

UNIVERSITE PARIS-VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2001

N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le
à la faculté Pitié-Salpêtrière

Par Agnès SULTAN-CORCOS

Née le 31-01-72 à FONTENAY-AUX-ROSES (92)

TROUBLES DU METABOLISME HYDRIQUE
ET METASTASES HYPOPHYSAIRES :
A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE RAPPORTE.

PRESIDENT DE THESE :
Monsieur le Professeur Gérard TURPIN

LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTRICE DE THESE :
Madame le Docteur Caroline PICHARD

Signature du
Président de thèse

Cachet de la bibliothèque
universitaire

**A Monsieur le Professeur TURPIN qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.**

**A Madame le Docteur Caroline PICHARD, ma directrice de thèse, que je remercie pour
ses encouragements, sa disponibilité, la rigueur de son travail et enfin pour ses qualités
d'enseignement.**

**A mes parents, qui sont tout pour moi,
Les mots sont parfois bien vides de sens et un simple merci ne suffirait pas à vous
exprimer mon immense gratitude.
Alors je veux juste vous crier mon amour et vous dédier ce travail.**

**A Laurent,
Tu es toi aussi ma fierté, celui qui me soutient en toutes circonstances et me fait avancer.
A toutes ces belles années qui nous attendent.
Avec tout mon amour.**

Aux trésors de ma vie, Lise et Yohan, David et Maxime.

**A ma sœur, Joëlle, ma moitié et ma tendre complice, celle qui me connaît mieux que
personne. Ta présence, ton soutien et tes éclats de rire me seront toujours
indispensables.
A Patrick.**

A mes grands-parents, que je n'oublie pas.

**A mon oncle Félix, je n'oublierai jamais votre gentillesse et votre délicatesse à mon
égard. Votre sourire restera gravé dans mon cœur. Avec toute mon affection.**

A Séverine, ma fidèle amie.

A toute ma famille et belle-famille.

INTRODUCTION

I- CAS CLINIQUE

I-1 ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX

I-2 HISTOIRE DE LA MALADIE

I-3 EXAMEN CLINIQUE

I-4 BILAN D'EXTENSION

I-5 BILAN ENDOCRINIEN ET EVOLUTION

I-6 IMAGERIE HYPOPHYSAIRE

I-7 TRAITEMENT

II- ANATOMIE ET ORGANOGENESE DU SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

II-1 PARS POSTERIEURE ET TIGE HYPOPHYSAIRE

II-1-1 EMBRYOLOGIE

II-1-2 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

II-1-3 VASCULARISATION

II-2 PARS ANTERIEURE OU ANTEHYPOPHYSE

II-2-1 EMBRYOLOGIE

II-2-2 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

II-2-3 VASCULARISATION

II-3 FOSSE HYPOPHYSAIRE

II-4 HYPOTHALAMUS

II-4-1 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

II-4-2 CONTRÔLE HYPOTHALAMIQUE DES SECRETIONS HORMONALES HYPOPHYSAIRES

II-4-3 PEPTIDES NEURO-HYPOPHYSAIRES

II-4-3-1 Hormone antidiurétique ou HAD

II-4-3-1-1 Historique

II-4-3-1-2 Synthèse et stockage

II-4-3-1-3 Mécanisme de libération

II-4-3-1-4 Récepteurs

II-4-3-1-5 Mode d'action

II-4-3-1-5-1 Sur le tubule rénal

II-4-3-1-5-2 Actions extra-rénales

II-4-3-1-6 Régulation de la sécrétion

II-4-3-1-7 Catabolisme et élimination

II-4-3-2 Ocytocine

II-4-3-2-1 Action sur l'utérus

II-4-3-2-2 Action sur la lactation

II-4-3-2-3 Action sur le rein

II-4-3-2-3 Action sur la circulation

II-4-3-2-4 Autres effets

III- DIABETE INSIPIDE CENTRAL (DIC)

III-1 DEFINITIONS ET GENERALITES

III-2 ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

III-2-1 CLINIQUE

III-2-1-1 Polyurie

III-2-1-2 Polydipsie

III-2-2 EXPLORATIONS PARACLINIQUES

III-2-2-1 Dans les urines

III-2-2-2 Dans le sang

III-2-3 EXCRETION DE L'EAU LIBRE

III-2-4 TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE

III-2-4-1 Eléments de surveillance

III-2-4-2 Modalités de l'épreuve

III-2-4-3 Interprétation des résultats

III-3 ETIOLOGIES DES DIC

III-3-1 DI POST-TRAUMATIQUE

III-3-2 DI POST-CHIRURGICAL

III-3-3 GRANULOMATOSES

III-3-4 INFECTIONS

III-3-5 HYPOPHYSITE LYMPHOCYTAIRE

III-3-6 DI IDIOPATHIQUE

III-3-7 GROSSESSE

III-3-8 DI D'ORIGINE TUMORALE

III-3-8-1 Revue de la littérature sur les métastases hypophysaires : généralités

III-3-8-2 Clinique et circonstances de découverte

III-3-8-3 Imagerie diagnostique

III-3-8-3-1 IRM normale

III-3-8-3-2 IRM en cas de métastases hypophysaires

III-3-8-4 Histopathologie

III-3-8-5 Diagnostic différentiel

III-3-8-6 Pronostic

III-3-8-7 Traitement

III-4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III-4-1 POLYDIPSIE PRIMAIRE

III-4-2 DI NEPHROGENIQUE

IV- HYPERVASOPRESSINISME

IV-1 SYNDROME DE SECRETION INAPPROPRIEE D'ADH OU SIADH (HYPONATREMIES EUVOLEMIQUES)

IV-1-1 HISTORIQUE

IV-1-2 PHYSIOPATHOLOGIE

IV-1-2-1 Rétention hydrique

IV-1-2-2 Fuite sodée

IV-1-2-3 Etat d'équilibre

IV-1-3 CLINIQUE

IV-1-3-1 Signes généraux

IV-1-3-2 Signes cutanéomuqueux

IV-1-3-3 Signes digestifs

IV-1-3-4 Signes neurologiques

IV-1-4 BIOLOGIE

IV-1-4-1 Sanguine

IV-1-4-2 Urinaire

IV-1-4-3 Clairance de l'eau libre

IV-1-5 EPREUVES DYNAMIQUES**IV-1-5-1 Epreuve de surcharge en eau****IV-1-5-2 Epreuve de surcharge en sel****IV-1-5-3 Epreuve de restriction hydrique****IV-1-5-4 Epreuve de restriction sodée****IV-1-6 ETIOLOGIES****IV-2 HYPONATREMIES HYPO-OSMOLAIRES HYPOVOLEMiques****IV-2-1 HYPOVOLEMIES ABSOLUES****IV-2-2 HYPOVOLEMIES EFFICACES****V- DISCUSSION DE NOTRE CAS RAPPORTE****V-1 RAPPEL DES DONNEES CLINIQUES****V-2 CARACTERISTIQUES DU CAS CLINIQUE****V-3 CAUSE DE LA REMISSION TRANSITOIRE****CONCLUSION**

INTRODUCTION

L'hypophyse, longtemps ignorée en raison de sa petite taille et de sa situation anatomique profonde, s'est révélée en une vingtaine d'années disposer d'activités importantes et variées. Jusqu'en 1889, l'hypophyse et notamment son lobe postérieur, étaient en effet considérés comme dénués de toute fonction.

Cushing et Biedl, en 1911, furent les premiers à soupçonner le rôle de l'hypophyse dans la régulation de l'eau.

Depuis la découverte effective, au début du siècle, des hormones hypophysaires dont l'hormone antidiurétique, les troubles résultant de leur absence et de leur hypersécrétion ont été largement documentés.

L'objectif de notre travail est de rappeler des données importantes d'anatomie, de physiologie et d'hormonologie hypophysaires afin de comprendre au mieux les pathologies du métabolisme hydrique.

Par ailleurs, nous développerons particulièrement l'une des causes de diabète insipide, les métastases hypophysaires, et nous analyserons, à ce sujet, les données de la littérature des dix dernières années.

Parallèlement, nous rapportons le cas original d'un patient atteint d'une néoplasie bronchique avec métastases hypophysaires, révélées cliniquement par un diabète insipide dont la correction transitoire nous avait fortement intrigués.

I-CAS CLINIQUE

Nous rapportons l'histoire de Monsieur S.M., 52 ans, adressé dans notre service en septembre 1999 pour bilan et prise en charge d'un syndrome polyuro-polydipsique survenu dans le cadre d'un carcinome épidermoïde bronchique.

Ce patient, ingénieur, algérien, est marié, il a deux enfants.

I-1 ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX

Dans ses antécédents personnels, on retrouve une hypertension artérielle connue depuis 3 ans, traitée par inhibiteurs calciques (amlodipine), et une bronchite chronique secondaire au tabagisme.

Le tabagisme est évalué à 60 paquets-année et la consommation d'alcool à 20g par jour.

Les antécédents familiaux révèlent un cancer du rein chez la mère.

I-2 HISTOIRE DE LA MALADIE

La découverte de la néoplasie bronchique remonte en juillet 1999 à Alger, à l'occasion d'un syndrome respiratoire (hémoptysie et majoration de la dyspnée) et d'une altération de l'état général.

Le patient est transféré en France pour prise en charge dans le service de pneumologie de l'hôpital La Pitié.

Un protocole de chimiothérapie associant CISPLATYL et NAVELBINE est débuté dans le service de pneumologie : la première cure est réalisée le 23.08.99.

En raison d'un **syndrome polyuro-polydipsique sévère**, à priori compensé, un avis d'endocrinologie est demandé. Il est à noter quelques épisodes d'hypernatrémies intermittentes.

Le patient est transféré dans notre service le 26.08.99 pour explorations complémentaires.

I-3 EXAMEN CLINIQUE

A l'interrogatoire, le patient se plaint d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement), d'un syndrome polyuro-polydipsique sévère depuis cinq mois avec boissons estimées entre cinq et dix litres par jour et enfin d'une diminution de libido avec impuissance totale.

A l'examen, on ne retrouve pas de signe de déshydratation : apyrexie, tension artérielle plutôt élevée à 150/90 mm Hg, pouls à 90 par minute.

A l'examen endocrinien :

Il n'existe pas de signe en faveur d'un déficit corticotrope, de toute façon masqué par une corticothérapie à visée anti-inflammatoire, instaurée avant l'hospitalisation du patient en France.

On évoque une insuffisance gonadotrope associant diminution de la libido et impuissance totale.

Cependant :

- les caractères sexuels secondaires sont conservés : pilosité, masse musculaire et raucité de la voix sont normales,
- il n'existe pas de gynécomastie ni de galactorrhée,
- les testicules sont de taille et de consistance normales.

Enfin, il n'existe pas de signe en faveur d'une insuffisance thyroïdienne.

Au niveau surrénalien (nodule surrénalien droit découvert sur le scanner thoraco-abdominal), il n'y a pas de signe clinique en faveur d'une sécrétion hormonale tumorale, le nodule étant à l'évidence une métastase surrénalienne.

Le reste de l'examen ne montre pas de syndrome tumoral clinique : le champ visuel au doigt est normal, il n'y a pas de céphalée. Il n'existe pas d'argument en faveur d'un syndrome cave supérieur.

Sur le plan respiratoire, on note une dyspnée au moindre effort, pas de cyanose ni d'hyppocratisme digital. A l'auscultation, le murmure vésiculaire de la base droite est diminué par rapport à celui de la base gauche, témoignant d'un épanchement pleural droit.

La palpation abdominale révèle une hépatomégalie modérée et une sensibilité de l'hypochondre droit, souple par ailleurs.

A la palpation des aires ganglionnaires, il existe des adénopathies sus-claviculaire et inguinale droites fixes, non inflammatoires, non douloureuses, d'un centimètre de diamètre.

I-4 BILAN D'EXTENSION

Le premier bilan réalisé en Algérie retrouve :

Sur la radiographie de thorax : une opacité systématisée et rétractile du lobe supérieur droit.

Lors de la fibroscopie bronchique :

- une déviation trachéale droite,
- une réduction de calibre de la bronche souche droite,
- un probable processus néoplasique infiltrant le lobe supérieur droit et le tronc intermédiaire.

L'examen anatomo-pathologique des biopsies confirme un *carcinome épidermoïde moyennement différencié non kératinisant*.

La tomодensitométrie thoracique montre :

- une obstruction de la bronche supérieure gauche,
- un envahissement ganglionnaire précarénaire, intertrachéobronchique et de la loge de Baréty,
- un envahissement de la veine cave inférieure et de l'artère pulmonaire droite,
- un épanchement pleural droit,
- enfin, un poumon gauche normal.

La tomодensitométrie abdominale ainsi que **l'échographie hépatique** révèlent :

- un nodule surrénalien droit de 23 mm,
- un foie hétérogène avec des lésions hypodenses des segments IV et VI évocatrices de métastases.

La tomодensitométrie cérébrale montre :

- deux images nodulaires prenant le contraste, l'une corticale insulaire droite, l'autre frontale gauche,
- une localisation au niveau de la tige pituitaire.

La scintigraphie osseuse ne révèle pas de localisation secondaire.

A l'issue de ce bilan, le stade de la néoplasie pulmonaire est évalué à **T4N2M1 stadeIV**.

I-5 BILAN ENDOCRINIEN ET EVOLUTION

A son arrivée dans le service, le 26.08.99, soit trois jours après la première cure de chimiothérapie :

- le syndrome polyuro-polydipsique a disparu : boissons estimées à 1,5l/jour et diurèse à 1,25l/jour,
- la densité urinaire s'élève à 1020,
- les osmolarités sanguine et urinaire sont normales, respectivement à 294mOsm/l et 611mOsm/l, confirmant la rémission du syndrome polyuro-polydipsique.

L'épreuve de restriction hydrique, réalisée trois jours après l'hospitalisation devant la réapparition d'une polyurie discrète, confirme l'existence d'un diabète insipide partiel avec une densité urinaire ne s'élevant pas, une osmolarité urinaire insuffisante à 400 mOsm/kg (normale > 750mOsm/kg) et une osmolarité sanguine stable discrètement élevée à 305 mOsm /kg sans modification au cours de l'épreuve.

Les résultats de **cortisolémie à 8 heures** sous MEDROL sont normaux à 12µg/100ml, **ACTH à 8 heures** à 16 pg /ml (normale entre 10 et 50), ainsi que ceux de **la rénine active couchée** à 10 pg/ml (normale entre 1.1 et 20.2). Par contre, l'**aldostéronémie** est élevée à 75 pg /ml (normale entre 20 et 40).

L'exploration de l'axe gonadotrope révèle un hypogonadisme hypogonadotrope avec testostérone totale à 169 ng /ml (normale entre 350 et 750) et surtout réponse modeste de la FSH au test au LH-RH (voir tableau n°2).

Le test au TRH montre une prolactine bloquée sous TRH avec hyperprolactinémie probablement de déconnexion à 81.9 ng /ml (voir tableau n°2).

Le bilan thyroïdien montre une TSHus à 1 mUI/l et une FT4 à 16 pmol/l.

Les tableaux n°1 et n°2 ci-après sont des récapitulatifs des résultats et tests endocriniens réalisés.

Tableau n°1 :

Cortisol 8h (µg/100ml)	12
ACTH (pg/ml)	16
Oestradiol (pg/ml) N homme : 15-45	22
Testostérone (ng/100ml) N homme : 590+/-140	169
Aldostérone couchée (ng/ml) N : 20-40	75
Rénine active N : 1,1-20,2	10

Tableau n°2 :

TEST AU TRH/ TEST LHRH	-15'	0	15'	30'	60'	90'	120'
PRL (ng/ml)	81,9	72,1	86,9	90,6	88,1	79,1	
FSH (mUI/ml)		1	1	2	2	2	3
LH (mUI/ml)		4	7	15	16	16	15

I-6 IMAGERIE HYPOPHYSAIRE

L'IRM hypophysaire montre un épaississement de la tige pituitaire mesurée à 6mm dans le diamètre transversal. L'image est en isosignal T1 par rapport à la substance blanche et se réhausse de manière homogène après injection de Gadolinium.

En T2, l'image est plus hétérogène comme sur les coupes sagittales où l'on retrouve la lésion à la base de la tige.

On note également la disparition de l'hypersignal physiologique de la post-hypophyse en T1.

Voici une image de l'IRM cérébrale en coupe sagittale réalisé le 31/08/99.



I-7 TRAITEMENT

Sur le plan thérapeutique, on met en route un traitement par TEGRETOL à la dose de 200 mg/j. En effet, le TEGRETOL présente le double avantage de traiter le diabète insipide central (il stimule la sécrétion d'ADH et augmente son action au niveau rénal) et de prévenir

les crises comitiales (métastases cérébrales) : on observe une disparition de la polyurie nocturne et la densité urinaire s'élève à 1015.

Le patient est retransféré dans son service d'origine où les cures de chimiothérapie sont poursuivies à raison d'une cure par semaine, auxquelles est associée une radiothérapie cérébrale.

La réponse au traitement semble favorable avec, au niveau pulmonaire, diminution de la taille de la lésion hilare. Il n'y a pas eu de réévaluation par imagerie de la taille de la métastase hypophysaire après radiothérapie-chimiothérapie.

Le patient n'a pas été revu dans notre service depuis.

II- RAPPELS SUR L'ANATOMIE ET L'ORGANOGENESE DU SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

L'hypophyse se situe dans une cavité osseuse de l'os sphénoïdal, la selle turcique ou fosse pituitaire, entre les deux sinus caverneux.

L'hypophyse, chez l'homme, pèse approximativement 0,5 grammes mais son poids peut doubler à la puberté ou pendant la grossesse.

Le terme hypophyse correspond à un ensemble hétérogène de formations qui diffèrent entre elles aussi bien par leur embryologie et leur anatomie que par leur organisation microscopique et leurs fonctions.

C'est pourquoi on peut reconnaître à l'hypophyse humaine deux parties : une partie antérieure et une partie postérieure séparées par une partie intermédiaire, l'ensemble contenu dans un sac dural limitant la loge hypophysaire.

II-1 PARS POSTERIEURE ET TIGE HYPOPHYSAIRE

II-1-1 EMBRYOLOGIE

La pars postérieure ou posthypophyse ou encore neurohypophyse dérive embryologiquement d'une ébauche neuro-ectoblastique, qui apparaît au milieu de la cinquième semaine de la vie intra-utérine.

Elle constitue le prolongement migré vers le bas, de l'hypothalamus. C'est une structure arrondie située sur la ligne médiane et qui bombe vers l'arrière.

II-1-2 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

Le lobe postérieur est arrondi, grisâtre. Il est relié par la tige pituitaire au cerveau dont il est une dépendance.

La tige hypophysaire relie la pars postérieure et l'hypothalamus. Elle contient les vaisseaux portes hypophysaires, elle met en contact directement des prolongements cellulaires issus des noyaux hypothalamiques, avec la circulation générale où ils déversent des neuro-hormones.

La tige hypophysaire possède les mêmes rapports anatomiques que la loge hypophysaire :

- **en avant** : le chiasma optique,
la citerne opto-chiasmatique,
la portion antérieure très réduite du losange opto-pédonculaire.
- **latéralement** : les vaisseaux du polygone de Willis et plus en dehors les bandelettes optiques.
- **en arrière** : la portion postérieure du losange opto pédonculaire.

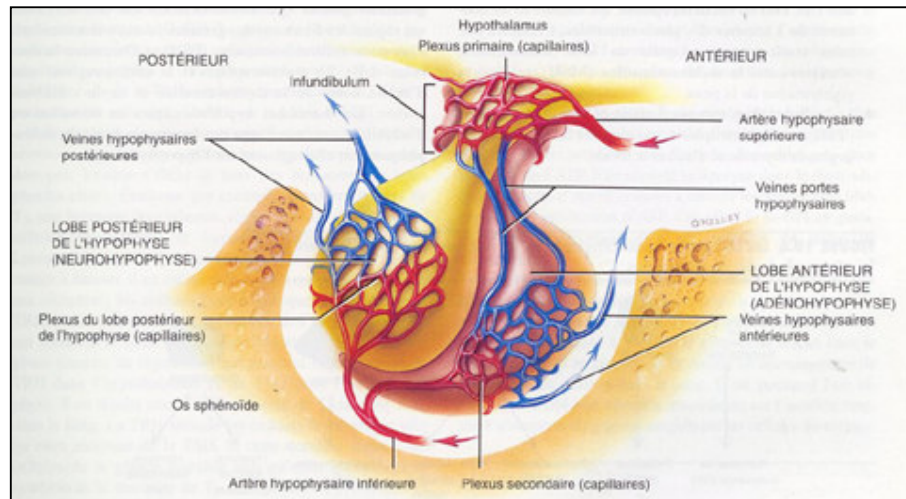
II-1-3 VASCULARISATION

L'hypophyse postérieure a une perfusion sanguine systémique directe à partir des artères hypophysaires inférieures. Celles-ci constituent la seule source artérielle de la posthypophyse. Les **artères hypophysaires inférieures**, au nombre de deux (une droite, une gauche), sont des branches de la carotide interne ; nées dans le sinus caverneux à partir d'un tronc méningo-hypophysaire de 5 à 8 mm de long et qui se trifurque, elles se rejoignent pour constituer un arc hypophysaire inférieur d'où se détachent cinq à dix rameaux destinés au lobe postérieur où ils se capillarisent rapidement. Dans ce tissu, les capillaires tendent vers une organisation en unités lobulaires.

Les artères hypophysaires dans leur ensemble possèdent une paroi musculaire et des dispositifs de bloc (bourelets, sphincters, cellules épithélioïdes) réglant localement le débit circulatoire de ces vaisseaux. Cette régulation est liée à une double innervation végétative des artères hypophysaires : fibres sympathiques provenant du ganglion cervical supérieur et

cheminant dans le plexus caverneux, fibres parasympathiques issues des ganglions sphéno-palatins et empruntant la voie du plexus carotidien.

Schéma n°1 : vascularisation de l'hypophyse et de l'hypothalamus (34)



II-2 PARS ANTERIEURE OU ANTEHYPHYPHYSE

II-2-1 EMBRYOLOGIE

L'adénohypophyse provient d'une ébauche épiblastique de la cavité bucco-nasale. Elle se reconnaît dès la fin de la quatrième semaine de la vie utérine. Cette ébauche apparaît initialement comme un épaississement localisé du toit du stomodeum, en avant de la membrane pharyngienne. L'épaississement s'étend en prenant la forme d'un diverticule aplati transversalement. Ce diverticule constitue **la poche de Rathke**.

II-2-2 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

L'hypophyse antérieure représente les trois quarts environ du poids total de la glande. Elle a la forme d'un croissant et embrasse dans sa concavité le lobe postérieur.

Le lobe antérieur comprend plusieurs portions :

- **un lobe antérieur** proprement dit, dérivé de la paroi antérieure de la poche hypophysaire. Sa couche superficielle ou antérieure se prolonge en haut, sur la partie

antérieure du tuber cinereum c'est à dire de la tige, et forme la pars tuberalis ou lobe tubéral.

On distingue encore dans le lobe antérieur proprement dit une partie médiane et deux parties latérales.

- **la pars intermedia**, formée par la paroi postérieure de la poche hypophysaire. Cette partie de l'hypophyse est appliquée sur la face antérieure du lobe nerveux.

L'hypophyse antérieure est connectée à l'hypothalamus par la tige, mais, contrairement à son homologue postérieur, elle n'entre pas directement en contact avec l'hypothalamus mais par le biais des vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires dans lesquels l'hypothalamus déverse des neuropeptides qui vont secondairement influencer les sécrétions antéhypophysaires.

La glande hypophysaire est en étroite connexion avec d'importantes structures :

- vers le haut, se trouve le chiasma optique ;
- en avant et en dessous de la glande se situe le sinus sphénoïde, qui procure une voie d'abord efficace pour des opérations chirurgicales dirigées sur l'hypophyse par voie rhinoseptale ;
- latéralement, se situent les sinus caverneux dans les parois desquels cheminent les nerfs crâniens III, IV, V et VI.

Entre pars postérieure et antérieure, la pars intermédiaire est la zone de fusion des deux principaux composants de l'hypophyse, ses cellules provenant de la partie la plus postérieure de la pars antérieure.

II-2-3 VASCULARISATION

Elle est essentiellement assurée par le **système porte hypophysaire** (cf schéma n°1).

Il convient d'abord de rappeler qu'on désigne sous le terme de système porte un ensemble vasculaire comprenant deux territoires capillaires de même nature réunis par des vaisseaux de plus gros calibre.

Ce système porte comprend deux plexus capillaires primaires dans l'hypothalamus et un plexus capillaire secondaire au niveau de l'antéhypophyse.

Au niveau des plexus capillaires primaires de l'hypothalamus, l'un est alimenté par les artères hypophysaires supérieures (branches de la carotide interne), l'autre par des branches des artères hypophysaires inférieures et moyennes.

La quasi-totalité du sang qui vascularise l'antéhypophyse passe d'abord dans l'un ou l'autre des plexus capillaires. Le plexus capillaire supérieur comprend des capillaires en boucles appelés « gomitoli » où la circulation sanguine est très ralentie et où les hormones hypothalamiques sont libérées.

Des voies anastomotiques existent entre les territoires des artères hypophysaires supérieures et inférieures qui, rappelons-le, vascularisent la posthypophyse (voir schéma n°1).

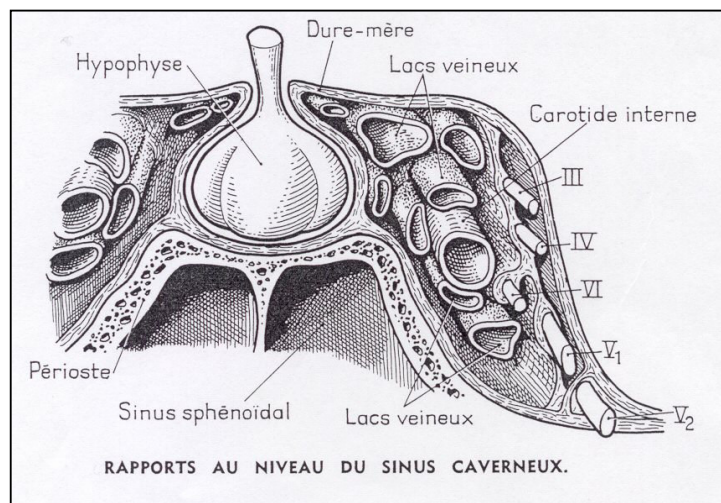
II-3 FOSSE HYPOPHYSAIRE

Elle est constituée d'un sac dural contenant l'hypophyse, lui-même contenu dans un sac veineux partiellement bordé par la selle turcique. Cet espace veineux réalise une cavité ou sinus caverneux.

Les loges caverneuses sont des feuilletts interduraux situés entre les deux feuilletts de la dure-mère : le feuillet périosté qui tapisse le toit du sinus sphénoïdal et le feuillet cérébral. La zone médiane de cette lame durale correspond au diaphragme sellaire, perforé en son centre par le foramen hypophysaire qui laisse passer la tige hypophysaire.

Les sinus caverneux contiennent, outre les éléments veineux, la carotide interne intracaverneuse flanquée latéralement du nerf abducens (VI). Les nerfs trochléaires (IV), oculomoteurs (III), ophtalmiques (V1) et maxillaires (V2) cheminent quant à eux dans un dédoublement de la paroi latérale du sinus caverneux à distance de l'hypophyse.

Schéma n°2 : rapports au niveau du sinus caverneux



II-4 HYPOTHALAMUS

II-4-1 RAPPORTS ET POSITION ANATOMIQUE

L'hypothalamus constitue la paroi de la moitié inférieure du IIIème ventricule. Ses limites sont imprécises et arbitrairement définies :

- en avant : le chiasma optique et la lame terminale,
- en arrière : le pédoncule cérébral,
- en haut : le thalamus,
- latéralement : la capsule interne et les tractus optiques.

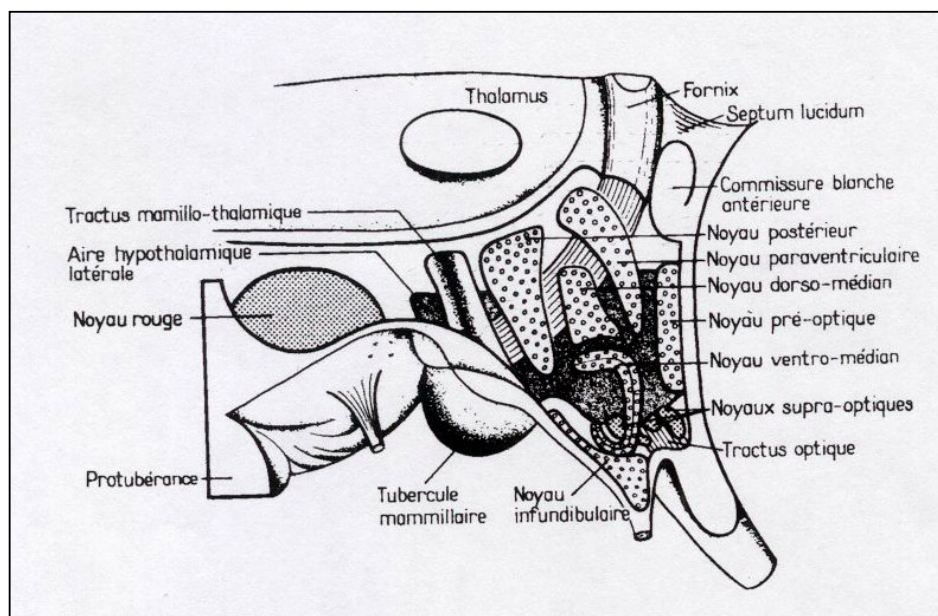
Les neurones hypothalamiques sont regroupés en grande majorité en noyaux.

Schématiquement, on peut le subdiviser en trois zones : périventriculaire, médiane et latérale.

Ces deux premières zones jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la sécrétion des hormones hypophysaires.

Les artères qui vascularisent l'hypothalamus proviennent du polygone de Willis à la base du cerveau.

Schéma n°3 : les principaux noyaux hypothalamiques (4)



II-4-2 CONTROLE HYPOTHALAMIQUE DES SECRETIONS HORMONALES HYPOPHYSAIRES

L'hypothalamus est le niveau d'intégration le plus élevé du système endocrinien.

La sécrétion des hormones anté-hypophysaires est contrôlée par des neuro-hormones synthétisées par les noyaux de l'hypothalamus. Les fibres nerveuses issues de ces neurones se projettent au niveau de l'éminence médiane sur les vaisseaux du système porte hypothalamo-hypophysaire qui transportent les neuro-hormones jusqu'aux cellules anté-hypophysaires.

Ces neuro-hormones sont des peptides ; on distingue le facteur de libération :

1. de l'hormone corticotrope ou CRF
2. de l'hormone somatotrope ou GH-RH
3. des gonadotrophines ou LH-RH
4. de l'hormone thyrotrope ou TRH.

L'activité neuro-endocrine de l'hypothalamus produit aussi des « facteurs d'inhibition » : facteur d'inhibition de la prolactine ou DOPAMINE et de l'hormone somatotrope ou somatostatine.

II-4-3 PEPTIDES NEURO-HYPOPHYSAIRES

Synthétisés dans les neurones magno-cellulaires de l'hypothalamus, ils sont transportés et stockés dans la post-hypophyse. Ils sont aussi en concentrations élevées dans la circulation porte hypophysaire, les voies par lesquelles ils y accèdent étant mal définies (par les vaisseaux portes courts ou par une projection des neurones magno-cellulaires sur la couche externe de l'éminence médiane).

Il s'agit de l'ocytocine et de l'hormone antidiurétique ou HAD, ainsi appelée en raison de son action sur le rein (encore appelée arginine-vasopressine ou AVP).

Nous nous intéresserons plus volontiers à l'HAD et au trouble physiologique résultant de son absence, le **diabète insipide central**.

II-4-3-1 Hormone antidiurétique ou HAD

II-4-3-1-1 Historique

En 1895, Sir Edward Schäfer, Professeur de Physiologie à Londres, et George Oliver, l'inventeur de l'artériomètre, poursuivent leurs travaux expérimentaux brillamment commencés par la découverte de l'action hypertensive de l'adrénaline en 1894.

L'année suivante, ils découvrent l'action hypertensive d'une autre substance, celle d'un extrait hypophysaire.

En 1898, Howell, physiologiste américain, montre que ce principe hypertenseur est localisé dans le lobe postérieur de l'hypophyse, alors qu'un extrait de lobe antérieur n'a pratiquement aucun effet sur la pression artérielle.

Il faudra attendre près de cent ans pour que des travaux ultérieurs, notamment ceux de Reid et Schwartz en 1984, démontrent que la vasopressine n'intervient pas à l'état physiologique et qu'en revanche, dans les situations d'agression, elle participe activement au maintien de la pression artérielle.(14)

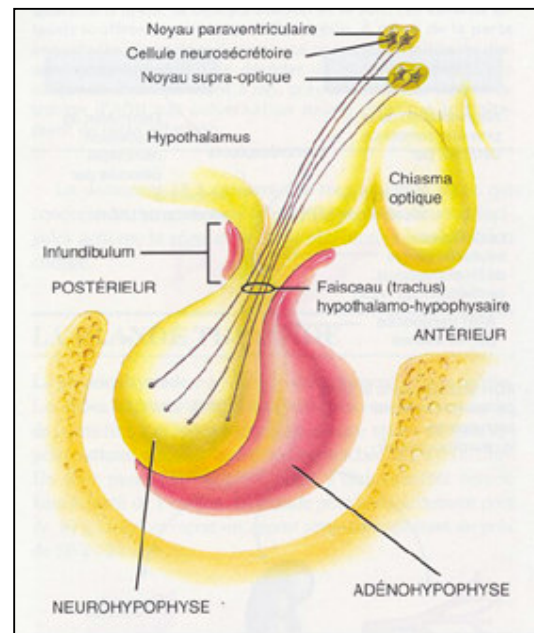
II-4-3-1-2 Synthèse et stockage

L'HAD est une hormone polypeptidique comportant neuf acides aminés. Elle est synthétisée au niveau des neurones magno-cellulaires de l'hypothalamus dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires par des cellules neuro-sécrétrices.

Les axones de ces neurones se réunissent pour former un tractus qui traverse la couche interne de l'éminence médiane et se terminent dans la posthypophyse.

Ce tractus forme le faisceau hypothalamo-hypophysaire, représenté ci-dessous.

Schéma n°4 :le tractus hypothalamo-hypophysaire(34)



Le noyau supra-optique est plus riche en AVP que le noyau paraventriculaire. Les cellules à AVP sont réparties de façon diffuse dans le noyau supra-optique, où elles sont cinq fois plus nombreuses que les cellules à ocytocine.

Dans le noyau paraventriculaire, elles sont regroupées dans sa portion supéro-externe.

L'HAD est synthétisée au niveau des neurones hypothalamiques sous la forme d'une pré-hormone. Cette pré-hormone est composée d'un peptide signal, de l'HAD et d'une séquence correspondant à sa protéine porteuse spécifique, la neurophysine (ou NP II).(10)

Le document ci-dessous résume les étapes successives de la synthèse de l'HAD.

Schema n°5 :(28)

<u>Form</u>	<u>Molecular Weight</u>	<u>Synthetic Step</u>
Pre-prohormone	≈ 21,000	Protein synthesis; magnicellular neuron ribosomes
↓		
Prohormone	≈ 23,000	Glycosylation and membrane packaging; magnicellular neuron Golgi apparatus
↓		
Neurosecretory granule (NSG)	(23,000) _n	Transport down supraopticohypophyseal tract as osmotically inactive granules
↓		
Neurophysin	≈ 10,000	Storage in posterior pituitary; cleavage within NSG
+		
Hormone	≈ 1,100	

Voici la structure moléculaire de l'AVP et de l'ocytocine :

Schema n°6 :Arginine-Vasopressine (28)

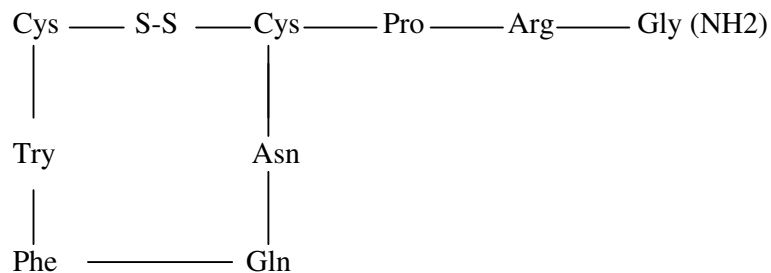
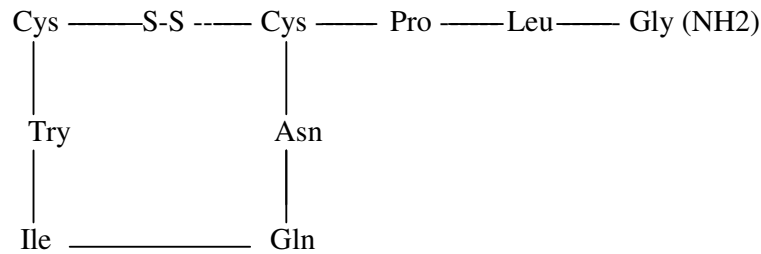


Schéma n°7 : Ocytocine



La maturation s'effectue par un clivage progressif à l'intérieur des neurones lors de la migration axonale jusqu'au niveau de la post-hypophyse où les complexes HAD-NP II sont stockés sous forme de granules de 750 à 3000 Å, entourés d'une membrane.

La post-hypophyse ne constitue donc qu'un lieu de stockage de l'hormone.

L'hypothèse d'une synthèse, non seulement dans le cytoplasme des cellules neurosécrétrices, mais aussi au cours du transport tout le long des axones est encore discutée.

En effet, les granules augmentent de taille pendant leur migration, encore que cet aspect d'accroissement puisse être la conséquence de la fusion des grains.

II-4-3-1-3 Mécanisme de libération

Les hormones neuro-hypophysaires peuvent être libérées rapidement dans la circulation en réponse à un grand nombre de stimuli et la neuro-hypophyse peut être rapidement vidée du produit de neurosécrétion visible.

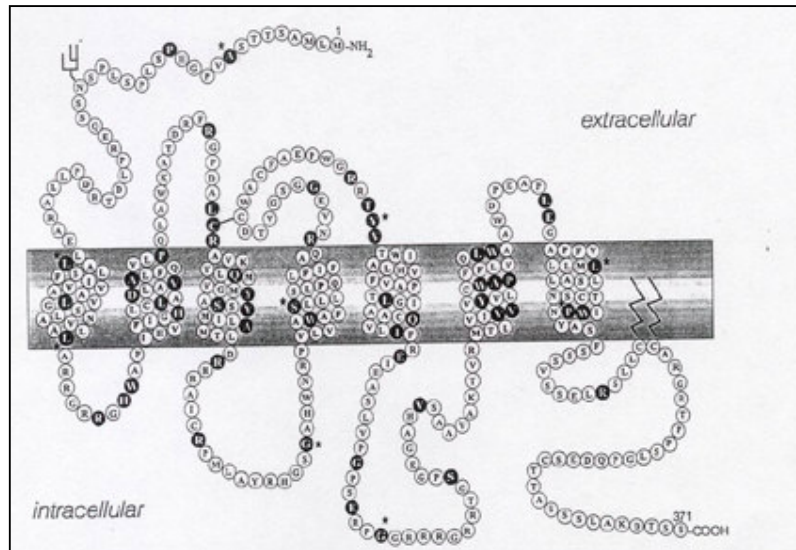
Les influx nerveux originaires de l'hypothalamus et cheminant le long des axones, produisent une dépolarisation des terminaisons neuro-sécrétoires dans la post-hypophyse et une libération d'hormones par un processus lié au mouvement de calcium.

D'autres conditions capables de dépolariser les terminaisons neuro-sécrétoires, comme les concentrations élevées en potassium, déterminent une libération des hormones.

II-4-3-1-4 Récepteurs

Les actions physiologiques de l'HAD s'exercent par le biais de l'activation de deux grands types de récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires situés à la surface des cellules cibles, V1 et V2, tous deux couplés aux protéines G. La liaison de l'HAD à son récepteur rénal V2 déclenche un signal intracellulaire qui rend la cellule tubulaire perméable à l'eau.

Schéma n°8 : représentation schématique du récepteur V2 (28)



II-4-3-1-5 Mode d'action

II-4-3-1-5-1 Sur le tubule rénal

L'activité physiologique principale de l'HAD est de diminuer le volume des urines et d'augmenter leur concentration : elle négative la clairance de l'eau libre.

Les points d'impact de l'ADH sont le tube contourné distal et les deux tiers supérieurs du tube collecteur.

L'hormone agit sur les cellules de la partie distale du néphron pour augmenter leur perméabilité à l'eau mais pas aux particules plus volumineuses comme les ions sodium hydratés.

Les tubes collecteurs sont entourés par le liquide interstitiel extrêmement hypertonique de la substance médullaire rénale. Ainsi, en présence d'ADH, l'eau qui atteint le tube collecteur peut-elle traverser la bordure cellulaire du tube sous l'influence des forces osmotiques pour passer dans l'espace interstitiel hypertonique de la substance médullaire du rein et pour retourner dans la circulation.

De cette façon, l'urine est concentrée et l'eau est conservée. L'eau qui est réabsorbée sert à diluer les liquides extra-cellulaires et tend ainsi à corriger l'hyperosmolarité qui avait déclenché la sécrétion d'ADH.

L'efficacité de l'ADH sur le rein apparaît avec une dose très minime : 0,024 microU/h par voie intraveineuse chez le rat (Kramar et coll.) et trouve son maximum avec une dose de 16 microU/h chez l'homme (Lauson, 1951).

L'efficacité hormonale est diminuée dans certaines circonstances pathologiques (hypokaliémie et hypercalcémie), voire abolie (tubulopathies rares).

II-4-3-1-5-2 Actions extra-rénales

Sur les cellules, l'HAD favorise la pénétration de potassium et augmente l'hydratation cellulaire.

A fortes doses, la vasopressine contracte le muscle lisse de tous les segments de l'arbre artériel, des capillaires et des veinules. Elle provoque donc une élévation de la pression artérielle. En cas de perte importante de sang causée par une hémorragie, de diarrhée, ou de transpiration excessive, la production d'ADH augmente.

A doses physiologiques, elle sensibilise le muscle lisse artériel aux effets de la noradrénaline. La vasopressine exerce des effets insulino-mimétiques à l'égard du métabolisme glucidique : hypoglycémie, baisse du taux sanguins des acides gras libres.

Enfin, on a beaucoup discuté son rôle dans la sécrétion de l'ACTH. Si les extraits post-hypophysaires et même la vasopressine de synthèse font sécréter de l'ACTH, si l'HAD est augmentée dans la plupart des stress, il ne s'agit là que d'effets pharmaco-dynamiques, causés par des analogies structurales entre CRF et vasopressine.

II-4-3-1-6 Régulation de la sécrétion

La régulation de la sécrétion de vasopressine est assurée par un double mécanisme de feedback négatif faisant intervenir soit les variations osmotiques, soit les variations volumiques.

La quantité d'ADH normalement sécrétée varie selon l'état d'hydratation du corps.

Il existe des stimuli et inhibiteurs connus de la libération de l'ADH. Leur impact commun est représenté par les cellules des noyaux supra-optiques, et le taux de libération de l'hormone à tout moment est la somme algébrique de ces facteurs stimulants et inhibiteurs.

L'**hyperosmolarité** des liquides extra-cellulaires augmente le taux d'HAD circulante et il s'agit du stimulus de sécrétion le plus important ; inversement, leur hypo-osmolalité (hyponatrémie) diminue le taux de vasopressine.

Cette régulation est rapide, s'effectuant dans un délai voisin de la minute ; elle possède une extrême sensibilité et une inertie très faible : une modification de la pression osmotique de 1% déclenche une variation d'excrétion hydrique de 1000%.

L'état d'anti-diurèse étant permanent, le fonctionnement des **osmorécepteurs** est tonique. Ils se situent dans **l'hypothalamus antérieur**, vraisemblablement au niveau des noyaux supra-optiques.

En dehors de l'hypertonie des liquides extra-cellulaires, l'autre stimulus physiologique de la sécrétion de vasopressine est une **diminution du volume plasmatique**. Ce sont les **volorécepteurs** situés dans **l'oreillette gauche** qui informent de la volémie.

Le contrôle volumique peut d'ailleurs, dans certaines situations, l'emporter sur le contrôle osmotique.

Enfin, l'autre stimulus important est la **baisse de la tension artérielle**, contrôlée par les **barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse aortique**.

La libération de vasopressine peut être influencée par d'autres facteurs résumés dans le tableau n°3 ci-après.

	OSMOTIQUES	NON OSMOTIQUES
STIMULI	Hyper-osmolarité des liquides extra-cellulaires (perte d'eau, perfusions hyperosmotiques, soit sérum salé ou mannitol hypertoniques).	Hypotension artérielle (ou hypopulsatilité ?) dans les barorécepteurs carotidiens et peut-être aortiques secondaire à une contraction de la volémie ou du volume extra-cellulaire ou une chute du débit cardiaque.
		Baisse de tension au niveau des parois de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires par baisse du volume sanguin intra-thoracique (ex. : pertes sanguines, respiration en pression positive, position debout prolongée).
		Stress, émotion, douleur.
		Augmentation de la température du sang irriguant l'hypothalamus.
		Pharmacologiques : acétylcholine et cholinergiques, morphine, barbituriques, nicotine.
		Stimulation des chémorécepteurs carotidiens par hypoxie.
INHIBITEURS	Hypo-osmolalité des liquides extra-cellulaires (ingestion d'eau).	Hypertension artérielle (ou hyperpulsatilité ?) dans les barorécepteurs carotidiens et peut-être aortiques, secondaire à une augmentation de la volémie ou du volume extra-cellulaire ou à une augmentation du débit cardiaque.
		Augmentation de la tension au niveau des parois de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires par augmentation du volume sanguin intra-thoracique (ex.: hypervolémie, décubitus, respiration en pression négative).
		Baisse de température du sang irriguant l'hypothalamus.
		Pharmacologiques : éthanol, diphénylhydantoïne, adrénaline, atropine, anticholinergiques.

Tableau n°3 (21) : stimuli et inhibiteurs de la sécrétion-libération d'hormone antidiurétique.

II-4-3-1-7 Catabolisme et élimination

La distribution et l'inactivation de la vasopressine dans l'organisme ont fait l'objet de nombreuses études qui ont donné des résultats divers et souvent contradictoires.

On est parvenu à faire indirectement des estimations de la demi-vie de la vasopressine dans le plasma ; cette demi-vie varie selon l'espèce considérée : 1 min chez le rat, 10 à 20 min chez l'homme, et environ 7 min chez le chien.

Selon Ginsburg et Heller, le foie et les reins constituent les sites d'inactivation et d'élimination de l'hormone. La vasopressine serait détruite pour un tiers dans le foie et pour les deux tiers dans le rein.

L'inactivation de la vasopressine est bien mise en évidence par les expériences sur foie de rat isolé et perfusé : la clairance hormonale est en relation directe avec la concentration plasmatique.

L'élimination urinaire (21,9 mU/24h) ne représente qu'une minime partie de la sécrétion quotidienne : le reste est probablement inactif.

On ne sait pas si d'autres tissus que le rein ou le foie sont capables de rendre l'hormone inactive. On a trouvé des niveaux élevés d'ocytocinase et de vasopressinase dans le plasma humain au cours de la grossesse ; mais chez la femme, en dehors de la grossesse et chez l'homme, on n'en a pas trouvé.

II-4-3-2 Ocytocine

II-4-3-2-1 Action sur l'utérus

L'ocytocine a une **action utéro-tonique**. Elle provoque, au niveau de l'utérus, un abaissement du potentiel de repos, suivi d'une série de potentiels d'action.

La proportionnalité de la contraction utérine par rapport à la dose d'ocytocine administrée a été clairement établie.

L'ocytocine est libérée en grandes quantités durant le travail et l'accouchement.

Lorsque les contractions du travail commencent, les récepteurs de tension situés dans le col utérin envoient des influx sensitifs à l'hypothalamus. A la suite de ces influx, la neurohypophyse libère l'ocytocine dans le sang. Celle-ci est alors transportée par voie sanguine jusqu'à l'utérus où elle renforce les contractions des cellules musculaires lisses.

Il s'agit d'un cycle de rétroaction positive, qui s'interrompt lors de la naissance de l'enfant. C'est un exemple de **réflexe neuro-endocrinien**.

II-4-3-2-2 Action sur la lactation

L'ocytocine influence l'éjection de lait par un autre réflexe neuro-endocrinien.

Cette libération réflexe affecte directement la contraction des cellules myoépithéliales de la glande mammaire, objectivée par la mesure de la quantité de lait produite .

Cette éjection commence lentement dans les trente à soixante premières secondes qui suivent le début de l'allaitement.

Le stimulus principal de la sécrétion d'ocytocine par la neurohypophyse est la succion du mamelon. D'autres stimuli existent comme les pleurs du nourrisson ou le toucher des organes génitaux externes.

Le stimulus de succion qui provoque la libération d'ocytocine, inhibe aussi la libération de dopamine par l'hypothalamus. Il en résulte donc une sécrétion accrue de prolactine, ce qui maintient la lactation.

II-4-3-2-3 Action sur le rein

L'ocytocine a les mêmes types d'effet que la vasopressine sur le rein, dépendant de l'état d'hydratation et surtout des doses utilisées.

II-4-3-2-4 Action sur la circulation

L'ocytocine possède une activité vasodilatatrice périphérique marquée.

Elle a des effets complexes sur la tension artérielle : de fortes doses abaissent transitoirement la tension chez l'homme et le singe.

L'ocytocine aurait également des propriétés anti-arythmiques.

II-4-3-2-5 Autres effets

A fortes doses, l'ocytocine est hyperglycémiant.

III- DIABETE INSIPIDE CENTRAL (DIC)

III-1 DEFINITION ET GENERALITES

Le DIC est secondaire à un déficit absolu ou relatif en HAD par atteinte hypothalamo-hypophysaire. Il est à opposer au DI néphrogénique en relation avec une résistance du tube collecteur rénal à l'action de l'HAD.

Un DIC complet ne survient qu'après une destruction de plus de 85% des neurones sécrétants. La destruction des centres hypothalamiques, noyaux supra-optiques et paraventriculaires, ou la section du faisceau supra-optico-hypophysaire au-dessus de l'éminence médiane, s'accompagne d'un DI permanent.

La section du faisceau au-dessous de l'éminence médiane ou la simple ablation du lobe postérieur produisent seulement une polyurie transitoire.

En fait, un DIC transitoire peut accompagner toute lésion de la neurohypophyse, mais seule une atteinte haut située de la tige pituitaire peut engendrer un DI permanent. Sinon, même quand les terminaisons axonales sont lésées, les neurones peuvent régénérer et former une néoposthypophyse ectopique au-dessus de la lésion.

III-2 ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

III-2-1 CLINIQUE

Le DIC est caractérisé par un syndrome polyuro-polydipsique.

Le sujet atteint de DI se plaint toutefois beaucoup plus d'une soif irrésistible que de la polyurie qui l'oblige pourtant à de nombreuses mictions, tant diurnes que nocturnes.

Le mode d'apparition du syndrome polyuro-polydipsique est variable : progressif ou brutal.

III-2-1-1 Polyurie

En théorie, la polyurie est le phénomène primitif et la polydipsie secondaire.

En fait, la précession de l'un ou l'autre symptôme est souvent difficile à établir.

La polyurie peut être arbitrairement définie comme discrète (2,5 à 4 l/24h), modérée (4 à 6 l/24h) ou sévère (supérieure à 6 l/24h).

Elle peut parfois atteindre des chiffres records (15 à 30 l/24h) dépassant même le poids corporel chez le nourrisson ou le jeune enfant.

Les urines sont pâles, ressemblant à de l'eau, ou à peine jaunâtres.

III-2-1-2 Polydipsie

Elle peut être modérée ou devenir très gênante, au point de bouleverser la vie socio-professionnelle du patient.

Rien, en dehors des traitements spécifiques de cette affection, ne parvient à calmer la soif, sauf l'absorption de liquides, de préférence glacés, en quantité égale à l'excrétion urinaire. A ce prix, et pour peu qu'il n'y ait aucun signe clinique en rapport avec une étiologie particulière, comme c'est le cas au cours du DI idiopathique, le syndrome polyuro-polydipsique est bien toléré. Il n'y a aucun signe de déshydratation et le poids reste stable.

III-2-2 EXPLORATIONS PARACLINIQUES

III-2-2-1 Dans les urines

La densité urinaire est toujours basse, inférieure à 1005 et l'osmolalité urinaire inférieure à 200 mOsm /l.

III-2-2-2 Dans le sang

L'osmolarité efficace du plasma est en moyenne statistiquement plus élevée que chez les sujets normaux, mais elle peut être également normale.

III-2-3 EXCRETION DE L'EAU LIBRE

La clairance de l'eau libre est nettement positive, essentiellement du fait de la baisse de l'osmolalité urinaire.

Rappelons le calcul de la clairance de l'eau libre :

$$CF_{H_2O} = V (1 - U/P)$$

CF H₂O : clairance de l'eau libre

V : volume urinaire

U : osmolalité urinaire

P : osmolalité plasmatique

III-2-4 TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE

Il permet le diagnostic de 90% des polyuries hypotoniques en étudiant les capacités maximales de concentration du rein.

III-2-4-1 Eléments de surveillance

L'épreuve peut être dangereuse par déshydratation et collapsus, d'où la nécessité :

- de surveiller chaque heure le pouls, la tension artérielle, la diurèse, le poids ;
- de mettre fin au test si ces constantes s'altèrent, le test pouvant être interrompu à tout moment en fonction de l'état clinique ou si la perte de poids dépasse 5%.

III-2-4-2 Modalités de l'épreuve

L'arrêt des boissons s'effectue à 0 heure en cas de polyurie modérée (inférieure à deux mictions par nuit) et à 8 heures en cas de polyurie abondante (supérieure à deux mictions par nuit).

Avant le démarrage de l'épreuve, on dose :

- l'osmolalité plasmatique
- les protides sanguins
- la natrémie
- éventuellement l'ADH.

Par ailleurs, toutes les heures seront mesurés :

- le poids,
- le pouls,
- la tension artérielle,
- le volume et l'osmolarité urinaire,
- l'osmolalité et le ionogramme sanguins.

A la fin de l'épreuve, on injecte, après dosage de l'ADH plasmatique, par voie intramusculaire 4µg de dDAVP (ou Desmopressine ou MINIRIN), 2µg seulement si le poids est inférieur à 50kg afin de tester la sensibilité du tubule rénal à l'ADH.

Chacune des deux heures suivantes, on procède aux mêmes mesures précédemment citées.

III-2-4-3 Interprétation des résultats

Dans le cas d'un DIC, lors de la restriction liquidienne, le patient est incapable de concentrer ses urines afin de maintenir une osmolarité plasmatique normale : son

osmolalité urinaire reste basse (inférieure à 300mOsm/l) tandis que l'osmolalité plasmatique s'élève (supérieure à 295mOsm/l).

L'interprétation des résultats est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Tableau n°4 : critères d'interprétation de l'épreuve de restriction hydrique :(39)

	Diabète insipide central	Diabète insipide néphrogénique	Polydipsie primaire
Poids	chute	chute	stable
Diurèse	stationnaire	stationnaire	diminuée
Osmolalité urinaire	stationnaire basse < 300 mOsm/l	stationnaire basse < 300 mOsm/l	élévation progressive >750 mOsm/l
Osmolalité plasmatique	élevée > 295 mOsm/l	élevée >295 mOsm/l	stationnaire
Test thérapeutique à l'AVP	positif	négatif	positif

Toutefois, l'interprétation peut être difficile dans les DI partiels et les polydipsies primaires anciennes avec mise au repos de la sécrétion d'ADH.

Dans ces cas douteux, on a parfois recours à deux autres tests :

- **le test de perfusion salée hypertonique** dont le principe consiste à perfuser 0,06ml/kg/min de sérum salé à 5% pendant 2h.

On dose toutes les 30 minutes l'osmolalité plasmatique et l'ADH.

Chez les sujets normaux et les polydipsies primaires, l'ADH augmente .

Dans les DI partiels, l'augmentation de l'ADH est moindre que chez les témoins.

- **le test thérapeutique à la dDAVP** qui consiste en l'administration de 10 à 20µg/jour de MINIRIN pendant deux semaines, avec libre accès aux boissons.

Ce test est à réaliser sous étroite surveillance clinique.

Lors d'un DIC, le syndrome polyuro-polydipsique se corrige.

Lors d'un DI néphrogénique, le syndrome polyuro- polydipsique est inchangé.

Dans le cas d'une polydipsie primaire, apparaît une hyponatrémie en raison de la persistance de la potomanie, conséquence d'une véritable intoxication par l'eau.

III-3 ETIOLOGIES DES DIC

Le début est souvent brutal ou rapidement progressif et la cause est assez facilement retrouvée.

III-3-1 DI POST-TRAUMATIQUE

Il s'agit de la cause la plus fréquemment retrouvée puisqu'elle représenterait environ un tiers des étiologies incriminées.

Ce DI survient chez les victimes d'un traumatisme crânien sévère, surtout quand il existe une fracture de la base du crâne et de la face avec des lésions des nerfs crâniens et un déficit anté-hypophysaire.

Le caractère transitoire ou définitif dépend du niveau de l'atteinte de la tige : plus elle est distale, c'est à dire proche de la post-hypophyse, plus la chance de récupération secondaire (parfois tardive) est élevée.

III-3-2 DI POST-CHIRURGICAL

Dans la chirurgie surtout hypothalamique par voie haute, on peut observer un DI avec une évolution caractéristique en trois phases : un DI les premiers jours par sidération des neurones suivi d'une rémission, avec parfois même une sécrétion inappropriée d'HAD au septième jour (par libération de l'HAD stockée par les neurones en dégénérescence) et enfin un DI souvent définitif.

III-3-3 GRANULOMATOSES

Il peut s'agir de l'**histiocytose X** ou de la **sarcoïdose** (dans sa forme neurologique).

III-3-4 INFECTIONS

Tuberculose (séquelle de méningite tuberculeuse), toxoplasmose, syphilis ou infections à VIH se compliquent rarement de DI.

III-3-5 HYPOPHYSITE LYMPHOCYTAIRE

Un DI est retrouvé dans 5 à 15% des cas. Les hypophysites touchent le plus souvent la femme dans la période du péri-partum.

Le syndrome de Sheehan et les autres cas d'apoplexie hypophysaire sur adénomes préexistants ou non, surviennent à une fréquence similaire de 5%.

III-3-6 DI IDIOPATHIQUE

C'est un diagnostic d'exclusion, qui nécessite d'avoir recherché toutes les autres causes notamment par IRM itératives.

III-3-7 GROSSESSE

Un DI peut apparaître ou être aggravé par inactivation plasmatique de l'HAD en fin de grossesse.

En effet, dès le deuxième trimestre, la sécrétion de vasopressinase placentaire augmente la clairance métabolique de l'AVP (sécrétion multipliée par 1000 entre la 4^{ème} et la 38^{ème} semaine).

III-3-8 DI D'ORIGINE TUMORALE

Ils sont essentiellement représentés par les **crâniopharyngiomes** en raison de la fréquence de leur développement supra-sellaire. Ils sont souvent en cause chez l'enfant puisqu'il s'agit de la tumeur hypophysaire la plus fréquente à cet âge. C'est une tumeur bénigne qui se développe aux dépens des résidus embryonnaires de la poche de Rathke. Son siège peut être intra ou supra-sellaire avec des prolongements antérieurs et postérieurs.

Les **métastases hypothalamiques** ou **de la tige pituitaire** peuvent également provoquer un DI. Le paragraphe suivant est une revue de la littérature sur les métastases hypophysaires.

Méningiomes, germinomes et gliomes du chiasma sont plus rares.

III-3-8-1 Revue de la littérature sur les métastases hypophysaires : généralités

Le diagnostic de métastases hypophysaires n'est pas fréquent : la plupart des études s'accordent pour situer la fréquence de celles-ci entre 1 et 4% des néoformations de la région sellaire.(9)

Il persiste toutefois une discordance entre le nombre de cas publiés et la réelle incidence de ces lésions secondaires, comme le laissent penser les résultats d'examens autopsiques.

Nous avons relevé 306 cas publiés. Ces cas ont été rapportés dans trois séries principales :

- 88 cas autopsiques dans la série Tears et Silverman en 1975,
- 40 cas dans la série Mac Cormick et Coll. en 1989,
- 178 cas dans la série Max et Coll. en 1981.

Seuls 77 cas étaient par ailleurs détaillés.

Sur ces 77 cas, l'âge moyen est de 51 ans chez la femme, 61 ans chez l'homme avec des extrêmes allant de 26 ans à 93 ans.

La répartition selon le sexe est de 58,4% de femmes et de 41,5% d'hommes.

L'atteinte hypophysaire a révélé un cancer méconnu dans 41,7% des cas.(24)

Dans 58,3% des cas, elle est survenue chez des patients ayant une affection maligne connue et traitée avec un délai d'apparition pouvant atteindre plusieurs années.(24)

Presque tous les cancers peuvent métastaser à la région hypothalamo-hypophysaire. Par ordre de croissance, les cancers primitifs les plus souvent impliqués dans ce type de métastases sont, tous sexes confondus : (24)

- les cancers du sein (53%),
- des bronches à petites cellules (19%),
- du côlon (7,3%),
- de la prostate (6,3%),
- du rein
- du pancréas,
- enfin les hémopathies malignes.

Si l'on détaille les néoplasies primitives retrouvées dans chaque sexe, on retrouve **chez l'homme un cancer du poumon dans 71,8%, et chez la femme un cancer du sein dans 62,2%.**

Les raisons d'une incidence telle de cancers du sein sont mal connues : l'hypothèse qu'un milieu riche en hormones, plus particulièrement en prolactine, favorisant la prolifération cellulaire hypophysaire, a été émise.

Il existe une corrélation entre les métastases hypophysaires et l'existence d'autres foyers de dissémination, notamment osseux et cérébraux.

Delarue et coll. rapportent, d'après une étude autopsique de 280 sujets porteurs de néoplasmes divers, une plus grande fréquence d'atteinte surrénalienne quand il existe de façon concomitante des métastases hypophysaires, suggérant ainsi un facteur de réceptivité partielle, sans doute polyendocrinien.(9)

III-3-8-2 Clinique et circonstances de découverte

Les métastases hypophysaires ne sont symptomatiques que dans 2.5 à 7% des cas. Cette discordance anatomo-clinique s'explique par la présence d'une dissémination purement microscopique chez près de trois patients sur quatre, alors que la survenue d'un déficit hormonal cliniquement décelable nécessite une destruction étendue de l'hypophyse.

Lorsque les métastases hypophysaires sont symptomatiques, la plupart des auteurs s'accordent à souligner la fréquence du **diabète insipide**. Max et coll. ont relevé l'existence d'un diabète insipide dans 82% des cas de métastases hypophysaires symptomatiques.

Parmi les autres symptômes les plus courants, on trouve :

1. **un syndrome tumoral** avec :
 - troubles visuels : baisse d'acuité visuelle, paralysie oculomotrice, anomalies du champ visuel,
 - céphalées.
2. **un syndrome humoral** avec, outre le DI, un hypopituitarisme antérieur marqué principalement par une insuffisance gonadotrope (diminution de libido et impuissance) et souvent une hyperprolactinémie de déconnexion.

Le déficit des autres fonctions hypophysaires est plus tardif et exceptionnel.

L'hyperprolactinémie, retrouvée dans environ 12,5% des cas, est secondaire à une déconnexion hypothalamo-hypophysaire par compression de la tige pituitaire et levée de l'inhibition permanente de la dopamine hypothalamique sur les cellules lactotropes.(24)
Les fonctions de l'antéhypophyse sont le plus souvent déficientes lorsqu'existent des métastases hypophysaires.

De façon anecdotique, il a été rapporté des cas d'hyperfonctionnement, certaines métastases hypophysaires se révélant par un syndrome de Cushing ou par une acromégalie : il s'agissait alors d'adénomes hypophysaires corticotropes, somatotropes ou de prolactinomes dans lesquels s'étaient localisées des métastases, et non de syndromes paranéoplasiques.
Le même phénomène a été décrit sur des adénomes gonadotropes sans signe clinique d'hypersecretion ou sur des adénomes non fonctionnels.(24)

Dans un cas rapporté, l'acromégalie était dûe à la métastase hypophysaire d'un carcinome endocrine du pancréas avec production paranéoplasique de GH-RH (Growth hormone – Releasing hormone), polypeptide hypothalamique stimulant les cellules somatotropes, situation hautement exceptionnelle.

Le diabète insipide, nous l'avons vu, est la révélation clinique la plus répandue et cela est expliqué par une atteinte préférentielle de la neurohypophyse.

Il existe en effet une différence de vascularisation entre les deux parties de la glande hypophysaire : la posthypophyse possède une vascularisation artérielle systémique directe, favorisant la **dissémination hématogène** des cellules cancéreuses alors que l'antéhypophyse est, elle, alimentée par le système porte hypothalamo-hypophysaire.

L'atteinte néoplasique secondaire de la posthypophyse peut se faire aussi par le biais d'autres atteintes osseuse et/ou dure-mérienne.(11)

L'atteinte hypophysaire antérieure se rencontre moins fréquemment et succède le plus souvent à l'envahissement de la posthypophyse.

La fréquence d'atteinte de l'hypophyse antérieure varie de 13 à 60%. Selon Kohshiyama et coll., l'existence d'un hypopituitarisme complet, nécessitant par conséquent une destruction quasi-totale de l'hypophyse, serait plus fréquente en cas de cancer du rein du fait de la lenteur de son évolution, laissant le temps aux lésions secondaires de s'exprimer cliniquement.(9)

Sur le plan clinique, l'hypopituitarisme antérieur est donc associé au diabète insipide sauf si celui-ci est masqué par l'insuffisance corticotrope.

Le diabète insipide peut, en effet, être masqué par un déficit corticotrope associé : la carence en cortisol empêche la polyurie par le biais d'une baisse de la filtration glomérulaire et d'une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube contourné distal et du tube collecteur.

Bien souvent, le DI se révèle lors de l'institution de la corticothérapie substitutive.

Nous avons d'ailleurs relevé plusieurs cas de ce type dans la littérature : rappelons l'histoire de cette patiente de 62 ans hospitalisée pour cancer bronchique à petites cellules, chez laquelle bilan hydro-électrolytique et examen clinique initiaux étaient normaux. A la suite d'une corticothérapie à visée antiémétique (Méthyl Prednisolone à la dose de 200 mg/j) associée à une polychimiothérapie, est apparu un syndrome polyuropolydipsique avec polyurie de 16 l/24h et hypernatrémie témoignant d'une déshydratation intra-cellulaire.(7)

Une corticothérapie peut donc révéler un diabète insipide, le déficit en ADH étant jusque là masqué par un déficit corticotrope associé.

La fréquence d'un tel déficit mixte justifie l'association systématique d'hydrocortisone à l'opothérapie substitutive posthypophysaire.

III-3-8-3 Imagerie diagnostique

La **tomodensitométrie** (TDM) et surtout l'**imagerie par résonance magnétique** (IRM) ont fait progresser de façon certaine l'imagerie hypothalamo-hypophysaire.

L'IRM semble être, pour tous les auteurs, la meilleure méthode d'évaluation de cette région étant donnés la facilité d'obtention du plan sagittal et l'excellent contraste spontané entre l'anté et la posthypophyse.

III-3-8-3-1 IRM normale

Rappelons l'aspect normal de la région hypothalamo-hypophysaire à l'IRM.

Il existe un contraste spontané habituel (fréquence supérieure à 90%) entre l'antéhypophyse en isosignal par rapport au tronc cérébral et la posthypophyse en hypersignal postérieur franc. Cet hypersignal est lié à la présence de phospholipides dans les granules de sécrétion (stockage) de la posthypophyse.

L'injection de Gadolinium rehausse la glande de façon homogène.

La tige pituitaire est fine, son épaisseur ne dépasse pas 2 à 3 mm.

III-3-8-3-2 IRM en cas de métastases hypophysaires

Il est difficile d'évoquer le diagnostic de métastases hypophysaires sur les seules données tomodensitométriques ou remnographiques. En effet, aucun caractère morphologique spécifique n'a pu être déterminé, quel que soit le stade du développement tumoral.

L'un des premiers signes constatés, avant même qu'il n'existe de tumeur décelable sur l'imagerie, est la **disparition de l'hypersignal physiologique de la posthypophyse en IRM.**(5)

Cet aspect est évocateur d'une lésion neurohypophysaire mais ne préjuge en aucun cas de la nature du processus en cause : néoplasique, infectieux ou granulomateux.

Chaudhuri et coll., dans leur série de métastases hypophysaires du cancer du sein, décrivent également un **renflement ou un épaissement de la tige pituitaire** (supérieur à 4 mm à

l'IRM), qui, associé à la perte de l'hypersignal de la posthypophyse, leur semble assez évocateur de l'origine néoplasique.

Les auteurs rapportent même une régression significative de ce renflement pituitaire à la faveur d'un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie. Nous reviendrons ultérieurement sur l'efficacité du traitement dans ce type de lésions.

A un stade plus avancé, certaines particularités de la tumeur peuvent attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic. La morphologie de la masse elle-même, avec son **caractère bilobé** en « bouchon de champagne » ou en « haltère », bien que non spécifique de métastases, fait penser à un processus d'extension très rapide.(9)

Deux autres signes évocateurs sont **l'orientation de l'extension supra-sellaire vers le haut et l'arrière**, ainsi que **l'abaissement du troisième ventricule**.

Toutefois, les images tomographiques et remographiques peuvent revêtir un aspect polymorphe et variable dans le temps.

Par ailleurs, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que l'aspect des lésions hypophysaires ne varie pas suivant le type de cancer primitif mis en cause.

III-3-8-4 Histopathologie

Sur le plan histopathologique, le plus souvent, l'hypophyse est macroscopiquement normale et c'est l'examen microscopique qui permet le diagnostic en révélant la présence de quelques amas ou boyaux cellulaires néoplasiques issus d'une formation tumorale.

Tears et coll. constatent la présence de multiples infarctus au niveau de l'hypophyse antérieure dans la majorité des cas étudiés.

L'hypothèse avancée est celle d'une altération, voire d'une interruption par endroits, de la vascularisation de l'antéhypophyse causée par le vol tumoral posthypophysaire.

A noter qu'aucun cas d'insuffisance antéhypophysaire n'a été imputé à cette seule anomalie.

III-3-8-5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de ces syndromes tumoraux hypophysaires est difficile.

Un syndrome tumoral révélé par un diabète insipide devra faire évoquer :

- un **méningiome** du diaphragme sellaire,
- un **pinéalome**,
- un **gliome du nerf optique**,
- un **astrocytome de la tige pituitaire**
- ou encore une **granulomatose**.

Le granulome éosinophile, les lésions **d'histiocytose X** ou de **sarcoïdose** ont les mêmes caractéristiques en imagerie par résonance magnétique que les méningiomes de la région para-sellaire : ils offrent une image iso (ou hypo) intense en T1, iso ou plutôt hyperintense en T2 avec réhaussement intense et homogène après injection de Gadolinium.

Choristomes et **pituicytomes**, prenant tous deux naissance dans la neurohypophyse, sont extrêmement rares et difficiles à évoquer sur la seule imagerie.

L'hypophysite auto-immune s'accompagne habituellement d'une augmentation du volume de l'hypophyse, en tente, légèrement triangulaire.

Le **crâniopharyngiome**, dans sa forme typique associant composante kystique et composante charnue, est de diagnostic relativement aisé en tomодensitométrie par la présence de calcifications tumorales.

Bien évidemment, le diagnostic différentiel sera également discuté avec les **adénomes hypophysaires** qui représentent les tumeurs les plus fréquentes de la région.

La distinction entre métastase pituitaire et adénome, lorsqu'elle est basée sur les moyens radiologiques seuls (TDM et IRM), est généralement impossible.

Toutefois, le diabète insipide est exceptionnel (moins de 2%) dans le cas d'adénomes.

Outre le diabète insipide, plusieurs autres arguments permettent de différencier adénome et métastase hypophysaire. Certains signes sont péjoratifs :

- le début et la progression rapide des symptômes,
- l'âge : l'adénome survient le plus souvent avant 40 ans, le cancer après,
- l'aspect radiologique : épaissement de la tige pituitaire, aspect en bouchon de champagne de la masse et perte de l'hypersignal de la posthypophyse étant les aspects les plus suspects,
- et évidemment un contexte de néoplasie.

III-3-8-6 Pronostic

Le pronostic est très réservé en raison du contexte d'évolutivité générale de la maladie néoplasique. La découverte d'une métastase hypophysaire est, en effet, un élément de très mauvais pronostic, non pas à cause de la localisation elle-même, mais parce que sa présence témoigne presque toujours d'un cancer très largement disséminé.

III-3-8-7 Traitement

Le traitement chirurgical des métastases hypophysaires est possible chez un patient en bon état général. La chirurgie transsphénoïdale, si toutefois la lésion est accessible, est la voie d'abord préférentielle, d'une part parce qu'elle est mieux tolérée par le patient et d'autre part parce qu'elle évite une dissémination néoplasique, à la différence de la voie transfrontale. Il est à noter toutefois que les lésions hypophysaires métastatiques sont le plus souvent diffuses, invasives et très vascularisées, rendant la résection chirurgicale difficile, incomplète et surtout inutile.

La chirurgie semblerait surtout indiquée pour des lésions pituitaires symptomatiques, en particulier quand il existe des douleurs ou un déficit visuels majeurs (chirurgie de décompression), ou pour des masses hypophysaires dont le diagnostic est incertain.

En fait, s'il existe des métastases systémiques, cas le plus fréquent par ailleurs, le meilleur choix semble être la radiothérapie cérébrale localisée ou la chimiothérapie.(20)

Dans la plupart des cas rapportés, une radiothérapie cérébrale centrée sur la région hypophysaire, associée à une corticothérapie à visée anti-oedémateuse, ont permis d'obtenir une nette régression des symptômes, visuels en particulier.

Kimmel et coll. décrivent d'ailleurs un cas de régression du DI après institution de séances de radiothérapie.

En fait, il semble ne pas exister de différence significative en terme de survie entre les patients traités par chirurgie et ceux ayant bénéficié d'un traitement non chirurgical. Néanmoins, devant le faible nombre de cas publiés, il est difficile d'estimer objectivement l'efficacité des traitements utilisés.

III-4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel du DIC est représenté par toutes les autres causes de syndrome polyuro-polydipsique.

III-4-1 POLYDIPSIE PRIMAIRE

Elle peut être **organique**, secondaire à une atteinte des centres de la soif hypothalamiques et dans ce cas, des troubles de la perception de la faim peuvent se rencontrer. L'association polydipsie primaire organique-DIC est possible (tumeurs, maladies de système de la région hypothalamo-hypophysaire).

La polydipsie organique est toutefois rare et le plus souvent, elle est fonctionnelle : c'est la **potomanie**.

Celle-ci est facile à évoquer lorsqu'il existe un contexte étiologique particulier : personnalité névrotique du sujet, installation progressive des troubles, souvent à l'occasion d'un traumatisme psycho-affectif ou, lorsqu'il existe, sur le plan professionnel, une exposition à une source de chaleur (repasseuse, boulanger).

L'intermittence de la symptomatologie est un bon argument d'orientation : en particulier la nuit, les signes semblent s'amender, ce qui est différent du DI vrai.

Reconnaître une potomanie est donc habituellement facile, mais il est parfois des cas difficiles. Notamment après un traumatisme crânien ou une chirurgie hypophysaire, lorsqu'il y a eu initialement un DI vrai mais transitoire, l'angoisse générée par la soif impérieuse entraîne une potomanie surajoutée.

Un autre cas est celui des potomanies anciennes, qui aboutissent à une inhibition fonctionnelle de la sécrétion d'HAD. Il conviendra dans ce cas de déconditionner le patient.

III-4-2 DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE

On le reconnaît lorsqu'il y a un DI reconnu par l'épreuve de restriction hydrique, sans que l'administration d'HAD entraîne une amélioration de la situation.

Ce DI résulte d'une insensibilité des récepteurs rénaux à l'action de l'HAD.

Les étiologies sont pour la plupart des néphropathies primitives (**tubulopathies congénitales** en particulier) ou des néphropathies secondaires.

Ces néphropathies secondaires sont plus rarement liées à des atteintes s'intégrant dans le cadre d'une **amylose** ou d'une **maladie de Kahler**, plus souvent retrouvées dans des néphropathies interstitielles chroniques, en particulier dans les **polykystoses rénales**.

Elles peuvent être également **médicamenteuses** (lithium).

En fait, on les retrouve essentiellement lorsqu'il y a des troubles hydro-électrolytiques associés :

- une hypokaliémie** : d'origine digestive lorsqu'il y a abus de laxatifs, hypertension artérielle liée à un hyperaldostéronisme primaire, prise de diurétiques,
- une hypercalcémie** : hyperparathyroïdie primitive, sarcoïdose, intoxication par la vitamine D.

Les principales causes de syndromes polyuro-polydipsiques sont résumées dans le tableau n°5 p47.

III-4-3 AUTRES CAUSES

III-4-3-1 Polyurie osmotique

Il s'agit essentiellement du diabète sucré et de toutes les causes d'hypercalcémie.

Une polyurie osmotique peut également être provoquée par une levée d'obstacle sur les voies urinaires.

III-4-3-2 Polyurie hypotonique

Elle est provoquée par l'apport de solutés hypotoniques. C'est une réaction physiologique normale car adaptée à l'hypotonie plasmatique.

III-4-3-3 Polyurie provoquées par des endocrinopathies

Une hyperthyroïdie et un syndrome de Cushing peuvent provoquer une polyurie.

Tableau n°5 : étiologies des syndromes polyuro-polydipsiques (39)

POLYDIPSIES PRIMAIRES		
Etats psychiatriques		Rôle des médicaments Polydipsies indépendantes de tout traitement
Sarcoïdose Idiopathique		
POLYDIPSIES PRIMAIRES HYPOTHALAMIQUES		
Tumeurs hypothalamiques	Crâniopharyngiomes	Polyurie associée à des signes d'hypopituitarisme Troubles visuels Calcifications supra ou intrasellaires Tomodensitométrie : tumeur
	Métastases hypothalamiques ou de la tige pituitaire	Cancers digestifs, mammaires ou bronchiques
	Méningiomes Gliomes du chiasma Germinomes	
Granulomatoses	Sarcoïdose Histiocytose Tuberculose Syphilis	
Hypophysite auto-immune Grossesse Traumatismes crâniens Idiopathique		
POLYURIES PRIMAIRES NEPHROGENIQUES		
Insuffisance rénale chronique Traitement par Lithium Diabète insipide néphrogénique		De l'enfant ; récessif, lié au sexe

IV-HYPERVASOPRESSINISME

L'ADH peut augmenter dans de nombreuses situations physiopathologiques de façon inappropriée à un stimulus osmotique (syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ou SIADH) et/ou en réponse à un stimulus non osmotique, souvent hémodynamique (hypovolémies absolues ou efficaces).

IV-1 SYNDROME DE SECRETION INAPPROPRIEE D'ADH OU SIADH (HYPONATREMIES EUVOLEMIQUES)

IV-1-1 HISTORIQUE

La forme d'hypervasopressinisme la plus classique est le SIADH décrit par Schwartz et Bartter en 1957 chez deux patients atteints d'un cancer pulmonaire avec hyponatrémie, défaut de concentration des urines et perte sodée.

Les auteurs attribuent le tableau décrit à une sécrétion inappropriée d'ADH, hypothèse qui sera confirmée ultérieurement.

IV-1-2 PHYSIOPATHOLOGIE

IV-1-2-1 Rétention hydrique

Elle est chronique, constante et intracellulaire pure mais limitée à 3 ou 4 litres d'eau comme s'il y avait un phénomène d'échappement hydrique.

IV-1-2-2 Fuite sodée

Deux facteurs en sont responsables :

- 1- l'expansion des compartiments liquidiens provoque une augmentation de la filtration glomérulaire et une diminution de la réabsorption sodée par le tube contourné proximal.
- 2- L'augmentation du taux du facteur atrial natriurétique entraîne directement une augmentation de la natriurèse par inhibition de la réabsorption sodée.

Il faut noter que la fuite sodée provoque une perte urinaire d'acide urique dont l'excrétion est directement liée à la natriurèse : l'uricémie est donc abaissée au cours du SIADH.

IV-1-2-3 Etat d'équilibre

Il est dû à un échappement à l'action de l'ADH touchant à la fois l'expansion des volumes liquidiens et le pool sodé. Ainsi, la natrémie se stabilise entre 110 et 120 mmol/l.

En revanche, une surcharge hydrique sera éliminée avec retard car le rein ne peut diluer les urines : la clairance de l'eau libre reste négative.

IV-1-3 CLINIQUE

Le SIADH ne se révèle que rarement par des manifestations cliniques et reste longtemps asymptomatique. Le plus souvent, il est découvert à l'occasion d'examens biologiques systématiques, notamment par la mise en évidence d'une hyponatrémie profonde.

Le tableau ne s'exprime cliniquement que pour des natrémies inférieures à 120 mmol/l en moyenne.

Les signes cliniques sont liés à ceux d'une intoxication par l'eau.

IV-1-3-1 Signes généraux

Il existe une asthénie souvent marquée, à la fois d'effort et de repos.

Le poids est modérément augmenté : 3 à 4 kgs maximum.

La température est normale.

La tension artérielle est à la limite supérieure de la normale.

IV-1-3-2 Signes cutanéomuqueux

Les muqueuses sont humides et l'humidité du sillon gingivo-lingual persiste même en cas de polypnée.

Il n'y a pas d'œdème dans le SIADH.

IV-1-3-3 Signes digestifs

Il existe une anorexie profonde avec dégoût de l'eau et des aliments.

Des nausées, voire des vomissements, peuvent s'observer et restent parfois les seuls symptômes.

IV-1-3-4 Signes neurologiques

Les modifications de l'humeur sont au premier plan : les malades sont irritables et hostiles, peu coopérants. La somnolence est importante.

Une confusion avec désorientation temporo-spatiale et une obnubilation sont possibles.

Si l'hyponatrémie est suffisamment grave, on peut observer des crampes musculaires, des myoclonies, une diminution ou une disparition des réflexes ostéo-tendineux, un signe de

Babinski, des crises convulsives, un syndrome bulbaire ou pseudo-bulbaire et au stade terminal un coma de profondeur variable.

IV-1-4 BIOLOGIE

IV-1-4-1 Sanguine

L'hyponatrémie est constante. Plus ou moins profonde, elle se situe aux environs de 120 mmol/l mais des chiffres de 100 à 110 mmol/l sont possibles.

L'hypochlorémie est parallèle à l'hyponatrémie.

L'osmolalité plasmatique est très basse, inférieure à 275 mmol/l.

La protidémie et l'hématocrite sont abaissées, en rapport avec l'hémodilution due à la rétention hydrique.

L'uricémie, la créatininémie et l'uricémie sont basses.

Le taux d'ADH est évidemment élevé, inadapté à la natrémie ; son dosage n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic. De plus, l'absence d'un taux élevé d'ADH n'élimine pas le diagnostic de SIADH.

IV-1-4-2 Urinaire

La natriurèse est élevée, toujours supérieure à 20 mmol/l, traduisant un bilan sodé négatif.

L'osmolalité urinaire est élevée, hypertonique par rapport au plasma : le rapport U/P osm est supérieur à 1.

IV-1-4-3 Clairance de l'eau libre

Elle est constamment négative.

IV-1-5 EPREUVES DYNAMIQUES

IV-1-5-1 Epreuve de surcharge en eau

Une surcharge hydrique chez un sujet sain entraîne par freinage de la sécrétion d'ADH une élimination rapide de la quantité d'eau apportée.

En cas de SIADH, l'absence de freinage ne permet pas d'éliminer la surcharge hydrique : l'hyponatrémie s'aggrave, les urines restent concentrées et la clairance de l'eau libre ne peut se positiver.

IV-1-5-2 Epreuve de surcharge en sel

La perfusion de fortes quantités de sel n'entraîne qu'une élévation modérée et transitoire de la natrémie puisque la quasi-totalité du sodium administré est retrouvé dans les urines.

IV-1-5-3 Epreuve de restriction hydrique

Epreuve à la fois diagnostique et thérapeutique, elle entraîne une amélioration clinique et biologique.

IV-1-5-4 Epreuve de restriction sodée

Elle permet de démasquer les formes frustes en entraînant une hypotonie relative. Malgré le régime désodé, la natriurèse élevée se maintient.

IV-1-6 ETIOLOGIES

Les SIADH s'observent dans quatre grands types de pathologies : les néoplasies, notamment pulmonaires, les affections pulmonaires non néoplasiques, les atteintes du système nerveux central et la pathologie iatrogène.

Un SIADH peut également se voir au cours d'une **hypothyroïdie profonde**, avec hyponatrémie de dilution et natriurèse conservée.

Le tableau n°6 p.52 résume les principales étiologies de SIADH.

Tableau n°6 : principales étiologies des syndromes de sécrétion inappropriée d’hormone antidiurétique (36)

TUMEURS MALIGNES	AFFECTIONS PULMONAIRES
Poumons (cancers à petites cellules) Prostate, vessie, uretère Pancréas, duodénum, estomac Cancers ORL Thymome, mésothéliome Sarcome, lymphosarcome	Pneumopathie, abcès Tuberculose, aspergillose Asthme, mucoviscidose Pneumothorax Respiration en pression positive
AFFECTIONS NEUROLOGIQUES	MEDICAMENTS
Méningite, encéphalite, abcès du cerveau Tumeurs cérébrales Traumatisme Accident vasculaire cérébral : hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombose du sinus caverneux Comitialité Sclérose multiloculaire Syndrome de Guillain et Barré Syndrome de Shy et Drager Delirium tremens	Vasopressine, ocytocine et leurs analogues Vincristine, cisplatine, cyclophosphamide Chlorpropamide, tolbutamide Phénothiazines, butyrophénones, IMAO, antidépresseurs tricycliques, barbituriques et antisérotoninergiques Carbamazépine, valproate de sodium Clofibrate Oméprazole Nicotine

IV-2 HYPONATREMIES HYPO-OSMOLAIRES HYPOVOLEMiques

Dans les hyponatrémies hypovolémiques, l'hypervasopressinisme est adapté à l'hypovolémie mais inadapté à l'osmolalité plasmatique qui est le plus puissant stimulus sécrétoire de l'HAD.

Classiquement, ces hypervasopressinismes ne font pas partie des SIADH décrits par Schwartz et Bartter.

IV-2-1 HYPOVOLEMIES ABSOLUES

On les rencontre dans les cas d'hémorragies, de pertes gastro-intestinales (diarrhées, vomissements, fistules), pertes cutanées profuses (sudations, brûlures) ou néphropathies avec perte de sel.

IV-2-2 HYPOVOLEMIES EFFICACES

L'hypovolémie peut être efficace ou relative, même lorsqu'il existe une hypervolémie globale dans les syndromes oedémateux tels l'insuffisance cardiaque, la cirrhose et le syndrome néphrotique, circonstances où la biosynthèse de l'HAD est augmentée par un stimulus non osmotique.

V-DISCUSSION DE NOTRE CAS RAPPORTE

V-1 RAPPEL DES DONNEES CLINIQUES

Notre cas clinique rapportait donc l'histoire d'un patient de 52 ans atteint d'un carcinome bronchique avec localisations secondaires hypophysaires, surrenaliennes et hépatiques. Les métastases hypophysaires étaient symptomatiques, révélées par un syndrome polyuro-polydipsique dans le cadre d'un diabète insipide central. Elles s'accompagnaient également d'un tableau d'hypogonadisme hypogonadotrope avec impuissance totale.

V-2 CARACTERISTIQUES DU CAS CLINIQUE

Selon la revue de la littérature de ces dernières années, ce cas clinique rapportant l'existence de métastases hypophysaires, est classique dans sa présentation.

En effet, il s'agit d'un homme âgé de 52 ans (la moyenne d'âge chez l'homme étant de 61 ans) atteint d'une néoplasie bronchique, cancer primitif le plus fréquemment retrouvé chez l'homme : 71,8% des patients de sexe masculin présentant des métastases hypophysaires ont un primitif pulmonaire.

D'autre part, la symptomatologie et les circonstances de découverte sont typiques : un diabète insipide central révélé par un syndrome polyuro-polydipsique est en effet retrouvé dans 82% des cas de métastases hypophysaires ; l'impuissance en rapport avec une insuffisance gonadotrope est, elle aussi, l'un des symptômes les plus souvent cités.

L'aspect radiologique est, lui-aussi, classique puisqu'il existe, chez notre patient, un épaissement de la tige pituitaire avec disparition de l'hypersignal physiologique de la post-hypophyse en T1, cas également le plus fréquent dans la littérature.

Enfin, on note dans notre cas rapporté l'association d'un nodule surrenalien aux métastases hypophysaires, situation fréquente en raison d'un probable terrain polyendocrinien.

V-2-3 CAUSE DE LA REMISSION TRANSITOIRE

Le patient, pris en charge dans le service de pneumologie, reçoit sa première cure de chimiothérapie selon le protocole CISPLATYL-NAVELBINE et, trois jours plus tard, on observe une disparition du syndrome polyuro-polydipsique avec normalisation de la biologie sanguine et urinaire.

Cette amélioration clinique et biologique ne pourrait-elle être en rapport avec l'effet de la chimiothérapie ?

Plusieurs arguments permettent d'affirmer que la chimiothérapie ne peut être à l'origine d'une régression tumorale hypophysaire.

Tout d'abord, il existe un argument cinétique : l'hypothèse d'une régression tumorale due à l'action de la chimiothérapie paraissait beaucoup trop rapide pour être vraisemblable, et il n'a d'ailleurs jamais été relevé de tels cas dans la littérature après une seule cure de CISPLATYL. Par ailleurs, cette amélioration a été de courte durée, puisqu'une semaine plus tard réapparaissait le syndrome polyuro-polydipsique.

Ensuite, nous avons un argument radiologique : malgré l'amélioration clinique, la métastase hypophysaire n'a, à aucun moment, disparu ou même régressé (l'IRM avait été réalisée 2 jours après l'hospitalisation du patient dans le service, date à laquelle tout syndrome polyuro-polydipsique avait déjà disparu).

Enfin, comme nous l'avons mentionné dans notre discussion, le diabète insipide central peut être masqué par un déficit corticotrope associé, révélé par une corticothérapie substitutive. Or, dans notre cas clinique, la corticothérapie instaurée à visée anti-inflammatoire, n'a été, à aucun moment, interrompue ou même modifiée dans sa posologie.

Nous l'avons vu auparavant, certaines drogues cytotoxiques, parmi lesquelles le CISPLATYL, peuvent être responsables de SIADH, masquant de ce fait le diabète insipide partiel préexistant.

Par ailleurs, sur le plan cinétique, l'hypothèse de la responsabilité du CISPLATYL peut être corroborée : il s'agit en effet d'un agent alkylant à demi-vie terminale longue comprise entre 58 et 73 heures dont l'élimination est essentiellement urinaire. Au bout de 24 heures, le CISPLATYL est déjà éliminé à 30%. Trois jours après la chimiothérapie, temps nécessaire à la réapparition du DI chez notre patient, le CISPLATYL est quasiment totalement éliminé.

L'intervention du CISPLATYL semble donc être la seule cause plausible à la correction transitoire du diabète insipide observée.

CONCLUSION

La revue de la littérature effectuée à l'occasion d'un cas clinique exceptionnel nous a d'abord permis de revoir la clinique et les causes des troubles du métabolisme hydrique, puis d'aborder une cause rare de diabète insipide : les métastases hypophysaires.

Au carrefour de plusieurs spécialités (endocrinologie, cancérologie, physiologie et pharmacologie), ce cas nous a semblé riche d'enseignement pour l'omnipraticien, fréquemment confronté aux cancers du sein et du poumon, néoplasies primitives les plus souvent rencontrées lors de métastases hypophysaires.

La prévalence de cette pathologie est faible puisqu'on estime les métastases hypophysaires entre 1 et 4% des néoformations de la région sellaire. Leur fréquence semble toutefois sous-estimée car seulement 5 à 15% des cas sont symptomatiques, les patients décédant le plus souvent avant même l'apparition de signes cliniques.

Toutefois, il est important d'en poser le diagnostic et le plus tôt possible, d'une part parce qu'elle peuvent provoquer une insuffisance hypophysaire, pour laquelle il est impératif d'instituer un traitement substitutif, d'autre part parce qu'elles sont assez souvent révélatrices d'un cancer méconnu et peuvent alors prêter à confusion avec les tumeurs primitives de la région hypophysaire.

Dans tous les cas, la découverte d'une métastase hypophysaire ou de la tige pituitaire est un élément de très mauvais pronostic, non pas à cause de la localisation elle-même mais parce que sa présence témoigne presque toujours d'un cancer très largement disséminé.

On peut néanmoins penser que, dans le futur, le nombre de cas de métastases pituitaires symptomatiques augmentera probablement en raison des progrès réalisés dans la cancérothérapie, permettant aux patients de vivre plus longtemps.

ILLUSTRATIONS

- Schéma n°1** : Vascularisation de l'hypophyse et de l'hypothalamus. p.18.
- Schéma n°2** : Rapports au niveau du sinus caverneux. p.20.
- Schéma n°3** : Les principaux noyaux hypothalamiques. p.21.
- Schéma n°4** : Le tractus hypothalamo-hypophysaire. p.23
- Schéma n°5** : Etapes de la synthèse de l'HAD. p.24
- Schéma n°6** : Structure moléculaire de l'AVP. p.24.
- Schéma n°7** : Structure moléculaire de l'ocytocine. p.25.
- Schéma n°8** : Représentation schématique du récepteur V2. p.26
- Tableaux n°1 et n°2**: Récapitulatifs des résultats et tests endocriniens. p.14
- Tableau n°3** : Stimuli et inhibiteurs de la sécrétion-libération de l'hormone anti-diurétique.p.29
- Tableau n°4** : Critères d'interprétation de l'épreuve de restriction hydrique. p.35.
- Tableau n°5** : Etiologies des syndromes polyuro-polydipsiques. p.47.
- Tableau n°6** : Principales étiologies des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique. p.52.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- AABERG T.M. Jr, KAY M., STERNAU L.
Metastatic tumors to the pituitary.
Am. J. Ophthalmol., 1995, 119, n°6, 779-85.
- 2- ALLEN E.M., KANNAN S.R., POWELL A.
Infundibular metastasis and panhypopituitarism.
J NATL MED ASSOC., 1989, 81, n°3, 325-330.
- 3- BAILLET J., NORTIER E.
Système hypothalamo-hypophysaire.
PRECIS DE PHYSIOLOGIE HUMAINE, 1992, 424-434.
- 4- CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H.
Sémiologie des fonctions végétatives.
In : NEUROLOGIE. Masson, Paris, 1994.
- 5- CARSIN-NICOL B., CARSIN M., GEDOUIN D., GLIKSTEIN R., BRASSIER G.
Diabète insipide par métastase de l'axe hypothalamo-hypophysaire. A propos de 4 cas.
J. NEURORADIOL., 1995, 22, 43-47.
- 6- CHIANG M.F., BROCK M., PATT S.
Pituitary metastases.
NEUROCHIRURGIA, 1990, 33, n°4, 127-31.
- 7- CLAVIER H., POIRAUDEAU S., LE GROS V., TOURANI J.M.
Métastase hypophysaire d'un carcinome bronchique à petites cellules responsable d'un diabète insipide révélé par la corticothérapie.
REV. MAL. RESP., 1987, 4, 185-87.
- 8- CRYAR A.K., MORGAN J., ROCK J.P., WISGERHOF M.
Pituitary metastasis : lung cancer presenting as bitemporal hemianopsia with diabetes insipidus and anterior pituitary deficiency.
HENRY FORD HOSP MED J., 1987, 35, n°4, 185-187.
- 9- DECANter C., HOBER C., HAMON M., LAFITTE J.J., LEFEBVRE J.,
VANTYGHEM M.C.
Diabète insipide révélateur d'une métastase hypophysaire d'un carcinome bronchique.
ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE, 1996, n°57, 411-417.
- 10- DEJAGER S., FOUBERT L., PRESBERG P., GERBER S., TURPIN G.
Diabète insipide central.
ENCYCL. MED. CHIR., Encyclopédie pratique de médecine, 3-0620, 1998, 5p.
- 11- DELATTRE J.Y., CASTELAIN C., DAVILA L., SCHADECK B., POISSON M.
Metastasis to the pituitary stalk in a case of breast cancer.
REV. NEUROL., 1990, 146, n°6-7, 455-6.

- 12- DESTRIEUX C., KAKOU M., VELUT S., JAN M.
Anatomie de l'hypophyse.
MEDECINE THERAPEUTIQUE, 1999, hors série, 6-9.
- 13- GHOSN M., GHAYAD E., BIAGINI J., ABI GERGES D.
Hypothalamo-hypophyseal and gastric metastasis of a breast neoplasm. Clinical case and a review of the literature.
BULL. CANCER, 1991, 78, n°11, 1071-3.
- 14- GIROD C., TROUILLAS J.
Hypophyse : embryologie, anatomie et histologie.
ENCYCL. MED. CHIR, Endocrinologie-nutrition, 10-017-A-10, 1993, 16p.
- 15- HAZARD J., PERLEMUTER L.
La posthypophyse.
In : L'HOMME HORMONAL, HAZAN (ed.), 398-409.
- 16- HAZEBROUCQ V.
Rappel technique sur l'imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse.
MEDECINE THERAPEUTIQUE, 1999, hors série, 3-5.
- 17- IFFENECKER C., LACOUR-PETIT M.C., DELETE-BELLUCI A., HADJ-RABIA M., DOYON D.
IRM normale de l'hypophyse, variantes et pièges.
MEDECINE THERAPEUTIQUE, 1999, hors série, 10-17.
- 18- KIMMEL D., O'NEILL B.
Systemic cancer presenting as diabetes insipidus.
CANCER, 1983, 52, 2355-2358.
- 19- LAU G., TAN SY., CHIANG G., POH W.T.
Bronchioloalveolar carcinoma with metastasis to the pituitary gland : a case report.
J. CLIN. PATHOL., 1998, 51, n°12, 931-4.
- 20- LUBETZKI J.
Pathologie du métabolisme hydrique.
LIVRE DE L'INTERNE : ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES,
p31-40, Médecine Sciences, Flammarion.
- 21- MAC CORMICK P.C., POST K.D., KANDJI A.D., HAYS A.P.
Metastatic carcinoma to the pituitary gland.
BR J NEUROSURG., 1989, 3, n°1, 71-80.
- 22- MASSON
Neurohypophyse et neurohypothalamus.
In : PRECIS D'ENDOCRINOLOGIE, MASSON, 170-183.

- 23-MATSUDA R., CHIBA E., KAWANA I., KIHARA M., TOMIYAMA M., EBIRA H., IKEGAMI T., KITAMURA H.
Central diabetes insipidus caused by pituitary metastasis of lung cancer.
INTERN. MED., 1995, 34, n°9, 913-8.
- 24-MORITA A., MEYER F.B., LAWS E.R.Jr.
Symptomatic pituitary metastases.
J. NEUROSURG., 1998, 89, n°1, 69-73.
- 25-NTYONGA-PONO M.P., THOMOPOULOS P., LUTON J.P.
Les métastases hypophysaires, 3 observations.
LA PRESSE MEDICALE, 1999, 28, n°29, 1567-71.
- 26-OLIVER C., CATALDI M., MAZZOCCHI L., GRINO M., GUILLAUME V., DUTOUR A., MAGNAN E., PRIOU A.
Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires.
ENCYCL. MED. CHIR., Endocrinologie-nutrition, 10-017-G-10, 1993, 8p.
- 27-POST K.D., MAC CORMICK P.C., HAYS A.P., KANDJI A.G.
Metastatic carcinoma to pituitary adenoma. Report of two cases.
SURG NEUROL., 1988, 30, n°4, 286-292.
- 28-RAMSAY J.A., KOVACS K., SCHEITHAUER B.W., EZRIN C., WEISS M.H.
Metastatic carcinoma to pituitary adenomas : a report of two cases.
EXP CLIN ENDOCRINOL., 1988, 92, n°1, 69-76.
- 29-REEVES W.B., BICHET D.G., ANDREOLI T.E.
Posterior pituitary and water metabolism.
In : WILLIAMS, TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY 9th Edition Saunders.
- 30-RUELLE A., PALLADINO M., ANDRIOLI G.C.
Pituitary metastases as presenting lesions of malignancy.
J. NEUROSURG. SCI., 1992, 36, n°1, 51-4.
- 31-SCHUBIGER O., HALLER D.
Metastases to the pituitary hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients.
NEURORADIOLOGY, 1992, 34, n°2, 131-4.
- 32-SIOUTOS P., YEN V., ARBIT E.
Pituitary gland metastases.
ANN. SURG. ONCOL., 1996, 3, n°1, 94-9.
- 33- SUGANUMA H., YOSHIMI T., KITA T., OKANO H., SUZUKI Y., OKI Y., CHIDA K., SATO A.
Rare case with metastatic involvement of hypothalamo-pituitary and pineal body presenting as hypopituitarism and diabetes insipidus.
INTERNAL MEDICINE, 1994, 33, n°12, 795-98.

- 34-STRUCK D.W., KNAPP T.R., MUNK P.L., POON P.Y.
Pituitary and intradural spinal metastases : an unusual initial presentation of lung cancer.
CAN. ASSOC. RADIOLOG. J., 1995, 46, n°2, 118-21.
- 35- TORTORA G.J., GRABOWSKI S.R.
Le système endocrinien.
PRINCIPES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE, 1993, 550-561.
- 36- VAN DONGEN J.A.
Pituitary gland metastases.
ANN. SURG. ONCOL., 1996, 3, n°6, 558.
- 37-VANTYGHM M.C., HOBER C., LEFEBVRE J.
Hypervasopressinismes.
ENCYCL. MED. CHIR., Endocrinologie-nutrition, 10-024-A-30, 1996, 6p.
- 38-VOKES T., ROBERTSON G.L.
Physiology of secretion of vasopressin.
FRONTIERS OF HORMONE RESEARCH, 1985, 13, 127-155.
- 39-WASSERMAN K., ECKERT G., MULLER K.M., NAKHOSTEEN J.A.
Atypical diabetes insipidus in small cell lung cancer. Paraneoplastic syndrome or metastatic disease ?
CHEST, 1987, n°4, 753-56.

ANNEE : 2001

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : SULTAN-CORCOS Agnès

PRESIDENT DE THESE : Monsieur le Professeur G. TURPIN

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur C. PICHARD

TITRE DE LA THESE : TROUBLES DU METABOLISME HYDRIQUE ET METASTASES HYPOPHYSAIRES : A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE RAPPORTE

A propos d'un cas clinique exceptionnel, nous rappelons des points importants d'anatomie et de physiologie hypothalamo-hypophysaires afin de comprendre au mieux le métabolisme hydrique et ses principaux troubles. Ce travail nous a permis de revoir la clinique, le diagnostic et les étiologies principales du diabète insipide et de l'hypervasopressinisme, en insistant particulièrement sur une cause rare et peu connue de diabète insipide, les métastases hypophysaires.

Tout diabète insipide isolé, d'autant plus qu'il est associé à un syndrome tumoral, doit faire évoquer le diagnostic de localisations secondaires hypophysaires même si leur incidence est très faible. Le cancer primitif le plus souvent retrouvé est le cancer du sein chez la femme, et le cancer du poumon chez l'homme.

Que la métastase soit révélatrice de la néoplasie primitive, cas assez fréquent (41,7%), ou qu'elle survienne dans un contexte carcinologique connu, sa découverte a une conséquence thérapeutique importante : la mise en route d'un traitement hormonal substitutif. En effet, l'insuffisance anté-hypophysaire méconnue peut compromettre le pronostic vital à court terme.

A ce sujet, l'histoire d'un patient atteint d'un carcinome bronchique avec métastases hypophysaires, révélées par un syndrome polyuro-polydipsique, nous a semblé fort intéressante. Le bilan biologique montrait un diabète insipide partiel. Une rémission transitoire du diabète insipide est observée trois jours après chimiothérapie par CISPLATYL, seule cause potentiellement responsable de cette rémission par un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique induit.

Le pronostic de ces lésions est extrêmement péjoratif, quelque soit les thérapeutiques envisagées, et c'est pourquoi le traitement, essentiellement palliatif, doit privilégier le confort du patient.

Dans les années à venir, le développement récent des méthodes d'imagerie hypophysaire par IRM, permettra probablement une augmentation du nombre de cas détectés de métastases hypophysaires et ainsi une amélioration de leur qualité de survie.

MOTS-CLES :

-DIABETE INSIPIDE

-VASOPRESSINE

-TUMEUR HYPOPHYSE

-SIADH

ADRESSE DE L'UFR : 8, Rue du Général SARRAIL

94010 CRETEIL CEDEX