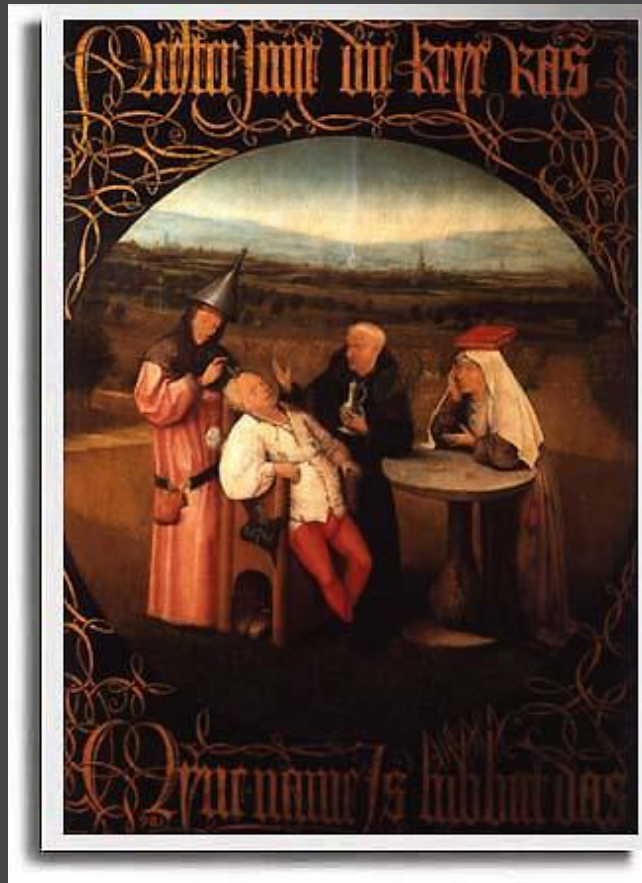


La Pathologie hypothalamo-hypophysaire post-traumatique.

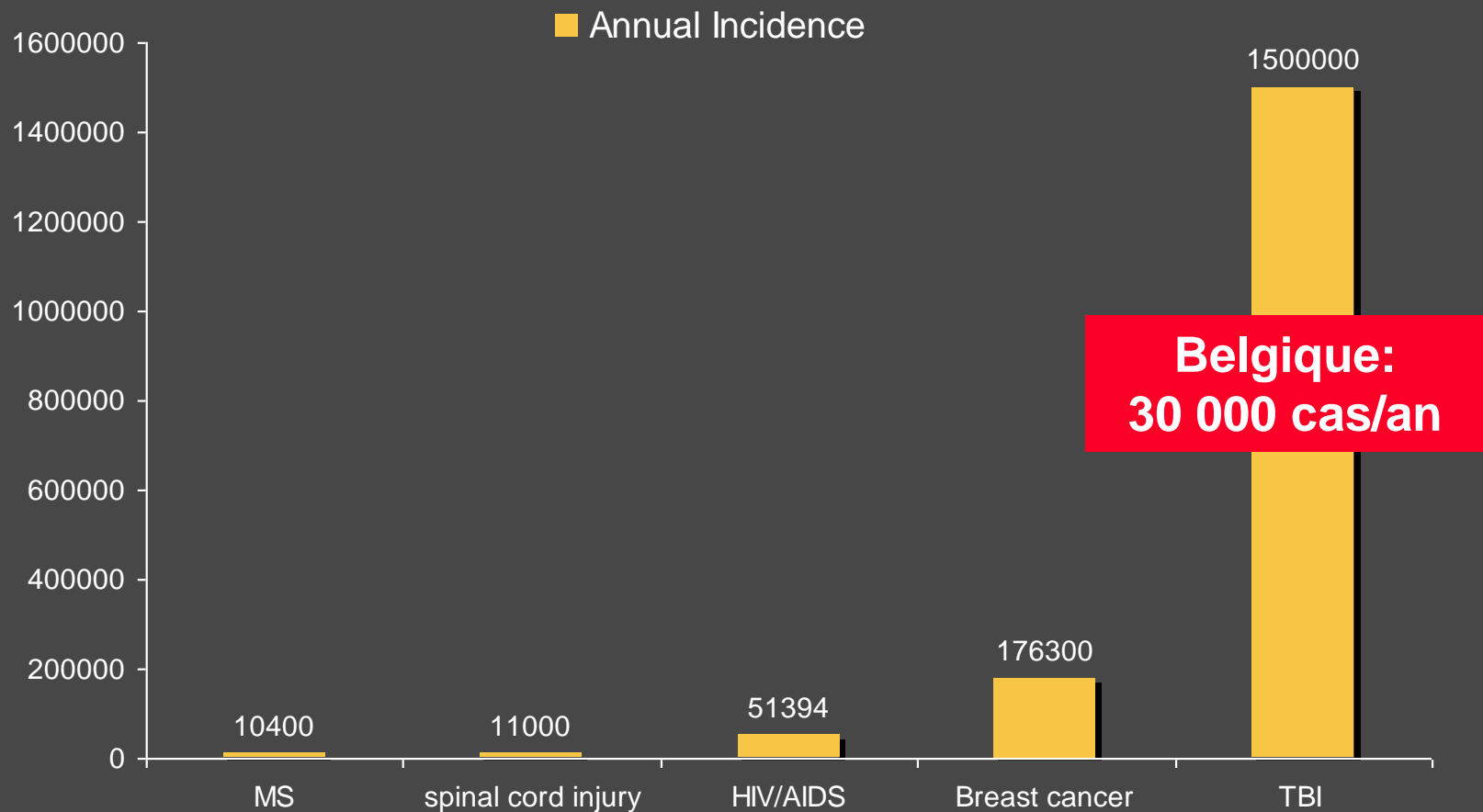


Dr H Valdés-Socin

*Chef de Clinique . CHU Sart Tilman
Clinicien-Chercheur. FNRS
hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be*

*Hieronymus Bosch 1450-1516 - The extraction of Stone of Madness (The cure of Folly).
Museo del Prado, Madrid.*

Incidence annuelle comparative



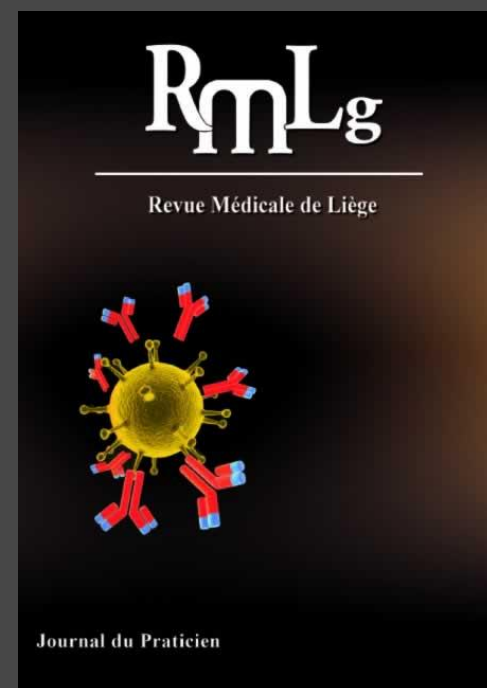
Popovic et al, GH and IGF-I res 2005

Prevalence in USA

HYPOPITUITARISME CONSÉCUTIF AUX DOMMAGES CÉRÉBRAUX :

le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne mis en cause

H. VALDES-SOCIN (1), L. VROONEN (2), P. ROBE (3), D. MARTIN (4), A. BECKERS (5)



EPIDEMIOLOGIE

Dommmages cérébraux = TBI (Traumatic Brain injury)

TBI post Trauma

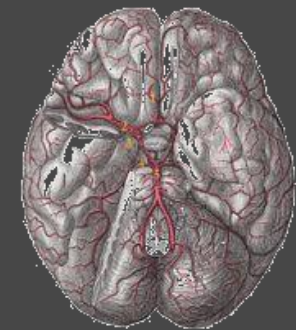
Belgique:
30 000 cas/an



- ☛ Adultes jeunes
 - Accident roulage,
 - Accident travail
- ☛ Adultes âgés
 - Chutes

TBI Post HSA (hémorragie sous arachnoïdienne)

Belgique:
600 cas/an



- ☛ Adulte âgés
 - HTA
 - Malformations vasculaires

Les Symptômes d' Hypopituitarisme ressemblent aux Séquelles de TBI ou HSA

Hormone	Symptômes de Déficience
<ul style="list-style-type: none">• GH	<ul style="list-style-type: none">• Diminution masse maigre, adiposité abdominale, dyslipidémie, diminution capacité exercice, fatigue, ostéoporose.
<ul style="list-style-type: none">• TSH	<ul style="list-style-type: none">• Fatigue, myopathie, faiblesse, diminution fonction cognitive, libido réduite, dépression, irritabilité, irrégularité menstruelle
<ul style="list-style-type: none">• ACTH / cortisol	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension, fatigue, faiblesse musculaire, perte de poids, anorexie, irritabilité, dépression, perte de mémoire
<ul style="list-style-type: none">• FSH / LH	<ul style="list-style-type: none">• Irrégularité cycle, perte de libido, impuissance, infertilité, masse musculaire diminuée, fatigue, dépression
<ul style="list-style-type: none">• ADH	<ul style="list-style-type: none">• Déshydratation, polyurie

Sequelles Physiques du TBI

- ☉ Fractures
 - ☉ Paralysies
 - ☉ Hémiparésies
 - ☉ Douleur
 - ☉ Fatigue
 - ☉ Altérations sommeil

 - ☉ Perte de libido
 - ☉ Impuissance
 - ☉ Altérations mouvement
(équilibre, ataxie, spasticité, tremblements)
 - ☉ Dommage hypophysaire/hypothalamique
- Céphalées
 - Troubles visuels
 - Photosensibilité
 - Epilepsie
 - Dysphagie / aphagie
 - Perte d'odorat / goût
 - Aphasie
 - Œdème cérébral
 - Hématome cérébral
 - Perte/gain poids

Aimaretti G, et al. *GH IGF Res.* 2004;14:S114-S117.

Masel BE, et al. *GH IGF-I Res.* 2004;14:S108-S113.

Traumatic Brain Injury – Fact Sheet. Available at:

[http://www.cdc.gov/Migrated_Content/Fact_Sheet/Freeform_Fact_Sheet_\(General\)/Traumatic_Brain_Injury_updated_May_2004.pdf](http://www.cdc.gov/Migrated_Content/Fact_Sheet/Freeform_Fact_Sheet_(General)/Traumatic_Brain_Injury_updated_May_2004.pdf).

Séquelles Cognitives du TBI

- ❖ Problèmes avec
 - ☉ Attention
 - ☉ Concentration
 - ☉ Perception
 - ☉ Orientation
 - ☉ Mémoire
 - ☉ Compréhension
 - ☉ Communication
 - ☉ Idéation
 - Résolutions Problèmes
 - Jugement
 - Initiation
 - Planning
 - Self-monitoring
 - Awareness
 - Visual spatial processing
 - Exécution tâches

- ❖ Microtraumas cérébrales chroniques (e.g., mois, années) peuvent déterminer des déficits neurologiques/ cognitifs
 - ☉ e.g., lésions sportives: football, box

Masel BE, et al. *GH IGF-I Res.* 2004;14:S108-S113.

Kelestimur F, et al. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:RC28-RC32.

Cicerone KD, et al. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:1596-1615.

Sequelles Psychosociales du TBI

Diminution de qualité de vie:

- ☛ Déficits de santé
 - ☛ Dépression
 - ☛ Anxiété
 - ☛ Phobies
 - ☛ Psychoses
 - ☛ Idéation Suicidaires
 - ☛ Paranoïa
 - ☛ Agressivité
- Aliénation inter personnelle
 - Diminution résolution taches
 - Manque de vitalité
 - Frein du développement personnel
 - Comportement sexuel inapproprié
 - Desinhibition Emotionnelle
 - Substance abuse
 - Tendances Violentes

Masel BE, et al. *GH IGF-I Res.* 2004;14:S108-S113.

Popovic V, et al. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:1048-1054.

Lieberman SA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2752-2756.

Cicerone KD, et al. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:1596-1615.

Simpson G, et al. *J Head Trauma Rehabil.* 1999;14:567-580.

PLAN

- ❖ TBI post traumatique **chez l'adulte**
- ❖ TBI **enfance et adolescence**
- ❖ **Dépistage et prise** en charge du TBI

CAS CLINIQUE 1

CASE REPORT

Case report

A traumatic car crash

Jackie Springer, Annette Chollet,



CAS CLINIQUE 1

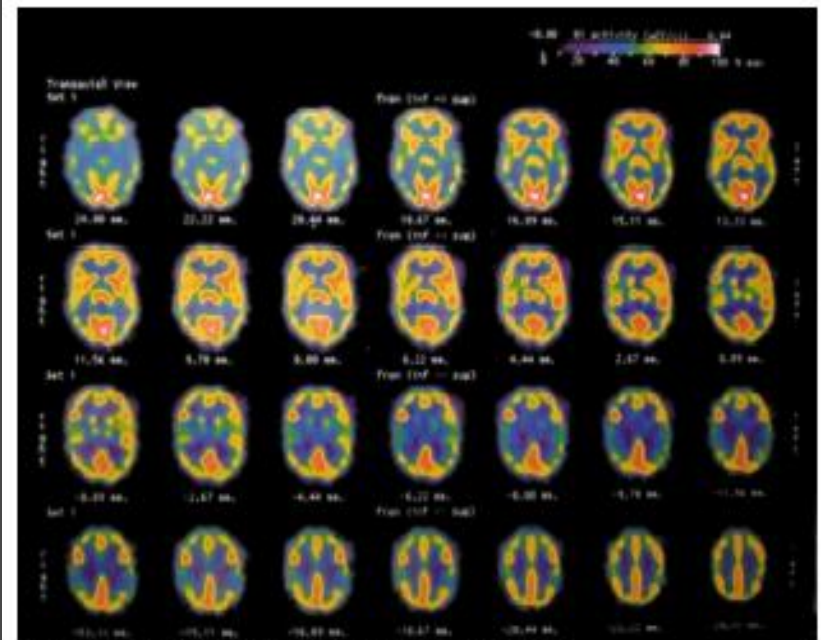
Homme de 47 ans

Déficit cognitif sévère

Evaluation neurologique 8 mois
(PET scan)

2 ans après évaluation
endocrinienne
diminution pilosité
déficit GH, testostérone et
ACTH

Nette amélioration après
substitution hormonale



Positron emission tomography scan of brain

Pituitary failure is rarely considered in patients involved in motor-vehicle accidents. The Center for Disease Control estimates that each year approximately 80 000 Americans sustain head injury and are left with a related disability.² A recent survey reported only 367 cases of hypopituitarism due to head trauma of differing causes.³ Another study estimated that hypopituitarism occurs in 40% of patients with moderate or severe head injury, with growth hormone and gonadotropin deficiencies being

TBI-PHYSIOPATHOLOGIE

❖ Lésion hypothalamique

- ☉ Ischémique (vasospasme)
- ☉ Hémorragique (augmentation PIC)



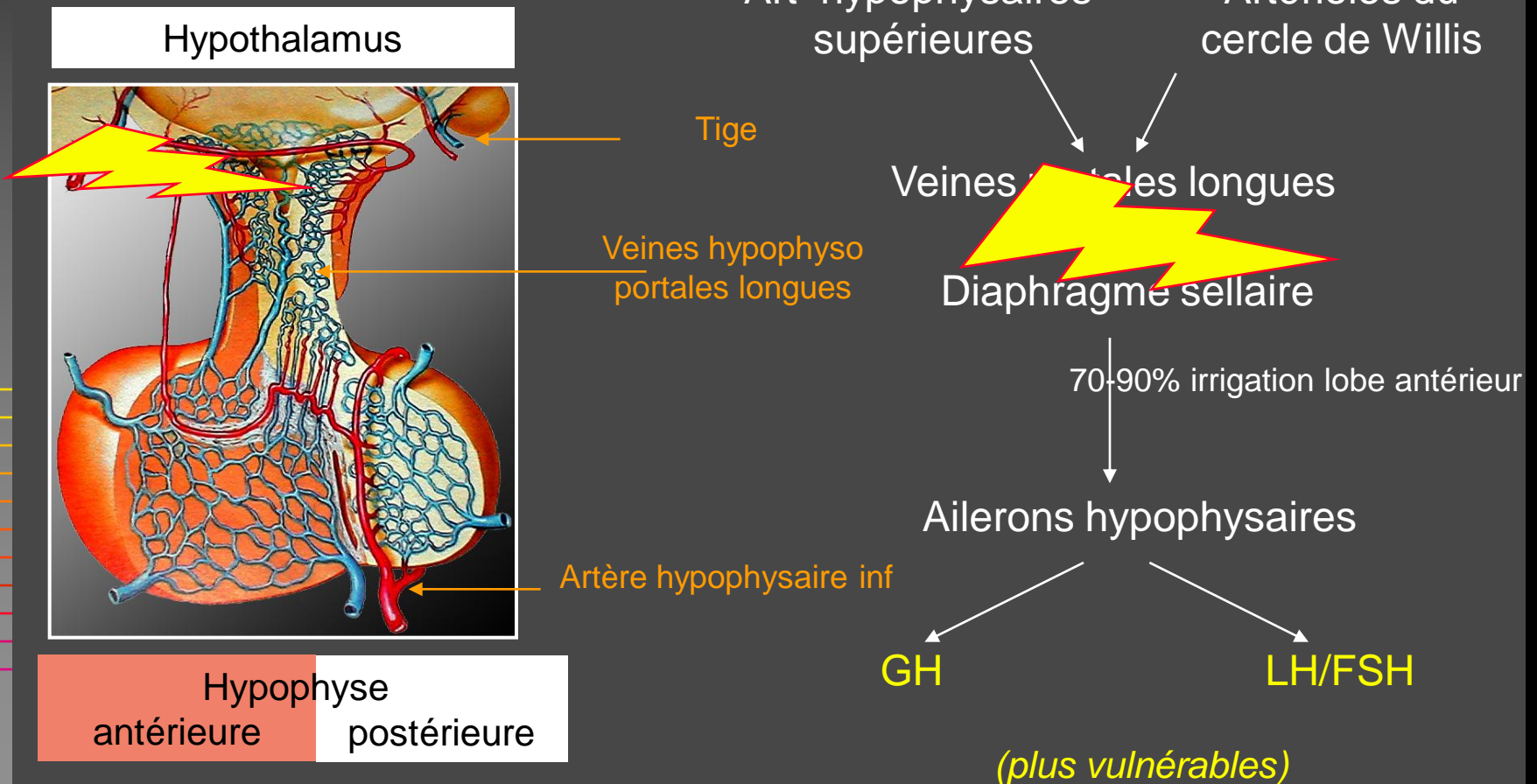
❖ Lésion hypophysaire

- ☉ Ischémique-hémorragique
- ☉ Section tige



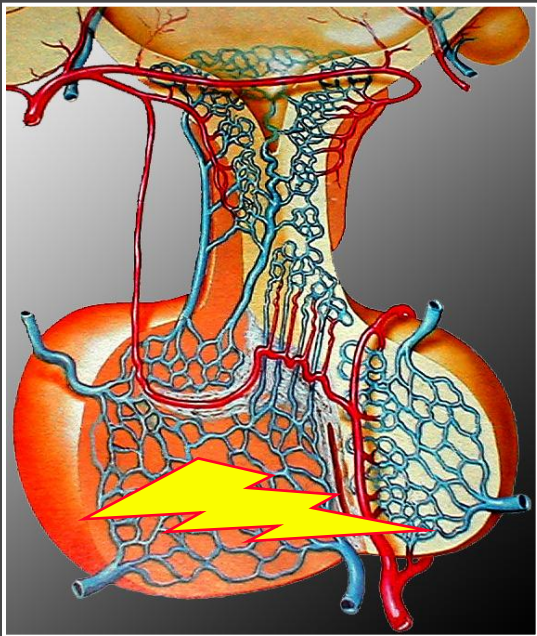
PATHOPHYSIOLOGIE DE L'HYPOPITUITARISME POST TBI

PATTERN DE NECROSE



PATHOPHYSIOLOGIE DE L'HYPOPITUITARISME POST TBI

Hypothalamus



Hypophyse
Anterieure Posterieure

PATTERN de NECROSE
Short hypophyseal portal veins
originated from below the
diaphragma sella

<30% irrigation
antéhypophyse

Lobe Postérieur

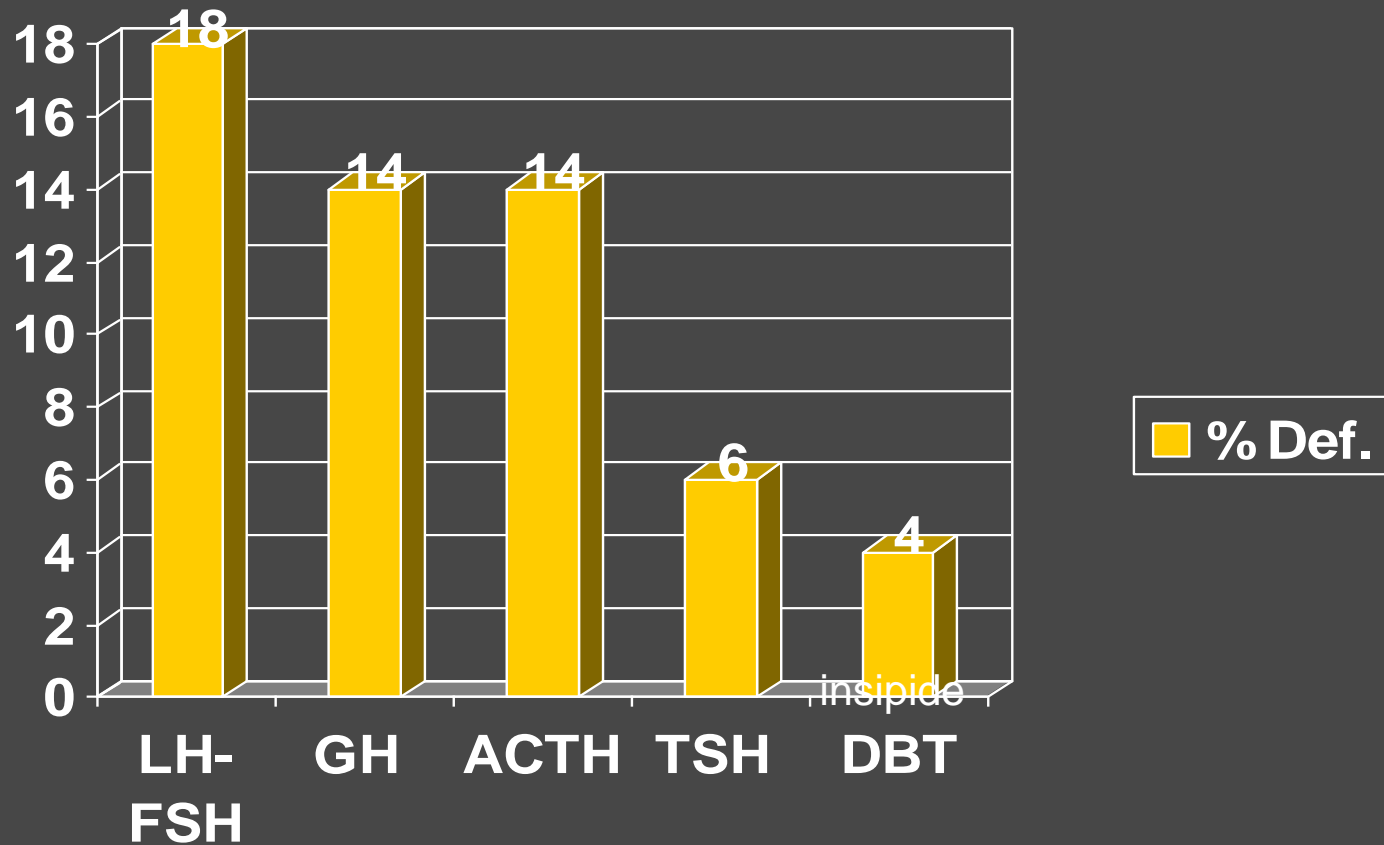
Antero-medial
pituitary portion

ACTH

TSH

(moins vulnérables)

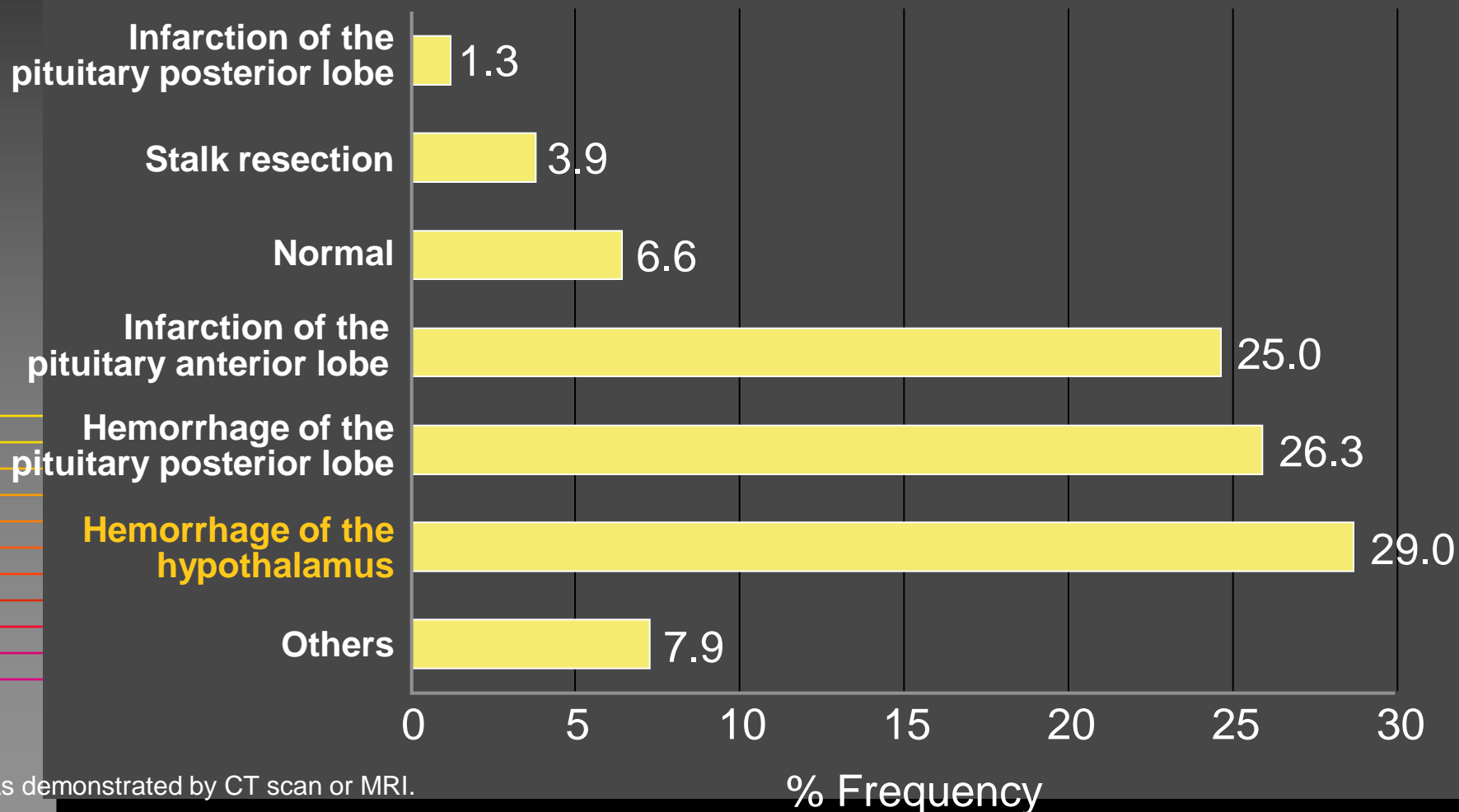
Fréquence des déficits hypophysaires après TBI



Valdes Socin et al . RmLg 2009; 64:9:457-463

Revision de 14 études avec 1077 adultes avec TBI

Lésions Anatomiques (scan-RMN): Patients avec Hypopituitarisme posttraumatique (n=76)



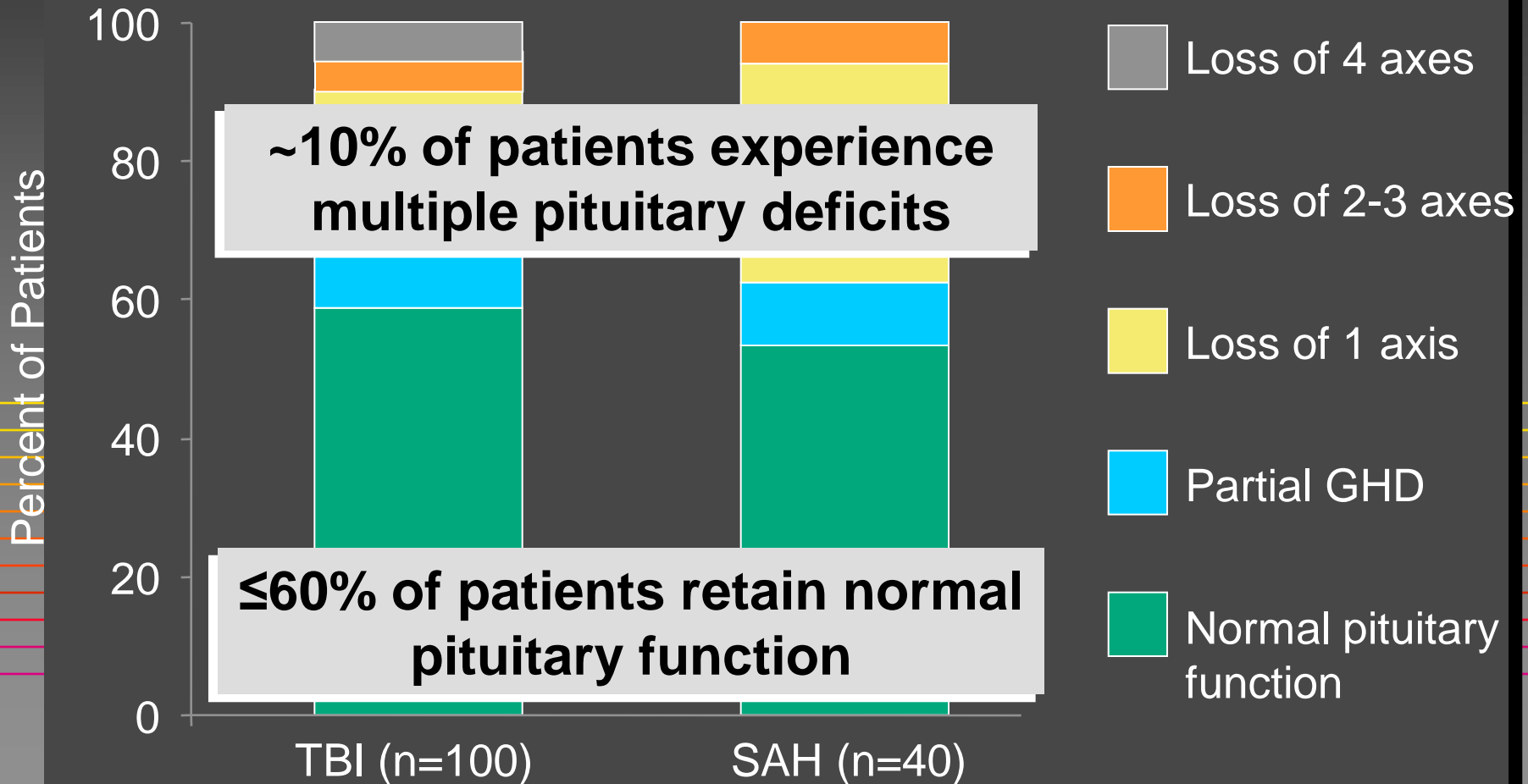
TBI - HISTOIRE NATURELLE

			Aigu	12m	
❖	Axe Surrénalien	Stress	Cortisol	21.9	13.8 ug.l
❖	Axe Thyroïdien	Syndrome de T3 et T4 basses	FT3	2.1	3.3 pg/ml
❖	Axe GH	Syndrome de résistance GH élevée-IGF1 basse	GH IGF1	4.2 188	1.7 260 ng/ml

57% des patients récupèrent des déficits après 1 an

Tanriverdi et al 2006

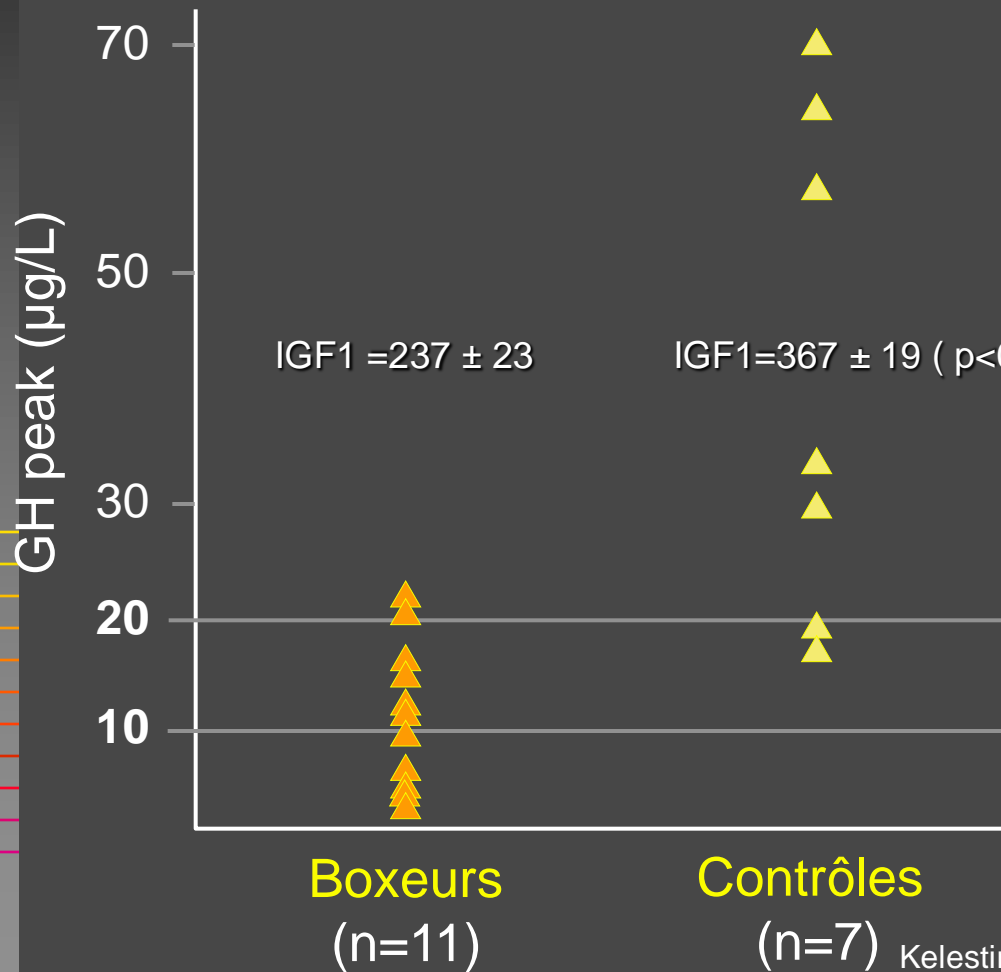
12-Mois Suivi Hypopituitarisme sur TBI ou SAH



SPORTS DE COMBAT



Chronic, Repetitive Head Trauma During Boxing Associated with Isolated GHD



- GHRH+GHRP-6 tests
- Cut-off pic GH ≤10 µg/L
- Pic GH ≥20 µg/L normal
- Corrélation significative temps de boxe et GHD

Enfance - CAS CLINIQUE 2-

Table 1: Neurological traumas sustained by the subject (by book title)

Book title; cause of injury (page no.)	Loss of consciousness		Book title; cause of injury (page no.)	Loss of consciousness	
	Length*	Severity†		Length*	Severity†
<i>The Black Island</i>			<i>Land of the Soviets</i>		
Bullet injury (1)	4	0	Train accident (21)	1	7
Blow from a club (7)	3	7	Hit by a tree trunk (86)	2	9
Chloroform poisoning (18)	48	5	Explosion (105)	2	14
Hit by a rake (26)	5	12	Blow from a club (119)	5	6
Hit by a brick (52)	7	9	<i>The Red Sea Sharks</i>		
<i>The Blue Lotus</i>			Explosion (20)	9	0
Chloroform poisoning (15)	22	0	<i>The Secret of the Unicorn</i>		
Hitting a tree trunk (22)	1	1	Chloroform poisoning (35)	0	0
Bullet injury (48)	5	3	Hitting a tree trunk (50)	0	0
<i>The Calculus Affair</i>			Blow from a stick (52)	0	0
Explosion (27)	0	0	<i>The Shooting Star</i>		
Blow from a club (30)	0	0	Struck by a giant apple (56)	10	7
<i>The Crab with the Golden Claws</i>			<i>Tintin and the Broken Ear</i>		
Blow from a club (10)	0	0	Blow from a club (25)	9	4
Hit by a whisky bottle (25)	0	0	Car accident (42)	14	4
Hit by a camel femur (30)	0	0	Struck by an oar (55)	4	8
Dehydration (32)	0	0	<i>Tintin in America</i>		
<i>Destination Moon</i>			Car accident (4)	2	0
Bullet injury (21)	60	0	Blow from a club (5)	3	3
<i>Explorers on the Moon</i>			Blow from a billy club (7)	1	10
G-force (22)	13	0	Car poisoning (12)	12	1
Blow from a club (39)	29	10	Struck by a sword (48)	1	9
Hypoxemia (57)	4	9	<i>Tintin in the Congo</i>		
Hypoxemia (58)	34	0	Struck by Snowy (13)	3	10
<i>King Ottokar's Sceptre</i>			Fight with a lion (22)	11	10
Car accident (39)	2	5	Blow from a club (32)	6	11
Hit by a camera (45)	2	14	Hit by a board (43)	6	7
<i>Land of Black Gold</i>			<i>Tintin in Tibet</i>		
Hit by a brick (12)	0	11	Falling on the ice (31)	18	0
Falling down stairs (12)	0	7	Avalanche (44)	5	0
Explosion (16)	0	0			
Dehydration (21)	0	0			
Blow from a stick (27)	0	6			
Punch (47)	0	0			

*Measured by number of cartoon frames before subject returns to normal activity.
†Measured by number of objects reaching above subject's head.
‡Delimited by the police.

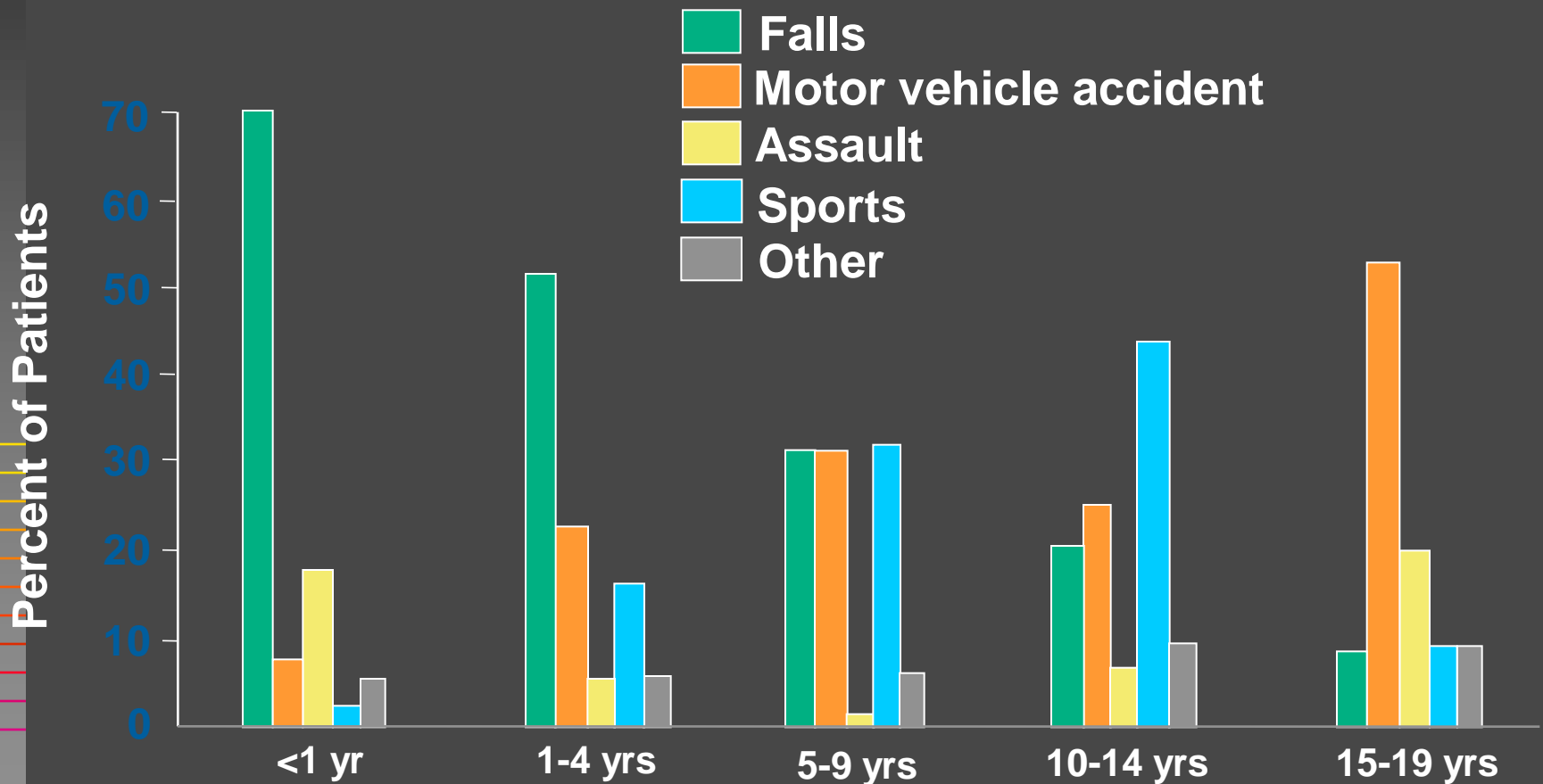


Fig. 1: The patient and the research team (left to right): C.C. (33 years old, Tanner staging V), Tintin (60 years old [?], delayed development), L.O.C. (7 years old) and A.C. (5 years old).

Cyr et al

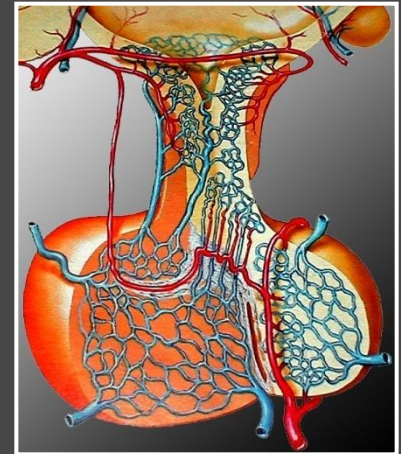
Acquired GH deficiency and hypogonadotropic hypogonadism in a subject with repeated head trauma, or Tintin goes to the neurologist. *Can Med Ass J* 2004

Causes de TBI chez les Enfants (≤19 years old)



TBI-Hypopituitarisme

Age au trauma	20–29 years (~35% des cas)
Type de trauma	Chute ≥50% des TBI
Coma/perte de connaissance	93%
Lésions anatomiques (CT/MRI)	
Hémorragie Hypothalamique	29%
Hémorragie lobe postérieur hypophysaire	26%
Déficits hypophysaires (12 mois post TBI)	
GH	20%
Gonadotrophines	12%
ACTH	7%
TSH	5%



Benvenga S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1353-1361.

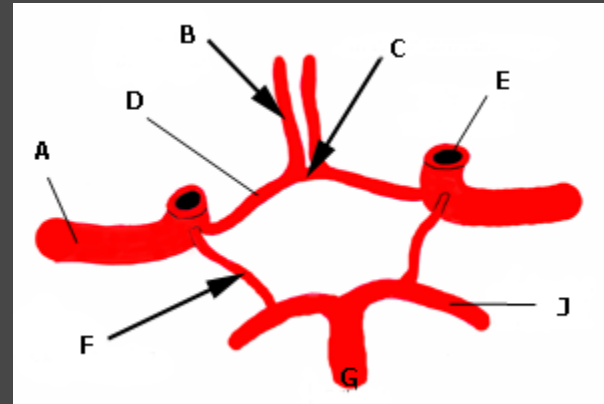
Aimaretti G, et al. Provisionally accepted, *J Clin Endocrinol Metab.* 2005.

Langlois JA, et al. *Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths.*

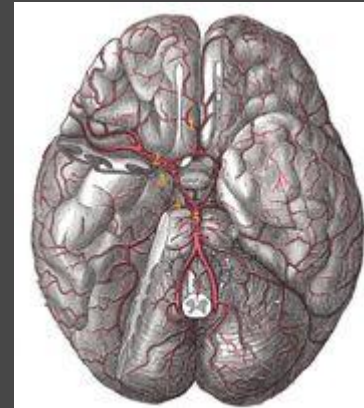
Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2004.

HSA-PHYSIOPATHOLOGIE

❖ Vasospasme ?



❖ Toxicité liée à l'extravasation sang?



❖ Technique chirurgicale?

DIAGNOSTIC

EVALUATION PROSPECTIVE

- ❖ **1ère visite** en hospitalisation en Neurochirurgie ou ICU
Test hormonaux si indiqués cliniquement
- ❖ **Evaluation 3-mois**
Bilan hormonal
- ❖ **Evaluation 12-mois**
Bilan hormonal

EVALUATION RETROSPECTIVE

- ❖ **1ère visite**
Anamnèse détaillée du patient et famille
(+/- questionnaire qualité de vie)
- ❖ **Évaluation**
Profil hypophysaire de base

Les Symptômes d' Hypopituitarisme ressemblent aux Séquelles de TBI ou SAH

Hormone	Symptômes de Déficience
• GH	• Diminution masse maigre, adiposité abdominale, dyslipidémie, diminution capacité exercice, fatigue, ostéoporose.
• TSH	• Fatigue, myopathie, faiblesse, diminution fonction cognitive, libido réduite, dépression, irritabilité, irrégularité menstruelle
• ACTH / cortisol	• Hypotension, fatigue, faiblesse musculaire, perte de poids, anorexie, irritabilité, dépression, perte de mémoire
• FSH / LH	• Irrégularité cycle, perte de libido, impuissance, infertilité, masse musculaire diminuée, fatigue, dépression
• ADH	• Déshydratation, polyurie

Remplacement Hormonal chez les adultes avec TBI

Syndrome	Traitement	Monitoring Therapie
Hypothyroïdie	Levothyroxine	Monitoring simple; Amélioration fatigue cognition, mémoire, métabolisme
Hypoadrenalisme Secondaire	Hydrocortisone	Monitoring subjectif; Perte Poids, TA thérapie peut améliorer fatigue.
Hypogonadisme	GnRH Bromocriptine Testosterone Estrogene	Monitoring sexualité/fertilité Testostérone: fatigue, libido, dépression; administration of GnRH est I ett pour FSH/LH déficiences et favorise la spermatogenèse
Growth Hormone Deficience	rhGH	IGF-I et test stimulation ; GHD est associé avec mortalité augmentée; risque réversible sous traitement

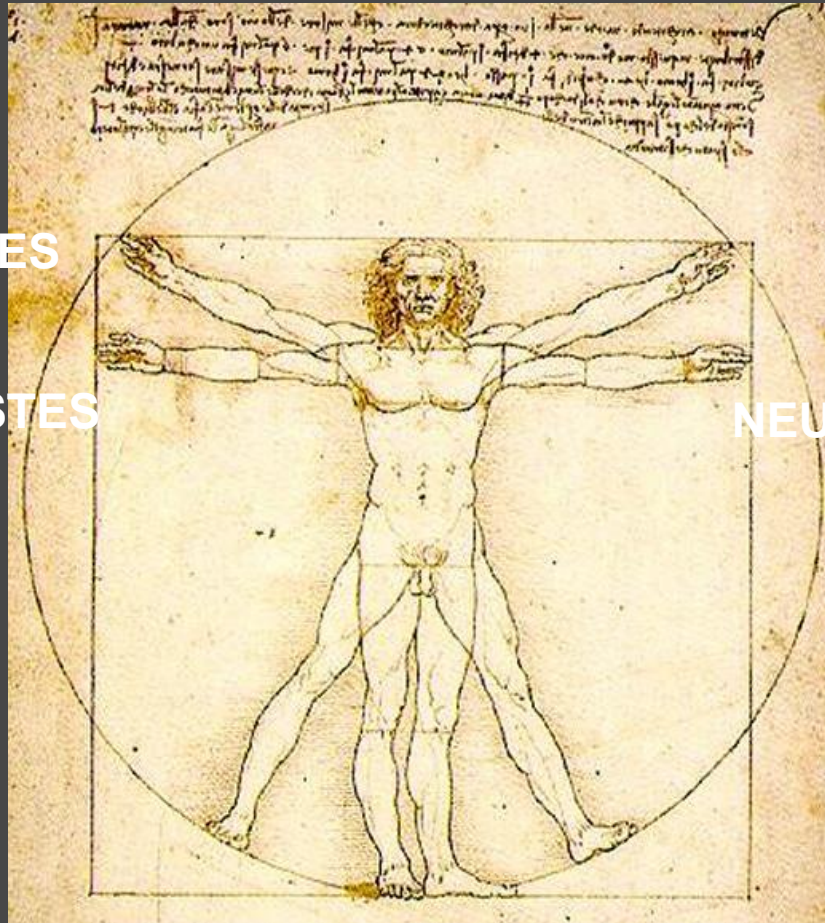
HYPOPITUITARISME - CONCLUSIONS

**GENERALISTES
ENDOCRINOLOGUES**

NEUROINTENSIVISTES

**NEUROLOGUES-
REVALIDATION**

NEUROCHIRURGIENS



L'Homme de Vitrubio - Da Vinci

Screening hypophysaire dans l'hypopituitarisme post TBI

Basal Hormone Test	Test Time
Serum cortisol (morning)	0900 heures
fT3*, free T ₄ , thyroid stimulating hormone (TSH)	0900 heures
IGF-I	0900 heures
Follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), Testosterone (in men) ou 17 βE2 (in women)	0900 heures
Prolactine (PRL)	0900 heures
Urinary free cortisol (UFC)	24 heures
Patients avec polyurie: Diuresis, densité urinaire, Na ⁺⁺ et osmolalité plasmatique	

When Should Patients be Screened?

All TBI Patients
(regardless of severity)

Patients with Moderate or Severe TBI >12 months prior

First visit
during hospitalization
in Neurosurgery or ICU:
Conduct hormonal testing
if clinically indicated

3-month evaluation:
Conduct baseline
hormonal work-up

12-month evaluation:
Conduct baseline
hormonal work-up

First visit:
Record a detailed patient
and family history

Conduct baseline:
hormonal work-up
in a single session