l'espace GCS à 15

Motilité oculaire normale

Reflexe photomoteur conservé

Examen des paire crâniennes est normal

Sensibilité superficielle et profonde intacte

Reflexes ostéotendineux conservés

**✓ Examen Cervical :**

Pas de tuméfaction cervicale

Pas d'hypertrophie amygdalienne

**✓ Examen des OGE :**

OGE de type masculin

Enfant non encore pubère

**✓ Examen cutané :**

Pas de lésions cutanées

Pas de vergetures

Pas d'hypertrichose

**✓ Examen abdominal :**

Abdomen souple respire normalement.

Pas HSMG , pas de masse palpable

**✓ Examen pleuropulmonaire :**

Thorax de morphologie normale

VV bien transmises, MV bien perçus

Pas de râles à l'auscultation pulmonaire.

**✓ Examen Cardiovasculaire :**

Pouls périphériques présents et symétriques

B1B2 bien perçus, systole diastole libre.

**✓ Examen ostéoarticulaire :**

Marche normale sans anomalies.

Articulations libres.

**✓ Examen des aires ganglionnaires :**

Aires ganglionnaires libres.

**• Conclusion Clinique :**

Au total, il s'agit d'un patient âgé de 14 mois, sans antécédents pathologiques notables, présentant un syndrome polyuro-polydipsique, avec amaigrissement non chiffré, chez qui l'examen clinique trouve un patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, un poids à 9kg(-2DS).

Le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.



- **Hypothèses diagnostiques :**

- ✓ Diabète sucré.
- ✓ Diabète insipide centrale ou néphrogénique.
- ✓ Polydipsie primaire.

- **Examens paracliniques :**

- ✓ **Biologie :**

Ø NFS : Hb=7g/dl VGM:65 CCMH:28 TCMH:17 Ferritine:18

GB=9840 elts/mm<sup>3</sup> plqt=301 000 /mm<sup>3</sup>

Ø Ionogramme sanguin :

Glycémie :0.96g/l

Urée :0.11g/l créat :6mg/l

Na<sup>+</sup> :135mEq/l K<sup>+</sup> :4.6mEq/l

Ø Ionogramme urinaire :

Glucose :0.01g/l

Créat :3888mg/l

Na<sup>+</sup> :47mEq/l K<sup>+</sup> :78mEq/l

è Osm u=266mosm/l

Ø Test de Restriction hydrique :

Le test de restriction a été réalisé au sein de notre formation sans incidents revenu positif avec une osmolarité urinaire à la fin du test à 188.7 mosm/l <300 mosm/l è donc le diagnostic du de Diabète Insipide est retenu.

Ø Test à la Desmoprésine :

Vers la fin du TRH nous avons administré à notre patient 1 dose de MINIRIN spray , ainsi l'osmolarité urinaire après minirin était à 450 mosm/l >300 è donc il s'agit bien d'un Diabète Insipide Centrale.

**✓ Radiologie :**

Une IRM cérébrale hypothalamo hypophysaire a été réalisée n'objectivant aucune lésion de cette région.

⇒ Un diabète insipide idiopathique est ainsi retenu.

**✓ Traitement :**

Ainsi le patient a été mis sous :

- MINIRIN spray à la dose d'une pulvérisation par jour.
- Ferplex 1x/jr.

**✓ Suivi et évolution :**

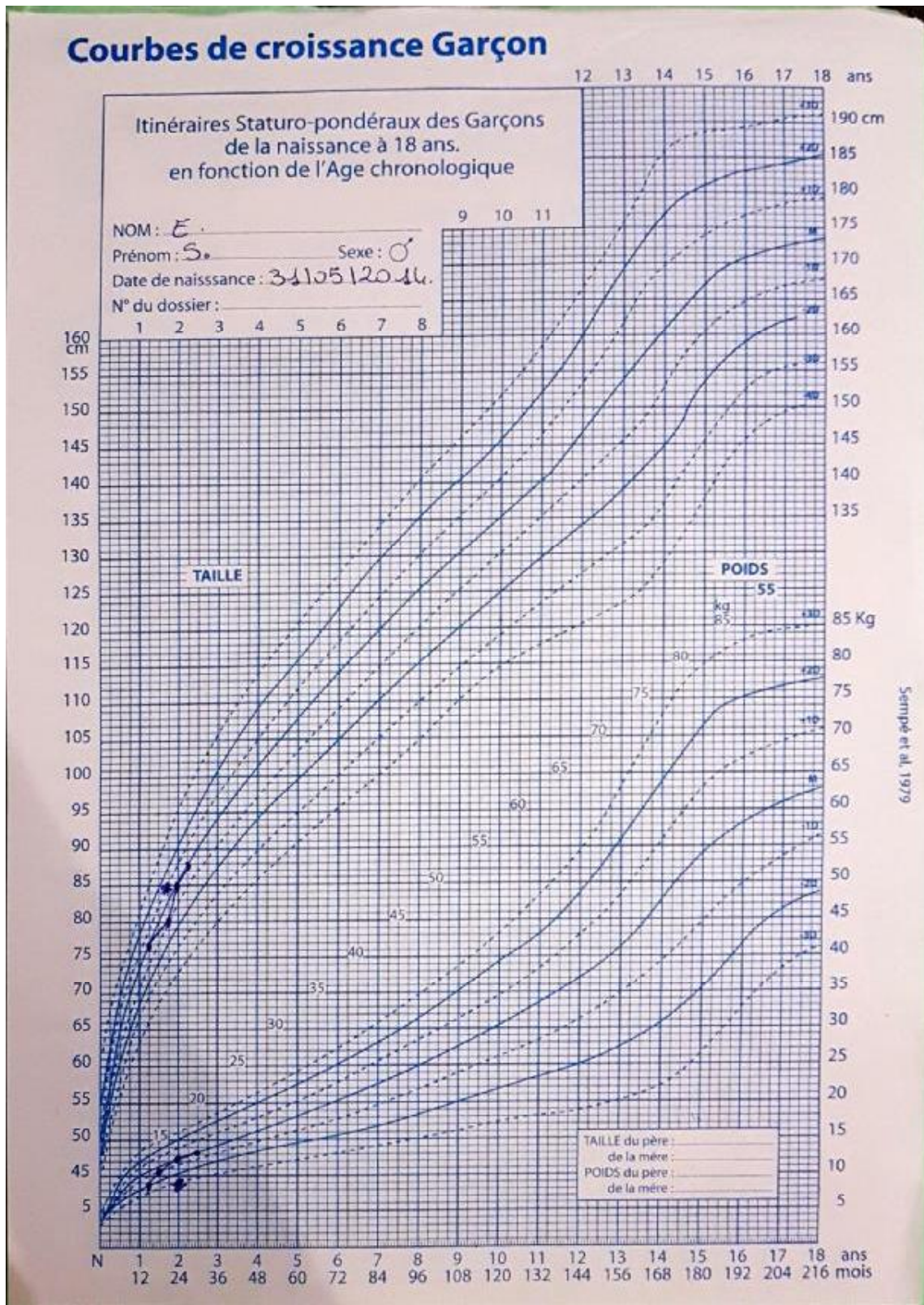
Durant la période de suivi de notre patient, nous avons objectivé une régression de la polyurie avec une reprise spectaculaire de poids ainsi :

A 20 mois : Poids : 12kg      Taille : 80.5cm

A 24 mois : Poids : 12kg(M)      Taille : 85.6cm(-1DS)

A 28 mois : Poids : 15 kg(M)      Taille : 88 cm (M)

Ainsi on remarque la bonne évolution sur la courbe suivante :



## II. Données épidémiologiques :

### 1. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 09 ans avec des extrêmes d'âge entre 1 an et 16 ans.

### 2. Sexe -Ratio:

Notre étude a intéressé douze patients dont 5 de sexe féminin et 7 de sexe masculin, soit un sexe ratio de 1.4(H/F).

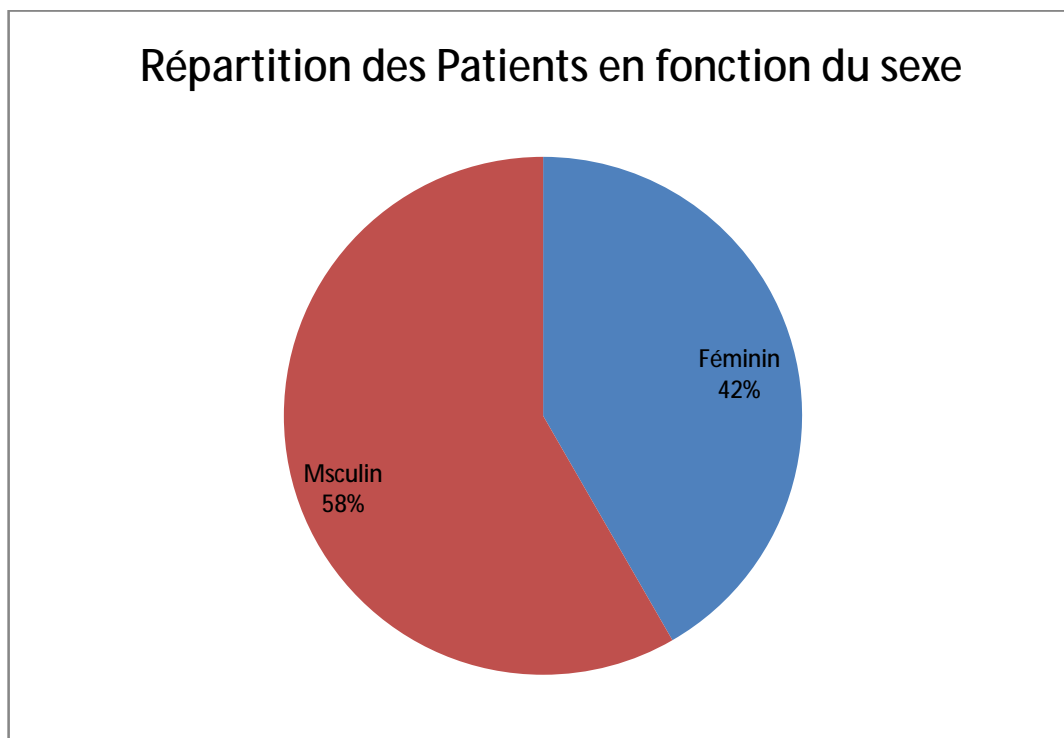


Diagramme 1: Répartition des patients selon le sexe.

**III. Les Antécédents :****Tableau 3:Antécédents particuliers des patients**

Patients	Antécédents personnels	Antécédents familiaux
1	NON	NON
2	NON	Consanguinité 1 <sup>er</sup> degré
3	NON	NON
4	NON	NON
5	DVE pour craniopharyngiome	NON
6	NON	NON
7	Hospitalisation en Réanimation pour hyponatrémie sévère Hydrocéphalie + DVP Opéré pour tumeur suprasellaire	NON
8	Kyste de la poche de Rathcke	NON
9	Neurochirurgie suite à un traumatisme crânien + séjour en réanimation	NON
10	NON	NON
11	Craniopharyngiome opéré + séjour en réanimation	NON
12	NON	NON

#### IV. Clinique:

**Tableau 4: particularités cliniques présentées par nos patients**

Patients	Début	Principaux symptômes	Examen Clinique
N°1	Progressif	SPP	Pas de RSP Pas de signes de déshydratation Examen clinique normale
N°2	Progressif	SPP Perte de poids 2kg/mois Asthénie	Pas de RSP Pas de signes de déshydratation
N°3	Progressif	SPP Perte de poids 3kg/mois puis stagnation	RSP :Poids (-3DS) Taille(-2DS) Signes de déshydratations :présents
N°4	Progressif	SPP Perte de poids non chiffrée Céphalées intermittentes	Pas de RSP Pas de déshydratation Examen clinique normale
N°5	Aigu	SPP Asthénie Convulsions Céphalées Troubles visuels	RSP (-3DS) Pas de déshydratation Signes d'hypothyroïdie
N°6	Progressif	SPP	Pas de RSP Pas de déshydratation
N°7	Aigu	SPP Signes d'hypoglycémie Someil perturbé Asthénie Céphalées Cécité bilatérale	Pas de RSP Pas de déshydratation Obésité avec IMC à 22.7 Cécité bilatérale avec motilité oculaire et réflexe photomoteur normaux et examen des paires crâniennes normal Signes clinique d'hypothyroïdie

<b>N°8</b>	Aigu	SPP Convulsions Céphalées Troubles visuels minimes	RSP ( -3DS) Pas de déshydratation Examen clinique normale
<b>N°9</b>	Aigu	SPP Asthénie Convulsions céphalées	Pas de RSP Pas de déshydratation Examen clinique normale
<b>N°10</b>	Progressif	SPP Anorexie Vomissements chroniques Asthénie Sommeil perturbé céphalées	RSP ( -2.5DS) Signes de déshydratation présents Le reste de l'examen clinique normale
<b>N°11</b>	Aigu	SPP Anorexie Convulsions Céphalées photophobie	Pas de RSP Pas de déshydratation Strabisme avec un bon reflexe photomoteur Signes d'HTIC
<b>N°12</b>	Aigu	SPP Asthénie	Pas de RSP Pas de déshydratation Examen clinique normale

## V. Paraclinique :

### 1. Biologie

Un bilan biologique initial a été réalisé chez tous nos patients :

NFS , Glycémie , BU éliminant une glycosurie ,

Un ionogramme sanguin et urinaire, avec calcul de l'osmolarité plasmatique et urinaire confirmant ainsi une polyurie hypotonique ( $\text{osmU} > 300 \text{mosm/l}$ ) chez tous les patients.

Le test de restriction hydrique a été réalisé pour éliminer une polydipsie primaire et finalement un test à la Desmopréssine pour différencier entre un DIC ( $\text{osmU} > 300 \text{mosm/l}$  après test au MINIRIN ) et DIN ( $\text{OsmU} < 300 \text{mosm/l}$  après MINIRIN).

Au terme de ce bilan ; le TRH et le Test à la desmopréssine étaient positifs chez tous nos patients.

Un dosage des hormones antéhypophysaires (TSH ,FSH,LH) et du cortisol était pratiqué chez 2 de nos patients (n°6 et n°8) objectivant ainsi l'atteinte des autres axes.

### 2. Test de Restriction hydrique :

Le TRH a été réalisé chez tous nos patients avec calcul de l'osm U et de la diurèse à la fin du test en comparaison avec l'osm U et les diurèses initiales.

Ainsi formules de calcul d'osmolarité plasmatique et urinaire :

- $\text{Osm}_p = (\text{Na} + \text{p} \times 2) + \text{glycémie} + \text{urée}$  ( Na+p en mmol/l ,glycémie en g/l)
- $\text{Osm}_u = \text{Na} + \text{u} + \text{K} + \text{u} \times 2 + \text{urée}$  (Na+u et K+u et urée en mmol/l)

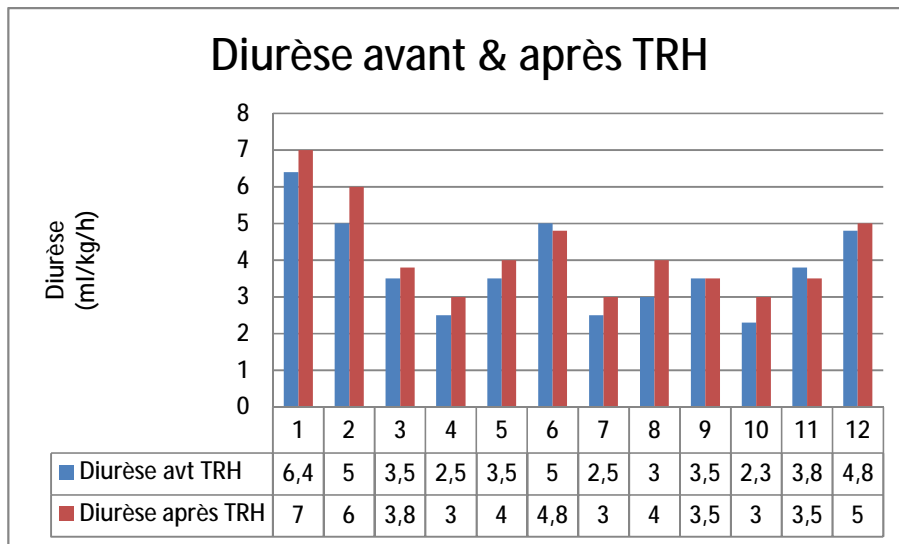
Le déroulement du test était normal sans incidents chez tous nos patients à part un patient chez le quel le test a été interrompu à H2 (patient N4 vue apparition d'une déshydratation sévère).



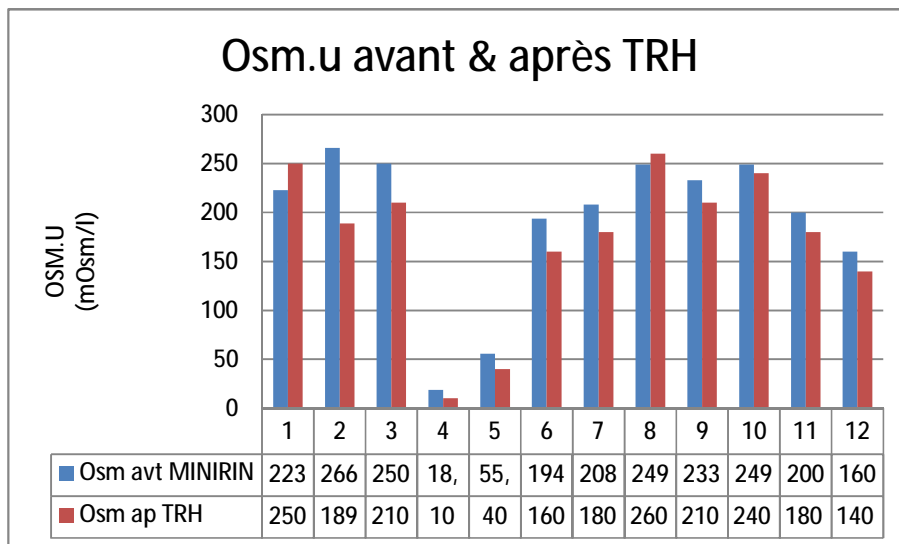
Ainsi à la fin du test l'Osm U < 300mosm/l chez tous les patients confirmant ainsi le diagnostic de Diabète Insipide

Maintenant reste à confirmer s'il s'agit d'un Diabète insipide Centrale ou Néphrogénique d'où l'utilité du test à la desmopressine.

Ø **Résultats du TRH :**



**Diagramme 2: La persistance de la polyurie après TRH**



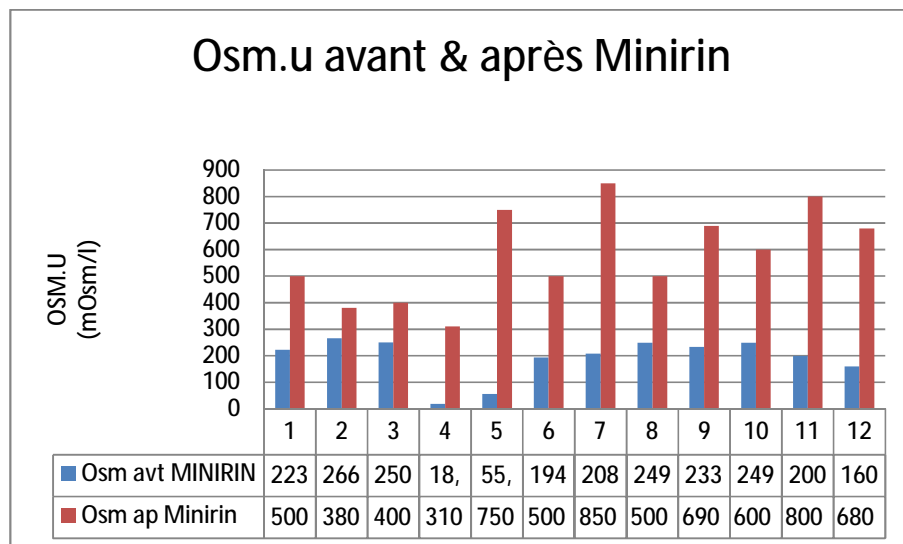
**Diagramme 3: Persistance de l'osmolarité urinaire(<300mOsm/l) Après TRH confirmant la polyurie hypotonique.**

### 3. Test au MINIRIN :

Pour ceci nous avons administré des doses d'AVP(MINIRIN) chez tous nos patients (selon leurs poids) et calculé l'osmU à 30min , H1 , H2 , H3 qui était supérieure à 300mosm/l dans tous les cas ce qui a confirmé l'origine centrale du Diabète Insipide chez nos patients.

Reste à rechercher l'étiologie si présente du DIC, pour ceci une IRM cérébrale a été réalisée.

#### Ø Résultats Test au MINIRIN :



**Diagramme 4: Augmentation des valeurs de l'osmolarité urinaire – après administration d'AVP(MINIRIN).**

### 4. Hypophysogramme :

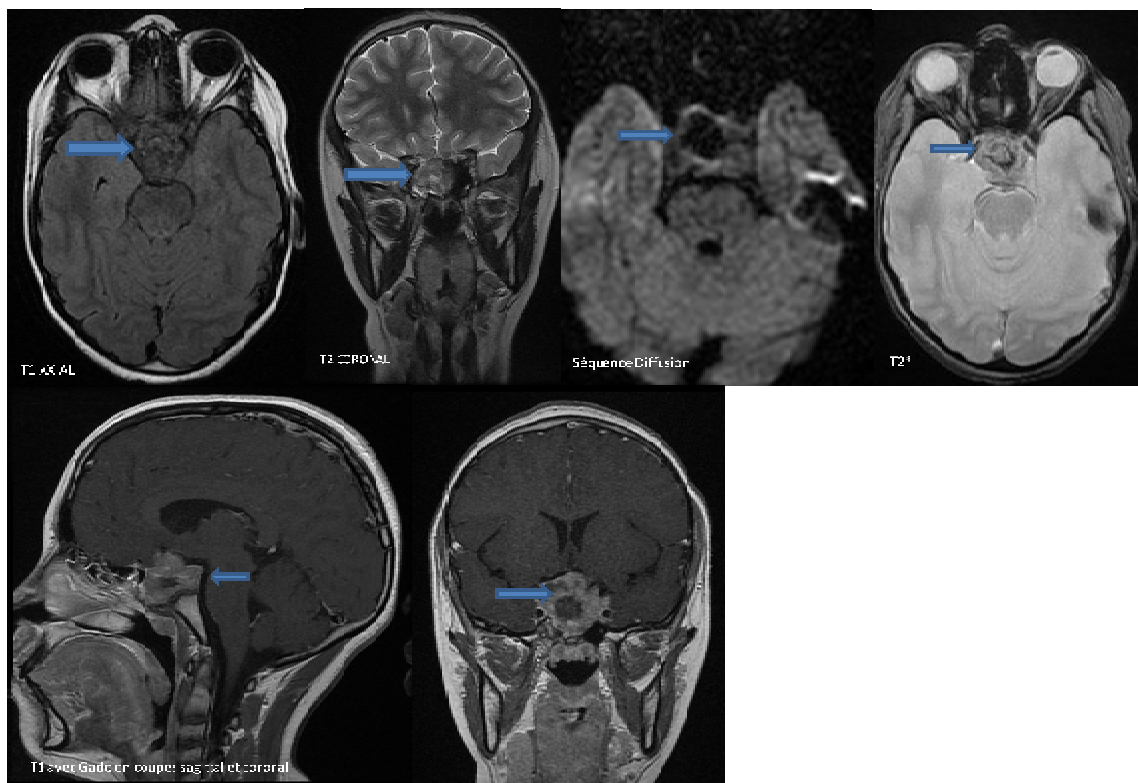
Une insuffisance concernant les autres axes antéhypophysaire, ainsi une hypothyroïdie et insuffisance surrénalienne chez les patients n°5, 7,11, et insuffisance en GH chez la patiente n°5.

## 5. L'Imagerie cérébrale :

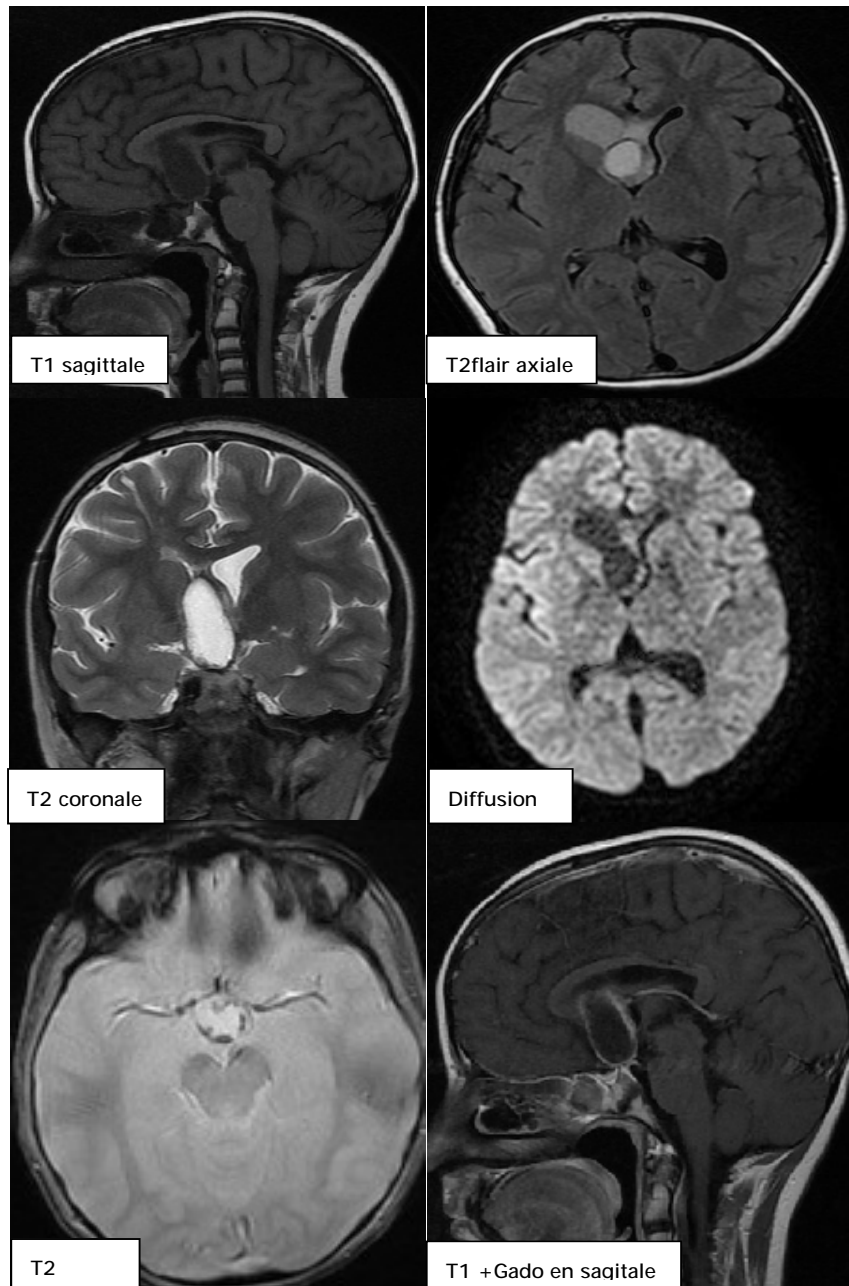
Une IRM cérébrale et hpothalamohypophysaire associée à des imageries de TDM ont été réalisés chez tous nos patients sous sédation pour les patients jeunes : normale chez 6 cas; aucune lésion cérébrale à part une perte de l'hypersignal de la post-hypophyse confirmant l'absence de sécrétion d'AVP.

L'imagerie a objectivé : 2 craniopharyngiomes 1 astrocytome 1 kyste de la poche de Rathke et une imagerie de séquelles d'un traumatisme crânien.

### Ø Craniopharyngiome :



**Figure 2: IRM cérébrale montrant un Volumineux processus tumoral intra et supra-sellaire, solido-kystique, dont la portion solide est décrite en hyposignal T1, hypersignal modéré T2, rehaussée de façon hétérogène après Gado et contenant des zones kystiques ainsi que des calcifications en rapport avec un craniopharyngiome localement avancé.**



**Figure 3 :Processus lésionnel à composante liquidienne majoritaire à paroi épaissie rehaussée après contraste, de siège supra-sellaire occupant la citerne opto-chiasmatique bien limité, de contours réguliers, se présente en discret hyposignal T1, hyper signal T2 et Flair, sans restriction de la diffusion, avec quelques stigmates hémorragiques pariétaux en T2\*, ce processus refoule le V3 et le trou de monro droit avec dilatation de la corne frontale du VL droit en rapport avec un Craniopharyngiome.**

**VI. Traitement :**

Principaux volets thérapeutiques.

Patients	Traitement au MINIRIN	Diagnostic retenu	Autres traitements+ Type et doses	Traitement étiologique	Evolution
N°1	Oui 2plv/jr	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°2	Oui 1plv/jr	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°3	Oui 2plv/jr	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°4	Oui 1plv/jr	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°5	Oui 1plv/jr	Crânio-pharyngiome	Hydrocortisone 10mg *2/jr Levothyrox 1cp/jr	Oui Chirurgie du cranio- pharyngiome	Récidive
N°6	Oui 1cp/jr(0.2mg )	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°7	Oui 1plv/jr	Post-opératoire astrocytome	Hydrocortisone 1.5cp/jr Levothyrox 1cp/jr	Oui Chirurgie de l'astrocytome	Complicquée par réapparition du SPP
N°8	Oui 1plv/jr	Kyste poche de Rathcke		Oui Chirurgie du kyste de la poche de Rathcke	Bonne
N°9	Oui 2plv/jr	Traumatisme crânien		Chirurgie	Bonne
N°10	Oui 1plv/jr	DIC idiopathique		Non	Bonne
N°11	Oui 1plv/jr	Craniopharyngiome	Levothyrox 1cp/jr Hydrocortisone10mg 2cp/jr	NON	Bonne
N°12	Oui 2plv/jr	DIC idiopathique		NON	Bonne

Nous avons traité nos patients symptomatiquement par l'administration d'ADH (hormone déficitaire en cause ) sous forme de spray à des doses en fonction du poids de chaque patient.

Une supplémentation en hydro cortisol et levothyrox chez les patients dont le déficit en ces hormones a été marqué (n°5 et n°8 et n°11).

Pour la patinte n°6 nous avons opté pour une surveillance durant 2 ans avant de discuter une supplémentation en hormone de croissance qui était déficitaire. Certes une supplémentation en GH avant stabilisation de la patiente aggravera son diabète insipide.

Quatre patients ont bénéficié d'un traitement étiologique chirurgicale avec :

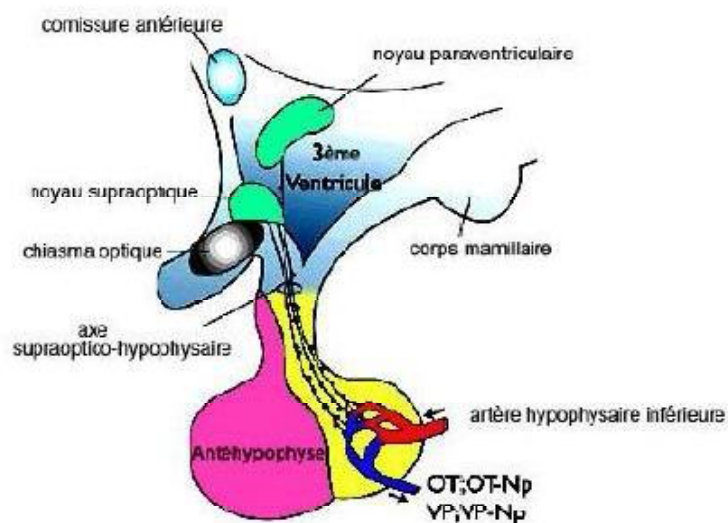
- Ø Une bonne évolution chez nos patients,
- Ø Une récurrence chez un patient à cause de son arrêt du traitement.

# DISCUSSION

## I. Rappel anatomophysiologique :<sup>7</sup>

Il est indispensable, pour le bon fonctionnement cellulaire, que la balance hydrique de l'organisme soit stable. Cette stabilité, reflétée par l'osmolarité plasmatique, est assurée par un système complexe qui fait intervenir 3 paramètres interdépendants : la soif, le rein et une hormone dite antidiurétique : l'arginine vasopressine (AVP).

Ce peptide de 9 acides aminés est synthétisé par le corps cellulaire de neurones située de façon symétrique, d'une part dans les noyaux para ventriculaires du mur du troisième ventricule et d'autres part dans les noyaux supra optiques, juste au-dessus des extrémités latérales du chiasma optique. Les axones de chacun des ces groupes se rejoignent de façon médiane pour constituer le tronc supraopticohypophysaire qui chemine dans la tige pituitaire jusqu'à la posthypophyse (ou neurohypophyse).



*NP= neurophysine; OT= chiasma optique; VP= vasopressine*

**Figure 4 : Schéma de l'hypophyse en coupe sagittale**

<sup>7</sup> "Physiologie Clinique et Des Explorations Fonctionnelles Cardiorespiratoire et de L'exercice Pr.M.Bougrida."



C'est dans la posthypophyse que sont stockés les granules neuro sécrétoires permettant un relarguage de l'hormone dans la circulation et ainsi une anti-diurèse maximale de 7 à 10 jours et le maintien de la balance hydrique jusqu'à 1 mois. Dix pour cent du contingent de ces neurones suffit à maintenir une diurèse normale. La neurophysine ou NP II est la protéine qui transporte la vasopressine : synthétisée aux mêmes endroits, elle sert à la stabiliser<sup>8 9</sup>.

L'AVP va se lier à son récepteur, dit « V2 » situé sur la membrane basale des cellules des tubes collecteurs rénaux. Via une cascade d'événements intracellulaires (l'activation d'une protéine G, l'action d'une adénylate cyclase, puis de protéines kinases) se produit l'insertion de canaux à eau dits aquaporines (il en a été décrit 6 types : de 0 à 5 dont l'aquaporine 2 ou AQP 2 spécifique du rein) au niveau du pôle apical permettant la création d'un gradient osmotique entraînant une concentration des urines<sup>10</sup>. L'AQP 2 est détectable dans les urines et sa concentration augmente en anti diurèse.

La sécrétion de la vasopressine est influencée par 2 types de signaux :

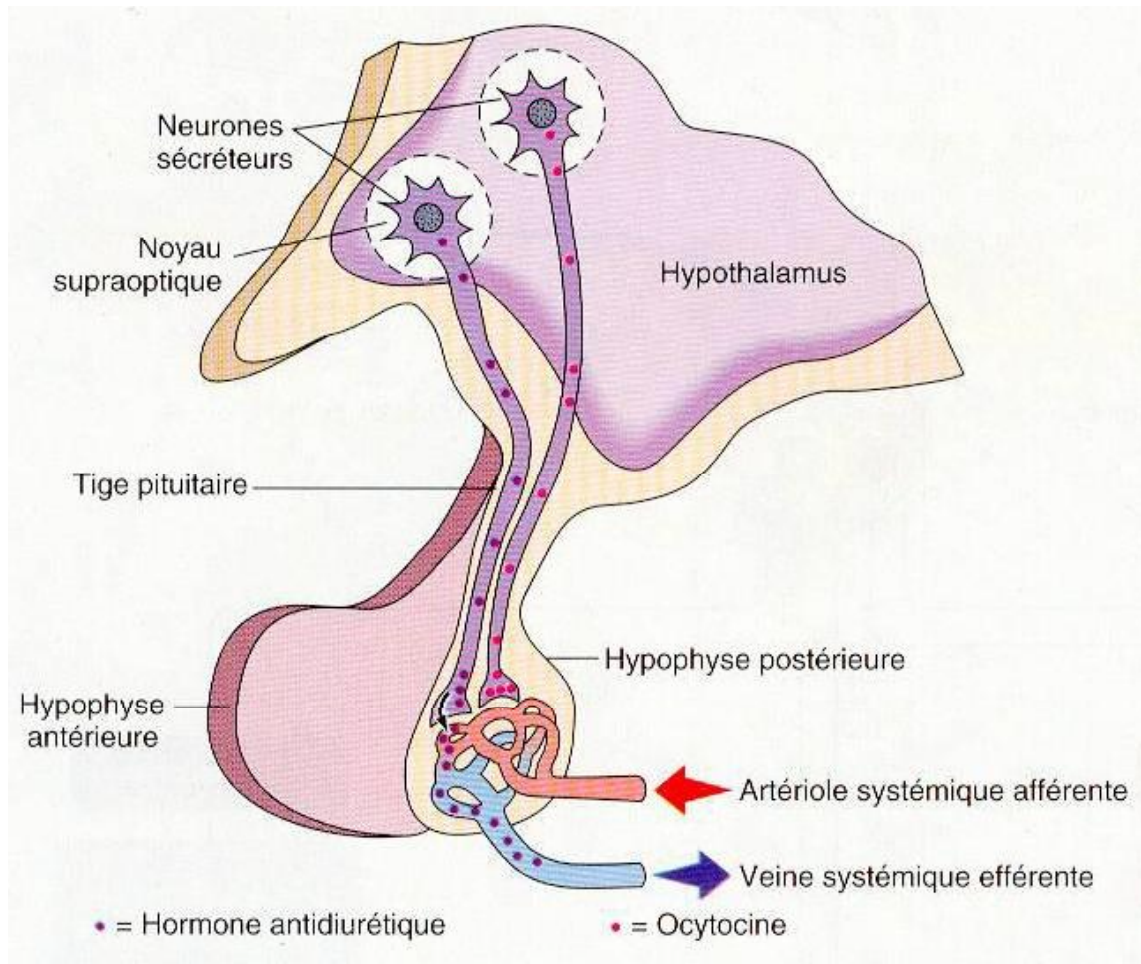
- Ø D'une part par le stimulus des osmorécepteurs. Ce sont des neurones situés, au niveau du système nerveux central, dans l'aire pré optique, dans l'organe « péri ventriculaire » et en extra cérébral, au niveau du tronc porte hépatique transmettant son signal via le système nerveux autonome (le vague ou X).

---

<sup>8</sup> "Maghnie M. Diabetes Insipidus. Horm Res. 2003□; 59 Suppl 1□:42-54," 42-54.

<sup>9</sup> "S. Dejager, L. Foubert, P. Presberg, S. Gerber, G. Turpin: Diabète Insipid Central. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Encyclopédie Pratique de Medicine, 3-0620, 1998, 5p."

<sup>10</sup> "Maghnie M. Diabetes Insipidus. Horm Res. 2003□; 59 Suppl 1□:42-54," 42-54.



**Figure 5: Sécration par hypothalamus et stockage dans la neurohypophyse de l'ADH et oxytocine**

L'un des peptides du système sous fornical est l'angiotensine II, qui, en association avec l'AVP, stimule les centres de la soif situés au niveau hypothalamique. Ces osmorécepteurs sont extrêmement sensibles aux variations de l'osmolarité plasmatique : une augmentation de 1% suffit à entraîner une augmentation de la concentration l'AVP. Chez les sujets sains, l'osmolarité plasmatique normale se situe entre 280 et 295 mOsm/kg d'eau. Dans cette fourchette, l'augmentation de la concentration de d'AVP est linéairement liée à celle de l'osmolarité plasmatique.

La capacité de concentration maximale des urines est atteinte pour une concentration d'AVP d'environ 2 à 4 pmol/l correspondant à une osmolarité plasmatique d'environ 300 mosmol/kg d'eau. Au-delà, c'est la soif qui est stimulée pour réguler l'équilibre hydrique.

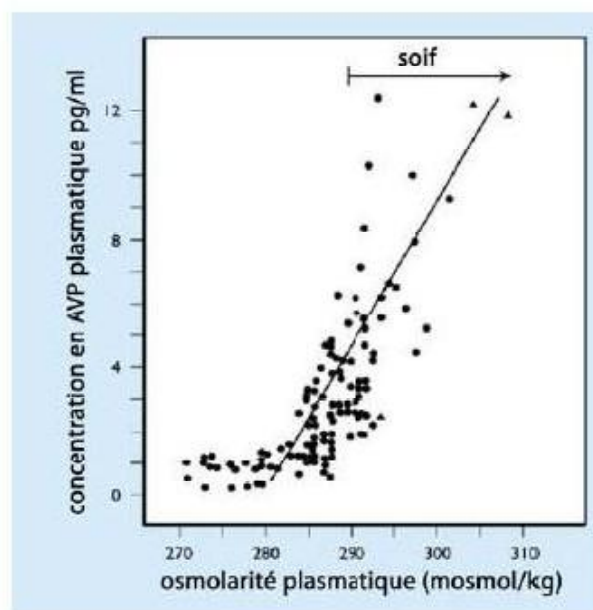
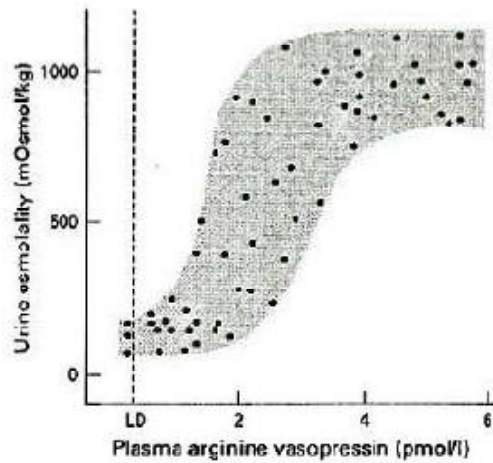


Figure 6:Relation entre l'osmolarité plasmatique, la soif et la concentration en AVP



*Figure 2 Relation between urine osmolality and plasma arginine vasopressin under various states of hydration. The stippled area is the normal reference range. LD represents the limit of detection of the assay (0.3 pmol/l).*

### Figure 7: Relation entre la concentration en AVP et l'osmolarité urinaire

Ø D'autre part, la sécrétion d'AVP est soumise aux signaux émis par les barorécepteurs. Ils sont situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique. Ils sont sensibles aux variations du volume sanguin. Une modification de 5% à 10% est nécessaire pour entraîner la sécrétion d'AVP mais de façon beaucoup moins explosive.

## II. Rappel Radio-anatomique :<sup>11</sup>

Les deux termes « posthypophyse » et « neurohypophyse » ne sont pas synonymes. Le premier est en réalité une partie intégrante du second. La neurohypophyse est une unité fonctionnelle composée de haut en bas par l'hypothalamus, la tige pituitaire et la posthypophyse.

- Ø Région hypothalamique : Essentiellement composée de substance grise, l'hypothalamus est traversé par de rares faisceaux de substance blanche. Cette substance grise s'organise sous deux formes : les noyaux hypothalamiques et le tuber cinereum.
- Ø Tige pituitaire : Il s'agit d'un cordon de substance nerveuse reliant le tuber cinereum à la posthypophyse. Son point d'implantation est situé sur la ligne médiane à l'union du tiers antérieur et des deux tiers postérieurs du tuber. Elle a une forme tronconique, à grande base tubérienne. Le diamètre moyen de la tige mesuré au niveau du chiasma optique est de 3,5 mm<sup>12</sup>. À sa portion distale, elle mesure 1,9 mm. Comme le tuber cinereum, elle se réhausse précocement après injection.
- Ø Posthypophyse : Le lobe postérieur représente environ un cinquième du volume de la glande hypophysaire. Habituellement médian, il peut quelquefois être latéralisé. Il a une forme généralement ovale ou en « croissant de lune », moins souvent arrondie. Après avoir longtemps fait l'objet de débats

---

<sup>11</sup> "Imagerie Par Résonance Magnétique Nucléaire de La Neurohypophyse MRI Imaging of the Neural Pituitary V. Antoine A, C. Moret A, E. Schmitt A, M. Klein B,\* , S. Bracard a a Service de Neuroradiologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue Du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France B Service D'endocrinologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue Du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France."

<sup>12</sup> "Tien RD, Newton TH, McDermottMW, Dillon WP, Kucharczyk J. Thickened Pituitary Stalk on MR Images in Patients with Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:703-8," 703-8.

passionnés, il est maintenant admis que l'hypersignal en pondération T1 dans la posthypophyse est directement lié à la concentration en ADH stockée<sup>13 14</sup> et plus précisément aux granules neurosécrétoires contenant l'ADH. Il s'agit d'un reflet direct du bon fonctionnement de la neurohypophyse. Ce stockage s'effectue préférentiellement dans la partie postérieure de la posthypophyse. La partie antérieure dépourvue en ADH est en isosignal en pondération T1, ce qui explique pourquoi la posthypophyse apparaît toujours plus petite qu'elle ne l'est en réalité. Il existe des grandes variations d'intensité de cet hypersignal entre les individus et chez un même sujet en fonction du temps, en dehors de toute pathologie<sup>15</sup>. La posthypophyse, même si elle est spontanément en hypersignal T1 se rehausse après injection de gadolinium.

---

<sup>13</sup> "Sato N, Tanaka S, Tateno M, Ohya N, Takata K, Endo K. Origin of Posterior Pituitary High Intensity on T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging. Immunohistochemical, Electron Microscopic, and Magnetic Resonance Studies of Posterior Pituitary Lobe of Dehydrated Rabbits. Invest Radiol 1995;30:567-71."

<sup>14</sup> "Lee MH, Choi HY, Sung YA, Lee JK. High Signal Intensity of the Posterior Pituitary Gland on T1-Weighted MR Images. Correlation with Plasma Vasopressin Concentration to Water Deprivation. Acta Radiol 2001;42:129-34," 129-34.

<sup>15</sup> "Brooks BS, El Gammal T, Allison JD, Hoffman WH. Frequency and Variation of the Posterior Pituitary Bright Signal on MR Images. J Roentgenol 1989;153:1033-8," 1033-8.

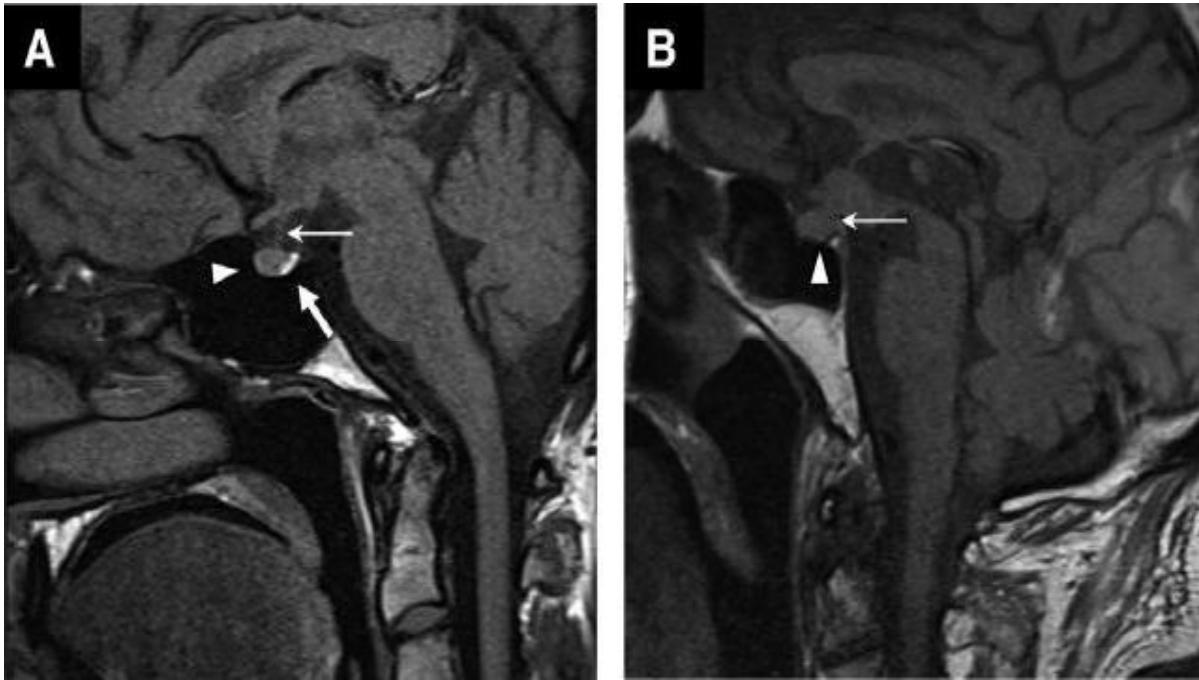


Figure 8:IRM de la région hypophysaire en coupe sagittale T1

A:neurohypophyse d'un patient sain , normosécrétante avec hypersignal en T1

B :Neurohypophyse d'un patient atteint de DIC avec Perte de l'hypersignal en T1

### III. Physiopathologie du DIC <sup>16</sup>:

Il a été démontré que le DIC complet ne pouvait survenir qu'après une destruction de plus de 85% des neurones sécrétant de l'AVP. La lésion doit être la plus haut située, au niveau de l'hypothalamus ou au niveau du tractus supra-optico-posthypophysaire pour engendrer une dégénérescence neuronale bilatérale responsable d'un DIC. Les lésions plus périphériques ou intrasellaires, sont par contre responsables d'un DI transitoire. En effet même si les terminaisons axonales sont lésées, les neurones ne meurent pas et peuvent se régénérer et former un nouveau lobe neural ectopique fonctionnel au-dessus de la lésion.

Plus rarement, le DIC peut être en relation non pas avec un défaut de synthèse de l'AVP, mais avec un trouble de l'osmorégulation. Dans ce cas, la régulation non osmotique mettant en jeu les barorécepteurs est intacte<sup>17</sup>. Un défaut de l'osmorégulation de la soif peut être associé et être à l'origine d'une hypernatrémie chronique.

Au cours du DIC, l'incapacité de sécrétion de l'AVP en réponse à une augmentation de l'osmolalité plasmatique, est responsable d'une diminution de la concentration de l'ultra-filtrat rénal dans le tube collecteur et donc un volume important d'urines hypo-osmolaires excrétées. La conséquence est une augmentation de l'osmolalité plasmatique qui va provoquer une stimulation de la soif et une polydipsie secondaire.

---

<sup>16</sup> "Vilhardt H , Bie P. Antidiuretic Effect Of Fero- Rail Y Administered DDAVP in Hydrated Humans. Acta Endocrinol (Copenh) 1984; 105: 474-6," 6.

<sup>17</sup> "Laczi F, Ivanyi T, Julesz J, Janaky T, Laszolo FA. Plasma Arginine-8-Vasopressin Responses to Osmotic or Histamine Stimulation Contribute to the Differential Diagnosis of Central Diabetes Insipidus. Acta Endocrinol 1986; 113: 168-174," 168-74.



#### IV. Epidémiologie :

Le DIC est une pathologie rare qui survient en général en proportion sensiblement égale entre les deux sexes<sup>18</sup> avec un sex-ratio estimé, toutes études confondues, à 1,05. L'âge des patients varie selon les séries de la période néonatale à l'âge de 15 ans, <sup>19</sup> <sup>20</sup>., avec un âge moyen entre quatre et sept ans. L'âge de diagnostic varie d'une série à l'autre selon l'étiologie<sup>21</sup>.

#### V. Démarche diagnostique :<sup>22</sup>

L'exploration d'un SPUPD commence d'abord par la confirmation du caractère abondant de la diurèse ; il faut faire la différence entre une polyurie (diurèse supérieure à 3ml/kg/h) et une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions avec un volume urinaire quotidien normal) en notant le nombre de mictions nocturnes.

---

<sup>18</sup> "Lefebvre J, Vantighem M. Polyuria-Polydipsia Syndrome. Diagnostic Approach. Rev Prat 2000;50:791-7."

<sup>19</sup> "Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et Al. Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. N Engl J Med 2000;343:998-1007," 998-1007.

<sup>20</sup> "Scherbaum WA, Czernichow P, Bottazo GF, Doniach D. Diabetes Insipidus in Children. A Possible Autoimmune Type with Vassopressin Cell Antibodies. J Pediatr 1985;107:922-5," 922-5.

<sup>21</sup> "Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma Acharya P, Perrera I, Faddoul G, et Al. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. ISRN Nephrol 2013;2013:797620."

<sup>22</sup> "The Diagnosis of Children with Central Diabetes Insipidus Stefano Ghirardello<sup>1</sup>, Maria-Luisa Garre<sup>2</sup>, Andrea Rossi<sup>3</sup> and Mohamad Maghnie<sup>4</sup> 'Institute of Pediatrics and Neonatology, Fondazione IRCCS 'Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli E Regina Elena ', University of Milan, Italy and Departments of<sup>2</sup>Neuro-Oncology/Hematology Oncology, <sup>3</sup>Neuroradiology and <sup>4</sup>Pediatrics, IRCCS G. Gaslini, University of Genova, Genova, Italy."

## **1. Anamnèse :**

L'anamnèse est un temps essentiel devant l'exploration d'un DPUPD permettant :

- Ø Tout d'abord de confirmer le SPUPD et différencier une polyurie (diurèse >3ml/kg/h) d'une pollakiurie (augmentation de la fréquence sans quantité)
- Ø Eliminer les diagnostics différentiels ( un diabète sucré connu ,une tubulopathie orientant vers un DIN)
- Ø Eliminer une cause évidente au DIC (antécédents de traumatisme crânien, de neurochirurgie, une tumeur cérébrale connue ou traitée...)
- Ø Orienter une enquête approfondie dans les cas non évidents, ainsi :  
Antécédents personnels et familiaux et symptômes associés.

### **a) Antécédents personnels :**

#### **A la recherche**

- Ø D'antécédents particuliers durant la grossesse et la période néonatale (aucune particularité n'a été démontré dans notre série)
- Ø Antécédents d'infections notamment une tuberculose, une méningite au méningocoque, sarcoïdose qui était une cause fréquente dans l'étude indienne surtout la tuberculose qui était en cause dans 18% des cas en contrepartie aucun cas d'infection neuroméningée n'a été noté dans notre série.
- Ø Antécédents de traumatisme crânien chez nos patients à une fréquence de 8.33% contre 30% dans la série Indienne menée par SANJAY, et 2.5% dans la série italienne de MAGHNI . Le mécanisme alors a été expliqué par un impact directe ou par des phénomènes d'accélération décélération causant ainsi une ischémie, troubles du métabolisme cérébrale ou une HTIC ayant

ainsi un effet directe sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Ø Antécédents d'intervention neurochirurgicale : chez 2 patients pour traitement d'un crâniopharyngiome et chez un autre patient pour astrocytome et dérivation d'une hydrocéphalie soit une fréquence de 16.6%. Ainsi il a été démontré dans la littérature que la fréquence de survenue d'un DIC est plus élevée en cas de neurochirurgie à ciel ouvert ( 36% dans l'étude indienne contre 16.6% dans notre série) qu'en cas d'intervention endoscopique (15 % dans l'étude indienne contre 8.3% dans notre série). La diminution de la sécrétion d'AVP débute en per opératoire.
- Ø Antécédents de pathologie tumorale: dans notre série à une fréquence de 25% . Quand à la série tunisienne menée par HACHICHA la fréquence d'antécédents de pathologie tumorale était de 25%.

#### **b) Antécédents familiaux :**

Aucun cas similaire n'a été démontré dans notre série ni dans la série de HACHICHA ou SANJAY par contre nous notons 6.32% de cas similaires dans la famille dans la série MAGHNIE.

#### **c) Début :**

Dans différentes études le début est aigu chez la moitié de nos patients, subaigu chez l'autre moitié. Dans la série tunisienne le début était aigu dans 66% cas, subaigu dans 34% des cas.

Chez tous les patients des différentes séries le début a été marqué par un SPUPD.

**d) Symptomatologie :**

Les principaux symptômes à rechercher étaient :

- Ø Une asthénie, et déshydratation ont été notés chez 8.33% de nos patients contre 60% des patients de la série HACHICHA, 16.9% dans la série de MIGUEL et aucun cas dans la série de MAGHNI.
- Ø Quand à l'amaigrissement il était noté chez 50% de nos patients contre 40% dans la série de HACHICHA.
- Ø Les signes d'organicité à type de céphalées, convulsion, troubles visuels ont été présentés par 41.6% des patients de notre série, 47.7 dans la série de MIGUEL, 16.45% dans la série de MAGHNI, et aucun cas dans la série de HACHICHA.

**2. Examen clinique :**

L'examen clinique à la recherche de :

- Ø Signes cliniques de déshydratation
- Ø Signes de RSP ou de retard pubertaire
- Ø Signes de RPM
- Ø Signes de dysthyroïdie, d'insuffisance surrénalienne
- Ø Anomalies à l'examen neurologique.
- Ø Anomalies à l'examen clinique des autres appareils.

Ainsi dans notre étude nous avons objectivé la présence de RSP à une fréquence de 33.33%, un cas de cécité bilatérale soit une fréquence de 8.33% (patient ayant un astrocytome) , un cas présentant un strabisme et photophobie 8.33% (craniopharyngiome) et un cas avec un retard pubertaire et signes d'hypothyroïdie et d'insuffisance surrénalienne(deuxième craniopharyngiome).

Dans la série de HACHICHA l'examen clinique était normal initialement chez tous les patients en particulier l'examen neurologique, avec par la suite 16% des cas RSP avec nodule thyroïdien sans signes de dysthyroïdie.

Dans la série de MIGUEL un RSP a été marqué chez 33.8% des patients.

### **3. Explorations**

Pour ceci, un bilan biologique complet a été réalisé éliminant un diabète sucré, un calcul de la diurèse de 24h pour confirmer la polyurie, un ionogramme sanguin et urinaire avec calcul de l'osmolarité urinaire qui était inférieure à 300mosm/l confirmant la présence d'une polyurie hypotonique, et finalement une évaluation du retentissement du SPUPD . Un test de RH a été réalisé initialement dans le but de différencier un PP et un Diabète Insipide, avec à la fin du test une injection de doses d'AVP (Test au MINIRIN) afin de différencier un DIC d'un DIN.

#### **a) Le test de RH et Test au MINIRIN :**

Tous nos patients ont bénéficié d'un test de restriction hydrique sans incidents avec un test positive vers la fin ainsi une persistance de la polyurie et l'osmolarité urinaire toujours inférieure à 300 mosm/l. Dans la série Tunisienne l'épreuve de restriction hydrique était réalisée chez les 06 patients avec une durée de 06h chez cinq patients et 02h chez un patient ayant présenté une survenue rapide de déshydratation et hypernatrémie.

Le test au MINIRIN par injection de vasopressine à une posologie standard. Dans le DIC, le syndrome polyuropolydipsique disparaît. Dans notre série, nous avons utilisé le test au Minirin® chez tous nos patients, ce qui nous a permis de faire le diagnostic du DIC dans tous les cas.

**b) Le dosage d'arginine vasopressine (AVP)/ Dosage de Copeptine:**

Zerbe et Robertson<sup>23</sup> ont démontré dans leur étude que le dosage de l'AVP plasmatique avant et en fin de RH permettait de différencier les états polyuriques en particuliers PP des DIC partiels. Dans le cas de DIC complet, l'AVP n'est pas détectée dans le sang.<sup>24 25 26</sup>

Une étude réalisée à l'université de Würzburg menée par Fenske W1, Quinkler M<sup>27</sup> concernant 22 patients a démontré la place de la mesure de la copeptine au cours du test de restriction hydrique pour différencier un Diabète insipide partiel d'une polydipsie primaire.

**c) Exploration de l'axe antéhypophysaire :**

Cette exploration fait appel à un dosage d'hormones antéhypophysaires et du cortisol mettant en évidence l'atteinte des autres axes chez 02 de nos patients soit une fréquence de 16.6% , par contre ce dosage était normal dans la série de HACHICHA,<sup>28</sup> dans la série de MIGUEL 52.3% de cas d'insuffisance antéhypophysaire, et cette fréquence était élevée à 61% dans la série de MAGHNIE.

---

<sup>23</sup> "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;305:1539-46."

<sup>24</sup> "Baylis PH, Cheetham T. Diabetes Insipidus. Arch Dis Child 1998;79:84-9. 18 Robertson GL. Physiology of ADH Secretion. Kidney Int 1987;32(Suppl. 21):S20-6."

<sup>25</sup> "Jaruratanasirikul S, Janjindamai S, Sriplung H, Patarakijvanich N, Vasiknanonte P. Etiologies of Central Diabetes Insipidus in Children: 15 Years Experience in Songklanagarind Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 2002;85:765-71."

<sup>26</sup> "Sklar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Conte FA. Hormonal and Metabolic Abnormalities Associated with Central Nervous System Germinoma in Children and Adolescents and the Effect of Therapy: Report of 10 Patients. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:9-16."

<sup>27</sup> "Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome--Revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests. Fenske W1, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, Pfeiffer AF, Fassnacht M, Störk S, Allolio B."

<sup>28</sup> "Le Diabète Insipide Central Chez L'enfant: Étude de Six Observations The Central Insipid Diabetes in Child: Study of 6 Observations H. Aloulou\*, S. Triki, A. Ahmed, T. Kammoun, M. Hachicha Service de Pédiatrie, CHU Hédi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisie."

**d) Dosage des marqueurs tumoraux :**

Ce dosage a été démontré nécessaire surtout dans les cas douteux sans anomalies aux autres explorations. Consiste en un dosage de betaHCG et d'alphafoetoprotéine dans le sang et le LCR. Aucun de nos patients n'a eu de mise en évidence de ces marqueurs, le même résultat était pour les patients de la série tunisienne même ceux présentant un germinome<sup>29</sup>, par contre dans la série indienne, ce dosage a été positif chez 15% des patients.<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> "Diabetes Insipidus: The Other Diabetes Sanjay Kalra, Abdul Hamid Zargar<sup>1</sup>, Sunil M. Jain<sup>2</sup>, Bipin Sethi<sup>3</sup>, Subhankar Chowdhury<sup>4</sup>, Awadhesh Kumar Singh<sup>5,6</sup>, Nihal Thomas<sup>7</sup>, A. G. Unnikrishnan<sup>8</sup>, Piya Ballani Thakkar<sup>9</sup>, Harshad Malve<sup>10</sup>," 1.

## VI. Enquête Etiologique :

Le diagnostic étiologique constitue une étape primordiale et il est basé essentiellement sur l'exploration neuroradiologique. L'exploration morphologique hypothalamohypophysaire est réalisée au mieux par l'IRM, nettement plus performante que l'examen tomodensitométrique. En fait, cet examen manque de précision et cela peut être incriminé dans le retard diagnostique de certaines tumeurs.

Dans notre série une IRM cérébrale a été réalisée chez 11 de nos patients mettant en évidence, en plus de la disparition de l'hypersignal hypophysaire, la présence de deux cas de craniopharyngiomes(16.6%) , un cas d'astrocytome avec apparition du DIC en post-opératoire (8.33%) , et une imagerie de séquelles d'un traumatisme crânien(8.33%) , le reste était considéré comme idiopathique sans atteinte évidente à une fréquence élevée de 58.33%.

Dans la série Tunisienne <sup>31</sup> le diagnostic étiologique a été retardé chez un patient qui a bénéficié initialement d'une TDM cérébrale revenue normale puis perdu de vue. Les patients restants ont bénéficié d'une IRM cérébrale mettant en évidence ainsi :20% de causes tumorale soit un germinome, 40% des cas d'histiocytose , et 40% de cas idiopathiques.

Dans une étude Indienne de littérature<sup>32</sup>, on a objectivé comme étiologies au DIC : Infection neuroméningée au premier lieu , traumatisme crânien au deuxième lieu , séquelles postchirurgicales en troisième lieu , puis de rares cas de germinomes, aucun cas d'histiocytose.

---

<sup>31</sup> "Le Diabète Insipide Central Chez L'enfant: Étude de Six Observations The Central Insipid Diabetes in Child: Study of 6 Observations H. Aloulou\*, S. Triki, A. Ahmed, T. Kammoun, M. Hachicha Service de Pédiatrie, CHU Hédi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisie."

<sup>32</sup> "Diabetes Insipidus: The Other Diabetes Sanjay Kalra, Abdul Hamid Zargar<sup>1</sup>, Sunil M. Jain<sup>2</sup>, Bipin Sethi<sup>3</sup>, Subhankar Chowdhury<sup>4</sup>, Awadhesh Kumar Singh<sup>5,6</sup>, Nihal Thomas<sup>7</sup>, A. G. Unnikrishnan<sup>8</sup>, Piya Ballani Thakkar<sup>9</sup>, Harshad Malve<sup>10</sup>."



Dans la série de Miguel<sup>33</sup> à propos de 79 cas, 55.7% ont présenté une tumeur intracrânienne, 13.9% ont présenté une histiocytose, 8.9% des malformations cérébrales, 1.3% d'infection neuroméningée, 2.5% d'origine héréditaire et 17.7% de cas idiopathiques.

Dans la série de CRAIG<sup>34</sup> concernant 79 cas, 22.78% de causes tumorales, 3% d'origine traumatique, 15.18% d'histiocytose, 5% d'origine congénitale et 51.8% d'idiopathique.

Dans une dernière série de MAGHNIE<sup>35</sup> concernant aussi 79 patients ; 22.78% de causes tumorales, 2.53% de cas traumatiques, 15.18% d'histiocytose 6.32% de congénitale, et 52% idiopathiques.

Au terme de cette enquête étiologique, le DIC peut être primaire (DIC idiopathique dans presque 50% des cas, sporadique ou familial) ou secondaire à une pathologie qui affecte l'axe hypothalamohypophysaire tel que les tumeurs cérébrales, les malformations, les infections ou les processus inflammatoires du système nerveux central. Le DIC est aussi classique chez l'enfant après un traumatisme crânien ou une intervention chirurgicale dans le territoire hypothalamohypophysaire.

---

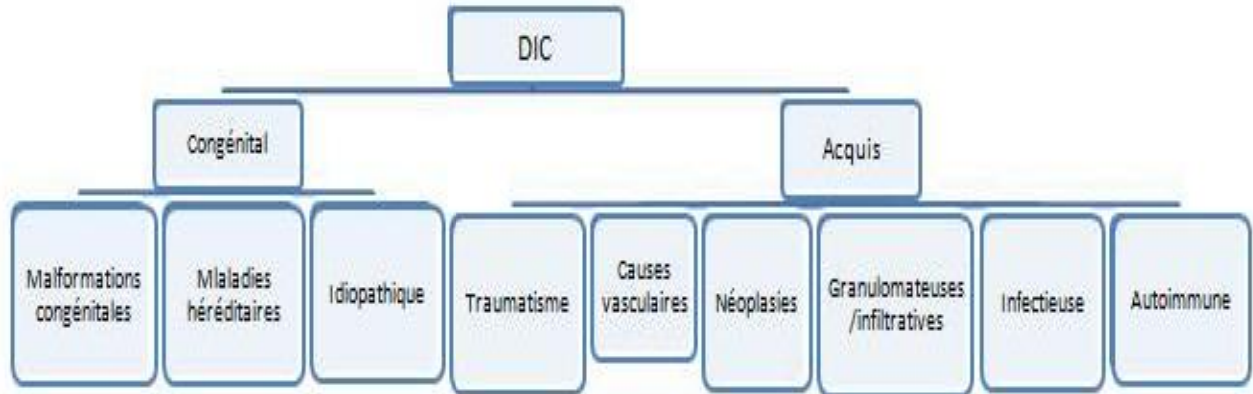
<sup>33</sup> "Central Diabetes Insipidus: Clinical Profile That Suggests Organicity in Peruvian Children: Lima – Peru 2001–2013."

<sup>34</sup> "Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Child with Central Diabetes Insipidus Craig A. Alter and Larissa T. Bilaniuk Department of Pediatrics and Radiology, The Children's Hospital of Philadelphia, and University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA."

<sup>35</sup> "CENTRAL DIABETES INSIPIDUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS."

**VII. Principales étiologies :**

**Tableau 5:Principales causes du DIC**



**Tableau 6 : Causes congénitales du DIC**

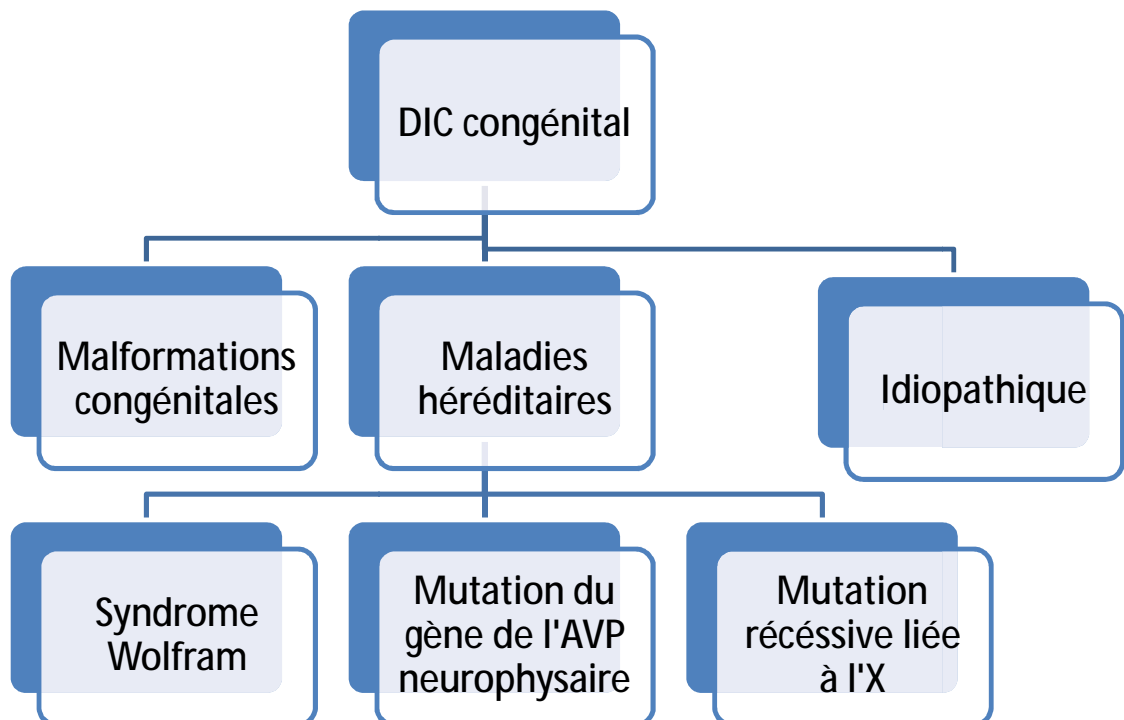
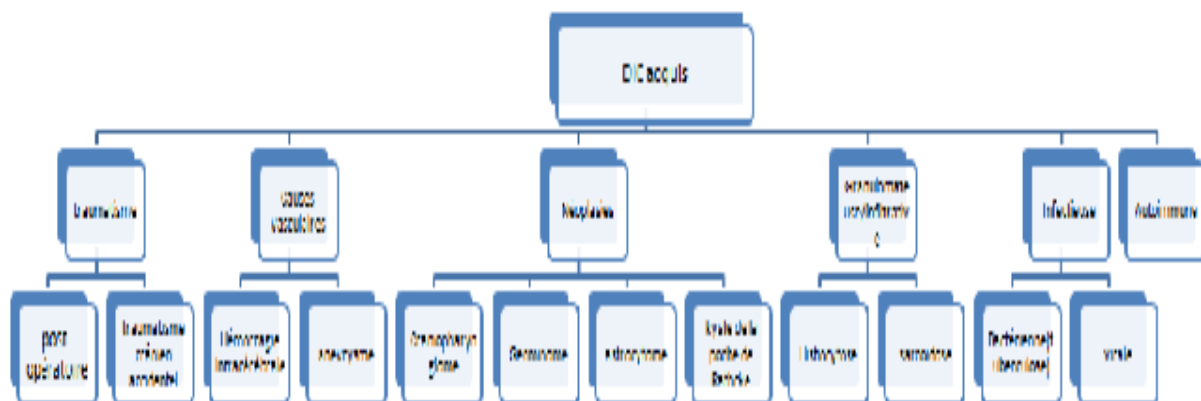


Tableau 7:Principales causes acquises



## 1. Syndrome de Wolfram :<sup>36</sup>

Décrit pour la première fois par Wolfram en 1938, le syndrome de Wolfram ou Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Optic Atrophy, Deafness (DIDMOAD) est une pathologie génétique rare, très sévère, associant un diabète de type 1, une atrophie optique, une hypoacousie, un diabète insipide et d'autres manifestations neurodégénératives possibles. <sup>37 38</sup>

Le diabète sucré est quasiment toujours la première manifestation clinique et débute dans la petite enfance avec un âge moyen de six ans <sup>39 40 41</sup>. Il s'agit d'un diabète de type 1 non immunologique rapporté à une dégénérescence progressive des cellules bêta du pancréas.

L'atrophie optique, autre manifestation majeure du syndrome est progressive, bilatérale et globalement symétrique et responsable d'une baisse d'acuité visuelle progressive. Du fait des symptômes non spécifiques et peu importants au début de la maladie, l'âge moyen de découverte est un peu plus tardif, en général dans la deuxième décennie <sup>42 43</sup>. D'autres atteintes ophtalmologiques ont été décrites de

---

<sup>36</sup> "Le Syndrome de Wolfram: Mise Au Point Clinique et Génétique À Propos Du Cas de Deux Soeurs\_ Wolfram Syndrome: Clinical and Genetic Analysis in Two Sisters J.-B. Conarta, T. Maaloufa, P. Jonveauxb, B. Guercic, K. Angioia."

<sup>37</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. Lancet 1995;346:1458—63."

<sup>38</sup> "Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. J Med Genet 1997;34:838—41."

<sup>39</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. Lancet 1995;346:1458—63."

<sup>40</sup> "Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and Mortality in the Wolfram Syndrome. Diabetes Care 1995;18:1566—70."

<sup>41</sup> "Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. Microvascular Diabetes Complications in Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness [DIDMOAD]): An Age- and Durationmatched Durationmatched Comparison with Common Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2007;30:2327—30."

<sup>42</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. Lancet 1995;346:1458—63."

<sup>43</sup> "Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. Microvascular Diabetes Complications in Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and

façon sporadique, en particulier une rétinopathie pigmentaire, un nystagmus, un glaucome et bien sur une rétinopathie diabétique <sup>44 45</sup>.

La surdité de perception elle aussi progressive et bilatérale apparaît plus tardivement (deuxième ou troisième décennie) et n'est pas toujours signalée par les patients. Elle peut être découverte lors d'examens audiométriques systématiques réalisés lors du bilan de la maladie

Le diabète insipide quatrième volet de l'acronyme de la maladie est aussi d'apparition plus tardive (deuxième ou troisième décennie) et inconstante. Il pourrait être lié à des anomalies du lobe postérieur de l'hypophyse ou à des atrophies de l'hypothalamus mises en évidences par des études neuroradiologiques <sup>46 47 48</sup>.

D'autres atteintes assez fréquentes peuvent accompagner les signes cardinaux, en particulier des manifestations neuro-dégénératives. On retrouve des atteintes urinaires à type de dysfonctionnement vésical, de dysnergies sphinctériennes et des atteintes neurologiques (troubles de l'olfaction, apnées du sommeil, épilepsies, nystagmus...) <sup>49 50 51</sup>. Des troubles du comportement et des

---

Deafness [DIDMOAD]): An Age- and Durationmatched Durationmatched Comparison with Common Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2327—30."

<sup>44</sup> Ibid.

<sup>45</sup> "Al Till M, Janah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic Findings in 15 Patients with Wolfram Syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:84—8."

<sup>46</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995;346:1458—63."

<sup>47</sup> "Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and Mortality in the Wolfram Syndrome. *Diabetes Care* 1995;18:1566—70."

<sup>48</sup> "Kumar S. Wolfram Syndrome: Important Implications for Pediatricians and Pediatric Endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2009;11:28—37."

<sup>49</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995;346:1458—63."

<sup>50</sup> "Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *J Med Genet* 1997;34:838—41," 41.

<sup>51</sup> "Kumar S. Wolfram Syndrome: Important Implications for Pediatricians and Pediatric Endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2009;11:28—37."

troubles psychiatriques semblent assez fréquents, liés aux atteintes neurodégénératives ou possible conséquence des autres atteintes systémiques

Le syndrome de Wolfram est une pathologie génétique autosomique récessive liée dans 90 % des cas à des mutations du gène WFS1 localisé en 4p16.<sup>52 53 54</sup>. Un nouveau gène baptisé WFS2 a été localisé en 4q22—24<sup>55</sup>. Le gène WFS1, composé de huit exons, code une protéine transmembranaire la wolframine, exprimée dans les cellules du pancréas, le cerveau et les muscles<sup>56 57</sup> et localisée au niveau du réticulum endoplasmique où elle participe à l'homéostasie du calcium. Elle joue un rôle dans la régulation du turn-over des cellules du pancréas. L'absence de protéine ou son dysfonctionnement aboutit à une apoptose plus importante de ces cellules expliquant la survenue du diabète.

---

<sup>52</sup> "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995;346:1458—63."

<sup>53</sup> "Kumar S. Wolfram Syndrome: Important Implications for Pediatricians and Pediatric Endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2009;11:28—37."

<sup>54</sup> "Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the Gene for Wolfram Syndrome to Markers on the Short Arm of Chromosome 4. *Nat Genet* 1994;8:95—7."

<sup>55</sup> "El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity Mapping Identifies an Additional Locus for Wolfram Syndrome on Chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000;66:1229—36."

<sup>56</sup> "Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal- Mizrachi E, et Al. A Gene Encoding a Transmembrane Protein Is Mutated in Patients with Diabetes Mellitus and Optic Atrophy (Wolfram Syndrome). *Nat Genet* 1998;20:143—8."

<sup>57</sup> "Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et Al. Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness (DIDMOAD) Caused by Mutations in a Novel Gene (Wolframin) Coding for a Predicted Transmembrane Protein. *Hum Mol Genet* 1998;7:2021—8."

## 2. Causes traumatiques

### a. Traumatisme crânien

Le traumatisme cérébral est un problème majeure de santé public avec une morbi-mortalité d'autant plus élevée que l'âge est bas. Parmi les conséquences dans la population pédiatrique on trouve le diabète insipide en résultant à une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire.<sup>58</sup>

Le diabète insipide centrale post traumatique peut être causé soit directement au cours des accidents de voie public ou domestique par des mécanismes d'accélération-décélération, soit indirectement dû aux conséquences du traumatisme cérébral (ischémie cérébrale, hypoxie, altération de la vascularisation et du métabolisme cérébrale, ou une augmentation de la pression intracrânienne).

La fréquence de diabète insipide centrale post-traumatique est difficile à estimer variant entre 2.9% et 51%<sup>59 60</sup>. Certes dans deux séries d'étude l'une réalisée par Agha et Al. 21.6 à 25% de cas de DIC post traumatique, et l'autre réalisée par Hadjizacharia *et al* où 15% de patients ont présenté un DIC post-traumatique ; les patients ont développé un SPUPD dans les quelques jours suivant le traumatisme.

Le diagnostic de DIC post traumatique doit être réalisé le plus tôt possible dans les suites d'un traumatisme cérébrale soit chez un patient conscient devant l'apparition du SPUPD soit chez un patient inconscient présentant d'autres déficits cérébraux. Le diagnostic doit être fait par un bilan biologique incluant un

---

<sup>58</sup> "Sigounas DG, Sharpless JL, Cheng DM, Johnson TG, Senior BA, Ewend MG. Predictors and Incidence of Central Diabetes Insipidus after Endoscopic Pituitary Surgery. *Neurosurgery* 2008;62:71-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519799/>."

<sup>59</sup> "Hannon M.J., Crowley R.K., Behan L.A., O'Sullivan E.P., O'Brien M.M., Sherlock M., Rawluk D., O'Dwyer R., Tormey W., Thompson C.J. Acute Glucocorticoid Deficiency and Diabetes Insipidus Are Common after Acute Traumatic Brain Injury and Predict Mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:3229-3237. Doi: 10.1210/jc.2013-1555."

<sup>60</sup> "Boughey J.C., Yost M.J., Bynoe R.P. Diabetes Insipidus in the Head-Injured Patient. *Am. Surg.* 2004;70:500-503. [PubMed]."

ionogramme sanguin et urinaire avec calcul de l'osmolarité urinaire et plasmatique ainsi que la recherche d'une déshydratation sévère à traiter en urgence, ceci sera suivi de la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM) à la recherche des lésions cérébrales et de l'abolition de l'hypersignal hypophysaire signant ainsi une dysfonction de la sécrétion d'ADH. Un dosage d'hormones antéhypophysaire devrait être réalisé à la recherche d'une atteinte antéhypophysaire associée.

La prise en charge sera basée initialement par un apport d'électrolytes traitant ainsi la déshydratation en plus d'une supplémentation en hormones antéhypophysaire déficitaire, et comme traitement du DIC une supplémentation en vasopressine sera réalisée soit en intranasale, par voie orale, ou même par voie intraveineuse dans certains cas.

#### **b. DIC suite à une intervention neurochirurgicale :<sup>61</sup>**

Les interventions neurochirurgicales au niveau de la région sellaire sont le plus souvent suivies dans l'immédiat du post opératoire d'une dysfonction du métabolisme d'eau et d'électrolytes ainsi de l'osmorégulation, ceci est probablement le résultat de la manipulation et/ou l'interruption de la vascularisation de la neurohypophyse.

Le DIC; dans ce cas ; est beaucoup plus transitoire que permanent, et le déficit en sécrétion d'AVP débute généralement en peropératoire<sup>62</sup>. L'incidence de survenue du DIC post opératoire est beaucoup plus élevée en cas de craniotomie qu'en cas d'intervention endoscopique (36% Vs 15%). Le DI peut avoir une évolution caractéristique en 3 phases : un DI les premiers jours par sidération des neurones, suivi d'une rémission avec parfois même un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH au 7ème jour (par libération d'ADH stockée par les neurones en dégénérescence), et enfin un DI souvent définitif.

---

<sup>61</sup> "Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes Insipidus Following Resection of Pituitary Tumors. Clin Neurol Neurosurg 2013;115:121-6."

<sup>62</sup> "Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et Al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. Horm Res Paediatr 2012;77:69-84," 84.



### 3. Germinome :

Les tumeurs germinales sont des tumeurs dont l'aspect histologique est très proche du séminome testiculaire. Les germinomes sont développés à partir des cellules germinales migrant dans le système nerveux central pendant la vie foetale. Dans 40 % des cas, les tumeurs germinales du système nerveux central sont supra-sellaires.<sup>63</sup> Elles se voient surtout chez l'enfant et l'adolescent où elles sont la première cause de diabète insipide<sup>64</sup>. Chez l'adulte, les germinomes sont beaucoup plus rares et se voient principalement au cours de la deuxième ou la troisième décennie.

Parfois, le diagnostic de germinome peut être fait plusieurs années après l'apparition d'un diabète insipide et la découverte d'une augmentation de la taille de la tige.<sup>65 66 67</sup>

L'aspect en IRM est souvent limité à une augmentation de l'épaisseur de la tige pituitaire avec, bien évidemment, disparition de l'hypersignal spontané de la post-hypophyse.

Dans d'autres cas, la lésion est beaucoup plus volumineuse. L'association à une lésion au niveau de la glande pinéale est quasi pathognomonique.<sup>68 69</sup>

---

<sup>63</sup> "Horowitz M.B. and W.A. Hall: Central Nervous System Germinomas. A Review. Arch Neurol 1991, 48 (6): 652-657."

<sup>64</sup> "Maghnie M., G. Cosi, E. Genovese, M.L. Manca-Bitti, A. Cohen, S. Zecca, et Al.: Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. N Engl J Med 2000, 343 (14): 998-1007."

<sup>65</sup> Ibid.

<sup>66</sup> "Leger J., A. Velasquez, C. Garel, M. Hassan and P. Czernichow: Thickened Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging in Children with Central Diabetes Insipidus. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84 (6): 1954-1960."

<sup>67</sup> "Charmandari E. and C.G. Brook: 20 Years of Experience in Idiopathic Central Diabetes Insipidus. Lancet 1999, 353 (9171): 2212-2213."

<sup>68</sup> "Tien R., J. Kucharczyk and W. Kucharczyk: MR Imaging of the Brain in Patients with Diabetes Insipidus. AJNR Am J Neuroradiol 1991, 12 (3): 533-542., 16: Fujisawa I., R. Asato, R. Okumura, Y. Nakano, T. Shibata, D. Hamanaka, et Al.: Magnetic Resonance Imaging of Neurohypophyseal Germinomas. Cancer 1991, 68 (5): 1009-1014."

Le diabète insipide est pratiquement constant. Chez l'enfant, le diabète insipide peut être associé à une puberté précoce dans près de la moitié des cas. Un déficit hypophysaire est présent dans 60 % des cas. Une extension au liquide céphalo-rachidien est possible. Une ponction lombaire avec étude du LCR est donc utile au diagnostic. Une élévation anormale d'hCG confirme le diagnostic. Plus rarement, l'alpha-foetoprotéine peut être élevée. La cytologie du LCR peut également être positive dans 1/3 des cas environ <sup>70</sup>

Le contrôle histologique semble néanmoins indispensable pour affirmer le diagnostic et surtout connaître les composantes exactes de la lésion, ce qui est important pour les indications thérapeutiques et, surtout, pour le pronostic. Généralement, le traitement repose sur l'association radiothérapie chimiothérapie. Notons également la possibilité d'évolution fluctuante de l'épaisseur de la tige pituitaire qui peut faire retenir le diagnostic de diabète insipide idiopathique .<sup>71</sup> Une surveillance régulière est donc indispensable afin de vérifier à distance la normalité de la tige pituitaire.<sup>72</sup>

---

<sup>69</sup> "Fujisawa I., R. Asato, R. Okumura, Y. Nakano, T. Shibata, D. Hamanaka, et Al.: Magnetic Resonance Imaging of Neurohypophyseal Germinomas. *Cancer* 1991, 68 (5): 1009-1014."

<sup>70</sup> "Pomarede R., P. Czernichow, J. Finidori, A. Pfister, M. Roger, C. Kalifa, et Al.: Endocrine Aspects and Tumoral Markers in Intracranial Germinoma: An Attempt to Delineate the Diagnostic Procedure in 14 Patients. *J Pediatr* 1982, 101 (3): 374-378."

<sup>71</sup> "Ide M., M. Jimbo, M. Yamamoto, S. Hagiwara, M. Aiba and O. Kubo: Spontaneous Regression of Primary Intracranial Germinoma. A Case Report. *Cancer* 1997, 79 (3): 558-563."

<sup>72</sup> "Maghnie M., G. Cosi, E. Genovese, M.L. Manca-Bitti, A. Cohen, S. Zecca, et Al.: Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2000, 343 (14): 998-1007."

#### **4. Kyste de la poche de Rathcke :**

Les kystes de la poche de Rathke surviennent rarement chez l'enfant. Généralement, ils restent de petite taille, intra-sellaires et asymptomatiques, mais un tiers peuvent dépasser la région suprasellaire. Rarement, ils peuvent donc devenir symptomatiques, entraîner une compression optique ou des anomalies fonctionnelles hypophysaires, en particulier un diabète insipide.

Généralement, les kystes apparaissent sous la forme d'une lésion purement kystique sur l'IRM. Typiquement, ils sont hypointenses en séquence pondérée en T1 (comme le LCR) et hyperintenses sur les séquences pondérées en T2, ce qui peut les faire confondre avec un kyste arachnoïdien. Toutefois le contenu du kyste peut être différent, prenant un aspect hyper ou isointense en séquence pondérée T1. Parfois, la paroi de ces kystes peut se rehausser sous forme d'un anneau fin après injection de produit de contraste, ce qui peut permettre de le différencier des crâniopharyngiomes. L'absence de calcifications est également utile, de même que la taille du kyste qui est généralement inférieure à 10 mm. L'absence de déficit endocrinien est un fort argument contre le crâniopharyngiome et pour le kyste de la poche de Rathke car 95 % des patients ayant un crâniopharyngiome ont une insuffisance hypophysaire dans la série de Shin et al.<sup>73</sup>

---

<sup>73</sup> "Shin J.L., S. L. Asa, L. J. Woodhouse, H.S. Smyth and S. Ezzat: Cystic Lesions of the Pituitary: Clinicopathological Features Distinguishing Craniopharyngioma, Rathke's Cleft Cyst, and Arachnoid Cyst. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84 (11): 3972-3982."

## 5. Le crâniopharyngiome :

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne dont le point de départ est situé au niveau de l'hypophyse ou de la tige pituitaire et qui se développe dans la région sellaie et suprasellaie, à partir des vestiges épithéliaux de la poche de Rathke,<sup>74 75</sup> C'est une tumeur qui s'observe souvent chez l'enfant où elle est volontiers révélée par des signes tumoraux (baisse de l'acuité visuelle, voire hypertension intracrânienne...).

Dans sa forme classique, cette tumeur est constituée, en proportions variables, de trois composantes : charnue, kystique et calcifiée [5, 6]. Sur le scanner, la tumeur est fréquemment calcifiée et composée de portions solides, prenant le contraste en masse et kystiques dont la paroi se rehausse après injection. En IRM, l'aspect est variable, associant souvent des portions charnues et kystiques avec des zones d'hypo et d'hypersignal en T1 et en T2, correspondant à la présence de cristaux de cholestérol.<sup>76</sup>

Le traitement est chirurgical mais l'exérèse est parfois incomplète et il faut alors compléter le traitement par une radiothérapie en cas de récurrence. Le diabète insipide est quasi constant en post opératoire, en particulier quand une voie haute est utilisée.

---

<sup>74</sup> "Salenave S., C. Teinturier and P. Chanson: Craniopharyngiome, Pp 1020-1027. In: Chanson P. and Young J., (Eds). Traité d'Endocrinologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2007."

<sup>75</sup> "Karavitaki N., S. Cudlip, C.B. Adams and J.A. Wass Craniopharyngiomas. Endocr Rev 2006, 27 (4): 371-397."

<sup>76</sup> "Julie RIGABERT, Sylvie SALENAVE et Philippe CHANSON. Diabète Insipide Central: Quelle Stratégie Diagnostique? Mises Au Point Cliniques D'endocrinologie, Nutrition et Métabolisme. Société Française D'endocrinologie 2007."

## 6. L'histiocytose à cellules de Langerhans :

Les histiocytoses langerhansiennes constituent un groupe hétérogène d'affections chroniques caractérisées par une atteinte multi-viscérale et pluritissulaire <sup>77</sup>. Elles sont définies par l'accumulation, dans divers tissus de l'organisme, de cellules d'origine myélo-monocytaires : les cellules dendritiques, cellules de Langerhans. Celles-ci sont caractérisées en immunohistochimie par l'expression du récepteur CD1a et de l'antigène PS100. La présence de granules de Birbeck (corps X) au microscope électronique explique l'ancienne dénomination d'histiocytose X. Elle ne fait plus partie des examens de routine pour confirmer le diagnostic qui est, avant tout, clinique, associé à l'histologie standard et à l'immuno-histochimie. Cette prolifération entraîne la formation d'infiltrats diffus ou pseudo-tumoraux de type granulomateux.

L'histiocytose est parfois révélée par une localisation neuro-hypophysaire, responsable d'un diabète insipide dans 50 % des cas. A l'IRM, on trouve un épaississement de la tige pituitaire se rehaussant après gadolinium. Il s'agit d'une cause fréquente (60 %) de grosse tige pituitaire <sup>.78</sup>

L'atteinte pulmonaire se voit dans 60 % des cas, à type d'image nodulaire ou micronodulaire.<sup>79</sup> L'atteinte cutanée, présente au cours des histiocytoses langerhansiennes pluri-tissulaires, est très souvent polymorphe: intertrigo des grands plis avec des lésions fissuraires, vésiculo-pustuleuses, de caractère chronique évocateur, lésions squamo-croûteuses chroniques du cuir chevelu, particulières par leur aspect suintant et lésions muqueuses avec des ulcérations

---

<sup>77</sup> "Arico M. and R.M. Egeler: Clinical Aspects of Langerhans Cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998, 12 (2): 247-258."

<sup>78</sup> "Maghnie M., G. Cosi, E. Genovese, M.L. Manca-Bitti, A. Cohen, S. Zecca, et Al.: Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. N Engl J Med 2000, 343 (14): 998-1007."

<sup>79</sup> "Vassallo R., J.H. Ryu, D.R. Schroeder, P.A. Decker and A.H. Limper: Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-cell Histiocytosis in Adults. N Engl J Med 2002, 346 (7): 484-490."

gingivales ou des papules érosives douloureuses du vestibule vaginal. Enfin, une atteinte osseuse peut se voir sous la forme de lacunes au niveau des os longs ou du crâne (15 % des cas).

## **7. Le DIC idiopathique :**

C'est un diagnostic d'exclusion, qui nécessite avoir soigneusement recherché toutes les causes, notamment par IRM itératives. Le suivi et la recherche répétée d'une étiologie restent indispensables, certains DI initialement idiopathiques étant secondairement étiquetés.<sup>80</sup>

Le DIC reste en effet dans plus de la moitié des cas sans cause retrouvée. L'IRM cérébrale montre une tige pituitaire normale ou épaissie. Le contenu intrasellaire peut être normal, diminué ou augmenté de volume, et l'hypersignal de la post hypophyse est toujours absent.

---

<sup>80</sup> "S. Dejager, L. Foubert, P. Presberg, S. Gerber, G. Turpin: Diabète Insipid Central. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Encyclopédie Pratique de Medicine, 3-0620, 1998, 5p."

## VIII. Traitement

### 1. Traitement du déficit hormonale :

Le traitement du DIC repose essentiellement sur la substitution hormonale. La molécule de choix est la desmopressine (Minirin) qui est un analogue synthétique de l'ADH avec un effet antidiurétique puissant, mais sans activité vasopressive. Parallèlement, il faut veiller à une hydratation adéquate. Dans une situation aiguë, en présence d'une hypernatrémie et d'une déplétion volémique (par exemple : chez un patient intubé sans accès à l'eau), il convient d'administrer une hydratation IV par du glucose 5% selon les pertes et le bilan hydro-urinaire et de commencer par une dose parentérale de Minirin, généralement 1-2 mg SC ou IV.

En l'absence d'hypernatrémie sévère, le Minirin est généralement débuté au coucher pour soulager la nycturie puis la dose est adaptée en fonction de la clinique, la natrémie et l'osmolalité plasmatique et urinaire. En situation chronique, le Minirin s'administre par voie nasale (10-20 mg 1-2 x/jour) ou orale (0,1-1,2 mg/jour en 2-4 prises). Le principal risque du traitement est une hyponatrémie en cas d'inadéquation entre la prise de desmopressine et les apports hydriques<sup>81</sup>. Le patient doit donc être informé des symptômes (céphalées, nausées, vomissements) d'hyponatrémie.

Si le patient présente une insuffisance antéhypophysaire associée, une éventuelle supplémentation hormonale est alors nécessaire.

---

<sup>81</sup> "Vande Walle J, et Al. Desmopressin 30 Years in Clinical Use: A Safety Review. Curr Drug Saf 2007;2:232-8."

## **2. Traitement étiologique :**

Pour les cas de DIC sur tumeur hypophysaire ou de la région sellaie, un traitement neurochirurgical, de radiothérapie ou de chimiothérapie est indiqué en fonction du type de tumeur et du risque pour les structures avoisinantes, notamment les voies optiques. Hormis la substitution en desmopressine, le DIC idiopathique est rarement traité. Une diminution de la lésion ainsi qu'une récupération du déficit hormonal antéhypophysaire et posthypophysaire ont été rapportées sous de hautes doses de corticostéroïdes<sup>82</sup>. Ce traitement semble toutefois réservé aux rares cas avec progression rapide d'une lésion neuro-infundibulaire avec insuffisance antéhypophysaire et compression des voies optiques. Une récupération spontanée du DIC idiopathique a également été décrite.<sup>18</sup> Un essai de sevrage du Minirin à distance du diagnostic permet de déterminer l'éventuelle réversibilité. Lorsque le DIC est associé à une maladie de système, oncologique ou infectieuse, il s'agira de cibler le traitement sur la pathologie sous-jacente.

---

<sup>82</sup> "Kristof RA, et Al. Lymphocytic Hypophysitis: Noninvasive Diagnosis and Treatment by High-Dose Methylprednisolone Pulse Therapy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:398-402."



## **IX. Evolution et suivi :**

Une amélioration notable de la qualité de vie quotidienne des patients avec la régression du syndrome polyuropolydipsique est, en règle générale, remarquée dès l'instauration du traitement par la desmopressine à dose efficace. Le risque majeur des enfants sous traitement est la survenue d'une intoxication à l'eau par surdosage et les hyponatrémies asymptomatiques. Les signes cliniques orientant vers une intoxication par l'eau doivent être connus par les enfants et leurs parents : maux de tête, nausée et vomissement. Nous n'avons pas noté ce type de complications chez nos enfants, et les natrémies étaient correctes aux différents contrôles.

L'évolution ultérieure est, par ailleurs, dépendante de l'affection causale.

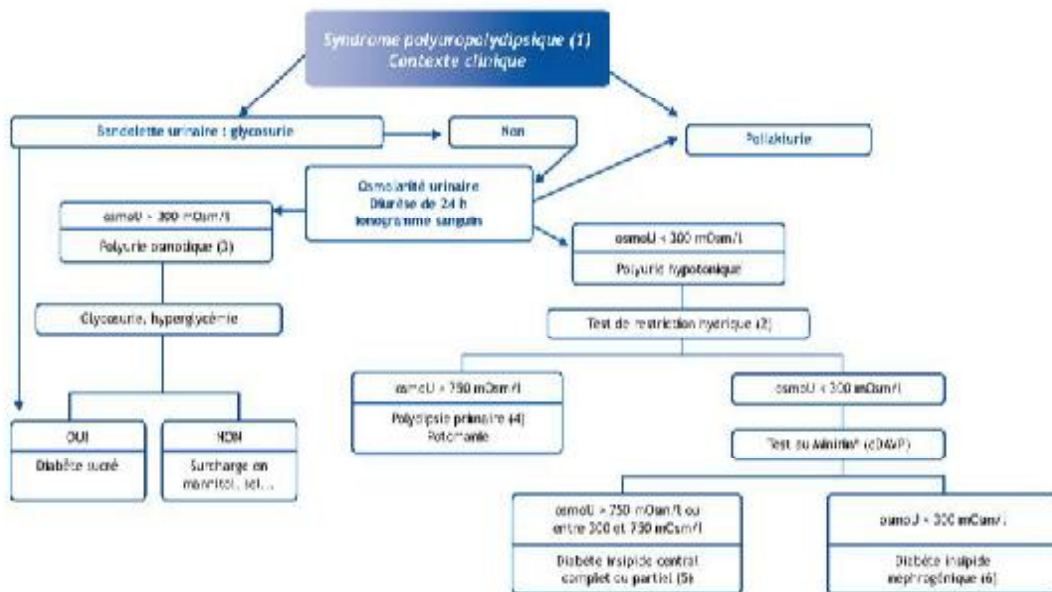
Au vu de la faible prévalence du DIC, il n'existe pas de recommandations validées dans la littérature concernant le suivi des patients atteints de DIC. Il est toutefois conseillé d'effectuer, 1-2 x/an, un suivi clinique et biologique de la substitution en Minirin. Par ailleurs, un suivi clinique (recherche de symptômes/signes pour une maladie systémique) et radiologique (recherche d'un épaissement de la tige) mérite d'être réalisé pendant au moins trois ans pour exclure une maladie systémique ou un germinome.

## CONDUITE A TENIR DEVANT UN SPUPD CHEZ

### L'ENFANT <sup>83</sup> :

---

<sup>83</sup> "Rousset-Rouvière, M. Tsimaratos Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, Unité de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Timone – Enfants, 264, Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05, France)."



© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel de l'ADAP.

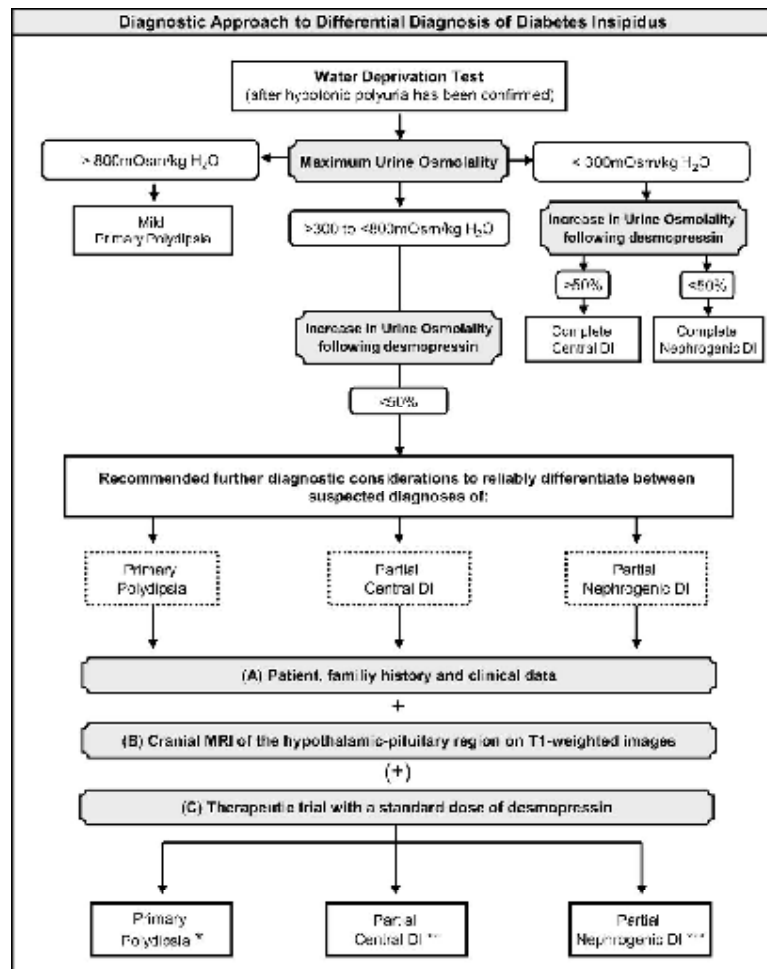


Figure 9:approche diagnostic d'un Diabète Insipide

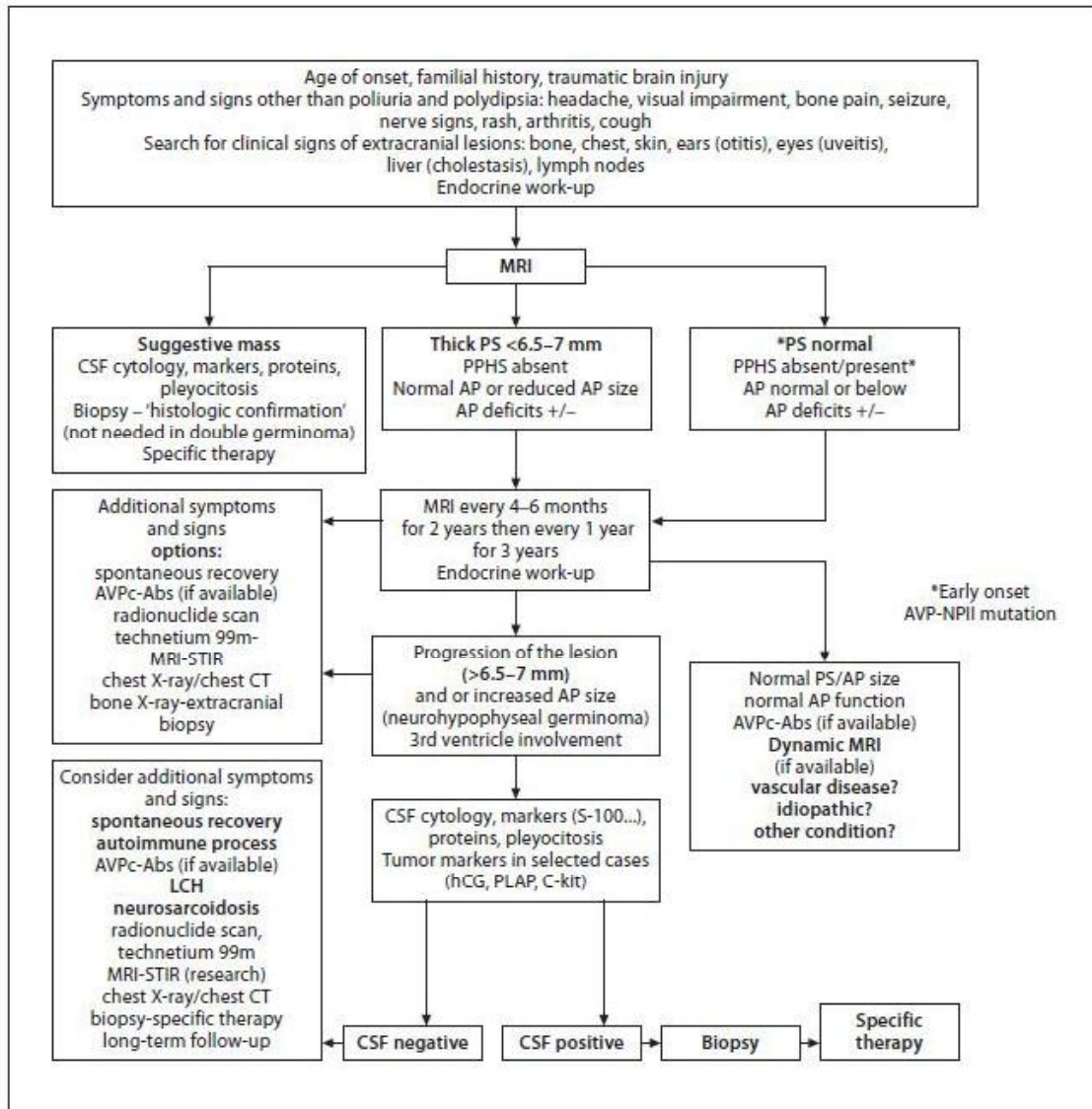


Figure 10:orientations étiologique devant un DIC selon aspects IRM

# CONCLUSION

Le SPUPD représente un motif fréquent en consultation pédiatrique, dont la principale cause à évoquer est un diabète sucré. Le diabète insipide en générale et le DIC en particulier en est une cause assez rare mais à ne pas éliminer vue le retentissement staturo-pondéral et général.

La première étape diagnostique, réalisable en routine, est de diagnostiquer une polydipsie osmotique. En dehors d'un contexte évocateur (un traumatisme cérébral ou une intervention neurochirurgicale), l'exploration d'une polyurie hypo-osmolaire exige la réalisation d'un test de restriction hydrique pour confirmer le diagnostic de diabète insipide, puis d'un test au MINIRIN pour confirmer l'origine centrale de l'atteinte.

Après avoir posé le diagnostic, une enquête étiologique s'impose faisant appel en premier lieu à une imagerie cérébrale par raisonnante magnétique confirmant le diagnostic et mettant en évidence la lésion causale.

Le traitement est d'abord symptomatique par apport de l'hormone déficitaire ; desmopressine ; puis étiologique dépendant de la cause.

Certes la prévalence de forme idiopathique est non négligeable nécessitant alors un suivi rapproché radiologique (IRM) et biologique à long cours afin de détecter une lésion curable.

# RESUMES



## Résumé :

Le diabète insipide central est une affection rare qui résulte le plus souvent d'une atteinte anatomique du système hypothalamo-post-hypophysaire.

A travers l'expérience de l'unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU HASSAN II Fès nous discutons les aspects cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que les difficultés rencontrées lors de l'enquête étiologique de ces patients.

Nous rapportons :

- Ø 2 cas de craniopharyngiome, une patiente de 16 ans et un patient de 11 ans. Dans le premier cas, outre les manifestations systémiques de la maladie, nous avons retrouvé une atteinte antéhypophysaire avec une insuffisance surrénalienne et hypothyroïdie chez la première patiente et un dosage d'hormone antéhypophysaire revenu normal chez le second.
- Ø 1 cas de kyste de la poche de Rathcke chez un patient de 2 ans où le DIC était la seule manifestation révélatrice.
- Ø 1 cas de DIC post-traumatique chez un patient agé de 15 ans ayant présenté un DIC isolé dans les suites d'un traumatisme cérébrale.
- Ø 1 cas d'astrocytome opéré chez un patient agé de 10 ans ayant présenté un DIC dans les suites opératoires d'une neurochirurgie.
- Ø Et 7 cas où l'on a retenu le diagnostic de DIC idiopathique après avoir exclu toutes les causes possibles.

La revue de la littérature nous a permis de retenir les éléments suivants :

- Ø Le diagnostic étiologique des DIC, en dehors d'un contexte neurochirurgical ou post-traumatique évident, repose sur un examen clé : l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

- Ø Si l'IRM est normale, la réalisation d'un bilan hypophysaire permet de rechercher des arguments pour une étiologie associée à une IRM cérébrale à réaliser tous les 6 mois.
- Ø En cas de normalité de tous ces examens, un test de restriction hydrique devra être réalisé afin de différencier un diabète insipide d'une polydipsie primaire.

Le traitement est univoque et toujours efficace, basé sur l'administration, par voie endonasale ou orale, de l'hormone anti-diurétique, associée à un traitement étiologique.

## Abstract :

Central diabetes insipidus (CDI) is a rare condition that most often results from lesions of the hypothalamo-pituitary system.

Through the experience of the pediatric endocrinology department of the pediatric endocrinology of the University Hospital Hassan II of FEZ, we discuss the clinical, biological, and radiological aspects and also the difficulties encountered in the etiological inquest of these patients.

We report:

- Ø 2 cases of craniopharyngioma , a patient aged 16 and one patient of 11 years old . Inthe first case, in addition to systemic manifestations of the disease, we found an anterior pituitary reached with an hypothroidisme and adrenal insufficiency
- Ø A case of cyst rathke pocket where DIC was the only manifestation revealing.
- Ø A case of posttraumatic DIC in a 15 years old patient who has presented an isolated DIC after a traumatic brain injury .
- Ø A case of astrocytoma in a 10 years child who has presented, in addition to systemic manifestations of the disease an anterior pituitary reached after a brain surgery.
- Ø And seven cases retained the diagnosis of idiopathic DIC after excluding all possible causes.

The literature review enabled us to retain the following:

- The etiologic diagnosis of CDI, outside of a neurosurgical context or evident trauma, is based on a main exam: the magnetic resonance imaging (MRI).
- If the MRI is normal, achieving a record pituitary used to find arguments for a central etiology including signs of anterior pituitary insufficiency and an MRI every 6 monhs.
- If these tests are normal, a water deprivation test should be performed to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia.

The Treatment is always unique and effective, based on the administration of the hormone by the endonasal or oral route, associated with a specific treatment.

## مطى

إن داء السكريك انب المركزي الة اتجة في مظلمة دي ان من أفة فليظ لم التحلهم الي تدا مي.  
من خلال تجربة مصلحة أمراض الغدد للأط فبالمسد فليج امعي الحللن اني فسن اقش  
الجوانب السو والية وول وجوب الأسة اع بالهصوع وبت التيواجهه الفليخ قياقسد بييه ولاء المرضي.

فوي:

د-الين من الورلم قد اقلي بلعومي لمو يضتوه 6 سنة و مو يض عمره 1 سنة فليج الة الأ ولى  
ب الإضا افة إلى الظ الوجه ازية للمرض نجفس اللغلم نظم امية مع قصور الغللمج اورلللكلية و قصور  
في الغللمو قياة الموايثن اني فلم نجد لي قصور في اللغلم امية..

د-الة تكيس الجيب الواك لمو يض بلع من العسوند ان حيثك ان مرض السكريك انب المركزي

الك ثفال ودي

د-الة داء السكريك انب المركزي بعد الصدمة فلي بلع من العمر 5 سنة حيث قم مرض السكري

لكا انب نعر لا بعد تعضه لصدمة اغية.

د-الة داء السكريك انب المركزي عند مو يض عمره 1 سنة تصد لب بالورلم نجمي حيث قم

المريض لإضا افة إلى الظ الوجه ازية للمرض اللغلم نظم امية مع قصور الغللمج اورلللكلية و

قصور في الغللمو قياة بثوة بعنض وعمللية جود يلجه ازالعصبي .

7-الت قيهما الشخص لمرض السكريك انب المركزي مجهول لسبب يهتد بع ادجم الأسد ب لب

المحتملة.

اطلاع ابعلي انك للأن بي للظ بتيمك ن امن استطلاع ايلي:

- الشخص لسببي لمرض السكريك انب المركزي ،خ لسج اقصمة جولة لأعصب وضح،

يستند إلى امتد أسى التص ووال اميغ ن اطيبي.

لنك ان التص ووال اميغ ن اطيبي سوي، يلج قيق ولوجي للالعدق اميلا يد اد حج

لسبب مركزي مركزي لمع ادة التص ووال اميغ ن اطيبي كل 6 شه.

البنق يد اجدت بالهرم ان لما اع يمكن ملتم يز بين داء السكريك انب اولعط ثالأ ولي اطلاق لم

ب لخت بمولد نوي يف يمكن ملتم يز بين داء السكريك انب المركزي و داء السكريك انبالكلبي

العلاج م وحدلوم فاعال حيثعتمد على تعم ال الهرم ورائض اد للالور عن طريق الأ ف

أ وليفم لإضا افة إلى علاج محدد حسب سبب المرض.

# BIBLIOGRAPHIE

1. "Al Till M, Janah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic Findings in 15 Patients with Wolfram Syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:84—8," n.d.
2. "Arico M. and R.M. Egeler : Clinical Aspects of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12 (2): 247 258.," n.d.
3. "Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and Diabetes: UK Nationwide Study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995;346:1458—63," n.d.
4. "Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *J Med Genet* 1997;34:838—41," n.d.
5. "Baylis PH, Cheetham T. Diabetes Insipidus. *Arch Dis Child* 1998;79:84—9. 18  
Robertson GL. Physiology of ADH Secretion. *Kidney Int* 1987;32(Suppl. 21):S20—6," n.d.
6. "Bouhey J.C., Yost M.J., Bynoe R.P. Diabetes Insipidus in the Head-Injured Patient. *Am. Surg.* 2004;70:500—503. [PubMed]," n.d.
7. "Brooks BS, El Gammal T, Allison JD, Hoffman WH. Frequency and Variation of the Posterior Pituitary Bright Signal on MR Images. *J Roentgenol* 1989;153:1033—8," n.d.
8. "Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B. Microvascular Diabetes Complications in Wolfram Syndrome (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness [DIDMOAD]): An Age- and Durationmatched Durationmatched Comparison with Common Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2327—30," n.d.
9. "Central Diabetes Insipidus: Clinical Profile That Suggests Organicity in Peruvian Children: Lima – Peru 2001–2013," n.d.
10. "CENTRAL DIABETES INSIPIDUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS," n.d.

11. "Charmandari E. and C.G. Brook: 20 Years of Experience in Idiopathic Central Diabetes Insipidus. *Lancet* 1999, 353 (9171): 2212-2213.," n.d.
12. "Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome-- Revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests. Fenske W1, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, Pfeiffer AF, Fassnacht M, Störk S, Allolio B.," n.d.
13. "Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et Al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr* 2012;77:69-84," n.d.
14. "Diabète Insipide Central: Diagnostic et Prise En Charge Drs Bettina Köhler Ballan, Angela Hernandez, Elena Gonzalez Rodriguez et Patrick Meyer Service D'endocrinologie, Diabétologie et Nutrition HUG, 1211 Genève 14 [Bettina.kohler@hcuge.ch](mailto:Bettina.kohler@hcuge.ch) [Angela.hernandez@hcuge.ch](mailto:Angela.hernandez@hcuge.ch) [Elena.gonzalez@hcuge.ch](mailto:Elena.gonzalez@hcuge.ch) [Patrick.meyer@hcuge.ch](mailto:Patrick.meyer@hcuge.ch)," n.d.
15. "Diabetes Insipidus: The Other Diabetes Sanjay Kalra, Abdul Hamid Zargar1, Sunil M. Jain2, Bipin Sethi3, Subhankar Chowdhury4, Awadhesh Kumar Singh5,6, Nihal Thomas7, A. G. Unnikrishnan8, Piya Ballani Thakkar9, Harshad Malve10," n.d.
16. "El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity Mapping Identifies an Additional Locus for Wolfram Syndrome on Chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000;66:1229—36," n.d.
17. "Fenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus : A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3426-37.," n.d.

18. "Fenske W, 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;96:1506-15," n.d.
19. "Fujisawa I., R. Asato, R. Okumura, Y. Nakano, T. Shibata, D. Hamanaka, et Al.: Magnetic Resonance Imaging of Neurohypophyseal Germinomas. Cancer 1991, 68 (5): 1009-1014," n.d.
20. "Hannon M.J., Crowley R.K., Behan L.A., O'Sullivan E.P., O'Brien M.M., Sherlock M., Rawluk D., O'Dwyer R., Tormey W., Thompson C.J. Acute Glucocorticoid Deficiency and Diabetes Insipidus Are Common after Acute Traumatic Brain Injury and Predict Mortality. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98:3229-3237. Doi: 10.1210/jc.2013-1555.," n.d.
21. "Horowitz M.B. and W.A. Hall: Central Nervous System Germinomas. A Review. Arch Neurol 1991, 48 (6): 652-657," n.d.
22. "Ide M., M. Jimbo, M. Yamamoto, S. Hagiwara, M. Aiba and O. Kubo: Spontaneous Regression of Primary Intracranial Germinoma. A Case Report. Cancer 1997, 79 (3): 558-563," n.d.
23. "Imagerie Par Résonance Magnétique Nucléaire de La Neurohypophyse MRI Imaging of the Neural Pituitary V. Antoine A, C. Moret A, E. Schmitt A, M. Klein B,\* , S. Bracard a a Service de Neuroradiologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue Du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France B Service D'endocrinologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue Du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France," n.d.
24. "Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal- Mizrachi E, et Al. A Gene Encoding a Transmembrane Protein Is Mutated in Patients with Diabetes Mellitus and Optic Atrophy (Wolfram Syndrome). Nat Genet 1998;20:143-8," n.d.



25. "Jaruratanasirikul S, Janjindamai S, Sriplung H, Patarakijvanich N, Vasiknanonte P. Etiologies of Central Diabetes Insipidus in Children: 15 Years Experience in Songklanagarind Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2002;85:765-71," n.d.
26. "Julie RIGABERT, Sylvie SALENAVE et Philippe CHANSON. Diabète Insipide Central : Quelle Stratégie Diagnostique? Mises Au Point Cliniques D'endocrinologie, Nutrition et Métabolisme. Société Française D'endocrinologie 2007," n.d.
27. "Karavitaki N., S. Cudlip, C.B. Adams and J.A. Wass Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006, 27 (4): 371-397," n.d.
28. "Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and Mortality in the Wolfram Syndrome. *Diabetes Care* 1995;18:1566-70.," n.d.
29. "Kristof RA, et Al. Lymphocytic Hypophysitis: Noninvasive Diagnosis and Treatment by High-Dose Methylprednisolone Pulse Therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:398-402.," n.d.
30. "Kumar S. Wolfram Syndrome: Important Implications for Pediatricians and Pediatric Endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2009;11:28-37," n.d.
31. "Laczi F, Ivanyi T, Julesz J, Janaky T, Laszolo FA. Plasma Arginine-8-Vasopressin Responses to Osmotic or Histamine Stimulation Contribute to the Differential Diagnosis of Central Diabetes Insipidus. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 168-174," n.d.
32. "Le Diabète Insipide Central Chez L'enfant : Étude de Six Observations The Central Insipid Diabetes in Child: Study of 6 Observations H. Aloulou\*, S. Triki, A. Ahmed, T. Kammoun, M. Hachicha Service de Pédiatrie, CHU Hédi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisie," n.d.

33. "Le Syndrome de Wolfram: Mise Au Point Clinique et Génétique À Propos Du Cas de Deux Soeurs\_ Wolfram Syndrome: Clinical and Genetic Analysis in Two Sisters J.-B. Conarta, T. Maaloufa, P. Jonveauxb, B. Guercic, K. Angioia," n.d.
34. "Lee MH, Choi HY, Sung YA, Lee JK. High Signal Intensity of the Posterior Pituitary Gland on T1-Weighted MR Images. Correlation with Plasma Vasopressin Concentration to Water Deprivation. Acta Radiol 2001;42:129-34," n.d.
35. "Lefebvre J, Vantighem M. Polyuria-Polydipsia Syndrome. Diagnostic Approach. Rev Prat 2000;50:791-7," n.d.
36. "Leger J., A. Velasquez, C. Garel, M. Hassan and P. Czernichow : Thickened Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging in Children with Central Diabetes Insipidus. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84 (6): 1954-1960," n.d.
37. "Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et Al. Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. N Engl J Med 2000;343:998-1007," n.d.
38. "Maghnie M. Diabetes Insipidus. Horm Res. 2003 ; 59 Suppl 1 :42-54," n.d.
39. "Maghnie M., G. Cosi, E. Genovese, M.L. Manca-Bitti, A. Cohen, S. Zecca, et Al. : Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. N Engl J Med 2000, 343 (14): 998-1007," n.d.
40. "Miller M, et Al. Recognition of Partial Defects in Antidiuretic Hormone Secretion. Ann Intern Med 1970;73: 721-9.," n.d.
41. "Paillard M. - Explorations Fonctionnelles Rénales. - Editions Techniques - Encycl. Méd. Chir, Néphrologie - Urologie, 18-010 - A - 10,1994,13P Diagnostic Des Polyuries T Hannedouche. [www.nephrohus.org](http://www.nephrohus.org) 2000 Cahier de Formation Tome III. Schmitt F. Exploration Fonctionnelle Rénale. 1996," n.d.

42. "Physiologie Clinique et Des Explorations Fonctionnelles Cardiorespiratoire et de L'exercice Pr.M.Bougrida," n.d.
43. "Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the Gene for Wolfram Syndrome to Markers on the Short Arm of Chromosome 4. Nat Genet 1994;8:95—7," n.d.
44. "Pomarede R., P. Czernichow, J. Finidori, A. Pfister, M. Roger, C. Kalifa, et Al. : Endocrine Aspects and Tumoral Markers in Intracranial Germinoma: An Attempt to Delineate the Diagnostic Procedure in 14 Patients. J Pediatr 1982, 101 (3): 374-378," n.d.
45. "Rousset-Rouvière, M. Tsimaratos Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, Unité de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Timone – Enfants, 264, Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05, France)," n.d.
46. "S. Dejager, L. Foubert, P. Presberg, S. Gerber, G. Turpin: Diabète Insipid Central. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Encyclopédie Pratique de Medicine, 3-0620, 1998, 5p," n.d.
47. "Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma Acharya P, Perrera I, Faddoul G, et Al. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. ISRN Nephrol 2013;2013:797620," n.d.
48. "Salenave S., C. Teinturier and P. Chanson : Craniopharyngiome, Pp 1020-1027. In: Chanson P. and Young J., (Eds). Traité d'Endocrinologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2007," n.d.
49. "Sato N, Tanaka S, Tateno M, Ohya N, Takata K, Endo K. Origin of Posterior Pituitary High Intensity on T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging. Immunohistochemical, Electron Microscopic, and Magnetic Resonance Studies of Posterior Pituitary Lobe of Dehydrated Rabbits. Invest Radiol 1995;30:567–71," n.d.

50. "Scherbaum WA, Czernichow P, Bottazo GF, Doniach D. Diabetes Insipidus in Children. A Possible Autoimmune Type with Vassopressin Cell Antibodies. *J Pediatr* 1985;107:922-5," n.d.
51. "Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes Insipidus Following Resection of Pituitary Tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:121-6," n.d.
52. "Shin J.L., S. L. Asa, L. J. Woodhouse, H.S. Smyth and S. Ezzat : Cystic Lesions of the Pituitary: Clinicopathological Features Distinguishing Craniopharyngioma, Rathke's Cleft Cyst, and Arachnoid Cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84 (11): 3972-3982," n.d.
53. "Sigounas DG, Sharpless JL, Cheng DM, Johnson TG, Senior BA, Ewend MG. Predictors and Incidence of Central Diabetes Insipidus after Endoscopic Pituitary Surgery. *Neurosurgery* 2008;62:71-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pmc/Articles/PMC4519799/>," n.d.
54. "Sklar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Conte FA. Hormonal and Metabolic Abnormalities Associated with Central Nervous System Germinoma in Children and Adolescents and the Effect of Therapy: Report of 10 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:9-16," n.d.
55. "Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et Al. Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness (DIDMOAD) Caused by Mutations in a Novel Gene (Wolframin) Coding for a Predicted Transmembrane Protein. *Hum Mol Genet* 1998;7:2021-8," n.d.
56. "The Diagnosis of Children with Central Diabetes Insipidus Stefano Ghirardello<sup>1</sup>, Maria-Luisa Garre<sup>2</sup>, Andrea Rossi<sup>3</sup> and Mohamad Maghnie<sup>4</sup> <sup>1</sup>Institute of Pediatrics and Neonatology, Fondazione IRCCS 'Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli E Regina Elena ', University of Milan, Italy and Departments of <sup>2</sup>Neuro-Oncology/Hematology Oncology, <sup>3</sup>Neuroradiology and <sup>4</sup>Pediatrics, IRCCS G. Gaslini, University of Genova, Genova, Italy," n.d.

57. "Tien R., J. Kucharczyk and W. Kucharczyk : MR Imaging of the Brain in Patients with Diabetes Insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991, 12 (3) : 533-542., 16 : Fujisawa I., R. Asato, R. Okumura, Y. Nakano, T. Shibata, D. Hamanaka, et Al.: Magnetic Resonance Imaging of Neurohypophyseal Germinomas. *Cancer* 1991, 68 (5): 1009-1014," n.d.
58. "Tien RD, Newton TH, McDermottMW, Dillon WP, Kucharczyk J. Thickened Pituitary Stalk on MR Images in Patients with Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:703-8," n.d.
59. "Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Child with Central Diabetes Insipidus Craig A. Alter and Larissa T. Bilaniuk Department of Pediatrics and Radiology, The Children's Hospital of Philadelphia, and University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA," n.d.
60. "Vande Walle J, et Al. Desmopressin 30 Years in Clinical Use : A Safety Review. *Curr Drug Saf* 2007;2:232-8.," n.d.
61. "Vassallo R., J.H. Ryu, D.R. Schroeder, P.A. Decker and A.H. Limper : Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-cell Histiocytosis in Adults. *N Engl J Med* 2002, 346 (7) : 484-490.," n.d.
62. "Vilhardt H , Bie P. Antidiuretic Effect O F Pero- Rail Y Administered DDAVP in Hydrated Humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105 : 474 6," n.d.
63. "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;305:1539-46," n.d.