

Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire à la suite d'une lésion traumatique cérébrale et d'une hémorragie anévrismale sous-arachnoïdienne

Une revue systématique

Harald Jörn Schneider, MD

Ilonka

Kreitschmann-Andermahr, MD

Ezio Ghigo, MD

Günter Karl Stalla, MD

Amar Agha, MD

Les lésions traumatiques cérébrales (LTC) constituent un problème majeur de santé publique avec une incidence globale de 235 pour 100 000 personnes par an¹ et environ 80 personnes pour 100 000 sont hospitalisées pour LTC aux Etats-Unis chaque année.² Les lésions traumatiques cérébrales sont la cause principale de décès et de handicap chez les jeunes adultes.³ Les hémorragies sous-arachnoïdiennes anévrismales (HSA) surviennent chez 6 à 10 personnes pour 100 000 chaque année.⁴ Les LTC et les HSA laissent de nombreux survivants porteurs de séquelles physiques et psychologiques significatives à la suite du traumatisme.^{5,6}

L'hypopituitarisme secondaire à une LTC a été rapporté pour la première fois en 1918,⁷ seulement 4 ans après la description initiale de l'hypopituitarisme. Toutefois, au cours des décennies ultérieures, les LTC ont été considérées

Contexte Un dysfonctionnement neuroendocrinien à la suite d'une lésion traumatique cérébrale et d'une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale peut survenir avec une prévalence beaucoup plus élevée que ce que l'on pensait auparavant. Cette séquelle peut être grave mais reste une complication traitable des lésions cérébrales.

Objectif Revoir les travaux de recherche sur le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire en tant que conséquence insuffisamment diagnostiquée des lésions traumatiques cérébrales et des hémorragies sous-arachnoïdiennes, l'histoire naturelle de cette complication et les implications possibles cliniques et de santé publique de l'hypopituitarisme post-traumatique.

Recueil des preuves La base de données MEDLINE a été étudiée à la recherche d'articles publiés entre 2000 et 2007 à l'aide d'une combinaison des mots suivants : traumatic braininjury ou subarachnoid hemorrhage avec pituitary, hypopituitarism, growth hormone deficiency, hypogonadism, hypocortisolism, hypothyroidism, ou diabetes insipidus. Une liste des bibliographies des articles identifiés par cette stratégie de recherche a aussi été étudiée. Tous les articles rapportant des données originales sur les séquelles endocriniennes après lésion traumatique cérébrale ou hémorragie sous-arachnoïdienne cérébrale dans les journaux à comité de lecture centrés sur la prévalence, la pathogénèse, les facteurs de risques, les séquelles et l'évolution clinique ont été sélectionnés. Nous avons regroupé les données et calculé les taux de prévalence et les intervalles de confiance à 95% (IC).

Résultats Nous avons trouvé 19 études incluant 1137 patients. Les prévalences regroupées d'hypopituitarisme dans la phase chronique après lésion traumatique cérébrale et hémorragie anévrismale sous-arachnoïdienne ont été respectivement de 27.5% (intervalle de confiance à 95% [CI], 22.8%-28.9%) et 47% (IC 95%, 37.4%-56.8%). La prévalence globale d'hypopituitarisme était plus élevée chez les patients ayant une lésion traumatique cérébrale sévère par rapport à ceux ayant une atteinte légère ou modérée. Les anomalies neuroendocriniennes précoces ont été transitoires chez certains patients, tandis que, moins fréquemment, un hypopituitarisme évoluait avec le temps chez les autres. Les patients ayant un hypopituitarisme post-traumatique montraient une altération de la qualité de la vie et des troubles du profil métabolique.

Conclusion L'hypopituitarisme est une complication fréquente à la fois des lésions cérébrales traumatiques et des hémorragies sous-arachnoïdiennes anévrismales et peut contribuer à la morbidité et à une mauvaise récupération après lésion cérébrale.

JAMA. 2007;298(12):1429-1438

www.jama.com

Affiliations des auteurs : Clinical Neuroendocrinology Group, Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany (Drs Schneider and Stalla); Department of Neurosurgery, RWTH Aachen University, Aachen, Germany (Dr Kreitschmann-Andermahr); Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Turin, Turin, Italy (Dr Ghigo); and Division of Endocrinology, Beaumont Hospital and the RCSI Medical School, Dublin, Ireland (Dr Agha).

Correspondance : Harald Jörn Schneider, MD, Neuroendocrinology Group, Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse 10, 80804 Munich, Germany (schneider@mpipsykl.mpg.de).

Rédacteur en chef de la section Revue Clinique : Michael S. Lauer, MD. Nous encourageons les auteurs à soumettre des articles en vue de publication sous la forme de revue clinique. Prière de contacter Michael S. Lauer, MD, à michael.lauer@jama-archives.org.



FMC en ligne disponible sur
www.jama.com

comme étant une cause rare d'hypopituitarisme. En 2000, une revue rapportait 367 cas d'hypopituitarisme post-traumatique.⁸ Les HSA ont été considérées comme une cause encore plus rare d'hypopituitarisme presqu'aucune donnée n'étant publiée jusqu'à récemment.

Au cours des dernières années, toutefois, un certain nombre d'études systématiques ont montré que l'hypopituitarisme était une complication fréquente à la fois des LTC et des HSA.¹⁰⁻²⁹ Ceci ajoute une nouvelle et importante dimension à la compréhension actuelle de ces pathologies et soulève

des questions sur le besoin d'un dépistage pituitaire chez ces patients. Les signes et symptômes d'hypopituitarisme peuvent être subtils³⁰ et se confondre avec les séquelles neurologiques et psychiatriques des traumatismes de la tête et des HSA (TABLEAU 1). Ceci peut expliquer pourquoi le diagnostic d'hypopituitarisme est souvent manqué ou retardé à la suite de ces atteintes — avec des conséquences pouvant être graves et menaçant parfois le pronostic vital des patients affectés. Cet article passe en revue la recherche sur le dysfonctionnement hypothala-

mo-pituitaire comme conséquence insuffisamment diagnostiquée des LTC et des HSA, l'histoire naturelle de cette complication et les implications potentielles cliniques et de santé publique de l'hypopituitarisme post-traumatique.

RECUEIL DES PREUVES

Nous avons cherché dans la base de données MEDLINE les articles publiés entre 2000 et 2007. Nous avons utilisé l'association des mots suivants traumatic brain injury ou subarachnoid hemorrhage avec celle de pituitary, hypopituitarism, growth hormone deficiency, hypogonadism, hypocortisolism, hypothyroidism, ou diabetes insipidus. De plus, nous avons cherché les listes bibliographiques d'articles identifiés par cette stratégie de recherche. Nous avons LTC et HSA anévrismale en prenant en compte la prévalence, la pathogénèse, les facteurs de risque, les résultats et l'évolution clinique (FIGURE). En raison des modifications fonctionnelles et adaptatives endocriniennes de la phase aiguë qui interfèrent avec l'évaluation de la fonction pituitaire, nous n'avons pas sélectionné les articles rapportant exclusivement les observations endocriniennes de la phase aiguë.

Nous avons regroupé les données en ajoutant les nombres absolus des patients inclus dans les études sélectionnées et les patients ayant un hypopituitarisme (si disponible) et les déficiences de chaque axe hypophysaire. Nous avons calculé les pourcentages d'hypopituitarisme avec des intervalles de confiance à 95% (IC) dans chaque étude simple et dans les données regroupées. Nous avons utilisé la version 13 de SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois) pour calculer les IC 95%.

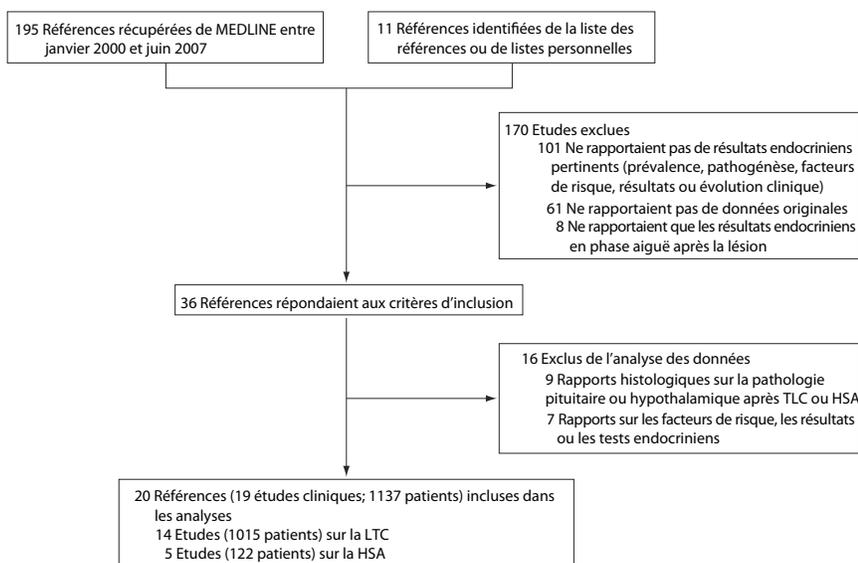
Les rapports de cas ont été seulement cités si aucune autre donnée n'était disponible. Les revues d'articles ont

Tableau 1. Conséquences cliniques des déficits en hormone pituitaires

Déficit hormonal	Symptômes	Observations cliniques
Hormone de croissance	Anergie, pauvre qualité de vie	Ostéoporose, obésité viscérale, diminution de la masse maigre, dyslipidémie
LH/FSH (stéroïdes sexuels)	Oligoménorrhée ou aménorrhée, dysfonction sexuelle, troubles de l'humeur, Diminution de la vigueur	Perte secondaire de cheveux, diminution de la masse musculaire et de la tolérance à l'effort (hommes), ostéoporose, infertilité (hommes et femmes)
Corticostéroïdes	Crise surrénalienne menaçant le pronostic vital (faiblesse, nausées, fièvre, choc), manque d'énergie, perte de poids	Hypotension, hypoglycémie, hyponatrémie, myopathie, anémie, éosinophilie
Hormones thyroïdiennes	Manque d'énergie, problèmes neuropsychiatriques, gain de poids	Bradycardie, hypotension, myopathie, Neuropathie, modifications de la peau, des cheveux et de la voix

Abréviations : FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

Figure. Distribution des études



LTC indique lésion traumatique cérébrale ; HSA, hémorragie sous-arachnoïdienne.

été citées pour donner une information contextuelle plus générale sur le sujet.

SYNTHESE DES PREUVES

Nous avons trouvé 19 études cliniques sur la fonction pituitaire après LTC ou HAS, incluant un total de 1137 patients.¹⁰⁻²⁹ Parmi ceux-ci, 2 études

avec 74 patients pédiatriques,^{24,25} tandis que les autres 17 études portaient sur les populations adultes. Dans certaines études, les patients ont été évalués plus d'une fois à différents temps tandis que dans d'autres publications, les données à la fois sur les LTC et le HAS ont été rapportées. Pour des raisons de clarté, nous avons pris

en compte les rapports de différentes publications sur des mêmes populations d'étude (évident à partir de la publication) comme une seule étude et les rapports sur les LTC et les HSA dans une seule publication comme deux études.

La plupart des études étaient transversales alors que 5 études étaient

Tableau 2. Etudes évaluant la fréquence de l'hypopituitarisme après lésion traumatique cérébrale

Source	Schéma de l'étude	Total/Nb. lors du suivi ^a	Délai après événement	Sévérité, % ^b	Tests dynamiques utilisés	Commentaires
Kelly et al, ¹⁰ 2000	Transversale	22	3 mo à 23 a	86 avec un score ≤12 ≤12	Tolérance Insuline	Aucun
Lieberman et al, ¹¹ 2001	Transversale	70	1 mo à 23 a	84 avec un score ≤8 ≤8	Stimulation glucagon, Hormone adreno-corticotropique ^c	Test Stimulation glucagon pour la GH seulement chez 48 patients
Bondanelli et al, ¹² 2004	Transversale	50	12-64 mo	86 avec un score ≤12; 54 avec un score ≤8	GH-releasing hormone plus arginine	Pas de test dynamique pour Hormone adrénocorticotropique
Aimaretti et al, ^{13,14} 2004 and 2005	Prospective, longitudinale	100/70	3 et 12 mo	45 avec un score ≤12; 21 avec un score ≤8	GH-releasing hormone plus arginine	Pas de test dynamique pour Hormone adrénocorticotropique
Agha et al, ^{15,16} 2004	Transversale	102	6-36 mo	100 avec un score ≤13; 58 avec un score ≤8	Stimulation glucagon, tolérance insuline, GH-releasing hormone plus arginine, Hormone adreno-corticotropique ^c	Déficits en hormone adrénocorticotropique et GH diagnostiqué par au moins deux tests dynamiques
Popovic et al, ¹⁷ 2004	Transversale	67	1-22 a	100 avec un score ≤13	GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6	Pas de test dynamique pour Hormone adrénocorticotropique
Leal-Cerro et al, ¹⁸ 2005	Transversale	170	Au moins 1 an	100 avec un score ≤8	Stimulation glucagon, tolérance insuline, GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6	Test endocrinien seulement si suspicion clinique d'hypopituitarisme dans un questionnaire (n = 99), Test dynamique seulement si valeurs basales anormales
Agha et al, ^{19,20} 2005	Prospective, longitudinale	50/48	7-20 j, 6 mo, et 12 mois	100 avec un score ≤13; 64 avec un score ≤8	Stimulation glucagon	Aucun
Schneider et al, ²¹ 2006	Prospective, longitudinale	78/70	3 et 12 mois	78 avec un score ≤12; 65 avec un score ≤8	GH-releasing hormone plus arginine, Hormone adreno-corticotropique ^c	Tests dynamiques à 12 mois seulement répétés si résultats anormaux au cours des tests précédents ou sur les valeurs basales
Tanriverdi et al, ²² 2006	Prospective, longitudinale	52/52	24 h ed 12 mois	40 avec un score ≤12; 25 avec un score ≤8	GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6, faible dose Hormone adreno-corticotropique ^d	Pas de test dynamique à 24 h, Test dynamique pour hormone adrénocorticotropique seulement chez 12 patients
Herrmann et al, ²³ 2006	Transversale	76	5-47 mois	100 avec un score ≤8	GH-releasing hormone plus arginine, tolérance insuline	Test tolérance insuline seulement réalisé si résultat anormaux de la GH-releasing hormone plus arginine (n = 7)
Einaudi et al, ²⁴ 2006	Transversale prospective	48	0.7-7.25 a	Non rapporté	Non rapporté	Tests dynamiques non réalisés chez les enfants
Niederland et al, ²⁵ 2007	Transversale,	26	Moyenne (DS), 31 (8) mois	73 Inconscients (16 for ≥1 j) ≥1 d)	Levodopa, tolérance insuline	Chez les enfants
Klose et al, ²⁹ 2007	Transversale	104	10-27 mois	58 avec un score ≤12; 38 avec un score ≤8	Tolérance insuline, GH-releasing hormone plus arginine, Hormone adreno-corticotropique ^c	Aucun

^a Il y avait 1015 patients avec une lésion traumatique cérébrale et 240 patients lors du suivi.
^b Evalué par le score de la Glasgow Coma Scale après réanimation (sévère: 3-8; modérée: 9-12; légère: 13-15).
^c Défini par 250 µg.
^d Faible dose définie par 1 µg.

prospectives et longitudinales avec au moins deux évaluations endocriniennes à des temps spécifiés. Les TABLEAUX 2 et 3 résument le schéma, la sélection des patients et les caractéristiques des différentes études. Concernant la pathogénèse potentielle, nous avons trouvé 6 études systématiques évaluant la pathologie pituitaire chez 638 personnes ayant une LTC³¹⁻³⁵ et 2 études évaluant la lésion hypothalamique chez 106 personnes avec une LTC et 102 personnes avec HSA.^{34,36} La plupart des études pathologiques que nous avons trouvées avaient été publiées voici plusieurs décennies.

Prévalence d'un hypopituitarisme antérieur après LTC et HSA

La glande hypophysaire antérieure produit plusieurs hormones peptidiques qui agissent sur les organes cibles en périphérie: l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone stimulatrice de la thyroïde (TSH), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone stimulatrice du follicule (FSH), la prolactine, et l'hormone de croissance (GH). La sécrétion des hormones pituitaires est contrôlée par des hormones stimulatrices hypothalamiques et des facteurs inhibiteurs (qui sont libérés dans la circulation

portale de la tige pituitaire) et par un feedback négatif des hormones périphériques. Un dysfonctionnement pituitaire peut se produire au niveau de l'hypothalamus, de la tige pituitaire ou au niveau de l'hypophyse.

A la suite d'une LTC, la prévalence d'un dysfonctionnement endocrinien dans toutes les études cliniques allait de 15% à 68% et la prévalence suivant une HSA allait de 37.5% à 55%. Toutefois, il existait des désaccords importants sur la fréquence relative des différents axes hypophysaires antérieurs affectés.

Le TABLEAU 4 résume les résultats de 13 études incluant 809 patients atteints de LTC et de 102 patients ayant une HSA anévrismale qui ont été réalisées au moins 5 mois après la lésion^{12,14-23,27-29} (nous avons exclu les études à la phase précoce de la lésion^{10,11,13,26} pour éviter l'effet de confusion d'une maladie aiguë critique sur la fonction neuro-endocrinienne et les études sur les études de population pédiatrique pour des raisons d'homogénéité^{24,25}). Parmi celle-ci, les prévalences groupées d'un hypopituitarisme antérieur après LTC et HSA anévrismal étaient respectivement 27.5% (IC 95%, 22.8%-28.9%) et 47% (IC 95% 37.4%-56.8%). La HSA anévrismale était associée à des fréquences

significativement plus élevées d'hypopituitarisme global, de déficit en GH et en ACTH que les LTC. Après LTC, les déficits en LH/FSH et en GH étaient significativement plus fréquents que le déficit en ACTH, qui était plus fréquent que les déficits en TSH. A la suite d'une HSA, les déficits en GH et ACTH étaient plus fréquents que les déficits en LH/FSH et TSH.

En interprétant ces résultats, toutefois, il est nécessaire de considérer qu'une valeur de laboratoire inférieure à un seuil ne reflète pas nécessairement une altération clinique significative de la fonction pituitaire correspondante. En général, les valeurs normales endocriniennes sont établies au sein de populations saines, d'âge moyen et de poids normal. Les patients ayant des pathologies cérébrales évaluées dans ces études et inclus dans cette revue clinique, souvent différent de ces caractéristiques. Des altérations non spécifiques de la santé de ces patients peuvent aussi avoir une influence sur les taux hormonaux.

Aussi, idéalement, des groupes témoins sans pathologie cérébrale appariés sur le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle et la sévérité de l'atteinte, auraient dû être inclus dans ces études.

Tableau 3. Etudes évaluant la fréquence de l'hypopituitarisme après hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale

Source	Schéma de l'étude	Total/Nb Jours du suivi ^a	Délai après événement	Sévérité, % ^b	Tests dynamiques utilisés	Commentaires
Kelly et al, ¹⁰ 2000	Transversale	2	4-13 mo	100 avec un score de 4	Tolérance insuline	Aucun
Brandt et al, ²⁶ 2004	Transversale	10	4-16 mo	50 avec un score de 1-2; 50 avec un score de 3	Tolérance insuline	Seulement chez les patients avec fatigue
Aimaretti et al, ^{13,14} 2004 and 2005	Prospective, longitudinale	40/32	3 et 12 mo	Aucun rapporté	GH-releasing hormone plus arginine	Pas de test dynamique pour hormone adrénocorticotrope
Kreitschmann-Andermahr et al, ²⁷ 2004	Transversale	40	12-72 mo	55 avec un score de 1-2; 45 avec un score de 3-4	Tolérance insuline	Aucune
Dimopoulou et al, ²⁸ 2004	Transversale	30	12-24 mo	Score médian de 2	Faible dose d'hormone adrénocorticotrope ^c	Pas de test dynamique pour GH

^a Il y avait 122 patients avec une hémorragie sous-arachnoïdienne et 32 patients lors du suivi.

^b Évalué par le score de Hunt et Hess (sévérité clinique allant de 0 [symptômes] à 5 [coma profond]).

^c Faible dose définie par 1 µg.

Ceci n'a pas été le cas, mais dans 4 études, des groupes de sujets sains, appariés sur le sexe, l'âge et l'index de masse corporelle ont été inclus dans l'évaluation d'au moins certains tests critiques endocriniens.^{10,15,17,21} Dans les études de Kelly et al¹⁰ et Popovic et al,¹⁷ des valeurs obtenues dans les groupes témoins ont été utilisées pour établir des fourchettes de référence pour les patients étudiés ayant une LTC. Dans les études de Agha et al¹⁵ et Schneider et al,²¹ il était en plus indiqué comment les témoins et les patients avaient des valeurs

inférieures au seuil respectif. Pour l'évaluation de la fonction somatotrope, 0 témoins sur 31 (0%) et 1 sur 38 (2.6%) n'ont pas répondu aux tests de stimulation respectifs dans les études d'Agha et al¹⁵ et Schneider et al, 21 tandis que 18 patients sur 102 (17.6%) et 7 sur 77 (9.2%) patients avec une TLC n'ont pas répondu à ces mêmes tests. Ceci indique que des valeurs hormonales anormales sont retrouvées chez les patients ayant une LTC avec une fréquence beaucoup plus élevée qu'au sein de la population témoin.

Hypopituitarisme postérieur

La glande hypophysaire postérieure est un organe de stockage des hormones hypothalamiques, l'ocytocine et l'hormone antidiurétique (ou vasopressine). A la suite d'une LTC ou d'une HSA, un hypopituitarisme postérieur se présente sous la forme d'un diabète insipide (avec une hypernatrémie potentiellement létale si le patient a une altération de la soif ou un apport liquidien inadéquat). Dans une étude transversale et prospective longitudinale de la

Tableau 4. Fréquences de l'hypopituitarisme antérieure chez des adultes à la phase chronique suivant une lésion traumatique cérébrale (LTC) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne (SAH)a

Source	Nombre d'adultes	Nb. % (IC 95%)					
		Hormone de croissance	LH/FSH	ACTH	TSH	Hypopituitarisme	Déficits multiples
LTC							
Bondanelli et al, ¹² 2004	50	4 (8.0) [0.5-15.5]	7 (14.0) [4.4-23.6]	0	5 (10.0) [1.7-18.3]	14 (28.0) [15.6-40.5]	6 (12.0) [3.0-21.0]
Aimaretti et al, ¹⁴ 2005	70	14 (20.0) [10.6-29.4]	8 (11.4) [4.0-18.9]	5 (5.7) [0.3-11.2]	4 (7.1) [1.1-13.2]	16 (22.9) [13.0-32.7]	7 (10.0) [3.0-17.0]
Agha et al, ^{15,16} 2004	102	11 (10.8) [4.8-16.8]	12 (11.8) [5.5-18.0]	13 (12.7) [6.3-19.2]	1 (1.0) [0-2.9]	29 (28.4) [19.7-37.2]	6 (5.9) [1.3-10.5]
Popovic et al, ¹⁷ 2004	67	10 (14.9) [6.4-23.5]	6 (9.0) [2.1-15.8]	5 (7.5) [1.2-13.8]	3 (4.5) [0-9.4]	23 (34.3) [23.0-45.7]	7 (10.4) [3.1-17.8]
Leal-Cerro et al, ¹⁸ 2005	170	10 (5.9) [2.3-9.3]	29 (17.1) [11.4-22.7]	11 (6.5) [2.8-10.2]	10 (5.9) [2.4-9.4]	42 (24.7) [18.2-31.2]	15 (8.8) [4.6-13.1]
Agha et al, ^{19,20} 2005	48	5 (10.4) [1.8-19.1]	6 (12.5) [3.1-21.9]	9 (18.8) [7.7-29.8]	1 (2.1) [0-6.1]	Not reported	Not reported
Schneider et al, ²¹ 2006	70	7 (10.0) [3.0-17.0]	14 (20.0) [10.6-29.4]	6 (8.6) [2.0-15.1]	2 (2.9) [0-6.8]	25 (35.7) [24.5-46.9]	3 (4.3) [0-9.0]
Tanriverdi et al, ²² 2006	52	17 (32.7) [19.9-45.4]	4 (7.7) [0.5-14.9]	10 (19.2) [8.5-29.9]	3 (5.8) [0-12.1]	26 (50.0) [36.4-63.6]	5 (9.6) [1.6-17.6]
Herrmann et al, ²³ 2006	76	6 (7.9) [1.8-14.0]	13 (17.1) [8.6-25.6]	2 (2.6) [0-6.2]	2 (2.6) [0-6.2]	18 (23.7) [14.1-33.2]	5 (6.6) [1.0-12.2]
Klose et al, ²⁹ 2007	104	16 (15.4) [8.5-22.3]	2 (1.9) [0-4.6]	5 (4.8) [0.7-8.9]	2 (1.9) [0-4.6]	16 (15.4) [8.5-22.3]	6 (5.8) [1.3-10.3]
HSA							
Aimaretti et al, ¹⁴ 2005	32	7 (21.9) [7.6-36.2]	2 (6.3) [0-14.6]	2 (6.3) [0-14.6]	3 (9.4) [0-19.5]	12 (37.5) [20.7-54.3]	2 (6.3) [0-14.6]
Kreitschmann-Andermahr et al, ²⁷ 2004	40	8 (20.0) [7.6-32.4]	0	16 (40.0) [24.8-55.2]	1 (2.5) [0-7.3]	22 (55.0) [39.6-70.4]	3 (7.5) [0-15.7]
Dimopoulou et al, ²⁸ 2004	30	11 (36.7) [19.4-53.9]	4 (13.3) [1.2-25.5]	3 (10.0) [0-20.7]	2 (6.7) [0-15.6]	14 (46.7) [28.8-64.5]	4 (13.3) [1.2-25.5]
Total							
LTC et HSA	911	126 (13.8) [11.7-16.2]	107 (11.7) [9.7-13.8]	87 (9.6) [7.8-11.6]	39 (4.3) [3.2-5.8]	257 (29.8) [25.3-31.1]	69 (8.0) [5.9-9.3]
LTC seule	809	100 (12.4) [10.2-14.8]	101 (12.5) [10.2-14.8]	66 (8.2) [6.5-10.3]	33 (4.1) [2.9-5.7]	209 (27.5) [22.8-28.9]	60 (7.7) [5.6-9.2]
HSA seule	102	26 (25.4) [17.0-34.0] ^b	6 (5.9) [1.3-10.5]	21 (20.5) [12.7-28.4] ^b	6 (5.9) [1.3-10.5]	48 (47.0) [37.4-56.8] ^b	9 (8.8) [3.3-14.3]

Abréviations: FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

^a Défini par au moins 5 mois.

^b Significatif par rapport à la LTC.

fonction pituitaire postérieure après LTC, la prévalence du diabète insipide, diagnostiqué à l'aide du critère de référence de privation hydrique, était de 26% en phase aiguë¹⁹ et de 6.9% chez les survivants à long terme.¹⁶

Chez les 40 patients étudiés par Kreitschmann-Andermahr et al²⁷ durant au moins 1 année à la suite d'une HSA anévrismale, aucun patient n'avait de preuve clinique de diabète insipide, tandis qu'Aimaretti et al¹⁴ rapportaient un diabète insipide — évalué par diurèse, densité urinaire et natrémie, et osmolalité plasmatique — chez 2.8% des 32 survivants de la HSA 12 mois après l'événement.

Signification clinique

L'hypopituitarisme non traité est associé à une morbidité sévère^{30,37-39} et une mortalité prématurée.^{40,41} Des crises surrénaliennes graves et menaçant le pronostic vital secondaires à un déficit aigu en hormone adrénocorticotrope chez les patients ayant une LTC ont été soulignés dans la littérature^{42,43} avec une amélioration considérable avec un traitement de remplacement corticoïde.⁴² Il a été également rapporté une augmentation de la morbidité neuropsychiatrique chez les patients ayant une TLC avec une insuffisance en GH.⁴⁴ Dans une large étude récente sur 104 patients ayant une TLC, un hypopituitarisme post-traumatique était associé de façon indépendante à une mauvaise qualité de vie (en particulier pour les scores d'énergie, de sommeil et de mobilité physique), une composition anormale de l'organisme et une anomalie du profil métabolique, des altérations aussi observées chez les patients ayant hypopituitarisme lié à d'autres étiologies.⁴⁵ Chez les patients ayant une HSA, les données préliminaires montrent que les troubles neuro-endocriniens contribuent à une perturbation de la qualité de vie, à la dépression et aux troubles du sommeil.⁴⁶ Ces observations indiquent

qu'un hypopituitarisme après à la fois une TLC et une HSA est associé à une récupération médiocre et un plus mauvais pronostic.

En admettant que l'hypopituitarisme semble être une survenue fréquente dans les suites d'une TLC et d'une HSA, la plupart des cas sont probablement non reconnus et non traités. Par ailleurs, d'autres études suggèrent que d'autres causes de lésion cérébrale dont les accidents vasculaires ischémiques, la radiothérapie crânienne ou la chirurgie pour tumeurs non pituitaires, et ceci peut être des facteurs de risque importants mais incorrectement évalués de dysfonctionnement hypothalamohypophysaire.⁴⁷⁻⁴⁹ Bien que certains déficits en hormones pituitaires mis en évidence dans différentes études soient partiels et puissent être de signification fonctionnelle incertaine chez les personnes saines, ils peuvent avoir une autre signification chez les patients ayant une TLC à la fois en phase aiguë et au cours de la récupération, justifiant ainsi le dépistage des patients ayant une TLC ou une HSA et qui ont un risque de survenue de cette complication majeure mais traitable.

Facteurs de risque d'hypopituitarisme post-traumatique

L'échelle de Glasgow Coma Scale (GCS) après réanimation est la plus largement utilisée pour évaluer la sévérité d'une lésion cérébrale en pratique clinique. Elle évalue l'ouverture des yeux, l'expression orale et les réponses motrices sur une échelle allant de 3 à 15. La sévérité de la lésion cérébrale est cotée comme étant sévère (score GCS de 3-8), modérée (9-12), et légère (13-15).⁵⁰ Certaines études incluent des patients ayant tous les grades de sévérité d'une TLC,^{12,14,21,22} tandis que d'autres incluent des patients ayant une TLC modérée à sévère^{15,17} ou seulement sévère.^{18,23} Dans certaines études, aucune association entre

hypopituitarisme et sévérité de la TLC n'a été rapportée,^{14,15,17,21-23} alors que d'autres ont trouvé un hypopituitarisme plus fréquent chez les patients ayant une TLC plus sévère.^{12,29} Nous avons par ailleurs analysé toutes les études qui incluait tous les grades de TLC en phase chronique et rapportaient la prévalence d'un hypopituitarisme selon le score GCS après réanimation.^{12,14,21,22,29} Les prévalences regroupées d'hypopituitarisme avec une TLC sévère, modérée ou légère (défini par le GCS) étaient respectivement de 35.3% (IC 95%, 27.3%-44.2%), 10.9% (IC 95%, 5.1%-21.8%), et 16.8% (IC 95%, 10.9%-25.0%).

Aucune association entre hypopituitarisme et résultats de l'imagerie cérébrale par scanner n'a été trouvée dans une étude¹⁵ tandis qu'une petite étude a trouvé une association entre hypopituitarisme et œdème diffus cérébral au CAT Scan cérébral.¹⁵

Dans une ré-analyse de l'étude de Schneider et al,²¹ une lésion axonale diffuse et une fracture basale crânienne étaient les facteurs de risque d'hypopituitarisme post-traumatique.⁵¹ Une autre étude rapportait une augmentation de la pression intracérébrale comme facteur prédictif d'hypopituitarisme post-traumatique.²⁹ Herrmann et al²³ ont trouvé une association entre la durée du séjour en soins intensifs et l'hypopituitarisme. Dans une analyse rétrospective, des anomalies à l'IRM ou au scanner hypophysaire ont été observées chez 80% des patients ayant une TLC avec hypopituitarisme par rapport à seulement 29% des patients sans hypopituitarisme.⁵² Le diabète insipide n'était pas associé à la présence d'un hypopituitarisme antérieur mais à un traumatisme céphalique plus sévère et à la présence d'œdème cérébral au scanner.¹⁶ Chez les patients ayant une HSA, aucune association entre l'état

clinique à l'admission à l'hôpital mesuré sur l'échelle de Hunt et Hess (allant d'un méningisme léger à un coma),⁵³ la quantité de sang sur le scanner initial (Fisher CT score),⁵⁴ ou tout autre paramètre clinique connu pour être associé à un mauvais pronostic après HSA et au risque d'hypopituitarisme n'a été trouvée.^{14,27,28}

En résumé, la sévérité clinique d'une HAS anévrismale n'aide pas à distinguer entre les patients à haut risque et à faible risque de développer un hypopituitarisme, mais les patients ayant une TLC sévère ont un risque plus important d'hypopituitarisme. Toutefois, même les patients ayant une TLC légère ont encore un risque certes plus mais substantiel d'hypopituitarisme. Aussi, en général, tous les patients hospitalisés pour TLC ou HSA doivent être pris en compte pour évaluation de la fonction endocrinienne. Toutefois, une attention spéciale doit être accordée aux TLC

sévères, aux fractures de la base du crâne, aux lésions axonales diffuses, à une augmentation de la pression intracrânienne et à une prolongation du séjour en soins intensifs.

Evolution clinique de l'hypopituitarisme post-traumatique

Le TABLEAU 5 résume les résultats des études prospectives analysant la fonction pituitaire à différents moments suivant une TLC. Dans deux études, l'évaluation initiale était réalisée à la phase aiguë,^{19,22} tandis que dans les deux autres études, l'évaluation initiale était effectuée à 3 mois après le traumatisme.^{14,21} Toutes les études répétaient l'évaluation 12 mois après le traumatisme. Dans une étude, la fonction endocrinienne était évaluée par ailleurs 6 mois après la TLC.¹⁹ Dans toutes les études, il y avait une tendance à l'amélioration de la fonction pituitaire avec le temps et

certaines des anomalies précoces étaient transitoires avec une récupération complète. Inversement, l'hypopituitarisme évoluait avec le temps chez certains patients et devenait détectable à la phase aiguë ou plus tard au cours de la réhabilitation. Dans une étude, une amélioration de la fonction pituitaire était survenue entre 6 et 12 mois après le traumatisme.

De nouveaux déficits ont été observés entre 0 et 6 mois, mais aucun déficit n'est survenu par la suite.¹⁹ Dans d'autres études de nouveaux déficits ne sont survenus que rarement (5%) après 3 mois et ces déficits ont portés seulement sur un seul axe. Seule une étude a évalué la fonction pituitaire 3 et 12 mois après la HSA. Le taux de dysfonctionnement pituitaire a aussi diminué de 47% à 38% à 1 an.¹⁴ Aucun nouveau déficit n'est survenu chez les patients ayant une fonction pituitaire normale après HSA.

Tableau 5. Etudes prospectives de la fonction hypophysaire antérieure après lésion traumatique cérébrale

Source	Nombre d'adultes	Hormone de croissance	LH/FSH	ACTH	TSH	Hypopituitarisme	Déficits multiples
Phase aiguë							
Agha et al, ^{19,20} 2005	50	9	40	8	1	Non rapporté	Non rapporté
Tanriverdi et al, ²² 2006	52	10	20	5	3	26	9
Total Nb.	102	19	60	13	4	26	9
Total %	100	18.6	58.8	12.7	3.9	50.0	17.3
3 mois							
Aimaretti et al, ¹⁴ 2005	70	16	12	6	4	23	8
Schneider et al, ²¹ 2006	78	7	24	15	6	44	8
Total Nb.	148	23	36	21	10	67	16
Total %	100	15.5	24.3	14.2	6.8	45.3	10.8
6 mois							
Agha et al, ^{19,20} 2005 ^a	48	6	11	9	1	Non rapporté	Non rapporté
Total %	100	12.5	22.9	18.8	2.1		
12 mois							
Agha et al, ^{19,20} 2005 ^b	48	5	6	9	1	Non rapporté	Non rapporté
Tanriverdi et al, ²² 2006 ^c	52	17	4	10	3	26	5
Aimaretti et al, ¹⁴ 2005 ^d	70	14	8	5	4	16	7
Schneider et al, ²¹ 2006 ^e	70	7	14	6	2	25	3
Total Nb. ^f	240	43	32	30	10	67	15

Abréviations: FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

^a Comparé à la phase aiguë, le nombre de nouveaux déficits était de 8 et le nombre de récupérations de 39.

^b Comparé à la phase de 6 mois, le nombre de nouveaux déficits était de 0 et le nombre de récupérations de 6.

^c Comparé à la phase aiguë, le nombre de nouveaux déficits était de 27 et le nombre de récupérations de 30.

^d Comparé à la phase de 3 mois, le nombre de nouveaux déficits était de 4 (n = 2 patients avec une fonction pituitaire normale à 3 mois ont développé une altération de la fonction pituitaire; tous les déficits d'un seul axe à 12 mois) et le nombre de récupérations était de 11.

^e Comparé à la phase de 3 mois, le nombre de nouveaux déficits était de 11 (n = 5 patients avec une fonction pituitaire normale à 3 mois ont développé une altération de la fonction pituitaire; tous les déficits d'un seul axe à 12 mois) et le nombre de récupérations était de 27.

^f Comparé à la phase aiguë et à la phase de 3 mois, le nombre de nouveaux déficits sur la fonction d'un seul axe hormonal était de 50 et le nombre de récupérations était de 113.

Mécanisme des lésions

Le fait qu'un dysfonctionnement neuro-endocrinien cérébral induit par la lésion ait attiré peut d'attention pendant tant de décennies est, rétrospectivement, surprenant car de grandes études neuropathologiques, incluant au total 638 cas ont établi une fréquence élevée trouble hypothalamo-hypophysaire allant de 26.4% à 86% chez les patients décédés à la suite d'une TLC.^{31-35,55} Les résultats de l'autopsie ont montré différents types de lésions allant de lésions de la capsule hypophysaire (la forme la plus fréquente de lésion pituitaire après TLC, survenant dans 23.3%-59% dans cas) aux lésions des lobes antérieure et postérieurs et de la tige pituitaire sous la forme d'hémorragie, de nécrose et de fibrose. Harper et al³⁵ ont observé des infarctus pituitaires chez 38 patients consécutifs sur 100 décédés à la suite de lésions cérébrales non missiles. Dans cette investigation, tous les patients ayant des infarctus pituitaires de grande taille ou de taille moyenne avaient une augmentation de la pression intracrânienne à un moment ou un autre. L'interruption de l'apport sanguin portal hypothalamo-hypophysaire (en raison de l'augmentation de la pression intracrânienne) a été considérée comme étant un mécanisme possible d'infarctus du lobe antérieur.^{31,35} Une autre étude⁵⁵ a confirmé qu'un infarctus aigu était la cause sous-jacente adrénohypophysaire chez les patients ayant une TLC qui ne décédaient pas instantanément après le traumatisme. Chez 13 patients sur 30 ayant des échantillons pituitaires qui avaient survécu à une TLC entre 3 heures et 7 jours, des infarctus aigus de taille varié (jusqu'à la nécrose subtotale du lobe antérieur) ont été notés, tandis qu'aucun infarctus n'a été observé dans les glandes hypophysaires des patients décédés immédiatement (n=12). Aucune investigation systématique neuro-pathologique de la glande pituitaire après HSA anévrismale n'a été menée, mais des hémorragies de l'hypophyse ont été décrites dans un rapport de cas.⁵⁶

Dans une autre série de cas, des lésions hypothalamiques ont été observées³⁴ chez 45 des 106 cas (42%) consistant en hémorragie (68.9%), nécrose (57.8%), ou association des deux (n=12; 26.7%). Une association de lésions hypothalamiques après TLC avec choc temporo-pariétal et fractures de la fosse moyenne a été observée dans cette étude. Cette connexion entre fracture de la fosse moyenne et nécrose hypophysaire antérieure a été notée dans une autre étude.⁵⁷

Dans la seule étude neuropathologique systématique portant spécifiquement sur des lésions hypothalamiques au cours d'une HSA, une nécrose ischémique, des macro- et microhémorragies de l'hypothalamus ont été observées chez 68% patients sur 102.³⁶ Dans le cas d'anévrismes proches de la ligne médiane, des lésions bilatérales hypothalamiques ont été souvent observées. Des microhémorragies hypothalamiques ont été décrites dans cette étude³⁶ comme étant "remarquablement sélectives dans leur localisation et de façon surprenante localisées aux noyaux para-ventriculaires et supra-optiques, rendant souvent ces noyaux proéminents à l'œil nu." Une des explications possibles de ces hémorragies sélectives est qu'une obstruction temporaire du drainage veineux au sein de ces noyaux particulièrement vascularisés peut se voir en raison de l'augmentation de la pression de la citerne chiasmatique après l'hémorragie. D'autres mécanismes possibles pour les lésions hypothalamiques suivant une HSA anévrismale incluent une lésion directe des fines artères hypothalamiques perforantes dans l'espace sous-arachnoïdien sous l'effet de l'hémorragie, une vasoconstriction suivant une lésion ischémique et la présence de sang sous-arachnoïdien forçant les gaines des artères perforantes suivie d'une rupture dans le parenchyme cérébral.³⁶ En résumé, des grandes séries neuropathologiques ont montré des lésions pituitaires de même que des lésions

hypothalamiques après TLC. Dans deux études, une association entre fractures de la fosse crânienne moyenne et ces lésions a été observée. Les preuves neuropathologiques plus rares sur le système hypothalamo-pituitaire après HSA soulignent le degré important de lésions hypothalamiques chez les patients ayant une HSA.

CONTROVERSES

Diagnostic de l'hypopituitarisme

Comme il a déjà été mentionné, il existe une large variation des fréquences des déficits hormonaux rapportés. La fiabilité des outils méthodologiques utilisés pour évaluer la fonction pituitaire peut être un important facteur à cet égard. En général, l'évaluation des axes de la GH et de l'ACTH demandent des tests de stimulation dynamique pour séparer distinctement les réponses déficientes et des seuils appropriés devraient être définis en prenant en compte les influences confondantes des tests utilisés, des tests de laboratoire, l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe (revus dans cette étude par Schneider et al³⁰). En conséquence, les différences de fréquences rapportées peuvent être dues à des critères diagnostiques plus stricts appliqués par certains chercheurs mais pas par d'autres.

Le test de tolérance à l'insuline évalue l'intégrité à la fois de la fonction hypothalamique et hypophysaire par comparaison à beaucoup d'autres tests et a été considéré comme le critère de référence pour l'évaluation de la GH et des axes surrénaliens. Toutefois, il ne peut être réalisé chez des patients ayant une maladie cardio-vasculaire sévère et des crises épileptiques sévères, limitant son utilisation chez les patients ayant une TLC ou une HSA. Le test de tolérance à l'insuline a été utilisé par certains auteurs^{10,15,26,27} sans effet indésirable, mais d'autres auteurs ont utilisé d'autres tests (Tableau 2).

Différents niveaux de seuils utilisés

pour ces tests et différents tests hormonaux peuvent avoir eu une importante influence sur la fréquence des patients définie comme étant hormono-déficients.⁵⁸ Par ailleurs, certains auteurs ont utilisé 2 tests dynamiques pour confirmer les anomalies de la fonction pituitaire¹⁵ tandis que dans d'autre cas un seul test était utilisé.⁵⁹ En conséquence, la solidité des méthodes utilisées pour diagnostiquer un hypopituitarisme varie entre les études.

De plus, des biais de publication et des biais de sélection des patients—certaines études rapportant des fréquences plus élevées d'hypopituitarisme ayant plus de probabilité d'être publiées — ne peuvent pas être complètement éliminés. Toutefois, ceci semble improbable car ces études rapportant des fréquences plus faibles ont été publiées dans des journaux extrêmement cités. De plus, le fait qu'un hypopituitarisme ait été trouvé plus souvent chez des patients avec lésions cérébrales que chez les témoins et le fait que les patients ayant un hypopituitarisme post-traumatique montrent les mêmes atteintes que les patients ayant d'autres formes d'hypopituitarisme souligne l'importance du problème.

Remplacement hormonal

Les patients ayant un hypopituitarisme ont besoin d'un remplacement de l'hormone déficiente comme traitement de référence. Un remplacement adéquat hormonal peut, en général, inverser les symptômes d'hypopituitarisme et normaliser les risques associés à celui-ci.³⁰ Chez les patients ayant une lésion cérébrale, toutefois, les lésions de l'hypophyse peuvent être subtiles et parfois seulement être seulement des troubles endocriniens limites. Par ailleurs, ces patients ont souvent des multiples autres séquelles du traumatisme comme une dépression, des déficits neuropsychologiques ou des modifications de la personnalité dues aux psycho-syndromes organiques. Aussi, il n'est pas clair de savoir si ces patients bénéficient d'un traitement hormonal

de remplacement de la même façon que les patients ayant des causes classiques d'hypopituitarisme. En raison des conséquences sérieuses possibles des dysfonctionnements corticotrophique, thyrotrophique ou de l'hypophyse postérieure, il est important de traiter de façon adéquate ces patients si des preuves convaincantes biochimiques et cliniques de ces déficits sont présentes. Un déficit en hormone gonadotrope est souvent transitoire en phase précoce après lésion cérébrale.^{14,15,21,22} A ce jour, il n'y a pas de preuve nette en faveur d'un remplacement des hormones sexuelles en phase aiguë d'une TLC ou d'une HSA. Bien que, si un hypogonadisme persiste en phase chronique, un traitement de remplacement des hormones sexuelles doit être envisagé comme dans toutes autres étiologies d'hypopituitarisme.

Toutefois, des études prospectives, randomisées sont nécessaires d'évaluer les effets du remplacement de ces hormones dans le cas d'anomalies endocriniennes subtiles, de modifications endocriniennes transitoires et lorsque les signes cliniques de déficit ne sont pas clairs.

Le traitement de remplacement par GH est indiqué chez les adultes ayant une déficience sévère en hormone de croissance⁶⁰ et ses effets salutaires sont bien documentés.⁶⁰ En présence de preuves biochimiques et cliniques de persistance de déficit sévère en GH et d'autres déficits en hormones hypophysaires, une substitution en GH doit être envisagée chez les patients ayant une TLC ou une HSA. Cependant d'autres études évaluant le bénéfice de substitution en GH, en particulier sur la récupération, la réhabilitation, la composition de l'organisme et la fonction neuropsychiatrique dans ce groupe de patients sont nécessaires.

CONCLUSION ET CONSIDERATIONS PRATIQUES

Implications de santé publique

Compte tenu du grand nombre de

personnes qui ont une LTC ou une HSA chaque année, un hypopituitarisme post-traumatique est d'une importance majeure en termes de santé publique. En se basant sur l'incidence des patients hospitalisés pour LTC ou HSA rapportés dans la littérature et les fréquences de l'hypopituitarisme chez ces patients, nous avons précédemment estimé l'incidence de l'hypopituitarisme causé par ces troubles à plus de 30 patients pour 100000 population par an.³⁰ Ceci dépasse de loin toutes les autres causes bien reconnues d'hypopituitarisme.⁶² En raison des limites précédemment mentionnées des études et d'un biais potentiel de sélection, ceci n'est qu'une estimation approximative et doit être pris avec prudence. Toutefois, il est clair qu'un large nombre de patients ayant un hypopituitarisme après LTC ou HSA reste non diagnostiqué et non traité.

En conséquence, des programmes de dépistage intégrés de l'hypopituitarisme post-traumatique doivent être développés et incorporés dans les soins cliniques de référence pour le patient ayant une lésion cérébrale aiguë due à un traumatisme ou une HSA. Une collaboration étroite entre la neurochirurgie, l'endocrinologie, la médecine rééducative, et d'autres disciplines intéressées est essentielle pour s'assurer d'une distribution optimale des soins.

Dépistage de l'hypopituitarisme dû à une TLC ou une HSA

Un dysfonctionnement pituitaire post-traumatique précoce peut être transitoire dans de nombreux cas et inversement, un hypopituitarisme peut évoluer sur plusieurs semaines ou mois après la lésion.^{14,19,21,22}

En conséquence, une évaluation périodique la première année suivant le traumatisme peut être nécessaire.

En phase aiguë d'une lésion cérébrale, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne ne doit pas être oublié car il peut être potentiellement létal.^{42,43} Les patients doivent être dépistés à la recherche de signes et symptômes d'hypocortisolisme

avec hyponatrémie, hypotension, et hypoglycémie. En raison de l'évaluation dynamique de la réserve hormonale adrénocorticotropique qui n'est pas pratique dans les conditions d'une maladie aiguë, nous suggérons que les concentrations matinales du cortisol sérique soient faites au cours des premiers jours suivant le traumatisme ou une HSA.⁴³ La définition d'un seuil de cortisol qui aidera au diagnostic d'insuffisance surrénalienne lors d'une maladie aiguë est difficile car les valeurs totales du cortisol sérique dans ces conditions sont influencées par plusieurs facteurs dont le degré de sévérité de la maladie sous-jacente, le sepsis et les traitements. Les taux sériques de CBG (cortisol-binding globulin) peuvent être réduits dans des états cataboliques résultant en un cortisol total disproportionnellement bas comparé au cortisol libre (biologiquement actif) (les tests biologiques qui ne mesurent que le cortisol total comme cortisol libre sont techniquement difficiles, demandent du temps et sont onéreux). Compte tenu de ces facteurs de confusion, le taux matinal de cortisol en phase aiguë inférieur à 7.2 µg/dl (200 nmol/l) peut suggérer une insuffisance surrénalienne chez des patients ayant une maladie aiguë avec TLC ou HSA, et un remplacement avec corticoïdes doit être institué.²⁰ Toutefois, des valeurs entre 7.2 et 18 µg/dl (200-500 nmol/l) en présence de traits suggestifs d'une insuffisance surrénalienne, comme une hyponatrémie, une hypoglycémie, une hypotension, ou une récupération lente peuvent encore être inappropriées et un essai de corticoïdes doit être envisagé.

L'évaluation de la GH, des hormones sexuelles et de l'axe thyroïdien n'est pas nécessaire en phase aiguë car il n'y a actuellement pas de preuves qu'un traitement en phase aiguë avec ces hormones améliore le résultat. Entre 3 et 6 mois après la lésion, tous les patients devraient subir un dépistage soigneux pour rechercher des signes

cliniques d'hypopituitarisme. Une attention particulière doit être accordée à une perte secondaire des cheveux, une nouvelle oligo-ménorrhée ou une aménorrhée, une altération de la fonction sexuelle, des modifications de poids, une polydipsie, aux signes précédemment cités d'hypocorticalisme, et à une mauvaise récupération. Si un de ces signes est présent, une évaluation pituitaire doit être faite. Les séquelles de la lésion cérébrale pouvant masquer les signes d'hypopituitarisme, le seuil d'évaluation endocrinienne doit être bas et dans certains cas incertains, une évaluation endocrinienne doit être réalisée au moins une fois. Chez les patients ayant une fracture de la base du crâne, des lésions axonales diffuses, une augmentation de la pression intracrânienne ou une prolongation du séjour en unités de soins intensifs, une évaluation pituitaire doit être considérée. Si un hypopituitarisme est détecté, un traitement hormonal doit être donné si approprié. Chez les patients ayant un hypopituitarisme antérieur documenté à 3 et 6 mois après la lésion, une répétition de l'évaluation de l'hypophyse antérieure à 1 an peut être envisagée si les paramètres cliniques ou biochimiques soulèvent la possibilité d'un retard de la récupération.

En conclusion, un hypopituitarisme est une complication fréquente, potentiellement sévère mais traitable de la TLC ou d'une HSA. Une augmentation des niveaux de connaissance chez les médecins de toutes disciplines impliquées dans le soin des patients ayant une TLC ou une HSA est nécessaire pour identifier les cas touchés et pour fournir un traitement hormonal approprié à temps, qui a le potentiel d'améliorer la récupération, la réhabilitation et la qualité de vie de ces patients.

Contributions des auteurs : Les Drs Schneider et Kreitschmann-Andermahr ont eu un accès complet à toutes les données de l'étude et acceptent la responsabilité de l'intégrité des données et de la précision de l'analyse des données. Les Drs Schneider et Kreitschmann-Andermahr ont contribué de façon égale comme co-auteurs principaux.

Conception et schéma de l'étude : Schneider,

Kreitschmann-Andermahr, Ghigo, Stalla, Agha.
Recueil des données: Schneider, Kreitschmann-Andermahr, Agha.

Analyse et interprétation des données : Schneider, Kreitschmann-Andermahr, Agha.

Rédaction du manuscrit : Schneider, Kreitschmann-Andermahr, Agha.

Revue critique du manuscrit : Kreitschmann-Andermahr, Ghigo, Stalla, Agha.

Analyse statistique : Schneider.

Aide administrative, technique ou matérielle : Schneider, Agha.

Supervision de l'étude : Ghigo, Stalla, Agha.

Liens financiers : Le Dr Schneider a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateurs et des voyages payés de Pfizer, eu des voyages payés par Lilly, Novo Nordisk, et Serono. Le Dr Kreitschmann-Andermahr a rapporté avoir reçu des honoraires d'orateurs, eu des voyages payés et des bourses de recherche de Pfizer et NovoNordisk de même que des voyages payés par Ipsen et Novartis, et d'être membre du bureau allemand KIMS. Le Dr Ghigo a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateurs et/ou de consultant de Pfizer, Serono, Eli Lilly, Novartis, et d'Ipsen. Le Dr Stalla a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateurs et/ou des consultants de Pfizer, Novartis, Novo Nordisk, et d'Ipsen, eu des voyages payés de Pfizer, et des bourses de recherche de Eli-Lilly, Pfizer, Novartis, Novo Nordisk, et Ipsen. Le Dr Agha a déclaré avoir reçu des bourses de recherche éducationnelle de Pfizer Endocrine Care et Novo Nordisk Pharmaceuticals.

Autres contributions : Alexander Yassouridis, PhD, a fourni des conseils et réalisé des calculs statistiques. Eva Maria Poll a apporté son aide éditoriale pour préparer le manuscrit. Le Dr Yassouridis et Ms Poll n'ont pas été rémunérés pour leur aide.

REFERENCES

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255-268.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rates of hospitalization related to traumatic brain injury—nine states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(8):167-170.
3. van Baalen B, Odding E, Maas AI, et al. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disabil Rehabil*. 2003; 25(1):9-18.
4. van Gijn J, Kerr R, Rinkel G. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318.
5. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, et al. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:157-174.
6. Salmund CH, Sahakian BJ. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(2):111-116.
7. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr*. 1918; 44:1261.
8. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1353-1361.
9. Vernet M, Rapenne T, Beaurain J, et al. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med*. 2001;29(11): 2220-2222.
10. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000;93(5):743-752.

11. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2752-2756.
12. Bondanelli M, De ML, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(6):685-696.
13. Aimaretti G, Ambrosio B, 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 (Oxf).* 2004;61(3):320-326.
14. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di SC, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6085-6092.
15. Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4929-4936.
16. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):5987-5992.
17. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, et al. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(11):1048-1054.
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 (Oxf).* 2005;62(5):525-532.
19. Agha A, Sherlock M, Phillips J, et al. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):371-377.
20. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med.* 2005;118(12):1416.
21. 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(2):259-265.
22. 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 at 12-months after the trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2105-2111.
23. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(6):316-321.
24. Einaudi S, Matarazzo P, Peretta P, et al. Hypothalamo-hypophysial dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: a preliminary retrospective and prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(5):691-703.
25. Niederland T, Makovi H, Gal V, et al. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma.* 2007;24(1):119-127.
26. Brandt L, Saveland H, Valdemarsson S, et al. Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(2):91-96.
27. 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.
28. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanela M, et al. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35(12):2884-2889.
29. Klose M, Juul A, Poulsen L, et al. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):193-201.
30. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007;369(9571):1461-1470.
31. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Acta Med Sci.* 1966;3(2):185-188.
32. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol.* 1969;88(3):242-248.
33. Pierucci G, Gherson G, Tavani M. Pituitary changes especially necrotic—following craniocerebral injuries. *Pathologica.* 1971;63(917):71-88.
34. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain.* 1971;94(1):165-172.
35. Harper CG, Doyle D, Adams JH, Graham DI. Analysis of abnormalities in pituitary gland in non-missile head injury: study of 100 consecutive cases. *J Clin Pathol.* 1986;39(7):769-773.
36. Crompton MR. Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain.* 1963;86(2):301-314.
37. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1651-1662.
38. Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(7):334-342.
39. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical review: growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1864-1870.
40. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336(8710):285-288.
41. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al; West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357(9254):425-431.
42. Agha A, Sherlock M, Thompson CJ. Post-traumatic hyponatraemia due to acute hypopituitarism. *QJM.* 2005;98(6):463-464.
43. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2358-2366.
44. Kelly DF, McArthur DL, Levin H, et al. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2006;23(6):928-942.
45. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury [published online ahead of print July 24, 2007]. *J Clin Endocrinol Metab.* doi:10.1210/jc.2007-0901.
46. Kreitschmann-Andermahr I, Poll E, Hutter BO, et al. Quality of life and psychiatric sequelae following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: does neuroendocrine dysfunction play a role? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):833-837.
47. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3928-3934.
48. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(5)(suppl):78-87.
49. Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):559-566.
50. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
51. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, et al. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03020.x.
52. Schneider HJ, Sämman PG, Schneider M, et al. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(4):RC9-RC12.
53. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
54. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
55. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21(6):651-656.
56. Rap Z, Zaremba J. Pathomechanism of secondary morphological lesions in the hypothalamo-hypophysial system in cases of increased intracranial pressure. *Pol Med J.* 1971;10(1):188-207.
57. Kerkhoven P, Hedinger C. Anterior pituitary necrosis [In German]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1967;97(9):263-273.
58. Schneider HJ, Herrmann BL, Schneider M, et al. Discrepant results in the diagnosis of GH deficiency with the insulin-tolerance test and the GHRH plus arginine test in patients with traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):553-557.
59. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):481-488.
60. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3993.
61. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(Suppl 2):S9-S14.
62. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(6):735-740.