

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 182**

**DIABETE INSIPIDE CENTRAL : DIFFICULTES  
DIAGNOSTIQUES  
A PROPOS DE 3 CAS**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mr. Yassir BENAMEUR**

*Né le 29 Aout 1984 à Moulay Idriss Zarhoun.*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Diabète Insipide Central, Hypophyse, Etiologies

JURY

**Mr. S. M. Hanafi**

**PRESIDENT**

Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation

**Mme. S. Safi**

**RAPPORTEUR**

Professeur agrégé d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

**Mr. M. El Baaj**

Professeur agrégé de Médecine Interne

**Mr. A. Hommadi**

**JUGES**

Professeur agrégé de Radiologie

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

# *DEDICACES*

A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.

A Feu sa Majesté le Roi

**HASSAN II**

Que dieu l'accueille en sa  
sainte miséricorde

A decorative corner ornament in the bottom left corner, identical to the one in the top right, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.



A sa Majesté le Roi


**MOHAMMED VI**

**Chef d'Etat Major Général des**

**Forces Armées Royales.**

**Roi du MAROC et garant de son**

**intégrité territoriale.**



**Que dieu le glorifie et préserve son  
Royaume.**



**A son Altesse Royale le Prince**

**Héritier Moulay HASSAN**

**Que dieu le protège.**





**A son Altesse Royale le Prince**

**Moulay RACHID**

**Que dieu le protège**





**A Toute la Famille Royale**






A Monsieur

le Médecin Général de Brigade

**Ali Abrouq**

Professeur d'oto-rhino-laryngologie  
Inspecteur du Service de Santé des Forces  
Armées Royales



*En témoignage de notre grand respect et  
notre profonde considération*




A Monsieur

le Médecin Colonel Major

**Mohamed Hachim**

Professeur de Médecine Interne  
Médecin-chef de l'HMIMV Rabat



*En témoignage de notre grand respect et  
notre profonde considération*




A Monsieur

le Médecin Colonel Major

**Khalid Lazrak**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Médecin-chef de L'Hôpital Militaire de Meknès



*En témoignage de notre grand respect et notre  
profonde considération*




A Monsieur

le Médecin Colonel Major

**Mohamed El Janati**

Professeur de Chirurgie viscérale

Médecin-chef de L'Hôpital Militaire de Marrakech



*En témoignage de notre grand respect et notre  
profonde considération*




**A Monsieur**

**le Médecin Colonel Major**

**Mohamed Atmani**

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M



*En témoignage de notre grand respect et notre  
profonde considération*




**A Monsieur**

**le Médecin Lt. Colonel**

**Aziz El Mahdaoui**

Chef de groupement formation et instruction à  
l'ERSSM

*En témoignage de notre grand respect et notre  
profonde considération*





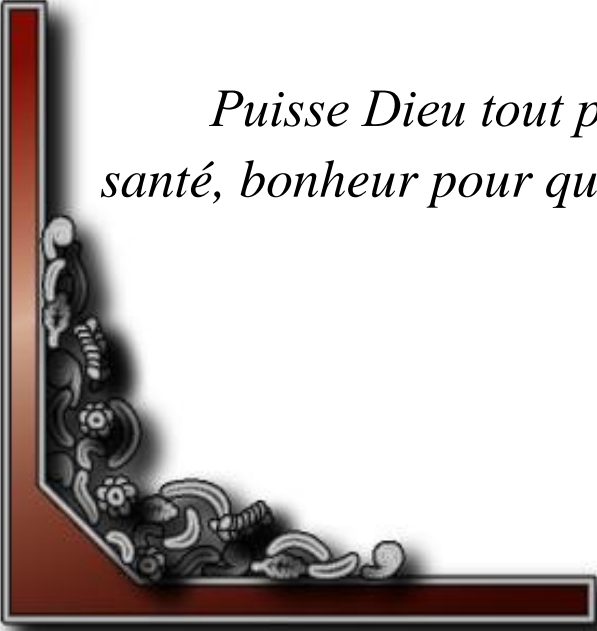
A ma très chère Mère

**EL ALAOUI LALLA  
FOUZIA**

*Je ne trouverai jamais les mots pour t'exprimer ma grande reconnaissance pour la tendresse que tu n'as cessé de m'offrir depuis ma naissance.*

*Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.*



*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.*



A mon très cher Père  
**BENAMEUR MOHAMED**

*Pour ton amour profond, ton soutien continu, tes sacrifices sans limites et pour les nobles qualités qui m'ont permis de m'épanouir au sein d'une chaleur familiale enviable.*

*Nulle dédicace ne saurait exprimer ce que je voudrais t'offrir à travers ce travail, en témoignage de mon grand amour et de mon éternelle reconnaissance*

*Que Dieu tout puissant te prête santé, longue vie, bonheur et quiétude.*





A mes deux chères  
Sœurs


## HAJAR ET SARA

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*






A ma Grand-mère  
paternelle

Hajja MALIKA

*Aucun mot ne pourrai exprimer l'amour et le respect que j'éprouve envers vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.*



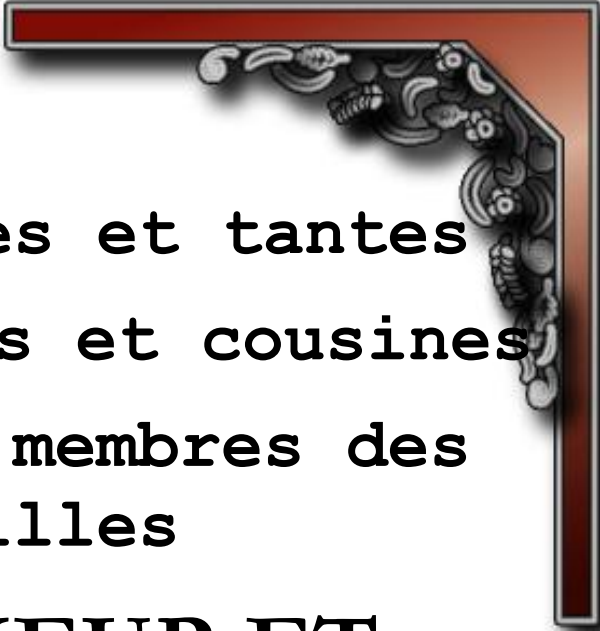
*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns at the corner.

A la mémoire de mon  
Grand-père paternel  
et de mes Grands-parents  
maternels

*Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir  
de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos  
bénédictions interminables. Puisse Dieu tout  
puissant, assurer le repos de votre âme par sa  
sainte miséricorde.*





**A mes oncles et tantes  
A mes cousins et cousines  
A tous les membres des  
familles**

**BENAMEUR ET**

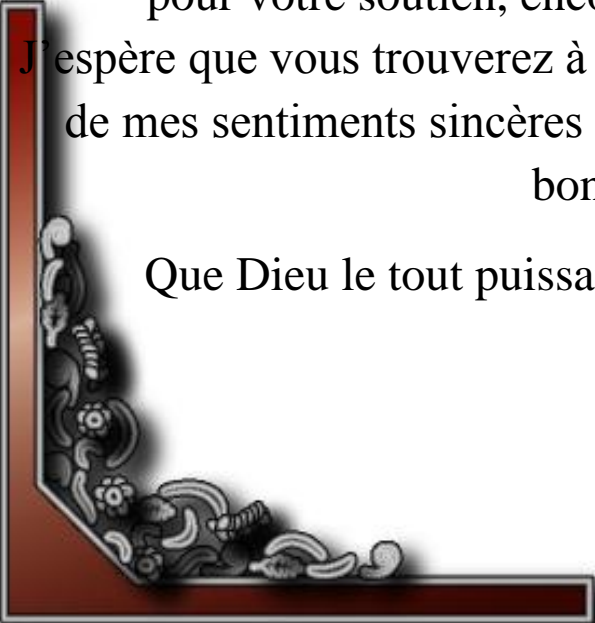
**EL ALAOUI**

**petits et grands**

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.





A

*Dr. Rahmoune mohamed*

*Dr. Housni abderrahmane*

*J'ai toujours vu en vous des amis fidèles et sincères  
et des médecins doués et intelligents*

A mes amis et  
collègues



Dr. Britel Driss – Dr. Bousbaa Hicham

Dr. El Khader Salaheddine – Dr. Hammani Zakaria

Dr Kaibi Khalid - Dr. El Kaoukabi Abdessamad

Dr. Aboulfeth Mehdi – Dr. Diai Abdellatif



# Toute ma promotion de l'ERSSM

Dr. Ouahidi Mohammed, Dr. Mahaouchi Mounsef

Dr. El Khachine Youness, Dr. Jalal Youssef,

Dr. Malki Mohammed, Dr. Maaroufi Abdelkhalek

Dr. Kessab Amine, Dr. Balla Bouzid, Dr. Doulhoussne Hassan,

Dr. Benmekki Abdelilah, Dr. Ait Bouhou Rachid,

Dr. Rahali Mohammed, Dr. Bousaidan Mohamed,

Dr. Aissa Ismail, Dr. Boukhelifi Younes, Dr. Jawhari Driss

Dr Azriouil Ouahb, Dr. Akanour Adil,

Dr. Bouzroud Mohamed, Dr. Bazine Amine,

Dr. El Farouki Mohamed Réda, Dr. Belghol Reda,

Dr. Bahi Mohammed, Dr. Dehayni Badr,


Dr. Bouabadi Salah-eddine, Dr, Amraoui Mohamed,

Dr. Fjouji Salah-eddine, Dr. El Amrani Mohamed,

Dr. Raiteb Mohammed, Dr. Chalouah Badr,

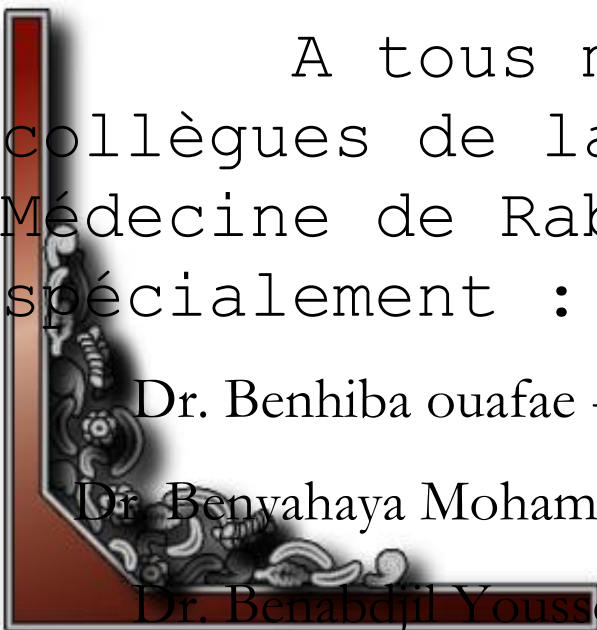
Dr. Daoudi Mohammed, Dr. Ennaciri Badr





Dr. Kbir Hicham, Dr. El Azhari Jawad,  
Dr. Taoussi Yassine, Dr. Slaoui Omar,  
Dr. Hariri Mehdi, Dr. Boudi Rachid,  
Dr. Bagui Mohssine, Dr. Laghziri Alae,  
Dr. Zaizi Abderrahim, Dr. Raoundi Mohammed El Farouk,  
Dr. Miara Hicham, Dr. Benkirane Oussama  
Dr. Zaoui Kawtar, Dr. Arroub Fatima-Ezzahra,  
Dr. Zamani Ouijdane, Dr. Morjane Samiha,  
Dr. Mghari Zohra,

Mes jeunes... Dr. Zorkani Youssef, Dr. Anouar Ilyass,



A tous mes amis et  
collègues de la Faculté de  
Médecine de Rabat et  
spécialement :

Dr. Benhiba ouafae - Dr. Benbrahim Faysel

Dr. Benyahaya Mohamed - Dr. Benabdellah kawtar

Dr. Benabdjl Youssef



A mes amis

El Alaoui Mohamed Badr


Brioula Yassine

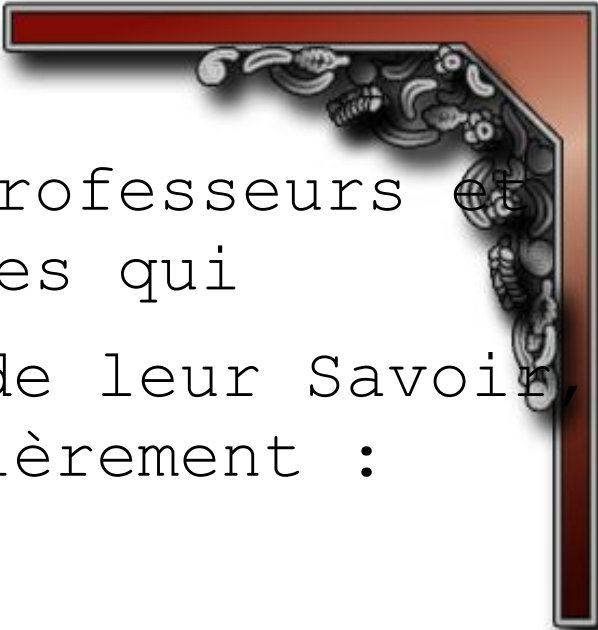
Boutouala Younes

Alaoui Sossey Amine

Alaoui Sossey Ismail

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.





A tous mes professeurs et  
maîtres qui  
m'ont imbibé de leur Savoir,  
particulièrement :

Pr. M. Lezrek : professeur d'urologie

Pr. K. Rachid : professeur de traumatologie

Pr. M. Nazi : professeur de cardiologie

Pr. H. Hassikou : professeur de rhumatologie

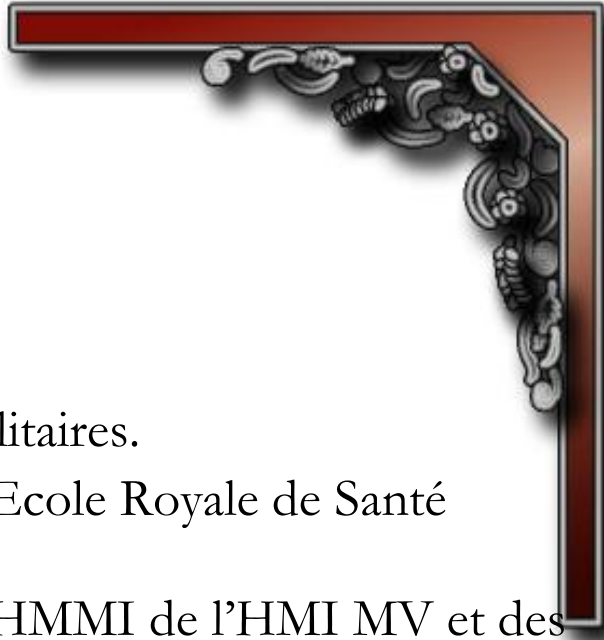
Pr. R. Abouqal : professeur de réanimation

Pr. I. Benelbaghdadi : professeur de gastro-entérologie

Pr. A. Agadar : professeur de pédiatrie



Avec tous mes respects et mon éternelle  
reconnaissance.



- A tous nos Médecins Militaires.
- A tout le personnel de l'Ecole Royale de Santé Militaire.
- A tout le personnel de l'HMMI de l'HMI MV et des hôpitaux du CHU Ibn Sina de rabat.
- A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien être physique, psychique, et social.
- A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les moindres.
- A la mémoire de nos Chouhadas tombés sur le Champs d'Honneur.



# *REMERCIEMENTS*

A notre maître et directeur de thèse

Madame le Médecin Lt. colonel

**SOUMAYA SAFI**

**PROFESSEUR D'ENDOCRINOLOGIE  
ADJOINT DU CHEF DE SERVICE DE MEDECINE INTERNE  
DE HOPITAL MILITAIRE  
MOULAY ISMAIL  
-MEKNES-**

*Vous avez veillé à ce que ce travail soit mené à bon  
escient en prodiguant conseils et encouragements.*

*Nous admirons en vous vos grandes qualités humaines,  
votre compétence scientifique et votre dynamisme.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer le témoignage de  
notre profonde reconnaissance et nos sincères  
remerciements.*

A notre maître et président du jury

Monsieur le Médecin Lt. colonel

**SIDI MOHAMED HANAFI**

**PROFESSEUR DE REANIMATION  
CHEF DU SERVICE DES URGENCES  
DE HOPITAL MILITAIRE  
MOULAY ISMAIL  
-MEKNES-**

*C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit  
jugé par un grand maître.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma  
reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma  
haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne  
santé, prospérité et bonheur.*

A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Médecin Lt. colonel

**EL BAAJ MOHAMED**

**PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE  
SERVICE DE MEDECINE INTERNE  
DE HOPITAL MILITAIRE  
MOULAY ISMAIL  
-MEKNES-**

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.*

*Nous tenons à vous exprimer notre haute considération pour vos qualités humaines et scientifiques.*

*Soyez assuré de notre gratitude et nos sentiments les plus respectueux*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Médecin Cdt.

**HOMMADI ABDELAZIZ**

**PROFESSEUR DE RADIOLOGIE  
SERVICE DE RADIOLOGIE  
DE HOPITAL MILITAIRE  
MOULAY ISMAIL  
-MEKNES-**

*Nous sommes très sensibles à la gentillesse avec laquelle  
Vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous admirons en vous votre modestie, votre rigueur  
scientifique et vos hautes qualités humaines.*

*Soyez assuré de notre gratitude et nos sentiments les plus  
respectueux.*

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie - Obstétrique  
Traumatologie - Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

189. Pr. BENKIRANE Majid\*  
190. Pr. KHATOURI Ali\*  
191. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

192. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

193. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 194. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 195. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 196. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 197. Pr. CHAOUI Zineb  
 198. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 199. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 200. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 201. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 202. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 203. Pr. GHANNAM Rachid  
 204. Pr. HAMMANI Lahcen  
 205. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 206. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 207. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 208. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 209. Pr. TACHINANTE Rajae  
 210. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

211. Pr. AIDI Saadia  
 212. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 213. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 214. Pr. BENAMR Said  
 215. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
 216. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 217. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 218. Pr. CHERTI Mohammed  
 219. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 220. Pr. EL HASSANI Amine  
 221. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 222. Pr. EL KHADER Khalid  
 223. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 224. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 225. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 226. Pr. MANSOURI Aziz  
 227. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 228. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 229. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 230. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

231. Pr. AMIL Touriya\*  
 232. Pr. BELKACEM Rachid  
 233. Pr. BELMAHI Amin  
 234. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 235. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 236. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 237. Pr. GAMRA Lamiae  
 238. Pr. GAOUZI Ahmed  
 239. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 240. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 241. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 242. Pr. MOULINE Soumaya

Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie

243. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 244. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 245. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumatologie – Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

**Novembre 1997**

246. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 247. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
 248. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 249. Pr. BIROUK Nazha  
 250. Pr. BOULAICH Mohamed  
 251. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 252. Pr. DERRAZ Said  
 253. Pr. ERREIMI Naima  
 254. Pr. FELLAT Nadia  
 255. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 256. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 257. Pr. KADDOURI Nouredine  
 258. Pr. KANOUNI NAWAL  
 259. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 260. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 261. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 262. Pr. NAZZI M'barek\*  
 263. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 264. Pr. SAFI Lahcen\*  
 265. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 266. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

267. Pr. AFIFI RAJAA  
 268. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 269. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 270. Pr. LACHKAR Azouz  
 271. Pr. LAHLOU Abdou  
 272. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 273. Pr. MAHASSINI Najat  
 274. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 275. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
 276. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 277. Pr. RIMANI Mouna  
 278. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto- Rhino- Laryngologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Neurochirurgie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Anatomie Pathologique  
 Neurologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie

289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique

341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 374. Pr. BOULAADAS Malik  
 375. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 376. Pr. CHERRADI Nadia  
 377. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 378. Pr. EL HANCHI Zaki  
 379. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 380. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 381. Pr. HACHI Hafid  
 382. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 383. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 384. Pr. KHABOUZE Samira  
 385. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 386. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 387. Pr. MOUGHIL Said  
 388. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 389. Pr. SAADI Nozha  
 390. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 391. Pr. TARIB Abdelilah\*

Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

392. Pr. TIJAMI Fouad  
 393. Pr. ZARZUR Jamila  
**Janvier 2005**  
 394. Pr. ABBASSI Abdelah  
 395. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 396. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 397. Pr. ALLALI fadoua  
 398. Pr. AMAR Yamama  
 399. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 400. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 401. Pr. BAHIRI Rachid  
 402. Pr. BARAKAT Amina  
 403. Pr. BENHALIMA Hanane  
 404. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 405. Pr. BENYASS Aatif  
 406. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 407. Pr. BOUKALATA Salwa  
 408. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 409. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 410. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 411. Pr. HAJJI Leila  
 412. Pr. HESSISSEN Leila  
 413. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 414. Pr. KARIM Abdelouahed  
 415. Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
 416. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 417. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 418. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 419. Pr. RAGALA Abdelhak  
 420. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 421. Pr. SBIHI Souad  
 422. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
 423. Pr. ZERAIDI Najia

**Avril 2006**

424. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 425. Pr. AFIFI Yasser  
 426. Pr. AKJOUJ Said\*  
 427. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 428. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 429. Pr. BENCHEIKH Razika  
 430. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 431. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 432. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 433. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 434. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 435. Pr. DOGHMI Nawal  
 436. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 437. Pr. FELLAT Btissam  
 438. Pr. FAROUDY Mamoun  
 439. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 440. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 441. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 442. Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie

- 443. Pr. JROUNDI Laila
- 444. Pr. KARMOUNI Tariq
- 445. Pr. KILI Amina
- 446. Pr. KISRA Hassan
- 447. Pr. KISRA Mounir
- 448. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 450. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 451. Pr. NAZIH Naoual
- 452. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 453. Pr. SAFI Soumaya\*
- 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 455. Pr. SEFIANI Sana
- 456. Pr. SOUALHI Mouna
- 457. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# DIABETE INSIPIDE CENTRAL : DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

Thèse présentée  
à la Faculté de médecine et de pharmacie de rabat  
pour l'obtention du doctorat en médecine

SERVICE DE MEDECINE INTERNE  
HOPITAL MILITAIRE  
MOULAY ISMAIL  
MEKNES  
UNIVERSITÉ MOHAMED V  
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE  
RABAT

-MAROC-

2009

# Table des matières

## **INTRODUCTION 6**

## **DIABETE INSIPIDE CENTRAL 8**

<b>1. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE</b>	<b>9</b>
1.1 Région hypothalamique .....	9
1.2 Tige infundibulaire: «stem » des anglo-saxons .....	10
1.3 Posthypophyse ou lobe postérieur ou pars nervosa .....	10
1.4 La vascularisation de la neurohypophyse .....	10
<b>2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE</b>	<b>14</b>
2.1. L'arginine vasopressine	14
2.1.1. Synthèse et sécrétion de l'AVP.....	14
2.1.2. Mécanisme d'action de l'AVP .....	15
2.1.3. La régulation de la sécrétion de l'AVP .....	16
2.2. L'ocytocine	17
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>19</b>
<b>4. DIAGNOSTIC POSITIF</b>	<b>20</b>
4.1. Diagnostic positif du diabète insipide	20
4.2. Déterminer l'origine centrale du diabète insipide.....	21
4.2.1. Exploration neuroradiologique de la région hypothalamo-hypophysaire.....	22
4.2.2. Le test de restriction hydrique.....	26
4.2.3. Test thérapeutique par dDAVP .....	28
<b>5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b>	<b>32</b>
5.1. Polyurie osmotique	32

5.2. Polyurie hypotonique	32
5.2.1. Diabète insipide néphrogénique.....	33
5.2.2. Polydipsie primaire .....	33
<b>6.     <i>DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU DIC</i></b>	<b>35</b>
6.1. Les causes tumorales	35
6.1.1. Le craniopharyngiome .....	35
6.1.2. Les tumeurs germinales.....	36
6.1.3. Les métastases de la tige pituitaire ou de l'hypophyse .....	81
6.1.4. Les kystes de la poche de Rathke.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.1.5. Les tumeurs à cellules granuleuses ou choristome ou tumeur d'Abrikossoff....	39
6.1.6. Lymphome et leucémies et gliomes hypothalamiques.....	39
6.1.7. Apoplexie d'un adénome hypophysaire .....	39
6.2 Les causes granulomateuses	40
6.2.1. Histiocytoses langerhansiennes .....	40
6.2.2. Les autres histiocytoses.....	43
6.2.3. La sarcoïdose.....	44
6.3 Diabète insipide post-traumatique ou post opératoire	45
6.4. L'hypophysite et la neuroinfundibulo-hypophysite (NIH)	46
6.4.1. Forme lymphocytaire .....	46
6.4.2. Forme granulomateuse.....	49
6.4.3. Hypophysite xanthomateuse .....	49

6.5.	Causes infectieuses	49
6.5.1.	La tuberculose .....	49
6.5.2.	La syphilis .....	49
6.5.3.	Les abcès hypophysaires .....	50
6.5.4.	Les infections virales .....	50
6.6.	Les vascularites	50
6.7.	Pathologies génétiques	52
6.7.1.	Le diabète insipide familial.....	52
6.7.2.	Le syndrome de Wolfram (Strom).....	53
6.8.	Les syndromes malformatifs et arachnoïdocèle	53
6.9.	DIC dit idiopathique	53
7.	<b>FORMES CLINIQUES</b>	<b>55</b>
7.1.	Le DIC du nourrisson et de l'enfant	55
7.2.	Le DIC et grossesse	55
8.	<b>TRAITEMENT ET EVOLUTION</b>	<b>57</b>
	<b>OBSERVATIONS</b>	<b>60</b>
1.	<b>Observation 1</b>	<b>61</b>
2.	<b>Observation 2</b>	<b>68</b>
3.	<b>Observation 3</b>	<b>74</b>
	<b>DISCUSSION</b>	<b>76</b>
	<b>CONCLUSION</b>	<b>91</b>
	RESUMES.....	93
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>97</b>

## ***Abréviations :***

**DIC : Diabète Insipide Central**

**DI : Diabète Insipide**

**SPUPD : Syndrome Poly Uro Poly Dipsique**

**ADH : Anti Diurétique Hormone**

**AVP : Arginine Vaso Pressine**

**SIADH : Secretion inappropriée d'ADH**

**PP : Polydipsie Primaire**

**OT : Ocytocine**

**IRM : Imagerie par Resonance Magnétique**

**HPP : Hypothalamo Hypophysaire**

# **INTRODUCTION**

## **Introduction :**

Le diabète insipide central (DIC) est caractérisé par un syndrome polyuropolydipsique (SPUPD) de sévérité variable secondaire à un déficit en hormone antidiurétique (ADH).

Il relève de causes variées, l'introduction de l'IRM a constitué, dans ce contexte, un apport diagnostique majeur en permettant de visualiser, de manière beaucoup plus fine, le site de la lésion. Néanmoins, dans bon nombre de cas l'enquête étiologique même exhaustive peut rester négative et l'évolution sous surveillance clinique et morphologique est alors nécessaire.

A travers les cas de 3 patients suivis pour DIC, nous rapportons les difficultés rencontrées dans le diagnostic du DIC et nous insisterons sur les particularités de l'enquête étiologique et du suivi à long terme des patients présentant un DIC idiopathique.

# **DIABETE INSIPIDE CENTRAL**

# **1. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE** <sup>[100]</sup>

La neurohypophyse est une unité fonctionnelle composée de haut en bas par l'hypothalamus, la tige infundibulaire et la posthypophyse (Fig. 1, 2).

## **1.1 Région hypothalamique:**

L'hypothalamus, essentiellement composé de substance grise, s'organise sous deux formes: les noyaux hypothalamiques et le tuber cinereum.

### - Noyaux hypothalamiques:

Seuls les noyaux paraventriculaires (NPV) et supraoptiques (NSO) appartiennent à l'axe neurohypophysaire. Ce sont des noyaux pairs, situés dans l'hypothalamus antérieur. Ils abritent les corps cellulaires des neurones magnocellulaires et parvocellulaires.

### - Tuber cinereum :

Il constitue une partie du plancher du troisième ventricule située entre le chiasma optique en avant et les tubercules mamillaires en arrière.

Il contient de nombreux noyaux qui sécrètent les facteurs hypothalamiques inhibiteurs ou excitateurs destinés à l'antéhypophyse. Ce sont ces mêmes noyaux qui lui confèrent sa coloration gris cendré, d'où le terme cinereum (cineris = cendre en latin). Il est dépourvu de barrière hématoencéphalique. Le tuber cinereum est souvent confondu avec l'éminence médiane ou avec l'infundibulum.

L'infundibulum correspond à un récessus du plancher du troisième ventricule, en forme d'entonnoir qui se prolonge par la tige pituitaire. Il se situe immédiatement en arrière et sous le récessus optique de ce même ventricule.

L'éminence médiane quant à elle se définit comme un renflement à la zone de jonction entre le tuber cinereum et la tige pituitaire.

### **1.2 Tige infundibulaire: «stem » des anglo-saxons :**

La tige infundibulaire est un cordon de substance nerveuse (axones des neurones magnocellulaires) reliant l'éminence médiane à la posthypophyse.

Le pars tuberalis ou lobe infundibulotubéral, mince lame de tissu glandulaire enveloppe incomplètement la tige infundibulaire et forme avec elle la tige pituitaire.

La tige pituitaire a une forme tronconique, à grande base tubérienne. D'une longueur de 3 à 7 mm chez l'adulte, elle est soit verticale, soit oblique de bas en haut et d'arrière en avant. Dans 90% des cas, elle dessine une légère courbe à concavité antérieure au moment où elle croise le bord postérieur du chiasma optique. Le diamètre moyen de la tige mesuré au niveau du chiasma optique est de 3,5 mm <sup>[90]</sup> et entre 1 et 1,5 mm à sa portion distale.

### **1.3 Posthypophyse ou lobe postérieur ou pars nervosa:**

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.

Il est formé par l'association complexe de fibres nerveuses amyéliniques, de cellules névrogliales dont une variété est appelée pituicytes et d'un riche réseau de capillaires sanguins.

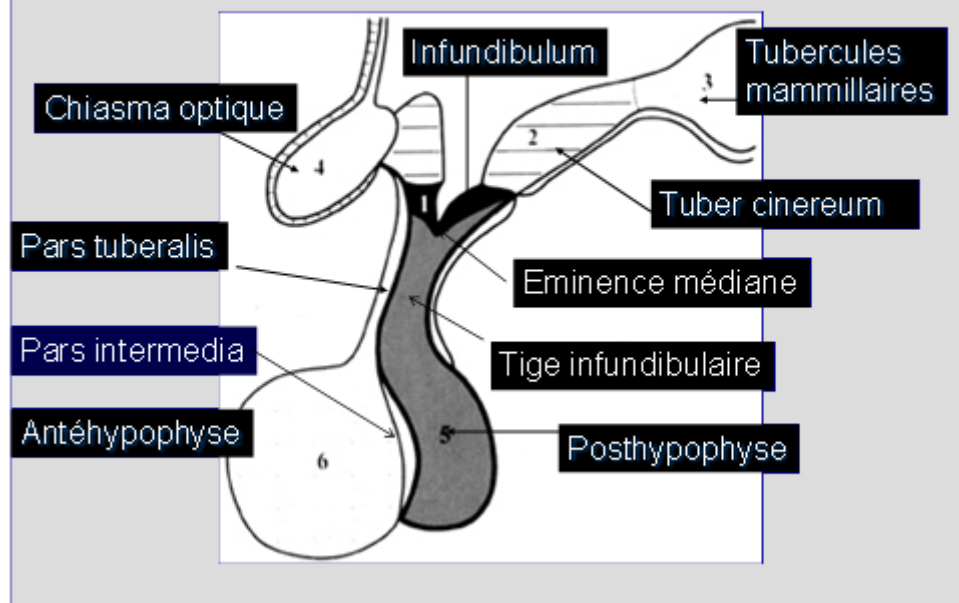
### **1.4 La vascularisation de la neurohypophyse (Fig. 3):**

La neurohypophyse obéit à un schéma classique de la vascularisation (artère-capillaires-veines) à la différence de l'antéhypophyse qui est dotée d'un système porte.

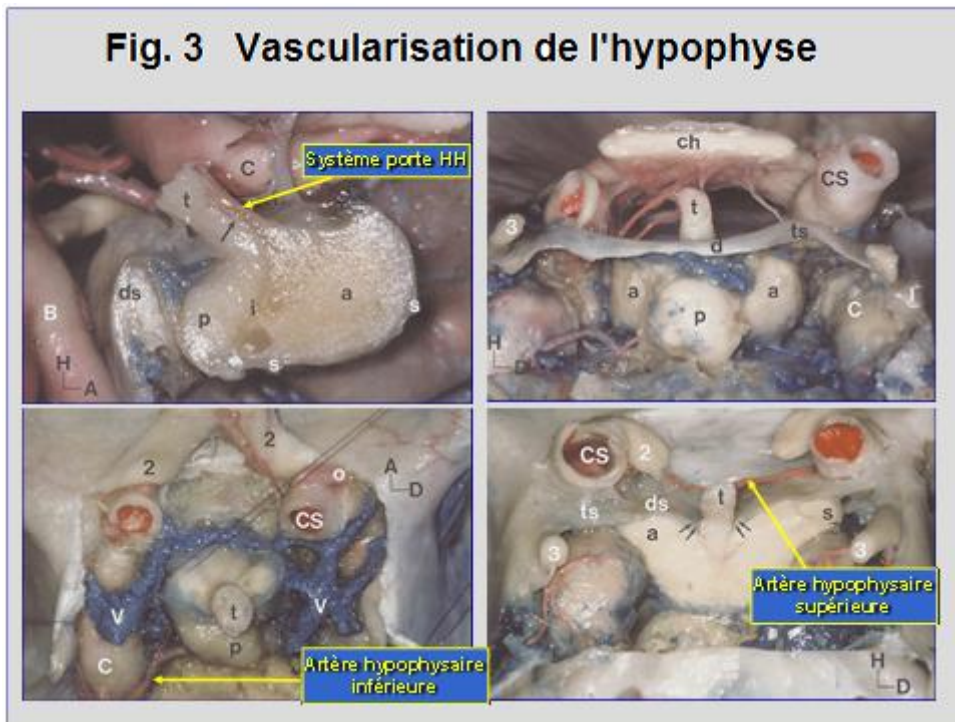
**Fig. 1 Vue Frontale et Sagittale de la région Hypothalamo-Hypophysaire**



**Fig. 2 Anatomie de la Neurohypophyse**



**Fig. 3 Vascolarisation de l'hypophyse**



- **Vascularisation de la neurohypophyse:** Vascolarisation classique (artère, capillaire, veine)
- **Vascularisation de l'antéhypophyse:** Système porte hypothalamo-hypophysaire.

## **2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE** [5 – 6 - 55]

La neurohypophyse sécrète deux types d'hormones : L'arginine vasopressine (AVP) ou hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine (OT).

### **2.1. L'arginine vasopressine:**

#### **2.1.1. Synthèse et sécrétion de l'AVP (Fig. 4):**

**a)** L'AVP est un peptide de 9 acides aminés synthétisé par les neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires hypothalamiques sous la forme d'une préhormone.

Cette préhormone est codée par un gène situé sur le chromosome 20 comportant 3 exons composés d'un peptide signal suivi de la région codant l'AVP et d'une séquence correspondant à sa protéine porteuse spécifique (neurophysine II [NP-II]).

La maturation de ce peptide s'effectue par un clivage progressif à l'intérieur des neurones lors de la migration axonale le long de la tige hypophysaire jusqu'au niveau de la posthypophyse.

Les complexes AVP-NP-II sont stockés dans la posthypophyse sous formes de granules. Puis sous l'influence de divers stimuli, l'AVP est sécrétée dans la circulation générale via un riche réseau capillaire qui se jette dans les veines hypophysaires postérieures puis dans le sinus caverneux.

**b)** Il existe un deuxième système vasopressine neurosécrétoire qui se déverse non plus dans la circulation générale mais plutôt dans le système porte

hypophysaire. Ce système prend son origine dans les cellules parvocellulaires des noyaux paraventriculaires. Ces cellules déversent leur neurosécrétion dans le système porte hypophysaire et apportent ainsi des concentrations élevées de vasopressine à l'hypophyse antérieure où la sécrétion d'ACTH (adrenocorticotrophie hormone) est sous le double contrôle de la CRH (corticotrophin-releasing hormone ou corticolibérine) et de l'AVP.

La séparation des deux systèmes neurosécrétoires de vasopressine, l'un pour l'hypophyse postérieure, l'autre pour l'hypophyse antérieure, n'est pas absolue: dans leur trajet à travers l'éminence médiane et la tige pituitaire, les neurones magnocellulaires peuvent aussi déverser de l'AVP dans le système porte « long » et il existe de plus des vaisseaux portes courts qui assurent une communication entre l'hypophyse postérieure et antérieure. Donc les neurones parvocellulaires et magnocellulaires peuvent tous deux influencer la sécrétion de l'ACTH.

### **2.1.2. Mécanisme d'action de l'AVP (Fig. 5) :**

La demi-vie plasmatique de l'AVP est très courte, de l'ordre de 5 à 10 minutes. Les actions physiologiques de l'ADH s'exercent par le biais de l'activation de deux grands types de récepteurs membranaires spécifiques situés à la surface des cellules cibles: les récepteurs V1a/V1b (1a de type vasculaire, 1b au niveau de l'hypophyse antérieure) et V2 (de type rénal).

L'AVP présente une liaison de haute affinité avec son récepteur spécifique V2 responsable d'une rétention d'eau à faible concentration. La liaison de l'AVP à son récepteur déclenche en effet un signal intracellulaire rendant la cellule tubulaire perméable à l'eau, grâce à la mobilisation de vésicules contenant des aquaporines (Fig. 5). Ces derniers sont des canaux hydriques contrôlant la réabsorption de l'eau libre. Le transfert d'eau se fait du collecteur vers le secteur interstitiel sous l'effet d'un gradient osmotique cortico-médullaire.

L'AVP a également une liaison de basse affinité aux récepteur V1a/V1b, stimule à fortes concentration centrale la sécrétion hypophysaire de cortisol et contracte les vaisseaux en réponse à une baisse majeure de la TA.

### **2.1.3. La régulation de la sécrétion de l'AVP :**

La régulation de la sécrétion de l'ADH dépend essentiellement de 3 facteurs: l'osmorégulation, la volo ou barorégulation, et un certain nombre d'autres facteurs moins critiques.

- **Osmorégulation:** L'augmentation de l'osmolalité sanguine est perçue par les osmorecepteurs hypothalamiques et entraîne une augmentation de la sécrétion de l'AVP. Il existe des différences interindividuelles, tant dans le seuil que dans la sensibilité de l'osmorégulation, mais qui sont reproductibles et génétiquement déterminées.

- **Baro et volorécepteurs :** Les modifications hémodynamiques passent par l'intermédiaire de barorécepteurs de haute pression et d'atriorécepteurs. Les messages afférents sont transmis par le pneumogastrique (X) pour les barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse aortique et par le glossopharyngien (IX) et le pneumogastrique (X) pour les atriorécepteurs de l'oreillette gauche et de l'artère pulmonaire, vraisemblablement à travers le tractus du noyau solitaire d'où les influx centripètes, notamment noradrénergiques, gagnent le NSO et NPV hypothalamiques. Le message est primitivement inhibiteur dans les conditions basales puisque la vagotomie provoque une augmentation de la sécrétion de l'AVP. L'hypovolémie et l'hypotension stimulent l'AVP par suppression du tonus inhibiteur. Inversement, l'hypervolémie et l'hypertension activent les voies inhibitrices, diminuant ainsi l'AVP.

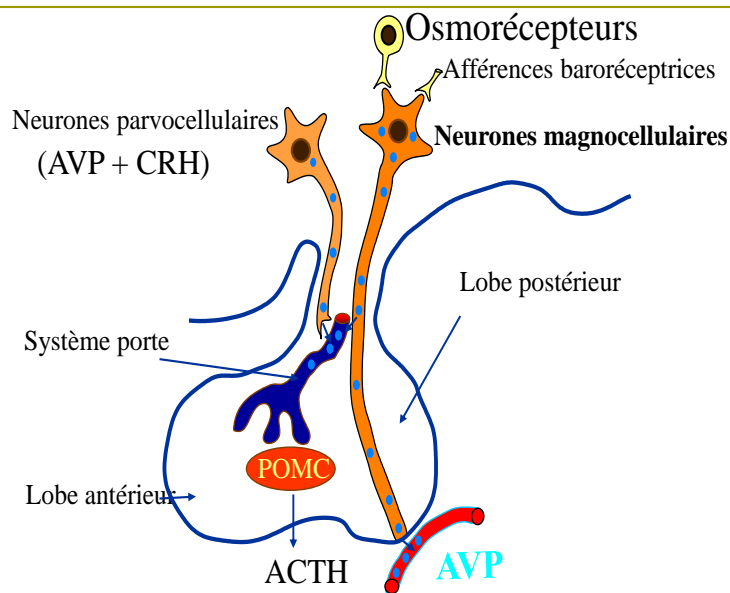
- **Les autres facteurs de régulation:** Ils sont très variés et pour certains plus physiopathologiques que physiologiques à proprement parler.

- Le réflexe nauséux est un stimulus très puissant de la sécrétion d'AVP
- Le stress émotionnel et la douleur peuvent augmenter la sécrétion d'AVP
- L'hypoglycémie peut stimuler la sécrétion de l'AVP
- Hypoxie et hypercapnie et de nombreux médicaments psychoactifs induisent également une stimulation de l'AVP.

## 2.2. L'ocytocine :

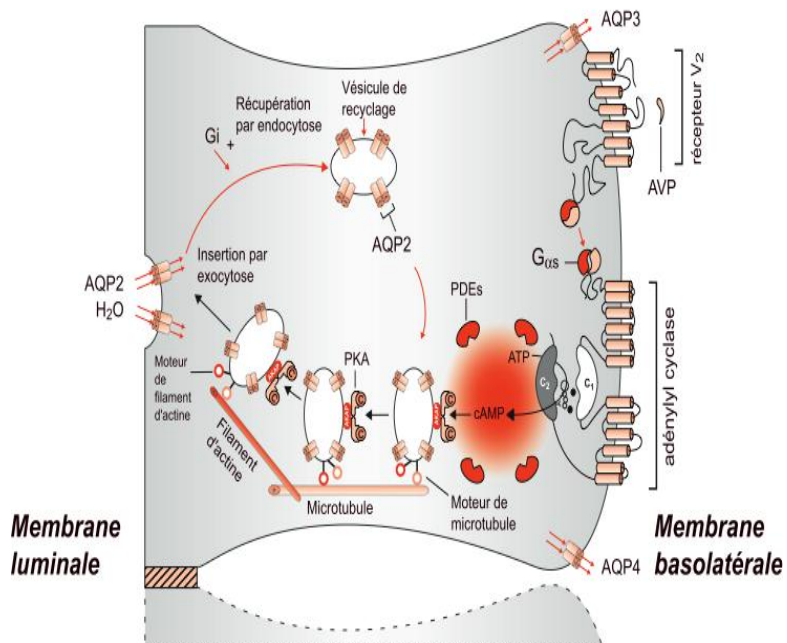
L'ocytocine est synthétisée par une population distincte de neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. L'ocytocine est un facteur de déclenchement du travail et elle renforce les contractions utérines. Elle intervient également lors de l'allaitement.

### Fig 4: Synthèse et sécrétion de l'arginine vasopressine (AVP)



## Fig 5: Mode d'action périphérique de l'AVP au niveau rénal

### Cellule principale du canal collecteur rénal



(D'après D. Bichet, *Traité d'Endocrinologie*, 2007)

### **3. PHYSIOPATHOLOGIE**

A partir des données expérimentales animales et humaines, il a été démontré que le DIC complet ne pouvait survenir qu'après une destruction de plus de 85% des neurones sécrétants 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>[50]</sup>. Un défaut de l'osmorégulation de la soif peut être associé et être à l'origine d'une hypernatrémie chronique.

Enfin dans le DIC familial de transmission autosomique dominante, des formes anormales de neurophysine II secondaires à une mutation du gène sont capables d'entraîner une anomalie de la maturation de l'AVP.

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.

## **4. DIAGNOSTIC POSITIF :**

### **4.1. Diagnostic positif du diabète insipide [20 - 6].**

Le diabète insipide est défini par la présence d'une polyurie hypo-osmolaire :

- La polyurie est caractérisée par l'excrétion de quantités anormalement importantes d'urines (plus 30 à 40 ml/Kg de poids corporel chez l'adulte/J et plus de 6,6 ml/kg/h chez l'enfant). Il faut prendre garde de bien faire la différence entre une polyurie et une pollakiurie. Pour cela un recueil de l'intégralité des urines des 24 heures est indispensable. Des polyuries majeures de 10 à 12, voire 30L/24h chez l'adulte, dépassant parfois le poids corporel chez le nourrisson ou le jeune enfant, peuvent être observées, mais souvent la diurèse quotidienne n'excède pas 7 à 8 L.
- Il s'agit d'une polyurie insipide constituée d'urine diluée, claire, hypotonique et hypo-osmolaire (moins de 250 mOsm/kg d'eau, densité urinaire < 1005), contrairement à la diurèse osmotique, quand l'urine contient de grandes quantités de substances osmotiques endogènes (urée, glucose) ou exogènes (glycérol, mannitol, produit de contraste radiologique).
- Cette polyurie hypotonique s'accompagne d'une soif impérieuse liée à l'hyperosmolalité plasmatique et conduisant à une polydipsie. Cette soif est génératrice d'angoisse quand l'accès à l'eau est difficile. Le SPUPD persiste la nuit, ce qui est un bon signe d'organicité. Dans les formes sévères il peut exister des troubles du sommeil et parfois toute vie sociale devient impossible. Cependant dans la plupart des cas de DI, le SPUPD est assez bien toléré,

sans déshydratation comme l'atteste la stabilité du poids sous réserve d'un apport hydrique suffisant. En revanche lorsqu'existe un trouble de la vigilance ou de la soif, le DI peut conduire à la déshydratation intracellulaire et collapsus.

- La polyurie peut manquer quand une dilatation des voies urinaires complique une forme ancienne de DI. D'autre part, en cas d'insuffisance corticotrope associée, la polyurie n'est généralement démasquée qu'après introduction de l'hydrocortisone. Le déficit corticotrope entraîne en effet une diminution de la filtration glomérulaire et facilite la libération et l'action rénale de l'AVP.

#### **4.2. Déterminer l'origine centrale du diabète insipide:**

Une fois le diagnostic de polyurie hypotonique établi il convient d'en établir le mécanisme:

- Diabète insipide central (DIC): par défaut de synthèse ou de sécrétion de l'AVP. Cette entité est aussi appelée diabète insipide neurogénique ou hypothalamique ou neurohypophysaire.
- A différencier du diabète insipide néphrogénique par défaut d'action de l'AVP dû à une insensibilité rénale totale ou partielle aux effets antidiurétiques de l'AVP.
- A différencier aussi de la polydipsie primaire (PP) ou potomanie dû à un trouble primitif de la soif.

L'orientation diagnostique peut se faire d'emblée vers un DIC dans un contexte post neurochirurgical, post-traumatique ou tumoral connu de la région hypothalamo-hypophysaire. La présence d'une insuffisance antéhypophysaire ou de signes systémiques associés (sarcoïdose, histiocytose...) permet également d'orienter le diagnostic vers un DIC. En l'absence de ces éléments la distinction entre DIC et polydipsie primaire et DI néphrogénique peut être difficile, justifiant le recours à des

explorations neuroradiologiques et/ou à des épreuves de stimulation pour poser le diagnostic de DIC.

Les auteurs s'accordent pour commencer par une évaluation neuroradiologique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM) afin de s'assurer de l'absence de lésion tumorale ou infiltrative voire malformative avant de se lancer dans des explorations complexes, souvent pénibles voire dangereuses pour le patient (test de restriction hydrique).

#### **4.2.1. Exploration neuroradiologique de la région H-H** <sup>[2-8-16]</sup> :

L'imagerie de la neurohypophyse nécessite un protocole d'exploration spécifique.

L'imagerie en écho de spin est de loin préférable à l'écho de gradient, beaucoup trop sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique générés par de nombreuses interfaces des structures de la base du crâne. Les coupes doivent être fines, de 2 ou 3 mm maximum. Le champ de vue doit être adapté pour obtenir à la fois une résolution spatiale suffisante et un rapport signal/bruit satisfaisant. Une FOV de 16 cm est un bon compromis.

L'imagerie en pondération T1 est essentielle. Elle permet de repérer l'hypersignal de la posthypophyse. Des coupes sagittales sont souvent effectuées dans un premier temps. Si la post hypophyse est mal visualisée, un deuxième plan T1 est nécessaire pour préciser la localisation et l'état de remplissage du réservoir d'ADH. Le plan axial est alors préféré au plan frontal car il permet de s'affranchir des effets de volume partiel avec le dorsum sellae.

L'injection de gadolinium doit être systématique pour mieux repérer la tige mais surtout pour mettre en évidence un processus tumoral ou inflammatoire de petite taille. L'imagerie dynamique, quant à elle, permet de différencier un DIC (absence ou retard d'opacification de la neuro-hypophyse) d'un diabète insipide néphrogénique (opacification dans les délais normaux – moins de 30 secondes -). Enfin l'examen doit comporter une séquence T1 après injection couvrant l'ensemble de l'encéphale

pour ne pas méconnaître de lésions associées (leptoméningite, seconde localisation tumorale). La pondération T2 est peu informative en ce qui concerne la neurohypophyse.

Le protocole suivant permet une étude fiable et complète de la neurohypophyse:

- Sagittales T1SE centrées, coupes de 3 mm
- Axiales et/ou frontales T1 SE en 3 mm pour préciser la position du lobe postérieur.
- Frontales T2 FSE, coupes de 2 mm
- Sagittales et frontales T1 SE après injection en 3 mm d'épaisseur.
- Axiales T1 en EG sur l'ensemble de l'encéphale, coupes de 5 mm.

### **Résultats (Fig. 6, 7, 8):**

Chez le sujet normal: La tige pituitaire est médiane. Son épaisseur est comprise entre 1 et 1,5 mm. On la considère comme épaisse quand elle dépasse 2,5 à 3 mm, surtout dans sa partie médiane ou basse.

Sur les analyses dynamiques, dans les 30 secondes suivant l'administration du produit de contraste, on voit s'injecter la post-hypophyse et la tige pituitaire (vascularisation directe). A 60 secondes débute l'injection de l'antéhypophyse (signe de pompon). L'injection complète de l'anté-hypophyse (vascularisation porte) est visible à 90 secondes après l'administration de gadolinium.

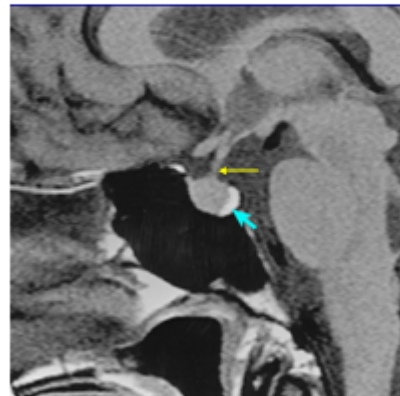
L'absence de l'hypersignal T1 spontané de la posthypophyse à l'IRM, est un moyen sensible et spécifique pour faire le diagnostic positif de diabète insipide central. L'hypersignal proviendrait des granules neurosécrétoires contenant l'AVP <sup>[53]</sup>.

Cependant, de rares cas d'authentiques DI gardant cet hypersignal ont été décrit dans des formes familiales de DIC avec défaut de l'osmorécepteur sans déficit de synthèse et de stockage de l'AVP et dans quelques formes débutantes de DI idiopathique ou en rapport avec une histiocytose <sup>[62]</sup>.

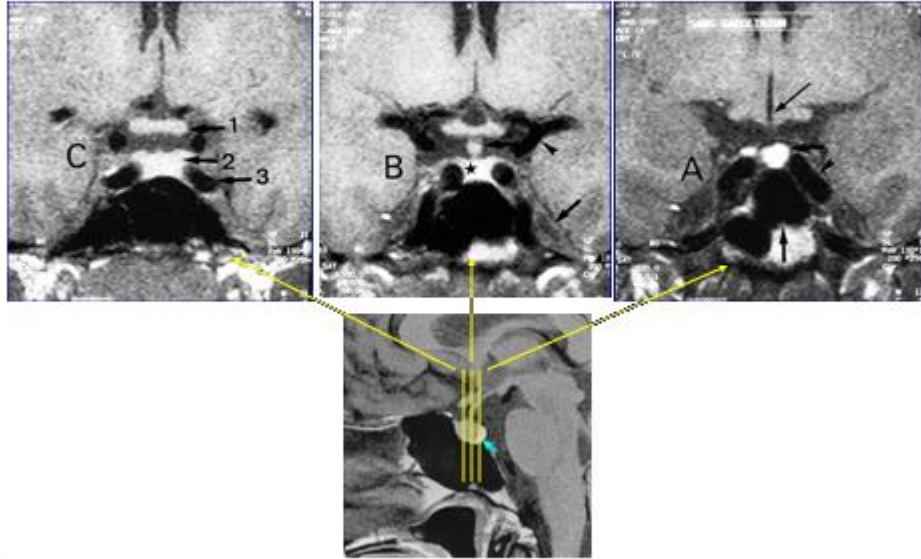
A l'inverse, chez certains sujets normaux, l'hypersignal n'est pas visible. Cette absence de signal peut être liée à des problèmes techniques, mais aussi à un lobe postérieur petit, excentré. Parfois le signal graisseux du dos de la selle turcique masque l'hypersignal. Par ailleurs avec l'âge, l'hypersignal physiologique diminue d'intensité et peut parfois disparaître, ceci s'explique peut être par une hypovolémie chronique à l'origine d'une déplétion progressive de la posthypophyse en granules neurosécrétoires. Le même phénomène s'observe chez le diabétique, l'hémodialysé, l'anorexie mentale. Chez ces patients tout particulièrement, il faut rester critique devant l'absence d'hypersignal T1 de la post hypophyse <sup>[11]</sup>; des clichés dynamiques <sup>[90]</sup> peuvent aussi être utiles en montrant, au cours du DIC, un défaut de rehaussement de la posthypophyse après injection en comparaison avec le rehaussement précoce observé chez des patients sans DI <sup>[12]</sup>. S'il faut garder à l'esprit ces possibilités de variations de signal, l'absence de l'hypersignal, chez un patient consultant pour un SPUPD reste néanmoins un argument fort pour le diagnostic de DIC et surtout contre le diagnostic de PP.

### **Fig. 6 IRM normale coupe sagittale**

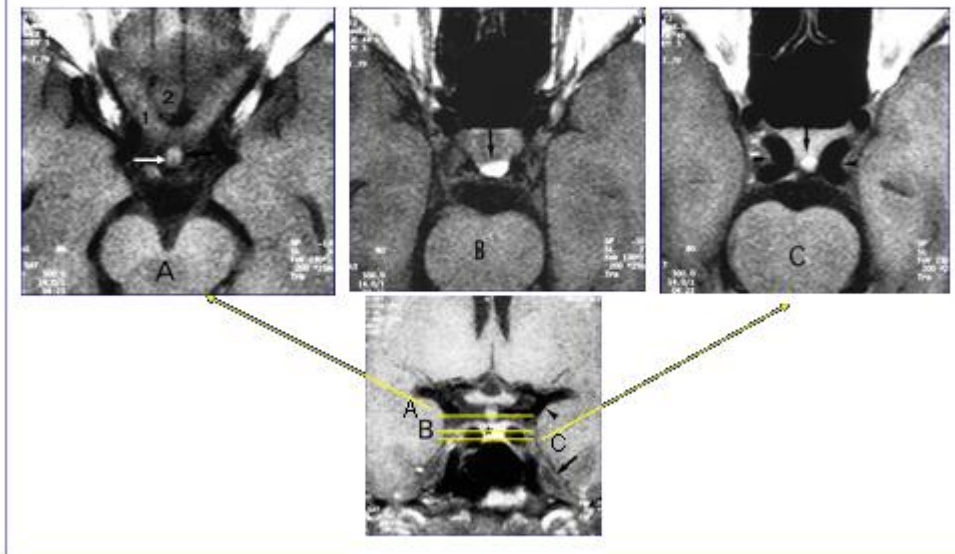
- **Diamètre de la tige pituitaire < 2,5 - 3, à la partie basse.**
- **Se réhausse de façon intense après injection de gadolinium**
- **Hypersignal de la posthypophyse**



**Fig. 7 IRM normale coupe coronale en T1**



**Fig. 8 IRM normale coupe axiale en T1**



#### **4.2.2. Le test de restriction hydrique (Fig. 9, 10, 11):**

**Principe:** Evaluation de la capacité de concentration des urines, marquée par l'augmentation de l'osmolarité urinaire et la diminution de la diurèse. Elle est conservée en cas de polydipsie primaire, altérée s'il s'agit d'un diabète insipide.

**Indications :** Le test de restriction hydrique n'est indiqué qu'en cas de SPUPD isolé, idiopathique, sans lésion visible à l'IRM hypothalamo-hypophysaire. Elle est inutile si la natrémie de départ est d'emblée élevée (> 145 mmol/l), traduisant déjà une hémococoncentration, surtout si, au même moment les urines sont hypo-osmolaires (< 200 mOsm/kg)

**Protocole:** Lorsque la polyurie habituelle est abondante (plus de 2 levures nocturnes pour miction). On laisse boire le sujet à sa soif jusqu'au début de la restriction hydrique le matin, afin que celle-ci soit faite sous stricte surveillance médicale. La restriction hydrique commence alors à 8h00 par une mesure de

l'osmolarité urinaire sur la première miction et une mesure de la natrémie, de l'osmolalité plasmatique. Le patient est pesé puis la diurèse est conservée dans un bocal relevé chaque heure.

Toutes les heures, le patient est pesé, sa pression artérielle et son pouls sont relevés, sa diurèse horaire est notée et l'osmolarité urinaire est mesurée sur chaque échantillon. Le laboratoire doit être prévenu de la réalisation de ce test car les osmolarités doivent être mesurées chaque heure et son résultat donné rapidement puisqu'il conditionne la poursuite ou l'arrêt de la restriction hydrique.

La fin de la restriction est décidée quand l'osmolarité urinaire est stable (c'est-à-dire n'augmente pas de plus de 10%) sur deux prélèvements urinaires à une heure d'intervalle ou si le patient manifeste des signes de déshydratation (chute de la pression artérielle, accélération du pouls, perte de plus de 5% du poids corporel).

En fin de restriction hydrique, outre une mesure de la natrémie et de l'osmolalité plasmatique, une mesure de la concentration plasmatique d'AVP est théoriquement proposée. En fait, elle est rarement très utile compte tenu des problèmes de sensibilité du dosage. Le test peut être complété par une évaluation de l'osmolarité urinaire et de la diurèse une et deux heures après l'injection de dDAVP (Minirin<sup>o</sup>) à la dose de 4 µg par voie intra-musculaire (forme non disponible au Maroc).

Lorsque la polyurie habituelle est peu abondante (< 2 mictions nocturnes). La restriction hydrique est démarrée à minuit, avec une mesure de l'osmolarité urinaire sur la première miction et une mesure de la natrémie, de l'osmolalité plasmatique. Le patient est pesé puis la diurèse est conservée dans un bocal relevé à 4h00 du matin puis à 8 h00 le matin. Le reste du protocole est ensuite identique.

#### **Les résultats du test de restriction hydrique:**

En cas de DIC, en rapport avec une perturbation de la synthèse ou de la sécrétion de l'AVP, l'osmolarité urinaire n'augmente pas, ou le plus souvent augmente peu, en tout cas elle reste < 650 mOsm/Kg. L'administration exogène

d'AVP sous forme de son analogue, la dDAVP ou Minirin à la dose de 4 µg par voie intra-musculaire provoque, dans les deux heures suivantes, une concentration des urines avec une élévation de l'osmolarité urinaire au-delà de 650-700 mOsm/kg. En revanche cas de DI néphrogénique par défaut d'action de l'AVP sur les cellules tubulaires rénales (résistance à l'AVP), l'administration de Minirin ne modifie pas l'osmolarité urinaire.

Dans la polydipsie primaire, la soif au lieu de se déclencher à partir d'une valeur seuil d'osmolalité plasmatique de 290 à 295 mOsm/kg, est mise en jeu pour des osmolalités plus basses. Il s'agit d'une pathologie des osmorécepteurs hypothalamiques commandant la sensation de soif et la prise d'eau, dont la sensibilité est dérégulée vers le bas. Dans ce cas, la restriction hydrique entraîne une ascension de l'osmolarité urinaire au dessus de 700 mOsm /kg, la soif apparaissant plus précocement.

La distinction est parfois plus difficile : Certains diabètes partiels ont une sécrétion d'ADH faible mais non nulle. L'épreuve de restriction hydrique ne permet pas alors de faire, de façon formelle, la différence avec une polydipsie primaire. En effet, le sujet porteur d'un diabète insipide partiel est capable de concentrer ses urines (même s'il ne parvient pas à une concentration maximale, > 750 mOsm/Kg). Or en cas de polydipsie primaire, on peut observer le même type de réponse, incomplète. En effet, en cas de SPUPD chronique, quel qu'en soit l'origine, la reconstitution d'un gradient de concentration dans la médullaire rénale n'est pas immédiate. Même en présence de concentrations suffisantes d'ADH (comme on les obtient en fin de restriction hydrique, voire après injection de dDAVP), l'osmolarité urinaire n'augmente pas autant qu'on l'aurait attendu car le rein est incapable de concentrer les urines.

Dans ces cas douteux, le dosage simultané de l'ADH et de l'osmolalité plasmatique en fin de restriction hydrique ou lors d'une perfusion salée hypertonique de NaCl (qui crée une élévation de l'osmolalité plasmatique, souvent supérieure à celle obtenue lors d'une simple restriction hydrique) permet le diagnostic, à condition

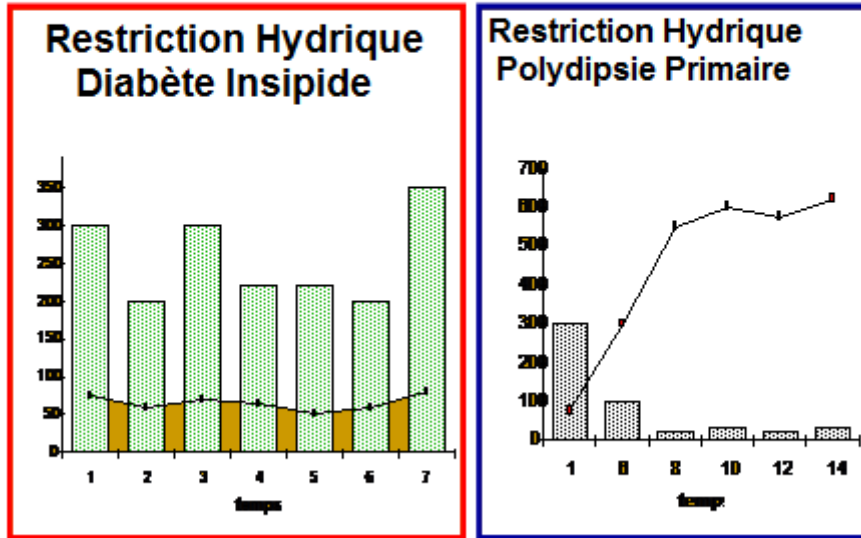
de disposer de la part du laboratoire effectuant le dosage d'ADH, de courbes reliant la concentration d'ADH et l'osmolalité plasmatique chez le sujet normal. Mais ce dosage étant en pratique peu sensible, on préfère pratiquer dans les cas douteux un test thérapeutique par le dDAVP.

#### **4.2.3. Test thérapeutique par dDAVP :**

Si un doute subsiste, on peut aussi pratiquer un essai thérapeutique avec le dDAVP, (Minirin) plutôt en intranasal, pendant 3 jours, sous surveillance clinique et biologique (natrémie) quotidienne. Les polydipsies primaires continuent à boire, souffrent de céphalées et leur natrémie diminue, la dDAVP doit donc être arrêté. A l'inverse, la polyurie des DIC partiels diminue rapidement ainsi que leur soif et la natrémie ne diminue pas au-delà des valeurs normales.

Ce test thérapeutique est potentiellement dangereux et une surveillance stricte est impérative !

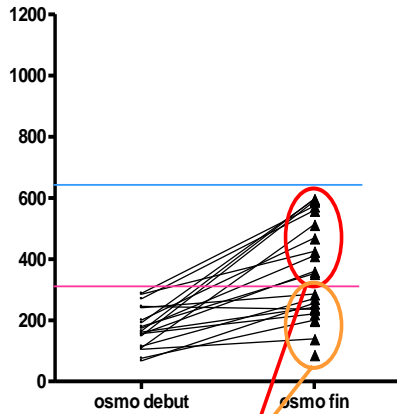
Fig 9: Restriction hydrique :  
les résultats « théoriques »....



# Fig 10: Restriction hydrique : les résultats en pratique....

n=21

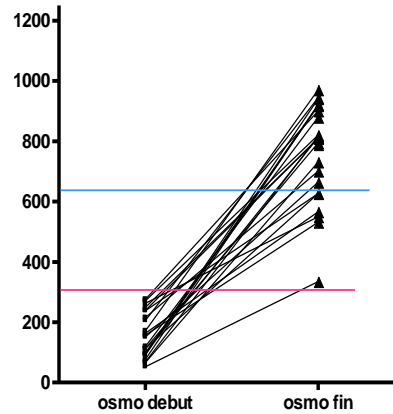
**DIC**



Uosm max 597mosm/kg  
 Uosm < 300, n=10  
 Uosm 300 à 650, n=11

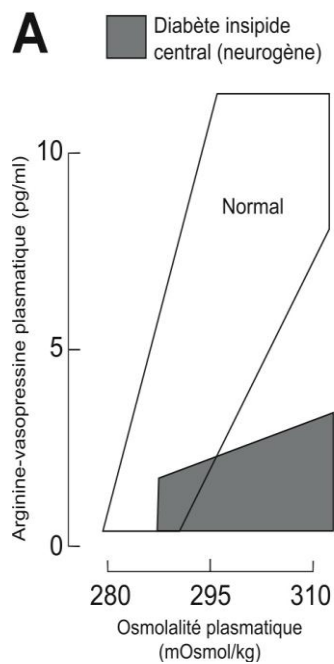
n=24

**Polydipsie**



Uosm min 310 mosm/kg  
 Uosm > 650, n=19  
 Uosm 300 à 650, n=5

**Fig 11: L'absence de sensibilité du dosage de l'AVP, rend son utilisation impossible en pratique...  
Seul intérêt: le diabète insipide néphrogénique où l'AVP est élevée !**



(Zerbe & Robertson, NEJM 1981)

## 5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL <sup>[72]</sup>:

En dehors du DIC, le SPUPD peut relever de causes multiples. Nous distinguons ainsi les SPUPD en rapport avec une polyurie osmotique et les SPUPD en rapport avec une polyurie hypotonique.

### **5.1. Polyurie osmotique:**

La polyurie est osmotique quand l'urine contient de grandes quantités de substances osmotiques endogènes (urée, glucose) ou exogènes (glycérol, mannitol, produit de contraste radiologique). Les diurétiques de l'anse peuvent aussi induire une diurèse osmotique.

Le dosage de l'Osmu permet aisément de les reconnaître. L'Osmu est  $>300$  mOsm/Kg et la CH<sub>2</sub>O est négative, à la différence de la polyurie du DIC.

### **5.2. Polyurie hypotonique:**

Dans un contexte neurochirurgical ou traumatique, une polyurie hypotonique de survenue précoce peut être en relation avec l'élimination physiologique d'une surcharge préalable en solutés hypotoniques ou isotoniques. La natrémie est en ce cas normale ou plus volontiers basse. Le dDAVP ne doit surtout pas être utilisé pour établir le diagnostic en raison du risque d'hyponatrémie.

Le DIC est aussi à différencier du DI néphrogénique et de la polydipsie primaire, qui s'accompagnent d'une polyurie hypotonique.

#### **5.2.1. Diabète insipide néphrogénique :**<sup>[7]</sup>

Il s'agit d'une insensibilité rénale totale ou partielle aux effets antidiurétiques de l'AVP. Il peut être héréditaire ou acquis.

a) Formes acquises:

- Troubles métaboliques: Hypercalcémie, hypokaliémie.
- Pathologies rénales: Il s'agit de l'insuffisance rénale chronique et des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques primitives ou secondaires à des maladies générales comme le myélome et la sarcoïdose.
- Causes iatrogènes: la plus fréquente est le lithium. Le DI survient chez 12 à 30% des patients traités, en rapport avec une inhibition de la formation d'AMPc induite par l'AVP au niveau du tube collecteur <sup>[93]</sup>.

D'autres médicaments peuvent aussi être responsables de DI néphrogénique tels la déméclocycline, l'amphotéricine B, le méthoxyflurane, la nicotine, le diphénylhydantoïne et les antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine.

b) Formes héréditaires :

Ces DI exceptionnels sont d'apparition néonatale et regroupent une majorité de cas à transmission récessive liée à l'X par mutation du gène du récepteur V2 de l'AVP et d'autres cas plus rares à transmission autosomique récessive par mutations homozygotes du gène de l'aquaporine 2 <sup>[101]</sup>.

### **5.2.2. Polydipsie primaire:**

La PP résulte d'une anomalie primitive de la soif. L'ingestion excessive d'eau est ici responsable d'une diminution modérée de l'osmolalité plasmatique, laquelle entraîne une inhibition de la sécrétion de vasopressine et d'autre part une diminution de l'efficacité du gradient de concentration corticomédullaire rénal.

La PP est rarement organique par atteinte hypothalamique et peut alors être associée à un DIC, mais plus souvent fonctionnelle de cause psychique.

Sur le plan clinique, le SPUPD est d'installation progressive chez une patiente névrotique, à l'occasion d'un traumatisme psychologique. Parfois la polyurie survient par épisodes rythmés par le contexte psychoaffectif. Le diagnostic est parfois difficile avec le DIC quand le SPUPD survient après un traumatisme crânien et lorsqu'il y a eu un véritable DI initial transitoire entretenu par la polydipsie, ou encore dans les potomanies anciennes où il y a inhibition de la sécrétion de l'AVP nécessitant un déconditionnement.

Sur le plan biologique, l'Osm<sub>p</sub> est souvent inférieure à celle des DI vrais, l'épreuve de RH montre une augmentation tardive de l'Osm<sub>u</sub> qui reste sous-maximale et ne s'élève pas après dDAVP.

## **6. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU DIC**

Le diagnostic étiologique du DIC peut être difficile à établir, les lésions tumorales doivent être envisagées d'emblée (en particulier chez l'enfant et l'adolescent) car elles conditionnent le pronostic et le traitement. Chez l'adulte les causes inflammatoires ou granulomateuses sont plus fréquentes.

## **6.1. Les causes tumorales:**

### **6.1.1. Le craniopharyngiome:**

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne développée à partir des vestiges épithéliaux de la poche de Rathke <sup>[82]</sup>. Son point de départ est hypophysaire ou à partir de la tige pituitaire avec développement dans la région sellaïre et suprasellaïre. Deux pics de fréquence sont classiquement décrits, entre 5 et 14 ans et entre 50 et 59 ans, sans prédominance de sexe.

L'anatomopathologie distingue deux formes: La forme adamantinomateuse plus volontiers retrouvée chez l'enfant et l'adolescent et la forme papillaire atteignant plutôt l'adulte.

Cliniquement, le craniopharyngiome se révèle chez l'enfant par des déficits endocriniens (retard de croissance ou pubertaire) et une hypertension intracrânienne et chez l'adulte, plutôt par des troubles visuels. Les signes endocriniens, pourtant très fréquents chez l'adulte sont souvent négligés par les patients (aménorrhée chez la femme, baisse de la libido ou troubles sexuels chez l'homme..). Le diabète insipide est présent dans 17% des craniopharyngiomes de l'enfant et dans 30% des craniopharyngiomes de l'adulte.

Sur la tomodensitométrie la tumeur est fréquemment calcifiée et composée de portions solides prenant le contraste en masse et de portions kystiques dont la paroi se rehausse après injection.

L'IRM est relativement spécifique avec une tumeur supra et/ou intrasellaïre, rétrochiasmatique, comprenant une composante charnue fortement rehaussée après injection et des composantes kystiques plus ou moins volumineuses. Ces kystes

sont en hypo ou hypersignal T1 (contenu liquidien à mucineux) et il est habituel de voir un fin rehaussement de la capsule des kystes. L'IRM est souvent prise en défaut pour mettre en évidence les calcifications du craniopharyngiome, d'où l'intérêt dans ce cas du scanner. Elles sont nettement plus rares dans la forme papillaire (tumeur plus uniforme et moins invasive).

Le traitement est chirurgical. Bien qu'histologiquement bénin, l'exérèse d'un craniopharyngiome est difficile car il présente de nombreuses indentations dans le parenchyme sain. Cela explique les récurrences et nécessite parfois d'y associer une radiothérapie. Le diabète insipide est quasi constant en post opératoire, en particulier quand une voie haute est utilisée.

### **6.1.2. Les tumeurs germinales** <sup>[3 - 41 - 63]</sup> :

Les tumeurs germinales sont des tumeurs dont l'aspect histologique est très proche du séminome testiculaire. Elles sont développées à partir des cellules germinales migrant dans le système nerveux central pendant la vie fœtale. La cellule germinale primitive peut être à l'origine de plusieurs tumeurs, correspondant à un stade différent du développement embryonnaire: ainsi par ordre de malignité croissante, sont décrits le tératome mature, le germinome, le tératome immature malin, le carcinome embryonnaire, la tumeur du sinus ectodermique et le choriocarcinome. Ces différents types histologiques peuvent se trouver au sein d'une même tumeur.

Ces tumeurs surviennent habituellement au cours des deux premières décennies (pic de fréquence entre dix et douze ans), avec un sex-ratio en faveur des garçons (2/1).

Cliniquement, les tumeurs germinales peuvent se révéler par un diabète insipide isolé pendant plusieurs années ou associé à des troubles visuels ou à un retard de

croissance voire un déficit antéhypophysaire. Le germinome peut également se manifester par une puberté précoce.

La recherche des marqueurs tumoraux ( $\alpha$  foetoprotéine,  $\beta$ -HCG et phosphatase alcaline placentaire, cytokératine) dans le sang et le liquide cébrospinal permet quelquefois, en cas positivité, de surseoir à la biopsie, La positivité de ces marqueurs peut même précéder les anomalies radiologiques.

En IRM, outre la disparition de l'hypersignal T1 de la posthypophyse, on note un épaissement de la tige pituitaire, notamment à sa partie supérieure [45-96]. A un stade plus évolué, On peut retrouver un véritable syndrome de masse hypothalamique, Il s'agit alors d'une tumeur solide, bien limitée, non calcifiée sans nécrose ni hémorragie (plutôt évocatrice d'un choriocarcinome). La moitié des germinomes ont cependant une composante kystique avec une prise de contraste intense. Les germinomes ont par ailleurs une forte prédilection pour la ligne médiane, la découverte d'une seconde localisation pinéale est un argument fort pour évoquer le diagnostic, cette situation reste cependant rare (6 à 12% des cas). Enfin quelques cas de métastases épendymaires ou leptoméningées ont été décrits, il est donc important de penser à compléter l'IRM hypophysaire par des séquences sur l'ensemble de l'encéphale et du sac dural [63].

Notons également la possibilité d'évolution fluctuante de l'épaisseur de la tige pituitaire qui peut faire retenir le diagnostic de DI idiopathique. Une surveillance régulière par des examens IRM itératifs est donc indispensable afin de vérifier à distance la normalité de la tige pituitaire.

Les patients avec tumeurs germinales peuvent être traités par radiothérapie, chimiothérapie ou l'association des deux [10]. La forte radiosensibilité du germinome en fait aujourd'hui une tumeur d'excellent pronostic à condition d'être diagnostiquée suffisamment tôt: 96% de survie à 5 ans [58].

### **6.1.3. Les métastases de la tige pituitaire ou de l'hypophyse** [9 - 38 - 83] :

Le DI est présent dans 85% des cas de métastases de la région sellaire et suprasellaire, il représente le symptôme initial dans 70% des cas. La prédilection pour le lobe postérieur est traditionnellement attribuée à sa vascularisation directe par le système artériel systémique.

Ces métastases surviennent volontiers dans le cadre d'un néoplasme primitif (sein, endomètre chez la femme, prostate chez l'homme, poumon, côlon, mélanome dans les deux sexes). Cependant l'absence de contexte néoplasique ne doit pas exclure ce diagnostic puisqu'une métastase hypophysaire peut être inaugurale et ceci dans 30% des cas.

Si la métastase est parfois volumineuse et invasive, la plupart des localisations secondaires sont relativement de petite taille, apparaissent en IRM en signal iso-intense en T1 et T2 et envahissent souvent et précocement le sinus caverneux ; avec perte de l'hypersignal spontané de la post hypophyse <sup>[52-65]</sup>.

#### **6.1.4. Les kystes de la poche de Rathke:**

Généralement, ils restent de petite taille, intrasellaires et asymptomatiques mais dans 1/3 des cas, ils peuvent dépasser la région suprasellaire entraînant rarement une compression optique ou des anomalies fonctionnelles hypophysaires, en particulier un diabète insipide et une hyperprolactinémie.

A L'IRM le kyste de la poche de Rathke est arrondi, suprasellaire avec quelquefois une composante intrasellaire. Il se place en avant de la tige. Il est classiquement décrit comme un œuf dans son coquetier. En pondération T1 son signal est très souvent spontanément hyperintense traduisant un contenu protéique élevé, essentiellement composé de mucine. Il peut aussi apparaître en hyposignal T1 si son contenu est liquidien. Il n'y a ni prise de contraste ni calcification, ce qui permet de le différencier du craniopharyngiome, son principal diagnostic différentiel.

#### **6.1.5. Les tumeurs à cellules granuleuses ou choristome ou tumeur d'Abrikossoff** <sup>[28]</sup>:

C'est une tumeur bénigne exceptionnelle de la neurohypophyse, de croissance très lente, elle a un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et atteint préférentiellement la femme (2/1). Elle se révèle par un DI associé à un syndrome tumoral suprasellaire.

En IRM, son importante vascularisation rend la prise de contraste intense et homogène <sup>[51]</sup>. Mais l'IRM n'est pas spécifique et le diagnostic est toujours anatomopathologique.

#### **6.1.6. Lymphome et leucémies et gliomes hypothalamiques** <sup>[32]</sup>:

Le DI peut en être de façon exceptionnelle la première manifestation par destruction directe des neurones hypothalamique <sup>[4]</sup>.

#### **6.1.7. Apoplexie d'un adénome hypophysaire** <sup>[107]</sup>:

Classiquement, les adénomes hypophysaires ne sont JAMAIS compliqués de DI avant d'avoir été opérés...Ce postulat reste vrai sauf dans une condition: l'apoplexie de l'adénome <sup>[21]</sup>.

Généralement le tableau est plutôt bruyant: survenue brutale de céphalées très violentes associées à des troubles oculomoteurs et à des troubles visuels. La présence de signes d'irritation méningée ou de troubles de conscience peut compliquer le diagnostic.

Sur le plan endocrinien, c'est plutôt l'insuffisance corticotrope, présente dans 2/3 des cas et qui se manifeste souvent par une hypotension, en rapport avec une vasoplégie, résistante aux cathécholamines et une hyponatrémie, qui dominant le

tableau. Les autres déficits hypophysaires, quoique fréquents, ne posent pas de problèmes vitaux dans ce contexte aigu. Le diabète insipide est exceptionnel (<5% des cas), Il arrive qu'il soit démasqué à l'occasion de la mise en route de la corticothérapie.

La TDM cérébrale ou l'IRM confirment le diagnostic en mettant en évidence une tumeur hypophysaire au contenu hémorragique et/ou nécrotique: La TDM est plus utile à la période aiguë (24-48 h), l'IRM permet d'identifier les éléments hémorragiques lors de la phase subaiguë (4 jours-1 mois).

## **6.2. Causes granulomateuses:**

Dans ce cadre, il faut rechercher de façon systématique l'histiocytose X chez l'enfant et la sarcoïdose chez l'adulte.

### **6.2.1. Histiocytoses langerhansiennes:**

Les histiocytoses des cellules de Langerhans (HLH) sont des affections granulomateuses rares, d'étiologie inconnue, d'évolution et de pronostic très variable ayant en commun une lésion histopathologique comportant une prolifération et une accumulation clonale de cellules ressemblant à la cellule de Langerhans d'origine myélo-monocytaire. Leur siège peut être localisé ou disséminé dans divers organes ou tissus. Le spectre de présentation clinique est large: l'histiocytose X, le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schüller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe <sup>[37]</sup>.

Les Histiocytoses des cellules de langerhans, sont caractérisées en immunohistochimie par l'expression de l'antigène de surface CD1a et de l'antigène cytoplasmique PS100. La recherche de granules de Birberk (corps X) au microscope électronique explique l'ancienne dénomination d'histiocytose X <sup>[34]</sup>.

Les HLH sont plus fréquentes chez l'enfant avec un pic de fréquence entre 1 et 3 ans <sup>[36]</sup>.

-

#### Aspects cliniques :

Le tableau clinique est hétérogène et dépend de la localisation et de l'intensité de l'infiltration. Les lésions peuvent être squelettiques (lacunes au niveau des os longs ou du crâne), cutanées (intertrigo des grands plis avec lésions fissuraires, vésiculo-pustuleuse, squamo-croûteuses du cuir chevelu et lésions muqueuses avec des ulcérations gingivales ou vaginales), Lymphoréticulaires (notamment lymphatiques, dans le foie, la rate ou la moelle osseuse), pulmonaires, neurologiques ou ophtalmologiques <sup>[44]</sup>.

Les manifestations endocriniennes <sup>[31-84]</sup> sont plus observées en cas d'atteinte systémique. Un DI est présent chez 40% des patients ayant une telle forme, il peut être révélateur de la maladie ou d'installation progressive jusqu'à 10 ans après le début des 1<sup>ères</sup> manifestations. Un retard de croissance est noté chez 15% des patients. D'autres déficits endocriniens ont été décrits et sont tous associés au DI.

Enfin notons que la maladie de Hand-Shüller-Christian, qui associe DI, exophtalmie et lacunes osseuses est classique mais relativement rare <sup>[39]</sup>.

-

#### Aspects morphologiques :

L'IRM standard et après injection de gadolinium est l'examen morphologique de référence pour mettre en évidence des localisations hypothalamo-hypophysaires des histiocytes. Celles-ci peuvent apparaître à n'importe quel stade de la maladie et présenter divers aspects.

L'élargissement du renflement infundibulaire situé à la partie supérieure de la tige pituitaire est l'anomalie la plus fréquente (50% des cas) <sup>[35]</sup>. Elle est habituellement associée à un diabète insipide. Cette lésion pose avant tout un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs <sup>[30-68]</sup>.

Les autres lésions sont moins fréquentes. Elles peuvent être de nature pseudo-tumorale ou au contraire atrophique. Les lésions de l'hypophyse postérieure ont volontiers un aspect pseudotumoral pouvant également englober l'hypophyse antérieure. Un aspect de selle turcique vide est rapporté chez environ 30% des patients présentant un déficit antéhypophysaire. Les lésions hypothalamiques sont plus rares. La disparition de l'hypersignal spontané de la post hypophyse, témoin d'une dégranulation, est fréquente et volontiers associée à l'épaississement de la tige pituitaire. Le retard au rehausement de l'hypophyse antérieure est moins fréquent et peut être annonciateur d'une insuffisance hypophysaire. Il est en général associé à une anomalie infundibulo-pituitaire [76-77].

-

#### Traitement et évolution:

Un traitement est nécessaire dans les formes multifocales pour réduire la morbi-mortalité. Il importe de reconnaître les patients à risque évolutif afin d'améliorer le ratio bénéfice/risque d'un traitement à visée cytotoxique.

Divers chimiothérapies: Méthotrexate, vinblastine, vincristine, mercaptopurine, cyclophosphamide, chlorambucil ou procarbazine et des traitements immunomodulateurs tels que l'interleukine-2, l'interféron gamma ou la cyclosporine ont été proposés généralement en association avec les corticoïdes [23]. Mais à ce jour le traitement de HLH reste empirique en dépit des progrès accompli dans la compréhension de la physiopathologie. Des études récentes encouragent l'utilisation du thalidomide chez les patients à faible risque [66].

L'abstention thérapeutique n'est légitime que chez les patients dont les lésions sont minimales et non évolutives au cours d'une surveillance programmée.

En revanche le bénéfice d'un traitement substitutif est évident et justifie la réalisation d'une exploration hypophysaire chez l'enfant dès lors qu'apparaît un DI. La réversibilité du DI ou des autres anomalies hypophysaires après traitement n'a pas été qu'exceptionnellement rapportée.

### **6.2.2. Les autres histiocytoses:**

Les granulomes histiocytaires ne sont pas seulement le fait d'une histiocytose langerhansienne. Ils se rencontrent dans d'autres affections, plus rares, où ils peuvent être responsable de lésions hypothalamo-hypophysaires dont la fréquence et la nature sont moins bien documentées.

#### **La maladie d'Erdheim-Chester:**

Il s'agit d'une histiocytose non Langerhansienne rare, Le pic de fréquence se situe à l'âge adulte contrairement aux HLH qui sont plus fréquentes chez les enfants, et sans prédilection pour le sexe. Les manifestations systémiques sont hétérogènes: L'infiltration histiocytaire entraîne des douleurs osseuses, un xanthelasma et une xanthomatose qui contient des histiocytes CD68+, CD1a-, une exophtalmie, une atteinte interstitielle pulmonaire, une fibrose rétro-péritonéale, des infiltrations périvasculaires et des manifestations endocriniennes dominées par un DI.

Bien que les critères diagnostiques de cette affection dite « xanthomatogranulomateuse juvénile » ne sont pas bien établis, le diagnostic peut être posé devant la combinaison de données cliniques et histologiques (histiocytes chargés en lipides et des cellules géantes). L'infiltration interstitielle pulmonaire est un élément important du diagnostic <sup>[88]</sup> et du pronostic dans la mesure où elle peut être à l'origine d'une fibrose pulmonaire sévère. Les lésions osseuses ne sont pas de nature ostéolytique comme dans l'HLH mais de nature ostéoscléreuse et siègent de façon symétrique au niveau des os longs. Les lésions histiocytaires évoluent fréquemment vers la fibrose. Le diagnostic différentiel histologique repose sur la faible positivité de l'antigène S-100 et sur l'absence de granules de Birbeck.

#### **La maladie de Rosai-Dofman:**

Elle est la conséquence d'une prolifération histiocytaire et atteint les enfants. Elle associe des adénopathies cervicales massives à de volumineuses lésions pulmonaires nodulaires. L'absence de marquage par l'antigène de surface CD1a est évocateur, les histiocytes sont positifs pour la protéine S-100. Les lésions hypophysaires peuvent avoir un aspect pseudo-tumoral <sup>[47]</sup>.

### **6.2.3. La sarcoïdose** <sup>[12-49-69-92]</sup>.

La sarcoïdose est une granulomateuse multisystémique d'étiologie inconnue, caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes. Elle atteint l'adulte jeune ou d'âge moyen. La maladie peut être limitée ou extensive, chronique ou transitoire avec des épisodes évolutifs ou au contraire une rémission spontanée.

Histologiquement les granulomes épithélioïdes peuvent être nombreux, volumineux et évoluer vers une fibrose cicatricielle.

Les localisations les plus fréquentes sont les ganglions lymphatiques médiastinaux, le poumon et la peau. Les localisations osseuses et viscérales sont classiques mais plus rares.

L'atteinte du système nerveux central ou neurosarcoïdose survient chez 5 à 10% des patients mais est exceptionnellement isolée <sup>[92]</sup>. La région HPP est touchée dans plus de 50% des cas de neurosarcoïdose avec le DIC comme manifestation principale. L'hyperprolactinémie est présente dans plus de la moitié des cas et correspond à une compression ou une interruption de la tige pituitaire. L'insuffisance hypophysaire est moins fréquente, elle est la conséquence de lésions hypothalamiques ou hypophysaires. Une évaluation initiale et répétée de la fonction hypophysaire est néanmoins souhaitable chaque fois qu'est diagnostiqué un DI <sup>[69]</sup>.

L'exploration radiologique est indispensable pour le diagnostic et la surveillance d'une neurosarcoïdose. Le scanner met en évidence des masses nodulaires de la région sellaïre et de l'hypothalamus parfois associées à d'autres masses

intracérébrales hypodenses qui prennent le contraste. L'IRM s'impose comme l'exploration la plus performante de la neurosarcoïdose bien que la sémiologie morphologique ne soit pas spécifique. Il en est ainsi de l'épaississement diffus, parfois nodulaire, des leptoméninges avec un aspect de pachyméningite. Une lésion supra-sellaire pseudo-tumorale prenant le contraste est visible une fois sur deux. La disparition de l'hyperbrillance de l'hypophyse postérieure est quasi constante. L'aspect d'élargissement infundibulaire avec une grosse tige pituitaire est très évocateur chez l'adulte ayant un DI. L'atteinte de l'hypophyse antérieure, moins fréquente, peut se traduire par un retard au rehaussement ou par un aspect de selle turcique vide <sup>[73]</sup>.

### **6.3. Diabète insipide post-traumatique ou post opératoire:**

Le DI post opératoire peut se révéler selon trois modèles <sup>[102]</sup>:

Le DI transitoire qui est le plus fréquent et survient brutalement, dans les 24 premières heures, puis disparaît en quelques jours. Cette forme est particulièrement associée à la chirurgie intrasellaire.

Le DI permanent associé aux lésions les plus proximales de la tige pituitaire ou de l'hypothalamus.

Le DI triphasique de physiopathologie intéressante. Il est caractérisé par la survenue rapide d'un DI pendant les 5 premiers jours, la première phase, en rapport avec un état de choc ou de sidération des neurones responsable d'une absence de libération normale de l'AVP, mais d'une libération de précurseurs inactifs susceptibles d'inhiber l'action rénale de l'AVP. La seconde phase évolue entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour et correspond à une phase de rémission, parfois marquée par un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) en relation avec la libération de l'AVP stockée par les neurones en dégénérescence. Enfin la troisième

phase voit réapparaître le DI qui est souvent définitif. Le DI triphasique complique volontiers la chirurgie hypothalamique par voie haute, sous frontale.

Le DI post-traumatique est devenu plus fréquent en raison d'une meilleure prise en charge des victimes d'un traumatisme crânien sévère. Le risque d'un DI est important lorsqu'il existe une fracture de la base du crâne et de la face avec des lésions des nerfs crâniens et un déficit antéhypophysaire <sup>[102]</sup>. A L'IRM on met en évidence une section de la tige pituitaire suivie parfois de la formation d'un lobe ectopique <sup>[62]</sup>.

#### **6.4. L'hypophysite et la neuroinfundibulo-hypophysite (NIH)** <sup>[15-46-54-71-74]</sup> :

On distingue 3 formes dont la principale est la forme lymphocytaire

##### **6.4.1. Forme lymphocytaire :**

###### Epidémiologie:

L'hypophysite et la NIH lymphocytaire est une affection rare puisqu'une revue exhaustive de la littérature permet d'en recenser 379 cas en 2005 <sup>[18]</sup>. Son incidence annuelle est estimée à un cas pour 9 millions d'habitants, la prépondérance féminine est nette (7 femmes pour 1 homme). Les sujets caucasiens étant les plus atteints. L'âge moyen de présentation chez la femme est de 34,5 ans. Cependant, l'âge d'apparition est très variable dans la population générale, et des cas ont été décrits chez l'adolescent <sup>[19]</sup>. La NHI survient généralement à un âge moyen plus élevé que l'adénohypophysite.

###### Terrain:

L'autoimmunité H-H est fortement associée à la grossesse. La moitié des cas ont été observés durant la grossesse et le post partum immédiat <sup>[37]</sup>.

La neuro-hypophysite lymphocytaire s'associe aussi à d'autres affections autoimmunes, dont la plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto.

#### Anatomopathologie:

Macroscopiquement, la glande et la tige pituitaire peuvent être hypertrophiées, de volume normal ou atrophique voire fibreuses et adhérentes aux parois de la selle turcique.

Sur le plan histologique il existe un infiltrat cellulaire lymphoplasmocytaire, mais un nombre variable d'éosinophiles, de neutrophiles, de macrophages et d'histiocytes est également décrit. Parfois, les lymphocytes forment de véritables follicules lymphoïdes avec un centre germinatif <sup>[94]</sup>. Le type cellulaire le plus fréquent est le lymphocyte T CD4. Le caractère polyclonal de l'infiltrat lymphocytaire est suggestif d'un phénomène autoimmun et permet d'écarter une origine néoplasique. Une fibrose est fréquemment observée, surtout dans les formes d'évolution chronique <sup>[18]</sup>, la nécrose est rare.

#### Aspects cliniques et endocriniens <sup>[79-81]</sup>.

Le tableau clinique est variable, constitué de deux éléments : le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien (diabète insipide inaugural, brutal et souvent isolé, une atteinte antéhypophysaire peut être associée mais seuls quelques îlots seront concernés, il s'agit le plus souvent de la lignée somatotrope) <sup>[43]</sup>. Les anticorps anti-hypophyse ont été détectés chez ces patients, cependant, leur spécificité et leur sensibilité sont médiocres avec les méthodes actuelles.

#### Aspects radiologiques:

En IRM, la neuroinfundibulo-hypophysite se manifeste par une disparition de l'hypersignal T1 de la posthypophyse. Au stade aigu, il existe un épaissement du

tuber cinereum et de la tige, une infiltration du lobe postérieur et une prise de contraste massive de ces trois éléments, d'allure pseudotumorale. Ces anomalies vont régresser dans des délais variables (six mois à quatre ans) jusqu'à la normalisation de l'IRM puis atrophie de la tige pituitaire. Il est important de réaliser une IRM dès le début de la symptomatologie et de répéter cet examen car c'est la régression spontanée des lésions qui est la plus évocatrice.

### Traitement <sup>[13-71]</sup>:

Le traitement est variable selon le contexte clinique. Il repose sur :

- Un traitement symptomatique du déficit post et antéhypophysaire, éventuellement associé à un traitement hypoprolactinémiant par un agoniste dopaminergique.
- Chez certains patients, la surveillance clinique et radiologique permet de constater une régression spontanée du syndrome tumoral.
- Devant un syndrome chiasmatique et si les arguments cliniques, hormonaux et radiologiques sont suffisamment évocateurs d'hypophysite ou de NIH, une corticothérapie est préconisée. Les protocoles de la corticothérapie sont variables. En cas de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur de fond (azathioprine) peut être indiqué dans le post partum.
- Devant une aggravation d'un syndrome chiasmatique ou une absence de régression après corticothérapie, une chirurgie hypophysaire de décompression est indiquée: elle permet le diagnostic de certitude par l'examen anatomopathologique, cependant la biopsie chirurgicale est fréquemment compliquée d'un panhypopituitarisme. En cas de récurrence, la radiothérapie stéréotaxique à faibles doses a pu apporter une réponse favorable sur le plan clinique et radiologique <sup>[85]</sup>.

### L'évolution clinique :

L'évolution clinique de la neuro-infundibulo-hypophysite est très variable, avec des formes subcliniques ou des résolutions spontanées, avec disparition des images à

l'IRM (la tige pituitaire devient fine, l'hypophyse diminue de taille) en quelques semaines. Néanmoins la récupération totale de la fonction endocrine est rare <sup>[94]</sup>. Des évolutions cycliques dans certains cas, avec rémissions et rechutes, soutiennent également le caractère auto-immun de cette pathologie.

#### **6.4.2. Forme granulomateuse:**

L'atteinte granulomateuse est rare, elle concerne de manière équivalente l'homme et la femme et ce révèle souvent par un syndrome tumoral et un syndrome endocrinien. Même si la disparition de l'hypersignal en IRM au niveau de l'hypophyse postérieure est fréquente, le DI n'est pas constant. Les infiltrats cellulaires diffus contiennent des cellules géantes, des histiocytes et des lymphocytes. Parfois coexistent des lésions d'hypophysites lymphocytaires, suggérant que l'hypophysite granulomateuse puisse représenter un stade évolutif ultérieur de cette dernière. Pourtant la forme granulomateuse ne partage pas les mêmes caractéristiques épidémiologiques que les formes lymphocytaires, notamment l'association à une maladie auto-immune.

#### **6.4.3. Hypophysite xanthomateuse:**

Cette maladie rare atteint les deux sexes. L'aspect histologique est variable (hypophysite xanthomateuse ou xanthogranulomateuse).

### **6.5. Causes infectieuses:**

#### **6.5.1. La tuberculose <sup>[26-29-89-98-99]</sup>.**

La tuberculose est l'une des causes infectieuses les plus fréquentes du DIC. L'aspect IRM le plus suggestif est l'épaississement homogène de la tige pituitaire, commun aux autres maladies granulomateuses, et le rehaussement méningé <sup>[87]</sup>. La thérapie antituberculeuse conduit généralement à la disparition des lésions.

#### **6.5.2. La syphilis:**

La tige hypophysaire est également épaissie en cas de syphilis.

### **6.5.3. Les abcès hypophysaires:**

Ils peuvent survenir sur une hypophyse saine ou sur des lésions sellaires préexistantes, notamment des adénomes. L'infection se fait par contiguïté à partir de foyers de proximité (infections ORL, méningite, ostéomyélite sphénoïdale) ou par voie hématogène au cours d'une bactériémie. Les cultures hypophysaires mettent le plus souvent en évidence *Staphylococcus aureus*, mais elles restent stériles dans près de 50% des cas, chez les sujets immunodéprimés, les abcès hypophysaires sont provoqués par des champignons (*Aspergillus*, *Candida*) ou *Pneumocystis carinii*. Le tableau clinique inclut un syndrome tumoral, un syndrome méningé ainsi qu'un syndrome infectieux et un diabète insipide avec ou sans insuffisance antéhypophysaire. L'aspect en IRM est aspécifique, mais un rehaussement lésionnel périphérique après injection de gadolinium est très évocateur du diagnostic d'abcès. Le traitement consiste en un drainage chirurgical et une antibiothérapie adaptée.

### **6.5.4. Les infections virales :**

Elles peuvent être responsables d'une atteinte hypophysaire avec DIC : Herpès, poliomyélite, rougeole, oreillons, varicelle, toxoplasmose, hépatite B, infection à virus influenza ou à hantavirus.

## **6.6. Les vascularites:**

Sous le terme de vascularite sont regroupées un grand nombre d'affections hétérogènes par leur mécanisme et leur expression clinique ayant en commun une

inflammation des vaisseaux, artères ou veines de tous calibres et pouvant théoriquement atteindre le système nerveux central et la région HPP. On distingue :

- Les artérites systémiques nécrosantes dont la panartérite noueuse
- Les vascularites d'hypersensibilité
- Les artérites à cellules géantes dont la maladie de Horton
- Les angéites granulomateuses du système nerveux
- Les vascularites granulomateuses dont la maladie de Wegener est le chef de file.

La maladie de Wegener (Rosete) <sup>[80]</sup> :

Cette granulomatose à cellules géantes, comportant une vascularite nécrosante des vaisseaux de petits calibres, a un tropisme tout particulier pour le poumon, le rein et les voies aériennes supérieures. Elle est marquée par la présence d'anticorps anticytoplasme de polynucléaires (ANCA). L'atteinte du SNC est rare. Celle de la région HPP, exceptionnelle, et peut être méconnue <sup>[75]</sup>. Le DI est une complication très rare qui peut être provoqué par divers lésions hypothalamiques (vascularite hypothalamique, infiltration granulomateuse ou mélange des deux types de lésions) <sup>[86-106]</sup>.

Dans les quelques cas rapportés, la symptomatologie est dominée par le DI qui a été révélateur dans 3 cas, par une hyperprolactinémie et plus exceptionnellement encore par une insuffisance antéhypophysaire partielle ou totale <sup>[75]</sup>. Les manifestations endocriniennes sont toujours associées à d'autres symptômes généraux ou locaux.

L'imagerie n'a pas de caractéristiques originales. Il s'agit d'un épaississement infundibulopituitaire, d'une augmentation de taille de l'hypophyse et, plus souvent, d'une disparition de l'hypersignal spontané de la post hypophyse.

Le DI peut régresser avec le traitement de la maladie de Wegener - fondé sur la corticothérapie et surtout sur le cyclophosphamide – alors que l'atteinte hypophysaire antérieure est habituellement définitive <sup>[80]</sup>.

#### Le syndrome de Churg et Strauss:

Il se présente sous formes de vascularite systémique, de granulomes extravasculaires et d'éosinophiles. L'IRM hypophysaire montre une hypertrophie diffuse de la glande, de la tige et de l'hypothalamus qui se rehausse après administration du produit de contraste <sup>[87]</sup>.

#### Artérite de Takayashu:

Il s'agit d'une vascularite systémique qui peut provoquer une hypophysite granulomateuse, responsable d'une insuffisance antéhypophysaire et d'un DI. L'aspect radiologique évoque un adénome hypophysaire <sup>[97]</sup>.

### **6.7. Pathologies génétiques:**

#### **6.7.1. Le diabète insipide familial:**

Cette affection est de transmission autosomique dominante, apparaissant entre l'âge de 6 mois et de 6 ans et s'aggravant progressivement au cours de la vie. Le DI est isolé, sans déficit antéhypophysaire associé. Cette forme familiale est due à une mutation hétérozygote du gène précurseur de l'AVP atteignant soit la partie qui code pour le peptide signal, soit plus souvent celle qui code pour la neurophysine II. Les 5 mutations décrites entraînent un défaut de maturation de l'AVP avec une accumulation progressive de l'hormone au niveau de la posthypophyse permettant le maintien de l'hypersignal en IRM <sup>[40]</sup>.

Des cas extrêmement rares de DIC de transmission autosomique récessif ont été décrits [24]

### **6.7.2. Le syndrome de Wolfram** [101-104]

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative de transmission autosomique récessive [104] secondaire à une mutation du gène WFS1, elle associe deux éléments essentiels: un diabète insulino-dépendant et une atrophie optique bilatérale, à des signes inconstants: DI, surdité, anomalies urogénitales et neuropsychiques. Elle pourrait être en rapport avec une mutation de l'ADN mitochondrial. Il peut être difficile de distinguer un syndrome de Wolfram d'un diabète insulino-dépendant compliqué d'une neuropathie optique et d'un SPUPD par déséquilibre glycémique [101] .

### **6.8. Les syndromes malformatifs et arachnoïdocèle:**

Certains syndromes malformatifs sont responsables d'un DIC (telles la dysplasie septo-optique, l'hypoplasie hypophysaire ou l'agénésie du corps calleux, holoprosencéphalie), il y a souvent un trouble de l'osmorégulation touchant à la fois la sécrétion de l'AVP et la soif, rendant difficile le maintien de la balance hydrique.

L'arachnoïdocèle intrasellaire, qu'elle soit primitive par déhiscence congénitale du diaphragme sellaire ou secondaire (chirurgie, radiothérapie, nécrose adénomateuse..), est une étiologie rare de DIC.

### **6.9. DIC dit idiopathique :**

Beaucoup de DI dits « idiopathiques » sont probablement, en fait des séquelles à long terme d'hypophysites ou de neuro-infundibulites, non reconnues au moment où les lésions étaient visibles à l'IRM, faute d'avoir réalisé précocement une imagerie [25].

En effet, on sait que les DIC ne récupèrent pas, même si la lésion inflammatoire guérit. Une autre explication possible à ces DI dits « idiopathiques » est un traumatisme crânien oublié.

## **7. FORMES CLINIQUES :**

### **7.1. Le DIC du nourrisson et de l'enfant** <sup>[1]</sup>:

Le DIC du nourrisson provoque une déshydratation chronique, une fièvre inexplicquée et des troubles digestifs. Il peut conduire à des déficits neurologiques définitifs <sup>[78]</sup>.

Chez l'enfant plus âgé, la polyurie est le signe principal, souvent à début brutal, son intensité est variable. Le DI s'associe souvent à une perte de poids, voire un ralentissement de la vitesse de croissance staturale, particulièrement s'il coexiste une insuffisance somatotrope associée. Une anorexie, des troubles du sommeil et des difficultés scolaires sont des signes habituels. Une énurésie peut être également un signe d'appel.

Les causes tumorales représentent environ 50% des cas avec, en tête, le germinome, puis le craniopharyngiome. Un déficit antéhypophysaire est souvent associé. Les étiologies infectieuses sont également importantes, en particulier la méningite néonatales à streptocoque B. L'histiocytose X est aussi une étiologie fréquente <sup>[27]</sup>. Les formes congénitales par malformations sont maintenant reconnues grâce à l'IRM <sup>[57]</sup>.

### **7.2. Le DIC et grossesse :**

La coexistence d'un DI et d'une grossesse est rare (environ 2 à 6 cas/100 000 grossesses). Le métabolisme de l'eau chez la femme enceinte est caractérisé par:

Une diminution de l'Osm<sub>p</sub> d'environ 10 mOsm/kg et une diminution de la natrémie ( $135 \pm 2,6$  mmol/L), ce qui apparaît dès les premières semaines de gestation et se maintient jusqu'à l'accouchement après un maximum à 10<sup>e</sup> semaine.

diminution du seuil de la soif associé à une diminution du seuil osmotique de la sécrétion d'AVP conduisant à un état d'hémodilution.

Une diminution de la clairance métabolique de l'AVP dès le deuxième trimestre en rapport avec la sécrétion de la vasopressinase placentaire dont le taux est multiplié par 1000 entre la 4<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine.

Si le DIC est préexistant à la grossesse, les besoins en dDAVP sont augmentés au 3<sup>e</sup> trimestre et diminuent en revanche pendant la lactation. Il n'y a pas de conséquence fâcheuse sur la gestation ou sur le travail.

Le DIC survenant pendant la grossesse peut correspondre à un DIC infraclinique démasqué par la grossesse au 2<sup>e</sup> trimestre en raison de l'augmentation de la clairance métabolique de l'AVP. Il faut le différencier du DI gestationnel transitoire et parfois récurrent lors d'une grossesse ultérieure, survenant au 3<sup>e</sup> trimestre, en rapport avec une augmentation de l'activité de la vasopressinase et/ou une anomalie de la fonction hépatique (stéatose aiguë, prééclampsie).

Dans le post partum, la survenue d'un DI doit faire rechercher 3 étiologies principales: l'hypophysite lymphocytaire, une tumeur hypothalamohypophysaire et un syndrome de Sheehan. Il existe volontiers une insuffisance corticotrope qui masque le DI.

## **8. TRAITEMENT ET EVOLUTION <sup>[105]</sup> :**

Le médicament de choix est la dDAVP (Desmopressine ou Minirin<sup>o</sup>), analogue structural synthétique de l'arginine vasopressine. Elle est désaminée en position 1, ce qui la protège des amino-peptidases, améliore sa stabilité et augmente sa durée d'action. Son pouvoir antidiurétique est en outre nettement augmenté par rapport à l'hormone native tandis que son activité pressive est presque nulle. En effet, le rapport activité antidiurétique/activité pressive est de 1 pour l'AVP contre 4000 pour la dDAVP. Le pic plasmatique est atteint en 15 à 30 minutes après administration intraveineuse et en 40 à 90 minutes après administration nasale. L'activité antidiurétique dure de 6 à 24 heures selon la posologie. La biodisponibilité de la dDAVP administrée par voie nasale n'étant que de 10%, la posologie nécessaire est cinq à dix fois supérieure à celle injectée.

La dDAVP existe sous 4 formes:

- *Forme injectable:*

Les ampoules de 1 ml sont dosées à 4 µg/ml. 2 µg toutes les 12 heures suffisent habituellement chez l'adulte à équilibrer un diabète insipide post neurochirurgical en attendant le relais par voie nasale chez l'adulte.

- *Solution pour administrer à l'aide d'un cathéter gradué en rhinyle.*

Les flacons de 2,2 ml sont dosés à 0,1 mg/ml. La posologie habituelle est de 0,1 à 0,2 ml (soit 10 à 20 µg par jour) chez l'adulte administrée en 1 à 2 prises

quotidiennes. La manipulation (remplissage du tube de rhinyle avec le produit, instillation nasale par inspiration) nécessite un apprentissage.

- *Solution pour pulvérisation nasales:*

Chaque pulvérisation délivre 10 µg de produit, soit un volume de 0,1 ml de solution.

- *Comprimés pour administration orale:*

La dose efficace est de 0,1 à 0,2 mg en 2 ou 3 prises par jour.

### **Modalités de prescription:**

Dans un contexte post-neurochirurgical ou post-traumatique, la survenue d'un DI nécessite d'une part une réhydratation par du sérum glucosé ou de l'eau pure par sonde gastrique. La dDAVP est injectée à la posologie de 1 à 4 µg/24h et nécessite une surveillance pluriquotidienne puis quotidienne, de la natrémie ou de l'OsmP et de l'OsmU. Pour éviter l'hyponatrémie chaque dose doit être administrée après la récurrence de la polyurie hypotonique.

En dehors de ce contexte, la dDAVP est débutée par voie nasale souvent à une dose initiale de 0,05 ml (ou 1 comprimé à 0,1 mg). Il faut évaluer la durée d'action de chaque dose 0,05 ; 0,1 ml ou 0,2 ml afin de mettre en place le traitement et de s'assurer que la dose suivante ne soit pas administrée trop précocement, provoquant alors une hyponatrémie.

La plupart des patients ont besoin d'une dose toutes les 12 heures, mais certains sont équilibrés par une dose quotidienne unique souvent donnée le soir au coucher. Une fenêtre thérapeutique est parfois réalisée une fois par semaine afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un diabète insipide transitoire, en particulier après traumatisme

crânien. La dDAVP par voie nasale permet un traitement au long cours dont la tolérance est excellente, sans phénomène d'échappement.

Le Patient doit être informé des signes d'intoxication par l'eau : il doit savoir que la première chose à faire, s'il ressent des céphalées ou des nausées voire des vomissements, est de sauter une prise de Minirin°, car il s'agit sans doute d'une intoxication par l'eau que la mesure de la natrémie confirmerait en mettant en évidence une hyponatrémie (Thumfart).

Enfin le traitement spécifique est une étape importante de la prise en charge chaque fois qu'une étiologie du DIC a pu être déterminée.

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

# **OBSERVATIONS**

## 1. OBSERVATION 1:

A.Y âgé de 16 ans, est hospitalisé au service de médecine interne pour un SPUPD. Cette symptomatologie a débuté 6 mois avant son hospitalisation. Le SPUPD est d'installation brutale, sans facteur déclenchant particulier, s'aggravant progressivement, avec un amaigrissement de 6kg et une asthénie. Il n'existe pas par ailleurs de céphalées, ni de vomissements ou de troubles visuels.

Le patient n'est pas connu diabétique, il n'a pas présenté dans ses antécédents de traumatisme crânien ou de chirurgie de la région sellaire, il n'a pas d'antécédent de néphropathie, de maladie infiltrative ou infectieuse, ni de suivi psychiatrique, et il ne présente pas de cas similaire dans la famille.

L'examen clinique lors de son hospitalisation retrouve un patient maigre pesant 40 kg pour une taille de 1,63m (BMI à 15kg/m<sup>2</sup>), sans pli de déshydratation, apyrétique, conjonctives normocolorées. Le patient présente un retard pubertaire (absence de développement testiculaire G1 et une pilosité stade 2 de Tanner P2), il n'y a pas de signe franc d'insuffisance surrénalienne (Tension artérielle à 120/80 mmHg, pas de trouble de la pigmentation), pas de signe d'insuffisance thyroïdienne, pas de gynécomastie ou de galactorrhée. Le reste de l'examen clinique est normal.

La polydipsie et la polyurie au cours de son hospitalisation sont chiffrées à 2,3 litres/jour, le kétodiastix n'objective pas de glucose au niveau des urines.

Le bilan biologique:

Ionogramme sanguin (Na<sup>+</sup>: 141 mmol/l, K<sup>+</sup>: 4,34 mmol/l, Calcium: 96 mg/l, créatinine: 6 mg/l, urée: 0,2 g/l, glycémie: 0,7g/l), osmolalité sanguine à 298 mOsm/kgH<sub>2</sub>O. Ionogramme urinaire (Na<sup>+</sup>: 27mEq/24h, K<sup>+</sup>: 18mEq/24h, urée: 6,3g/24h), osmolalité urinaire à 65mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Il s'agit donc bien d'une polyurie hypotonique.

Le bilan hormonal retrouve par ailleurs une insuffisance corticotrope (cortisolémie de 8 heure à 117,9 nmol/l pour une norme de 171 à 536 nmol/l, test au synacthène négatif), une insuffisance thyroïdienne centrale fruste: TSH à 0,68 mIU/l (VN: 0,27-4,2 mIU/l), T4L à 8,29 pmol/l (VN: 12-22 pmol/l), T3L à 2,54 pmol/l (VN: 2,8-7,10 pmol/l), une insuffisance gonadique: FSH < 0,1 UI/l (VN: 1,5-12,4 UI/l), LH à 0,905 UI/l (VN: 1,7-8,6 UI/l), Testostérone < 0,069 nmol/l (VN: 0,98-38,5nmol/l), une insuffisance somatotrope avec réponse partielle de la GH lors des tests dynamiques avec hyperprolactinémie d'allure tumorale à 1685 mUI/l (VN: 86-390 mUI/l).

Devant l'association d'une polyurie hypotonique et d'une insuffisance antéhypophysaire, on a réalisée d'emblée une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et hypophysaire.

L'IRM note l'absence de l'hypersignal physiologique de la post hypophyse avec une hypertrophie d'allure pseudotumorale de la tige pituitaire et du chiasma, la tige pituitaire mesure 19 mm en hauteur sur 11mm de diamètre à sa partie supérieure, elle est en hypo-signal T1 et en hypersignal T2, avec rehausement après injection de gadolinium, il n'existe pas d'épaississement des méninges (Fig. I, II).

Sur le plan ophtalmologique, il n'y a pas de baisse de l'acuité visuelle, pas de pâleur papillaire au fond d'œil, ni d'amputation du champ visuel, il n'y a pas de signe d'uvéite.

L'épaississement de la tige pituitaire peut relever de différentes étiologies.

Dans le cadre d'une atteinte inflammatoire ou infiltrative, nous avons demandé différents bilans: La VS est à 10 mm à la première heure, la CRP est à 1,3 mg/l, le

bilan phosphocalcique sanguin et urinaire et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont normaux, la radiographie pulmonaire standard et les radiographies osseuses du squelette sont sans particularités, de même que la tomodensitométrie thoracique, le lavage bronchopulmonaire et l'échographie abdominale.

Une origine infectieuse est également recherchée: L'IDR à la tuberculine, la recherche de BK au niveau des crachats et du lavage broncho alvéolaire sont négatifs. L'étude du LCR par ponction lombaire est sans particularité. La sérologie de la toxoplasmose et de la syphilis est négative.

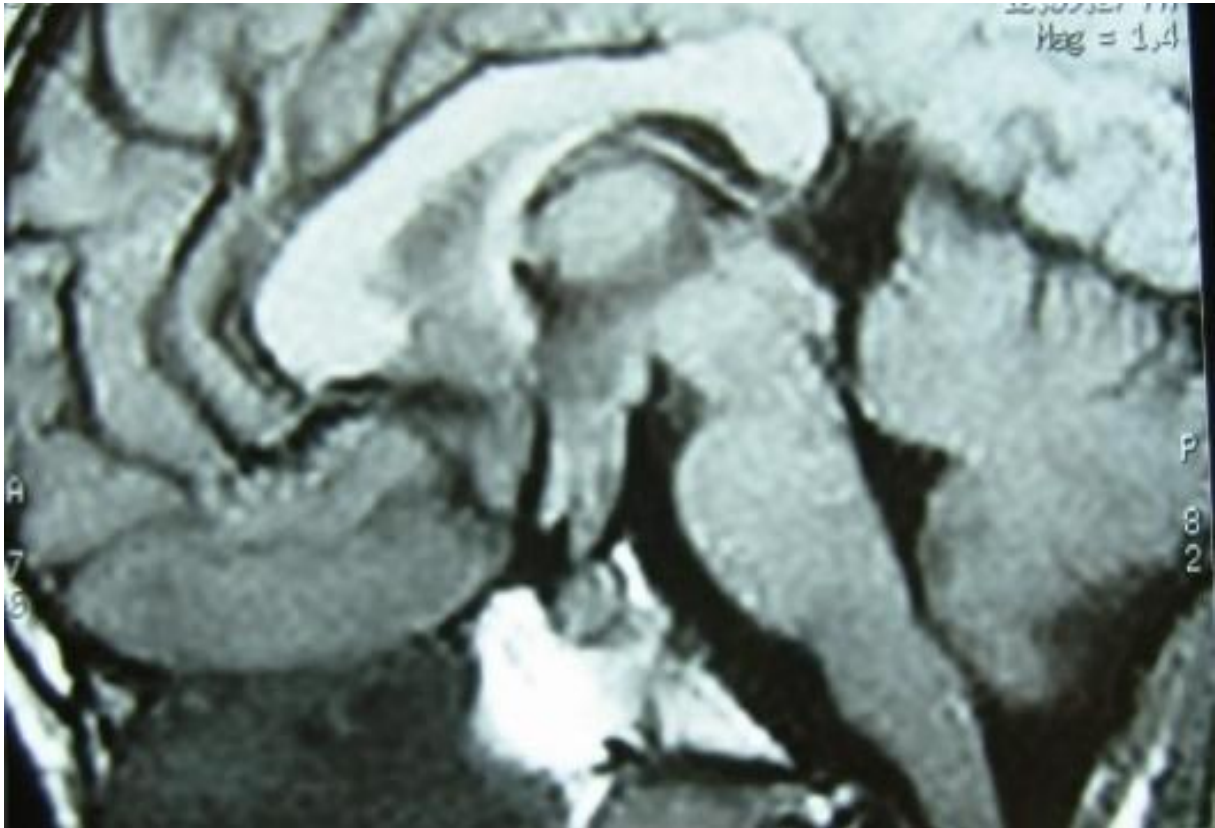
Le dosage de la  $\beta$  HCG et de l' $\alpha$  FP au niveau du sang et du LCR est demandé à la recherche d'un éventuel dysgerminome, les résultats sont négatifs.

Par contre les anticorps anti-thyroperoxydase sont fortement positifs chez notre malade à 320UI/ml (VN:10 - 35 UI/ml).

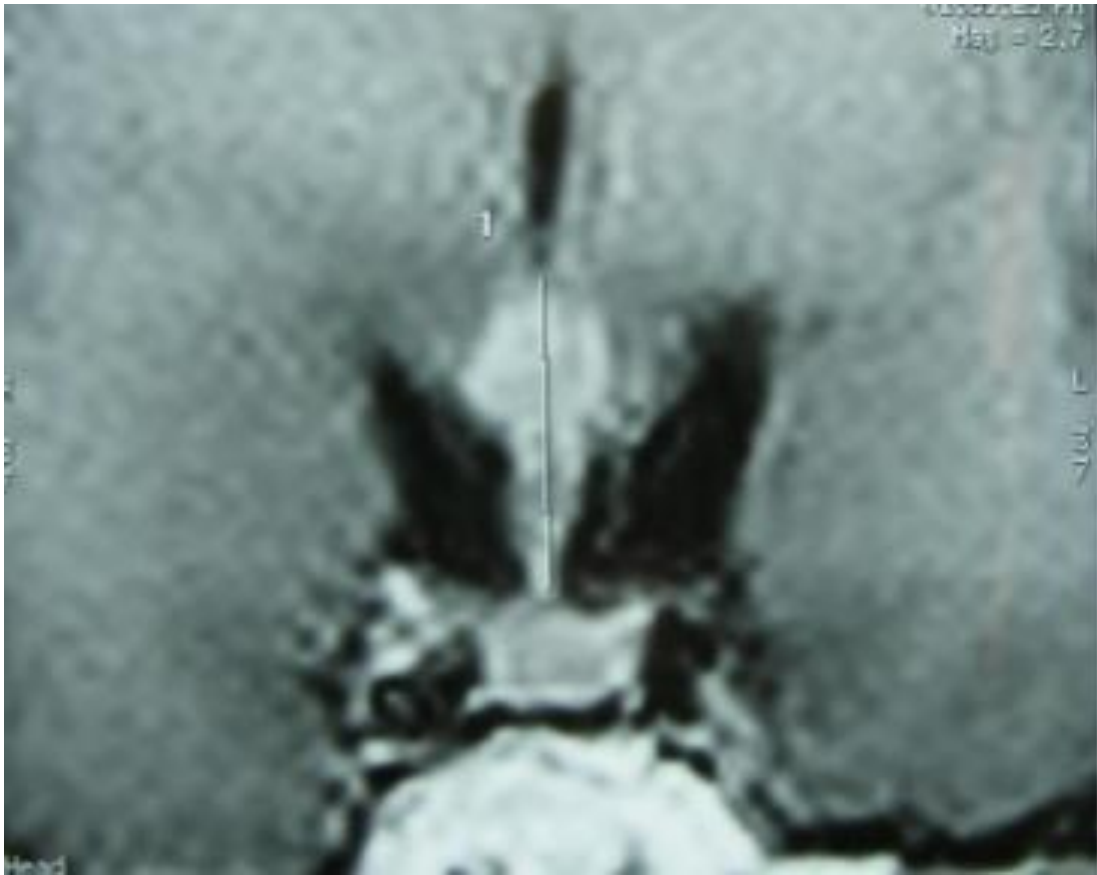
Le malade a bénéficié d'un traitement par l'hydrocortisone à 25mg/j, du dDAVP (Minirin) 1 instillation nasale le soir, suivi d'un traitement par L-Thyroxine à 25  $\mu$ g/j. Ce traitement a permis l'amélioration de l'état général et la disparition du SPUPD.

Une biopsie de la tige pituitaire par voie trans-crânienne a été proposée chez notre malade, mais s'est avérée très délicate, une surveillance clinique et morphologique est alors instaurée tous les 3 à 6 mois.

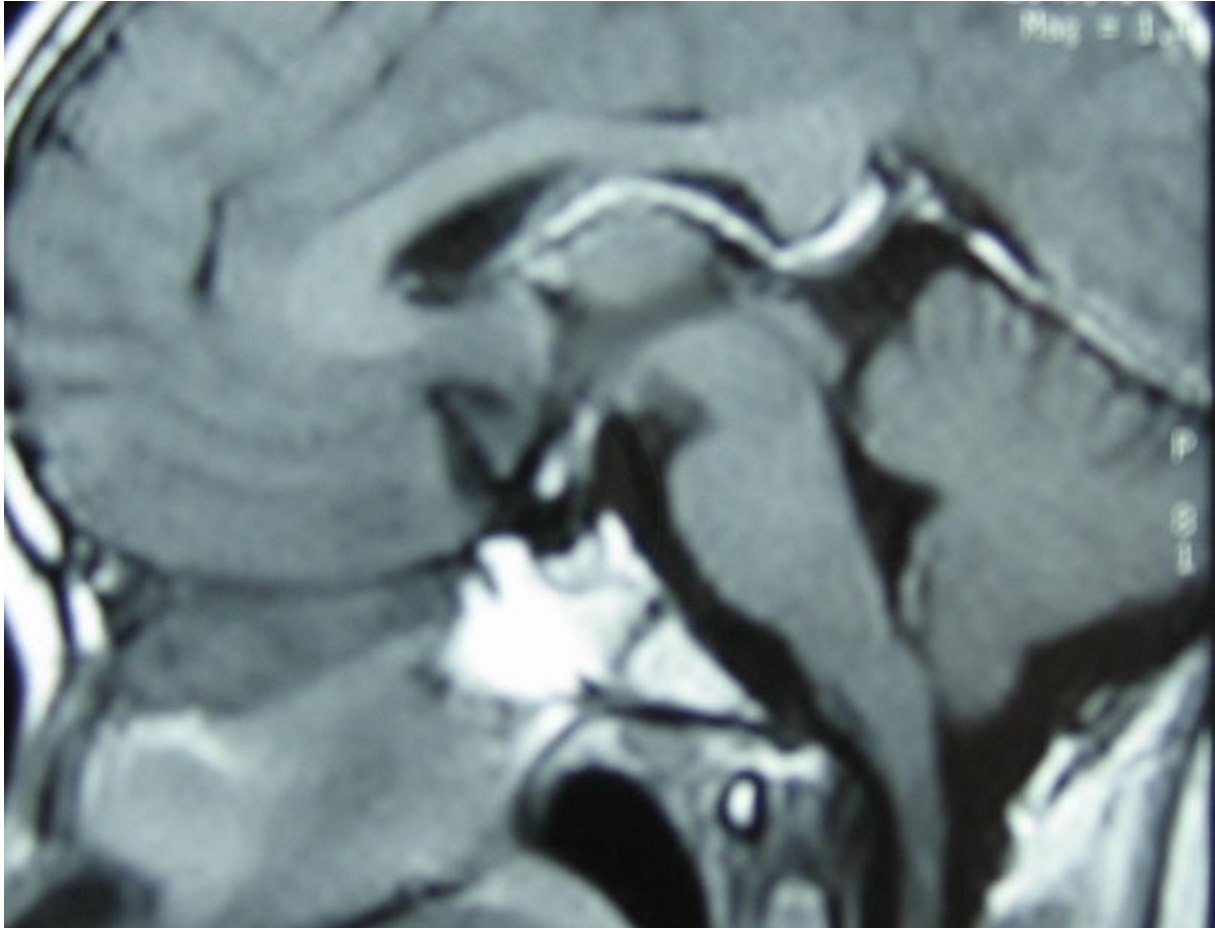
Au bout de 3 mois le malade a présenté une diminution importante de l'épaississement de la tige pituitaire, qui s'est maintenue au cours des contrôles ultérieurs (Fig. III, IV), par contre l'insuffisance antéhypophysaire n'a pas régressé. Le recul est actuellement de plus de 2 ans.



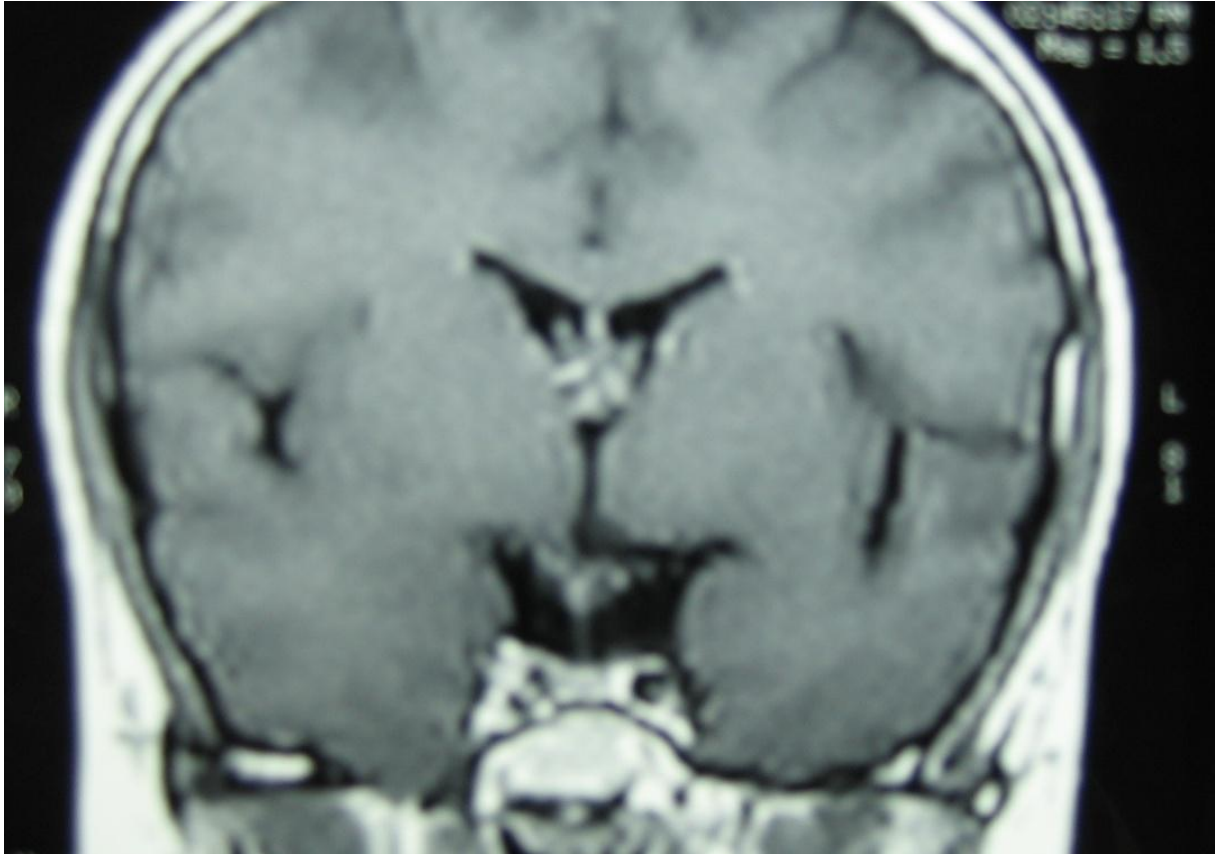
**Fig. I :** Coupe sagittale (Epaississement de la tige pituitaire et du chiasma optique avec disparition de l'hypersignal de la post hypophyse)



**Fig. II :** Coupe coronale (hypertrophie d'allure pseudotumorale de la tige pituitaire mesurant 19 mm en hauteur sur 11 mm de diamètre à sa partie supérieure)



**Fig. III** : Coupe sagittale (Nette régression de l'épaississement de la tige pituitaire, après 3mois)



**Fig. IV** : Coupe coronale (Nette régression de l'épaississement de la tige pituitaire, après 3 mois)

## 2. Observation 2:

A.F âgée de 34 ans est hospitalisée au service de Médecine interne, pour exploration d'un syndrome polyuro-polydipsique et d'un syndrome aménorrhée galactorrhée évoluant depuis 8 mois.

Ces antécédents personnels sont sans particularités. L'histoire de la maladie remonte à 8 mois par l'installation brutale d'un SPUPD d'aggravation progressive et d'un syndrome aménorrhée galactorrhée sans syndrome tumoral cérébral ni vomissement.

A l'examen on retrouve une patiente apyrétique, pesant 65Kg pour une taille de 1,60m (BMI: Kg/m<sup>2</sup>), sans pli de déshydratation, ni hypotension.

L'examen des axes endocriniens retrouve une galactorrhée bilatérale provoquée, des signes d'insuffisance antéhypophysaires (thyroïdienne et gonadotrope).

La polyurie est chiffré à 11l/jour faite d'urines hypotonique (osmolarité urinaire à 80 mOsm /kg eau).

Le bilan biologique retrouve une natrémie à 148 mmol/l, sans insuffisance rénale, ni hyperglycémie, le bilan phosphocalcique et le potassium sont normaux, il n'existe pas de protéinurie et l'hémogramme est sans particularité.

Le bilan hormonal retrouve une insuffisance gonadotrope FSH: 3 UI/l (VN 3,5 à 12,5UI/l), LH: 1.5 UI/L (VN : 2,4 à 12,6), Estradiol: 7 pg/ml (VN 46 à 607) avec hyperprolactinémie à 655 ng/ml (VN de 0 à 20 ng/ml), une hypothyroïdie d'origine centrale: TSH à 1,5 mUI/l (VN de 0,270 à 4,20 mUI/l); T4L à 7,89 pmol/l (VN de 12 à 22 pmol/l); T3L à 2,50 (VN de 2,8 à 7,10), avec insuffisance corticotrope partielle: cortisolémie de 8 heure à 180 nmol/l (VN de 171 à 536 nmol/l) avec réponse partielle au test de synacthène.

L'IRM hypothalamo-hypophysaire objective une hypertrophie de la tige pituitaire médiane, d'allure nodulaire, prenant le contraste de façon intense avec absence de l'hypersignal de la post hypophyse (fig. V-VI) et sans atteinte leptoméningée.

Dans le cadre du bilan étiologique, une radiographie pulmonaire a été demandée, elle objective un élargissement médiastinal associé à une infiltration micronodulaire diffuse (Fig. VII), l'intradermoréaction à la tuberculine et la recherche de BK dans les crachats est négative, la tomodensitométrie thoracique retrouve des ADP médiastinales et des micronodules au niveau des 2 champs pulmonaires (Fig. VIII), la bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire retrouve une lymphocytose, sans mycobactéries et la biopsie bronchique objective un granulome épithélioïde à cellule géante

Par ailleurs l'examen ophtalmologique de notre patiente retrouve une uvéïte, il n'existe pas d'altération au fond d'œil, ni d'anomalie du champ visuel.

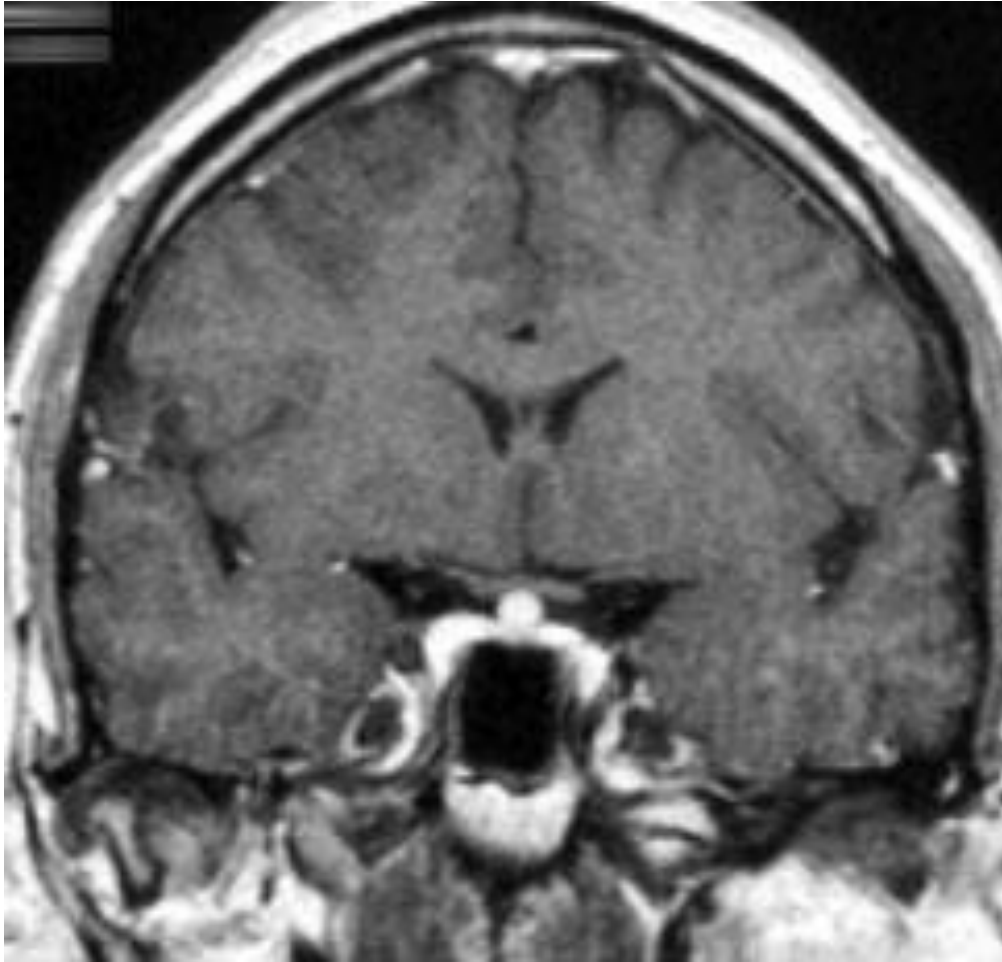
L'électrocardiogramme est normal.

Le diagnostic de DIC en rapport avec une localisation neurocérébrale de la sarcoïdose est retenu.

Le traitement de la patiente comprend une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j pendant 4 mois puis une dégression progressive sur 2 ans.

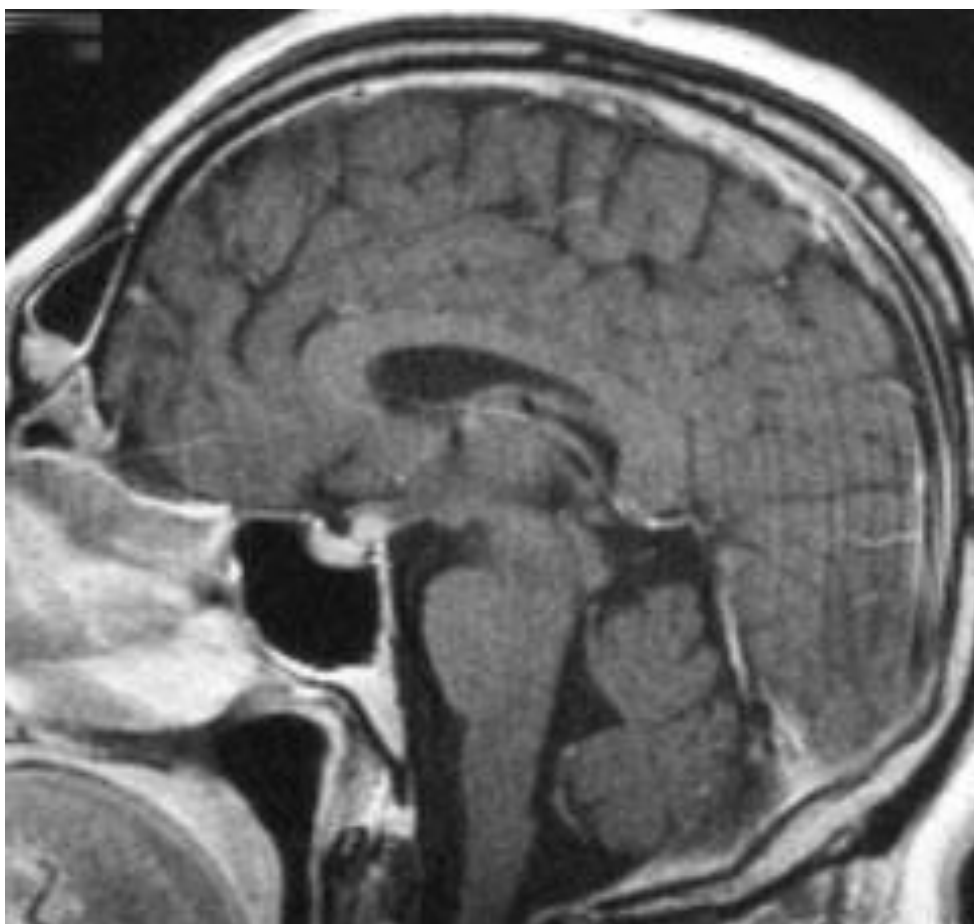
La malade a bénéficié de plus d'un traitement substitutif hormonal (Lévothyrox à 100 $\mu$ g/jour, Minirin 2 instillations par jour et un traitement hormonal oestroprogestatif et de la bromocriptine à la dose de 5 mg/j).

L'évolution est marquée par une stabilisation de la sarcoïdose sous corticothérapie, l'insuffisance antéhypophysaire et le DI persiste et relève d'un traitement hormonal substitutif. L'atteinte de la tige pituitaire a nettement régressée. Le recul est de plus de 2 ans.



**Fig. V** : Coupe coronale, séquence pondérée T1, après injection de gadolinium.

La tige pituitaire médiane est hypertrophiée, d'allure nodulaire, prenant le contraste de façon intense. Cet aspect est évocateur d'une infiltration granulomateuse



**Fig. VI** : Coupe sagittale, séquence pondérée T1, après injection de gadolinium. La tige pituitaire est hypertrophiée, d'allure nodulaire, prenant le contraste de façon intense.



**Fig. VII** : Radiographie thoracique. Sarcoïdose stade II.

Adénopathies hilaires et médiastinales associées

à une infiltration micronodulaire diffuse



**Fig. VIII** : Tomodensitométrie thoracique :

Adénopathies hilaires et médiastinales associées à une infiltration micronodulaire diffuse

### 3. Observation 3:

Patiente âgée de 41 ans, hospitalisée pour exploration d'un syndrome polyuro-polydipsique.

Dans ses antécédents personnels on retrouve un diabète sucré diagnostiqué il y a 3 ans, traité par antidiabétiques oraux, équilibré.

La patiente rapporte un syndrome polyuropolydipsique apparu il y a 2 ans, suite à un accouchement non hémorragique, avec notion de retour de couche, la patiente ayant allaité son enfant. Ce syndrome polyuropolydipsique est d'installation brutal, et s'aggrave progressivement avec le temps. La patiente rapporte par ailleurs l'installation d'une aménorrhée secondaire il y a 2 ans sans bouffées de chaleur avec asthénie. Il n'existe pas par ailleurs de céphalée ni de vomissement.

A l'examen, la patiente pèse 92 kg pour une taille de 1,65 m avec un BMI à Kg/m<sup>2</sup>, normotendu, sans pli de déshydratation.

La polyurie est chiffrée à 15 L/jour faite d'urines hypo-osmolaires, il n'existe pas de glucosurie ni de protéinurie.

Il n'existe pas de signe patent d'insuffisance corticotrope ou thyroïdienne, il n'y a pas de galactorrhée.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique objectif une glycémie à 1,48 g/l, une natrémie à 142 mmol/l (VN de 135 à 145 mmol/l), la créatinine, le bilan phosphocalcique et le potassium sont normaux.

Le bilan hormonal retrouve une insuffisance gonadotrope d'origine centrale FSH à 3,1 UI/l (VN: 3,5 à 12,5 UI/l), LH à 6,3 UI/l (VN : 2,4 à 12,6 UI/l), Estradiol à 18 pmol/l (VN 46 à 607 pmol/l), une hypothyroïdie centrale TSHus à 1,38 mIU/l (VN : 0,270 à 4,20), T4L à 9,29 (VN: 12 à 22 pmol/l), T3 L à 2,54 pmol/l, sans insuffisance

corticotrope: cortisolémie de 8 heures à 444,8 nmol/l (VN : 171 à 536 nmol/l) avec réponse satisfaisante au test de synacthène et sans hyperprolactinémie : PRL à 79,87 (VN de 72 à 511 mUI/l)

L'examen ophtalmologique est sans particularité : Acuité visuelle, fond d'oeil, champs visuel normaux, pas de signe d'uveïte.

L'IRM hypothalamohypophysaire objective une tige pituitaire de taille normale avec absence de l'hypersignal de la post hypophyse.

Par ailleurs l'enquête étiologique, ne retrouve pas d'éléments en faveur d'une maladie infiltrative ou infectieuse (la NFS, la VS, la CRP, l'IDR à la tuberculine, la recherche des BK dans les crachats, le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, la radiographie pulmonaire, les radiographies osseuses, la tomодensitométrie abdominale et thoracique, la biopsie des glandes salivaires sont sans particularité).

Le bilan immunologique est par ailleurs négatif (Anticorps antithyroperoxydase, anticorps antithyroglobulines, Facteur rhumatoïde, complément sérique)

La malade à bénéficié d'un traitement par Minirin 2 instillations par jour, associé à un traitement substitutif par hormone thyroïdienne (Lévothyrox à 50 µg) et un traitement oestroprogestatif substitutif.

Son diabète sucré est par ailleurs traité par metformine 1500mg/j et sulfamides à faible dose.

Une surveillance clinique, hormonal et morphologique est instaurée, le recul est moins d'un an.

# **DISCUSSION**

Le diabète insipide central (DIC) est caractérisé par un syndrome polyuropolydipsique (SPUPD) de sévérité variable secondaire à un déficit en hormone antidiurétique (ADH).

Le DIC relève d'étiologies multiples, et peut poser tout d'abord au clinicien des problèmes d'ordre diagnostique positif.

La polyurie peut en effet manquer en cas d'insuffisance corticotrope associée, et le SPUPD n'est généralement démasqué qu'après introduction de l'hydrocortisone. Le déficit corticotrope entraîne en effet une osiurie par diminution de la filtration glomérulaire et facilite la libération et l'action rénale de l'AVP.

Chez notre 1er patient la diurèse n'était pas importante limitée à 2,3 litre par jour, nous faisons douter de l'existence d'un SPUPD, mais l'impubérisme nous a incité à pousser les explorations, le bilan hormonal a ainsi révélé une insuffisance antéhypophysaire, et l'IRM une hypertrophie de la tige pituitaire, nous faisons retenir finalement le diagnostic de DIC. Ainsi la présence d'une insuffisance corticotrope chez ce patient a masqué le SPUPD.

Le DIC peut poser aussi des problèmes de diagnostics différentiels avec les polyuries hypertoniques.

Ainsi chez la 3ème patiente l'existence d'un diabète sucré, nous a fait évoquer en premier une polyurie osmotique, néanmoins la patiente présentait des chiffres glycémiques peu élevés sous antidiabétiques oraux et la glucosurie était négative, avec une osmolalité urinaire basse, ce qui a permis d'éliminer une polyurie hypertonique, et de retenir le diagnostic de polyurie hypotonique.

La mesure de l'osmolalité urinaire permet ainsi aisément de différencier les polyuries hypotoniques des polyuries hypertoniques en rapport avec des substances osmotiques endogènes (urée, glucose) ou exogènes (glycérol, mannitol, produit de contraste radiologique).

Une fois le diagnostic de polyurie hypotonique établi, il convient d'en déterminer le mécanisme:

- Diabète insipide central (DIC): par défaut de synthèse ou de sécrétion de l'AVP. Cette entité est aussi appelée diabète insipide neurogénique ou hypothalamique ou neurohypophysaire ;
- Le différencier du diabète insipide néphrogénique par défaut d'action de l'AVP dû à une insensibilité rénale totale ou partielle aux effets antidiurétiques de l'AVP ;
- De la polydipsie primaire (PP) ou potomanie dû à un trouble primitif de la soif.

L'orientation diagnostique peut se faire d'emblée vers un DIC dans un contexte post neurochirurgical, post-traumatique ou tumoral connu de la région hypothalamo-hypophysaire.

La présence d'une insuffisance antéhypophysaire totale ou partielle permet également d'orienter le diagnostic vers un DIC, comme c'est le cas de nos 3 patients (impubérisme avec insuffisance antéhypophysaire dans le premier cas, syndrome aménorrhée-galactorrhée dans le 2ème cas ; insuffisance gonadotrope et thyrotrope dans le 3ème cas).

Des signes systémiques (cutanés, osseux, pulmonaires...), associés à la polyurie hypotonique évoquant une sarcoïdose ou une histiocytose peuvent également orienter vers une origine centrale du DI.

Mais en l'absence de ces éléments, la distinction entre DIC et polydipsie primaire et DI néphrogénique peut être difficile, justifiant le recours à des explorations neuroradiologiques et/ou à des épreuves de stimulation pour poser le diagnostic de DIC.

Les auteurs s'accordent pour commencer par une évaluation neuroradiologique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM) afin de s'assurer de l'absence de lésion

tumorale ou infiltrative voire malformative ou une atrophie de la tige pituitaire orientant vers un DIC, avant de se lancer dans des explorations complexes (test de restriction hydrique).

Ainsi dans une série de 62 cas de DI évalués à l'hôpital de Bicêtre entre 1996 et 2007, l'IRM faite d'emblée devant le SPUPD, a trouvé immédiatement une lésion tumorale ou granulomateuse dans plus de la moitié des cas, évitant de faire subir un test de restriction hydrique chez ces patients [20]

Le test de restriction hydrique est en effet une exploration assez complexe, nécessitant une surveillance du malade, le laboratoire doit être prévenu de la réalisation de ce test car les osmolarités doivent être mesurées chaque heure et leurs résultats donnés rapidement puisqu'ils conditionnent la poursuite ou l'arrêt de la restriction hydrique. Cette exploration est de plus pénible pour le malade, voire dangereuse car pouvant entraîner un risque de déshydratation et pouvant décompenser une insuffisance surrénalienne jusque là équilibrée.

De plus elle ne permet pas toujours de rattacher le SPUPD à son origine lorsque l'osmolarité en fin de test est entre 300 et 650 mOsm/kg. La restriction hydrique doit donc être réservée aux patients dont le SPUPD est isolé (sans autre atteinte des fonctions hypophysaires ni autre atteinte systémique pouvant entrer dans le cadre d'une étiologie granulomateuse ou inflammatoire) et dont l'évaluation IRM ne met en évidence aucune anomalie de la tige pituitaire ou de la région hypothalamique. [20]

Chez nos trois malades nous n'avons jamais eu recours au test de restriction hydrique pour établir le diagnostic de DIC, l'IRM hypothalamo-hypophysaire a été réalisé en premier, d'autant plus que nos patients présentaient des signes d'insuffisance antéhypophysaire. Elle a pu dans les 3 cas, confirmer l'absence de l'hypersignal de la post hypophyse, et révéler des anomalies de la tige pituitaire (hypertrophie d'allure pseudotumorale de la tige pituitaire et du chiasma dans le 1<sup>er</sup> cas, hypertrophie d'aspect nodulaire dans le 2<sup>ème</sup> cas), faisant surseoir au test de restriction hydrique.

L'introduction de l'IRM a constitué, dans le contexte de polyurie hypotonique, un apport diagnostique majeur:

L'absence de l'hypersignal T1 spontané de la posthypophyse à l'IRM, est un moyen sensible et spécifique pour faire le diagnostic positif de diabète insipide central.

Cependant, de rares cas d'authentiques DI gardent cet hypersignal. Ils ont été décrits dans des formes familiales de DIC avec défaut de l'osmorécepteur sans déficit de synthèse et de stockage de l'AVP et dans quelques formes débutantes de DI idiopathique ou en rapport avec une histiocytose <sup>[62]</sup>

A l'inverse, chez certains sujets normaux, l'hypersignal peut ne pas être visible. Cette absence de signal peut être liée à des problèmes techniques, mais aussi à un lobe postérieur petit, excentré. Parfois le signal graisseux du dos de la selle turcique masque l'hypersignal. Par ailleurs avec l'âge, l'hypersignal physiologique diminue d'intensité et peut parfois disparaître, ceci s'explique peut être par une hypovolémie chronique à l'origine d'une déplétion progressive de la posthypophyse en granules neurosécrétoires. Le même phénomène s'observe chez le diabétique, l'hémodialysé, l'anorexie mentale. Chez ces patients tout particulièrement, il faut rester critique devant l'absence d'hypersignal T1 de la post hypophyse ; des clichés dynamiques <sup>[90]</sup> peuvent aussi être utiles en montrant, au cours du DIC, un défaut de rehaussement de la posthypophyse après injection en comparaison avec le rehaussement précoce observé chez des patients sans DI.

S'il faut garder à l'esprit ces possibilités de variations de signal, l'absence de l'hypersignal, chez un patient consultant pour un SPUPD reste néanmoins un argument fort pour le diagnostic de DIC et surtout contre le diagnostic de PP.

De plus la présence d'anomalie de la tige pituitaire (lésion tumorale ou infiltrative ou lésions malformatives) permet également de poser le diagnostic positif de DIC, et oriente le diagnostic étiologique.

Dans la figure 12 nous représentons la démarche diagnostique en cas de SPUPD.

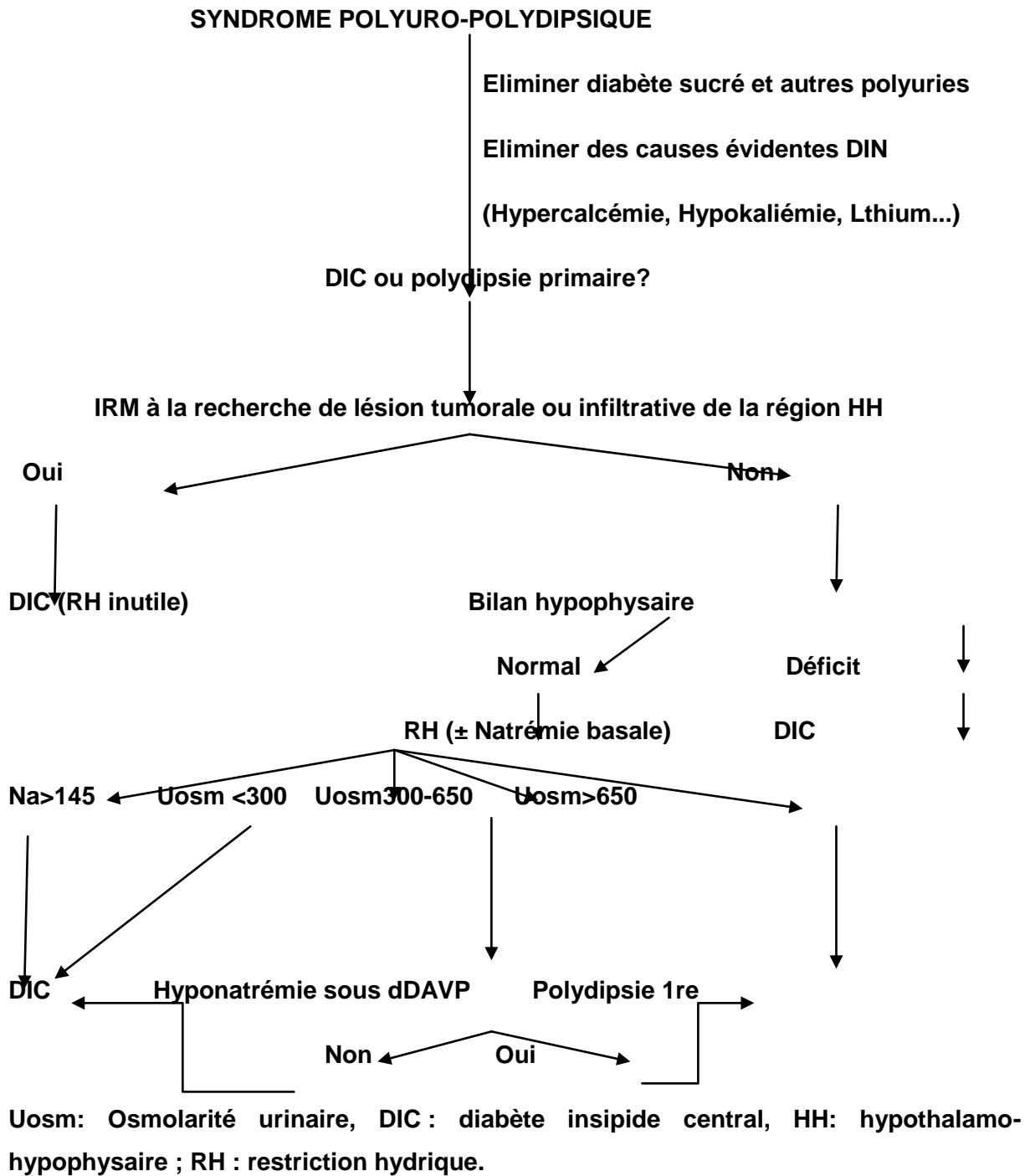


Fig. 12 : Démarche diagnostique en cas de SPUPD.

## **Etiologies du DIC**

### **Causes tumorales**

Craniopharyngiome, Tumeurs germinales

Métastases HH, Kystes de la poche de Rathke

Tumeurs à cellules granuleuses ou choristome ou tumeur d'Abrikossoff

Lymphome, leucémie et gliome de la région hypothalamique

Apoplexie d'un adénome hypophysaire

### **Causes granulomateuses**

Histiocytoses langheransiennes

Histiocytoses non langhersiennes : Maladie d'Erdheim-Chester

Maladie de Rosai-Dorfman

Sarcoïdose

### **Causes post neurochirurgicales ou post traumatiques**

#### **Hypophysite et neuro-infundibulo-hypophysite (NIH)**

Lymphocytaires, Granulomateuses, Xanthomateuses

### **Infectieuses**

Tuberculose, Syphilis, Abscès hypophysaires, Virus, Champignons

### **Vascularites**

Maladie de Wegener, Syndrome de Churg et Strauss, Artérite de Takayasu

## **Causes génétiques**

DIC familial, Syndrome de Wolfram

## **Les syndromes malformatifs et arachnoïdocèle**

### **DIC dit idiopathique**

Les causes du DIC sont multiples, toutefois le clinicien doit toujours éliminer en premier une cause tumorale car celle-ci conditionne le traitement et le pronostic (crâniopharyngiome ou dysgerminome particulièrement chez l'enfant, métastases hypothalamo-hypophysaire ou lymphome surtout chez l'adulte).

L'IRM hypothalamo-hypophysaire et cérébrale permet parfois de donner certaines orientations étiologiques: ainsi la présence d'une tumeur hypothalamique ou hypophysaire avec composante kystique et solide oriente vers un crâniopharyngiome, la présence d'une atteinte de la tige pituitaire associée à une atteinte de la ligne médiane (glande pinéale) oriente vers un dysgerminome, la présence d'une atteinte HH associée à une atteinte cérébrale et des leptoméninges oriente plus vers une atteinte infiltrative (la sarcoïdose), certaines anomalies peuvent orienter vers une origine malformative.

L'IRM n'est cependant pas toujours spécifique, le clinicien doit alors réaliser une enquête étiologique minutieuse.

Le bilan étiologique chez l'une de nos patientes (n° 2) a ainsi permis de révéler une sarcoïdose. Cette granulomateuse multisystémique atteint préférentiellement les ganglions lymphatiques médiastinaux, le poumon, la peau et oeil. Les localisations

neuro-cérébrales, cardiaques et rénales sont plus rares, mais peuvent être graves et conditionner le pronostic.

L'atteinte du système nerveux central ou neurosarcoïdose survient chez 5 à 10% des patients, elle est exceptionnellement isolée <sup>[92]</sup>. La région HPP est touchée dans plus de 50% des cas de neurosarcoïdose avec le DIC comme manifestation principale. L'hyperprolactinémie est présente dans plus de la moitié des cas et correspond à une compression ou une interruption de la tige pituitaire. L'insuffisance hypophysaire est moins fréquente, elle est la conséquence de lésions hypothalamiques ou hypophysaires <sup>[69]</sup>. Notre patiente a présenté un DI associé à un syndrome aménorrhée-galactorrhé en rapport avec une hyperprolactinémie, par ailleurs le bilan hormonal a révélé une insuffisance corticotrope, gonadotrope et thyrotrope d'origine centrale, témoignant d'une atteinte anté-hypophysaire associée.

L'IRM s'impose comme l'exploration la plus performante de la neurosarcoïdose bien que la sémiologie morphologique ne soit pas spécifique. Une lésion supra-sellaire pseudo-tumorale prenant le contraste est visible une fois sur deux, un épaississement diffus, parfois nodulaire, des leptoméninges avec un aspect de pachyméningite peut se rencontrer. La disparition de l'hyperbrillance de l'hypophyse postérieure est quasi constante. L'atteinte de l'hypophyse antérieure, moins fréquente, peut se traduire par un retard au rehaussement ou par un aspect de selle turcique vide <sup>[73]</sup>.

Chez notre patiente, l'hypertrophie nodulaire de la tige pituitaire est très évocatrice d'une atteinte granulomateuse, même s'il n'existe pas d'autres masses intracérébrales, ni d'atteinte des leptoméninges.

Devant un épaississement de la tige pituitaire, le diagnostic étiologique de sarcoïdose H-H, nécessite la recherche des autres localisations pulmonaires, cutanées, d'uvéite et de signes généraux. L'exploration comporte une intradermoréaction, un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, le dosage de l'enzyme de conversion, des épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la

DLCO, le scanner thoracique, le lavage bronchoalvéolaire avec biopsies bronchiques. Le diagnostic est évoqué en fonction du contexte clinique et peut se fonder également sur les données de l'exploration du liquide céphalo-rachidien avec détermination de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans quelques cas, la biopsie d'une masse pseudo-tumorale est nécessaire pour parvenir au diagnostic de certitude.

Dans notre cas, l'atteinte thoracique lymphatique et parenchymateuse est retrouvée sur la radiographie pulmonaire et confirmée à la tomodensitométrie thoracique, la bronchoscopie avec biopsies bronchiques a permis d'objectiver le granulome épithéloïde, il existe par ailleurs une uveïte à l'examen ophtalmologique. L'ensemble de ces éléments a permis de retenir le diagnostic de sarcoïdose.

Bien qu'imprévisible, le pronostic de la neurosarcoïdose est d'autant plus favorable que le traitement anti-inflammatoire (glucocorticoïdes principalement) est entrepris plus précocement [22]. Les résultats sont médiocres en cas de lésions évoluées ou lorsque la fibrose est installée. Un traitement immuno-supresseur adjuvant par la cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, anti TNF $\alpha$  ou même par irradiation focale a été proposé pour pallier l'insuffisance de réponse aux corticoïdes et pour minimiser les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée à fortes doses. La réversibilité des répercussions endocriniennes est possible mais loin d'être constante. Le DIC apparaît plus accessible au traitement général que l'insuffisance hypophysaire [59-67].

L'évolution est variable et dépend de la sévérité des lésions systémiques [91].

Chez notre patiente, le traitement par corticoïdes a permis la stabilisation des lésions pulmonaires, le DI et l'insuffisance antéhypophysaire par contre n'ont pas régressé, et relèvent d'un traitement hormonal substitutif au long cours.

Mais parfois l'enquête étiologique du DIC même minutieuse, reste négative chez certains patients, posant alors des difficultés de diagnostic étiologique, il en est ainsi chez notre premier patient (observation 1).

En effet devant la survenue d'un DIC chez cet adolescent, nous avons eu la hantise d'une cause tumorale, nous avons suspecté en premier un crâniopharyngiome, mais l'aspect IRM (épaississement de la tige pituitaire) et l'évolution radiologique des lésions ne s'y prêtent pas. Un germinome a été également évoqué devant l'âge jeune du patient, la présence d'une insuffisance antéhypophysaire, et d'un épaississement de la tige pituitaire et du chiasma optique, nous avons demandé dans ce sens un dosage de la  $\beta$  HCG et de l' $\alpha$  foetoprotéine dans le sang et dans le LCR, les résultats étaient négatifs, il n'existait pas par ailleurs d'atteinte de la glande pinéale à l'IRM. Cette localisation est quasi pathognomonique du germinome, cependant elle n'est retrouvée que dans 6 à 12% des cas, ce qui ne permet donc pas d'exclure ce diagnostic [45]. Un lymphome primitif à localisation hypothalamo-hypophysaire peut également être évoqué mais là aussi l'évolution radiologique va à l'encontre.

Une maladie inflammatoire peut être responsable d'épaississement de la tige pituitaire particulièrement la sarcoïdose. Néanmoins cette atteinte intéresse le plus souvent l'adulte, notre malade ne présente pas de symptomatologie pulmonaire ou cutanée, nous avons demandé un bilan phosphocalcique, le dosage de l'enzyme de conversion, une tomodensitométrie thoracique et une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire, tout ce bilan était négatif permettant de réfuter une sarcoïdose, d'autre part l'IRM cérébrale ne retrouvait pas d'atteinte leptoméningée après injection de gadolinium.

Vue le jeune âge de notre patient, une histiocytose a également été évoquée, toutefois il n'existait pas de lésions cutanéomuqueuses, ni d'atteintes osseuses ou pulmonaires, ceci ne permet pas d'éliminer totalement ce diagnostic, puisque l'histiocytose peut se déclarer par un simple épaississement isolé de la tige pituitaire avec atteinte antéhypophysaire, les autres lésions pouvant apparaître à distance [34-76]

Une cause infectieuse peut être responsable d'un épaissement de la tige pituitaire (tuberculose, toxoplasmose, syphilis) [26-103], le bilan infectieux est néanmoins négatif et l'évolution aussi va à l'encontre de ce diagnostic.

Enfin une infundibulo-neuro-hypophysite est suspectée devant la négativité de l'enquête étiologique et l'association à une thyroïdite autoimmune. Les anticorps anti-hypophysaires n'ont pas été réalisés chez notre malade, leur sensibilité et surtout leur spécificité étant assez modeste [74].

Seule la biopsie chirurgicale par voie trans-crânienne permet d'apporter la certitude diagnostique. Elle est indispensable d'emblée lorsque la lésion est menaçante ou rapidement évolutive sur le plan fonctionnel ou tumoral [64-70-79].

Dans notre cas elle s'est avérée très délicate et risquée, nous avons donc opté pour une surveillance très rapprochée de l'IRM et des explorations fonctionnelles itératives des voies visuelles, avec décision d'intervenir en cas d'évolutivité. Nous n'avons pas prescrit la cortiothérapie afin de surveiller une réelle évolution spontanée en l'absence de diagnostic histologique.

La taille de la tige pituitaire a spontanément et rapidement régressé à partir du 3 mois, et cette régression s'est maintenu au delà de 2 ans, ceci est en faveur d'une infundibulo-neuro-hypophysite [17-20] et va à l'encontre d'une origine tumorale. Toutefois certains auteurs rapportent la possibilité d'évolution fluctuante de l'épaisseur de la tige pituitaire en cas de germinome [42], et la possibilité d'histiocytose à évolution prolongée, rendant donc la surveillance très prolongée de l'IRM à distance indispensable chez ce patient.

Nous avons par ailleurs rencontré les mêmes difficultés pour établir le diagnostic étiologique chez notre 3<sup>ème</sup> patiente.

Le contexte d'apparition du DIC dans le post partum, chez cette patiente, peut faire évoquer certains diagnostics (infundibulo-neuro-hypophysite, nécrose d'un macroadénome hypophysaire, infiltration granulomateuse).

Le diagnostic de neurohypophysite est en effet évoqué devant la survenue d'un DIC pendant la grossesse ou en post partum immédiat, toutefois notre patiente ne présente pas d'autres maladies autoimmunes endocriniennes ou non endocriniennes, le bilan immunologique (Anticorps antithyroperoxydase, anticorps antithyroglobulines, Facteur rhumatoïde, complément sérique) est négatif, les anticorps antihypophyses ne sont pas disponibles et manquent de sensibilité. L'aspect radiologique n'est pas évocateur de neuro-infundibulo-hypophysite mais Il aurait été intéressant de réaliser l'IRM au début de la symptomatologie clinique, dans le post partum immédiat, à la recherche de lésion radiologique plus évocatrice.

On ne retrouve pas par ailleurs d'éléments en faveur d'une maladie infiltrative ou infectieuse (la NFS, la VS, la CRP, l'IDR à la tuberculine, la recherche de BK, le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, la radiographie pulmonaire, les radiographies osseuses, la tomodensitométrie abdominale et thoracique, la biopsie des glandes salivaires sont sans particularité).

Chez cette patiente nous n'avons pas indiqué de biopsie chirurgicale pour établir le diagnostic étiologique, puisque l'IRM hypothalamo-hypophysaire est normale, et qu'il n'existe pas de lésion menaçante.

En l'absence d'étiologie, un traitement substitutif hormonal est instauré, avec surveillance clinique, hormonale et morphologique.

Le DIC reste en effet dans plus de la moitié des cas sans cause retrouvée. L'IRM cérébrale montre une tige pituitaire normale (cas n°3) ou épaissie (cas n°1). Le contenu intrasellaire peut être normal, diminué ou augmenté de volume, l'hypersignal de la post hypophyse est toujours absent.

L'épaississement de la tige pituitaire diamètre > 2 mm peut concerner la totalité de la tige ou se limiter à sa portion proximale, moyenne ou distale. Des variations dans le temps de l'aspect de la tige pituitaire et du contenu intrasellaire sont décrites (cas n°1).

En cas d'épaississement de la tige pituitaire, l'histiocytose X et le dysgerminome sont les affections le plus souvent retrouvées particulièrement chez le sujet jeune. Le diagnostic peut ne pas être évident lors de l'évaluation initiale et doit être recherché avec attention pendant l'évolution.

La plupart des dysgerminomes augmentent rapidement de volume et le diagnostic est porté en moyenne 1- 3 ans après l'identification de l'épaississement de la tige pituitaire et 2,5 ans après le diagnostic du DIC. Les investigations à la recherche de dysgerminome (IRM cérébrale, marqueurs tumoraux, examen ophtalmologique) doivent donc être répétées systématiquement tous les 3-6 mois pendant les 3 premières années qui suivent la révélation du DIC.

La relation avec une histiocytose est probablement sous estimée car les manifestations osseuses de la maladie peuvent passer inaperçues ou survenir plus de 20 ans après la révélation du DI.

Léger et al <sup>[56-57]</sup>, dans une étude de comprenant 26 enfants d'âge moyen de 5,5 ans atteints de DIC avec épaississement de la tige pituitaire à l'IRM, retrouvent 4 cas d'histiocytose d'emblé (15%) et 22 cas (85%) considérés initialement comme atteints de DIC idiopathique. Parmi ces derniers cas 5 patients ont développé soit un germinome ou une histiocytose sur un suivi moyen de 5,5 ans. Dans cette étude, l'auteur recommande une IRM cérébrale tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années.

## **Stratégie diagnostique devant un diabète insipide et une grosse tige pituitaire:**

Elle débute, face à un DI, par la réalisation d'une IRM H-H. En cas de visualisation d'un épaissement de la tige pituitaire, on recherche son caractère isolé ou associé à d'autres lésions évocatrices de tuberculose ou d'histiocytose ou de dysgerminome. La recherche d'autres lésions évocatrices de sarcoïdose neurocérébrale, en particulier à l'IRM peut également être utile à l'orientation diagnostique.

En cas de grosse tige pituitaire, totalement isolée, une simple surveillance peut être proposée avec renouvellement de l'IRM à 3-6 mois, dans l'hypothèse soit d'une histiocytose à évolution prolongée ou d'un germinome <sup>[60-61-64]</sup>, en particulier chez l'enfant et chez l'adolescent, qui en augmentant de taille, fera réaliser une biopsie, généralement par voie sous frontale, soit d'une diminution spontanée de la lésion, très évocatrice d'une neurohypophysite. Il est préférable de ne pas mettre en place de corticothérapie afin de surveiller une réelle évolution spontanée en absence de diagnostic histologique certain. Quoi qu'il en soit, une surveillance très prolongée de l'IRM à distance est indispensable (surveillance annuelle).

Plusieurs auteurs <sup>[14-15-33-56]</sup> ne recommandent la biopsie de la tige pituitaire que si l'épaisseur de cette dernière dépasse 7 mm ou lorsque l'infiltration dépasse la tige pituitaire ou en cas de lésion menaçante ou rapidement évolutive sur le plan fonctionnel ou tumoral, dans les autres cas la biopsie doit être refusée en effet il s'agit d'un geste non dénué de risque.

L'étude de la fonction antéhypophysaire doit être réalisée lors de l'évaluation initiale et en l'absence d'insuffisance hormonale retrouvée, répétée également tous les 6 mois pendant les 3 premières années qui suivent la révélation du DI puis en fonction de la symptomatologie clinique.

# CONCLUSION

### *Conclusion :*

Le DIC est rare, il peut poser au clinicien des problèmes d'ordre diagnostique et étiologique.

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire a permis dans la plupart des cas d'éviter l'épreuve de restriction hydrique.

Devant la diversité des pathologies en cause, on insiste sur l'importance d'une enquête étiologique minutieuse. En cas de négativité de cette dernière, une surveillance clinique et radiologique au long cours sera nécessaire car elle pourra modifier l'attitude thérapeutique.

# RESUMES

# RESUME

Le diabète insipide central est une pathologie rare. Il est caractérisé par un syndrome polyuropolydipsique de sévérité variable secondaire à un déficit en hormone antidiurétique (ADH).

Le diabète insipide central relève de causes multiples, nécessitant une enquête étiologique minutieuse. A travers le cas de 3 patients, consultant pour un syndrome polyuro-polydipsique, nous discuterons des difficultés diagnostiques rencontrées et nous insisterons sur les particularités de l'enquête étiologique et sur la nécessité d'un suivi clinique et radiologique à long terme des patients présentant un DIC d'étiologie indéterminée.

**Mots clés:** Diabète insipide central, Hypophyse, Etiologies.

# ABSTRACT

Central diabetes insipidus is rare. Characteristic features include polyuria/polydipsia syndrome of variable severity due to arginine vasopressin deficiency.

It concerns many etiologies, requiring meticulous etiological investigation. Towards a three cases of patients, consulting for polyuria/polydipsia syndrome, we discuss the difficulties encountered in the diagnosis of central diabetes insipidus and we point out features of the etiologic work-up and necessity of long-term clinical and radiological follow-up of patients with idiopathic central diabetes insipidus.

**Keywords:** Central diabetes insipidus, Pituitary

# ملخص

داء السكري المركزي الكاذب هو مرض نادر.

يتميز بمتلازمة تعدد التبول و التعطش متفاوتة الخطورة و ينتج عن نقص هرمون مضاد التبول.

لداء السكري المركزي الكاذب أسباب متعددة, تتطلب تشخيصا دقيقا وشاملا.

فمن خلال دراسة 3 حالات فحصوا من أجل هذه المتلازمة, سوف نناقش صعوبات التشخيص التي واجهتنا و سنركز على خصوصيات بحث المسببات وعلى الحاجة إلى تتبع سريري و إشعاعي على المدى الطويل للمرضى المصابين بهذا الداء دون سبب محدد.

**المصطلحات :** داء السكري المركزي الكاذب, غدة نخامية

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES:

- 1) Aloulou H, Triki S, Ahmed A, Kammoun T, Hachicha M. Le diabète insipid central chez l'enfant: étude de 6 observations. *Journal pédiatrie et puériculture* ; 2007, 20 : 289-294.
- 2) Antoine V, Moret C, Schmitt E, Klein M, Bracard S. Imagerie par résonnance magnétique nucléaire de la neurohypophyse. *Ann Endocrinol*, 2008 ; 69: 181-192.
- 3) Agranat P, Jedynak P, Epardeau B, Extra JM, Mignot L. Les tumeurs germinales cérébrales de l'adulte. Etude rétrospective de 19 cas. *Bulletin du cancer*, 1995, 82 : 650-659.
- 4) Belmaceda CM, Feteel MR, Selman JE, Sepowitz AJ. Diabetes insipidus as first manifestation of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 1994; 44: 358-359;
- 5) Bichet DG. Régulation hypothalamo-Hypophysaire des mouvements de l'eau. In traité d'Endocrinologie. Chanson P, Young J, editors, Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 881-889
- 6) Bichet DG. Diabète insipides. In traité d'Endocrinologie. Chanson P, Young J, editors, Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 995-1013
- 7) Bichet DG, Zellweger M. Diabète insipides néphrogéniques. *EMC-Néphrologie* ; 2004, 1 : 16 : 33 ;
- 8) Bonneville F, Cattin F, Bonneville JF. Imagerie de l'hypophyse et de la tige pituitaire. In traité d'Endocrinologie. Chanson P, Young J, editors, Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 979-994
- 9) Bouaziz H, Kaffel N, Charfi N, Fourati M, Abid H, Abid M. Panhypopituitarisme révélateur d'une métastase d'un carcinoma à petites cellules associée à une sarcoïdose. *Ann Endocrinol*, 2006 ; 67 : 259-264.
- 10) Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. the treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 233-42.
- 11) 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.
- 12) Bullmann C, Faust M, Hoffmann A, Heppner C, Jockenhovel F, Müller-Wieland D, Krone W. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 365-372.
- 13) Burlacu MC, Hansen I, Daly A, Tichomirowa M, Tamagno G, Vroonen L, Beckers A. Pathologies infiltratives et inflammatoires de l'hypophyse. In traité d'Endocrinologie. Chanson P, Young J, editors, Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 929-937.
- 14) Bruzeau J, Ducottet X, Pugeat M, A Brac de la Perrière, F. Borson-Chazot, M Daumont et al. Diabète insipide central chez l'adulte et anomalies

- radiologiques initiales de la tige pituitaire. 12 observations. *Ann Endocrinol* 2001. P102: 386.
- 15) Capra M, Wherrett D, Weitzman S, Dirks P, Hawkins C, Bouffet E. Pituitary stalk thickening and primary central nervous system lymphoma. *Journal of Neuro-Oncology* 2004; 67: 227-31.
  - 16) Cattin F, Bonneville F, Chayep C et al. Imagerie par résonance magnétique du diabète insipide. *Feuill Radiol*, 2005, 45 : 425-434.
  - 17) Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kiruma H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmunity Reviews* 2008, 7: 631-637.
  - 18) Caturegli P, Newshaffer C, Olivi A et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*, 2005, 26 : 599-614.
  - 19) Cemeroglu AP, Blaaviv M, Muraszko KM et al. Lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus in a 14-year-old girl: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 1997, 156: 684-688.
  - 20) Chanson P, Blanchard A, Rigabert J, Salenave S. Diabète insipide neurogénique. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète* 2008 ; 32: 27-37.
  - 21) Chanson P. Pathologie de la tige pituitaire et diabète insipide. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66 : 50-4.
  - 22) Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, et al. Neurosarcoidosis : signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990; 69: 261-76.
  - 23) Claudon A, Dietemann JL, Hamman de Compte A, Hassler P. Intérêt du thalidomide au cours des localisations cutanéomuqueuses et hypothalamohypophysaires de l'histiocytose langerhansienne. *Rev Med Int* 2002 ; 23 : 651-6.
  - 24) Couture Y, Arthur MF, Fujiwara TM et al. Severe early-onset autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus secondary to novel AVP mutations. *Soumis pour publication*.
  - 25) De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal study of vasopressin-cell antibodies and of hypothalamic-pituitary region on magnetic resonance imaging in patients with autoimmune and idiopathic complete central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 3825-9.
  - 26) Desai KI, Nadkarni TD, Goel A. Tuberculomas of the hypophysis cerebri: report of five cases. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 562-6.
  - 27) Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, François Emille J et al. Endocrine involvement in pediatric onset Langerhans' cell histiocytosis: a population based study. *J Pediatr*. 2007; 144: 344-50.
  - 28) Figarella-Branger D, Dufour H, Fernandez C, Bouvier-Labit C, Grisoli F, Pellissier JF. Pituitary adenomas, a mis-diagnosed benign tumor of the neurohypophysis: report of three cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 104: 313-9.
  - 29) Florakis D, Kontogeorgos G, Anapliotou M et al; Isolated pituitary granuloma by atypical Mycobacterium in a nonimmunosuppressed woman. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 123-6.

- 30) Fourmier C, Scherpereel A, Tillie-Leblond I, Dewailly D, Blond S, Ruchoux M.M, Remy J, Tonnel A.B. Histiocytose X pulmonaire et hypothalamo-hypophysaire, diagnostiquée par biopsie cérébrale stéréotaxique. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 141-5.
- 31) Essais O, Jomaa R, Bougerra R, Zinet Marrakchi, Ben Salem L, Ouertani H et al. Atteinte hypothalamo-hypophysaire Dans l'histiocytose de l'adulte ; *Press Med*, 2006 ; 35 : 1263-6.
- 32) Graffin B, Bernard P, Landais C, Gisserot O, Aletti M, Leyral G, Paris JF, Carli P. Diabète insipide central inaugural d'une leucémie myélomonocytaire chronique. *Rev Med Interne*, 2007, 28 : 698-700.
- 33) Gray F, N'Guyen JP. La biopsie cérébrale dans les maladies systémiques. *Ann Pathol*, 2002 ; 22 : 194-205.
- 34) Grois N, favara B, Mostbeck G, Prayer D. central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 287-305.
- 35) Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Potschger U, Gadner H. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 59-65.
- 36) Halefoglu AM; Magnetic resonance imaging of thickened pituitary stalk proceeding to Langerhans cell histiocytosis in a child. *Australasian Radiology* 2006; 50: 175-8.
- 37) Hansen I, Betea D, Beckers A. Pathologies inflammatoires de l'hypophyse Durant la grossesse. *Ann Endocrinol*, 2002, 63 : 464-469.
- 38) M. Hermet, I. Delévaux, S. Trouillier, M. André, J. Chazal, O. Aumaître. Diabète insipide révélateur de métastases hypophysaires : quatre observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 2009, 30: 425-429.
- 39) Hiéronimus S, Hadjali Y, Fredenrich A, Paquis P, Chanalet S, Grimaud A et al. Hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis: a diagnostic challenge. *Ann Endocrino*. 2000; 6: 512-6.
- 40) Hober C, Vantyghem MC, Lefebvre J. Hypovasopressinismes. EMC (Elsevier, Paris) Endocrinologie-Nutrition. 10-024-A-20, 1996,6p
- 41) Houdouin L, Polivka M, Henegar C, Blanquet A, Delalande O, Mikol J. Germinome hypophysaire. A propos de deux cas trompeurs. *Ann Pathol* 2003; 23: 349-54.
- 42) Ide M, Jimbo M, Yamamoto M, Hagiwara S, Aiba M, Kubo O. Spontaneous regression of primary intracranial germinoma. A case report *Cancer* 1997; 79(3): 558-63.
- 43) Imura H, Nakao K, Shimatu A et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med*, 1993, 329: 683-689.
- 44) Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical,

- endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1370-6.
- 45) Kanagaki M, Miki Y, Takahashi JA. MRI: CT findings of neurohypophyseal germinoma. *Eur J Radiol* 2004; 49:204–11.
- 46) Kanou Y, Kanuzori A, Kaoru K, Tominaga A, Akimitsu T. Infundibuloneurohypophysitis presenting a large sellar-juxtaseilar mass: case report. *Surg Neurol*, 2004; 61: 278-82.
- 47) Kelly WF, Bradley N, Scoones D. Rosai-Dorfman disease presenting as a pituitary tumor. *Clin Endocrinol* 1994 ; 50 : 133-7.
- 48) Khiari K, Cherif L, Hadj Ali I, Abderrahim E, Turki S, Ben Abdallah N. Aspects étiologiques et thérapeutiques du diabète insipide central acquis. *Ann Endocrinol* 2004, 65: 213-220.
- 49) Konrad D, Gaertenmann M, Martin E, Schoenle EJ. Central diabetes insipidus as the first manifestation of neurosarcoidosis in a 10-year-old girl; *Horm Res*, 2005, 54: 98-100.
- 50) 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.
- 51) Lafitte C, Bedat AL, Jan M, Fetissof F. Etude immunohistochimique et ultrastructurale d'une tumeur à cellules granuleuses de la neurohypophyse. *Ann Pathol*. 1994; 14 : 398-402.
- 52) Leavens ME, Khouri K, Samaan N, Schultz P. Nonadenomatous intrasellar and parasellar neoplasms. *Endocr tumors L*. 1993; 13: 179-196.
- 53) 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.
- 54) Lee SJ, Yoo HJ, Park SW, Choi MG. A case of cystic lymphocytic hypophysitis with cacostmia and hypopituitarism; *Endocr J* 2004; 51: 375-80.
- 55) Lefebvre J, Vantghem MC, Hober C. Physiologie de l'hormone antidiurétique. EMC (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-024-A-10, 1996.
- 56) Leger J. Diabète insipid central: modalités de la prise en charge chez l'enfant. *Médecine Clinique Endocrinologie Diabète*. 2004, 12 : 46-50.
- 57) Leger J, Velasquez A, Garel C, et al. Thickened pituitary stalk on magnetic Resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1954-60.
- 58) Li CS. Intrasellar germinoma treated with low-dose radiation; *Acta Neurochir* 2006; 4.
- 59) Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1864-8.

- 60) Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, Di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A, et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:470–478.
- 61) Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
- 62) Maghnie M, Villa A, Arico m, Larizza D, pezzotta S, Beluffi G et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 74: 795-800.
- 63) Mah ESL, Rahmat K. Neurohypophyseal germinoma with metastasis to the spine. *European Journal of Radiology Extra*; 2007, 63: 89-92.
- 64) Matoussi N, Aissa K, Fitouri Z, Hajji M, Makni S, Bellagha I, S. Ben Becher. Diabète insipide central : Difficultés diagnostiques. *Ann Endocrinol* 2008, 69 : 231-239.
- 65) Mayr NA, Yuh WT, Muhonen MG, Koci TM, Tali ET, Nguyen HD et al. Pituitary metastases : MR findings. *J COMP Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 432-437.
- 66) McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 48: 44-49.
- 67) Molina A, Mana J, Villabona G, Fernandez-Castaner M, Soler J. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with hypopituitarism: long term remission with methyl prednisolone pulse therapy. *Pituitary* 2002; 5: 33-6.
- 68) Moranne O, Degros V, Cornet-Rudelli C, Dewailly D. Histiocytose hypothalamo-Hypophysaire: intérêt de la biopsie stéréotaxique. *Ann Endocrinol*, 2001: P123: 396.
- 69) Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidose. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25: 650-662.
- 70) Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery : a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005; 103: 448-45.
- 71) Ouma JR, Farrell VJR. Lymphocytic infundibulo-Neurohypophysitis with hypothalamic and optic pathway involvement: report of a case and review of the literature. *Surg Neurol*, 2002; 57: 49-54.
- 72) Petitclerc T. Syndrome polyuropolydipsique. *EMC-Néphrologie* 2004, 1: 35-43.
- 73) Pickuth D, Spielmann RP, Heywang-Kôbrunner SH. Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur Radiol*; 2000; 10: 941-4.
- 74) Pivonello R, Ouma JR, Farrell VJR. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis with hypothalamic and optic pathway involvement: report of a case and review of the literature. *Surg Neurol*. 2002; 57: 49-54  
 Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a

- large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88: 1629-36.
- 75) Pont A, Yamaguchi LY, delada MG. Cyclophosphamide treatment of diabetes insipidus in Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* 1979; 300: 259-60.
  - 76) Prosch H, Grois N, Bokkerink J. Central diabetes insipidus: Is it Langerhans cell histiocytosis of the pituitary stalk? A diagnostic pitfall; *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 363-6.
  - 77) Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594-9.
  - 78) Quetin F, Garnier H, Brauner R, Vodovar M, Magny JF. Diabète insipid central idiopathique chez un grand premature. *Archives de pédiatrie* 2007; 14: 1321-1323.
  - 79) Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006; 9: 35-45.
  - 80) Rosete A, Cabral AR, Kraus A, Alarcon-Segovia D. diabetes insipidus secondary to Wegener's granulomatosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18: 761-765.
  - 81) Salvenave S, Chanson P, Yong J. Hypophysite lymphocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-D-10, 2007
  - 82) Salenave S, Teinturier C, Chanson P. Tumeurs non adénomateuses de la region hypotho-hypophysaire (Craniopharyngiome). In traité d'Endocrinologie. Chanson P, Young J, editors, Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 1013-1027.
  - 83) Scheich FL, Bustin F, Bosquee L, Legros JJ. Diabète insipide dans le cadre d'un carcinome pulmonaire à petites cellules : un paradoxe. *Ann Endocrinol*, 2005 ; 66 : 355-360.
  - 84) Schlienger JL, Delemer B, vinzio S. Répercussions hypophysaires des maladies systémiques. *Ann Endocrinol*, 2006 ; 67 : 316-324.
  - 85) Selch MT, DeSalles AA, Kelly DF et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. Report of two cases. *J Neursurg*, 2003, 99: 591-596.
  - 86) Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006; 85: 54-65.
  - 87) Shin JL, Lee HK, Choi CG et al. MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J Radiol*, 2001, 2: 222-230.
  - 88) Shanburk R, Brewer HB, Goghuico BR. Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. *Am J Med Sci* 2001; 321: 66-75.
  - 89) Stalldedecker G, Diez S, Carabelle A, Reynoso R. Pituitary stalk tuberculoma. *Pituitary*, 2002, 5: 155-162.
  - 90) Sto 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.
- 91) Tabuena RP, Nagai S, Handa T et al; Diabetes insipidus from neurosarcoidosis : long term follow up for more than eight years. *Intern Med*, 2004, 43: 960-966.
  - 92) Takano K. Sarcoidosis of the hypothalamus and pituitary. *Intern Med*, 2004, 43: 894-895.
  - 93) Théodore J, Ambonville C, Laloi-Michelin M. Diabète insipide néphrogénique secondaire au lithium ; *Médecine Clinique Endocrinologie Diabète*. 2008, 37 : 55-56.
  - 94) Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G et al. Lymphocytic hypophysitis : clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 2302-2311.
  - 95) Tien R, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 533-42.
  - 96) Tien RD, Newton TH, McDermott MW, Dillon WP, Kucharczyk J. thickened pituitary stalk on MR images in patients with diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis. *Am J neuroradiol* 1990; 11: 703-8.
  - 97) Toth M, Szabo P, Racz K et al. Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45: 499-503.
  - 98) Trabesli L, Majdoub-Rekik N, Bouaziz H et al. Pituitary tuberculosis : a case report. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2005, 66: 340-346.
  - 99) Trabelsi L, Mnif M, Rekik N, Kaffel N, Charfi N, Mnif J, Kchaow MS, Abid M. Anomalies de la tige pituitaire à l'IRM: aspects étiologiques à propos de 11 cas. *Ann Endocrinol* 2006 ; 67: 604-612.
  - 100) Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-B-10, 2007 ;
  - 101) Vantighem MC, hober C, lefebvre J. Diabètes insipides congénitaux. *Acquisitions récentes en génétique moléculaire*. *Press Med*. 1995 ; 25 : 299-303.
  - 102) Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* 1985; 13: 247-265.
  - 103) Visot A, Salenave S, Constantinescu A, Boulin A. Tumeurs non adénomateuses de la region hypothalamo-hypophysaire (pathologie tumorale non adénomateuse). In *traité d'Endocrinologie*. Chanson P, Young J, editors, Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 1013-1027.
  - 104) Willcutis MD, felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 1303-1307.
  - 105) Wise-Faberowski L, Soriano SG, Ferrari L, et al. Perioperative managment of diabetes insipidus in children. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 220-5.

- 106) Woywodt A, Knoblauch H, Kettritz R, Schneider W, Gobel U. Sudden death and Wegener's granulomatosis of the pituitary. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 264-6.
- 107) Zeller JR, Cerletty JM, Rabinovitch RA, Daniels D. Spontaneous regression of a postpartum pituitary mass demonstrated by computed tomography. *Arch Intern Med* 1982; 142: 373-4.

# قسم أبوقراط



في هذه اللحظة التي يتم قبولي فيها عضوا في المهنة الطبية، أتعهد علانية بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية:

أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل لذي يستحقونه.

أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.

أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.

أن أعتبر سار الأطباء إخوة لي.

أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.



# Serment



## d' Hippocrate

**A**u moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



# داء السكري المركزي الكاذب: صعوبات التشخيص بصدد 3 حالات.

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيد: بن عامر ياسر

المزاداد في 29 غشت 1984 بمولاي ادريس زرهون

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء السكري المركزي الكاذب, غدة نخامية

## تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: سيدي محمد حنفي

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

مشرفة

السيدة: سمية الصافي

أستاذة مبرزة في طب الغدد و الأمراض الاستقلابية

أعضاء

السيد: محمد البعاج

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد: عبد العزيز حمادي

أستاذ مبرز في طب الأشعة