



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard



Lyon 1

UFR de MÉDECINE LYON-EST

ANNÉE 2016 N° 240

**SUIVI LONGITUDINAL D'UNE COHORTE DE
PATIENTS TRAUMATISÉS CRANIENS SEVERES
ET MODERES : CONTRIBUTION DU DEFICIT EN
HORMONE DE CROISSANCE AUX TROUBLES
COGNITIFS ET A LA QUALITE DE VIE.**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon 1

Et soutenue publiquement le 19 octobre 2016

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

WAZ Damien

Née le 24 aout 1987 à Lyon 3ème, France

Sous la direction du Professeur JACQUIN COURTOIS Sophie

Université Claude Bernard



Lyon 1

UFR de MÉDECINE LYON-EST

ANNÉE 2016 N° 240

**SUIVI LONGITUDINAL D'UNE COHORTE DE
PATIENTS TRAUMATISES CRANIENS SEVERES
ET MODERES : CONTRIBUTION DU DEFICIT EN
HORMONE DE CROISSANCE AUX TROUBLES
COGNITIFS ET A LA QUALITE DE VIE.**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon 1

Et soutenue publiquement le 19 octobre 2016

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

WAZ Damien

Née le 24 aout 1987 à Lyon 3ème, France

Sous la direction du Professeur JACQUIN COURTOIS Sophie

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président		Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales		Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services		Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est	Doyen	Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux	Doyen	Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice	Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur	Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur	Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice	Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies	Directeur	Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Polytech Lyon	Directeur	Yannick VANPOULLE
	Directeur	Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur	Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur	Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice	Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur	Alain MOUGNIOTTE

FACULTE DE MÉDECINE LYON-EST
LISTE DES ENSEIGNANTS 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métabolique ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie

Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique

Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale

Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Leztrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeur associé de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie

Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À mon président de thèse :

Madame le Professeur Sophie Jacquin Courtois

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury de thèse. Vous m'avez fait confiance en me permettant de réaliser cette étude dont vous êtes à l'origine. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de la réalisation de ce travail. Vos conseils et vos remarques m'ont permis de mener à bien cette thèse. Je vous remercie de votre accompagnement efficace tout au long de mes nombreux semestres passés sur l'hôpital Henry Gabrielle.

À mes juges :

Monsieur le Professeur Jacques Luauté

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. J'admire votre lucidité dans toute situation, votre volonté de toujours œuvrer pour le bien commun, votre grande disponibilité et écoute malgré votre emploi du temps amplement rempli. Je vous remercie de m'avoir permis de travailler et d'apprendre à vos côtés toujours dans la bonne humeur et la simplicité. Je suis très fier et enthousiaste à l'idée de pouvoir continuer de travailler avec vous pendant encore deux années au moins. Merci de m'avoir donné cette chance.

Monsieur le Professeur François Cotton

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant d'en être juge. C'est un privilège que de pouvoir bénéficier de votre éclairage sur mon travail de thèse. Veuillez trouver ici tous mes remerciements et l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Gérald Raverot

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant d'en être juge. C'est un privilège que de pouvoir bénéficier de votre éclairage sur mon travail de thèse. Veuillez trouver ici tous mes remerciements et l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Adrien Didelot

Je te remercie grandement d'avoir accepté de faire partie de mes juges. J'admire tes connaissances encyclopédiques en neurologie, ton analyse très poétique de l'électroencéphalogramme et ta grande empathie. J'ai passé avec toi un semestre passionnant que ce soit dans l'enrichissement de mes connaissances ou dans le plaisir que j'avais tous les jours à venir travailler dans une telle ambiance. J'espère que nous aurons l'occasion de continuer à travailler ensemble malgré ton départ vers de nouveaux horizons.

À tous ceux qui ont apporté leur aide à la réalisation de ce travail :

Monsieur Stuart Nash pour avoir réalisé les explorations neuropsychologiques de ma thèse et pour m'avoir apporté ton expertise précieuse dans l'analyse des données cognitives. Et toujours avec le sourire.

Madame Loraine Bernard pour avoir réalisé toutes les analyses statistiques de ma thèse et avoir toujours répondu efficacement et rapidement à mes diverses interrogations.

Monsieur Laurent Villeneuve et madame Marine Gueugnon pour la mise en place du protocole et sa réalisation, ainsi que pour la saisie des données et la tenue de la base.

Laetitia Balaire pour avoir partagé cette aventure INSPIRE-TC avec moi notamment dans ses cotés les plus difficile et pour m'avoir éclairé facilement sur la partie endocrinologique.

Alizée et Amélie pour votre précieuse collaboration à la fastidieuse tâche de remplissage de la base de données informatique.

Le Docteur Sophie Khettar, ma pharmacienne préférée pour les heures de colocation passées dans ton bureau climatisé, et pour tous tes précieux conseils et encouragements !

Le Docteur Kathleen Charvier pour m'avoir prêté ton bureau pendant des jours entiers sans même le savoir.

Caroline Morel pour le prêt de tes clés pas toujours rendues en temps et en heure, pour l'ouverture des portes du secrétariat, pour ta disponibilité et ta bonne humeur. Promis, je vais essayer d'oublier un peu ton numéro.

Le Docteur Laurence Tell, le Docteur Célia MINVIEILLE et Clément pour m'avoir permis d'avoir un peu plus de temps dans la dernière ligne droite.

Mathilde pour ton expertise « traitement de texte », pour ton aide dans la mise à jour de la base de données, pour ta relecture et surtout pour avoir supporté ma mauvaise humeur durant ces longs mois ...

Aux médecins et paramédicaux :

À mes maîtres

Le Docteur Franck Nicolini pour m'avoir fait adorer l'hématologie et la recherche clinique même si ce n'est pas la voie que j'ai suivie. Pour tous les merveilleux moments passés ensemble, les bons repas, les belles soirées. Pour mes souvenirs de Pau, pour ta généreuse famille. J'espère que nous aurons l'opportunité de pouvoir se retrouver pour se remémorer cette période.

Le Professeur Fadi Farhat pour m'avoir fait découvrir la chirurgie de manière privilégiée même si ce n'est décidément pas ma voie. Je serai toujours content de te croiser dans les couloirs de cardio.

Le Docteur Pierre-Marie Gonnaud pour m'avoir laissé un souvenir impérissable. Vous êtes un grand médecin et pour moi surtout un grand Homme. Les lois de Murphy régissent malheureusement ce monde et je vous souhaite avant tout un prompt rétablissement.

Le Professeur Gilles Rode pour tout ce que vous donnez pour la reconnaissance et la défense de notre spécialité sur le plan local et national. Pour vos qualités pédagogiques rares et votre engagement auprès des étudiants justement récompensés par votre fraîche nomination en tant que doyen de la faculté de médecine Lyon Est.

Le Docteur Kathleen Charvier, pour tellement de choses mais d'abord pour ce super 1^{er} semestre d'internat qui a lancé merveilleusement ma formation en MPR, pour la découverte de la neuro-urologie et de la sexologie qui vont maintenant m'accompagner le reste de ma carrière. Tu es une femme extraordinaire, entière, qui donne tout avec générosité. Je serai heureux de pouvoir continuer à travailler avec toi pendant quelques années alors ne t'épuise pas trop vite.

Le Docteur Corinne Del Aguila Berthelot, pour la découverte de la sexologie et de tes multiples anecdotes de consultation. Pour m'avoir toujours écouté, soutenu et conseillé dans mes interrogations professionnelles et personnelles.

Le Docteur Romain Marignier pour cet inoubliable road trip et cette sympathique soirée à Limoges.

Le Docteur Françoise Durand Dubief et le Professeur Sandra Vukusic pour m'avoir fait découvrir et aimer la neurologie et m'avoir si simplement accueilli et intégré dans votre service.

Le Docteur Martin Moussy pour m'avoir concrètement et efficacement formé à l'ENMG avec une finesse incroyable dans la correction de mes erreurs. Pour ta gentillesse et ta philosophie.

Le Docteur Isabelle Fayolle Minon pour m'avoir permis de confirmer ma vocation pour la MPR et son adéquation avec ma volonté de mode de vie. Pour tes immenses qualités humaines qui me donnent une bonne raison de revenir régulièrement sur Saint Etienne pour ne pas perdre le contact.

Le Docteur Bruno Fernandez pour ton vaste champ d'expertise dans la MPR neurologique qui est un modèle pour un jeune médecin tel que moi.

Le Docteur Marie-Caroline Pouget pour avoir tracé une voie pour les nombreux nouveaux internes de MPR de sur Lyon. Tu as toujours été pour moi un lien important entre les médecins seniors et les internes qui a permis à chacun d'agir dans une volonté commune. Merci pour tous les conseils que tu m'as donné.

Le Docteur Sophie Ciancia pour notre collaboration passée simple et agréable qui je l'espère se poursuivra dans le futur.

Le Docteur Laurence Tell pour se lien que l'on a pu créer tout au long de mes quatre années d'internat sans réellement travailler ensemble. Pour ce dernier semestre difficile où l'on a tous su naturellement se serrer les coudes. J'aurais aimé pouvoir plus profiter de ton expertise avant de me lancer dans le grand bain mais il reste quelques mois pour remédier à tout ça. Quel que soit l'avenir, je ferai mon possible pour que le SRPR garde sa particularité que tu as façonné avec ta vision de la rééducation et de la vie.

Aux équipes soignantes et paramédicales :

A toute l'équipe de l'unité A1 de l'hôpital Henry Gabrielle, **Mireille, Marie- Christine, Carine, Emilienne et Nathalie** pour m'avoir si bien accueilli dans votre unité et pour continuer de supporter mes passages itératifs. Ça sera un plaisir de continuer de travailler avec vous-même si l'équipe s'amenuise.

A l'équipe de rééducateur de l'hôpital de jour de Bellevue à St Etienne, **Anthony, Vivianne, Julie, Céline, Noëlie, Louise et Marie** pour m'avoir transmis vos connaissances et parce que c'est principalement grâce à vous que mon semestre d'inter région restera inoubliable. Au plaisir de vous revoir.

Et à tous les autres, si nombreux, croisés au gré des stages. Merci pour l'ambiance chaleureuse que j'ai trouvée partout où j'ai sévi !

À mes proches :

Ma famille

Mes parents

À ma mère qui est partie trop vite.

À Maman qui m'a élevé pendant les années charnières de ma vie et qui est toujours là pour moi aujourd'hui même à 7000 km de distance. Merci de ce que tu m'as appris et transmis. Si j'en suis là c'est grâce à toi.

À Papa pour m'avoir permis de grandir dans l'amour et la sécurité. Pour m'avoir toujours laissé libre de faire mes propres choix et m'avoir soutenu dans ceux-là. Merci de m'avoir inculqué le goût et les valeurs du sport, de la solidarité et de l'humanité qui sont des éléments essentiels pour moi aujourd'hui. Je t'aime.

Ma sœur

À Eva, pour tout ce que l'on a vécu pendant toutes ces années. Je suis très fier de tout ce que tu as déjà accompli : tes brillantes années d'études, Thomas, Zoé... Je suis aussi soulagé de passer ma thèse avant la tienne, je suis le grand frère quand même. Je serais heureux d'être là pour ta soutenance autant que tu es triste de ne pas pouvoir assister à la mienne. Ne t'en fait pas, j'aurai une pensée pour toi dans ce moment si particulier.

Mon parrain :

À Dimitri, pour ta présence régulière et bienveillante tout au long de ma vie. Maintenant que tu m'as donné la chance d'être à mon tour parrain de ton fils, je me rends compte que le temps fuse, qu'il est difficile d'être aussi présent qu'on le souhaiterait. Je te remercie donc sincèrement d'être toujours si proche après tant d'années.

A mon filleul :

À Pierre Alexandre, je suis fier d'avoir un filleul aussi chou et je vais continuer à bien travailler pour que plus tard, quand tu seras grand, tu sois fier de ton parrain. J'espère aussi avoir plus de temps à te consacrer dans les années futures car tu grandis tellement vite.

A nos chats :

Leeloo et Marcus, petites boules de poils qui auront consolé bien des chagrins.

À mes Amis

A ceux qui ont été indispensables à un moment de ma vie :

À **Stéphane**, pour avoir été le pilier de mon passage à l'âge adulte et tout ça grâce à un oubli de manuel scolaire...merci de m'avoir initié à la musique, la vraie. Et pour toutes les bonnes choses vécues depuis notre rencontre avec tous les autres copains, tu auras même l'honneur d'être cité deux fois dans les remerciements.

À **Justine**, pour tous les souvenirs partagés, pour m'avoir donné l'amour du cinéma qui est si important pour moi aujourd'hui. Nous nous sommes perdus de vue avec la distance mais je reste confiant dans notre capacité à nous retrouver quand il sera temps.

À **Marine**, pour avoir fait battre mon cœur si fort et m'avoir fait rêver si beau. De retour dans la réalité, je suis heureux de ta présence infaillible et importante. Je compterai toujours sur toi.

A tous ceux qui comptent beaucoup pour moi :

Stéphane, Greg, Dam's, Alex, Morgane, Emilie et Marie pour tous les moments passés ensemble depuis de nombreuses années. Nos retrouvailles fréquentes et faciles sont un bonheur simple. Vous êtes mon passe-temps favori. J'espère que le temps qui passe et les distances physiques ne nous enlèverons pas cette osmose.

Jean Noel et Pascal : pour nos souvenirs d'enfance, les moissons, les heures de tracteur, le centre aéré, le foot, le ping-pong, la console. C'est beau de voir que tout le chemin parcouru depuis ne nous a pas complètement séparés.

Sylvain : pour nos discussions philosophiques, pour ton amour de la lecture, pour ton soutien que j'ai toujours apprécié. Nos rares rencontres sont toujours un plaisir et un enrichissement.

Sabine : pour ta personnalité incroyablement captivante et insaisissable. Parce que même si l'on ne se voit pas souvent, tu es toujours là quand j'en ai besoin.

Damien : pour avoir réussi à devenir plus qu'un simple co-interne pour moi, ce qui est vraiment fort pour un parisien. Je vous remercie avec Morgane de m'avoir invité à votre mariage. Ce geste m'a beaucoup touché et c'était un très beau moment.

Marie : pour avoir réussi à me faire aimer une stéphanoise. Pour avoir entretenu mon physique pendant 6 mois dans la joie et la bonne humeur. J'aurais de nouveau bien besoin de tes encouragements. J'admire ton courage et je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie. J'espère que je continuerai à avoir une place prépondérante.

À tous mes co-internes, croisés sur la route, qui me sont chers :

Caroline, Baptiste et Alexis car ce semestre au 101 reste inoubliable principalement grâce à vous. Je suis toujours très heureux de vous revoir, seul ou en groupe. J'admire vos trois personnalités, chacun de son genre et j'espère arriver à garder contact avec vous.

Etienne pour ton accueil toujours chaleureux sur Saint Etienne même si tu restes un mec très louche... ne pas avoir de pâtes chez soi... c'est quand même pas normal.

Caroline, nous n'avons pas vraiment été co-interne mais je ne te remercierai jamais assez de m'avoir autant poussé pour cette échange inter région. Grâce à toi, j'ai vraiment passé un super semestre et je suis content que tu aies laissé un si bon souvenir sur Lyon. J'espère que l'on continuera à travailler ensemble et à partager nos idées.

Hélène et Nicolas, pour le trio infernal que nous formions. Je pense que le pavillon Bourret n'aura jamais vu autant de râleurs réunis. C'était un vrai plaisir de travailler 6 mois avec vous et je suis content que l'on arrive à se voir régulièrement. Je serais toujours partant pour aller boire une bière avec vous (entre deux grossesses).

Fanny, pour les quelques semaines passées avec toi au SRPR. Tu as le droit à une ligne seule car c'était vraiment un plaisir de travailler avec toi et d'échanger nos points de vue. J'envisage l'avenir professionnel autrement et j'ai plein d'envies pour les prochaines années depuis notre rencontre. J'espère que tu penseras à m'inviter sur ton bateau prochainement.

Amélie, Lucie, Guillaume, Clément, pour le soutien que vous m'avez apporté dans ces derniers mois difficiles. Bonne continuation, je suivrai la suite de votre internat avec attention.

À Mathilde : parce que c'est avec toi que j'ai vécu ma vie, mes joies, mes peines pendant la durée de mon internat. J'ai passé de très belles années à partager ton quotidien, notre quotidien et je ne regrette rien. Tu m'as appris beaucoup, fait réfléchir sur le monde et fait évoluer vers quelqu'un de meilleur. Je sais que mon engagement important dans ce travail de thèse a été à l'origine de beaucoup de souffrance, que la période n'était pas facile pour toi et que tu as pris ton mal en patience. Tu as tout fait pour que je sois dans de bonnes conditions pour travailler et je t'en remercie. Le but de ces quelques lignes n'est pas de s'épancher sur nos souvenirs mais de laisser une trace mémorable de notre belle relation. C'est donc à toi que je dédie cette thèse.

À **Alizée**, simplement pour te dire pudiquement que je suis heureux de cette nouvelle page qui commence avec toi et que je suis impatient de remplir.

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION.....	1
I.1 Epidémiologie des traumatismes crâniens.....	1
I.2 Physiopathologie du traumatisme crânien.....	2
I.3 Qualité de vie et fonctionnement cognitif après un traumatisme crânien.....	3
I.4 L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) post traumatique.....	4
I.4.1 Historique.....	4
I.4.2 Perturbations hypothalamo-hypophysaires à la phase aiguë d'un traumatisme crânien.....	4
I.4.3 Fréquence de l'IAH post-traumatique.....	5
I.4.4 Physiopathologie et facteurs de risque l'IAH post traumatique.....	8
I.5 Manifestations de l'IAH post traumatique.....	10
I.5.1 Conséquences cliniques de l'IAH post traumatique.....	10
I.5.2 Impact cognitif du déficit en hormone de croissance post traumatique.....	10
I.5.3 Impact du traitement du déficit somatotrope post traumatique à la phase chronique sur les fonctions cognitives et la qualité de vie.....	12
I.6 Quelles sont les recommandations actuelles du suivi endocrinologique après un traumatisme crânien ?.....	14
I.7 Intérêts de notre étude.....	15
II MATERIEL ET METHODE.....	16
II.1 Inclusion.....	16
II.1.1. Visite d'inclusion.....	16
II. 1. 2. Critères d'inclusion.....	17
II. 1. 3. Critères d'exclusion.....	18
II. 2. Visites de suivi.....	18
II. 2. 1. Explorations endocriniennes.....	18
II. 2. 2. Evaluation neuropsychologique.....	20
II. 2. 3. Données cliniques.....	24
II. 2. 4. Evaluation de la qualité de vie.....	24
II. 2. 5. Evaluation des capacités fonctionnelles.....	25
II. 2. 6. Evaluation en imagerie.....	25
II. 2. 7. Traitements et événements indésirables.....	25
II. 3. Statistiques.....	25
II. 3. 1. Traitements des données et aspects réglementaires.....	25
II. 3. 2. Analyses statistiques.....	26

II. 4. Place de mon travail de thèse dans le protocole INSPIRE-TC.....	27
III RESULTATS.....	28
III. 1. Population.....	28
III. 2. Lignée somatotrope.....	32
III. 3. Critère de jugement principal.....	32
III. 4. Critères de jugement secondaires.....	34
III. 4. 1. Analyses de la qualité de vie par l'échelle QOLIBRI.....	34
III. 4. 2. Evolution de la qualité de vie au cours du suivi.....	35
III. 4. 3. Analyse des capacités cognitives.....	36
III. 4. 4. Analyse des capacités fonctionnelles.....	42
IV DISCUSSION.....	44
IV. 1 Analyse de la population et du déficit somatotrope.....	44
IV. 2 Analyse de la qualité de vie.....	46
IV. 3 Analyse des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles.....	48
IV. 4 Au total.....	49
V CONCLUSIONS.....	50
VI BIBLIOGRAPHIE.....	52
VII ANNEXES.....	62
Annexe 1 - Schéma résumé du protocole de suivi hypophysaire après un TC léger.....	62
Annexe 2 – Score de Glasgow.....	63
Annexe 3 – La figure complexe de Rey.....	64
Annexe 4 – SF 36.....	65
Annexe 5 - QOLIBRI - Echelle de qualité de vie après un TC.....	69
Annexe 6 – Glasgow outcome scale (GOS).....	74
Annexe 7 – Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF).....	75
Annexe 8 : résultats détaillés des analyses statistiques.....	76
VIII RÉSUMÉ.....	91
IX MOTS-CLEFS.....	92

I INTRODUCTION.

Le traumatisme crânien (TC) est une pathologie fréquente, touchant des sujets jeunes, et est à l'origine d'une mortalité mais aussi d'un handicap à long terme avec des déficiences physiques et cognitives altérant la qualité de vie. A long terme, les éléments les plus fréquents entraînant une morbidité sont les troubles cognitifs et comportementaux, constituant le facteur principal limitant la réadaptation et la réinsertion sociale.

Jusqu'à récemment, le traumatisme crânien était reconnu comme une cause rare d'hypopituitarisme mais durant les quinze dernières années de nombreuses études ont révélé que le TC était une cause fréquente de déficit endocrinien. Les déficits corticotropes et thyroïdiotropes ont une prise en charge clairement établie mais les indications de prise en charge des déficits somatotropes et gonadotropes sont moins bien codifiées. Pourtant, les déficits gonadotropes et somatotropes sont les plus fréquemment retrouvés à un an du traumatisme. La plupart de ces déficits ne sont pas diagnostiqués ou ne sont pas traités car les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques ou discrètes. Ces déficits pourraient cependant contribuer en partie aux déficiences physiques et cognitives des patients victimes d'un traumatisme crânien.

I.1 Epidémiologie des traumatismes crâniens.

Le TC est une pathologie fréquente avec en Europe une incidence entraînant une hospitalisation de 235 cas pour 100000 personnes et un taux de mortalité de 15 pour 100000 personnes¹. Une étude de cohorte montre qu'au nord de la Finlande, 3,8% des personnes de 35 ans ont été hospitalisées au moins une fois pour un TC². En France, l'incidence des TC est estimée à 200 à 300 cas pour 100000 habitants³.

Un an après un TC modéré, 16% des patients sont décédés ou en état végétatif, 46% gardent un handicap sévère ou modéré et 38% ont une meilleure évolution. A un an d'un TC grave, 38% des patients sont décédés ou en état végétatif, 29 % garde un handicap sévère ou modéré et seulement 14% ont une meilleure évolution.⁴

Les causes principales des TC sont par ordre décroissant d'incidence les accidents de la voie publique, les chutes, les violences entre personnes, les accidents du travail, les traumatismes liés au sport et les blessures de guerre. Les accidents de voiture sont la cause principale avec 50% de tous les cas⁵.

Par conséquent, le TC est une des causes les plus fréquentes de mortalité et de handicap à long terme chez l'enfant et chez l'adulte jeune en particulier. Il existe donc un véritable enjeu de prise en charge sur le long terme.

I.2 Physiopathologie du traumatisme crânien.

La gravité d'un TC découle des lésions encéphaliques créées par les phénomènes d'accélération-décélération qui mettent en jeu des forces de cisaillement dans le parenchyme cérébral et par un effet contact au niveau de l'impact créant une onde de choc dans le parenchyme. Ces lésions comprennent des lésions cérébrales focales (hématome extra dural, hématome sous dural, autres hémorragies intra-crâniennes) et des lésions cérébrales diffuses (lésions axonales diffuses). Ces lésions précoces sont peu accessibles à un traitement. De plus, l'hypoxie et la présence de sang dans le parenchyme cérébral déclenchent une cascade d'évènements biochimiques entraînant la mise au repos du fonctionnement cérébral.

Ces différents événements ont pour conséquence immédiate d'entraîner l'apparition d'une perte de la conscience. L'ampleur de ce trouble de la conscience initial permet de mesurer la sévérité du TC. Au cours de la prise en charge précoce, le score le plus souvent utilisé pour évaluer la gravité du TC est le score de Glasgow⁶. Un TC est considéré comme léger lorsque ce score est compris entre 13 et 15, comme modéré entre 9 et 12 et comme sévère si le score est inférieur ou égal à 8.

Par la suite, il peut apparaître des phénomènes secondaires avec des conséquences au moins aussi graves que celles des lésions primaires. L'œdème cellulaire vasoplégique par rupture de la barrière hémato-encéphalique associé à l'œdème cytotoxique par nécrose cellulaire crée une augmentation du volume cérébral et génère une hypertension intracrânienne (HTIC). La mesure de la pression intra-crânienne (PIC) est un des éléments de suivi fondamental dans la prise en charge des TC à la phase aiguë. L'ischémie cérébrale provoquée soit par un choc circulatoire soit par les conséquences de l'HTIC est une menace importante pour les fonctions cérébrales.

D'un point de vue plus général, l'existence de lésions d'autres organes ou d'une dérégulation de la fonction d'autres organes entraîne des désordres supplémentaires appelés « agressions cérébrales d'origine systémique (ACSOS) ». Ces ACSOS comprennent l'hypotension (PAS < 90 mm Hg ou PAM < 70 mm Hg) ou l'hypertension artérielle (PAS > 150 mm Hg), l'hypoxémie (PaO₂ < 60 mm Hg), l'anémie (hématocrite < 30%), l'hypocapnie (PaCO₂ < 20 mm Hg) ou l'hypercapnie (PaCO₂ > 45 mm Hg), l'hyperthermie (T° > 38°C), l'hyperglycémie (glycémie à jeun supérieure à 1,40 g/l) et les hyponatrémies (natrémie < 130 mmol/l). Ces éléments doivent être surveillés et leur correction constitue en grande partie l'enjeu de la neuroréanimation à la phase aiguë de la prise en charge afin d'éviter autant que possible la constitution de lésions cérébrales secondaires⁷.

I.3 Qualité de vie et fonctionnement cognitif après un traumatisme crânien.

La définition de l’OMS de la qualité de vie est « *la perception qu’a un individu de sa place dans l’existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s’agit d’un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d’indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* »⁸. A partir de cette définition, il est évident que le facteur clé de la qualité de vie est la perception par l’individu de son fonctionnement. La qualité de vie liée à la santé reflète l’opinion de la personne atteinte concernant l’impact de sa maladie et de ses traitements sur les aspects physiques, mentaux et sociaux de sa vie⁹. La qualité de vie liée à la santé peut être évaluée par des questionnaires renseignés par le patient lui-même. Ces questionnaires peuvent être génériques ou spécifiques d’une maladie particulière. Un questionnaire spécifique pour la mesure de la qualité de vie liée à la santé dans les TC est l’échelle « Quality of Life after Brain Injury instrument (QOLIBRI) »¹⁰.

Le questionnaire SF-36 est l’outil de mesure générique de la qualité de vie liée à la santé le plus souvent utilisé pour estimer la qualité de vie des patients TC d’après une méta analyse récente de la littérature¹¹. Cette analyse montre que le TC est une condition hétérogène qui englobe un large spectre d’atteinte de la qualité de vie. Les patients TC rapportent particulièrement des difficultés dans les limitations dues à la santé physique, les limitations dues à la santé mentale et le bien-être social par rapport à la population générale.

Une revue de la littérature comprenant six articles sélectionnés pour leurs qualités méthodologiques (groupe contrôle approprié, relecture par les pairs, population représentative) analyse les conséquences cognitives des traumatismes crâniens¹². Dans les traumatismes crâniens fermés, il existe des preuves suffisantes d’une relation entre un TC sévère et un déficit neurocognitif. Il existe des preuves limitées d’une association entre un TC modéré et un déficit neurocognitif. Il n’y a par contre pas de preuves d’une association entre un TC léger et un déficit neurocognitif. Il existe clairement une relation proportionnelle entre la sévérité du TC et la sévérité des séquelles cognitives à long terme. Ces difficultés neuro-cognitives retrouvées dans les articles incluent un déficit attentionnel, des difficultés mnésiques, des troubles des fonctions exécutives, des troubles de la construction visuo-spatiale, des troubles du langage et des troubles comportementaux^{13,14}.

Les fonctions exécutives sont les fonctions neuropsychologiques les plus fréquemment et sévèrement atteintes après un TC. Cette atteinte des fonctions exécutives se manifeste par des difficultés

à formuler un objectif, à planifier et à organiser des activités en lien avec un but. Par conséquent, il existe une inaptitude à réaliser efficacement certaines activités de la vie quotidienne¹⁵. Une étude menée sur 90 patients TC à au moins un an du TC montre la capacité d'une batterie évaluant les fonctions exécutives (Wisconsin Card Sorting Test) à séparer les patients selon la sévérité du TC alors que la mesure de l'intelligence générale n'est pas assez sensible pour différencier ses patients¹⁶. Il est donc nécessaire d'utiliser des batteries de tests validées évaluant des fonctions cognitives spécifiques pour évaluer les séquelles cognitives des TC.

I.4 L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) post traumatique.

I.4.1 Historique.

Le premier hypopituitarisme secondaire à un TC a été rapporté il y a 95 ans¹⁷. Dans les années 40, Escamilla et Lisser rapportent un TC comme responsable d'un hypopituitarisme dans seulement 4 cas sur 595 insuffisances anté-hypophysaires¹⁸. Dans les 19 années suivantes, Altman et Pruzanski ont collectés dans la littérature internationale 15 cas supplémentaires d'hypopituitarisme post traumatique¹⁹. Les données publiées entre 1970 et 1998 ont été reprises par Benvenga et al. (2000)²⁰ dans une revue exhaustive de la littérature et retrouvent 367 cas publiés d'hypopituitarismes causés par un TC. Depuis cette revue, la question de la relation entre les TC et les perturbations neuro-endocriniennes est devenue un sujet pertinent et de nombreuses études rétrospectives et prospectives ont été publiées à l'heure actuelle.

I.4.2 Perturbations hypothalamo-hypophysaires à la phase aiguë d'un traumatisme crânien.

La phase aiguë correspond aux 14 premiers jours après un TC. Tanriverdi et al. (2007)²¹ ont évalué la fonction pituitaire dans les 24 premières heures après un TC chez 104 patients hospitalisés. Le déficit gonadotrope était le plus fréquemment retrouvé (40%), suivi du déficit somatotrope (20%), puis corticotrope (8,8%) et thyrotrope (3,8%). Les perturbations des taux de cortisol, prolactine, et testostérone totale étaient proportionnelles à la sévérité du coma mesuré par l'échelle de Glasgow. Il n'a pas été retrouvé de relation entre les perturbations hormonales et la mortalité dans cette étude. Dans une autre étude²², la fonction pituitaire de 52 patients traumatisés crâniens était évaluée dans les 24 premières heures de leur admission en unité de soins intensifs. 12 % avait une hyperprolactinémie, 51,9% avait une T3 basse, 5,8% une insuffisance thyrotrope, 41,6% une insuffisance gonadotrope, 9,8% une insuffisance corticotrope et 20,4% une insuffisance somatotrope. Hannon et al. (2013)²³ ont évalué la fonction pituitaire 10 jours après un TC chez 100 patients et ils ont trouvé que 78% des patients avait un taux de cortisol plasmatique bas qui était associé à une augmentation de la mortalité et au risque d'hypopituitarisme à long terme. L'existence d'un diabète insipide central était aussi un facteur de risque d'augmentation de la mortalité et de déficit endocrinien à long terme.

Un déficit corticotrope présent à la phase aiguë d'un TC doit être traité en urgence car il est associé à une augmentation du risque de décès²⁴. Un taux de cortisol inférieur à 15 µg/dL est généralement accepté comme critère diagnostique pour une insuffisance surrénalienne à la phase aiguë²⁵.

Cependant, il semble que la majorité des perturbations hormonales observées à la phase aiguë d'un TC reflètent une réponse adaptative à l'élément traumatique et sont transitoires. Les thérapies de substitution de la TSH, de la GH et du déficit gonadotrope durant la phase aiguë ne sont donc pas recommandées.

I.4.3 Fréquence de l'IAH post-traumatique.

Depuis le début des années 2000, l'incidence d'IAH à la phase chronique (> 3 mois) a été largement étudiée. Les résultats de ses études sont hétérogènes (entre 15 et 50% d'hypopituitarisme), principalement à cause de la différence des tests utilisés, de la sévérité des TC, et du temps écoulé depuis le traumatisme entre les études. Récemment, Tanriverdi et al. (2015)²⁶ ont réalisé une revue de la littérature en incluant les patients traumatisés crâniens d'études réalisées jusqu'en mars 2014 qui utilisent un test de stimulation recommandé pour tester les fonctions somatotrope et corticotrope (exclusion du test de stimulation à la GHRH utilisé seul). Les études de cas, les séries de moins de 10 patients, les études étudiant moins de 3 déficiences anté-hypophysaires ou évaluant la phase aiguë ont été exclues. Afin d'analyser la prévalence des déficiences antéhypophysaire à la phase chronique, au moins 3 mois après le TC, 1203 patients ont été inclus en provenance de 16 études^{22,24,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40}. 246 patients avaient eu un TC sévère avec un score de Glasgow initial inférieur à 8. La prévalence de l'IAH est de 27,8% avec 6,2% de déficits multiples. Le déficit le plus fréquemment rencontré est le déficit somatotrope (13%), suivi des déficits corticotrope (11,8%), gonadotrope (10,2%) et thyroïdienne (4,2%). Les études utilisées sont récapitulées dans les tableaux suivants en fonction de leur caractère rétrospectif ou prospectif. En prenant en compte uniquement les 246 patients avec un TC sévère, la prévalence de l'IAH est de 24,4% avec 8,1% de déficits multiples. Le déficit gonadotrope est retrouvé chez (17,1%). Les déficits somatotrope, corticotrope et thyroïdienne sont retrouvés chez respectivement 4,9%, 5,3%, 4,9% des patients.

Tableau 1 : Etudes transversales évaluant la prévalence d'une déficience anté- hypophysaire après un TC.

Etude	Effectif	Sévérité du TC Glasgow coma scale (GCS)	Délai d'évaluation après le TC	Test dynamique utilisé	Type de déficit				Survenue d'au moins un déficit
					GH sévère	ACTH	LH/FSH	TSH	
Bondanelli et al. (2004)	50	86% GCS	12 à 64 mois	GHRH + ARG	8%	0%	14%	10%	28%
Agha et al. (2004)	102	100% GCS ≤ 13 58% GCS ≤ 8	6 à 36 mois	GST, ITT, GHRH + ARG, SST	18%	23%	12%	1%	28%
Popovic et al. (2004)	67	100% GCS ≤ 13	1 à 22 ans	GHRH + GHRP-6	15%	7%	9%	5%	34%
Leal-Cerro et al. (2005)	170	100% GCS ≤ 8	>1 an	GST, ITT, GHRH + GHRP-6	4%	6%	17%	6%	25%
Herrmann et al. (2006)	76	100% GCS ≤ 8	5 à 47 mois	ITT, GHRH + ARG, SST	8%	3%	17%	3%	24%
Klose et al. (2007)	104	58% GCS ≤ 12 38% GCS ≤ 8	10 à 27 mois	ITT ou GHRH + ARG et SST	17%	5%	2%	2%	17%
Bushnik et al. (2007)	64	69% ≥ 1j de coma	1,2 à 31 ans	GST	36%	61%	11%	19%	91%
Srinivasan et al. (2009)	18	100% GCS ≤ 12	5 à 12 mois	GHRH + ARG, 1 µg ACTH	22%	50%	0%	22%	56%

Van der Eerden et al. (2010)	107	32% GCS ≤ 12	3 à 30 mois	GHRH + ARG, SST	1%	6%	7%	1%	14%
Kokshoom et al. (2011)	112	33% GCS ≤ 8	Au moins 1 an	ITT ou GHRH + ARG et SST ou CRH	3%	2%	1%		5%

Abréviations : ARG, arginine ; ITT, hypoglycémie insulinique ; GST, stimulation au glucagon ; SST, test court au synacthène.

Tableau 2 : Etudes prospectives évaluant la prévalence de l'insuffisance antéhypophysaire post TC.

Etude	Effectif	Sévérité du TC Glascow coma scale (GSC)	Délai d'évaluation après le TC	Test dynamique utilisé	Type de déficit				Survenue d'au moins un déficit
					GH sévère	ACTH	LH/FSH	TSH	
Aimaretti et al.(2005)	70	45% GCS ≤ 12 , 21% GCS ≤ 8	12 mois	GHRH + ARG	20%	6%	11%	7%	23%
Agha et al. (2005)	48	100% GCS ≤ 13 , 64% GCS ≤ 8	12 mois	GST	10%	19%	13%	2%	NI
Schneider et al. (2006)	70	78% GCS ≤ 12 , 64% GCS ≤ 8	12 mois	GHRH + ARG, SST	10%	9%	20%	3%	36%

Tanriverdi et al. (2006)	52	40% GCS ≤ 12, 25% GCS ≤ 8	12 mois	GHRH + GHRP-6	33%	19%	8%	6%	50%
Bavisetty et al. (2008)	70	GCS médián = 7	6 à 9 mois	GHRH + ARG, 1 µg ACTH	16%	0%	10%	0%	21%
Kleindienst et al. (2009)	23	Séjour en soins intensifs	Au moins 2 ans.	GHRH + ARG, SST	39%	48%	0%	0%	NI

Abréviations : ARG, arginine ; ITT, hypoglycémie insulémique ; GST, stimulation au glucagon ; SST, test court au synacthène ; NI, non indiqué.

La prévalence de l'IAH chute si l'on se réfère aux 313 patients des 3 études^{24,29,37} utilisant des tests de confirmation après un test initial anormal. La prévalence de l'IAH devient de 14,7% avec 3,8% de déficiences multiples. La prévalence du déficit somatotrope est à 8,6%, suivi des déficits corticotrope (6,1%), gonadotrope (4,5%) et thyrotrope (1%).

L'IAH à long terme est moins documentée. Les données focalisées sur les déficits à plus de 5 ans du TC sont rares. Les données existantes montrent une haute prévalence des déficiences endocrines chez ces patients^{41,42}. Krewer et al. (2016)⁴³ retrouvent une prévalence de l'insuffisance somatotrope de 24,1% chez 89 patients cérébrolésés depuis plus de 5 ans (TC et hémorragies sous arachnoïdiennes). Dans cette même étude, la prévalence des insuffisances gonadotrope, corticotrope et thyrotrope est respectivement de 16%, 2,5% et 0%. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les déficiences des patients traumatisés crâniens et celles des patients ayant eu une hémorragie sous arachnoïdienne.

I.4.4 Physiopathologie et facteurs de risque l'IAH post traumatique.

Les mécanismes sous-jacents à l'IAH post traumatique ne sont pas encore complètement connus. Les études par autopsie retrouvent que la tige pituitaire, l'ante et la post-hypophyse peuvent être atteintes lors d'un TC. Les hémorragies, la nécrose et la fibrose sont les lésions les plus fréquemment retrouvées⁴⁴. Harper et al. (1986)⁴⁵ ont examiné les données anatomopathologiques des hypophyses d'une série de 100 patients consécutifs décédés d'un TC non pénétrant. L'anomalie de l'hypophyse la plus souvent retrouvée

était ischémie du lobe antérieur dans 38% des cas. L'infarctus du lobe antérieur est la conséquence directe de l'onde de choc suivant le traumatisme combinée à l'anoxie cérébrale due aux troubles circulatoires⁴⁶.

La vascularisation de l'hypophyse est complexe. Elle reçoit du sang de deux groupes artériels, les artères hypophysaires inférieures qui vascularisent la post-hypophyse et les artères hypophysaires supérieures qui irriguent le reste de l'organe. La majorité de la vascularisation du lobe antérieur de l'hypophyse est réalisée par un réseau capillaire très dense, le plexus primaire du système porte long. Ce plexus primaire est irrigué par les artères hypophysaires supérieures, branches de l'artère carotide interne, qui passent à travers le diaphragme de la selle turcique et peuvent être endommagées après un TC. Il existe aussi une vascularisation depuis les artères hypophysaires inférieures venant d'en dessous du diaphragme de la selle mais qui n'irrigue que la partie centrale de l'hypophyse. Les cellules somatotrope et gonadotropes sont localisées dans les parties latérales de l'hypophyse⁴⁷. Il n'est donc pas étonnant que les déficits somatotropes et gonadotropes soient les plus fréquents après un TC.

D'autres facteurs prédisposants non liés directement au traumatisme ont pu être plus récemment identifiés.

Une étude⁴⁸ montre qu'il existe une possible association entre le polymorphisme d'APO E et l'évolution après un TC. L'APO E est une protéine responsable de l'augmentation du transport lipidique et du métabolisme dans le système nerveux. Tanriverdi et al. (2008) ont montré que la possession d'un génotype APO E3/E3 réduisait le risque d'IAH après un TC⁴⁹. Des prédispositions génétiques semblent donc être un facteur important dans le développement d'un hypopituitarisme.

Une étude animale montre que l'auto-immunité pourrait avoir un rôle dans le développement ou l'aggravation d'un hypopituitarisme après un TC expérimental⁵⁰. Des hypopituitarismes sont retrouvés plus fréquemment chez les sportifs et les patients traumatisés crâniens qui ont de plus haut taux d'anticorps anti-hypophysaires et anti-hypothalamiques⁵¹.

Des mécanismes traumatiques directs sur l'hypothalamus, la tige pituitaire ou l'hypophyse, des lésions ischémiques de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, des prédispositions génétiques et une auto-immunité sont donc les éléments actuellement proposés dans le développement d'anomalies endocrines après un TC.

Il est certain que l'identification de patients à haut risque d'IAH post-traumatique par des marqueurs cliniques, biologiques ou radiologiques permettrait une approche plus efficace de la recherche d'IAH post-traumatique. Une étude prospective portant sur 22 patients retrouve une augmentation du risque de développer une IAH chez les patients présentant des lésions axonales diffuses, une hypoxie ou une hypotension à la phase initiale, ou un score de Glasgow inférieur à 10⁵². La plus large étude prospective axée sur l'étude des facteurs prédictifs de l'IAH post-traumatique a été réalisé sur 78 patients⁵³. Cette

étude retrouve la présence de lésions axonales diffuses, la présence d'une fracture de la base du crâne et l'âge avancé comme facteur significativement prédictif de l'existence d'une IAH à 12 mois.

I.5 Manifestations de l'IAH post traumatique.

I.5.1 Conséquences cliniques de l'IAH post traumatique.

La présentation clinique peut varier entre de très subtils signes qui ne sont souvent pas retrouvés à moins d'un examen clinique très attentif jusqu'à des éléments engageant le pronostic vital en cas de déficience pituitaire sévère comme l'hypotension sévère, l'hypoglycémie, l'hypothyroïdisme. Comme les manifestations de l'IAH sont souvent subtiles et non spécifiques, de nombreux patient ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas traités. Une étude a montré que 52,6% des patients ayant une IAH suite à un syndrome de Sheehan ont des symptômes non spécifiques au diagnostic⁵⁴. Les déficits corticotropes et thyroïotropes sont souvent diagnostiqués plus fréquemment du fait de signes cliniques évocateurs et d'examens biologiques plus souvent réalisés en routine.

Le déficit somatotrope, quelle qu'en soit l'étiologie, est associé à une altération de la qualité de vie avec des troubles thymiques, une fatigabilité physique et mentale, ainsi qu'une anxiété⁵⁵.

Plusieurs études, menées chez des patients dont le déficit n'était pas post-traumatique, ont montré que l'absence de traitement de l'IAH était associée à une réduction de l'espérance de vie^{56,57} et une augmentation de la morbidité⁵⁸.

Klose et al. (2007)⁵⁹ ont trouvé que la survenue d'une IAH post-traumatique était associée à une moindre qualité de vie, à une altération du profil métabolique de la même manière que l'insuffisance antéhypophysaire non traumatique. De même, une étude rétrospective montre que les patients avec une IAH post-traumatique ont un plus mauvais profil métabolique, incluant une résistance à l'insuline, une dyslipidémie, que les patients traumatisés crâniens avec une fonction pituitaire normale⁶⁰.

Le déficit gonadotrope pourrait entraîner un manque d'endurance et de force musculaire ainsi que des perturbations de la libido indépendamment des déficiences causées par les séquelles neurologiques⁶¹.

I.5.2 Impact cognitif du déficit en hormone de croissance post traumatique.

Le mécanisme de l'impact du déficit en hormone de croissance (GH) sur la cognition n'est pas encore bien connu. La GH régule les taux de neurotransmetteurs intra-cérébraux et doit jouer un rôle dans la récupération après un TC⁶². Après un TC, l'IGF-1 augmente la prolifération des cellules progénitrices, des nouveaux neurones et d'oligodendrocytes dans l'hippocampe⁶³.

Il a été démontré que le déficit en GH non post-traumatique interfère avec les fonctions cognitives notamment attentionnelles et mnésiques⁶⁴.

Les symptômes décrits après un TC sont proches des signes fonctionnels associés au déficit en GH. Il est donc nécessaire de s'interroger sur la contribution du déficit somatotrope dans les troubles cognitifs des traumatisés crâniens, puis sur la réversibilité de ces troubles après un traitement substitutif bien conduit. Il existe actuellement peu d'étude portant sur les effets cognitifs du déficit somatotrope après un TC.

Kelly et al. (2006)⁶⁵ ont évalué de façon prospective les performances à une batterie de tests neuropsychologiques et les réponses à un questionnaire de qualité de vie (SF-36) chez 44 patients traumatisés crâniens de 6 à 9 mois après le traumatisme. Les 8 individus présentant un déficit en GH ont significativement un plus haut taux d'au moins un marqueur de dépression et une moins bonne qualité de vie dans les domaines, perception de la santé générale, énergie, bien-être psychologique et douleur physique de la SF-36 par rapport aux 36 sujets avec une fonction somatotrope normale. Les deux groupes étaient comparables en termes de gravité du traumatisme et de niveau de handicap évalués par le score de Glasgow et le Disability Rating Scale (DRS).

Popovic et al. (2004)³⁰ ont réalisé des évaluations neuropsychologiques et des évaluations psychiatriques à 43 patients à plus d'un an d'un TC. Les évaluations neuropsychologiques retrouvaient une corrélation significativement positive entre le niveau du pic de GH après une stimulation par GHRH+GHRP-6 et les capacités mnésiques verbales à long et court terme évaluées par le Rey Auditory-Verbal Learning Test. Les capacités de mémoire visuelle évaluées par la copie de la figure de Rey étaient corrélées avec le taux d'IGF-1. Il existait une corrélation négative entre le taux du pic de GH après le test de stimulation et la présence d'idées paranoïaques et de somatisation.

Tanriverdi et al. (2013)⁶⁶ ont étudié le lien entre l'axe GH-IGF-1 et les performances cognitives chez 41 boxers en utilisant des tests cognitifs (mini mental state examination et Quality of life assessment of GH deficiency in adults) et les potentiels évoqués cognitifs avec l'analyse de l'amplitude et de la latence du P300. Le P300 est une mesure neurophysiologique qui évalue la mémoire de travail et l'attention voir possiblement les fonctions exécutives précoces. Cette étude retrouvait une corrélation positive entre le taux d'IGF-1 et l'amplitude des P300 et une corrélation négative entre le taux d'IGF-1 et la latence des P300. Cela indique donc une altération des P-300 significative chez les boxers avec un déficit somatotrope par rapport aux boxers sans déficit et par rapport aux sujets sains. Il n'était par contre pas retrouvé de corrélation entre le niveau d'IGF-1 et les questionnaires cognitifs et entre les P-300 et les questionnaires cognitifs.

Ioachimescu et al. (2015)⁶⁷ ont étudié la présence d'un déficit somatotrope et ont réalisés des évaluations neuropsychologiques chez 20 vétérans ayant subi un TC modéré 8 à 72 mois avant l'inclusion. Les analyses neuropsychologiques réalisées chez 16 patients comprenaient des études des fonctions exécutives et mnésiques. Des auto-questionnaires ont été réalisés pour l'analyse de la qualité de vie et de l'humeur. Cette étude prospective retrouvait des performances plus mauvaises dans le groupe des déficients en GH dans les tests mnésiques, le contrôle inhibiteur. Les déficients en GH rapportaient plus de signes de dépression et une moins bonne qualité de vie. Cependant, cette étude porte sur un petit effectif avec 4 patients déficitaires et 12 patient suffisant en GH.

Leon-Carrion et al. (2007)⁶⁸ ont examiné à l'aide d'une batterie informatisée (NECHAPI) les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives, la mémoire de travail, la mémoire antérograde, de même que le statut émotionnel et les modifications de personnalité de deux groupes de 11 traumatisés crâniens sévères avec ou sans déficit somatotrope. Le groupe avec un déficit somatotrope montrait de plus grands déficits attentionnels, mnésiques, de plus grandes difficultés de sociabilité et un émoi plus froid. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence car il n'était pas donné d'indication de la similarité de la sévérité des traumatismes entre les deux groupes.

Srinivasan et al. (2009)³⁶ ont étudié 34 patients cérébrolésés (18 TC et 16 HSA) de 5 à 12 mois post traumatique. La présence d'un déficit somatotrope était associée à de moins bons scores fonctionnels (Craig Handicap Assessment and Reporting Technique, CHART ; Mayo Portland Adaptability Inventory-4, MPAI-4) et de qualité de vie (Satisfaction with Life Scale).

Au total, il existe une littérature grandissante qui suggère que le déficit somatotrope post traumatique a en lui-même un impact négatif sur les fonctions cognitives.

I.5.3 Impact du traitement du déficit somatotrope post traumatique à la phase chronique sur les fonctions cognitives et la qualité de vie.

Les dernières recommandations de la société d'endocrinologie concernant le traitement du déficit somatotrope chez l'adulte préconisent de traiter les patients avec un déficit somatotrope sévère par des doses physiologiques individualisées de GH recombinée⁶⁹. En effet, les effets bénéfiques de la substitution en GH ont été bien étudiés^{64,70}. Cependant, la plupart des données des effets de la substitution en GH ont été collectées à partir de patients dont le déficit somatotrope n'était pas post traumatique.

A l'heure actuelle, seules quelques études ont été publiées sur les effets du traitement par GH dans une population de déficit somatotrope dû à un TC. Kreitschman-Andermahr et al. (2008)⁷¹ rapportent, dans une étude observationnelle non contrôlée, une amélioration de la qualité de vie après 1 an de substitution en GH après un TC, similaire à celle obtenue dans les déficits somatotropes d'autre étiologie. High et al. (2010)⁷² ont réalisé une étude en double aveugle contre placebo sur 23 sujets traumatisés crâniens avec un déficit en GH dont 12 recevait la substitution active. Ils ont trouvé que la substitution en GH améliorait les fonctions exécutives, l'apprentissage verbal, la rapidité de traitement de l'information et le taping du doigt de la main dominante. Reimude et al. (2011)⁷³ ont évalué la substitution en GH chez 11 patients avec 8 sujets contrôles avec des TC modérés à sévères. Après 3 mois de traitement, ils retrouvaient une amélioration dans le groupe traité concernant les domaines du vocabulaire, du QI verbal, et du QI total. Moreau et al. (2013)⁷⁴ ont évalué les effets d'un traitement substitutif par GH d'une durée d'un an chez des patients ayant présenté un TC modéré à sévère. Ils ont trouvé une amélioration modérée de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information, sans modification de l'attention, des fonctions exécutives ni du langage après 1 an de traitement. Tanriverdi et al. (2010)⁷⁵ ont traité par une substitution en GH pendant 6 mois deux boxers retraités qui présentait une insuffisance somatotrope sévère. Ils ont observé une amélioration conséquente mais pas jusqu'aux valeurs normales de la composition corporelle, du profil lipidique et de la qualité de vie évaluée par le score QoL-AGHDA. Maric et al. (2010)⁷⁶ ont évalué 6 patients avec un antécédent de TC de plus de 3 ans avec un déficit somatotrope avant et après 6 mois de substitution par GH. La substitution en GH améliore les capacités cognitives en particulier la mémoire verbale et non verbale, et améliore les troubles psychiatriques tel que la dépression, la sensibilité, l'irritabilité, l'anxiété et les troubles psychotiques. Bhagia et al. (2010)⁷⁷ n'ont pas retrouvé d'amélioration significative dans les performances aux tests neuropsychologiques dans l'analyse du cas d'une femme de 43 ans à 6,8 ans d'un TC qui a reçu 1 an de substitution en GH suite à une insuffisance somatotrope. Une amélioration de la force musculaire, de la dextérité et de la rapidité motrice ainsi que de la composition corporelle ont par contre été retrouvées.

Au total, même si les améliorations sont modestes, les études sur les effets de la substitution en GH chez les patients traumatisés crâniens vont dans le sens d'une amélioration des fonctions cognitives et de la qualité de vie. Ces données suggèrent qu'une partie des symptômes observés après un TC pourrait être rattachée à l'insuffisance somatotrope plutôt qu'aux conséquences neurologiques du TC.

I.6 Quelles sont les recommandations actuelles du suivi endocrinologique après un traumatisme crânien ?

A la phase chronique après un TC, les patients sont généralement suivis par un médecin de médecine physique et réadaptation ou par un neurologue. Ces spécialistes se doivent d'être capables de déterminer quels patients sont candidats pour une recherche d'IAH post traumatique. Comme les TC sont une cause importante d'IAH, il est envisageable de suggérer que tous les patients traumatisés devraient être testés. Cependant, cette stratégie n'a pas un bon rapport efficacité/coût et engendrerait une consommation de soins trop importante pour la communauté. La difficulté est donc de déterminer quels patients doivent être dépistés.

La première conférence de consensus pour la recherche d'IAH après un TC a été publiée en 2005⁷⁸. Les patients dans un état végétatif permanent doivent être évalués pour la recherche d'un diabète insipide, d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, d'un hypocorticisme et d'une hypothyroïdie mais il n'est pas proposé de bilan endocrinologique plus large. Les patients avec un niveau d'autonomie très bas et qui sont institutionnalisés suite au TC sont également exclus des thérapies de substitution en dehors de l'hydrocortisone et de la T4. En dehors de ces exceptions, tous les patients avec un TC modéré ou sévère doivent de manière systématique bénéficier des explorations endocrinologiques de base pour la recherche d'un déficit antéhypophysaire à 3 mois et 12 mois après le traumatisme.

Ces explorations endocrinologiques de base comprennent des dosages :

- du cortisol sérique matinal ;
- de la T3, la T4 et la TSH ;
- de l'IGF-1 ;
- de la FSH, la LH, la testostérone pour les hommes et la 17 β E2 pour les femmes ;
- de la prolactine ;
- du cortisol libre urinaire des 24 heures ;
- du sodium, de l'osmolarité plasmatique, de la densité urinaire pour les patients polyuriques.

Les patients avec des dosages de base anormaux doivent être adressés à un endocrinologue pour la réalisation de tests de provocation. Le test de stimulation de référence pour le diagnostic d'un déficit somatotrope et aussi corticotrope est l'hypoglycémie insulinaire. Cependant, l'hypoglycémie insulinaire

est généralement contre-indiquée chez les patients qui souffrent d'une pathologie du système nerveux central. Le test de stimulation au glucagon est considéré comme la meilleure alternative pour l'investigation de la GH et de l'ACTH et du cortisol dans le même temps⁷⁹. La sensibilité et la spécificité de ce test est de 100% pour un pic de GH inférieur à 3 µg/L⁸⁰. Les combinaisons GHRH + Arginine ou GHRH + GHS synthétique représentent de bonnes alternatives pour le diagnostic d'un déficit somatotrope^{81,82}.

Cependant dans une méta-analyse de la littérature incluant 1015 patients traumatisés crâniens, la prévalence de l'IAH est respectivement de 16.8, 10.9 et 35.3% pour les TC légers, modérés et sévères⁸³. Ces données montrent que le risque de développer une IAH est plus élevé en cas de TC sévère mais qu'il est haut dans les TC légers et même comparable au risque dans les TC modérés. Le TC léger est le plus fréquent des TC⁸⁴ et une évaluation endocrinologique de tous les TC est difficilement praticable et serait fort coûteuse. Par conséquent, la sélection des patients traumatisés crâniens légers qui ont un plus haut risque d'IAH est un challenge stratégique et certains auteurs ont proposés des schémas d'aide à la décision⁸⁵ (annexe 1).

I.7 Intérêts de notre étude.

L'intérêt de l'étude est de préciser la contribution du déficit somatotrope dans l'altération de la qualité de vie ainsi que dans la l'altération des capacités cognitives des patients traumatisés crâniens à long terme (18 mois). Les résultats de l'étude permettront d'étayer la réflexion concernant l'intérêt de l'instauration d'un traitement substitutif en hormone de croissance en cas de déficit somatotrope post-traumatique.

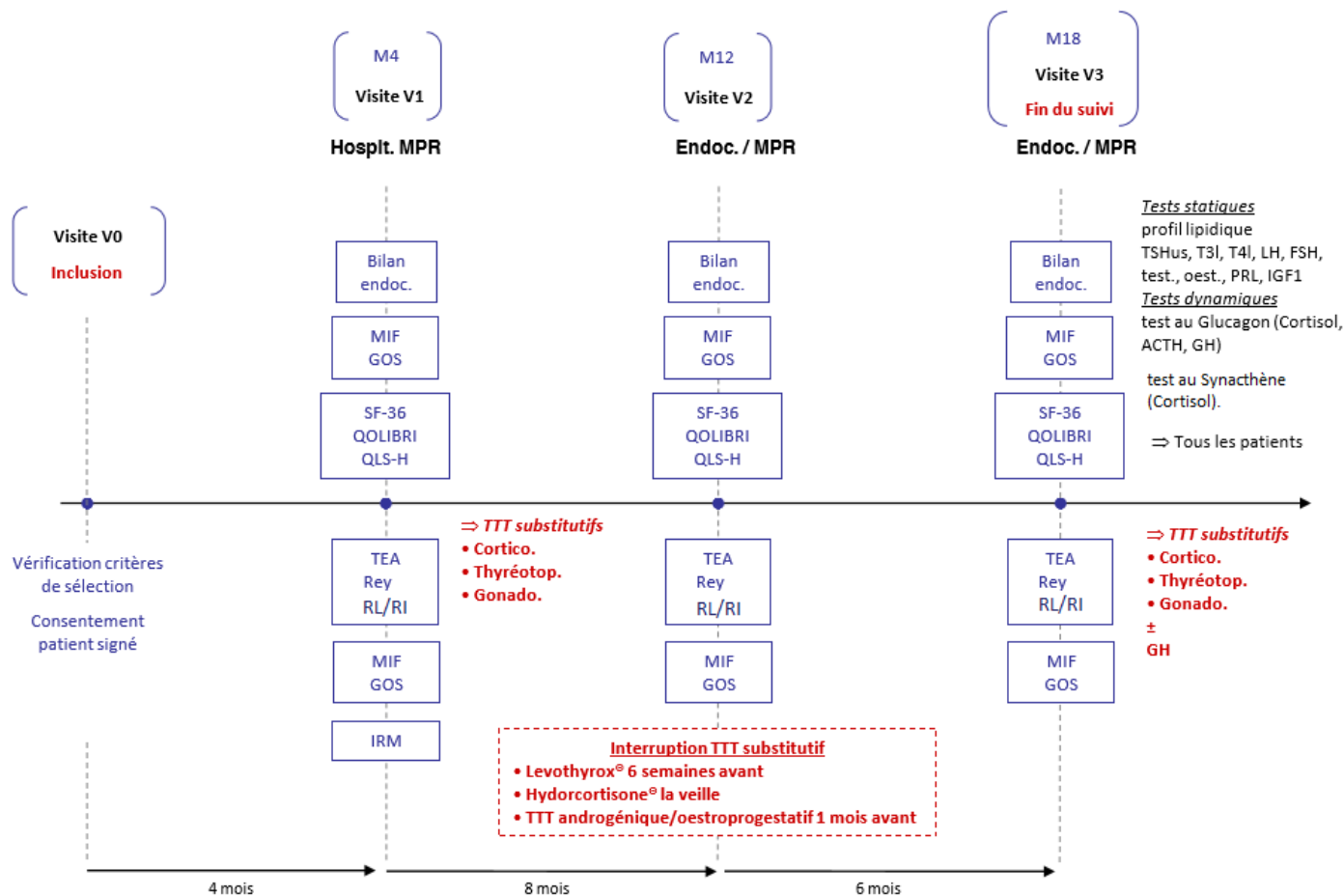
L'objectif principal de mon travail de thèse est d'évaluer le niveau de qualité de vie par le questionnaire SF-36 à 18 mois d'un traumatisme crânien modéré ou sévère chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'évolution de la qualité de vie au cours du suivi, et les capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques et fonctionnelles au cours des 18 mois de suivi post TC en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope sévère à M12 du TC.

II MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, longitudinale, descriptive et analytique dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique (protocole INSPIRE-TC). La figure 1 résume le plan expérimental des 18 mois de suivi.

Figure 1 : Diagramme du plan expérimental de l'étude depuis l'inclusion jusqu'à la fin du suivi à M18.



II.1 Inclusion

Les patients ont été inclus au cours de leur séjour hospitalier dans un service de rééducation du CHU de Lyon.

II.1.1. Visite d'inclusion.

Les visites d'inclusion ont été réalisées par le médecin en charge du patient dans le service de rééducation fonctionnelle.

Durant cette visite, une information complète concernant l'étude a été donnée au patient et à ses proches si celui-ci n'était pas en état de comprendre. Les participants disposaient ensuite d'un délai de réflexion avant de donner leur accord de participation par la signature d'un formulaire de consentement. Si le patient n'était pas en mesure de donner son consentement lors de l'inclusion, il lui sera demandé de confirmer sa participation à l'étude en signant le formulaire de consentement de la poursuite de participation à l'étude dès que son état le lui permettra.

Le médecin incluant vérifiait le respect des critères d'inclusion et d'exclusion lors de cette visite. Une contre-indication à la réalisation d'une IRM était recherchée.

Les données cliniques suivantes, si elles étaient disponibles, étaient relevées dans le dossier médical du patient lors de la visite d'inclusion :

- Antécédents médicaux, chirurgicaux et gynécologiques.
- Age, sexe et niveau d'étude
- Taille, poids et index de masse corporelle
- Données neuro cliniques :
 - o Score de Glasgow initial (annexe 1)
 - o Durée du séjour en réanimation
 - o Pression intra crânienne maximale en réanimation
 - o Pression artérielle moyenne la plus basse en réanimation
 - o Pression de perfusion cérébrale la plus basse en réanimation
 - o Durée du coma et de l'amnésie post traumatique si le patient était sorti de cette phase.
 - o Existence d'ACSOS (hypoxémie, hyper ou hypocapnie, hyper ou hypoglycémie, hypo ou hypercapnie)
- Données de l'imagerie initiale :
 - o Lésions axonales diffuses en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire
 - o Œdème cérébral
 - o Fracture de la base du crâne
 - o Hématome extra dural
 - o Hématome sous dural

II. 1. 2. Critères d'inclusion.

Les patients inclus répondaient aux critères suivants :

- Age de 18 à 65 ans.
- Traumatisme crânien modéré ou sévère avec un score de Glasgow initial ≤ 12 .
- Hospitalisation en service de rééducation fonctionnelle.
- Indice de masse corporelle (IMC) compris entre 17 et 30 Kg/m².
- Consentement de participation éclairé et écrit obtenu auprès du patient ou auprès des proches du patient (personne de confiance, membre de la famille, ou personne entretenant des liens étroits et stables avec le patient) si celui-ci est hors d'état d'exprimer son consentement.

II. 1. 3. Critères d'exclusion.

Les critères d'exclusion des patients étaient les suivants :

- Femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace.
- Patient sous mesure de protection juridique.
- Délai depuis le traumatisme crânien > à 4 mois.
- Insuffisance anté-hypophysaire connue et traitée.
- Antécédent de radiothérapie cérébrale.
- Insuffisance hépatocellulaire biologique (facteur V <60% ou bilirubinémie totale > 20 μ mol/L).
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault).
- Corticothérapie dans les 4 semaines précédant le TC.

II. 2. Visites de suivi.

Des visites de suivi ont été organisées à 4 mois (M4), 12 mois (M12) et 18 mois (M18) post TC. Ces visites ont été réalisées en deux temps différents. Un premier temps en hospitalisation de jour en service d'endocrinologie pour les explorations endocriniennes et un second temps en service de rééducation fonctionnelle en hospitalisation de jour ou en hospitalisation conventionnelle suivant le statut du patient pour la réalisation des évaluations neuropsychologiques, le recueil des données cliniques, l'évaluation des capacités fonctionnelles et l'évaluation du niveau de qualité de vie.

Lors de la visite de M4, les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale visant à rechercher des lésions axonales hypophysaires et hypothalamiques et à explorer la vascularisation hypophysaire.

II. 2. 1. Explorations endocriniennes.

Les explorations endocriniennes ont été réalisées dans le cadre d'hospitalisations de jour en service d'endocrinologie à M4, M12 et M18.

Les explorations endocriniennes statiques ont été effectuées à 8h00 après une nuit de jeûne. Après pose d'un cathéter veineux et 15 à 30 minutes de repos, les prélèvements sanguins ont été réalisés pour analyser les taux de base de TSHus, T4 libre, T3 libre, LH, FSH, testostérone totale (pour les hommes), œstradiol (pour les femmes), prolactine, cortisol et ACTH plasmatique, GH et IGF1.

Le déficit gonadotrope est retenu chez l'homme en cas d'abaissement du taux plasmatique de testostérone en dessous des valeurs normales pour l'âge sans élévation des gonadotrophines plasmatiques, chez les femmes ménopausées devant un taux en dehors des normes de laboratoires de gonadotrophines plasmatiques et chez la femme non ménopausée devant l'existence d'anomalies du cycle menstruel associées à un taux abaissé d'œstradiol plasmatique et un taux inapproprié de gonadotrophines plasmatiques.

Le déficit thyroïdienne est retenu devant la présence d'un taux plasmatique de T4l abaissé associé à un taux plasmatique en dehors des normes de laboratoires de TSHus.

L'hyperprolactinémie est définie par un taux de prolactine plasmatique supérieur à 25 ng/L.

Les axes somatotrope et corticotrope ont été aussi explorés par des tests dynamiques. L'axe somatotrope a été évalué par la réalisation d'un test au Glucagon avec dosage de la GH plasmatique à T0, 60 min, 120 min, 150 min et 180 min après l'injection intra musculaire de 1 mg de Glucagon. Un déficit somatotrope sévère est défini par un pic de GH plasmatique inférieur à 3 µg/L.

L'axe corticotrope a été exploré par l'analyse du cortisol plasmatique à T0 et T+30 min après deux tests de stimulation différents : d'une part après injection intra musculaire de 1 mg de Glucagon et d'autre part après injection d'une ampoule de Synacthène. Cependant certains patients n'ont bénéficié que du test au glucagon en raison d'une rupture de stock de Synacthène. Un déficit corticotrope est défini par un pic de cortisol plasmatique à T+30 min inférieur à 500 nmol/L quel que soit le test puis inférieur à 400 nmol/L à partir d'août 2015 en raison d'un changement de réactif dans le laboratoire d'analyse.

Les explorations endocriniennes de la visite à M18 ont été réalisées en fonction des résultats des explorations de la visite de M12. Les évaluations dynamiques par un test au glucagon n'ont été réalisées que pour les patients qui présentaient un déficit ou étaient proche de présenter un déficit à M12. Les autres patients ont bénéficié des explorations endocriniennes statiques en consultation d'endocrinologie.

Au cours de l'étude, les déficits corticotrope et thyroïdienne ont été substitués selon les recommandations actuelles dès le diagnostic initial établi. Les déficits corticotropes ont été substitués par de l'hydrocortisone per os. Les déficits thyroïdiens ont été substitués par du Levothyrox en une prise le matin à jeun. Les déficits somatotropes n'ont pas été substitués durant le suivi. Les déficits gonadotropes survenant dans un

panhypopituitarisme ont été substitués dès M4 alors que les déficits gonadotropes isolés ont été substitués à M12. Ces déficits ont été substitués par de la testostérone injectable chez l'homme et par des oestroprogestatifs chez la femme.

Afin de pouvoir explorer la fonction hypothalamo-hypophysaire et de pouvoir confirmer la persistance d'un déficit, les traitements hormonaux substitutifs ont été interrompus au moment des explorations dynamiques. Le traitement par Levothyrox a été arrêté 6 semaines avant l'exploration, le traitement par hydrocortisone a été arrêté la veille de l'exploration et les traitements androgénique ou oestroprogestatif le mois précédant l'exploration.

II. 2. 2. Evaluation neuropsychologique.

L'ensemble des évaluations neuropsychologique a été réalisé par un unique neuropsychologue expérimenté dans la prise en charge des traumatisés crâniens en aveugle du statut hormonal du patient. Ces évaluations ont été réalisées à M4, M12 et M18 dans un temps de 2h maximum. L'ordre de passation des épreuves était le même entre chaque évaluation. L'évaluation débutait par l'évaluation des capacités mnésiques par le test de Grober et Buschke (RL/RI) et la figure complexe de Rey. Elle se poursuivait par la réalisation des épreuves de la batterie informatisée Test d'évaluation de l'attention (TEA) qui sont des épreuves standardisées réalisées sur ordinateur.

II. 2. 2. 1. Evaluation des capacités mnésiques.

II. 2. 2. 1. 1. Le test de Grober et Buschke ou RL/RI 16 items.

Il s'agit d'un test permettant d'évaluer les capacités mnésiques verbales. La première phase est une phase d'encodage. On procède à l'encodage de 4 séries de 4 mots, de catégories sémantiques différentes. On demande ensuite au patient d'évoquer les mots de chaque catégorie sémantique demandée (rappel immédiat indicé). En cas d'échec, on remontre la planche de mots pour un nouvel encodage. Trois essais maximums par planche sont réalisés. La deuxième phase est une phase de 3 rappels libres puis indicés si nécessaire. On demande au patient d'évoquer les mots encodés qui lui viennent à l'esprit, ce qui donne un score de rappel libre. Pour les mots non rappelés, on fournit la catégorie sémantique au patient, et l'on note les bonnes réponses, ce qui donne un score de rappel indicé. Cette épreuve est répétée à 3 reprises, avec entre chaque épreuve une tâche distractive de calcul mental de 20 secondes. La troisième phase est une phase de reconnaissance. Il est demandé au patient de reconnaître les 16 mots parmi une liste contenant 48 mots dont certains sont des distracteurs sémantiques. La dernière phase est une phase de rappel différé. Après une période de 20 minutes, on demande au patient de retrouver les mots encodés, en rappel libre

puis rappel indicé si nécessaire. Quelle que soit la phase de test (identification, rappel indicé, rappel immédiat, ou rappel différé indicé) 1 point est attribué par réponse correcte, et zéro dans le cas d'une non réponse, d'une erreur ou d'une intrusion. Les éléments pris en compte pour évaluer les patients sont la somme des rappels différés libre et total, l'efficacité de l'indiçage pour les rappels différés calculée de la manière suivante $(\text{Rappel différé total} - \text{Rappel différé libre}) / (16 - \text{Rappel différé libre})$, la somme des rappels libre et total des 3 premiers rappels.

II. 2. 2. 1. 2. La figure complexe de Rey (annexe 3).

Il s'agit d'un test permettant d'évaluer les capacités mnésiques visuelles. Une figure géométrique complexe a été présentée aux sujets. Ils devaient d'abord la recopier avec l'aide du dessin puis dans un second temps la reproduire de mémoire sans en avoir été avertis au préalable. L'élément utilisé pour évaluer les patients est le score de restitution qui est calculé en fonction du nombre d'éléments de la figure restitués lors de la reproduction de mémoire.

II. 2. 2. 2. Evaluation des capacités attentionnelles.

II. 2. 2. 2. 1. L'épreuve d'alerte phasique.

Durant cette épreuve, les sujets doivent appuyer sur un bouton lors de l'apparition d'un stimulus sur l'écran de l'ordinateur. Il existe d'abord une condition simple sans signal avertisseur sonore puis une seconde condition dans laquelle un signal sonore est émis avant l'apparition du stimulus visuel. Le temps de réaction est mesuré pour chaque stimulus. La différence entre le temps de réaction simple et la réaction indiquée se nomme l'index d'alerte phasique.

La réalisation du test se déroule selon le schéma suivant :

- 1ère épreuve de 20 stimuli sans avertisseur sonore
- 2ème épreuve de 20 stimuli avec avertisseur sonore
- 3ème épreuve de 20 stimuli avec avertisseur sonore
- 4ème épreuve de 20 stimuli sans avertisseur sonore

Cette épreuve mesure la capacité d'un sujet à augmenter son niveau d'attention. Les éléments utilisés pour évaluer les patients sont l'index d'alerte phasique et les temps de réaction avec et sans avertisseurs.

II. 2. 2. 2. L'épreuve d'attention divisée.

L'épreuve se compose d'une tâche visuelle et d'une tâche auditive. La tâche visuelle consiste à repérer une configuration visuelle particulière parmi un ensemble de croix. La tâche auditive consiste à détecter une irrégularité dans une alternance de sons aigus et graves. Les tâches sont d'abord réalisées séparément en guise d'entraînement. Elles sont ensuite réalisées simultanément et le sujet doit appuyer sur le bouton de réponse aussi rapidement que possible s'il détecte la forme recherchée à l'écran ou s'il entend deux sons identiques se succédant. 100 items visuels et auditifs sont présentés durant l'épreuve dont 15 cibles visuelles et 15 cibles auditives.

Cette épreuve évalue la capacité d'un sujet à partager simultanément son attention entre deux processus en cours. L'élément utilisé pour l'évaluation des sujets dans cette épreuve est le nombre d'omissions.

II. 2. 2. 3. L'épreuve d'attention soutenue.

Durant cette épreuve, des stimuli de formes, couleurs et tailles variables apparaissent successivement à l'écran. Le sujet doit réagir le plus vite possible en pressant un bouton dès que la forme ou la couleur du stimulus est identique à celle du stimulus précédent. Durant 15 minutes, 450 stimuli dont 54 cibles sont présentés à l'écran à intervalle régulier.

Cette épreuve évalue la capacité d'un sujet à soutenir son attention durant une longue période de temps. Les éléments utilisés pour l'évaluation des sujets dans cette épreuve sont le nombre d'omissions et la différence du nombre d'omissions entre les cinq premières minutes et les cinq dernières minutes du test.

II. 2. 2. 3. Evaluation des capacités exécutives.

II. 2. 2. 3. 1. L'épreuve de Go/no Go.

Dans cette épreuve, une croix correspondant au signe de l'addition (+) ou au signe de la multiplication (×) apparaissent à l'écran dans un ordre pseudo aléatoire. Le sujet doit réagir le plus rapidement possible en actionnant le bouton réponse chaque fois que le signe multiplication apparaît mais doit s'abstenir de répondre si l'autre signe apparaît.

Cette épreuve évalue le contrôle comportemental, c'est-à-dire la capacité d'inhiber une réaction suscitée par un stimulus externe, au profit d'une réponse comportementale contrôlée. Les éléments utilisés pour

l'évaluation de cette épreuve est la médiane des temps de réactions qui évalue la rapidité du patient et le nombre de réactions erronées et le nombre d'omissions qui évaluent la capacité d'inhibition du sujet.

II. 2. 2. 3. 2. L'épreuve de mémoire de travail.

Durant cette épreuve, une séquence de nombres est présentée sur l'écran au sujet. Celui-ci doit réagir quand le nombre qui apparaît à l'écran est identique à l'avant dernier nombre apparu à l'écran. L'épreuve comprend 100 stimuli dont 15 cibles.

Cette épreuve évalue le contrôle du flux d'informations et la capacité à utiliser la mémoire de travail afin de constamment redéfinir la cible au cours de l'épreuve. L'élément utilisé pour l'évaluation de cette épreuve est le nombre d'omissions de cible.

II. 2. 2. 3. 3. L'épreuve de flexibilité.

Durant cette épreuve, des stimuli (une lettre ou un chiffre) sont présentés à droite et à gauche du centre l'écran. Le sujet a pour consigne de réagir alternativement à un stimulus puis à l'autre en appuyant sur le bouton qui se trouve du côté où apparaît le stimulus. L'épreuve comporte 100 stimuli au total.

Cette épreuve évalue la capacité des sujets à détourner l'attention de certains objets afin d'en traiter efficacement d'autres. Les éléments utilisés pour l'évaluation de cette épreuve sont l'index de prestation d'ensemble qui évalue un compromis vitesse/qualité de la réponse, le nombre d'erreurs et médiane des temps de réaction.

II. 2. 2. 3. 4. L'épreuve d'incompatibilité.

Durant cette épreuve, des flèches pointant tantôt vers la droite, tantôt vers la gauche sont présentées à droite ou à gauche du centre de l'écran. Le sujet doit réagir en appuyant sur le bouton du côté correspondant à la direction pointée par la flèche et ce indépendamment du côté où la flèche apparaît à l'écran. La condition est dite « compatible » lorsqu'il y a concordance entre le côté où est présenté la flèche et la direction de la flèche. Par opposition, la condition est dite « incompatible » lorsque le côté de présentation et la direction de la flèche ne correspondent pas. La procédure comporte 60 stimuli (15 compatibles et 15 incompatibles présentés dans chaque hémichamp visuel gauche et droit).

Cette épreuve évalue la capacité des sujets à répondre à une situation conflictuelle au sein de laquelle des informations divergentes doivent être traitées en parallèle. Les éléments utilisés pour l'évaluation de cette épreuve sont le nombre d'erreurs, la médiane des temps de réaction et la valeur F qui mesure l'effet d'incompatibilité, c'est-à-dire la comparaison entre les conditions 'Compatible' et 'Incompatible'.

II. 2. 3. Données cliniques.

Les données cliniques suivantes ont été recueillies à M4, M12 et M18 :

- Taille, poids et IMC
- Tension artérielle systolique et diastolique.
- Palpation thyroïdienne, trouble de la libido, dysérection et syndrome polyuropolydipsique.
- Evaluation de l'amnésie post-traumatique par le score de la Galveston orientation and amnesia test (GOAT).

II. 2. 4. Evaluation de la qualité de vie.

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée par les questionnaires SF-36, QUOLIBRI et QLS-H à M4, M12 et M18. Les questionnaires ont été remplis par les patients eux-mêmes dans un endroit calme. Un certain nombre de patient n'a pas été en mesure de remplir les questionnaires de qualité de vie en raison de leurs déficits neurologiques.

Le questionnaire SF-36 (annexe 4) est un auto-questionnaire validé pour la mesure de l'état de santé dans différentes populations. Il comporte 36 questions réparties en huit domaines (fonction physique, limitations ressenties de l'activité quotidienne, troubles émotionnels, fonction sociale, douleur psychique, douleur physique, vitalité et estimation de l'état de santé perçu). La version française a été validée dans la population des adultes jeunes⁸⁶. Les scores 'résumé physique', 'résumé mental' et sous score par catégories ont été calculés. Une licence d'utilisation du questionnaire SF-36 a été obtenue auprès de la société Quality Metrics[®].

L'échelle QOLIBRI est une échelle mesurant la qualité de vie subjective après un traumatisme crânien grave. La formulation finale de la version française a été utilisée⁸⁷ (annexe 5). Elle se compose de deux parties. La première partie évalue le niveau de satisfaction du patient dans différents aspects de sa vie depuis le traumatisme crânien. La deuxième partie est consacrée à la gêne ressentie face à différents problèmes. Un score total est obtenu par l'addition des différents items et est ensuite présenté sous forme de pourcentage sur une échelle de 0 (moins bon score) à 100 (meilleur score).

Le questionnaire Question on Life Satisfaction- Hypopituitarism (QLS-H) est un auto-questionnaire mesurant la qualité de vie des patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance. Nous utilisons la version française validée⁸⁸. Pour chacun des neuf items du questionnaire, le patient doit d'abord évaluer l'importance qu'il accorde à chacun de ces aspects pour sa santé avant d'indiquer son degré de satisfaction relatif à ces différents aspects. Un logiciel permet d'établir un score global.

II. 2. 5. Evaluation des capacités fonctionnelles.

La Glasgow Outcome Scale (GOS) est une échelle de devenir global internationalement reconnue dans tous les travaux ayant trait aux traumatisés crâniens⁸⁹. Elle propose un classement dans l'une des 5 catégories possibles d'évolution après un TC (Annexe 6).

La Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) est un instrument sensible et reproductible permettant d'apprécier le niveau d'incapacité d'un sujet souffrant d'une déficience fonctionnelle⁹⁰. Elle comporte 18 items répartis en 5 catégories balayant l'ensemble des domaines d'activité pouvant être affectés, avec notamment une évaluation au niveau cognitif. Chaque item peut être coté de 1 à 7 (1=aide totale ; 7=indépendance complète), avec un score global sur 126 pouvant donc varier de 18 (niveau de dépendance complète) à 126 (indépendance complète) (Annexe 7).

II. 2. 6. Evaluation en imagerie.

Une évaluation anatomique a été réalisée par une IRM lors du suivi à M4. Il a été réalisé des images centrées sur l'hypophyse avec des séquences spin écho T1 en coupes sagittale tous les 3 mm, TSET2 et SET1 en coupes coronales tous les 3 mm, et des séquences dynamiques de l'axe porte hypothalamo-hypophysaire. Des coupes de l'encéphale ont été réalisées avec une séquence de diffusion, une séquence TSET2 en coupes de 5 mm sur l'ensemble de l'encéphale, une séquence T2 écho de gradient en coupes de 5 mm sur l'ensemble de l'encéphale et une séquence 3D T1 sur l'ensemble de l'encéphale avec des coupes millimétriques. La durée totale de l'acquisition IRM était de 30 minutes. Un post traitement a été réalisé pour la quantification du volume hypophysaire.

II. 2. 7. Traitements et événements indésirables.

Tous les traitements et médicaments utiles aux patients étaient autorisés pendant l'étude. Les traitements hormonaux substitutifs ont simplement été stoppés pour les évaluations endocriniennes. Lors de chaque visite, un recueil des traitements du patient a été réalisé.

La survenue d'éventuels effets indésirables liés au protocole a été recherchée et tous les événements indésirables ont été rapportés, traités et évalués de l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude.

II. 3. Statistiques.

II. 3. 1. Traitements des données et aspects réglementaires.

Pendant toute la durée de l'étude, les données recueillies sur les personnes ont été rendues anonymes. Toutes les informations requises par le protocole ont été consignées dans des cahiers d'observation créés pour l'étude. Les données ont ensuite été informatisées et traitées de façon anonyme et confidentielle sur

un système sécurisé conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004). L'avis favorable du Comité Consultatif en Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont été obtenus préalablement au début de la recherche. L'avis du Comité de Protection des Personnes de (CPP) Sud Est ainsi que l'autorisation de l'autorité compétente (Afssaps) ont été demandés avant la mise en œuvre de l'étude.

II. 3. 2. Analyses statistiques.

L'analyse statistique a été effectuée au terme de la période de suivi à partir de la base de données informatisée. Elle a été réalisée dans le centre de coordination (Unité de Recherche Clinique – Pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon) par une personne indépendante de l'étude pour s'assurer de l'objectivité des résultats.

L'ensemble des paramètres recueillis a fait l'objet d'une analyse descriptive (moyenne, médiane et intervalles de confiance à 95% associés).

Le critère de jugement principal porte sur la moyenne des sous scores SF-36 résumé physique et résumé psychique à 18 mois post-TC calculée dans les 2 groupes de patients (avec déficit somatotrope et sans déficit somatotrope à M12) et assortie de son intervalle de confiance à 95%. Les moyennes ont ensuite été comparées à l'aide d'un test de T de Student (ou d'un test de Mann-Whitney en cas de non normalité). Comme il existe des facteurs potentiellement confondants, il a également été réalisé une analyse multivariée avec les facteurs liés à la qualité de vie.

Pour les critères de jugement secondaires ont été réalisés :

Une visualisation graphique de l'évolution des scores SF-36 et QOLIBRI pour les patients exposés ou non exposés à un déficit somatotrope à M12 au cours des 18 mois de suivi post-TC avec une comparaison des pentes.

Une comparaison du score de qualité de vie obtenu au score global QOLIBRI entre les patients exposés ou non exposés à un déficit somatotrope à M12 au cours des 18 mois de suivi post-TC par un test de Student (Mann-Whitney en cas de non normalité).

Une comparaison des capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques et fonctionnelles entre les patients exposés ou non exposés à un déficit somatotrope à M12 au cours des 18 mois de suivi post-TC par un test de Student (Mann-Whitney en cas de non normalité).

II. 4. Place de mon travail de thèse dans le protocole INSPIRE-TC.

Mon travail de thèse n'utilise qu'une partie des données récoltées grâce au suivi longitudinal des patients de la cohorte INSPIRE-TC. Des internes d'endocrinologie et de radiologie réaliseront leurs travaux de thèse sur les données endocrinologiques et sur les données d'imagerie plus particulièrement. L'objectif final est de réaliser un travail commun regroupant les résultats les plus pertinents de chacun des aspects évalués.

Mon travail de thèse se concentre sur l'analyse des données de qualité de vie (SF36, QOLIBRI), fonctionnelles et cognitives ainsi que sur l'étude de l'axe somatotrope. L'intérêt de ce travail est de préciser la contribution du déficit somatotrope dans l'altération de la qualité de vie ainsi que dans la l'altération des capacités cognitives des patients traumatisés crâniens. L'objectif principal est d'évaluer le niveau de qualité de vie par le questionnaire SF-36 à 18 mois d'un traumatisme crânien modéré ou sévère chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'évolution de la qualité de vie au cours du suivi, et les capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques et fonctionnelles au cours des 18 mois de suivi post TC en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope sévère à M12 du TC.

III RESULTATS.

Les résultats bruts des différentes analyses statistiques menées dans le cadre de mon travail de thèse sont disponibles dans l'annexe 8.

III. 1. Population.

65 patients, inclus entre novembre 2011 et novembre 2014, ont dépassé théoriquement le terme du suivi à M18. Les caractéristiques cliniques des patients en fonction de leur statut somatotrope sont données dans le tableau 2. Les deux groupes, présence ou absence d'un déficit somatotrope sévère à M12, n'ont pas de différence significative pour les caractéristiques étudiées en dehors de l'âge qui est plus important dans le groupe déficitaire : 41,37 ans vs 28,56 ans ($p = 0,004$).

Respectivement 57, 48 et 44 patients ont bénéficié des visites de suivi à M4, M12 et M18. 8 patients sont sortis de l'étude au cours du suivi par retrait du consentement ou absence de consentement de poursuite. Un patient est décédé pendant la durée l'étude. Les autres pertes d'effectif ont été causées par des patients qui ne se sont pas présentés aux rendez-vous de suivi programmés.

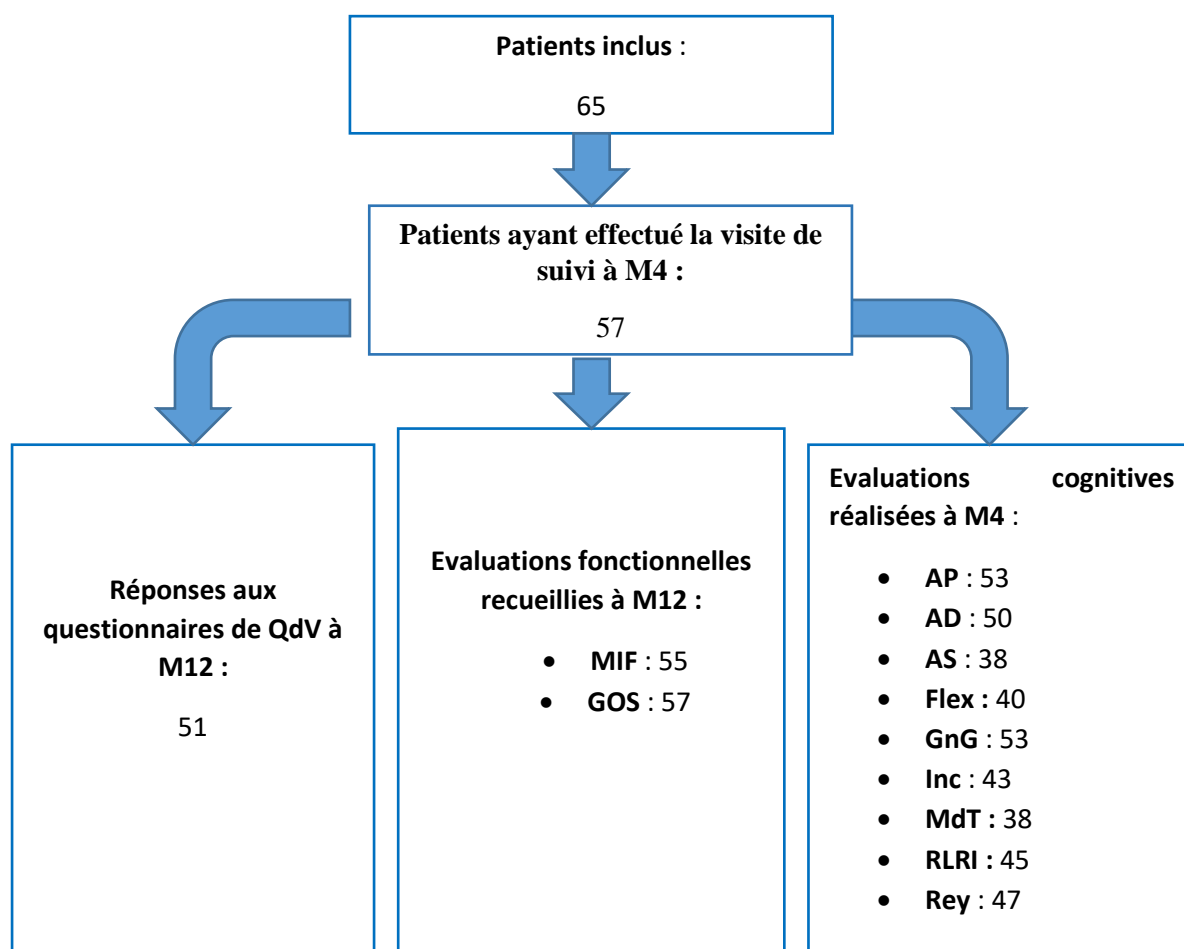
Malgré la présence du patient au rendez-vous de suivi, certains éléments du suivi n'ont pas pu être réalisés par tous les patients en raison de leur état de santé qui contre indiquait ou empêchait la réalisation de certaines épreuves. Les Figures 2, 3 et 4 montrent le nombre de patients ayant réalisé les différentes parties du suivi à M4, M12 et M18.

Tableau 2 : Descriptif de la population globale et en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope à M12. Le p-value porte sur la comparaison des groupes avec et sans déficit somatotrope.

Variable	Modalités	Globale	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Age à l'inclusion	n	65	13	39	0.0040
	Médiane (min—max)	27.9 (18.4 - 68.5)	42.4 (20.4 - 68.5)	25.2 (18.4 - 56.1)	
	Moyenne	32	41.37	28.56	
Niveau d'étude	Manquant	1		1	0.8930
	1_Brevet des collègues	6 (9.3%)	1 (7.6%)	3 (7.9%)	
	2_CAP/BEP	22 (34.4%)	6 (46.2%)	13 (34.2%)	
	3_BAC	11 (17.2%)	2 (15.4%)	8 (21.1%)	
	4_BAC+	25 (39.1%)	4 (30.8%)	14 (36.8%)	
Score de Glasgow initial	n	53	13	28	0.9661
	Médiane (min—max)	5 (3 - 14)	6 (3 - 14)	6 (3 - 14)	
	Moyenne	6.4	7.08	6.89	
Glasgow initial en classe	Manquant	12 (.)		11 (.)	0.3900

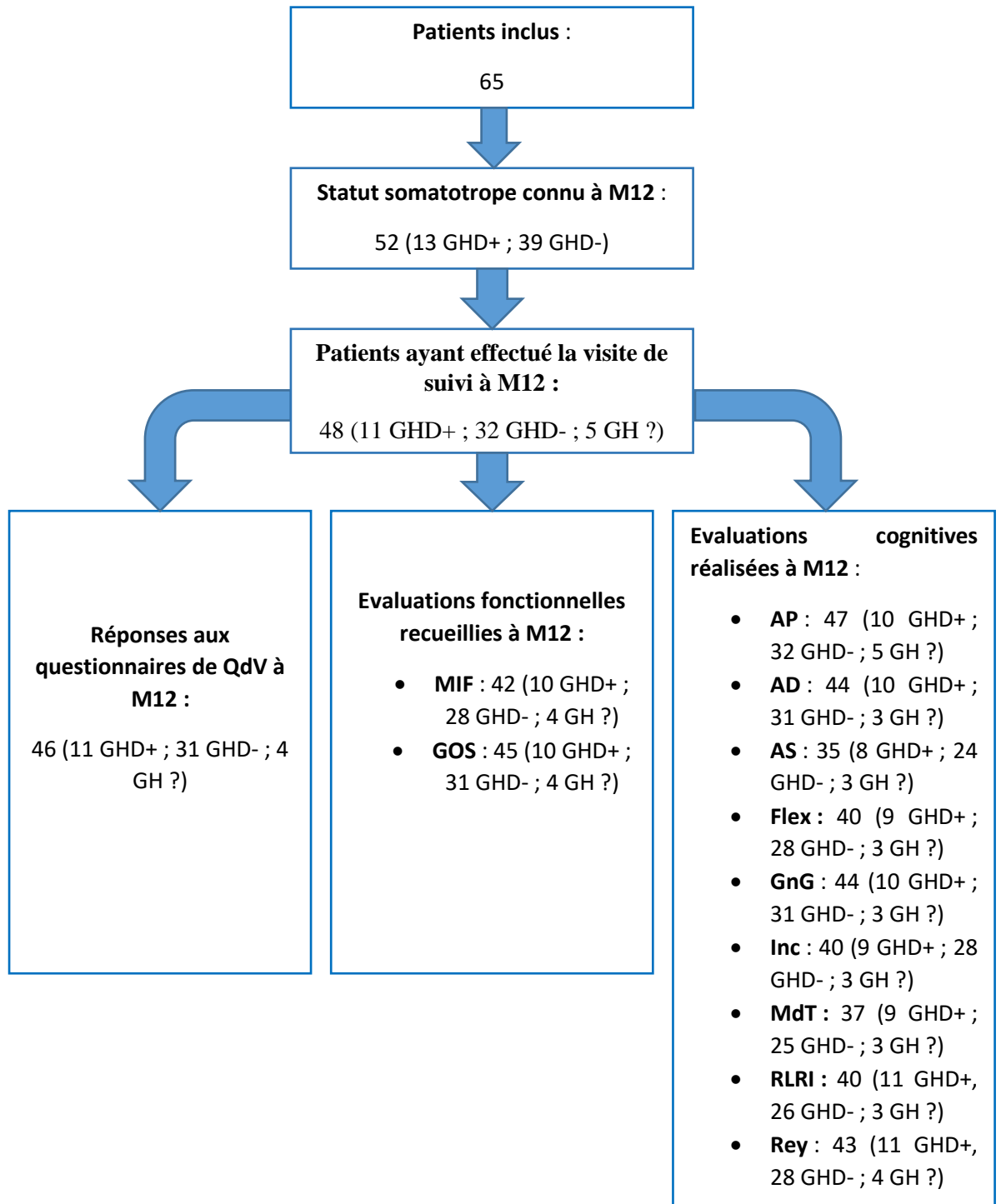
Variable	Modalités	Globale	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Durée du coma (en jours)	TC léger (Glasgow >12)	3(5.7%)	2(15.4%)	1(3.6%)	0.2736
	TC modéré (Glasgow [9-12])	14(26.4%)	3(23.1%)	10(35.7%)	
	TC sévère (Glasgow <= 8)	36 (67.9%)	8 (61.5%)	17 (60.7%)	
Durée du séjour en réanimation (en jours)	n	53	8	34	0.1895
	Médiane (min—max)	6 (0 - 40)	6.5 (2 - 24)	3.5 (0 - 40)	
	Moyenne	8.08	8.75	7.5	
Durée du séjour en réanimation (en jours)	n	61	13	35	0.1895
	Médiane (min—max)	16 (0 - 80)	16 (5 - 72)	12 (0 - 80)	
	Moyenne	21.92	25.31	18.23	

Figure 2 : Diagramme de flux des patients à M4.



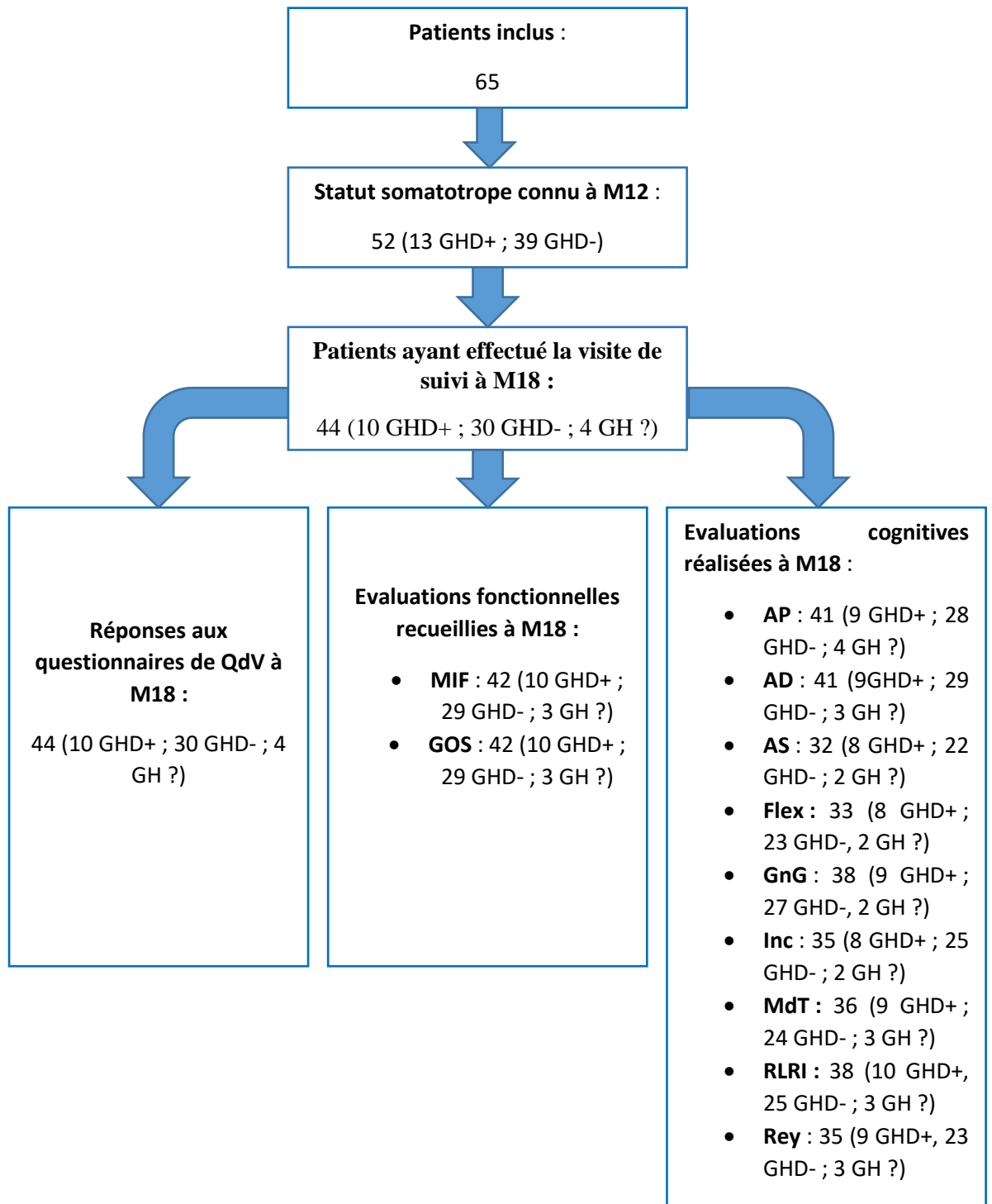
Abréviations : GHD+ : déficit sévère en hormone de croissance ; GHD- : absence de déficit sévère en hormone de croissance ; GH ? : statut du déficit en hormone de croissance inconnue ; QdV : qualité de vie ; MIF : mesure d'indépendance fonctionnelle ; GOS : Glasgow outcome scale ; AP : alerte phasique ; AD : attention divisée ; AS : attention soutenue ; Flex : flexibilité ; GnG : go no go ; Inc : Incompatibilité ; RLRI : rappel libre, rappel indicé.

Figure 3 : Diagramme de flux des patients à M12 en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12.



Abréviations : GHD+ : déficit sévère en hormone de croissance ; GHD- : absence de déficit sévère en hormone de croissance ; GH ? : statut du déficit en hormone de croissance inconnue ; QdV : qualité de vie ; MIF : mesure d'indépendance fonctionnelle ; GOS : Glasgow outcome scale ; AP : alerte phasique ; AD : attention divisée ; AS : attention soutenue ; Flex : flexibilité ; GnG : go no go ; Inc : Incompatibilité ; RLRI : rappel libre, rappel indicé.

Figure 4 : Diagramme de flux des patients à M18 en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12.



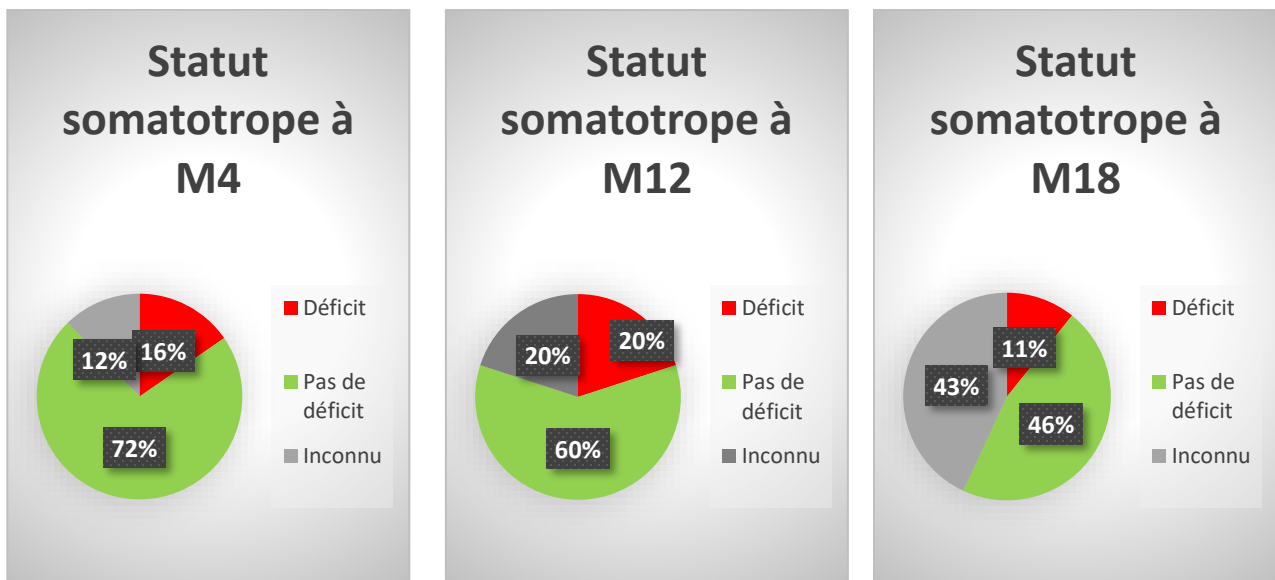
Abréviations : GHD+ : déficit sévère en hormone de croissance ; GHD- : absence de déficit sévère en hormone de croissance ; GH ? : statut en hormone de croissance inconnu ; QdV : qualité de vie ; MIF : mesure d'indépendance fonctionnelle ; GOS : Glasgow outcome scale ; AP : alerte phasique ; AD : attention divisée ; AS : attention soutenue ; Flex : flexibilité ; GnG : go no go ; Inc : Incompatibilité ; RLRI : rappel libre, rappel indicé.

III. 2. Lignée somatotrope.

Parmi les 65 patients, respectivement 57, 52 et 37 patients ont bénéficié de l'évaluation du statut somatotrope par un test dynamique à M4, M12 et M18 (Figure 5). Le déficit somatotrope sévère est défini par un taux pic de GH inférieur à 3 ng/L au test au glucagon.

Parmi les patients ayant eu une évaluation du secteur somatotrope, 10 (21,3%) à M4, 13 (25%) à M12 et 7 à M18 (23,3%) avaient un déficit somatotrope sévère.

Figure 5 : Statut somatotrope évalué par le test de stimulation au glucagon à M4, M12 et M18 chez les 65 patients inclus.



III. 3. Critère de jugement principal.

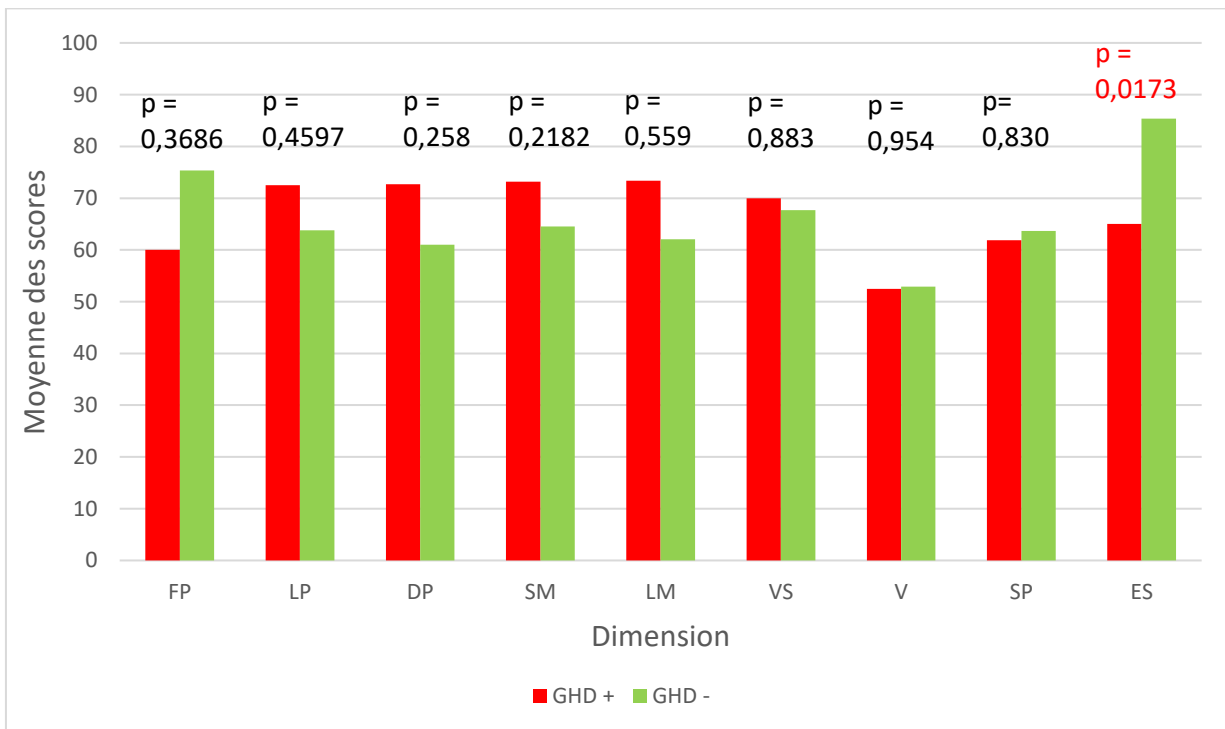
Le critère de jugement principal est l'analyse de la qualité de vie à M18 en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope sévère à M12. Il existe une différence significative ($p < 0,02$) entre les patients présentant et ceux ne présentant pas de déficit somatotrope à M12 dans la dimension 'évolution de la santé perçue' de la SF-36. Le score moyen de cette dimension est de 65 [IC95% = 45.78 - 84.22] dans le groupe avec un déficit en GH et de 85.34 [IC95% = 78.38 - 92.31] dans le groupe sans déficit en GH. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans les autres dimensions de la SF-36 (Figure 6). Les scores 'résumé physique' et 'résumé mental' à M18 ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes (Figure 7).

L'analyse multivariée du critère de jugement principal prenant en compte les éventuels facteurs de confusion (âge, total MIF à M18 et score GOS à M18, score de Glasgow initial, durée du coma et niveau d'étude) pour 38 patients retrouve que la présence ou non d'un déficit somatotrope à M12 n'a pas d'influence sur le score 'résumé physique' du patient ($p=0.6474$). Le score de GOS à M18 a une influence significative ($p=0.0003$) sur le score 'résumé physique'. Ainsi, quand le score GOS augmente le score résumé physique augmente.

Pour le score 'résumé mental', la présence ou non d'un déficit somatotrope à M12 n'a pas d'influence sur le score du patient ($p=0.6225$) et le score de la MIF à M18 a une influence significative ($p=0.0392$) sur ce score. Quand le score de la MIF augmente le score résumé mental diminue.

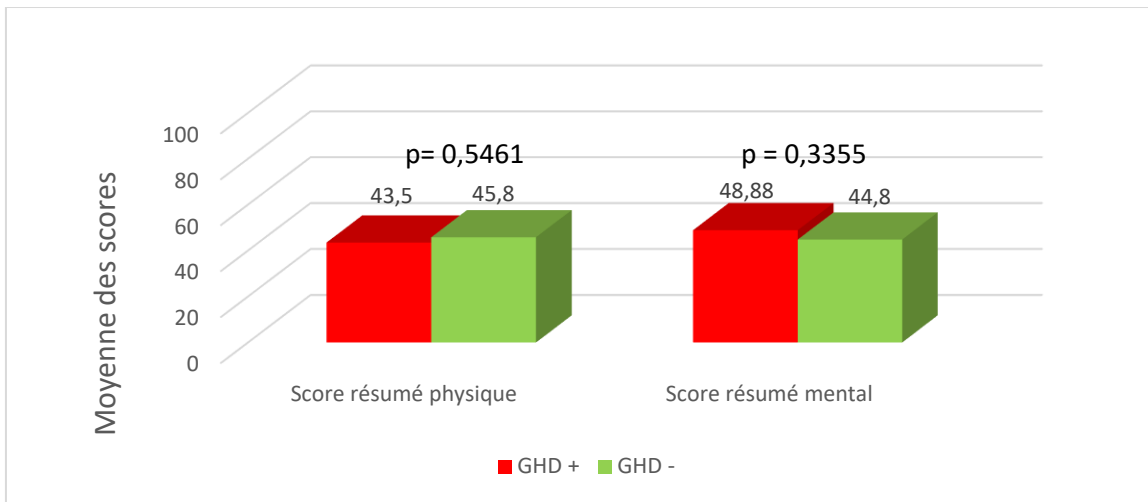
Les autres facteurs éventuels de confusion n'ont pas d'influence significative sur les scores résumés de la SF-36 à M18.

Figure 6 : Scores des différentes dimensions de la SF-36 à M18 en fonction de la présence d'un déficit somatotrope à M12.



Abréviations : FP : fonctionnement physique ; LP : limitation liée à la santé physique ; DP : douleur physique ; SM : santé mentale ; LM : limitations dues à l'état mental ; VS : vie sociale ; V : vitalité ; SP : santé perçue ; ES : évolution de la santé perçue.

Figure 7 : Scores résumé de la SF-36 à M18 en fonction de la présence d'un déficit somatotrope à M12.

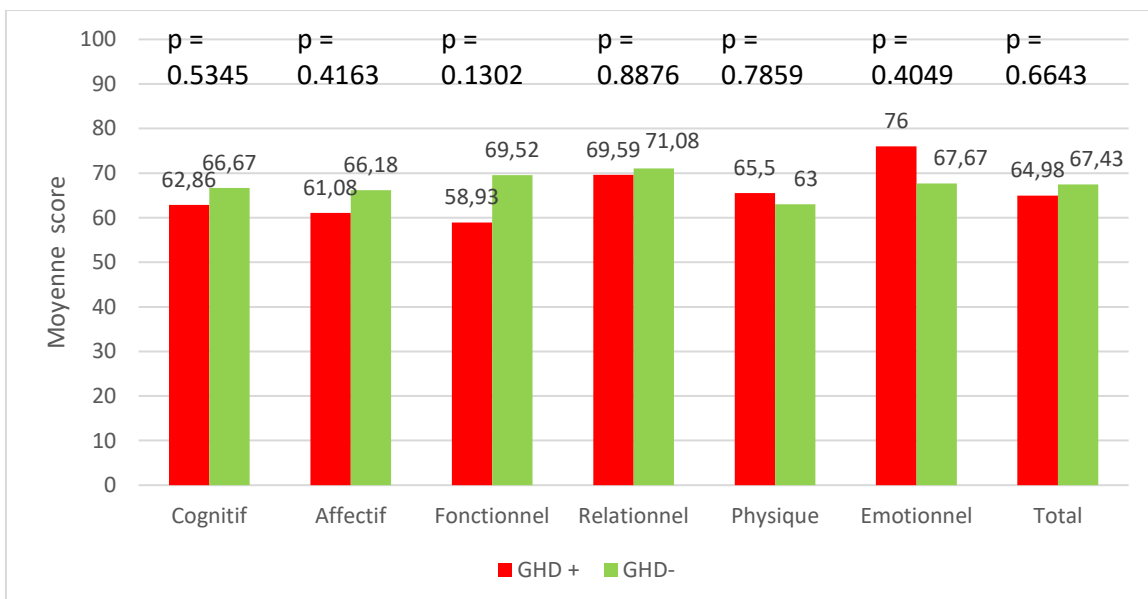


III. 4. Critères de jugement secondaires.

III. 4. 1. Analyses de la qualité de vie par l'échelle QOLIBRI.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative dans les différentes dimensions et sur le score total de l'échelle de qualité de vie QOLIBRI à M18 en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope sévère à M12 (Figure 8). Il n'existe pas de différence significative entre les patients présentant ou non un déficit somatotrope sévère à M12 dans les différentes dimensions de l'échelle QOLIBRI et dans le score total lors des visites à M4 et M12.

Figure 8 : Moyenne du score QOLIBRI par catégorie et total à M18 en fonction de la présence d'un déficit somatotrope à M12.

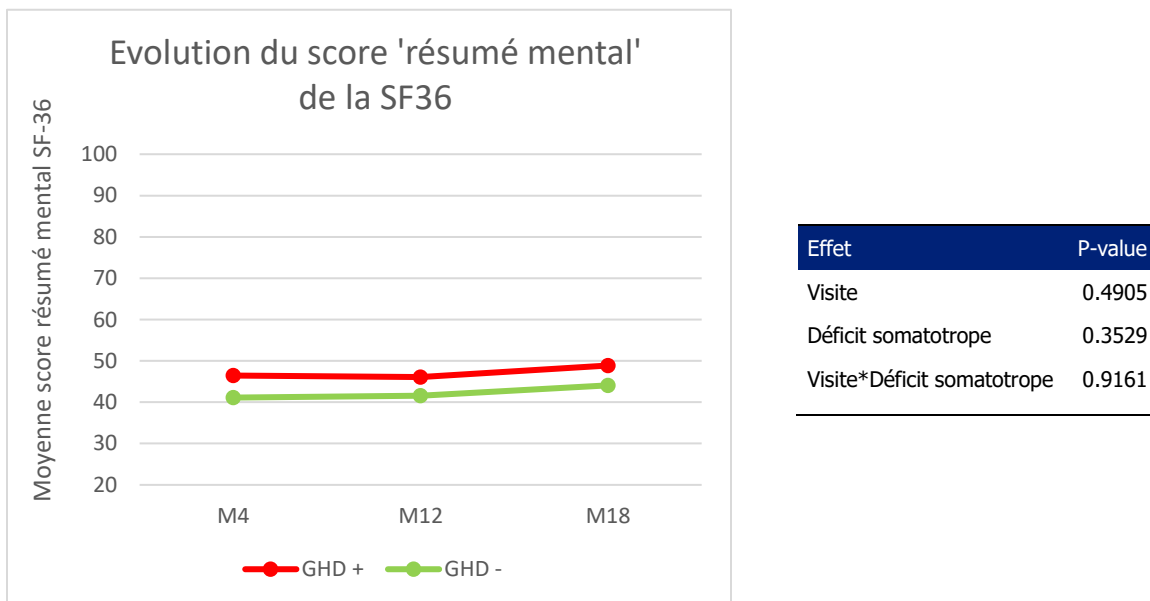


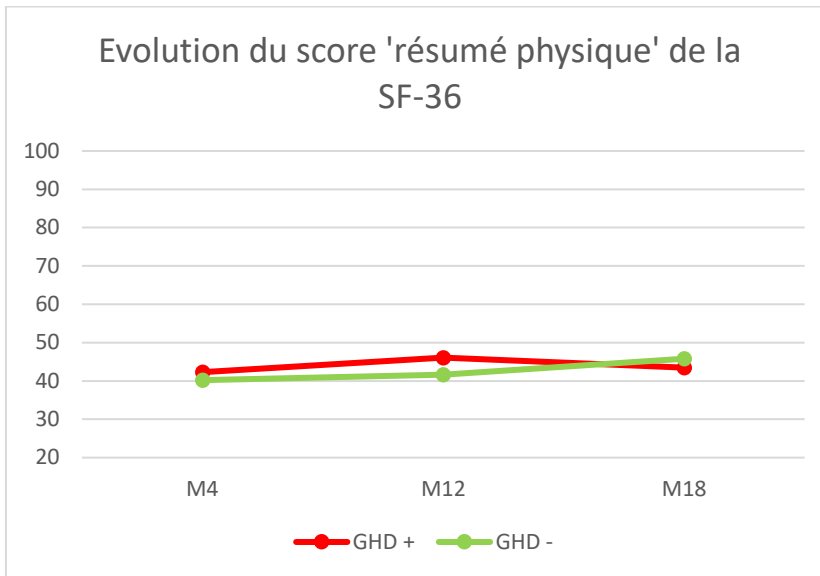
III. 4. 2. Evolution de la qualité de vie au cours du suivi.

La Figure 9 montre l'évolution des scores résumé physique et résumé mental de la SF-36 au cours du suivi en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12. Concernant le score résumé physique de la SF-36, il existe une évolution globale significative vers un meilleur score au cours du temps ($p = 0,0367$). L'évolution du score au cours du temps entre les groupes avec ou sans déficit somatotrope à M12 n'est pas significativement différente entre les 2 groupes ($p = 0,6056$). Concernant le score résumé mental de la SF-36, il n'existe pas d'évolution significative du score au cours du temps ($p = 0,4905$) et il n'existe pas de différence significative de l'évolution du score au cours du temps entre les groupes en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope à M12 ($p = 0,9161$).

La Figure 10 montre l'évolution du score QOLIBRI au cours du suivi pour la population globale et en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12. Il n'existe pas d'évolution significative du score au cours du temps ($p = 0,3421$) et il n'existe pas de différence significative de l'évolution du score au cours du temps entre les groupes en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope à M12 ($p = 0,3505$).

Figure 9 : évolution des scores résumé physique et résumé mental de la SF-36 à M4, M12 et M18 et analyse de l'effet.

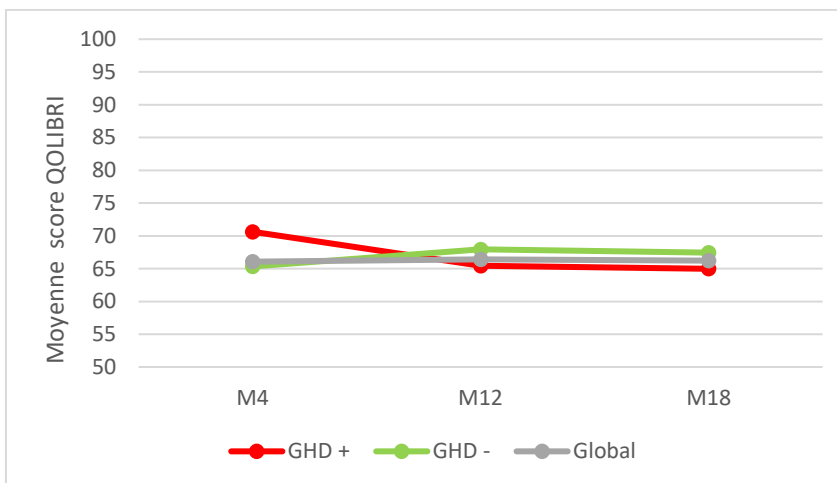




Effet	P-value
Visite	0.0367
Déficit somatotrope	0.6509
Visite*Déficit somatotrope	0.6056

*Effet visite : évolution globale ; effet déficit somatotrope : différence à M4 entre les patients avec et sans déficit somatotrope ; effet visite*déficit somatotrope : évolution du déficit au cours du temps entre les 2 groupes.*

Figure 10 : évolution au cours du suivi du score Qolibri pour tous les patients et en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope à M12.



Effet	P-value
Visite	0.3431
Déficit somatotrope	0.4351
Visite*Déficit somatotrope	0.3505

*Effet visite : évolution globale ; effet déficit somatotrope : différence à M4 entre les patients avec et sans déficit somatotrope ; effet visite*déficit somatotrope : évolution du déficit au cours du temps entre les 2 groupes.*

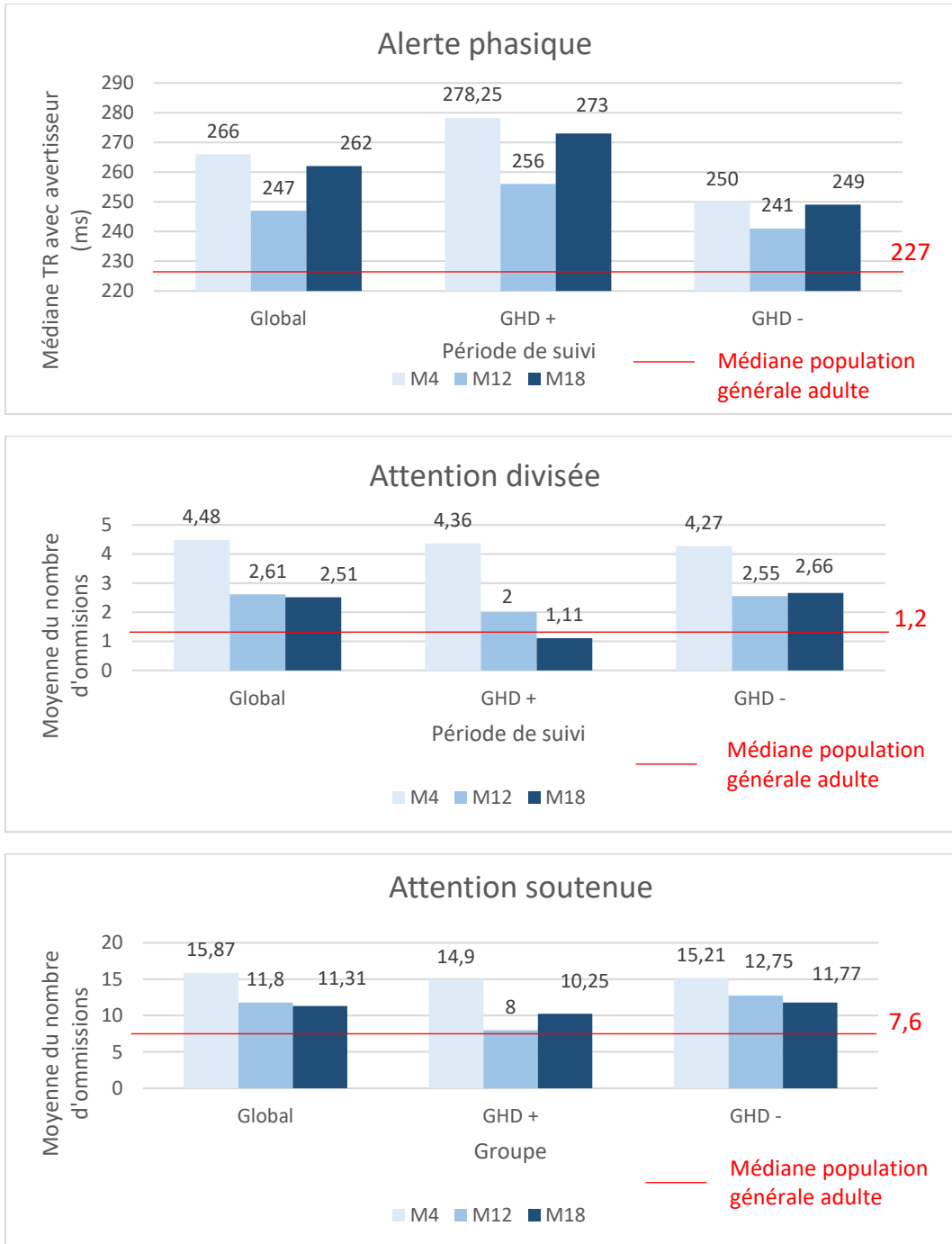
III. 4. 3. Analyse des capacités cognitives.

III. 4. 3. 1. Les capacités attentionnelles.

Il n'existe pas de différence significative dans les capacités attentionnelles étudiées par les épreuves d'alerte phasique, d'attention divisée et d'attention soutenue en fonction de l'existence ou non d'un déficit

somatotrope à M12. La Figure 11 montre l'évolution au cours du suivi des scores de ces différentes épreuves testant les capacités attentionnelles.

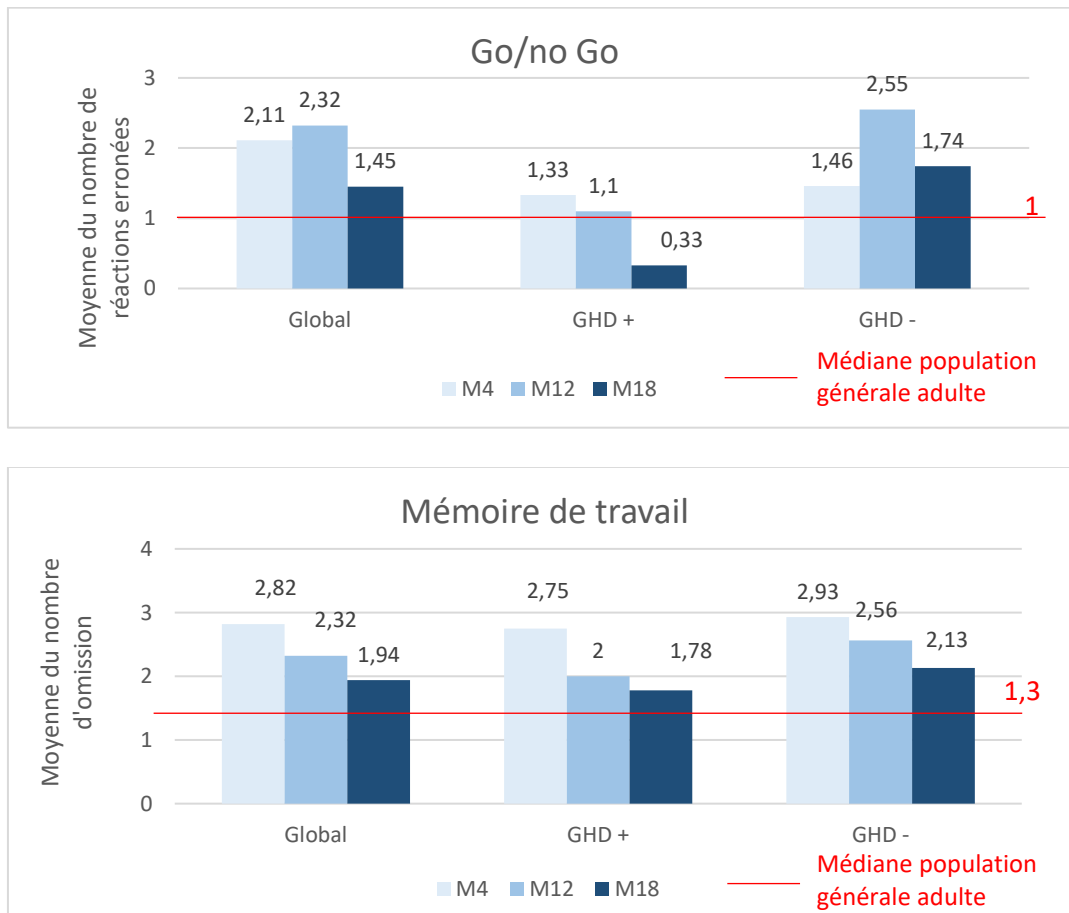
Figure 11 : Evolution des capacités attentionnelles au cours du suivi de tous les patients et en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12.

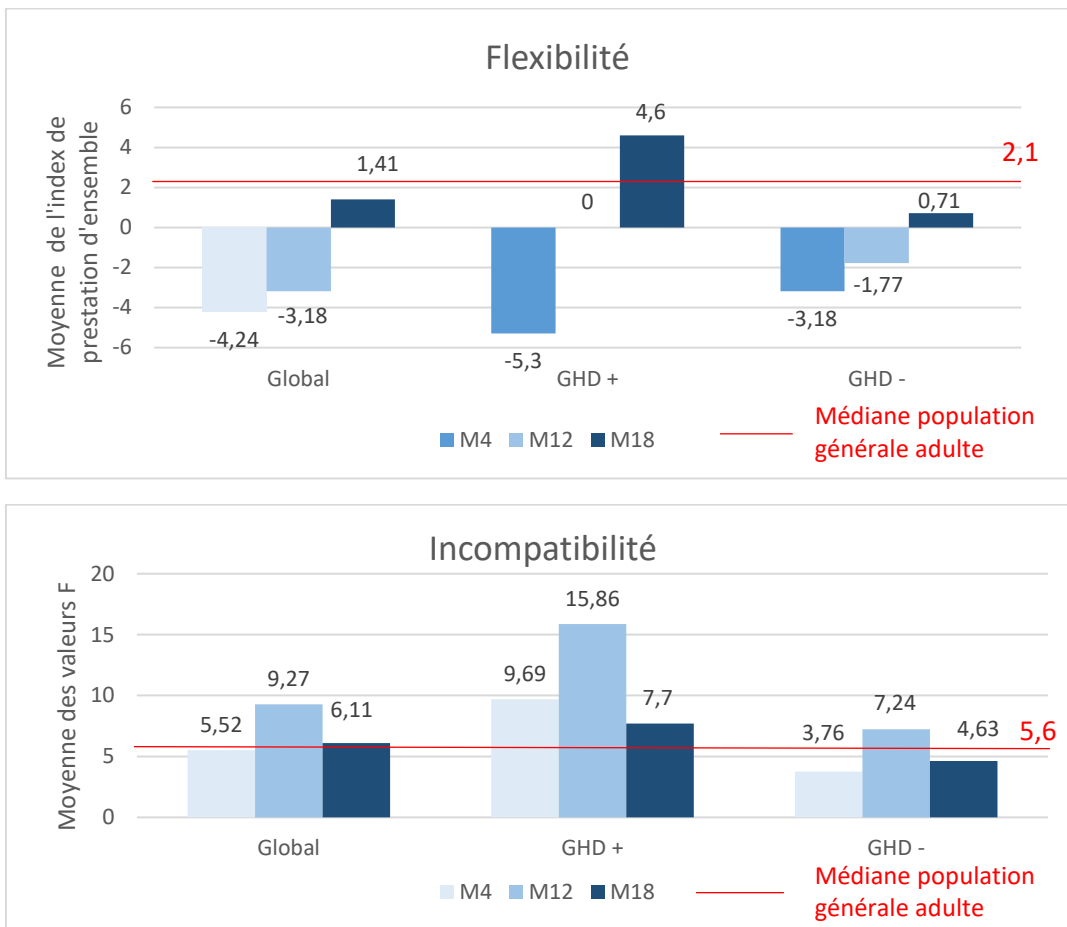


III. 4. 3. 2. Les capacités exécutives.

Il n'existe pas de différence significative dans les fonctions exécutives étudiées par les épreuves de Go no Go, de mémoire de travail, de flexibilité et d'incompatibilité en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12. La Figure 12 montre l'évolution au cours du suivi des scores de ces différentes épreuves testant les capacités exécutives.

Figure 12 : Evolution des capacités exécutives au cours du suivi de tous les patients et en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12.

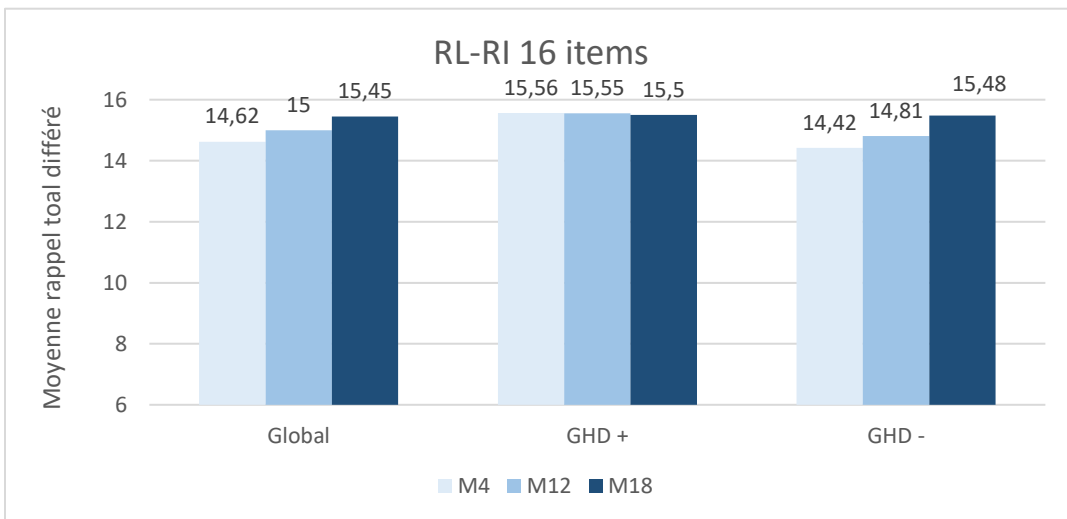
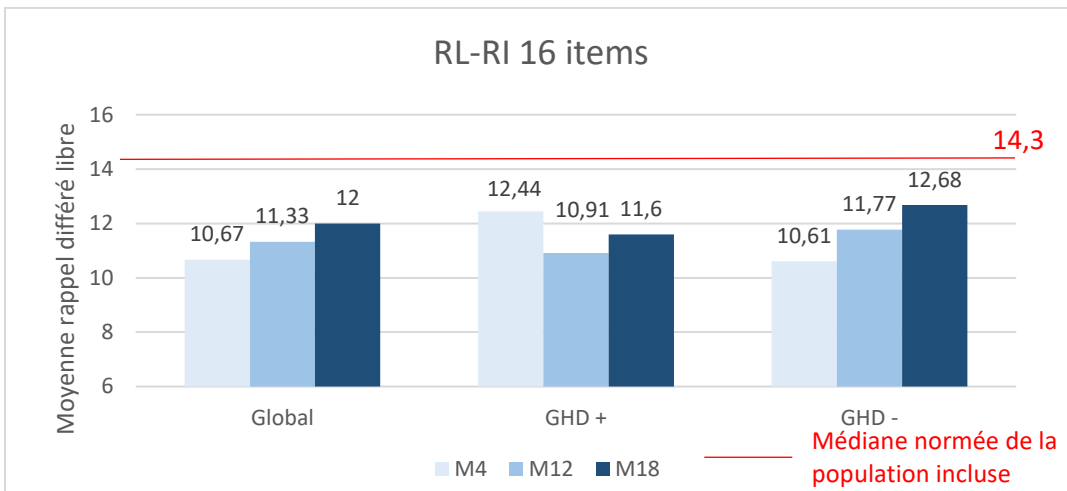
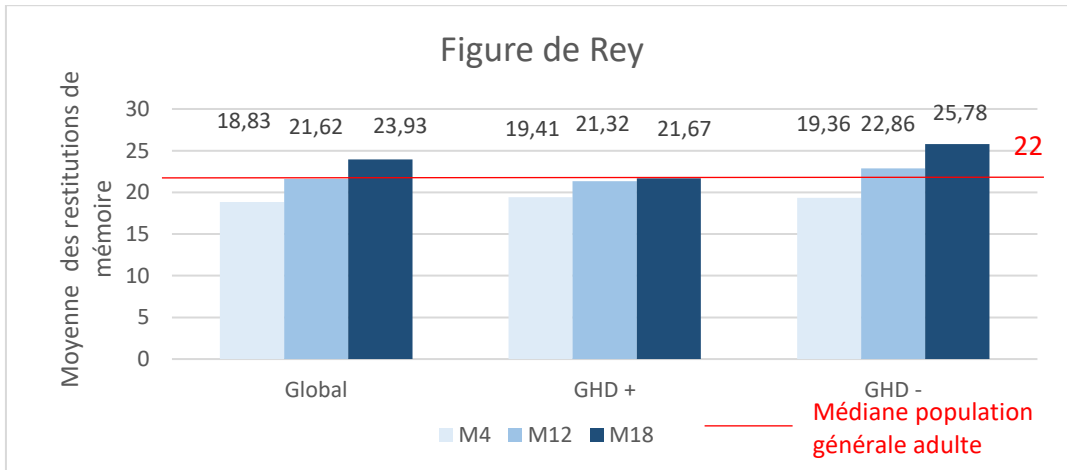


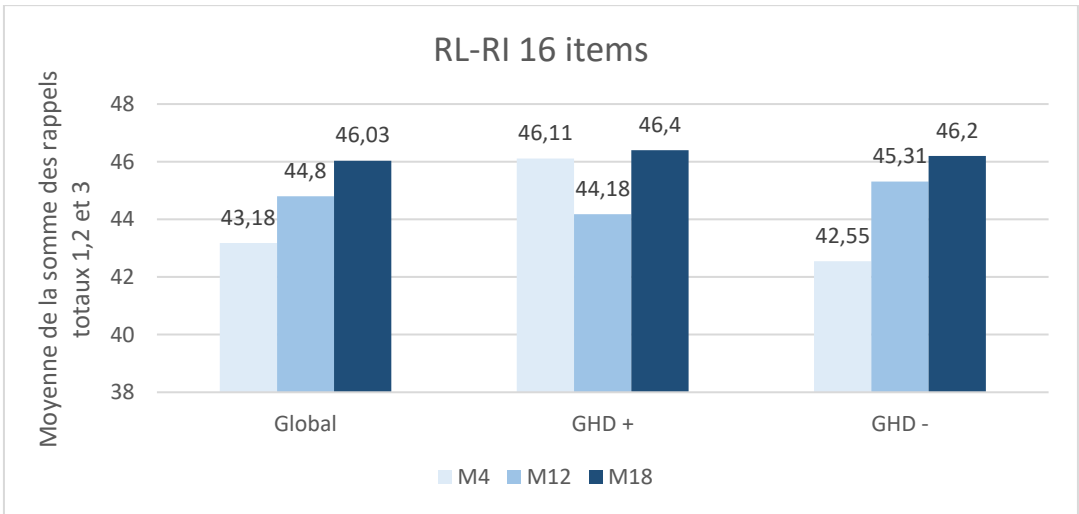
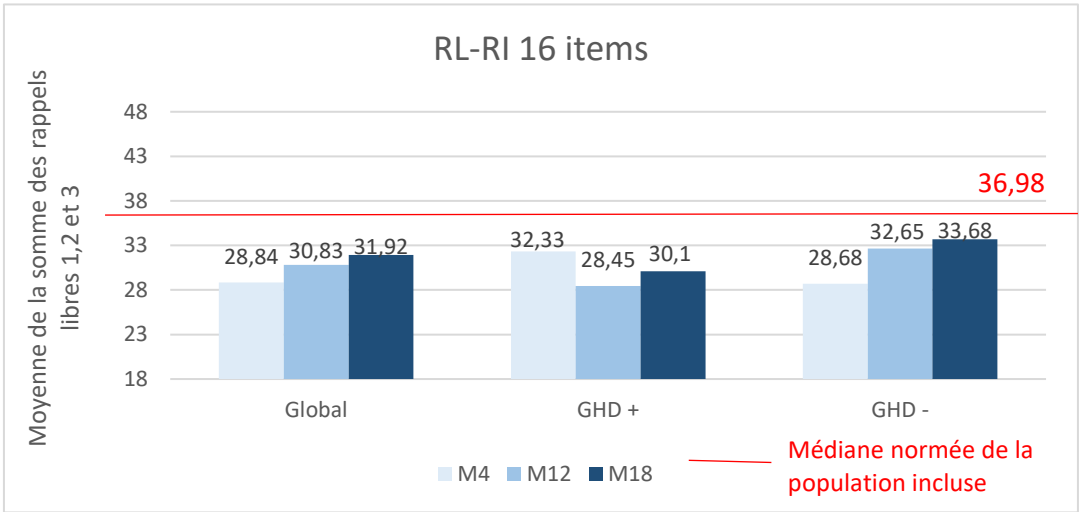
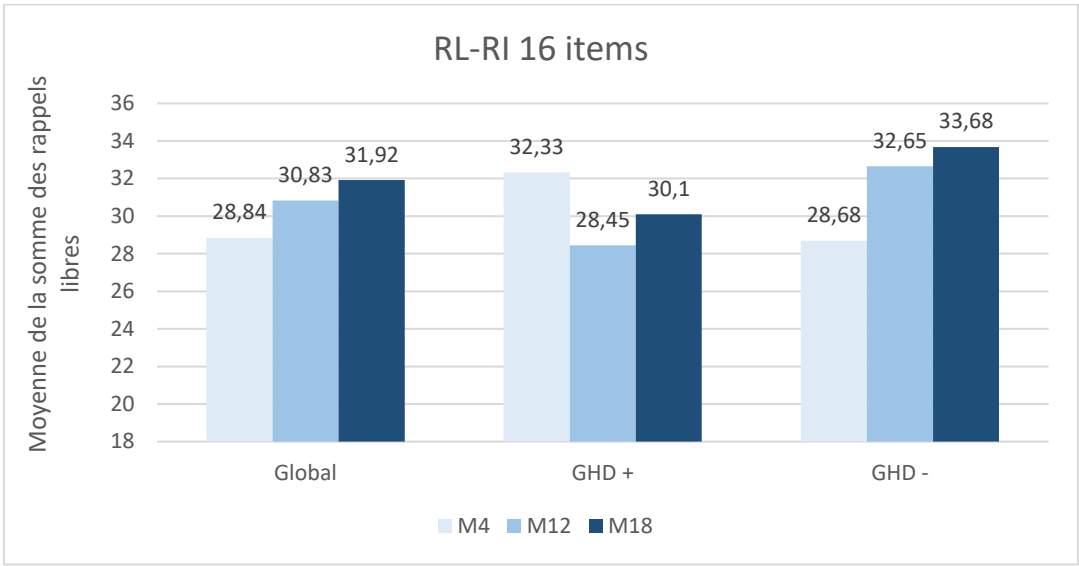


IV. 4. 3. 3. Les capacités mnésiques.

Il n'existe pas de différence significative dans les fonctions mnésiques étudiées par les épreuves de la Figure de Rey et du RL-RI 16 items en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12. La Figure 13 montre l'évolution au cours du suivi des scores de ces différentes épreuves testant les capacités mnésiques.

Figure 13 : Evolution des capacités mnésiques au cours du suivi de tous les patients et en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope à M12.





III. 4. 4. Analyse des capacités fonctionnelles.

Il existe un moins bon devenir fonctionnel à 12 mois évalué par le score de GOS chez les patients exposés à un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC par rapport à ceux avec une fonction somatotrope normale à cette période (4,2 vs 4,68 ; $p < 0,05$) (Figure 14). Cette différence fonctionnelle entre les deux groupes n'est plus significative à 18 mois (4,2 vs 4,62 ; $p = 0,09$). Il n'existe pas de différence fonctionnelle significative mesurée par la MIF au cours du suivi entre les deux groupes (Figure 15).

La Figure 16 montre l'évolution des capacités fonctionnelles au cours du suivi. Il existe dans la population globale de l'étude une augmentation des deux scores (MIF et GOS) entre M4 et M12 et ceux-ci se stabilisent entre M12 et M18.

Figure 14 : Comparaison des moyennes des scores de GOS au cours du suivi entre les patients présentant ou non un déficit somatotrope sévère à M12.

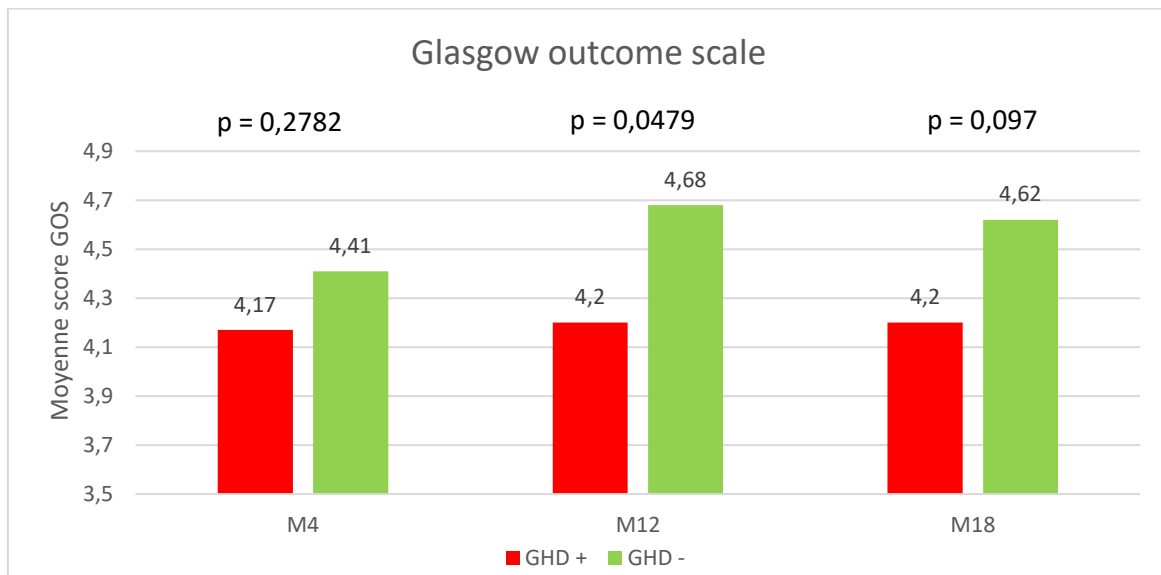


Figure 15 : Comparaison des moyennes des scores de MIF au cours du suivi entre les patients présentant ou non un déficit somatotrope sévère M12.

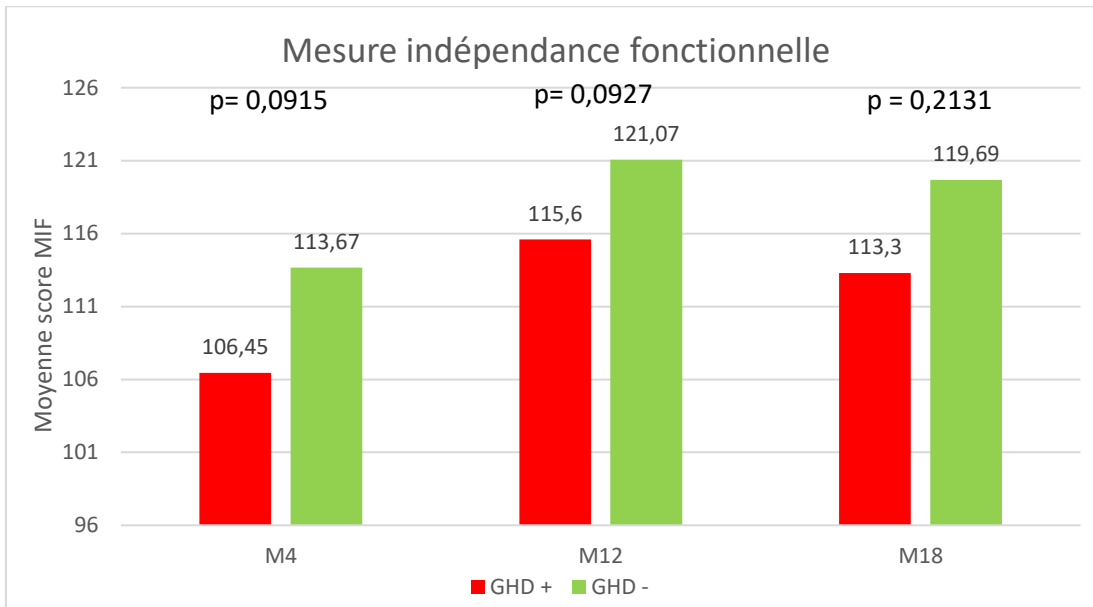
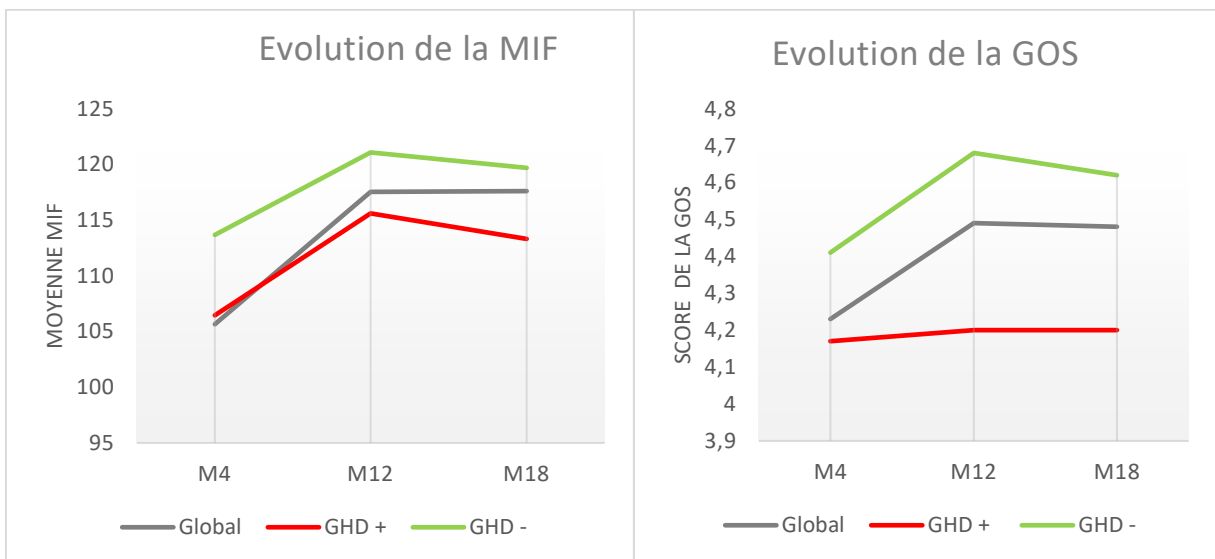


Figure 16 : Evolution des capacités fonctionnelles au cours du suivi mesurée par les scores de MIF et de GOS.



IV DISCUSSION

Notre étude ne retrouve pas de différence significative dans la qualité de vie, dans les fonctions cognitives mnésiques, attentionnelles et exécutives et dans les capacités fonctionnelles en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope à 12 mois du TC chez des patients à 18 mois d'un TC sévère ou modéré.

On retrouve cependant une 'pente' d'amélioration de l'état de santé durant l'année avant M18 significativement plus grande dans le groupe sans déficit somatotrope sévère.

IV. 1 Analyse de la population et du déficit somatotrope.

Un point fort de notre étude est d'être une étude de cohorte longitudinale, prospective avec une durée de suivi à 18 mois. Nous avons à l'heure actuelle inclus 65 patients ayant subi un TC modérés ou sévère. Quelques patients ne respectaient pas les critères d'inclusion concernant le score de Glasgow. Trois patients avaient un score de Glasgow > 12 à la phase initiale. L'un de ces patients avait eu une perte de connaissance initial avant de se présenter plus tard avec un score de Glasgow à 13 aux urgences, un autre avait un score initial à 14 à l'arrivée des secours puis un score à 3 sans sédation au déchoquage, le troisième patient était agité à l'arrivée des secours puis le score de Glasgow a été mesuré à 3 sous sédation. Le score de Glasgow n'était pas renseigné dans le dossier médical pour 12 patients mais tous ces patients avaient des anomalies au scanner cérébral initial (hématome extra ou sous dural, œdème cérébral ou lésions axonales diffuses). Ces patients ont été jugés incluables par l'investigateur principal.

44 patients ont bénéficié de la visite de suivi à M18 dont 40 pour lesquels le statut somatotrope à M12 est connu. Cet effectif est sensiblement le même que celui de la plus large étude prospective de la qualité de vie et des fonctions cognitives chez des patients TC en fonction de l'existence d'un déficit en GH. Cette étude menée par Kelly et al. (2006)⁶⁵ portait sur 44 patients TC de toute gravité avec un délai d'évolution moins long que dans notre cohorte puisque de 6 à 9 mois et avec un statut somatotrope évalué par le test de stimulation à la GHRH-arginine plutôt que le test de stimulation au Glucagon.

L'analyse des caractéristiques des patients de notre cohorte en fonction de la présence d'un déficit somatotrope sévère à M12 ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes en dehors de l'âge qui est plus important chez les patients présentant un déficit somatotrope. Ceci est concordant avec les données de la littérature sur les facteurs de risque de développement d'une IAH chez les traumatisés crâniens^{52,53}. Le score de Glasgow initial n'est par contre pas retrouvé significativement différents dans les deux groupes alors qu'il est considéré comme un facteur influençant la survenue d'une IAH⁵². Les autres facteurs de risque initiaux de développement d'une IAH tel que la présence de lésions axonales diffuses, d'une fracture de la base du crâne, d'une hypoxie ou d'une hypotension à la phase initiale n'ont

pas été analysés car ils n'ont pas pu être renseignés pour un nombre suffisant de patients dans notre cohorte.

La prévalence du déficit somatotrope sévère à M12 dans notre cohorte est de 25 % (13 patients sur les 52 analysés) ce qui est légèrement supérieur à la prévalence attendue comparativement aux données de la littérature actuelle. La méta-analyse la plus large de la prévalence de l'IAH post TC comprenant 1203 patients retrouvait un taux d'insuffisance somatotrope sévère de 13% dans une population de patients traumatisés chroniques à plus de 3 mois du traumatisme²⁶. La prévalence dans notre étude est inférieure à celle de 33% retrouvée dans une étude prospective à 12 mois du TC chez 52 patients explorés par un test de stimulation à la GHRH + GHRP-6²². Dans leur étude prospective recherchant une IAH à 12 mois du TC chez 48 patients, Agha et al retrouve une insuffisance somatotrope sévère dans 10 % des cas³¹. Cette étude est la plus proche des caractéristiques de notre étude car le test utilisé est le test de stimulation au Glucagon et que tous les patients ont eu un TC sévère ou modéré. Au total, notre étude retrouve une prévalence du déficit somatotrope légèrement supérieure mais globalement semblable à celle retrouvée dans la littérature scientifique. Nous avons utilisé le test de stimulation au glucagon pour explorer le secteur somatotrope car l'hypoglycémie insulinaire, qui est le test de référence, est contre indiquée dans notre population de cérébrolésés et que la sensibilité et la spécificité de ce test sont proches de 100% pour un pic de GH inférieur à 3 µg/L⁸⁰.

Nous avons choisi de définir la présence d'un déficit somatotrope sévère en fonction du test de stimulation à M12 car les recommandations actuelles sont d'effectuer le dépistage de l'IAH à cette période dans la population des patients traumatisés crâniens modérés ou sévères^{78,85}. Nous avons ensuite décidé de prendre comme critère de jugement principal l'analyse de la qualité de vie à M18 plutôt qu'à M12 car il paraissait pertinent de connaître l'évolution naturelle des patients en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope afin d'évaluer l'intérêt du traitement substitutif en hormone de croissance qui pourrait être instauré suite au dépistage systématique recommandé à 12 mois du TC. Cette démarche peut prêter à discussion car elle ne tient pas compte de la correction des déficits ou de l'apparition de nouveau déficit qui peuvent intervenir entre M12 et l'évaluation à M18. En effet, les analyses endocriniennes à M18 montrent, chez les patients pour lesquels elles ont pu être réalisées, une correction du déficit chez 5 patients mais aussi l'apparition d'un déficit somatotrope sévère pour 2 patients. Notre étude ne montre donc pas strictement l'effet du déficit somatotrope sévère sur la qualité de vie et les fonctions cognitives mais plutôt la différence de qualité de vie entre des patients qui avaient un déficit somatotrope sévère à M12 et qui auraient pu bénéficier d'une substitution et d'autres qui n'avaient pas de déficit à M12 et n'auraient pas bénéficié de substitution.

IV. 2 Analyse de la qualité de vie.

L'objectif principal de l'étude était donc d'évaluer le niveau de qualité de vie par le questionnaire SF-36 à 18 mois d'un traumatisme crânien modéré ou sévère chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC. Contrairement à l'étude de Kelly et al (2006)⁶⁵ nous ne retrouvons pas de différence significative en fonction de l'existence ou non d'un déficit somatotrope sévère dans les diverses dimensions de la SF-36 investiguant la qualité de vie au moment de la réponse au questionnaire. Les trois dimensions, limitation liée à la santé physique, santé mentale et douleur physique qui sont significativement moins bonnes dans le groupe déficitaire en GH dans l'étude de Kelly ne sont pas significativement différentes chez les patients avec un déficit somatotrope dans notre étude. Le score de la dimension limitation liée à la santé physique est nettement plus élevé dans les deux groupes dans notre étude par rapport à l'étude de Kelly et al. (72,5 vs 21,4 pour les patients déficitaires en GH et 63,79 vs 47,2 pour les patients suffisants en GH). Ceci est probablement le fait de la différence de la période d'évaluation 6 à 9 mois par rapport à 18 mois dans notre étude qui permet une meilleure récupération des déficiences physiques comme l'atteste l'évolution des scores fonctionnels (MIF et GOS) dans notre étude. De plus, il existe une évolution positive significative du score résumé physique de la SF-36 au cours du suivi dans notre étude qui concorde avec les meilleurs scores dans cette dimension. En dehors de cette dimension, les scores des autres dimensions de la SF-36 pour les patients sans déficit somatotrope sont meilleurs d'environ une dizaine de points sur 100 dans l'étude de Kelly par rapport à notre étude malgré le fait de l'évaluation 9 à 12 mois plus tardive. Les scores résumés physique et mental ne sont pas calculés dans l'étude de Kelly.

L'analyse du critère de jugement principal retrouve une différence significative dans la dimension 'évolution de la santé perçue' de la SF-36 entre les patients ayant un déficit somatotrope sévère à M12 et ceux n'ayant pas de déficit sévère (65 vs 85,34 ; $p < 0,02$). Cette dimension correspond à la réponse à la question « Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ? ». Le score ayant été obtenu à la visite de M18, les patients comparent leur état de santé par rapport celui à environ 6 mois du traumatisme. Cela signifie que les patients avec un déficit somatotrope sévère ont l'impression d'une amélioration de leur état santé de 6 à 18 mois car le score est supérieur à 50 mais cette impression d'amélioration est moins importante que celle ressentie par les patients sans déficit somatotrope sévère. Il n'y a pourtant pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les scores de qualités de vie totaux (scores résumés physique et mental de la SF-36 et score total de l'échelle QOLIBRI) et l'évolution de ces scores. Il existe par contre une meilleure évolution fonctionnelle entre M4 et M18 sur la GOS dans le groupe sans déficit somatotrope (Figure 16) mais la différence entre les 2 groupes à M18 n'est pas significative ($p = 0,97$). L'analyse des résultats montre qu'il n'existe pas de

différence significative de qualité de vie à M18 à la fois dans les autres dimensions de la SF-36 et dans les différents scores de l'échelle QOLIBRI. Les autres dimensions de la SF-36 et l'échelle QOLIBRI s'intéressent à la qualité de vie globale au moment de l'évaluation à la fois dans les aspects physiques, psychiques et sociaux.

Le niveau de la qualité de vie dans notre étude par rapport aux études d'évaluation de la qualité de vie dans les populations de patients traumatisés crâniens est globalement similaire. Dans une méta analyse regroupant 11 études calculant le score SF-36 dans des populations de traumatisés crâniens de sévérités variables⁹¹, le score résumé physique était à 47 et le score résumé mental était à 45 alors que dans notre population à M18 ces scores sont de 43,5 avec déficit somatotrope et 45,8 sans déficit pour le score résumé physique ainsi que de 48,88 avec déficit et 44,8 sans déficit pour le score résumé mental. Dans cette analyse de la littérature, les domaines de la SF-36 avec les scores les plus bas sont les 'limitations liées à la santé physique' et la 'vitalité' ce qui est également le cas dans notre étude avec la dimension 'santé perçue'. Les scores des différentes dimensions de la SF-36 de notre cohorte sont nettement inférieurs à la moyenne de la population générale sauf pour la dimension 'santé mentale' dont le score globalement équivalent à celui de la population générale⁹². Concernant le score QOLIBRI, une étude récente analysant la qualité de vie de 0 à 18 ans après le traumatisme de 795 traumatisés crâniens de toutes sévérités dont 58% de TC sévère retrouve des sous-scores du QOLIBRI relativement similaires à ceux de notre étude⁹³. 49,6% des patients ont été évalués à plus de 4 ans. La moyenne du score QOLIBRI total dans cette étude est de 64,58. Elle est dans notre étude de 64,98 dans le groupe avec déficit somatotrope et de 67,43 dans le groupe sans déficit somatotrope. Cette étude incluait aussi une analyse de la SF-36 pour tous les patients et les scores obtenus sont semblables aux nôtres pour chaque dimension avec des scores résumés physique et mental respectivement à 46,7 et 43,91. La qualité de vie à M18 de notre cohorte est donc cohérente avec les données retrouvées dans la littérature pour les patients traumatisés crâniens et est altérée par rapport à la population générale.

L'analyse multivariée du critère de jugement principal de notre étude doit être interprétée avec précaution car elle est réalisée sur un sous-groupe de 38 patients et qu'elle ne contient pas tous les facteurs possiblement confondant pouvant intervenir dans la qualité de vie à M18. Cette analyse retrouve une corrélation significative entre le score GOS et le score 'résumé physique' de la SF-36. Ainsi, quand le score GOS augmente le score 'résumé physique' augmente. Cette analyse semble logique car il paraît cohérent que les patients ayant un meilleur statut fonctionnel aient une meilleure qualité de vie sur le plan physique. L'élément plus difficile à interpréter est la corrélation significative entre le score de la MIF et le score 'résumé mental' de la SF 36. En effet, quand le score de la MIF augmente le score 'résumé mental' diminue. Il est possible que les patients avec une meilleure capacité fonctionnelle aient une plus grande

conscience de leurs incapacités ou soient plus confrontés à la vie sociale que les patients dépendants qui sont possiblement institutionnalisés et ainsi que ces patients aient un retentissement psychique plus grand et une moins bonne qualité de vie mentale.

L'analyse de l'évolution du niveau de qualité de vie retrouve une amélioration significative ($p < 0,05$) du score 'résumé physique' de la SF-36 sans qu'il ne soit observé d'amélioration significative du score 'résumé mental' de la SF-36, ni du score QOLIBRI total entre M4 et M18. Cette analyse correspond bien à l'impression clinique du suivi des traumatisés crâniens qui ont des déficiences physiques à type de parésie spastique ou d'atteinte des nerfs crâniens qui ont tendance à s'améliorer au cours des premiers mois de suivi. De plus, cette évolution physique est à mettre en parallèle de l'évolution favorable des capacités fonctionnelles observées entre M4 et M12 principalement dans notre étude. Le fait qu'il n'y ait pas d'amélioration au cours du suivi de la qualité de vie psychique et du score QOLIBRI qui comprend à la fois des éléments physiques et mentaux est plus surprenant. Cet élément est probablement à mettre aussi en lien avec la prise de conscience de la réalité du handicap et de l'existence d'un handicap résiduel malgré l'amélioration des capacités physiques. La diminution de l'anosognosie avec le temps peut aussi expliquer le retentissement sur la qualité de vie mentale.

IV. 3 Analyse des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles.

Nous ne retrouvons pas de différence significative des fonctions cognitives quel que soit le moment du suivi entre les patients présentant ou non un déficit somatotrope sévère à M12. Nous observons une amélioration des fonctions cognitives attentionnelles, exécutives et mnésiques au cours du suivi avec une amélioration plus nette entre M4 et M12. Les capacités mnésiques semblent moins atteintes que les capacités exécutives et attentionnelles avec notamment une restitution de mémoire de la figure de Rey qui est supérieure à la médiane de la population générale à M18⁹⁴. Les capacités cognitives restent cependant, même après 18 mois d'évolution, inférieures à la population générale^{92,95} ou à une population normée sur l'âge, le niveau d'étude et le sexe pour le RL/RI 16 items⁹⁶. Les patients de notre cohorte ont donc les mêmes troubles des fonctions cognitives que ceux retrouvés dans la littérature^{12,16} même si la comparaison de l'intensité de ces troubles est difficile en raison de la diversité des tests utilisés pour les dépister. Concernant les fonctions cognitives, nous ne retrouvons pas les résultats des publications d'Ioachimescu et al. (2015)⁶⁷ et de Leon-Carrion et al. (2007)⁶⁸ qui objectivaient une plus grande altération des fonctions cognitives chez les patients avec un déficit somatotrope. Cependant, il s'agissait pour la première étude d'une étude non prospective portant sur seulement 16 patients dont seulement 4 était déficitaire en GH. Pour la seconde, une batterie informatisée différente de la nôtre était utilisée (NECHAPI) mais l'étude ne portait que sur 22 patients et aucune indication n'était donnée sur la similarité de la sévérité des TC entre

les deux groupes. Il est donc possible que les différences retrouvées soient le fait des lésions corticales secondaires au TC plutôt que de la différence de statut somatotrope.

Concernant le devenir fonctionnel des patients de notre cohorte, les patients avec un déficit somatotrope sévère ont significativement ($p < 0.05$) une moins bonne fonction évaluée par le score de GOS à M12 au moment de l'évaluation du statut somatotrope. Cette différence fonctionnelle à M12 entre les 2 groupes est aussi à la limite de la significativité ($p = 0,09$) sur la MIF. Cette différence est à la limite de la significativité à M18 ($p = 0,09$) sur le score de GOS avec un meilleur score pour les patients sans déficit somatotrope. L'évolution des scores fonctionnels au cours du suivi montre une amélioration nette de l'indépendance entre le M4 et M12 puis l'absence d'amélioration voire une légère dégradation de l'autonomie entre M12 et M18. Il semble donc que la récupération fonctionnelle après un TC se fasse principalement au cours de la première année.

IV. 4 Au total.

En conclusion, notre étude est une des plus larges cohortes prospectives de patients traumatisés crâniens évaluant l'effet du déficit somatotrope sévère sur la qualité de vie et sur les capacités cognitives des patients. Notre étude confirme l'évolution favorable des patients traumatisés crâniens sur le plan mnésique, attentionnel et exécutif ainsi qu'une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie physique durant les 18 mois suivant le traumatisme. Les différentes analyses confirment l'incidence des déficits somatotropes après un TC modéré à sévère et l'impact possible de ces déficits sur la qualité de vie et sur les capacités fonctionnelles. Les capacités cognitives sont impactées par le traumatisme crânien mais le déficit somatotrope ne semble pas avoir d'incidence sur leur évolution. Cette étude souligne l'importance d'un suivi systématique et au long cours de la fonction somatotrope après un TC modéré à sévère.

V CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : WAZ Damien

CONCLUSIONS

Le traumatisme crânien (TC) est une cause majeure de mortalité et de handicap dans la population adulte jeune et est à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et surtout cognitives.

Jusqu'à il y a une vingtaine d'années, l'existence de troubles endocriniens au décours de TC était considérée comme une complication rare ; durant les quinze dernières années, de nombreuses études ont révélé que le TC était une cause fréquente de déficit endocrinien. Une revue de la littérature récente (Tanriverdi et al, 2015) montre que la prévalence globale de l'IAH est de 27,8% avec 6,2% de déficits multiples. Le déficit le plus fréquemment rencontré est le déficit somatotrope (13%), suivi des déficits corticotrope (11,8%), gonadotrope (10,2%) et thyroïdienne (4,2%).

Les déficits corticotropes et thyroïdiens ont une prise en charge clairement établie mais les indications de prise en charge des déficits somatotropes sont moins bien codifiées. La plupart de ces déficits ne sont pas diagnostiqués ou pas traités car les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques ou discrètes. Pourtant, le déficit somatotrope, quel qu'en soit l'étiologie, est associé à une altération de la qualité de vie avec des troubles thymiques, une fatigabilité physique et cognitive, ainsi qu'une anxiété. Il a été démontré que le déficit en GH interfère avec les fonctions cognitives notamment attentionnelles et mnésiques. Les symptômes et plaintes fonctionnelles décrits après un TC à un stade séquentaire sont par ailleurs proches des signes fonctionnels associés au déficit en GH (plaintes mnésiques, difficultés de concentration et altération de la qualité de vie). Il est donc nécessaire de s'interroger sur la contribution du déficit somatotrope dans les troubles cognitifs et l'altération de la qualité de vie des traumatisés crâniens.

Pour cela, nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, longitudinale, descriptive et analytique (protocole INSPIRE-TC). 65 patients hospitalisés en service de rééducation fonctionnelle ont été inclus après un TC modéré ou sévère (score de Glasgow ≤ 12). Après une visite d'inclusion réalisée par le médecin prenant en charge le patient, les patients ont bénéficié de visites de suivi au quatrième, douzième et dix-huitième mois post TC. A chacune de ses visites de suivi au quatrième (M4), douzième (M12) et dix-huitième mois (M18), les patients ont bénéficié d'explorations endocriniennes dont un test de stimulation au glucagon pour rechercher une insuffisance somatotrope. L'existence d'un déficit somatotrope sévère est définie par un pic de GH plasmatique $< 3 \mu\text{g/L}$ lors du test au glucagon. Une évaluation de la qualité de vie (SF-36, QOLIBRI), des capacités cognitives (TEA, test RL/RI, figure complexe de Rey) et fonctionnelle (GOS, MIF) a été également réalisée.

Le critère de jugement principal est l'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire SF-36 à M18 chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à M12 du traumatisme crânien. Les critères de jugement secondaire sont l'évolution de la qualité de vie au cours du suivi, l'évaluation des capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques et fonctionnelles au cours des 18 mois de suivi post TC en fonction de l'existence d'un déficit somatotrope sévère à M12 du TC.

Sur les 65 patients, 52 ont bénéficié des explorations endocriniennes à M12. 13 avaient un déficit somatotrope sévère. Sur ses 52 patients, 42 ont bénéficié de l'évaluation de la qualité de vie à M12 et 40 à M18.

Résultats :

La comparaison des données initiales des 52 patients montre une différence d'âge significative entre les 2 groupes (déficit en GH n=13, âge moyen 41.37 ans ; pas de déficit en GH n=39, âge moyen 28.56 ans ; $p < 0.05$).

Critère de jugement principal :

39 patients ont pu renseigner le questionnaire SF-36 à M18. Seule la dimension 'Evolution de la santé perçue' est significativement différente entre les 2 groupes (déficit en GH n=10 ; pas de déficit en GH n=29 ; $p < 0.02$).

Critères de jugement secondaires :

Les premiers résultats ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes que ce soit sur les composantes attentionnelles, mnésiques ou exécutives. L'évaluation de la qualité de vie montre une stabilité du score de la SF-36 au cours du suivi.

Globalement, les patients évoluent de manière favorable sur le plan mnésique, attentionnel et exécutif, ainsi qu'une amélioration fonctionnelle (MIF et GOS).

Ces premières analyses confirment l'incidence des déficits somatotropes après un TC modéré à sévère et l'impact possible en termes de qualité de vie et soulignent l'importance d'un suivi systématique et au long cours.

VU :
**Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est**



Professeur Gilles RODE*

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

Pr S. JACQUIN COURTOIS

Professeur Sophie JACQUIN COURTOIS
Pavillon J. BOURRET
HOSPICES CIVILS DE LYON
HOPITAL HENRY GABRIELLE
20 route de Vourles
69230 ST GENIS LAVAL

VU :

**Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales**



Professeur Pierre COCHAT*

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **28 SEPT. 2016**

VI BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.* 2006; 148:255–268.
- ² Winqvist S., Lehtilahti M., Jokelainen J., Hillbom M., Luukinen H. Traumatic brain injuries in children and young adults: A birth cohort study from northern Finland. *Neuroepidemiology.* 2007;29:136–142.
- ³ Jennett, B., Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1996. 60(4): 362-9.
- ⁴ Tornhill S., Teasdale G., Murray G., McEwen J., Roy C. W., Penny K. I. Disability in young people and adults one year after head injury : prospective cohort study. *BMJ,* 2000 ;320,1631-1635.
- ⁵ Consensus Conference Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons With Traumatic Brain Injury. *JAMA.* 1999;282:974–983.
- ⁶ Teasdale, G. and B. Jennett, Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet,* 1974. 2(7872): 81-4.
- ⁷ Gaetz, M., The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol,* 2004. 115(1): p. 4-18.
- ⁸ The World Health Organization Quality Of Life Assesment (WHOQOL), position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41:1403-9.
- ⁹ Guyatt GH, Jaeschke R, Feeney DH, Patrick DL. Measurement in clinical trials: choosing the right approach. Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.* Lippincott-Raven: Philadelphia; 1996.
- ¹⁰ Von Steinbüchel N, Petersen C, Bullinger M. Assessment of health-related quality of life in persons after traumatic brain injury - development of the Qolibri, a specific measure. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;93:43–9.

- ¹¹ Polinder S, Haagsma J, Van Klaveren D, Steyerberg E, Van Beeck E. Health-related quality of life after TBI : a systematic review of study design, instruments, measurement properties an outcome. *Popul Health Metr.* 2015;13:4.
- ¹² Dikmen SS, Corrigan JD, Levin HS, Machamer J, Stiers W, Weisskopf MG. Cognitive outcome following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2009;24:430-438.
- ¹³ Levin, H.S. Memory deficit after closed-head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 12: 129-153.
- ¹⁴ Arciniegas DB, Held K, Wagner P . Cognitive impairment following traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:43-57.
- ¹⁵ Lezak M. Relationships between personality disorders, social disturbances, and physical disability following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1987;2:57-69.
- ¹⁶ Soldatovic-Stajic B, Misic-Pavkov G, Bozic K, Novovic Z, Gajic Z. Neuropsychological and neurophysiological evaluation of cognitive deficits related to the severity of traumatic brain injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014 ;18:1632-7.
- ¹⁷ Cyran E. Hypophysenschädigung durch schadelbasisfraktur. *DtschMedWschr.* 1918;44: 1261.
- ¹⁸ Escamilla RF, Lisser H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol* 1942. 2:65–96.
- ¹⁹ Altman R, Pruzanski W. Post-traumatic hypopituitarism. *Ann Intern Med* 1961. 55:149–154.
- ²⁰ Benvenga S., Campenni A., Ruggeri R.M., Trimarchi F. Clinical review 113: hypopituitarism secondary to head trauma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:1353–1361.
- ²¹ Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Inj.* 2007;21:433–439.

- ²² Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. 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.
- ²³ Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3229–3237.
- ²⁴ Klose M, Juul A, Struck J, Morgenthaler NG, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single centre study. *Clin Endocrinol.* 2007;67:598–606.
- ²⁵ Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2007;22:348–362.
- ²⁶ Tanriverdi, F., Schneider, H.J., Aimaretti, G., Masel, B.E., Casanueva, F.F., and Kelestimur, F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr. Rev.* 2015, 36, 305–342.
- ²⁷ Bondanelli M, DeMarinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21:685–696.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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;27:1048–1054.
- ³¹ Agha A, Phillips J, O’Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med.* 2005; 118:1416.

- ³² Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anteriorpituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *EurJEndocrinol.* 2006;154:259–265.
- ³³ Bushnik T, Englander J, Katznelson L. Fatigue after TBI: association with neuroendocrine abnormalities. *BrainInj.* 2007;21:559–566.
- ³⁴ Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, et al. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery.* 2008;62: 1080–1093; discussion 1093–1094.
- ³⁵ Kleindienst A, Brabant G, Bock C, Maser-Gluth C, Buchfelder M. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma.* 2009;26:1435–1446.
- ³⁶ Srinivasan L, Roberts B, Bushnik T, et al. The impact of hypopituitarism on function and performance in subjects with recent history of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BrainInj.* 2009;23:639–648.
- ³⁷ Van der Eerden AW, Twickler MT, Sweep FC, et al. Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? *Eur J Endocrinol.* 2010;162: 19–28.
- ³⁸ Kokshoorn NE, Smit JW, Nieuwlaat WA, et al. Lowprevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:225–231.
- ³⁹ 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; 62:525–532.
- ⁴⁰ Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114:316–321.
- ⁴¹ Ulfarsson T, Arnar Gudnason G, Rosen T, Blomstrand C, Sunnerhagen, K.S., Lundgren–Nilsson A, and Nilsson, M. Pituitary function and functional outcome in adults after severe traumatic brain injury: the long-term perspective. *J Neurotrauma.* 2013 ; 30 :271–280.

- ⁴² Nemes, O., Kovacs, N., Czeiter, E., Kenyeres, P., Tarjanyi, Z., Bajnok, L., Buki, A., Doczi, T., and Mezosi, E. Predictors of posttraumatic pituitary failure during long-term follow-up. *Hormones (Athens)* ; 2015 :14, 383–391.
- ⁴³ Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Faust M, Berg C, Wallaschofski H, Renner C, Uhl E, Koenig E et al. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage : data from the german database on hypopituitarism. *J Neurotrauma*. 2016 ;33(16) :1544-53.
- ⁴⁴ Kornblum R.N., Fisher R.S. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch. Pathol*. 1969;88:242–248.
- ⁴⁵ 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;39:769–773.
- ⁴⁶ Orthner H, Meyer E. Der posttraumatische diabetes insipidus. Befunde am neurosekretorischen system beim stumpfen schadeltrauma, nebst bemerkungen zum posttraumatischen hirno "dem. *Acta Neuroveg(Wien)*. 1967; 30:216–250.
- ⁴⁷ Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery*. 1987;20:369–378.
- ⁴⁸ Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. *Nature Med*. 1995;1:135–137.
- ⁴⁹ Tanriverdi F., Taheri S., Ulutabanca H., Caglayan A.O., Ozkul Y., Dundar M., Selcuklu A., Unluhizarci K., Casanueva F.F., Kelestimur F. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes : Preliminary data. *J. Neurotrauma*. 2008;25:1071–1077.
- ⁵⁰ Rudehill S, Muhallab S, Wennersten A, et al. Autoreactive antibodies against neurons and basal lamina found in serum following experimental brain contusion in rats. *Acta Neurochir*. 2006;148:199–205
- ⁵¹ Tanriverdi F., de Bellis A., Bizzarro A., Sinisi A.A., Bellastella G., Pane E., Bellastella A., Unluhizarci K., Selcuklu A., Casanueva F.F., et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: Is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur. J. Endocrinol*. 2008;159:7–13

- ⁵² Kelly, D.F., Gonzalo, I.T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R. & Wang, C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Journal of Neurosurgery*, 2000. 93, 743–752.
- ⁵³ Schneider, M., et al., Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol*, 2008. 68(2): 206-12.
- ⁵⁴ Diri H., Tanriverdi F., Karaca Z., Senol S., Unluhizarci K., Durak A.C., Atmaca H., Kelestimur F. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: A continuing disorder. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:311–318.
- ⁵⁵ Gilchrist, F.J., R.D. Murray, and S.M. Shalet, The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 57(3): 363-70.
- ⁵⁶ Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357:425–431.
- ⁵⁷ Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardio vascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336: 285–288.
- ⁵⁸ Erfurth, E.M., Epidemiology of adult growth hormone deficiency. Prevalence, incidence, mortality and morbidity. *Front Horm Res*, 2005. 33: 21-32.
- ⁵⁹ Klose, M., et al., Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(10): p. 3861-8.
- ⁶⁰ Prodam F., Gasco V., Caputo M., Zavattaro M., Pagano L., Marzullo P., Belcastro S., Busti A., Perino C., Grottoli S., et al. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)-induced hypopituitarism. *Growth Horm. IGF-1 Res.* 2013;23:109–113.

- ⁶¹ Urban, R.J., P. Harris, and B. Masel, Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2005. 19(5): p. 349-58.
- ⁶² Burman P, Hetta J, Wide L, Månsson JE, Ekman R, Karlsson FA. Growth hormone treatment affects brain neurotransmitters and thyroxine. *Clin Endocrinol*. 1996;44:319–324.
- ⁶³ Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor- I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World J*. 2006;6:53–80.
- ⁶⁴ Falleti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:681– 691.
- ⁶⁵ 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. *JNeurotrauma*. 2006;23(6): 928–942.
- ⁶⁶ Tanriverdi F, Suer C, Yapislar H, et al. Growth hormone deficiency due to sports-related head trauma is associated with impaired cognitive performance in amateur boxers and kickboxers as revealed by P300 auditory event-related potentials. *Clin Endocrinol*. 2013;78:730–737.
- ⁶⁷ Ioachimescu AG, Hampstead BM, Moore A, Burgess E, Phillips LS. Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. *Pituitary*. 2015;18(4):535-41.
- ⁶⁸ León-Carrión J, Leal-Cerro A, Cabezas FM, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report. *Brain Inj*. 2007;21:871–875.
- ⁶⁹ Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1587–1609.
- ⁷⁰ Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:64.

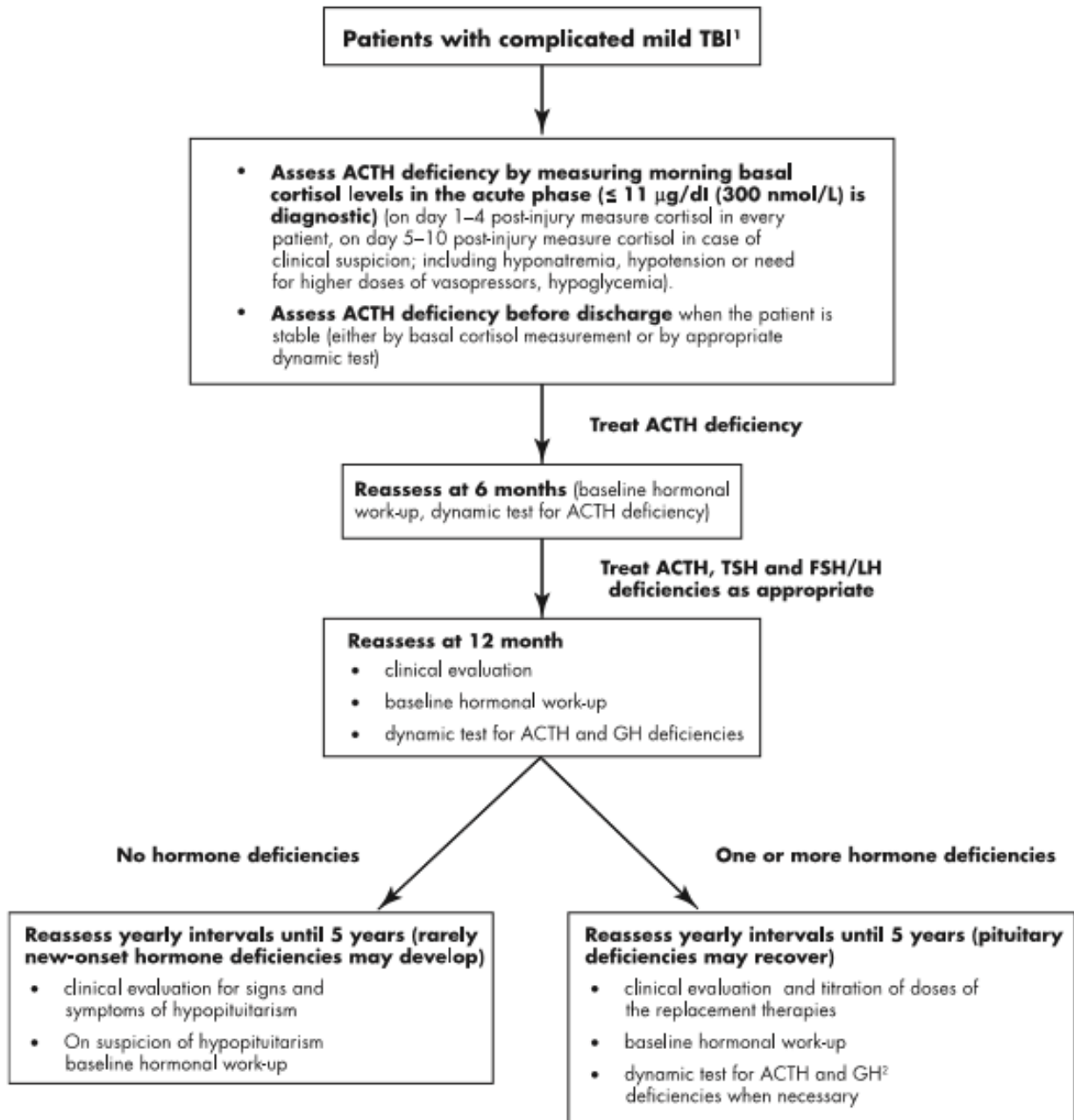
- ⁷¹ Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, et al. Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury—baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement—an analysis of the German KIMS database. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:472–478.
- ⁷² High WM Jr, Briones-Galang M, Clark JA, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27:1565–1575.
- ⁷³ Reimunde P, Quintana A, Castañón B, et al. Effects of Growth hormone(GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2011;25:65–73.
- ⁷⁴ Moreau OK, Cortet-Rudelli C, Yollin E, Merlen E, Daveluy W, Rousseaux M. Growth hormone replacement therapy in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30:998–1006.
- ⁷⁵ Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. *Pituitary.* 2010;13:111–114.
- ⁷⁶ Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, et al. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:770–775.
- ⁷⁷ Bhagia V, Gilkison C, Fitts RH, et al. Effect of recombinant growth hormone replacement in a growth hormone deficient subject recovering from mild traumatic brain injury: a case report. *Brain Inj.* 2010;24:560–567.
- ⁷⁸ Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2005; 19:711–724.
- ⁷⁹ Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews* 1998;19:203–223.
- ⁸⁰ Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56:329–334.

- ⁸¹ Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* 2001;15:29–38.
- ⁸² Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, Obradovic S, Diegenz C, Casanueva F. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356: 1137–1142.
- ⁸³ Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a systematic review. *JAMA*. 2007;298:1429 – 1438.
- ⁸⁴ Lorenzo M, Peino R, Castro AI, et al. Hypopituitarism and growth hormone deficiency in adult subjects after traumatic brain injury: who and when to test. *Pituitary*. 2005; 8:233–237.
- ⁸⁵ Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury : a clinical and pathophysiological approach. *Endocrine Review*, 2015, 36 (3) :305-342.
- ⁸⁶ Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol*. 1995 Aug;48(8):1051-60.
- ⁸⁷ Truelle, J.L., et al., Quality of life after traumatic brain injury: the clinical use of the QOLIBRI, a novel disease-specific instrument. *Brain Inj*, 2010. 24(11): 1272-91.
- ⁸⁸ Rosilio, M., et al. The quality-of-life questionnaire QLS-H: validation of the French language version of the questionnaire in patients with growth hormone deficiency and collection of reference data in the general population. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2004. 65(5): 439-50.
- ⁸⁹ McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):477-85.

- ⁹⁰ Young Y, Fan MY, Hebel JR, Boulton C. Concurrent validity of administering the functional independence measure (FIM) instrument by interview. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009 Sep;88(9):766-70.
- ⁹¹ Polinder S, Haagsma J, Van Klaveren D, Steyerberg E, Van Beeck E. Health-related quality of life after TBI : a systematic review of study design, instruments, measurement properties and outcome. *Popul Health Metr.* 2015;13:4.
- ⁹² Leplège A, Ecosse E, Coste J, Pouchot J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36: Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. *Paris: Estem 2001.*
- ⁹³ Von Steinbuechel N, Covic A, Polinder S, Kohlmann T, Cepulyte U, Poinstingl H, Backhaus J, Bakx W, Bullinger M, Christensen AL, Formisano R, Gibbons H, Höfer S, Koskinen S, Maas A, Neugebauer E, Powell J, Sarajuuri J, Sasse N, Schmidt S, Mühlhan H, von Wild K, Zitnay G, Truelle JL. Assessment of Health-Related Quality of Life after TBI: Comparison of a Disease-Specific (QOLIBRI) with a Generic (SF-36) Instrument. *Behav Neurol*, vol.2016, ArticleID7928014, 14pages, 2016.
- ⁹⁴ Rey A. Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Manuel. Les éditions du centre de psychologie appliquée, 1959.
- ⁹⁵ Zimmermann P, Fimm B. Test d'évaluation version 2.2. Partie 2 : normes. 2009, Vera Fimm, Psychologische Testsysteme.
- ⁹⁶ Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C. & al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden & les membres du Gremem (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire* (pp. 25-47). 2004, Marseille : Solal.
- ⁹⁷ Ioachimescu AG, Hampstead BM, Moore A, Burgess E, Phillips LS. Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. *Pituitary.* 2015;18(4):535-41.

VII ANNEXES

Annexe 1 - Schéma résumé du protocole de suivi hypophysaire après un TC léger.

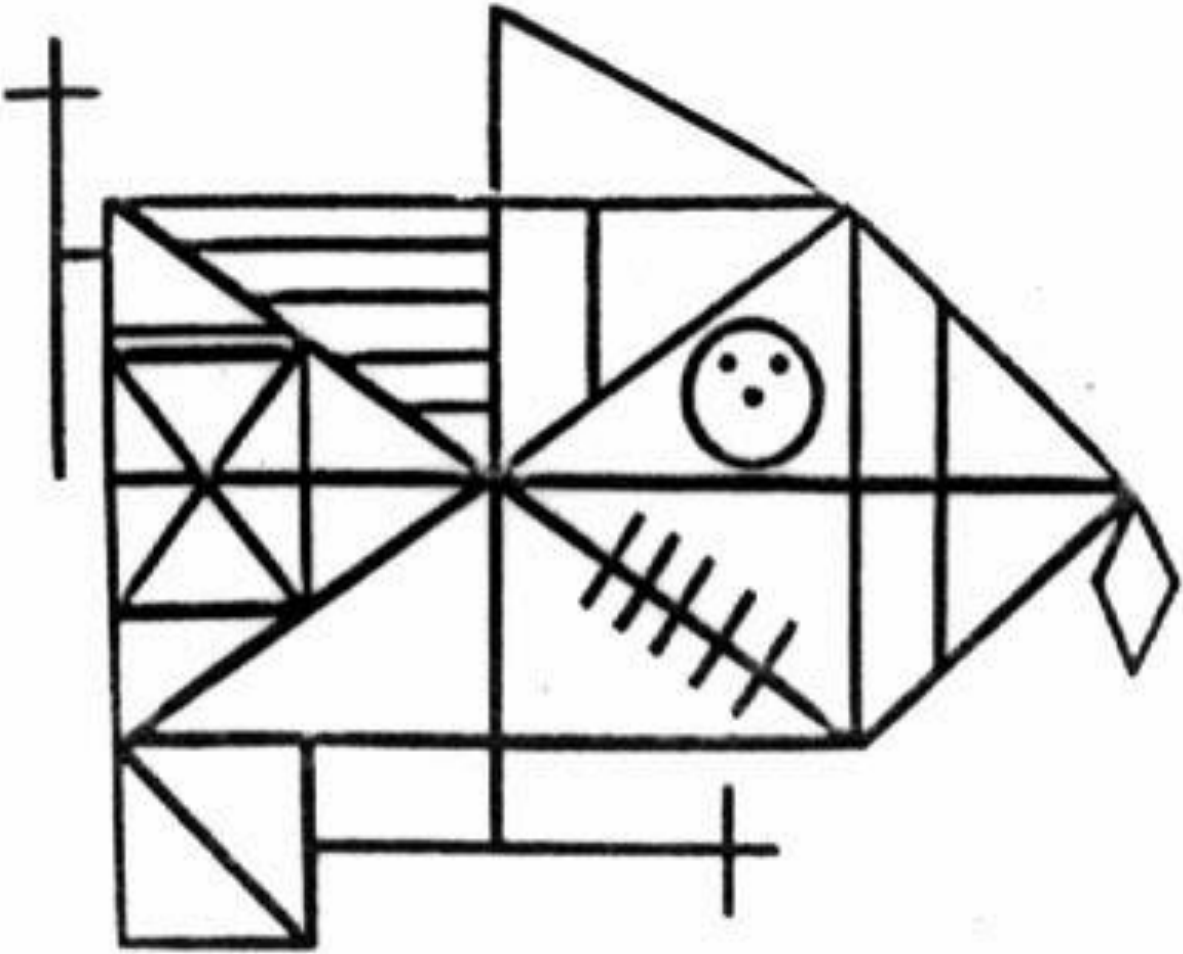


Selon Tanriverdi F et al. *Endocrine Review*, 2015.

Annexe 2 – Score de Glasgow

↳ Ouverture des yeux.		
↳ Spontanée	4	} Yeux
↳ Stimulation verbale	3	
↳ A la douleur	2	
↳ Aucune	1	
↳ Réponse verbale.		
↳ Orientée	5	} Verbal
↳ Confuse	4	
↳ Inappropriée	3	
↳ Incompréhensible	2	
↳ Aucune	1	
↳ Réponse motrice.		
↳ Obéissance aux ordres	6	} Moteur
↳ Flexion adaptée	5	
↳ Flexion non adaptée	4	
↳ Décortication	3	
↳ Décérébration	2	
↳ Aucune	1	

Annexe 3 – La figure complexe de Rey



Annexe 4 – SF 36

1 / Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- Excellente
- Très
- Bonne
- Médiocre
- Mauvaise

2 / Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- Bien meilleur
- Plutôt meilleur
- À peu près
- Plutôt moins
- Beaucoup

3 / Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	OUI Beaucoup limité(e)	OUI Peu limité(e)	NON Pas du tout limité(e)
A Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Soulever et porter les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Monter plusieurs étages par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Monter un étage par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Marcher plus d'un kilomètre à pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J Prendre un bain, une douche ou s'habiller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 / Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
A Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5 / Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	OUI	NON
A Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 / Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances

- Pas du tout
- Un petit peu
- Moyennement
- Beaucoup
- Enormément

7 / Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

- Nulle
- Très
- Faible
- Moyenne
- Grande
- Très

8 / Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- Pas du tout
- Un petit peu
- Moyennement
- Beaucoup
- Enormément

9 / Au cours de ces 4 dernières semaines. Y a-t-il eu des moments où votre état de santé ; physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? ^{h87}

- En
- Une bonne
- De temps en
- Rarement
- Jamais

10 / Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
A Vous vous êtes senti(e) dynamique ? ^{h88}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ? ^{h89}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ? ^{h90}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ? ^{h91}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ? ^{h92}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ? ^{h93}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ? ^{h94}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ? ^{h95}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I						

Marcher une centaine de mètres ^{h96}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ? ^{h97}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11 / Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Quelques fois	Plutôt fausse	Totalement fausse
A Je tombe malade plus facilement que les autres ^{h98}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Je me porte aussi bien que n'importe qui ^{h99}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Je m'attends à ce que ma santé se dégrade ^{h100}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Je suis en excellent santé ^{h101}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 5 - QOLIBRI - Echelle de qualité de vie après un TC.

QOLIBRI - Partie 1

A. Ces questions concernent le fonctionnement de votre pensée à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci de choisir **une seule** des réponses possibles et de mettre un "X" dans la case qui indique le mieux votre niveau de satisfaction

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à vous concentrer, par exemple suivre le fil d'une conversation ou d'une lecture? ^{h4}					
2	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à vous exprimer et à comprendre les autres lors d'une conversation ? ^{h5}					
3	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à vous rappeler les choses de tous les jours par exemple les endroits où vous avez mis les objets? ^{h6}					
4	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à trouver des solutions aux problèmes pratiques du quotidien par exemple ce que vous devez faire si vous perdez vos clés? ^{h7}					
5	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à prendre des décisions ? ^{h8}					
6	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à vous orienter, pour trouver votre chemin ? ^{h9}					
7	Êtes-vous satisfait(e) de la rapidité de votre pensée ? ^{h10}					

B. Ces questions concernent vos émotions et la manière dont vous vous percevez à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci de choisir **une seule** des réponses possibles et de mettre un "X" dans la case qui indique le mieux votre niveau de satisfaction.

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous satisfait(e) de votre niveau d'énergie ? ^{h11}					
2	Êtes-vous satisfait(e) de votre niveau de motivation à faire les choses ? ^{h12}					
3	Êtes-vous satisfait(e) de l'estime que vous avez de vous-même, de votre valeur à vos yeux ? ^{h13}					
4	Êtes-vous satisfait(e) de votre apparence extérieure ? ^{h14}					
5	Êtes-vous satisfait(e) de ce que vous avez réalisé ou accompli depuis votre traumatisme crânien ? ^{h15}					
6	Êtes-vous satisfait(e) de la façon dont vous vous percevez vous-même ? ^{h16}					
7	Êtes-vous satisfait(e) de la façon dont vous voyez votre avenir ? ^{h17}					

C. Ces questions concernent votre indépendance et votre fonctionnement dans la vie quotidienne à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci de choisir **une seule** des réponses possibles et de mettre un "X" dans la case qui indique le mieux votre niveau de satisfaction.

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous satisfait(e) de votre niveau d'indépendance par rapport aux autres ? ^{h18}					
2	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à vous déplacer à l'extérieur ? ^{h19}					
3	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à réaliser les tâches domestiques par exemple cuisiner ou faire des réparations? ^{h20}					
4	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à gérer votre budget personnel? ^{h21}					

5	Êtes-vous satisfait(e) de votre participation au travail ou en formation (scolarité) ? h22					
6	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à participer à des activités de loisirs par exemple sports, hobby, fêtes? h23					
7	Êtes-vous satisfait(e) de la manière dont vous prenez en charge votre propre vie ? h24					

D. Ces questions concernent vos relations sociales à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci de choisir **une seule** des réponses possibles et de mettre un "X" dans la case qui indique le mieux votre niveau de satisfaction.

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous satisfait(e) de votre capacité à éprouver de l'affection envers les autres par exemple votre partenaire, famille, amis? h25					
2	Êtes-vous satisfait(e) de vos relations avec les membres de votre famille ? h26					
3	Êtes-vous satisfait(e) de vos relations avec vos amis? h27					
4	Êtes-vous satisfait(e) de la relation que vous avez avec votre partenaire ou du fait de ne pas avoir un partenaire ? h28					
5	Êtes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle ? h29					
6	Êtes-vous satisfait(e) de l'attitude et du regard des autres envers vous ? h30					

QOLIBRI - Partie 2

Maintenant, nous aimerions connaître en détail le degré de la gêne que vous ressentez du fait des problèmes que vous rencontrez avec vos sentiments, vos contraintes et votre condition physique depuis votre traumatisme crânien.

Ici, merci d'indiquer la réponse qui correspond le mieux à la gêne que vous ressentez à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée), en inscrivant « X » dans la case.

Exemple :

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
	Êtes-vous gêné(e) par votre équilibre?					

Dans cet exemple, avant de répondre à la question, vous devez décider si vous êtes gêné par votre équilibre. Si vous pensez que vous n'êtes pas gêné, vous inscrirez une croix dans la première colonne, désignée par « je n'ai pas ce problème », et vous laisserez toutes les autres colonnes, à droite, en blanc.

Si, toutefois, vous avez ce problème, c'est-à-dire que vous êtes gêné par votre équilibre, vous laisserez alors la première colonne en blanc, et déciderez du degré de gêne dans votre équilibre. Si vous pensez que vous n'êtes pas du tout gêné(e), vous inscrirez une croix dans la case désignée par « pas du tout ». Mais si vous vous sentez très gêné(e), vous inscrirez une croix dans la case désignée par « très ».

A. Ces questions concernent la gêne que vous éprouvez par rapport à vos sentiments à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci d'indiquer la réponse qui correspond le mieux à la gêne que vous ressentez par rapport à vos sentiments, en inscrivant "X" dans la case choisie.

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous gêné(e) par un sentiment de solitude, même lorsque vous vous trouvez en présence d'autres personnes ? ^{h31}					
2	Êtes-vous gêné(e) par un sentiment d'ennui ? ^{h32}					
3	Êtes-vous gêné(e) par un sentiment d'anxiété ? ^{h33}					
4	Êtes-vous gêné(e) par un sentiment de tristesse ou de dépression ? ^{h34}					
5	Êtes-vous gêné(e) par un sentiment de colère ou d'agressivité ? ^{h35}					

B. Ces questions concernent la gêne que vous éprouvez par rapport à votre condition physique à l'heure actuelle (y compris au cours de la semaine passée).

Pour chaque question, merci d'indiquer la réponse qui correspond le mieux à la gêne que vous ressentez, en inscrivant "X" dans la case choisie.

		PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
1	Êtes-vous gêné(e) par la lenteur et/ou la maladresse de vos mouvements? ^{h36}					
2	Êtes-vous gêné(e) en dehors du traumatisme crânien par des blessures, que vous avez subies au moment de l'accident ? ^{h37}					
3	Êtes-vous gêné(e) par la douleur, y compris les maux de tête? ^{h38}					
4	Êtes-vous gêné(e) par des difficultés à voir ou entendre ? ^{h39}					

	PAS DU TOUT	PEU	MOYENNEMENT	PLUTOT	TRES
Globalement , êtes-vous gêné(e) par les suites de votre traumatisme crânien? ^{h40}					

Merci de vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions.

Annexe 6 – Glasgow outcome scale (GOS)

Score	Détail
1	Décès
2	Etat végétatif persistant
3	Handicap grave: patient dépendant, nécessitant l'aide en permanence d'une tierce personne pour les actes de la vie quotidienne du fait de ses incapacités physiques ou mentales
4	Handicap modéré: patient autonome sur le plan de la vie quotidienne, mais ses déficiences sur le plan intellectuel, de la mémoire et du comportement nécessitent une aide et un accompagnement adaptés
5	Bonne récupération: retour à une vie normale même s'il subsiste de légères déficiences motrice ou mentale

Référence : Jennett B, Bond M. "Assessment of outcome after severe brain damage." Lancet 1975;1(7905):480-4

Annexe 7 – Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF)

Mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)

Indépendance : 7 : indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger).

6 : indépendance modifiée (appareil, adaptation).

Dépendance modifiée : 5 : surveillance. **4** : aide minimale (autonomie = 75 % +).

3 : aide moyenne (autonomie = 25 % +).

Dépendance complète : 2 : aide maximale (autonomie = 25 % +).

1 : aide totale (autonomie = 0 % +).

	Entrée	Séjour	Sortie	Suivi
Soins personnels				
A Alimentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Soins de l'apparence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Habillage - partie supérieure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Habillage - partie inférieure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Utilisation des toilettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Vessie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Intestins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mobilité, transferts				
I Lit, chaise, fauteuil roulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J w.c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K Baignoire, douche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Locomotion				
L Marche*, fauteuil roulant*	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
M Escaliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Communication				
N Compréhension**	A <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>
O Expression***	V <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
Conscience du monde extérieur				
P Interactions sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q Résolution des problèmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R Mémoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*M : marche - *F : fauteuil roulant - **A : auditive - **V : visuelle

***V : verbal - ***N : non verbal

Remarque : si un élément n'est pas vérifiable, cocher niveau 1.



Annexe 8 : résultats détaillés des analyses statistiques.

Descriptif des patients en fonction de la présence d'un déficit somatotrope

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Age à l'inclusion	n	65	13	39	0.0040*
	médiane (min—max)	27.9 (18.4 - 68.5)	42.4 (20.4 - 68.5)	25.2 (18.4 - 56.1)	
	moy(std)	32 (12.32)	41.37 (15.24)	28.56 (10.52)	
Niveau d'étude	Manquant	1 (.)		1 (.)	0.8930*
	1_Brevet des colleges	6 (9.4)	1 (7.7)	3 (7.9)	
	2_CAP/BEP	22 (34.4)	6 (46.2)	13 (34.2)	
	3_BAC	11 (17.2)	2 (15.4)	8 (21.1)	
	4_BAC+	25 (39.1)	4 (30.8)	14 (36.8)	
Score de Glasgow initial	n	53	13	28	0.9661*
	médiane (min—max)	5 (3 - 14)	6 (3 - 14)	6 (3 - 14)	
	moy(std)	6.4 (3.42)	7.08 (3.93)	6.89 (3.31)	
Glasgow initial en classe	Manquant	15 (.)	2 (.)	12 (.)	0.7144*
	TC modéré (Glasgow [9-12])	14 (28)	3 (27.3)	10 (37)	
	TC sévère (Glasgow <= 8)	36 (72)	8 (72.7)	17 (63)	
Durée du coma (en jours)	n	53	8	34	0.2736*
	médiane (min—max)	6 (0 - 40)	6.5 (2 - 24)	3.5 (0 - 40)	
	moy(std)	8.08 (8.47)	8.75 (7.42)	7.5 (9.28)	
Durée du séjour en réanimation (en jours)	n	61	13	35	0.1895*
	médiane (min—max)	16 (0 - 80)	16 (5 - 72)	12 (0 - 80)	
	moy(std)	21.92 (19.53)	25.31 (21.5)	18.23 (18.8)	
Durée de l'amnésie post traumatique si résolue (en jours)	n	10	1	9	1.0000*
	médiane (min—max)	13 (1 - 46)	12 (12 - 12)	14 (1 - 46)	
	moy(std)	13.6 (12.55)	12 (.)	13.78 (13.3)	
Pression intra-cranienne la plus élevée (en mmHg)	n	16	3	9	0.4273
	médiane (min—max)	22 (12 - 60)	18 (12 - 36)	24 (13 - 54)	
	moy(std)	27.25 (14.61)	22 (12.49)	29 (12.74)	
Pression artérielle moyenne la plus basse (en mmHg)	n	4	1	1	.*
	médiane (min—max)	65 (4 - 90)	60 (60 - 60)	70 (70 - 70)	
	moy(std)	56 (36.84)	60 (.)	70 (.)	
Pression de perfusion cérébrale la plus basse (en mmHg)	n	3	0	3	.
	médiane (min—max)	65 (40 - 80)	. (. - .)	65 (40 - 80)	
	moy(std)	61.67 (20.21)	. (.)	61.67 (20.21)	
Lésions axonales diffuses en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire	Manquant	1 (.)		1 (.)	0.2382*

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
	ND	22 (34.4)	3 (23.1)	16 (42.1)	
	Non	20 (31.3)	4 (30.8)	14 (36.8)	
	Oui	22 (34.4)	6 (46.2)	8 (21.1)	

Comparaison des scores au questionnaire SF36 entre les 2 groupes à 18 mois

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Visite à M18					
Fonctionnement physique	n	43	10	29	0.3686*
	médiane (min—max)	80 (0 - 100)	67.5 (0 - 100)	85 (0 - 100)	
	moy(std)	67.33 (33.17)	60 (38.87)	75.34 (28.69)	
	IC à 95%	[57.12 - 77.53]	[32.19 - 87.81]	[64.43 - 86.26]	
Limitations dues à l'état physique	n	43	10	29	0.4597*
	médiane (min—max)	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	75 (0 - 100)	
	moy(std)	66.28 (41.51)	72.5 (44.8)	63.79 (40.96)	
	IC à 95%	[53.51 - 79.05]	[40.45 - 104.55]	[48.21 - 79.37]	
Douleurs physiques	n	43	10	29	0.2589
	médiane (min—max)	62 (0 - 100)	74 (41 - 100)	62 (0 - 100)	
	moy(std)	64.23 (27.87)	72.7 (20.06)	61 (29.9)	
	IC à 95%	[55.66 - 72.81]	[58.35 - 87.05]	[49.63 - 72.37]	
Santé mentale	n	43	10	29	0.2182
	médiane (min—max)	68 (32 - 100)	78 (44 - 96)	68 (32 - 100)	
	moy(std)	65.49 (18.9)	73.2 (14.61)	64.55 (19.99)	
	IC à 95%	[59.67 - 71.31]	[62.75 - 83.65]	[56.95 - 72.16]	
Limitations dues à l'état mental	n	43	10	29	0.5590*
	médiane (min—max)	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	
	moy(std)	65.89 (43.33)	73.34 (40.97)	62.07 (44.3)	
	IC à 95%	[52.56 - 79.23]	[44.03 - 102.65]	[45.22 - 78.92]	
Vie et relation avec les autres	n	43	10	29	0.8831*
	médiane (min—max)	75 (0 - 100)	68.75 (25 - 100)	75 (0 - 100)	
	moy(std)	66.28 (29.06)	70 (26.48)	67.67 (28.64)	
	IC à 95%	[57.33 - 75.22]	[51.05 - 88.95]	[56.78 - 78.57]	
Vitalité	n	43	10	29	0.9546
	médiane (min—max)	50 (0 - 100)	55 (25 - 95)	50 (25 - 100)	
	moy(std)	51.16 (21.01)	52.5 (18.6)	52.93 (21.07)	
	IC à 95%	[44.7 - 57.63]	[39.2 - 65.8]	[44.92 - 60.94]	
Santé générale	n	43	10	29	0.8305
	médiane (min—max)	65 (5 - 100)	68.5 (20 - 97)	67 (20 - 100)	
	moy(std)	60.28 (23.77)	61.9 (23.8)	63.66 (21.67)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Evolution de la santé perçue	IC à 95%	[52.97 - 67.59]	[44.88 - 78.92]	[55.41 - 71.9]	0.0173*
	n	43	10	29	
	médiane (min—max)	75 (0 - 100)	75 (0 - 100)	100 (50 - 100)	
	moy(std)	76.16 (26.14)	65 (26.87)	85.34 (18.32)	
	IC à 95%	[68.12 - 84.21]	[45.78 - 84.22]	[78.38 - 92.31]	
Score résumé physique	n	43	10	29	0.5461
	médiane (min—max)	44.4 (25.1 - 61)	43.55 (25.1 - 58)	45.5 (27 - 61)	
	moy(std)	44.24 (10.43)	43.5 (11.85)	45.8 (9.76)	
	IC à 95%	[41.03 - 47.45]	[35.02 - 51.98]	[42.09 - 49.52]	
	n	43	10	29	
médiane (min—max)	48.3 (18.7 - 73.6)	49.1 (23.2 - 73.6)	48.3 (18.7 - 72)		
moy(std)	45.08 (13.3)	48.88 (14)	44.08 (13.22)		
IC à 95%	[40.98 - 49.17]	[38.86 - 58.9]	[39.05 - 49.11]		

Analyse multivariée pour le score PCS du SF36 à 18 mois N=38

Effet	P-value
Déficit somatotrope = Oui	0.6474
Score GOS à M18	0.0003

Les variables âge, total MIF à M18 et score GOS à M18, glasgow initial en classe, durée du coma et niveau d'étude (on a regroupé brevet/ CAP/BEP, et Bac/Bac+ à cause des effectifs) ont été rentrées dans le modèle. La variable déficit somatotrope à M12 a été forcée dans le modèle. La durée du séjour en réa, la durée de l'amnésie post-traumatique et la présence de lésions axonales diffuse en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire sur l'imagerie initiale présentaient trop de données manquantes, elles n'ont pas été prises en compte dans le modèle.

Analyse multivariée pour le score MCS du SF36 à 18 mois N=38

Effet	P-value
Déficit somatotrope = Oui	0.6225
Total MIF à M18	0.0392

Les variables âge, total MIF à M18 et score GOS à M18, glasgow initial en classe, durée du coma et niveau d'étude (on a regroupé brevet/ CAP/BEP, et Bac/Bac+ à cause des effectifs) ont été rentrées dans le modèle. La variable déficit somatotrope à M12 a été forcée dans le modèle. La durée du séjour en réa, la durée de l'amnésie post-traumatique et la présence de lésions axonales diffuse en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire sur l'imagerie initiale présentaient trop de données manquantes, elles n'ont pas été prises en compte dans le modèle.

Comparaison de l'échelle de qualité de vie QOLIBRI entre les 2 groupes à M4, M12 et M18

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Visite à M4					
Cognition	n	51	11	34	0.2961
	médiane (min—max)	67.9 (28.6 - 100)	75 (39.3 - 89.3)	67.9 (28.6 - 100)	
	moy(std)	66.32 (18.31)	70.78 (15.3)	64.08 (19.08)	
Self	n	51	11	34	0.8097
	médiane (min—max)	67.9 (21.4 - 96.4)	67.9 (21.4 - 96.4)	67.9 (28.6 - 92.9)	
	moy(std)	62.47 (16.6)	64.28 (21.43)	62.83 (15.8)	
Daily life and autonomy	n	51	11	34	0.3972
	médiane (min—max)	64.3 (10.7 - 100)	67.9 (42.9 - 100)	64.3 (35.7 - 96.4)	
	moy(std)	63.87 (19.08)	70.46 (17.65)	65.34 (17.18)	
Social relationships	n	51	11	34	0.6317
	médiane (min—max)	70.8 (16.7 - 100)	75 (33.3 - 100)	70.8 (37.5 - 100)	
	moy(std)	69.53 (18.95)	72.73 (20.38)	69.73 (17.1)	
Emotions	n	51	11	34	0.4579*
	médiane (min—max)	75 (5 - 100)	90 (30 - 100)	72.5 (5 - 100)	
	moy(std)	70 (24.25)	73.64 (25.99)	68.09 (24.92)	
Physical problems	n	51	11	34	0.1533
	médiane (min—max)	65 (5 - 100)	75 (30 - 100)	65 (5 - 95)	
	moy(std)	65.78 (22.61)	74.09 (22.89)	62.65 (22.64)	
QOLIBRI TOTAL	n	51	11	34	0.3345
	médiane (min—max)	67.6 (33.8 - 95.9)	71.6 (33.8 - 95.9)	63.2 (38.5 - 94.6)	
	moy(std)	66.07 (15.53)	70.63 (18.47)	65.34 (14.63)	
Visite à M12					
Cognition	n	46	11	31	0.3660
	médiane (min—max)	66.1 (17.9 - 96.4)	71.4 (46.4 - 89.3)	64.3 (17.9 - 96.4)	
	moy(std)	65.68 (17.09)	69.81 (13.11)	64.64 (17.01)	
Self	n	46	11	31	0.8452
	médiane (min—max)	64.3 (17.9 - 96.4)	64.3 (28.6 - 82.1)	64.3 (17.9 - 96.4)	
	moy(std)	60.68 (18.17)	60.71 (17.71)	61.93 (17.74)	
Daily life and autonomy	n	46	11	31	0.0860
	médiane (min—max)	60.7 (21.4 - 100)	50 (32.1 - 92.9)	64.3 (42.9 - 100)	
	moy(std)	62.7 (19.46)	56.49 (20.15)	67.47 (16.9)	
Social relationships	n	46	11	31	0.7850*

	médiane (min—max)	72.9 (16.7 - 225)	79.2 (41.7 - 91.7)	70.8 (16.7 - 225)	
	moy(std)	73.37 (30.4)	73.13 (18.29)	75.8 (34.42)	
Emotions	n	46	11	31	0.4211*
	médiane (min—max)	72.5 (25 - 225)	75 (40 - 100)	70 (25 - 225)	
	moy(std)	71.41 (32.81)	74.09 (22.67)	71.13 (37.68)	
Physical problems	n	46	11	31	0.9886*
	médiane (min—max)	65 (20 - 225)	75 (30 - 100)	60 (20 - 225)	
	moy(std)	67.17 (32.43)	66.82 (22.5)	68.87 (37.16)	
QOLIBRI TOTAL	n	46	11	31	0.9429*
	médiane (min—max)	66.55 (34.5 - 143.9)	67.6 (41.9 - 89.9)	67.6 (34.5 - 143.9)	
	moy(std)	66.42 (18.8)	66.28 (14.76)	67.95 (20.21)	
Visite à M18					
Cognition	n	44	10	30	0.5345
	médiane (min—max)	67.9 (10.7 - 100)	69.65 (25 - 82.1)	66.1 (35.7 - 100)	
	moy(std)	65.43 (19.72)	62.86 (17.98)	66.67 (16.22)	
Self	n	44	10	30	0.4163
	médiane (min—max)	66.1 (17.9 - 100)	62.5 (28.6 - 82.1)	71.4 (21.4 - 100)	
	moy(std)	63.72 (19.01)	61.08 (18.76)	66.18 (16.42)	
Daily life and autonomy	n	44	10	30	0.1302
	médiane (min—max)	71.4 (14.3 - 100)	58.9 (25 - 92.9)	71.4 (25 - 100)	
	moy(std)	65.66 (20.47)	58.93 (22.16)	69.52 (17.55)	
Social relationships	n	44	10	30	0.8876*
	médiane (min—max)	72.9 (16.7 - 100)	75 (16.7 - 91.7)	70.8 (37.5 - 100)	
	moy(std)	70.06 (18.11)	69.59 (20.51)	71.08 (17.16)	
Emotions	n	44	10	30	0.4049*
	médiane (min—max)	70 (30 - 100)	82.5 (45 - 100)	60 (30 - 100)	
	moy(std)	69.43 (24.62)	76 (21.06)	67.67 (25.55)	
Physical problems	n	44	10	30	0.7859
	médiane (min—max)	62.5 (20 - 100)	67.5 (20 - 100)	60 (20 - 100)	
	moy(std)	64.09 (24.09)	65.5 (23.97)	63 (25.35)	
QOLIBRI TOTAL	n	44	10	30	0.6643
	médiane (min—max)	67.9 (26.4 - 98.6)	66.9 (35.1 - 90.5)	67.9 (37.8 - 98.6)	
	moy(std)	66.23 (16.59)	64.98 (16.43)	67.43 (15.01)	

Comparaison des capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques et fonctionnelles entre les 2 groupes à M4, M12 et M18

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Visite à M4					
Evaluations neuropsychologiques					
Capacités attentionnelles					
Alerte phasique					
Moyenne des temps de réaction sans avertisseur	n	53	12	35	0.1570*
	médiane (min—max)	291 (188 - 971)	302.75 (224 - 578.5)	279 (188 - 971)	
	moy(std)	332.92 (153.17)	347.21 (120.21)	314.54 (150.76)	
Moyenne des temps de réaction avec avertisseur	n	53	12	35	0.1399*
	médiane (min—max)	266 (189 - 823)	278.25 (232 - 823)	250 (189 - 776)	
	moy(std)	324.91 (148.76)	349.21 (171.55)	298.76 (125.07)	
Moyenne des index d'alerte phasique	n	53	12	35	0.7275
	médiane (min—max)	0.03 (-0.448 - 0.384)	0.05 (-0.342 - 0.234)	0.01 (-0.241 - 0.384)	
	moy(std)	0.03 (0.16)	0.02 (0.17)	0.04 (0.14)	
Attention divisée					
Nombre d'omissions	n	50	11	33	0.7950*
	médiane (min—max)	2 (0 - 19)	2 (0 - 19)	3 (0 - 17)	
	moy(std)	4.48 (5.1)	4.36 (5.64)	4.27 (4.52)	
Attention soutenue					
Nombre d'omissions entre 0 et 5 minutes	n	38	10	24	0.5678*
	médiane (min—max)	3.5 (0 - 18)	3 (0 - 18)	3 (0 - 12)	
	moy(std)	5.13 (4.53)	4.5 (5.4)	5 (4.22)	
Nombre d'omissions entre 5 et 10 minutes	n	38	10	24	0.9696*
	médiane (min—max)	5 (0 - 16)	5.5 (0 - 16)	4 (0 - 13)	
	moy(std)	5.18 (4.15)	5.2 (4.49)	4.83 (4.05)	
Nombre d'omissions entre 10 et 15 minutes	n	38	10	24	0.9205
	médiane (min—max)	4 (0 - 17)	3.5 (0 - 17)	4 (0 - 15)	
	moy(std)	5.55 (4.78)	5.2 (5.2)	5.38 (4.37)	
Nombre d'omissions totales	n	38	10	24	0.7333*
	médiane (min—max)	12 (1 - 51)	11 (1 - 51)	12.5 (1 - 38)	
	moy(std)	15.87 (12.52)	14.9 (14.64)	15.21 (11.34)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Différence du nombre d'omissions entre les 5 premières et les 5 dernières	n	38	10	24	0.9237*
	médiane (min—max)	-1 (-8 - 12)	-1 (-5 - 3)	-1 (-8 - 12)	
	moy(std)	-0.42 (3.42)	-0.7 (2.16)	-0.38 (3.95)	
Capacités exécutives					
Go/no Go					
Moyenne du nombre de réactions erronées	n	53	12	35	0.9190*
	médiane (min—max)	1 (0 - 31)	1 (0 - 5)	1 (0 - 10)	
	moy(std)	2.11 (4.5)	1.33 (1.5)	1.46 (2.01)	
Moyenne du nombre d'omissions	n	53	12	35	0.6720*
	médiane (min—max)	0 (0 - 22)	0 (0 - 16)	0 (0 - 15)	
	moy(std)	1.98 (4.77)	2.75 (5.97)	1.11 (3.07)	
Médiane des TR	n	53	12	35	0.2319*
	médiane (min—max)	489 (355 - 1329)	501.5 (457.5 - 1329)	489 (381 - 892)	
	moy(std)	546.23 (167.25)	597.33 (246.38)	523.29 (116.36)	
Mémoire de travail					
Moyenne du nombre d'omissions	n	38	8	27	0.4846*
	médiane (min—max)	2 (0 - 12)	2 (1 - 5)	2 (0 - 12)	
	moy(std)	2.82 (3.08)	2.75 (1.49)	2.93 (3.54)	
Flexibilité					
Moyenne du nombre d'erreurs	n	40	8	28	0.8476*
	médiane (min—max)	4.5 (0 - 42)	5 (1 - 20)	4.5 (0 - 24)	
	moy(std)	6.35 (8)	6 (6.37)	5 (4.94)	
Médiane des TR	n	40	8	28	0.7680
	médiane (min—max)	884.5 (538.5 - 2166.5)	800 (559.5 - 1769)	918.75 (538.5 - 1558)	
	moy(std)	955.28 (350.12)	973.13 (439.17)	923.52 (259.5)	
Moyenne de l'index de prestation d'ensemble	n	40	8	28	0.7113
	médiane (min—max)	-4.24 (-28.987 - 13.433)	-5.3 (-26.866 - 13.433)	-3.18 (-25.452 - 6.363)	
	moy(std)	-6.73 (10.82)	-4.33 (14.73)	-6.41 (8.07)	
Incompatibilité					
Moyenne des valeurs F	n	43	10	30	0.0547*
	médiane (min—max)	2.68 (0.003 - 27.251)	3.64 (0.595 - 26.726)	2.52 (0.003 - 19.603)	
	moy(std)	5.52 (7.71)	9.69 (10.75)	3.76 (4.76)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Test de RL/RI					
Réponses correctes : Rappel Immédiat	n	45	9	31	0.1907*
	médiane (min—max)	16 (8 - 16)	16 (15 - 16)	16 (8 - 16)	
	moy(std)	14.89 (1.96)	15.78 (0.44)	14.81 (1.97)	
Réponses correctes : Rappel 1 libre	n	45	9	31	0.7364
	médiane (min—max)	9 (2 - 12)	9 (6 - 11)	9 (2 - 12)	
	moy(std)	8.36 (2.53)	8.78 (1.79)	8.45 (2.71)	
Réponses correctes : Rappel 1 total	n	45	9	31	0.5331*
	médiane (min—max)	15 (4 - 16)	15 (13 - 16)	15 (4 - 16)	
	moy(std)	13.91 (2.83)	14.89 (1.27)	13.81 (3.1)	
Réponses correctes : Rappel 2 libre	n	45	9	31	0.6710*
	médiane (min—max)	10 (1 - 14)	11 (7 - 14)	11 (1 - 14)	
	moy(std)	9.64 (3.36)	10.78 (2.11)	9.71 (3.61)	
Réponses correctes : Rappel 2 total	n	45	9	31	0.6478*
	médiane (min—max)	16 (4 - 16)	16 (13 - 16)	16 (4 - 16)	
	moy(std)	14.51 (2.83)	15.44 (1.01)	14.32 (3.29)	
Réponses correctes : Rappel 3 libre	n	45	9	31	0.1221*
	médiane (min—max)	11 (0 - 16)	13 (8 - 16)	11 (0 - 16)	
	moy(std)	10.84 (3.67)	12.78 (2.59)	10.52 (3.91)	
Réponses correctes : Rappel 3 total	n	45	9	31	0.1902*
	médiane (min—max)	16 (2 - 16)	16 (15 - 16)	16 (2 - 16)	
	moy(std)	14.76 (2.91)	15.78 (0.44)	14.42 (3.42)	
Reconnaissance	n	47	10	31	0.8313*
	médiane (min—max)	16 (0 - 16)	16 (0 - 16)	16 (1 - 16)	
	moy(std)	14.28 (4.17)	14.1 (4.98)	14.71 (3.48)	
Réponses correctes : Rappel différé libre	n	45	9	31	0.3111*
	médiane (min—max)	12 (0 - 16)	13 (7 - 16)	12 (0 - 15)	
	moy(std)	10.67 (4.09)	12.44 (2.83)	10.61 (4.33)	
Réponses correctes : Rappel différé total	n	45	9	31	0.4546*
	médiane (min—max)	16 (4 - 16)	16 (14 - 16)	16 (4 - 16)	
	moy(std)	14.62 (2.64)	15.56 (0.73)	14.42 (3.05)	
Somme des rappels libre	n	45	9	31	0.4352*
	médiane (min—max)	31 (3 - 40)	32 (24 - 40)	31 (3 - 40)	
	moy(std)	28.84 (8.88)	32.33 (5.32)	28.68 (9.64)	
Somme des rappels total	n	45	9	31	0.3553*
	médiane (min—max)	46 (12 - 48)	47 (41 - 48)	46 (12 - 48)	
	moy(std)	43.18 (8.27)	46.11 (2.47)	42.55 (9.56)	
Efficacité de l'indigage pour les rappels différés	n	44	8	31	0.5642*
	médiane (min—max)	1 (0.3 - 1)	1 (0.8 - 1)	1 (0.3 - 1)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
	moy(std)	0.87 (0.2)	0.94 (0.09)	0.85 (0.22)	
Figure complexe de Rey					
Score copie	n	47	11	32	0.6586*
	médiane (min—max)	36 (3.6 - 36)	35 (3.6 - 36)	36 (22 - 36)	
	moy(std)	33.29 (5.59)	31.87 (9.5)	34.03 (3.35)	
Score mémoire	n	47	11	32	0.9849
	médiane (min—max)	18.5 (1 - 32)	18.5 (4 - 31)	19 (3 - 32)	
	moy(std)	18.83 (7.73)	19.41 (7.13)	19.36 (7.6)	
Type de copie	Manquant	17 (.)	2 (.)	7 (.)	1.0000*
	I	22 (47.8)	5 (45.5)	16 (51.6)	
	II	10 (21.7)	3 (27.3)	7 (22.6)	
	III	2 (4.3)		1 (3.2)	
	IV	12 (26.1)	3 (27.3)	7 (22.6)	
Evaluations fonctionnelles					
Total MIF	n	55	11	36	0.0915*
	médiane (min—max)	123 (24 - 127)	119 (33 - 126)	125.5 (26 - 127)	
	moy(std)	105.65 (33.21)	106.45 (29.09)	113.67 (27.48)	
Score GOS	n	57	12	37	0.2782*
	médiane (min—max)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	5 (3 - 5)	
	moy(std)	4.23 (0.78)	4.17 (0.72)	4.41 (0.72)	
Visite à M12					
Evaluations neuropsychologiques					
Capacités attentionnelles					
Alerte phasique					
Moyenne des temps de réaction sans avertisseur	n	47	10	32	0.6053*
	médiane (min—max)	264 (184 - 558)	278.5 (211 - 398)	253 (184 - 554)	
	moy(std)	309.24 (106.19)	292.1 (64.54)	292.94 (98.36)	
Moyenne des temps de réaction avec avertisseur	n	47	10	32	0.2943*
	médiane (min—max)	247 (175.5 - 623)	256 (202.5 - 411.5)	241 (175.5 - 519)	
	moy(std)	288.59 (105.68)	274.3 (64.13)	267.38 (82.62)	
Moyenne des index d'alerte phasique	n	47	10	32	0.5063*
	médiane (min—max)	0.05 (-0.135 - 0.385)	0.04 (-0.075 - 0.354)	0.07 (-0.106 - 0.385)	
	moy(std)	0.07 (0.12)	0.07 (0.13)	0.08 (0.12)	
Attention divisée					
Nombre d'omissions	n	44	10	31	1.0000*
	médiane (min—max)	2 (0 - 12)	2 (0 - 4)	2 (0 - 12)	
	moy(std)	2.61 (2.71)	2 (1.33)	2.55 (2.77)	
Attention soutenue					
Nombre d'omissions entre 0 et 5 minutes	n	35	8	24	0.0903*

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Nombre d'omissions entre 5 et 10 minutes	médiane (min—max)	3 (0 - 9)	0.5 (0 - 8)	3.5 (0 - 8)	0.1532*
	moy(std)	3.63 (2.9)	2.13 (2.95)	3.88 (2.63)	
	n	35	8	24	
Nombre d'omissions entre 10 et 15 minutes	médiane (min—max)	3 (0 - 13)	2 (0 - 9)	4 (0 - 13)	0.1291*
	moy(std)	4.11 (3.05)	2.75 (3.2)	4.46 (2.95)	
	n	35	8	24	
Nombre d'omissions totales	médiane (min—max)	4 (0 - 13)	1.5 (0 - 13)	4.5 (1 - 11)	0.1159*
	moy(std)	4.06 (3.45)	3.13 (4.42)	4.42 (3.2)	
	n	35	8	24	
Différence du nombre d'omissions entre les 5 premières et les 5 dernières	médiane (min—max)	9 (0 - 28)	4.5 (0 - 26)	12 (3 - 28)	0.7205
	moy(std)	11.8 (8.02)	8 (9.53)	12.75 (7.53)	
	n	35	8	24	
Capacités exécutives Go/no Go	médiane (min—max)	0 (-9 - 9)	0 (-9 - 3)	-0.5 (-6 - 4)	0.6600*
	moy(std)	-0.43 (3.42)	-1 (3.85)	-0.54 (2.84)	
	n	44	10	31	
Moyenne du nombre d'omissions	médiane (min—max)	1 (0 - 15)	1 (0 - 3)	1 (0 - 15)	0.4739*
	moy(std)	2.32 (3.3)	1.1 (0.99)	2.55 (3.67)	
	n	44	10	31	
Médiane des TR	médiane (min—max)	0 (0 - 10)	0 (0 - 10)	0 (0 - 3)	0.4570*
	moy(std)	0.59 (1.98)	1.8 (3.82)	0.26 (0.77)	
	n	44	10	31	
Mémoire de travail	médiane (min—max)	503.5 (363 - 1124)	510 (404 - 700.5)	501 (363 - 1124)	0.2918*
	moy(std)	531.03 (153.02)	524.4 (86.15)	515.37 (144.05)	
	n	37	9	25	
Flexibilité	médiane (min—max)	1 (0 - 8)	0 (0 - 6)	2 (0 - 8)	0.9289*
	moy(std)	2.32 (2.38)	2 (2.78)	2.56 (2.38)	
	n	40	9	28	
Moyenne du nombre d'erreurs	médiane (min—max)	3.5 (0 - 26)	4 (0 - 22)	3 (0 - 26)	0.9577*
	moy(std)	5.15 (6.07)	4.89 (6.7)	4.21 (4.94)	
	n	40	9	28	
Moyenne de l'index de prestation d'ensemble	médiane (min—max)	794.75 (463.5 - 2578)	897 (463.5 - 1135.5)	767.75 (473 - 1666)	0.5459
	moy(std)	944.98 (461.24)	850 (266.31)	882.43 (340.29)	
	n	40	9	28	
	médiane (min—max)	-3.18 (-30.401 - 15.554)	0 (-21.21 - 15.554)	-1.77 (-25.452 - 10.605)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
	moy(std)	-4.3 (11.5)	-1.1 (11.61)	-3.51 (9.9)	
Incompatibilité					
Moyenne des valeurs F	n	40	9	28	0.4900*
	médiane (min—max)	2.73 (0 - 45.028)	22.35 (0.081 - 43.66)	2.73 (0 - 45.028)	
	moy(std)	9.27 (12.45)	15.86 (15.84)	7.24 (10.84)	
Test de RL/RI					
Réponses correctes : Rappel Immédiat	n	40	11	26	0.3706*
	médiane (min—max)	16 (10 - 16)	16 (12 - 16)	16 (13 - 16)	
	moy(std)	15.43 (1.26)	15.27 (1.27)	15.65 (0.75)	
Réponses correctes : Rappel 1 libre	n	40	11	26	0.0534*
	médiane (min—max)	10 (2 - 13)	9 (2 - 12)	10 (3 - 13)	
	moy(std)	9.13 (2.55)	8.09 (2.74)	9.73 (2.39)	
Réponses correctes : Rappel 1 total	n	40	11	26	0.1821*
	médiane (min—max)	15 (7 - 16)	15 (7 - 16)	16 (7 - 16)	
	moy(std)	14.5 (2.26)	14.09 (2.59)	14.73 (2.25)	
Réponses correctes : Rappel 2 libre	n	40	11	26	0.1308*
	médiane (min—max)	11 (2 - 15)	10 (3 - 14)	12 (2 - 15)	
	moy(std)	10.48 (3.12)	9.55 (3.14)	11.15 (3.02)	
Réponses correctes : Rappel 2 total	n	40	11	26	0.4068*
	médiane (min—max)	16 (7 - 16)	16 (10 - 16)	16 (7 - 16)	
	moy(std)	14.95 (2.11)	14.64 (2.38)	15.19 (2.1)	
Réponses correctes : Rappel 3 libre	n	40	11	26	0.2754*
	médiane (min—max)	12 (1 - 15)	12 (4 - 15)	13 (1 - 15)	
	moy(std)	11.23 (3.42)	10.82 (3.22)	11.77 (3.42)	
Réponses correctes : Rappel 3 total	n	40	11	26	0.6749*
	médiane (min—max)	16 (7 - 16)	16 (10 - 16)	16 (7 - 16)	
	moy(std)	15.35 (1.85)	15.45 (1.81)	15.38 (1.98)	
Reconnaissance	n	41	11	26	0.4213*
	médiane (min—max)	16 (0 - 16)	16 (13 - 16)	16 (9 - 16)	
	moy(std)	15.22 (2.72)	15.55 (0.93)	15.62 (1.39)	
Réponses correctes : Rappel différé libre	n	40	11	26	0.4817*
	médiane (min—max)	12 (0 - 16)	12 (3 - 15)	13 (0 - 16)	
	moy(std)	11.33 (3.5)	10.91 (3.53)	11.77 (3.58)	
Réponses correctes : Rappel différé total	n	40	11	26	0.9794*
	médiane (min—max)	16 (1 - 16)	16 (12 - 16)	16 (1 - 16)	
	moy(std)	15 (2.86)	15.55 (1.21)	14.81 (3.45)	
Somme des rappels libre	n	40	11	26	0.0992*
	médiane (min—max)	33 (6 - 42)	30 (9 - 39)	34.5 (6 - 42)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Somme des rappels total	moy(std)	30.83 (8.6)	28.45 (8.51)	32.65 (8.36)	0.1764*
	n	40	11	26	
	médiane (min—max)	47 (23 - 48)	47 (27 - 48)	48 (23 - 48)	
Efficacité de l'indiçage pour les rappels différés	moy(std)	44.8 (5.84)	44.18 (6.13)	45.31 (6.08)	0.9568*
	n	38	11	24	
	médiane (min—max)	1 (-14 - 1)	1 (0.7 - 1)	1 (-14 - 1)	
Figure complexe de Rey	moy(std)	0.54 (2.43)	0.96 (0.09)	0.31 (3.05)	0.9864*
	n	43	11	28	
	médiane (min—max)	36 (2.2 - 36)	35 (34 - 36)	36 (32 - 36)	
Score copie	moy(std)	34.26 (5.2)	35.27 (0.79)	35.04 (1.35)	0.5139
	n	43	11	28	
	médiane (min—max)	22 (6 - 35)	20 (14.5 - 30)	25 (9.5 - 35)	
Score mémoire	moy(std)	21.62 (7.08)	21.32 (5.55)	22.86 (6.9)	0.6260*
	Manquant	10 (.)		5 (.)	
	I	30 (69.8)	7 (63.6)	21 (75)	
Type de copie	II	7 (16.3)	2 (18.2)	4 (14.3)	0.6260*
	IV	6 (14)	2 (18.2)	3 (10.7)	
Evaluations fonctionnelles	n	42	10	28	0.0927*
	médiane (min—max)	126 (50 - 126)	121.5 (75 - 126)	126 (50 - 126)	
	moy(std)	117.52 (18.35)	115.6 (16.49)	121.07 (15.09)	
Total MIF	n	45	10	31	0.0479*
	médiane (min—max)	5 (3 - 5)	4 (3 - 5)	5 (3 - 5)	
	moy(std)	4.49 (0.73)	4.2 (0.79)	4.68 (0.6)	
Visite à M18					
Evaluations neuropsychologiques					
Capacités attentionnelles					
Alerte phasique					
Moyenne des temps de réaction sans avertisseur	n	41	9	28	0.1902*
	médiane (min—max)	276 (196 - 1147)	282 (235 - 555)	262.75 (196 - 798)	
	moy(std)	345.52 (187.84)	324.22 (101.47)	311 (137.62)	
Moyenne des temps de réaction avec avertisseur	n	41	9	28	0.1192*
	médiane (min—max)	262 (192 - 1032.5)	273 (231 - 518.5)	249 (192 - 813)	
	moy(std)	335.76 (184.83)	317.67 (100.65)	300.02 (143.87)	
Moyenne des index d'alerte phasique	n	41	9	28	0.9859*
	médiane (min—max)	0.02 (-0.254 - 0.433)	0.02 (-0.08 - 0.106)	0.02 (-0.148 - 0.433)	
	moy(std)	0.03 (0.12)	0.02 (0.06)	0.04 (0.12)	
Attention divisée					

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Nombre d'omissions	n	41	9	29	0.1327*
	médiane (min—max)	1 (0 - 11)	0 (0 - 4)	2 (0 - 11)	
	moy(std)	2.51 (3.03)	1.11 (1.69)	2.66 (3.03)	
Attention soutenue					
Nombre d'omissions entre 0 et 5 minutes	n	32	8	22	0.9048*
	médiane (min—max)	3 (0 - 11)	3 (0 - 6)	3 (0 - 11)	
	moy(std)	3.5 (2.94)	2.88 (2.1)	3.59 (3.29)	
Nombre d'omissions entre 5 et 10 minutes	n	32	8	22	0.9436*
	médiane (min—max)	3 (0 - 10)	4.5 (0 - 10)	3 (0 - 9)	
	moy(std)	3.81 (3)	3.88 (3.44)	3.91 (3.02)	
Nombre d'omissions entre 10 et 15 minutes	n	32	8	22	0.2774*
	médiane (min—max)	3 (0 - 14)	2 (0 - 14)	3 (0 - 12)	
	moy(std)	4 (3.49)	3.5 (4.63)	4.27 (3.12)	
Nombre d'omissions totales	n	32	8	22	0.6719*
	médiane (min—max)	8.5 (0 - 29)	11 (0 - 22)	8 (2 - 29)	
	moy(std)	11.31 (7.74)	10.25 (8.31)	11.77 (7.92)	
Différence du nombre d'omissions entre les 5 premières et les 5 dernières	n	32	8	22	0.4348*
	médiane (min—max)	0 (-11 - 8)	0.5 (-11 - 3)	-1.5 (-7 - 8)	
	moy(std)	-0.5 (3.7)	-0.63 (4.37)	-0.68 (3.58)	
Capacités exécutives					
Go/no Go					
Moyenne du nombre de réactions erronées	n	38	9	27	0.0720*
	médiane (min—max)	1 (0 - 13)	0 (0 - 1)	1 (0 - 13)	
	moy(std)	1.45 (2.6)	0.33 (0.5)	1.74 (2.96)	
Moyenne du nombre d'omissions	n	38	9	27	0.1358*
	médiane (min—max)	0 (0 - 4)	0 (0 - 0)	0 (0 - 4)	
	moy(std)	0.34 (0.91)	0 (0)	0.48 (1.05)	
Médiane des TR	n	38	9	27	0.2010*
	médiane (min—max)	477 (367 - 994)	529 (437 - 708.5)	457 (367 - 994)	
	moy(std)	506.09 (125.05)	517.17 (83.71)	499.52 (136.21)	
Mémoire de travail					
Moyenne du nombre d'omissions	n	36	9	24	0.7524*
	médiane (min—max)	1 (0 - 9)	1 (0 - 6)	1 (0 - 9)	
	moy(std)	1.94 (2.47)	1.78 (2.33)	2.13 (2.68)	
Flexibilité					
Moyenne du nombre d'erreurs	n	33	8	23	0.5082*
	médiane (min—max)	3 (0 - 12)	3.5 (0 - 7)	2 (0 - 12)	
	moy(std)	3.36 (3.05)	3.38 (2.5)	3.13 (3.17)	

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value
Médiane des TR	n	33	8	23	0.6355*
	médiane (min—max)	700 (429 - 2144)	734.5 (468 - 1223)	700 (429 - 1995)	
	moy(std)	861.65 (410.77)	774.31 (308.37)	848.87 (365.6)	
Moyenne de l'index de prestation d'ensemble	n	33	8	23	0.5885
	médiane (min—max)	1.41 (-24.745 - 19.796)	4.6 (-12.726 - 19.796)	0.71 (-22.624 - 16.261)	
	moy(std)	-0.51 (10.86)	1.77 (10.59)	-0.55 (10.25)	
Incompatibilité					
Moyenne des valeurs F	n	35	8	25	0.9665*
	médiane (min—max)	2.48 (0.002 - 35.455)	2.51 (0.002 - 19.618)	2.48 (0.002 - 25.616)	
	moy(std)	6.11 (8.35)	7.7 (9.26)	4.63 (5.8)	
Test de RL/RI					
Réponses correctes : Rappel Immédiat	n	38	10	25	0.0924*
	médiane (min—max)	16 (11 - 16)	16 (12 - 16)	16 (15 - 16)	
	moy(std)	15.66 (1.05)	15.4 (1.26)	15.92 (0.28)	
Réponses correctes : Rappel 1 libre	n	38	10	25	0.5442
	médiane (min—max)	9 (1 - 14)	9 (5 - 13)	10 (3 - 14)	
	moy(std)	9.11 (2.76)	8.9 (2.42)	9.48 (2.57)	
Réponses correctes : Rappel 1 total	n	38	10	25	0.7323*
	médiane (min—max)	16 (9 - 16)	16 (12 - 16)	16 (9 - 16)	
	moy(std)	14.82 (1.83)	15.1 (1.45)	14.88 (1.81)	
Réponses correctes : Rappel 2 libre	n	38	10	25	0.2832*
	médiane (min—max)	11.5 (5 - 14)	11.5 (6 - 14)	12 (5 - 14)	
	moy(std)	10.92 (2.65)	10.3 (2.87)	11.52 (2.37)	
Réponses correctes : Rappel 2 total	n	38	10	25	0.8181*
	médiane (min—max)	16 (12 - 16)	16 (14 - 16)	16 (12 - 16)	
	moy(std)	15.47 (0.95)	15.5 (0.85)	15.56 (0.92)	
Réponses correctes : Rappel 3 libre	n	38	10	25	0.0236*
	médiane (min—max)	13 (4 - 16)	12 (7 - 13)	13 (4 - 16)	
	moy(std)	11.89 (2.87)	10.9 (2.23)	12.68 (2.76)	
Réponses correctes : Rappel 3 total	n	38	10	25	0.6525*
	médiane (min—max)	16 (13 - 16)	16 (15 - 16)	16 (13 - 16)	
	moy(std)	15.74 (0.69)	15.8 (0.42)	15.76 (0.72)	
Reconnaissance	n	40	10	26	0.6832*
	médiane (min—max)	16 (0 - 16)	16 (12 - 16)	16 (0 - 16)	
	moy(std)	14.93 (3.57)	15.3 (1.49)	15.23 (3.14)	
Réponses correctes : Rappel différé libre	n	38	10	25	0.1927*
	médiane (min—max)	13 (2 - 16)	11.5 (7 - 15)	14 (2 - 16)	
	moy(std)	12 (3.34)	11.6 (2.72)	12.68 (3.08)	
Réponses correctes : Rappel différé total	n	38	10	25	0.6680*

Variable	Modalités	Global	Avec déficit	Sans déficit	P-value	
Somme des rappels libre	médiane (min—max)	16 (9 - 16)	16 (14 - 16)	16 (9 - 16)	0.1933*	
	moy(std)	15.45 (1.27)	15.5 (0.85)	15.48 (1.45)		
	n	38	10	25		
Somme des rappels total	médiane (min—max)	33 (11 - 43)	33 (20 - 39)	34 (12 - 43)	0.6679*	
	moy(std)	31.92 (7.86)	30.1 (7.11)	33.68 (7.27)		
	n	38	10	25		
Efficacité de l'indication pour les rappels différés	médiane (min—max)	47 (34 - 48)	48 (41 - 48)	47 (34 - 48)	0.8415*	
	moy(std)	46.03 (3.23)	46.4 (2.55)	46.2 (3.16)		
	n	36	10	23		
Figure complexe de Rey	médiane (min—max)	1 (0.5 - 1)	1 (0.6 - 1)	1 (0.5 - 1)	0.1420*	
	moy(std)	0.93 (0.12)	0.93 (0.13)	0.94 (0.13)		
	n	35	9	23		
Score copie	médiane (min—max)	36 (30 - 36)	34 (32 - 36)	36 (31 - 36)	0.1721*	
	moy(std)	34.77 (1.63)	34.44 (1.42)	35.13 (1.46)		
	n	35	9	23		
Score mémoire	médiane (min—max)	25 (13 - 34)	20 (14 - 32)	29 (13 - 34)	0.1610*	
	moy(std)	23.93 (6.92)	21.67 (6.73)	25.78 (6.52)		
	n	35	9	23		
Type de copie	Manquant	16 (.)	1 (.)	10 (.)	0.1610*	
	I	23 (65.7)	4 (44.4)	17 (73.9)		
	II	6 (17.1)	3 (33.3)	3 (13)		
	III	1 (2.9)	1 (11.1)			
	IV	5 (14.3)	1 (11.1)	3 (13)		
Evaluations fonctionnelles	Total MIF	n	42	10	29	0.2131*
	médiane (min—max)		125 (68 - 126)	120.5 (68 - 126)	126 (69 - 126)	
	moy(std)		117.6 (15.07)	113.3 (19.8)	119.69 (13.12)	
Score GOS	n		42	10	29	0.0970*
	médiane (min—max)		5 (3 - 5)	4 (3 - 5)	5 (3 - 5)	
	moy(std)		4.48 (0.71)	4.2 (0.79)	4.62 (0.62)	

VIII RÉSUMÉ

Introduction : Le traumatisme crânien (TC) est une cause majeure de mortalité et de handicap dans la population adulte jeune et est à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et surtout cognitives. Durant les quinze dernières années, de nombreuses études ont révélé que le TC était une cause fréquente de déficit endocrinien. La prévalence globale de l'insuffisance antéhypophysaire est de 27,8%. Le déficit le plus fréquemment rencontré est le déficit somatotrope (13%).

Objectif : L'objectif principal est d'évaluer le niveau de qualité de vie par le questionnaire SF-36 à 18 mois d'un traumatisme crânien modéré ou sévère chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, longitudinale (protocole INSPIRE-TC). Après une visite d'inclusion, les patients ont bénéficié de visite de suivi au quatrième, douzième et dix-huitième mois post TC. A chacune de ses visites de suivi, les patients ont bénéficié d'explorations endocriniennes dont un test de stimulation au glucagon pour rechercher une insuffisance somatotrope sévère définie par un pic de GH plasmatique $< 3 \mu\text{g/L}$. Une évaluation de la qualité de vie (SF-36, QOLIBRI), des capacités cognitives (TEA, test RL/RI, figure complexe de Rey) et fonctionnelle (GOS, MIF) a été également réalisée.

Résultats : 65 patients ont été inclus. Il existe une différence significative ($p < 0,02$) entre les patients présentant et ceux ne présentant pas de déficit somatotrope à M12 dans la dimension 'évolution de la santé perçue' de la SF-36 à M18. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans les autres dimensions de la SF-36. Le score de GOS à 12 mois est plus faible chez les patients exposés à un déficit somatotrope sévère à 12 mois par rapport à ceux avec une fonction somatotrope normale à cette période (4,2 vs 4,68 ; $p < 0,05$). Il n'existe pas de différence significative dans les capacités cognitive au cours du suivi en fonction du statut somatotrope à M12.

Conclusion : Notre étude confirme l'incidence des déficits somatotropes après un TC modéré à sévère et l'impact possible de ces déficits sur la qualité de vie et sur les capacités fonctionnelles. Cette étude souligne l'importance d'un suivi systématique et au long cours de la fonction somatotrope après un TC modéré à sévère.

IX MOTS-CLEFS

Traumatisme crânien

Déficit somatotrope sévère

Etude longitudinale prospective

Qualité de vie

Troubles cognitifs

Capacité fonctionnelle

WAZ Damien : Suivi longitudinal d'une cohorte de patients traumatisés crâniens sévères et modérés : contribution du déficit en hormone de croissance aux troubles cognitifs et à la qualité de vie.

RÉSUMÉ

Introduction : Le traumatisme crânien (TC) est une cause majeure de mortalité et de handicap dans la population adulte jeune et est à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et surtout cognitives. Durant les quinze dernières années, de nombreuses études ont révélé que le TC était une cause fréquente de déficit endocrinien. La prévalence globale de l'insuffisance ante hypophysaire est de 27,8%. Le déficit le plus fréquemment rencontré est le déficit somatotrope (13%).

Objectif : L'objectif principal est d'évaluer le niveau de qualité de vie par le questionnaire SF-36 à 18 mois d'un traumatisme crânien modéré ou sévère chez des patients ayant ou non un déficit somatotrope sévère à 12 mois du TC.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, longitudinale (protocole INSPIRE-TC). Après une visite d'inclusion, les patients ont bénéficié de visite de suivi au quatrième, douzième et dix-huitième mois post TC. A chacune de ses visites de suivi, les patients ont bénéficié d'explorations endocriniennes dont un test de stimulation au glucagon pour rechercher une insuffisance somatotrope sévère définie par un pic de GH plasmatique $< 3 \mu\text{g/L}$. Une évaluation de la qualité de vie (SF-36, QOLIBRI), des capacités cognitives (TEA, test RL/RI, figure complexe de Rey) et fonctionnelle (GOS, MIF) a été également réalisée.

Résultats : 65 patients ont été inclus. Il existe une différence significative ($p < 0,02$) entre les patients présentant et ceux ne présentant pas de déficit somatotrope à M12 dans la dimension 'évolution de la santé perçue' de la SF-36 à M18. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans les autres dimensions de la SF-36. Le score de GOS à 12 mois est plus faible chez les patients exposés à un déficit somatotrope sévère à 12 mois par rapport à ceux avec une fonction somatotrope normale à cette période (4,2 vs 4,68 ; $p < 0,05$). Il n'existe pas de différence significative dans les capacités cognitive au cours du suivi en fonction du statut somatotrope à M12.

Conclusion : Notre étude confirme l'incidence des déficits somatotropes après un TC modéré à sévère et l'impact possible de ces déficits sur la qualité de vie et sur les capacités fonctionnelles. Cette étude souligne l'importance d'un suivi systématique et au long cours de la fonction somatotrope après un TC modéré à sévère.

MOTS-CLÉS Traumatisme crânien, déficit somatotrope sévère, étude longitudinale prospective, qualité de vie, troubles cognitifs, capacité fonctionnelle.

JURY

Président : Madame le Professeur Sophie Jacquin Courtois
Membres : Monsieur le Professeur Jacques Luauté
Monsieur le Professeur François Cotton
Monsieur le Professeur Gérald Raverot
Monsieur le Docteur Adrien Didelot

DATE DE SOUTENANCE 19 octobre 2016

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR 315 rue Duguesclin 69007 Lyon

E-MAIL muse_ik69@hotmail.com
