

HYPOPITUITARISME CONSÉCUTIF AUX ATTEINTES CÉRÉBRALES : 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)

RÉSUMÉ : La prévalence de l'hypopituitarisme est largement sous-estimée et son étiologie est souvent méconnue. Le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne constituent actuellement des causes importantes d'hypopituitarisme acquis de l'adulte. Les traumatismes crâniens représentent un problème majeur de santé publique, avec une incidence annuelle de 300 cas par 100.000 habitants, soit en Belgique 30.000 patients par an. L'hémorragie sous-arachnoïdienne représente quant à elle six cas par 100.000 habitants aux USA et on l'estime à 600 nouveaux cas par an en Belgique. Dans l'hypopituitarisme secondaire aux traumatismes crâniens, 14 séries rétrospectives et prospectives identifient chez 1077 patients un déficit en GH ou somatotrope (14% des patients), un déficit en ACTH ou corticotrope (14%), un déficit en LH/FSH ou gonadotrope (18%), un déficit en TSH ou thyrotrope (7%) et un déficit en ADH ou diabète insipide (4%). Dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne trois séries rétrospectives totalisant 110 patients rendent compte d'un déficit en GH (25%), en ACTH (15%), gonadotrope -LH/FSH- (8,5%), en TSH (6%) et d'un diabète insipide (4%); une seule étude prospective est disponible. Nous faisons le point sur ces données récentes et discutons du diagnostic et de la prise en charge de l'hypopituitarisme secondaire au traumatisme crânien et à l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

MOTS-CLÉS : *Hypopituitarisme - Insuffisance hypophysaire - Trauma crânien - Hémorragie sous-arachnoïdienne*

INTRODUCTION

L'hypopituitarisme est caractérisé par une ou plusieurs atteintes des lignées de l'antéhypophyse (insuffisance somatotrope, gonadotrope, corticotrope et/ou thyrotrope) avec ou sans atteinte de la posthypophyse (diabète insipide). La prévalence de l'hypopituitarisme dans la population générale est de 29 à 45 cas par 100.000 habitants avec une incidence annuelle de 4,2 cas par 100.000 habitants. Il s'agit d'un syndrome hétérogène, pour lequel les adénomes et autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire sont les plus fréquemment évoqués. Plus rarement, on retrouve chez l'adulte les causes inflammatoires, vasculaires, post-radiques, idiopathiques et enfin traumatiques (1, 2, 11). Récemment, deux causes d'hypopituitarisme ont été redécouvertes, car largement sous-estimées auparavant : les traumatismes crâniens et l'hémorragie sous-

TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SUBARACHNOID HAEMORRAGE AS A CAUSE OF HYPOPITUITARISM : A REVIEW

SUMMARY : Brain injuries namely traumatic brain injuries (TBI) and subarachnoid haemorrhage (SAH) are relevant causes of acquired adult hypopituitarism, perhaps more prevalent than ever believed. TBI represent a major health problem with an annual incidence of 300 cases per 100.000. SAH affects six new cases per 1.000.000 inhabitants in USA. In Belgium we estimate nearly 30.000 new TBI cases and 600 SAH cases per year. In the English literature, TBI secondary hypopituitarism has been well documented in 14 retrospective and prospective series accounting for 1.077 cases. In all these series the main pituitary deficits were : GH (14%), ACTH (14%), gonadotrope (18%), TSH (7%) and diabetes insipidus (4%). SAH was documented as a cause of hypopituitarism in three retrospective series accounting for 110 cases and in one prospective series. In all these series main pituitary deficits were GH (25%), ACTH (15%), gonadotrope (8,5%), TSH (6%) and diabetes insipidus (4%). In this review, we analyze recent data and discuss diagnostic and treatment features of secondary hypopituitarism due TBI and SAH.

KEYWORDS : *Hypopituitarism - Pituitary insufficiency - Trauma brain injury - subarachnoid hemorrhage*

arachnoïdienne secondaire à la rupture d'anévrisme.

Les traumatismes crâniens représentent un problème majeur de santé publique avec une incidence annuelle de 300 cas par 100.000 habitants, parmi lesquels 10% sont fatals. Les accidents de roulage en sont la principale source. Selon l'Institut National de Statistiques, 66.917 nouveaux cas d'accidents de la circulation sont survenus en 2007 en Belgique (1). Selon l'Agence Wallonne des personnes handicapées, 30.000 nouveaux cas de traumatisme crâniens surviennent par an (2). Parmi les survivants, un tiers des patients souffrent à long terme de séquelles délétères de type neuropsychologique, avec dysfonctionnement social et professionnel. L'ensemble de ces symptômes est souvent décrit comme syndrome post-commotionnel, mais la part due aux déficiences endocriniennes est largement inconnue. L'hémorragie sous-arachnoïdienne, quant à elle, représente aux USA 6 cas par 100.000 habitants, soit 600 nouveaux cas par an en Belgique.

L'identification d'un lien entre l'hypopituitarisme et le traumatisme crânien «Traumatic Brain Injury» (TBI) ou l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) découle d'une série d'observations pathologiques largement méconnues ou

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Clinique Adjoint, (5) Chef de Service, Service d'Endocrinologie. CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service de Neurochirurgie. CHU de Liège.

sous estimées, mais qui ont intéressé progressivement l'ensemble des praticiens. A partir de la révision critique de la littérature des séries les plus récentes, le lecteur comprendra que le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne doivent être reconnus comme une cause d'hypopituitarisme de plus en plus prévalente.

HISTOIRE

La destruction du lobe antérieur de l'hypophyse par embolie septique est connue comme syndrome de Simmonds (3, 10). Par la suite, Sheehan en étudiant de nombreux cas de nécrose hypophysaire du post-partum, précisa que l'ischémie et non les embolies septiques était responsable de l'infarctus hypophysaire (syndrome de Sheehan). Ce n'est qu'à partir de la description de Porter & Miller en 1946 que les cliniciens commencent à reconnaître le diabète insipide comme une séquelle du traumatisme crânien (4). En 1959, Daniel et al font état de 6 cas documentés d'infarctus de l'antéhypophyse après traumatisme crânien, qu'ils expliquent par la rupture de la tige pituitaire et la perte de la vascularisation des longs vaisseaux portaux (5).

Pendant plusieurs décennies suivant ces descriptions originales, l'hypopituitarisme post-traumatique retiendra surtout l'attention des pathologistes, mais curieusement pas celle des cliniciens, ni des réanimateurs ou des neurochirurgiens. En effet, la contribution du traumatisme crânien à l'hypopituitarisme a longtemps été considérée comme mineure. Des séries récentes, que nous allons détailler par la suite, semblent indiquer le contraire.

Jusqu'en 1986, une révision de la littérature fait part de 56 patients avec hypopituitarisme post-traumatique bien documenté (6). Et pourtant, les descriptions pathologiques de nécrose hypophysaire par section de tige sont rapportées en autopsie dès 1959 par Daniel et al (5). Dès 1970, les séries d'autopsies portant sur des décès consécutifs à des traumatismes crâniens graves, indiquent que 42,5% des cas présentent des lésions hémorragiques hypothalamiques et 28% des lésions hypophysaires (7). Alors que le substrat anatomopathologique de l'hypopituitarisme post-traumatique est connu, les cliniciens ne feront le lien entre l'hypopituitarisme et le traumatisme crânien que lorsque des méthodes fiables de dosage par radio-immuno-essai des hormones hypophysaires seront disponibles. L'ampleur du problème sera ainsi largement sous-estimée jusqu'au 21^{ème} siècle, lorsque l'hypopituitarisme post-traumatique sera recherché systématiquement.

BASES DU DYSFONCTIONNEMENT NEUROENDOCRINIEN APRÈS TBI ET HSA

Dépendant de leur intensité, la plupart des traumatismes crâniens sévères sont susceptibles de se traduire par des lésions hypothalamo-hypophysaire.

Anatomiquement, le dysfonctionnement neuroendocrinien pourra résulter alors d'une combinaison de lésions des noyaux hypothalamiques, de la section partielle ou totale de la tige hypophysaire et/ou de la nécrose antéhypophysaire. S'il est vrai que les traumatismes graves avec fracture de la base du crâne entraînent rarement une rupture de la tige avec déficit antéhypophysaire et diabète insipide, la plupart des traumatismes crâniens qui n'ont pas de fractures osseuses peuvent aussi s'accompagner de dysfonctionnements neuroendocriniens (4). Dans ce dernier cas, le mécanisme physiopathologique évoqué est celui de l'augmentation de la pression intracrânienne avec œdème de la région hypothalamo-hypophysaire. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) de l'hypophyse des patients avec un traumatisme crânien modéré à sévère met en évidence, de façon significative, un élargissement de l'hypophyse par rapport à des cas contrôles. Dans une série rétrospective, 12 des 41 cas (30%) avaient des changements focaux hypophysaires de type hémorragique, infarctus (n=5), œdème (n=5), signal hétérogène à la RMN dans le lobe antérieur (n=2). On note une transection partielle de la tige (n=1) (8). Une étude récente anatomopathologique réalisée chez des patients décédés après un traumatisme crânien a mis en évidence chez 13/40 (43%) des infarctus hypophysaires de degré variable. En effet, les hypophyses de ces patients décédés montraient des nécroses subtotaux comprenant jusqu'à 90 pourcent de l'antéhypophyse (9).

L'hémorragie sous-arachnoïdienne dans le cadre d'un anévrisme cérébral rompu est un autre cas particulier pouvant également s'accompagner d'hypopituitarisme antérieur et postérieur. Un vasospasme dans la région du polygone de Willis avec ischémie hypothalamo-hypophysaire est alors responsable des déficits hormonaux (12). La technique chirurgicale a été parfois évoquée comme une cause possible (post-traumatique), mais la survenue d'hypopituitarisme aussi dans des cas où l'anévrisme avait été réparé avec des «coils» intravasculaires suggère que d'autres mécanismes sont en jeu.

CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSIAIRE APRÈS TBI ET HSA

Les conséquences fonctionnelles du traumatisme ou de l'ischémie sont le déficit de gonadotrophines (LH et FSH), d'adrénocorticotrophine (ACTH), de thyrotrophine (TSH), d'hormone de croissance (GH), et, occasionnellement, de prolactine (PRL) et d'hormone antidiurétique (ADH). Les déficiences hypophysaires peuvent alors s'exprimer de façon isolée ou combinées.

La déficience la plus fréquente dans les traumatismes crâniens est celle de GH et de gonadotrophines, suivie d'ACTH et de TSH (voir table 1 et 2). Dans trois séries rétrospectives de HSA, la déficience la plus marquée est celle d'ACTH et GH (voir table 3).

En clinique, la déficience somatotrope s'exprime par une modification de la composition corporelle, avec perte musculaire, augmentation du tissu adipeux, perte de masse osseuse, asthénie et perte d'entrain. Le risque cardiovasculaire et la mortalité par cause cardiovasculaire sont augmentés chez les patients déficients en GH dans les études épidémiologiques de suivi par rapport aux personnes non déficientes. Le traitement par GH normalise ces symptômes et le risque cardiovasculaire ainsi que l'espérance de vie.

La déficience gonadotrope centrale chez les hommes et les femmes s'exprime par une perte de libido et une atrophie progressive des testicules et des ovaires. Une impuissance survient alors chez les hommes et une aménorrhée chez les femmes. A plus long terme, une déficience gonadique non reconnue, même partielle, constituera en outre une cause d'infertilité et d'ostéoporose.

La déficience corticotrope partielle ou totale s'accompagne souvent d'une hypotension, d'une tendance à l'hypoglycémie et d'une asthénie en situation chronique. En cas de crise addisonienne aiguë, les patients avec traumatisme crânien ou hémorragie cérébrale passent en choc répondant difficilement aux mesures habituelles de réanimation. Si ce déficit est reconnu à temps par le praticien, réanimateur, anesthésiste ou neurochirurgien, alors une prompt administration de corticoïdes s'accompagne d'une récupération spectaculaire du patient.

La déficience thyroïdienne centrale se traduit en chronique par des symptômes d'hypothyroïdie, à savoir fatigabilité, frilosité, sécheresse des muqueuses, constipation, associée à des hormones thyroïdiennes basses et une TSH basse ou inadaptée aux taux d'hormones thyroïdiennes. En aigu, ce syndrome constitue un défi diagnostique. En effet les patients gravement malades présentent souvent

un syndrome de T3 ou T4 basses avec sécrétion de TSH conservée. Si l'on ne dose que la TSH, on ne reconnaîtra donc pas les patients avec déficit thyroïdienne central. Dans les cas douteux, des tests de stimulation seront nécessaires.

Le déficit lactotrope, quant à lui, n'est pas souvent recherché, ni reconnu. En effet, il n'y a pas de conséquences importantes au manque de prolactine chez l'être humain, en dehors de l'impossibilité de la lactation chez la femme. De surcroît, le déficit en prolactine est rare, car celle-ci est soumise à un contrôle inhibiteur dopaminergique d'origine hypothalamique. Les sections de la tige pituitaire s'accompagnent ainsi régulièrement d'une hyperprolactinémie par dénervation.

Si, en théorie, la déficience de chaque axe hypophysaire est assez caractéristique, en pratique, l'hypopituitarisme pourra fréquemment être évoqué devant un tableau d'asthénie insidieuse à distance de l'accident. Cette suspicion clinique pourra renvoyer à un déficit somatotrope, thyroïdien, surrénalien ou gonadique, voire même à une combinaison de ces déficits. La suspicion devra être confirmée par la biologie et ultérieurement par des tests spécifiques (test à l'insuline, test au glucagon, test au GHRH-arginine, test au synacthène, test au LHRH). Nous ne discuterons pas ici les avantages ou désavantages de chacun de ces tests. Signalons seulement que les patients avec traumatisme crânien grave sont des patients extrêmement fragiles. Ainsi, chez ces patients, souvent inconscients à l'admission, le test à l'insuline, considéré habituellement en endocrinologie comme test de référence pour la déficience surrénalienne et déficience en GH, est déconseillé. En effet, le risque d'hypoglycémie est délétère pour la fonction cérébrale, ainsi que le risque de convulsions. Le choix et l'occasion de chaque test pendant le suivi du patient nécessitera ainsi la collaboration étroite entre réanimateurs, neurochirurgiens et endocrinologues avisés. Finalement, lorsqu'il y a une fracture avec déplacement de la base du crâne, le diabète insipide survient par section de la tige et impossibilité de sécréter de l'ADH. Le patient présente alors une polyurie et une hypernatrémie. Une hyperprolactinémie peut aussi être retrouvée par interruption des voies dopaminergiques, comme expliqué précédemment.

Comme détaillé dans les figures 1a et 1b, la vascularisation particulière de l'hypophyse rendrait compte d'un large spectre de possibles déficiences pituitaires après une lésion cérébrale.

Finalement, l'élévation de la pression intracrânienne transmise au système portal hypophysaire est un mécanisme d'ischémie évoqué pour expliquer l'œdème hypophysaire dans le cas du

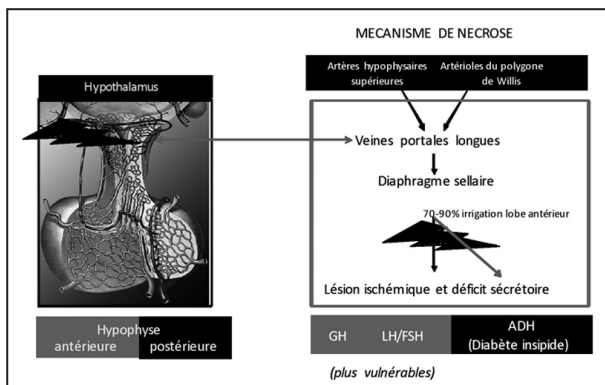


Figure 1a. L'artère hypophysaire supérieure et les longs vaisseaux portaux irriguent la tige hypophysaire et une grande partie de l'adénohypophyse. Une section de tige, lors d'une fracture de la base du crâne, se traduit d'abord par un syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH puis par le développement d'un diabète insipide avec nécrose de la région postérieure de l'adénohypophyse (cellules sécrétant GH, LH, FSH). Donc, les cellules sécrétant ACTH et TSH, en position antérieure et centrale de l'adénohypophyse, sont les seules à survivre dans le cas d'une nécrose pure de l'antéhypophyse. On peut observer une hyperprolactinémie par déafférentation dopaminergique.

traumatisme crânien. Dans le cas de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, c'est le vasospasme autour du polygone de Willis qui serait impliqué.

LES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES DÉMONTRENT UNE ASSOCIATION ENTRE HYPOPITUITARISME ET TBI

En 1942, Escamilla et Lissner rapportent que le traumatisme crânien justifie un hypopituitarisme chez seulement 4 sur 595 patients (0,7%) (10). En 2000, une révision fait état de 314 cas, avec une nette prévalence masculine (11). Cette forte prévalence est attribuée au comportement à risque des hommes dans la conduite automobile. Dans cette étude rétrospective, 93% des patients présentent un coma. Dans une minorité de cas (16%), la durée du coma s'étend de quelques minutes à quelques heures et, dans une majorité (84%), de quelques jours à plusieurs semaines. Chez 109 cas analysables, 55% présentaient des fractures du crâne. Le délai d'apparition de l'insuffisance hypophysaire était de un an chez les trois quart des patients. Chez 10%, le diagnostic d'hypopituitarisme était fait entre 11 et 20 ans après le traumatisme crânien. Chez une centaine de patients pour lesquels une documentation endocrinienne était disponible, un tiers présentait un diabète insipide, 90% présentaient une déficience gonadique et thyroïdienne, presque 60% présentaient un déficit corticotrope, 24% un déficit somatotrope et 45% une hyperprolactinémie. Dans le tableau I, nous résumons les sept publications qui suivent cette révision, et qui reprennent de façon rétrospective l'analyse de patients avec hypopituitarisme associé à un TBI léger, modéré ou parfois sévère. Il est intéressant de souligner dans ces séries que le défi-

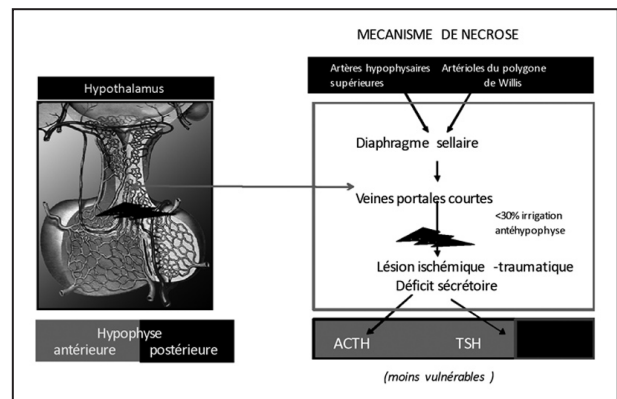


Figure 1b. Une lésion hypophysaire intéressant les veines portales courtes se traduit habituellement par un déficit sécrétoire d'ACTH et TSH, avec préservation de la région postérieure et latérale sécrétant GH, LH, FSH et PRL.

cit en ADH, classiquement le plus fréquemment reconnu, car objectivable à partir du diabète insipide et de la polyurie, est certainement peu fréquent. Enfin, quelques séries font aussi l'état d'une hyperprolactinémie, conséquence de la lésion de la tige pituitaire.

LES ÉTUDES PROSPECTIVES CONFIRMENT UNE ASSOCIATION ENTRE HYPOPITUITARISME ET TBI

Dans le tableau II, nous résumons les trois publications les plus importantes sur le sujet, qui ont repris de façon prospective l'analyse de patients avec hypopituitarisme et TBI. Nous soulignons que la plupart de ces patients ont récupéré la conscience : il ne s'agit pas de patients en état végétatif ou décédés par le traumatisme. Une telle étude pourrait en effet soulever la possibilité d'une prévalence encore plus importante de déficits. Le fait d'utiliser des tests différents pour évaluer un même déficit pourrait rendre compte de prévalences différentes, quoique celles-ci restent élevées dans un même ordre de grandeur. Jusqu'à présent, la série avec le plus de recul a suivi 30 patients pendant trois ans. On conclut que 7 des 13 patients (54%) avec déficience en GH et 5 de 6 (83%) patients avec déficience en ACTH déficients récupèrent après trois ans. On décrit exceptionnellement un nouveau cas de déficience en ACTH chez un patient après trois ans, soulignant l'importance d'un suivi à long terme chez ce type de patient (25).

LES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES DÉMONTRENT UNE ASSOCIATION ENTRE HYPOPITUITARISME ET HSA

La HSA survient fréquemment chez des femmes et en moindre mesure chez des hommes, associée à la rupture d'un anévrisme du polygone

TABLEAU I. SEPT SÉRIES RÉTROSPECTIVES AVEC DOMMAGES CÉRÉBRAUX POST-TRAUMATIQUES ET HYPOPITUITARISME SECONDAIRE

Publication	Patients	Suivi / Tests	Lignées déficitaires %
Kelly 2000	N=22 TBI (18H/4F)	ITT	GH 24 LH-FSH 90 ACTH 60 TSH 50 PRL ↑ 45 DBT insip 30
Richard 2001	N=93 TBI (75H/18 F)	Biologie de base	GH non étudié LH-FSH 28 ACTH 0 TSH 1 PRL non étudié DBT insip 1
Lieberman et al. 2001	N=70 TBI	6m-20 ans	GH 15 LH-FSH 0
JCEM 2001	N=32 SAH	Glucagon/ LDopa test	ACTH 7 TSH 3 DBT insip 0
Bondanelli et al. 2004	N=50 TBI 10F/40M	???	GH 20 LH-FSH 14 ACTH 0 TSH 10 DBT insip ?
Agha et al. 2004 JCEM	N=102 TBI 17F/85H	6 à 36 mois Glucagon ITT Arg/GHRH	GH 18-10 LH-FSH 12 ACTH 22 TSH 1 PRL ↑ 12 DBT insip ?
Aimaretti Clin Endocrinol 2004	N=100 TBI (69H/31F)	3 mois GHRH/ Arginine	GH 21 LH-FSH 17 ACTH 8 TSH 5 DBT insip 4
Leal Cerro et al. 2005 Clin Endoc 2005	N=170 TBI (99H/14F)	<50 mois GHRH- GHRP6 ITT, Ou Glucagon	GH 5,8 LH-FSH 17 ACTH 17 TSH 6,4 DBT insip 5,8

Abbreviations : ITT : insulin tolerance test, GHRH : Growth hormone releasing hormone, GHRP6 : Growth hormone related peptide 6, Arg : Arginine test, DBT insip : Diabète Insipide.

de Willis. Les localisations les plus fréquentes de l'anévrisme sont celles de la communicante antérieure et la cérébrale moyenne. On invoque comme facteurs de risque une hypertension, un tabagisme, un éthylisme, des antécédents familiaux d'anévrisme, mais la HSA peut survenir sans facteur prédisposant. Chez un tiers des survivants, on démontre souvent des séquelles permanentes. A six mois du saignement, un pourcentage substantiel des patients avec une récupération jugée satisfaisante garde des déficits cognitifs, une dépression et une qualité de vie en somme réduite, qu'on attribue fréquemment aux lésions neurologiques. Quand ces plaintes ne sont pas expliquées par un substrat

TABLEAU II. SEPT SÉRIES PROSPECTIVES AVEC DOMMAGES CÉRÉBRAUX POST-TRAUMATIQUES ET HYPOPITUITARISME SECONDAIRE

Publication	Patients	Suivi / Tests	Lignées déficitaires %
Agha et al. 2004	N=50 TBI 12F/38H 37 ± 14 ans	Phase aiguë Glucagon ITT GHRH-GHRP6	GH 18 LH-FSH 12 ACTH 16 TSH 2 DBT insip 2.6
Dimopolou et al. 2004	N=34 TBI 27H/7 F 36 ± 16 ans	0-12 mois	GH 9 LH-FSH 24 ACTH 24
Aimaretti et al. JCEM 2005	N=70 TBI	3 -12 mois GHRH / Arginine	GH 3---11 LH-FSH 17---11 ACTH 8,5---7 TSH 6 PRL élevée 4 DBT insip 4---2,8
Schneider et al. 2006	N =78 TBI 52H/26 F 36 ans	GHRH-Arginine Synacthen	GH 9---10 LH-FSH 32---21 ACTH 19---9 TSH 8---3
Tanriverdi et al. 2006	N=52 TBI 43H/9F	0-12 mois GHRH-Arginine	GH 19---37 LH-FSH 38---8 ACTH 10---19 TSH 5,8---5,8 PRL élevée 7,8 DBT insipid ?
Klose et al. 2007	N=46 TBI 39 (19-63)ans	0-12 mois ITT/Synacthen/ GHRH-Arginine	GH 11 LH-FSH 2 ACTH 6 TSH 2 DBT insip 2
Tanriverdi et al. 2008	N=30 TBI 25H/5F 37 ± 2 ans	0-12-36 mois GHRH-GHRP6 Synacthen	1an 2ans GH 43---17 LH-FSH 3,3---0 ACTH 20---6,6 TSH 6,6---0

neurologique le clinicien songera à rechercher un déficit endocrinien. Une documentation de plus en plus fréquente des déficits hypophysaires est retrouvée chez les survivants d'une HSA parallèlement à celle des TBI. Dans le tableau III nous résumons les trois publications les plus importantes sur le sujet, qui ont repris de façon rétrospective l'analyse de patients avec hypopituitarisme et HSA.

UNE ÉTUDE PROSPECTIVE DÉMONTRE UNE ASSOCIATION ENTRE HYPOPITUITARISME ET HSA

Cette étude (25) évalue de façon prospective, à 24 heures de l'admission et un an plus tard, 22 patients ayant souffert d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sur rupture d'anévrisme cérébral. Les anévrismes ont tous été traités par clipping micro neurochirurgical. Dans les premières 24 heures, 31,8% avaient un déficit gonadotrope,

TABLEAU III. TROIS SÉRIES RÉTROSPECTIVES AVEC HYPOPITUITARISME SECONDAIRE ET HÉMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE

Publication	Patients	Suivi / Tests	Lignées déficitaires %
Aimaretti et al Clin Endoc 2004	N=40 HSA 26F/14H 51 ± 2 ans	3 mois GHRH/Arginine Dosage IGF1	GH 25 LH-FSH 12,5 ACTH 2,5 TSH 7,5 DBT insip 7,5
Kreitschmann- Andermahr et al. JCEM 2004	N=40 HSA 24F/16H 43,7 ± 7,6 ans	27 mois (12-72) ITT / LHRH- TRH-Arg	GH 12,5 LH-FSH 0 ACTH 32 TSH 2,5 PRL↑ 10 DBT insip 0
Dimopoulou et al. Stroke 2004	N=30 HSA 16F/14H 50 ± 13 ans	12-24 mois Synacthen 1µg Dosage IGF1	GH 37 LH-FSH 13 ACTH 10 TSH 7 PRL↑ 25 DBT insip nd*

* DBT nd : Diabète insipide non réalisé

22,7% un déficit corticotrope et 22,7% un déficit somatotrope. Le déficit somatotrope en aigu n'était pas établi à partir d'un test dynamique, mais seulement à partir de la détermination d'un taux d'IGF1 inférieur à 84 ng/ml. En chronique, cependant, les auteurs ont testé les patients avec un test combinant GHRH-arginine. Le déficit de GH était retenu pour un pic de GH < 9 µg/l et un index de masse corporelle < 30 kg/m². Après 12 mois de suivi aucun n'avait de déficit gonadotrope, 13,6% gardaient un déficit corticotrope et 36,4% un déficit somatotrope. Au total, après un an, un déficit hypophysaire avait été récupéré chez 15 (68%) patients, mais un nouveau déficit était apparu chez 9 (40,9%) des autres. Les auteurs constatent que ni la sévérité du saignement au CT scan cérébral évalué par l'échelle Fisher, ni l'état clinique à l'admission évalué par l'échelle de Hunt et Hess ne sont prédictifs d'un hypopituitarisme à un an de la HSA.

CONCLUSION

L'insuffisance hypophysaire est un diagnostic à suspecter après un traumatisme crânien, et moins fréquemment après une hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique. Il ne faut donc pas considérer comme «syndrome post-comotionnel» la symptomatologie insidieuse des anomalies endocriniennes s'exprimant par de l'asthénie, une perte de libido, une dépression, une perte de force musculaire, etc. En effet, l'hypopituitarisme peut déterminer une aggravation de l'état psychique et physique de ces patients, qui est réversible après une substitution adéquate

des différentes lignées hypophysaires atteintes. La plupart de ces patients sont actifs dans le monde du travail avant leur accident. Dès lors, les conséquences socio-économiques de ne pas reconnaître et traiter ces dysfonctionnements neuroendocriniens ne sont pas négligeables.

En 2004 (27), des recommandations relatives à l'hypopituitarisme post-traumatique sont issues d'un comité d'experts. L'hypopituitarisme, et particulièrement le déficit en hormone de croissance, sont beaucoup plus fréquents qu'on ne le pensait. Il faut rechercher un hypopituitarisme surtout dans les accidents de roulage avec traumatisme crânien : les patients à risque étant plutôt ceux ayant présenté un traumatisme modéré à sévère dans l'échelle de Glasgow. L'évaluation endocrinienne et neuropsychologique devrait être pratiquée entre le 6^{ème} et 12^{ème} mois après le traumatisme. Ainsi, en cas de déficit démontré, l'ADH, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les hormones sexuelles et l'hormone de croissance doivent être substitués. En 2005 (28), un *consensus* d'experts recommande une exploration systématique de la fonction pituitaire chez tous les patients avec traumatisme crânien modéré à sévère. Pour améliorer la prise en charge de ces patients, ce *consensus* souligne l'importance d'une collaboration étroite entre endocrinologues, urgentistes, neurochirurgiens et médecins chargés de la rééducation des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE, 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. Traumatic Brain Injury FactSheet. [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). Consultation du 31/12/2008
- www.awiph.be/pdf/documentation/publications/informations_particulieres/fiches_deficiences_emploi/Fiche05-Traumatismecranien.pdf. Mise à jour 18/7/2005.
- Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet*, 2003, **361**, 520-522.
- Porter RJ, Miller RA.— Diabetes Insipidus following closed head. injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1946, **11**, 528-562.
- Daniel PM, Prichard MM, Treip CS.— Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet*, 1959, **28**, 927-931.
- Edwards OM, Clark JDA.— Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and review of the literature. *Medicine*, 1986, **65**, 281-90
- Crompton MR.— Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain*, 1971, **94**, 165-172.

8. Maiya B, Newcombe V, Nortje J, et al.— Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2008, **34**, 468-475.
9. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, et al.— Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2007, **21**, 651-656.
10. Escamilla RF, Lisser H.— Simmonds disease. *J Clin Endocrinol*, 1942, **2**, 65-96.
11. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F.— Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 1353-1361.
12. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al.— Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*, 2000, **93**, 743-752.
13. Richard I, Rome J, Lemené B, et al.— Post-traumatic endocrine deficits : analysis of a series of 93 severe traumatic brain injuries. *Ann Readapt Med Phys*, 2001, **44**, 19-25.
14. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, et al.— Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 2752-2756.
15. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al.— Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2004, **21**, 685-696.
16. Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al.— Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 4929-4936.
17. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al.— Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol*, 2004, **61**, 320-326.
18. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, et al.— Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol*, 2005, **62**, 525-532.
19. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al.— Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol*, 2004, **60**, 584-591.
20. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, et al.— Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma : incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med*, 2004, **30**, 1051-1057.
21. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al.— Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 6085-6092.
22. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al.— Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*, 2006, **154**, 259-265.
23. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al.— High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury : a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 2105-2111.
24. Klose M, Juul A, Struck J, et al.— Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury : a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol*, 2007, **67**, 598-606.
25. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, et al.— Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury : a pilot study. *Clin Endocrinol*, 2008, **68**, 573-579.
26. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, et al.— High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2004, **35**, 2884-2889.
27. Casanueva FF, Ghigo E, Popovic V.— Athens TBI and Hypopituitarism Study Group Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI) : a guideline decalogue. *J Endocrinol Invest*, 2004, **27**, 793-795. Erratum in: *J Endocrinol Invest*, 2005, **28**, 299.
28. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al.— Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 2005, **19**, 711-724.
29. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al.— Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**(10), 4986-4992.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : Albert.beckers@chu.ulg.ac.be