

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>

ANNÉE 2019 N° 385

*Le rôle essentiel du traitement conservateur dans la prise en charge
de l'apoplexie hypophysaire*

*A key role for conservative treatment in the management of
pituitary apoplexy*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **28 novembre 2019**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Claire MARX
née le 19/09/1991 à Metz

Sous la direction du Professeur RAVEROT Gérald

Table des matières

Remerciements	3
Liste de l'Université Claude Bernard Lyon1	8
Liste des enseignants 2018/2019 - Faculté de Médecine Lyon Est	9
Serment d'Hippocrate	15
Composition du jury	16
Liste des abréviations	17
Introduction.....	18
Résumé	19
Revue bibliographique	20
1. Définition de l'apoplexie hypophysaire.....	
A. Clinique	20
B. Radiologique	22
2. Physiopathologie de l'apoplexie hypophysaire	23
3. Prise en charge thérapeutique.....	
A. Corticothérapie en urgence.....	23
B. Prise en charge médicale ou chirurgicale ?	24
C. Pituitary Apoplexy Score	25
4. Evolution et pronostic.....	26
Article	27
Figure 1	48
Figure 2	49
Table 1.....	50
Table 2.....	51
Table 3.....	52
Table 4.....	53
Table 5.....	54
Discussion	55
Bibliographie.....	60
Conclusions.....	63

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Un grand merci pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de ce travail. Merci pour votre encadrement, votre pédagogie et votre écoute au cours de mes années d'internat. Veuillez trouver l'expression de ma profonde estime et admiration.

A Madame le Professeur Françoise BORSON-CHAZOT,

Mes plus sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci pour votre enseignement et votre bienveillance au cours de mes années d'internat. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Emmanuel JOUANNEAU,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour me faire l'honneur de participer à ce jury, en tant qu'expert dans la prise en charge chirurgicale des adénomes hypophysaires. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur Caroline TILIKETE,

Un grand merci pour votre implication dans ce travail et pour vos précieux conseils en matière de neuro-ophtalmologie. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Emmanuel DISSE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre encadrement, votre pédagogie au cours de mes années d'internat. Remerciements particuliers pour la confiance que vous placez en moi et l'opportunité que vous me donnez de profiter des enseignements du service d'Endocrinologie dans le cadre de mon futur clinicat. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Muriel RABILLOUD,

Merci pour votre implication et votre aide précieuse dans ce travail de thèse, concernant l'approche statistique. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont encadré et accompagné durant mes années d'internat :

A toute l'équipe d'endocrinologie des Portes du Sud, ma deuxième maison. Merci à Chantal et Chantal, Elisabeth, Aurélie, Pierre pour avoir fait de ce semestre une respiration. Merci pour votre encadrement, votre pédagogie et votre gentillesse. Merci également à toute l'équipe paramédicale et en particulier Nathalie, Fabienne et Marjorie.

A Claire Bournaud, je te remercie pour ton encadrement, ta pédagogie au cours de mon stage en médecine nucléaire. Merci pour ton implication et ta disponibilité dans le cadre de mon travail de mémoire de DES.

A Luciana, merci de ramener un peu de ton soleil de Sardaigne ici à Lyon ! Merci pour ta gentillesse, ton écoute et ton encadrement pendant mon semestre en médecine nucléaire. Ciao Bella !

Merci à Nadine, Isa', Brigitte, Véro', Rachel, Nadia de m'avoir accueillie dans votre cocon. Merci pour votre écoute, votre soutien précieux et votre gentillesse. La Clio d'occasion vous embrasse.

Remerciements à toute l'équipe d'endocrinologie de Lyon Sud pour leur encadrement : Cyrielle Caussy, Sophie Reffet, Julien Vouillarmet, Pr Martine Laville, Pr Chantal Simon, Pr Charles Thivolet.

A tous les médecins de l'équipe d'endocrinologie-diabétologie du GHE qui m'ont apporté leurs connaissances : Pr Philippe Moulin, Sybil Charrière, Myriam Moret, Sylvie Villar Fimbel, Aude Brac-de-la-Perrière, Juliette Abeillon, Laure Groisne.

A l'équipe d'infirmières et aides-soignantes du service d'endocrinologie-diabétologie du GHE sans qui ce stage n'aurait pas la même saveur !

Merci à l'équipe de nutrition et à l'équipe de cardiologie de Lyon Sud de m'avoir permis d'aborder d'autres champs de la médecine.

Une mention spéciale pour l'équipe de recherche du CLB qui m'a accompagnée au cours de cette année de M2. Merci à Colette et à Kristina de m'avoir accueillie et impliquée dans cette aventure NRP2 à grand coup de western blots et autres tests Elisa !

A tous les internes et assistants d'endocrinologie avec qui j'ai fait (ou je m'appête à faire) un bout de chemin : Amélie, Chloé, Christelle, Elisa, Julie, Lorie, Lucia, Lucie, Lucille, Mathilde, Marie, Perrine, Zoé... Et bien évidemment à tous les internes d'endocrino' lyonnais !

A ma famille

A mes parents, mon refuge. Merci pour votre indéfectible soutien sans lequel je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour ces week ends cocooning, ces merveilleux voyages, cet inconditionnel approvisionnement tupperware et toutes ces gaufres aux sucres ! Merci d'être toujours là.

A Alexandre, mon petit Bro' devenu grand. Les mots me manquent ici. Je pourrais te faire une tirade sur le miel aux abricots, mais je ne suis pas douée pour les longs discours. Jag älskar dig min bror.

A toute ma famille mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins cousines, merci d'être là.

A mes amis

A Louis (S), merci pour toutes ces folles années médecines passées ensemble. Dire qu'on a failli passer l'un à côté de l'autre... Inséparables depuis nos débuts en tant que carabins où j'ai appris à te connaître toi et ta folie mais aussi ta gentillesse et ta sensibilité. Je crois que tu vas devoir me supporter encore un petit moment !

A Louis (G), évidemment impossible de ne pas mentionner cette passion pour « la game » qui nous réunit régulièrement pour d'interminables soirées à affronter monstres et autres grands anciens ! Merci pour ta gentillesse, ta vision « psy » et ton humour.

A Solène, ma jumelle de parcours, mon binôme de galère. Merci à toi et à Mathieu pour tous ces moments partagés que ça soit sur les hauteurs d'un massif enneigé en combi intégrale, autour d'un spritz au bord du lac de Côme, dans ton fief grenoblois à goûter des ravioles, ou « à la maison » autour d'un délicieux repas.

A Nadia, que je rencontre lors d'un mystérieux stage sur les hauteurs de Lyon Sud en NCI, où se concoctent des recettes étranges de nutrition parentérale qui nous laissent dubitatives... Heureuse d'avoir partagé ces moments avec toi teintés de rire, de râleries, de coup de stress parfois ! Que ça continue !

A Clara, merci pour ces instants de fou rires, mais aussi de raleries et pour ces questionnements sans réponse (Celui qui dit oui, celui qui dit non). Merci également d'avoir partagé avec nous ces moments importants de vie. Petit clin d'œil à Louise ma (presque) jumelle.

A Laurent pour toujours membre du trio infernal des p'tits nancéiens expatriés. Merci pour tous ses moments passés que ça soit sur les hauteurs de Brabois, au bord du lac de La Madine, en visite à Paris ou « au pays » (en Lorraine)! Tu es toujours le bienvenu pour de petits week ends en pèlerinage à Lyon.

A Coco, à Gaelle, qui m'accompagnent depuis le Lycée et nos mitiques parties de tarot! Merci d'être toujours présentes malgré la distance.

A Julie, mon amie d'enfance. Difficile de résumer en quelques lignes une amitié qui remonte au temps des playmobils, des Sims et du tennis sur bitume...! Je te dirais simplement merci pour cette amitié indéfectible et précieuse.

A toute l'équipe femme du MVT, mention spéciale pour Aurélie, Camille, Lilly, Marion, Sophie, Sylvie et Sylvie et notre coach mascotte : Sam! Je ne dirais que ceci : vive les championnes du Rhône!

Je dédie cette thèse à Ma Grand-mère, mémé Fernande alias Grand-mère Feuillage, que j'aurais aimé avoir auprès de moi aujourd'hui.

Liste de l'Université Claude Bernard Lyon1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination Des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE

Secteur Santé :

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie :

Directeur de l'UFR Sciences et Technologies	M. Fabien DE MARCHI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yanick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPé)	Pr Alain MOUGNIOTTE

Liste des enseignants 2018/2019 - Faculté de Médecine Lyon Est

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
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
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
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

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
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
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
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
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie

FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI Marie
LETRILLIART Laurent
ZERBIB Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD Annick
FARGE Thierry
LAMBLIN Gery
LAINÉ Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOILLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAIN	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

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
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
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
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique

MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmacologie Epidémiologie
ROLLAND	Benjamin	Clinique Pharmacovigilance
SIMONET	Thomas	Psychiatrie d'adultes
		Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE Christophe
DE FREMINVILLE Humbert
ZORZI Frédéric

Maître de Conférences

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

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.

Composition du jury

Président du jury

Monsieur le Professeur RAVEROT Gérald

Membres du jury

Madame le Professeur BORSON-CHAZOT Françoise

Monsieur le Professeur JOUANNEAU Emmanuel

Madame le Professeur TILIKETE Caroline

Monsieur le Professeur DISSE Emmanuel

Liste des abréviations

VFD : visual field defect

VAD : visual acuity decrease

CNP : cranial nerve palsy

NFPA : non functioning pituitary adenoma

PAS : Pituitary Apoplexy Score

GCS : Glasgow coma scale

Introduction

L'apoplexie hypophysaire constitue une urgence neuroendocrinienne rare, causée par un infarctus ou une hémorragie survenant au sein d'un adénome hypophysaire. Elle complique 2 à 12% des adénomes hypophysaires, qui correspondent à des tumeurs, le plus souvent bénignes, développées aux dépens de l'antéhypophyse et représentant 15% des tumeurs cérébrales. La prévalence de l'apoplexie hypophysaire est estimée à 6.2 cas pour 100 000 habitants (1). L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans, avec une prédominance masculine. L'apoplexie hypophysaire constitue souvent un mode d'entrée dans la maladie hypophysaire puisque, dans près de 3 cas sur 4 l'adénome hypophysaire n'était pas antérieurement connu (2).

Le pronostic de l'apoplexie hypophysaire est avant tout visuel avec des atteintes ophtalmologiques parfois sévères, pouvant aller jusqu'à la cécité ; et endocrinien, avec une attention particulière portée, à la phase aiguë, à l'insuffisance corticotrope qui peut mettre en jeu le pronostic vital. L'apoplexie hypophysaire peut également se compliquer d'hémorragie sous arachnoïdienne, d'ischémie cérébrale à la phase aiguë.

La prise en charge en urgence est codifiée et repose sur une supplémentation par hydrocortisone et des mesures réanimatoires, si nécessaires. Tandis que le traitement spécifique de l'apoplexie hypophysaire reste sujet à débat entre prise en charge conservatrice et chirurgie. L'enjeu réside donc dans l'identification rapide des symptômes évocateurs et l'analyse de leur sévérité afin d'orienter au mieux la prise en charge thérapeutique. Dans cette optique le Pituitary Apoplexy Score, qui permet d'évaluer de façon standardisée l'atteinte neurologique, pourrait constituer un outil précieux d'aide à la décision thérapeutique.

Résumé

Objectif : L'apoplexie hypophysaire constitue une urgence neuroendocrinienne rare, qui pose le problème de sa prise en charge controversée. L'objectif de cette étude était de comparer l'évolution des patients pris en charge pour apoplexie hypophysaire soit par traitement conservateur soit par chirurgie.

Méthodes : Etude rétrospective de cohorte incluant les patients diagnostiqués entre 2007 et 2018, pris en charge dans un centre hospitalo-universitaire français. Le Pituitary Apoplexy Score a été appliqué rétrospectivement à la cohorte dans une perspective d'aide à la décision thérapeutique.

Résultats : Quarante-six patients ont été traités pour une apoplexie hypophysaire soit par traitement conservateur (n=27) soit par chirurgie (n=19). Au diagnostic les atteintes du champ visuel étaient plus fréquentes chez les patients du groupe chirurgie, tout comme les altérations de l'acuité visuelle. A un an il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de récupération complète ou partielle du champ visuel (100% versus 91.7%), de l'acuité visuelle (100% versus 87.5%) ou des paralysies des nerfs crâniens (83.3% versus 100%) selon la prise en charge thérapeutique initiale. Le pronostic endocrinien était médiocre quel que soit le traitement. Le Pituitary Apoplexy Score (n=42) était de 3.4 en moyenne dans le groupe chirurgie précoce contre 1.4 dans le groupe traitement conservateur/chirurgie tardive. Parmi les patients avec un score inférieur à 4, 31.3% ont été opérés en première intention et ne présentaient pas de meilleure évolution comparée aux patients pris en charge par traitement conservateur. 80% des patients avec un score supérieur à 4 ont bénéficié d'une chirurgie.

Conclusions : Le Pituitary Apoplexy Score semble être un outil pertinent pour définir la prise en charge thérapeutique initiale. Les patients avec des atteintes neuro-ophtalmologiques non sévères et non progressives peuvent être traités médicalement sans impact pronostic. La chirurgie devrait être réservée uniquement aux patients avec un score supérieur ou égal à 4.

Revue bibliographique

1. Définition de l'apoplexie hypophysaire

A. Clinique

La présentation clinique de l'apoplexie hypophysaire est le plus souvent stéréotypée associant des céphalées et des symptômes neuro ophtalmologiques.

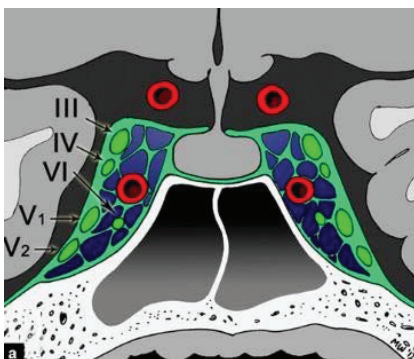
Céphalées

Les céphalées sont fréquentes (80%) et précèdent souvent les symptômes visuels. Elles sont liées à la traction durale et à l'extravasation de sang et de matériel nécrotique dans l'espace sous-arachnoïdien, à l'origine d'une irritation méningée. (2) L'irritation méningée associée à l'hyperpression cérébrale peuvent être à l'origine de symptômes associés : vomissements, syndrome méningé, troubles de conscience.

Troubles neuro ophtalmologiques

L'augmentation brutale de la masse tumorale peut être à l'origine d'une compression des structures avoisinantes, à savoir le chiasma optique et/ou les nerfs oculomoteurs, responsable de symptômes neuro ophtalmologiques. Une ou plusieurs paralysies oculo-motrices sont ainsi retrouvées chez près de 70% des patients avec des atteintes de la IIIème, IVème et VIème paires crâniennes. La paralysie complète du III se manifeste par un ptosis, une diplopie verticale ou oblique, un strabisme divergent, l'impossibilité de déplacer l'œil en dedans, en haut et en bas et une mydriase paralytique associée à une paralysie de l'accommodation. Concernant la paralysie du IV, le patient présente un tableau de diplopie verticale et oblique, accentuée dans la vision en bas et en dedans, avec position compensatrice de la tête, inclinée du côté sain, menton abaissé. La paralysie du VI, quant à elle, se traduit par un déficit d'abduction du droit latéral ipsilatéral, une diplopie binoculaire horizontale, une attitude compensatrice des patients, qui tournent la tête du côté déficitaire et orientent les yeux à l'opposé. Des paralysies de la Vème paire crânienne peuvent également être observées.

Coupe anatomique du sinus caverneux selon F. Charbonneau et al. (3)



La compression du chiasma optique se traduit par des altérations du champ visuel (75%), qui se manifestent typiquement sous la forme d'hémianopsie bitemporale (absence de perception des deux hémichamps temporaux) (4). Les formes incomplètes ou débutantes se caractérisent par une quadranopsie bitemporale supérieure.

Sémiologie des voies optiques et mécanisme d'une hémianopsie bitemporale



Les baisses d'acuité visuelle sont variables pouvant aller jusqu'à la cécité.

Tableau d'insuffisance anté hypophysaire - Syndrome d'hypersécrétion

Une ou plusieurs insuffisances antéhypophysaires peuvent compléter la présentation initiale avec une prédominance de l'insuffisance corticotrope (50 à 80%) suivie par l'insuffisance gonadotrope (75%) et thyrotrope (40%) (2). Les anomalies endocriniennes peuvent précéder l'épisode aigu ou survenir brutalement au moment de l'apoplexie du fait d'une destruction de l'antéhypophyse ou d'une compression par effet de masse tumorale.

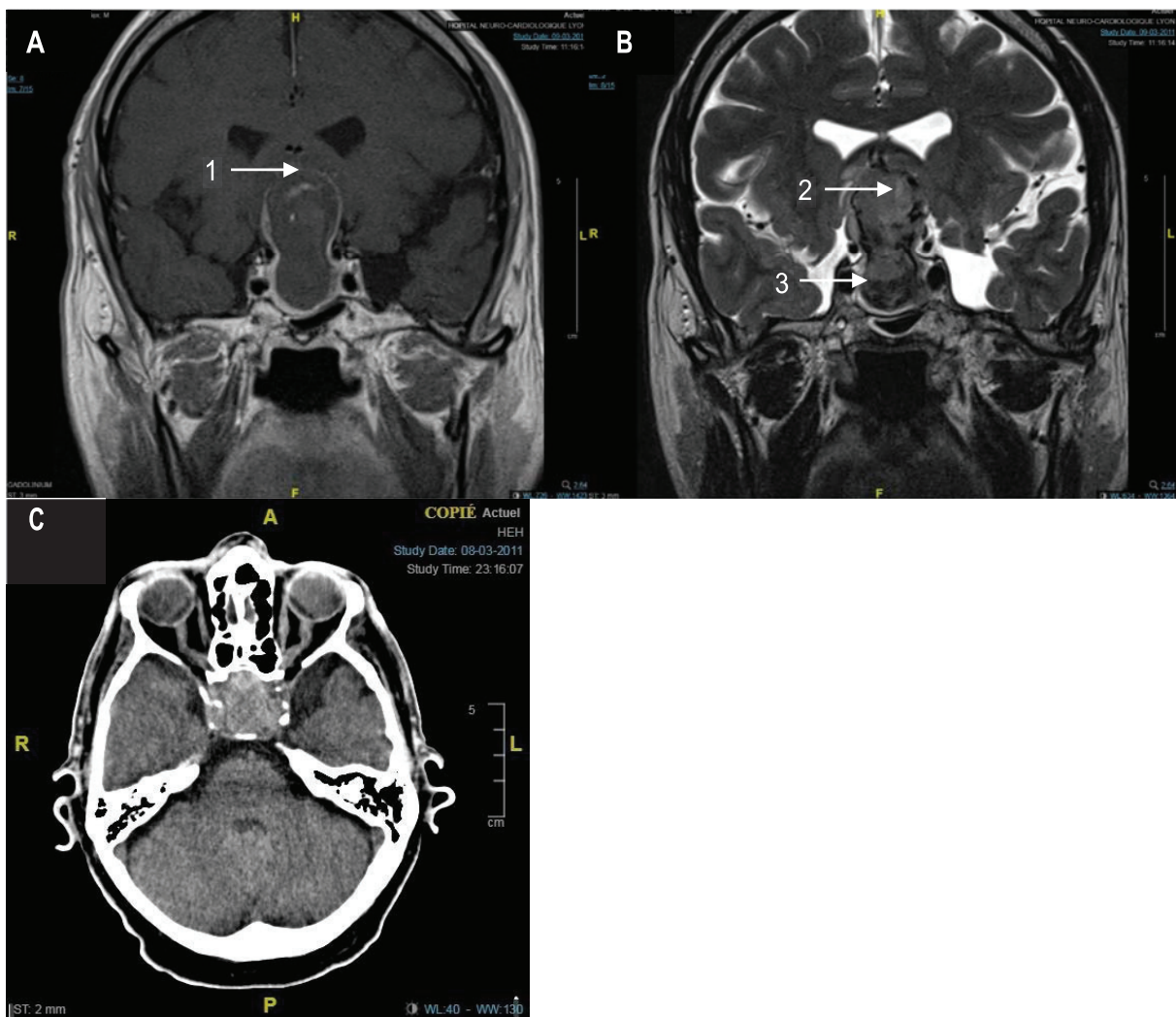
L'apoplexie hypophysaire peut compliquer un adénome fonctionnel, avec des signes cliniques parfois passés inaperçus, témoins d'une acromégalie, d'une maladie de Cushing, ou d'un prolactinome.

Le diagnostic est parfois rendu difficile par la méconnaissance d'un adénome pré existant, par une symptomatologie pouvant faire évoquer des diagnostics différentiels (méningite, hémorragie méningée) et également par des tableaux cliniques trompeurs dans les apoplexies d'évolution subaigüe.

B. Radiologique

Le diagnostic repose sur la combinaison d'un tableau clinique évocateur associé à la mise en évidence d'un adénome hypophysaire en imagerie. Le TDM, de par sa disponibilité, est l'examen de choix en urgence. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels, à type d'hémorragie méningée, et confirme une masse intrasellaire dans 80% des cas. L'imagerie de première intention pour le diagnostic d'apoplexie hypophysaire reste l'IRM, qui permet non seulement le diagnostic positif mais surtout le bilan d'extension locorégional de la tumeur et la détection d'éventuelles complications. L'adénome hypophysaire en apoplexie présente typiquement un aspect hétérogène avec coexistence de zones hémorragiques et nécrotiques (5). En TDM, la composante hémorragique hyperdense est détectable à la phase aiguë, tandis que les zones nécrotiques apparaissent hypodenses (6) (7). Après les premières 48 heures, l'IRM est plus performante pour détecter les zones hémorragiques apparaissant en hypersignal T1 et hyposignal T2 (5); à contrario les zones en hyposignal T1 et hypersignal T2 correspondent aux zones nécrotiques (8).

Aspect typique d'apoplexie hypophysaire à J1 du début des symptômes

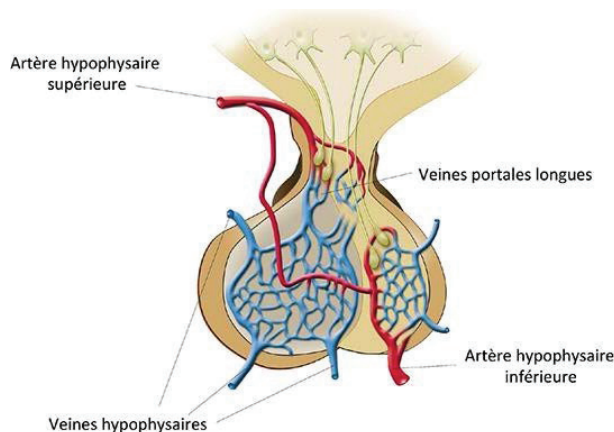


- A. Séquence IRM pondérée T1 mettant en évidence une masse hypophysaire à extension suprasellaire responsable d'un refoulement du chiasma optique (1).
- B. Séquence IRM pondérée T2 mettant en évidence un adénome d'aspect hétérogène avec co-existence de zones nécrotiques hyperintenses (2) et hémorragiques hypo intenses (3)
- C. Coupe TDM montrant un aspect hémorragique hyperdense de l'adénome à la phase précoce de l'apoplexie hypophysaire

2. Physiopathologie de l'apoplexie hypophysaire

L'adénome hypophysaire est vascularisé directement via le système artériel, contrairement à l'hypophyse saine dont la vascularisation est supportée par un réseau capillaire, le système porte hypophysaire (2). La physiopathologie de l'apoplexie hypophysaire reste malgré tout méconnue, deux principales hypothèses sont avancées : une nécrose tumorale en lien avec une vascularisation fragile anarchique et insuffisante ou une compression des vaisseaux hypophysaire au niveau du diaphragme sella (9).

Schéma représentant la vascularisation de l'hypophyse selon Chanson et al. Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (N°78 septembre-octobre 2015)



Des facteurs prédisposants/précipitants sont identifiés dans 10 à 40% des cas, parmi lesquelles certains traitements (agonistes GnRH, anticoagulants), des chirurgies ou procédures lourdes (chirurgie cardiaque, orthopédique, bypass cardiopulmonaire, angiographie), certains tests dynamiques hypophysaires, des traumatismes crâniens et le type d'adénome (prolactinome) (2).

3. Prise en charge thérapeutique

A. Corticothérapie en urgence

L'insuffisance corticotrope secondaire, survenant chez près de 2 patients sur 3, est responsable d'une morbi-mortalité importante (6) (4) (7). Une supplémentation par HYDROCORTISONE à fortes doses par voie systémique doit donc être mise en place dès le diagnostic d'apoplexie hypophysaire (10) à la dose

de 50 mg toutes les 6h ou un bolus de 100 à 200mg suivi de 50 à 100mg toutes les 6h ou de 2 à 4mg/h en administration continue. La place des glucocorticoïdes de synthèse à dose anti inflammatoire dans la prise en charge aiguë de l'apoplexie hypophysaire reste débattue (11) (12), leur utilisation est actuellement motivée, dans certaines formes avec atteinte neuro ophtalmologique sévère, pour leur effet anti œdémateux (13).

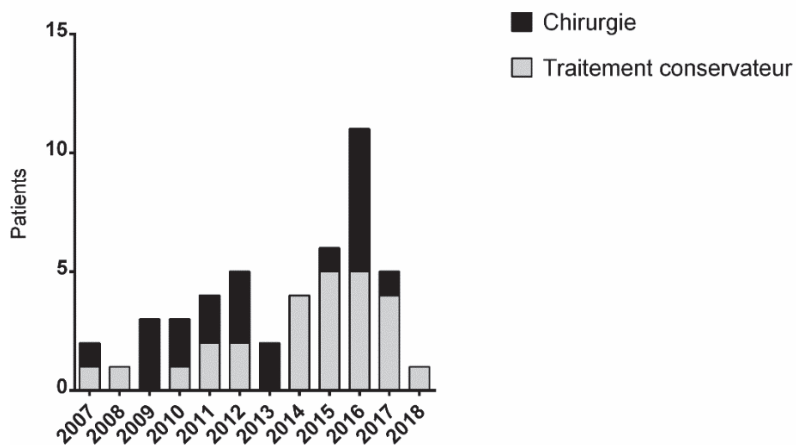
B. Prise en charge médicale ou chirurgicale ?

La prise en charge de l'apoplexie hypophysaire reste controversée reposant actuellement uniquement sur des données d'études rétrospectives et de consensus d'experts. L'option chirurgicale, permettant une décompression rapide des structures opto chiasmatiques, a été longtemps considérée comme le traitement de référence (4) (14). Cependant, l'histoire naturelle de l'apoplexie hypophysaire pouvant amener à une rémission spontanée de l'adénome, les récentes recommandations accordent une place croissante au traitement conservateur. Ainsi la chirurgie est actuellement réservée aux patients présentant une réduction sévère de l'acuité visuelle, une atteinte sévère et persistante ou progressive du champ visuel ou des troubles de conscience (10). Ce changement de paradigme s'appuie sur les résultats de six études rétrospectives démontrant une évolution ophtalmologique comparable chez les patients sous surveillance active et chez les patients opérés (7) (15) (16) (11) (6) (17). Cependant ces résultats sont à pondérer par la nature rétrospective de ces études induisant des biais de sélection avec en particulier des tableaux cliniques plus sévères chez les patients opérés.

Le traitement conservateur consiste en une surveillance rapprochée avec réévaluation quotidienne des symptômes neurologiques, l'option chirurgicale doit être reconsidérée en cas de non amélioration ou d'aggravation visuelle (13).

Si l'option chirurgicale est prise, la voie trans-sphénoïdale est à privilégier du fait d'une plus faible morbi-mortalité (13). Des complications à type de fistule de liquide céphalo rachidien, de méningite, de diabète insipide, d'insuffisance antéhypophysaire peuvent être observées. Par ailleurs l'impact pronostic du délai de prise en charge chirurgicale reste sujet à débat, certains auteurs avançant l'hypothèse d'une meilleure évolution visuelle en cas de chirurgie précoce (dans les 7 jours suivant le début des symptômes) (4) (18), hypothèse contredite par d'autres études qui retrouvent des évolutions ophtalmologiques similaires à la fois chez les patients opérés précocement et ceux opérés plus tardivement (11) (19) (20) (21). Il est recommandé dans tous les cas de privilégier l'intervention d'un chirurgien spécialiste de la chirurgie hypophysaire, la prise en charge par un neurochirurgien de garde étant réservée aux situations d'urgence ou de non disponibilité d'un chirurgien expert (13).

Evolution de la prise en charge de l'apoplexie hypophysaire au
Groupement Hospitalier Est (Hospices civils de Lyon) entre 2007 et 2018



La prise en charge de l'apoplexie hypophysaire a évolué au cours des dix dernières années, en particulier au Groupement Hospitalier Est (Hospices civils de Lyon) où l'on observe une proportion croissante de patients traités médicalement.

C. Pituitary Apoplexy Score

Pour harmoniser le suivi rapproché des patients sous traitement conservateur, les récentes recommandations ont établi un score d'évaluation clinique des atteintes neurologiques, le Pituitary Apoplexy Score (PAS). Ce score comprend une évaluation du champ visuel, de l'acuité visuelle, de l'atteinte oculomotrice et de l'état de conscience (10). Depuis, le PAS a été évalué dans deux études rétrospectives (11) (22) comme outil d'aide à la décision thérapeutique, un score supérieur ou égal à 4 semblant orienter vers une prise en charge chirurgicale rapide.

Pituitary Apoplexy Score (PAS) d'après S. Rajasekaran et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy (13)

Variables	Points
Etat de conscience	
Score de Glasgow 15	0
Score de Glasgow 8-14	2
Score de Glasgow < 8	4
Acuité visuelle	
Normale 10/10 (ou pas de modification par rapport à l'acuité visuelle pré apoplexie)	0
Réduite unilatérale	1
Réduite bilatérale	2
Champ visuel	
Normal	0
Déficit unilatéral	1
Déficit bilatéral	2
Paralysie oculomotrice	
Absente	0
Présente unilatérale	1
Présente bilatérale	2

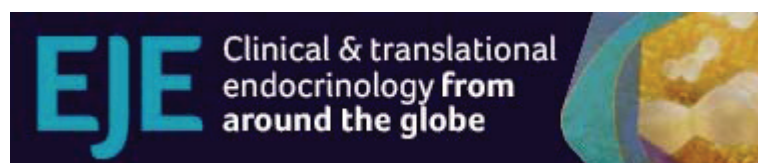
4. Evolution et pronostic

L'évolution immédiate de l'apoplexie hypophysaire est imprévisible avec possibilité de rémission spontanée de l'adénome sans séquelle ou de survenue de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital (hémorragie méningée, infarctus cérébral ischémique...). Il est donc impératif de mettre en place une surveillance rapprochée à la phase aiguë, comprenant une réévaluation neuro ophtalmologique régulière et une détection précoce d'éventuelles complications post opératoires chez les patients opérés.

Le pronostic endocrinien est médiocre avec un taux moyen de 80% de patients présentant au minimum un déficit antéhypophysaire à 1 an, indépendamment de la prise en charge initiale (11) (16) (7) (23). Certaines études décrivent en parallèle des taux de récupération de 50% de la fonction hypophysaire après chirurgie (23) (4) (24).

L'évolution neuro-ophtalmologique est le plus souvent favorable quel que soit le traitement, même si la comparaison entre traitement médical et chirurgical est rendue difficile par le design des études actuelles (rétrospectives) et les biais de sélection qui en découlent. En moyenne on retrouve 67,2 vs 90% de résolution des atteintes oculomotrices, 44,2 vs 90% de récupération complète du champ visuel, 53 vs 65% de normalisation de l'acuité visuelle chez les patients traités par chirurgie en comparaison au traitement conservateur (11) (17) (16) (6) (7).

Le risque de récurrence ou de persistance tumorale après un épisode d'apoplexie hypophysaire justifie un suivi prolongé. Les résultats des études restent contradictoires s'agissant de l'impact de la prise en charge sur le taux de rémission tumorale et la survenue de récurrence (6) (17) (7) (16). Des données de suivi à long terme ont mis en évidence un taux de récurrence de 11,1% en moyenne 6,6 ans après chirurgie pour apoplexie hypophysaire d'adénomes non fonctionnels (25). Peu d'études font mention de l'évolution des adénomes hypophysaires sécrétants, qui peut être marquée par la persistance ou la récurrence d'une sécrétion tumorale, dans 31 à 90% des cas (11) (7) ou la rémission complète de l'hypersécrétion, chez 100% des acromégales dans une revue de Fraser et al. (26)



A key role for conservative treatment in the management of pituitary apoplexy

Journal:	<i>European Journal of Endocrinology</i>
Manuscript ID	EJE-19-0943
mstype:	Clinical Study
Date Submitted by the Author:	18-Nov-2019
Complete List of Authors:	Marx, Claire; Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, endocrinology; University Lyon 1 Faculty of Medicine Lyon-Est, university Rabilloud, Muriel; Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique; Université Lyon 1 Faculté de Médecine Lyon-Est, university Borson-Chazot, Françoise; Université Claude Bernard Lyon1, Faculté RTH Laennec; Hospices Civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie Tilikete, Caroline; Université Lyon 1 Faculté de Médecine Lyon-Est, university; Groupement Hospitalier Est, neuro-ophtalmology; CRNL INSERM U1028 CNRS UMR5292, ImpAct team Jouanneau, Emmanuel; Groupement Hospitalier Est, neurosurgery; Université Lyon 1 Faculté de Médecine Lyon-Est, university; INSERM U1052, Cancer Research Center of Lyon CNRS, UMR5286 Raverot, Gerald; Hospices civils de Lyon, Fédération d'endocrinologie; Université Claude Bernard Lyon 1 - Domaine de Rockefeller, Faculté de Médecine; INSERM U1052, Cancer Research Center of Lyon CNRS, UMR5286
Keywords:	Anterior Pituitary, Neuroendocrine tumours, Neuroendocrinology

SCHOLARONE™
Manuscripts

A key role for conservative treatment in the management of pituitary apoplexy

Claire MARX ^{1,2}, Muriel RABILLOUD ^{2,3}, Françoise BORSON CHAZOT ^{1,2}, Caroline TILIKETE ^{2,4,5},
Emmanuel JOUANNEAU ^{2,6,7}, Gérald RAVEROT ^{1,2,7}

1 Hospices Civils de Lyon, Endocrinology Department, Reference Center for Rare Pituitary Diseases
HYPO, 59 Pinel Boulevard, 69677 Bron, France.

2 Lyon I University, Lyon, F-69373, France.

3 I.f.c.s Hospices Civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne, 75003 Lyon, France

4 "Groupement Hospitalier Est" Hospices civils de Lyon, Neuro-ophthalmology and neuro-cognitive
unit, Bron, F-69677 France

5. CRNL INSERM U1028 CNRS UMR5292, ImpAct Team, Bron, F-69676, France

6 "Groupement Hospitalier Est" Hospices Civils de Lyon, Neurosurgery Department, 69677 Bron,
France.

7 INSERM U1052, CNRS, UMR5286; Cancer Research Center of Lyon 69372, Lyon, France.

Short title: Management and outcomes of pituitary apoplexy

Keywords: pituitary adenoma, pituitary apoplexy, conservative treatment, surgery, Pituitary
Apoplexy Score, hypopituitarism, neuro-ophthalmological impairments

Words: 4925

Abstract

Objective: The management of pituitary apoplexy, a rare emergency neuroendocrine condition, is controversial. The aim of the present study was to compare the outcome of patients with pituitary apoplexy managed either by a conservative or surgical approach.

Methods: A retrospective cohort study including patients diagnosed between 2007 and 2018 in a tertiary French university hospital. Pituitary apoplexy score was retrospectively applied in a perspective of therapeutic decision support.

Results: Forty-six patients were treated for a pituitary apoplexy either with conservative management (n=27) or surgery (n=19). At initial evaluation, visual field defects and visual acuity impairments were more frequent in patients from the surgery group. At one year there were no statistical differences in the rates of complete/near-complete resolution of visual field defects (100% versus 91.7%), visual acuity impairment (100% versus 87.5%) and cranial nerve palsies (83.3% versus 100%), between conservative and surgical treatment groups. Endocrine function prognosis was poor regardless of the treatment. Pituitary apoplexy score (n=42) was at 3.4 on average in the early surgery group and 1.4 in the conservative treatment/delayed surgery group. Among patients with a score <4, 31.3% were operated at first line and did not present better outcomes than patients managed conservatively. 80% of patients with a score ≥ 4 underwent surgery.

Conclusions: Pituitary apoplexy score may be a reliable parameter for defining therapeutic strategy. Patients with non-severe and non-progressive neuro-ophthalmological deficits can be managed conservatively without negative impact on outcomes, thus surgery should be reserved for only those patients with a Pituitary apoplexy score ≥ 4 .

53 Introduction

54 Pituitary apoplexy is a clinical syndrome consecutive to an acute hemorrhage and/or infarction of a
55 pituitary adenoma. Its prevalence is about 6.2 cases per 100 000 population (1) and affects 2 to 12%
56 of all types of pituitary adenomas (1). The diagnosis of pituitary apoplexy often occurs while the
57 underlying pituitary disease is unknown (3 out of 4 cases). It is a potentially fatal condition that
58 manifests with the sudden onset of severe headaches associated, in a variable proportion of cases,
59 with neuro-ophthalmological impairment, partial or complete pituitary failure or altered
60 consciousness. Neuro-ophthalmological impairments result from the sudden hemorrhage-related
61 increase in tumor mass which leads to compression of surrounding structures. Thus, compression of
62 the optic chiasm results in binocular visual field defects (VFD), compression of the optic nerve leads
63 to visual acuity decrease (VAD), and intracavernous expansion causes cranial nerve palsies (CNP).
64 Early complications, such as subarachnoid hemorrhage and cerebral ischemia, can occur during the
65 acute phase of pituitary apoplexy. The prognosis for pituitary apoplexy is difficult to predict. Some
66 patients recover spontaneously, without any consequences while others suffer from neuro-
67 ophthalmological or endocrine sequelae. Predisposing factors have been identified in 10% to 40% of
68 cases, including: angiographic procedures, orthopedic and cardiac surgery, cardiopulmonary bypass,
69 dynamic hormonal testing, head trauma, use of GnRH agonists, anticoagulants and the presence of
70 lactotroph adenomas (1).

71 Urgent treatment is obligatory corticosteroid replacement to prevent acute secondary adrenal
72 insufficiency. Apart from corticosteroid administration, the management of pituitary apoplexy itself
73 remains a matter of debate. Surgical management which enables rapid decompression of local
74 structures, namely the optic pathways, has long time been the gold standard treatment for pituitary
75 apoplexy (2) (3). However, some patients suffering from pituitary apoplexy recover normal visual and
76 endocrine function after conservative steroid-based management. Based on the United Kingdom
77 (UK) national guidelines on the management of pituitary apoplexy, only patients with severe
78 neurological signs such as severely reduced visual acuity or severe, persistent or deteriorating visual

field defects, or deteriorating level of consciousness should be considered for surgical management (4). Other patients should be managed conservatively. To standardize the monitoring of patients treated with a conservative approach, the UK Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group provided a scoring system, the Pituitary Apoplexy Score (PAS), based on neurologic disturbances, combining the level of consciousness (Glasgow Coma Scale) and neuro-ophthalmological impairments, defined for this study as either impaired visual acuity, or impaired visual field or intracavernous cranial nerve palsies. Some authors have suggested, from retrospective studies, that a PAS greater than four may be an argument for early surgery (5) (6). Indeed recent studies advocate the timing of surgery as a determinant prognostic factor, especially with regard to neuro-ophthalmological outcomes (7) (8) (9). As guidelines are not based on randomized controlled trials but on conclusions drawn from several case series and on expert opinion, several controversies remain in the key areas of pituitary apoplexy management including whether conservative management or surgery should be the first-line strategy and the regarding the optimal timing of surgery.

The aim of the present study was to perform a clinical practice analysis of pituitary apoplexy management by comparing conservative and surgical approaches, focusing on visual and endocrine outcomes. We also retrospectively applied the Pituitary Apoplexy Scoring tool to determine its applicability in the management of pituitary apoplexy in the acute setting.

Materials and methods

Study cohort

We conducted a retrospective study in patients who were treated for a pituitary apoplexy between 2007 and 2018 at the “Groupement hospitalier Est” hospital, in Lyon. Patient information was recorded in a local database (PITUICARE-Lyon, registered with the French data protection agency CNIL, 16-021, and clinicaltrials.org, NCT02854228).

We included patients with a diagnosis of pituitary apoplexy, defined by a history of abrupt onset of severe headache and/or visual disturbances, and brain imaging showing hemorrhage/infarction of a pituitary adenoma (2). We excluded patients with missing information in their records, with a short period of follow up (less than 3months), or with a presentation of subclinical pituitary apoplexy, defined by minimal atypical clinical manifestations often resulting from an incidental diagnosis on imaging.

Details of clinical presentation, especially neuro-ophthalmological and neurological signs, predisposing factors, and endocrine dysfunction, were collected at diagnosis. Pituitary Apoplexy Score (PAS) was calculated in the subset of patients for whom all relevant parameters were available from the time of presentation (Table 1). Clinical syndromes of hormonally active pituitary adenoma were recorded to differentiate between non-functioning pituitary adenomas (NFPA) and secreting tumors.

Radiologic evaluation was performed by MRI at diagnosis and during the follow up. Maximal tumor diameter and local tumor invasion, using KNOSP criteria (10), were registered.

Patient groups

The choice of initial management was made after a thorough initial evaluation by a multidisciplinary team. In our study, patients were retrospectively assigned into two groups, considering this initial management: surgery or conservative management.

Among patients in the “surgery” group, in keeping with previously published series, we arbitrarily used a cut-off of 7 days after the onset of symptoms to define the early surgery group.

Follow up

Data on neuro-ophthalmological symptoms, biological endocrine deficiencies and tumor imaging were collected at 3months, 1 year and at last follow up.

Neuro-Ophthalmological outcomes

We analyzed the following neuro-ophthalmological signs: cranial nerve palsies, visual-field defect, and visual acuity impairment during follow up. These signs were classified as being complete resolution, improvement, stable disease or aggravation.

Endocrine evaluation

Corticotrophic deficiency was defined by an 8 a.m. cortisol level below 140 nmol/l, or a cortisol peak below 375 nmol/L after dynamic test (insulin tolerance test or corticotropin stimulation test) according to French recommendations (11). Thyrotrophic deficiency was defined as a free T4 lower than the normal lowest value of the testing laboratory, with a low or non-elevated TSH level. In males, gonadotrophic deficiency was defined as a total testosterone level lower than the normal inferior value of the laboratory, with low or non-elevated FSH and LH concentrations. In menopausal women, gonadotrophic deficiency was defined as non-elevated FSH and LH concentrations. In premenopausal women gonadotrophic deficiency was confirmed by low plasma estradiol concentrations and non-elevated LH and FSH concentrations in the context of amenorrhea. Somatotrophic deficiency was suggested if insulin-like growth factor was below the normal value for age. Diabetes insipidus was defined by a clinical polyuria-polydipsia syndrome.

Long term tumor outcomes

Tumor outcomes recorded included both evaluation of the evolution of tumor morphology (by MRI) and evolution of hormonal secretion. MRI was performed during the follow up to evaluate residual tumor and recurrence of pituitary adenoma. Tumor recurrence was defined as either the appearance of a pathological lesion that was not previously detected or the growth of residual tumor. In hormonally active tumors, we defined persistence or recurrence of hypersecretion where increased prolactin levels were found in the case of prolactinomas, where at least two of the three

screening tests were positive for Cushing’s disease (24-hour urinary free cortisol excretion, late night salivary cortisol levels and the 1 mg overnight dexamethasone suppression test) (12), if elevated serum IGF-1 levels were detected, and with lack of suppression of GH following documented hyperglycemia in the case of somatotroph adenomas (13). Information concerning subsequent treatment was also collected, i.e. surgery, radiotherapy or medical management.

Statistical analysis

All data are presented as mean values $\pm$ standard deviation or median values with ranges. Data were analyzed using R software. Categorical data were examined using the chi-squared test or the Fisher exact test, as appropriate. Continuous data were examined using the Student t-test where distribution was normal, or the Mann–Whitney U-test or the Kruskal Wallis test. A two-tailed P value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Baseline characteristics

A total of 46 patients were identified: 29 men, 17 women, with a mean age of 47.3 years at diagnosis (Table 2.). The diagnosis of pituitary adenoma was already known in 8 of 46 patients (17.4%) before the acute episode of apoplexy. Potential predisposing factors were identified in 26.1% of patients (12/46): medical treatment (GnRH analogs (n=2), anticoagulant therapy (n=1), cabergoline (n=2)), recent major surgery (n=3, Bentall surgery, total hip replacement, breast reduction), participation in a rugby match without head trauma (n=1), and pregnancy (n=3). Among apoplexies that occurred during pregnancy, 2 presented with preeclampsia. Headache constituted one of the most common presenting symptoms (n=38, 82.6%). Ophthalmological signs were present in 80.4% of patients (n=37), with a predominance of cranial

nerve palsies (n=25, 55.6%) followed by visual field impairments (n=21, 47.7%) and visual acuity decrease (n=12, 28%) (Table 2).

Patient groups

Conservative treatment

Twenty seven patients (58.7%) were managed with an initial conservative treatment, with a mean delay of 4.2 days from the first symptoms (range [0 - 16 days]). Eighteen patients presented ophthalmological signs at diagnosis (69.2%). Cranial nerve palsy, the major symptom, was isolated in 46.2% of patients (n=6) (Table 2).

Surgery

The 19 patients, from the surgery group, were operated 5.4 days (range [0-17 days]) after initial symptoms and 2 ± 2.5 days after hospital admission.

Early surgery (within 7 days of symptom onset) was performed in 13 patients (68.4%). Eleven (84.6%) of these had VFD, while 7 (58.3%) had VAD. Blindness in one eye blind was present in 6 (46.2%) patients either due to complete ophthalmoplegia of the third nerve or by severe visual field impairment. Neurologic signs, particularly meningism, were present at presentation in 6 patients (46.2%), with altered consciousness in 2 of these.

In terms of the delay from onset of symptoms, six patients (31.6%) underwent delayed elective surgery [8 – 17 days], including five patients operated one day after hospital admission. Three (50%) presented visual field defects including one severe impairment responsible for blindness in one eye.

We noticed one severe monocular visual acuity decrease due to an optic nerve compression.

Meningism completed the presentation in 4 patients (66.7%).

Pathology

Pathology reports were available from a total of 22 surgeries, including 18 surgeries as first-line treatment, 2 surgeries after the failure of conservative treatment and 2 late surgeries for progressive residual tumor. Gonadotroph tumors were the most frequent (n=10, 45%) followed by corticotroph tumors (n=4, 20%), 3 lactotroph and 2 mixed somatolactotroph tumors. Three excised tissues could not be evaluated because of tissue necrosis.

Conservative treatment vs surgery

At clinical presentation, patients from the “surgery group” showed more severe visual disturbances, especially VFD (73.7% vs 25%, p value 0.003) and VAD (50% vs 12.5%, p value 0.0077) compared to patients from the “conservative group”, but the incidence of cranial nerve palsies were similar (63.2% vs 50%, NS). In parallel, tumors managed conservatively were smaller than those operated in first line (mean maximal tumor diameter 22.1mm vs 32.7mm, p value 0.0004) (Table 2.).

Pituitary Apoplexy Score (PAS)

PAS was calculated retrospectively for a total of 42 patients (Table 3.). Those patients with an initial PAS $\geq$ 4 (n=10, (23.8%)), were more likely to be managed surgically (OR=8.8, p value 0.01) compared to patients with an initial PAS <4 (n=32, (76.2%)) (Table 3.). Of the two patients who secondarily underwent operations after the failure of initial conservative management, one had an initial PAS of four (calculated retrospectively). There was no difference in endocrine and visual outcomes between patients relative to the initial PAS. We also compared PAS in patients treated with early surgery (n=12) to patients managed conservatively, or with delayed surgery (n=30) (Table 4), and found higher initial scores in the early surgery group compared to the conservative treatment/delayed surgery group (mean 3.4, range [1-6] versus mean 1.4, range [0-4], p value 0.00057). From the group of patients treated with early surgery, 58.3% (n=7) had a PAS $\geq$ 4, while only 10% (n=3) of the conservative management/delayed surgery group had a PAS $\geq$ 4 (Fig 1.). Focusing on the different components of the score, we found significant differences regarding scores for visual acuity (p value

0.0025), and for visual field (p value 0.004), between early surgery and delayed surgery/conservative treatment. Conversely, the score for cranial nerve palsies was not different between early surgery and delayed surgery / conservative treatment groups (p value 0.85) (Table 4).

Follow up

Mean follow up of the cohort was 3.4 years (range [67 days-10.2 years]).

Complications

Among the surgery group, 9 patients (47.4%) presented with post-operative complications after early surgery, cerebrospinal fluid fistulae (treated either by lumbar puncture, or by surgical repair) (3), diabetes insipidus (5), and new post-operative hypopituitarism (3).

Two patients from the conservative group secondarily underwent operations due to an unfavorable clinical course with rapid progressive visual deterioration, at 2 and 14 days respectively. Internal carotid artery injury occurred during surgery in one of these two patients. The patient was treated by stenting without any sequelae.

Neuro-ophthalmological outcome

Overall 91.3% of patients (21/23) had complete or near complete resolution of cranial nerve palsies without any difference observed regarding type of treatment (p value 0.48) (Table 5). Patients who achieved partial resolution of cranial nerve palsies (n=5) presented with diplopia sequelae, which justified strabismus surgery in one patient and prisms for another patient. Despite a more severe initial presentation in the surgery group, VFD partially or completely improved in 94.4% of patients (17/18) regardless of first-line treatment (p value 1), and 90.9% of patients (10/11) with an initial visual acuity decrease showed almost total or total recovery in both management groups (p value 1). Improvement or resolution of neuro-ophthalmological impairment commonly occurred within 3 months following PA (Fig. 2.). Further improvement, notably of visual field, between 3 months and

one year in the conservative treatment group, was partly influenced by patients secondarily undergoing surgery (Fig. 2.). Time to surgery did not influence the evolution of neuro-ophthalmological impairments (Table 5.).

Concerning the two patients who secondarily underwent surgery after the failure of conservative management, both had favorable visual evolution at one year, one patient still had a cranial palsy of the sixth nerve, and one patient had no sequelae. At diagnosis one patient presented isolated cranial nerve palsies, the other patient showed more severe impairments with cranial nerve palsies associated with visual field defect and visual acuity decrease.

At one year, unfavorable visual outcomes were observed in 3 patients in the conservative group: one patient presenting multiple cranial nerve palsies and visual acuity decrease secondary to recurrence of pituitary apoplexy, one patient still showing severe visual sequelae and one patient with a worsening of visual acuity.

Endocrine evolution

Data on endocrine function were available for 39 of the 46 patients at one year. The mean number of deficits was higher in the surgery group at 1 year when compared to the group who had conservative treatment (2.47 vs 1.45 p value 0.029) (Table 5.). Patients with at least one hormone deficiency represented 60.9 % (14/22) in the conservative treatment group (compared to 75% (15/20, NA=2) at diagnosis) and 94.2% (16/17) of patients in the surgery group (compared to 73.3% (11/15, NA=2) at diagnosis). The thyrotroph axis was the most frequently affected (n=24, 61.5%), followed by gonadotroph (n=20, 60.6%) and corticotroph axes (n=17, 43.6%) (Table 5). The time to surgery was not found to have an influence on the evolution of endocrine function.

Considering thyrotropic, gonadotropic and corticotropic deficits together, the recovery rate for endocrine function was 43.75% in the conservative treatment group (with 14 out of 32 anterior pituitary insufficiencies recovering), and 25% in the surgery group (5/20).

At one year, desmopressin was necessary for the long-term management of diabetes insipidus in 7.7% (3/39) of patients, all of these being in the surgical group.

Long term tumor outcomes

At one year, MRI results were available for 45 patients.

The presence of residual tumor justified further treatments in a total of 12 patients (26.1%): 8

(29.6%) in the conservative treatment group, 4 (21%) in the surgery group. Four patients were

treated for a non-functioning tumor residue: 2 patients from the conservative treatment group

required surgery at 6 months and 2 patients from the surgery group had adjuvant radiotherapy.

Among the 15 hormonally active tumors, hypersecretion persisted in 8 patients: 7 of the 9

prolactinomas treated with dopaminergic agonists associated with a late surgery for one of them,

and one mixed GH-prolactin adenoma was also treated with dopaminergic agonists. The rate of

persistence of residual tumor was not influenced by initial management (Table 5.).

A total of 4 patients (8.7%) experienced tumor recurrence during the follow-up period: 2 hormonally

active tumors and two NFPA. Of the secreting tumors, the prolactinoma was treated with a

dopaminergic agonist and the corticotroph tumor warranted several lines of treatment (surgery,

radiotherapy, and anti-cortisolic drugs). In the cases of NFPA recurrence, these were treated with

surgery and radiotherapy or radiotherapy alone.

Overall, patients in the conservative treatment group required further treatment for residual tumor

or recurrence at a similar rate as those in the surgery group (37% versus 31.6%, p value 0.7) (Table 5).

One patient experienced a second episode of pituitary apoplexy one year after the first episode and

both of these events were treated with a conservative approach.

Discussion

In this large retrospective study we confirm the place of a conservative approach in the management

of selected pituitary apoplexy presenting with non-severe and non-progressive neuro-

ophthalmological deficits. The long-term follow up of our study allowed us to compare the evolution of neuro-ophthalmic impairments in patients treated with a conservative approach to those operated as first line, and confirm similar improvements in visual acuity, cranial nerve palsies and visual field. In addition, we found that the endocrine prognosis remained poor after pituitary apoplexy regardless of the therapeutic approach. Surgery should be reserved for patients with severely reduced visual acuity, or severe and persistent or deteriorating visual field defects or a deteriorating level of consciousness. In our study, surgery showed similar visual results whether performed early or delayed after the onset of symptoms (early within 7 days, or delayed after 7 days). Clinical severity at the time of presentation based on a Pituitary Apoplexy Score ≥ 4 appeared to influence the management of our patients making surgical intervention more likely. Traditionally, most patients with pituitary apoplexy have been treated surgically to improve symptoms by relieving compression of local structures (7) (14) (15). According to recent data, actual guidelines recommend to reserve surgical treatment only for patients with severe neuro-ophthalmological signs and prefer conservative management in patients presenting mild neuro-visual symptoms (16), although there are still no clear criteria to define a significant neuro-ophthalmologic deficit (4). Indeed, other studies have reported no difference in visual outcomes between surgery and conservative treatment in patients with mild visual disturbances. Sibal et al. thus report a similar visual recovery rate in terms of visual acuity, cranial nerve palsies and visual field defect in the surgery group compared to the conservative management group (93%, 93% and 94% vs 100%, 100% and 100% respectively) (17). These results were supported by studies by Singh et al. (18), Leyer et al. (19), Bujawansa et al (5) and by the recent meta-analysis of Goshtasbi et al. (20). Notably in the present study we confirm that initial conservative management is appropriate in selected patients with less severe and non-progressive neuro-ophthalmological deficits with a favorable evolution of neuro-ophthalmic impairments comparable to patients operated as first line treatment. Furthermore, our results highlighted that cranial nerve palsies alone were not an indication for surgery, since their evolution was similar regardless of the way in which they were treated; and in

addition no difference was found retrospectively in the rate of cranial nerve palsies at diagnosis between patients further operated and patients managed conservatively.

In parallel we noticed post-operative complications in 9 patients, often evolving favorably (n=5, 45.5%). At one year, final post-operative complications consisted of 3 cases of post-operative hypopituitarism, -meaning that 75% of patients without any initial endocrine deficit developed at least one anterior pituitary deficiency after surgery compared to 28.6% of patients who presented new hypopituitarism during the follow up in the conservative group-; and 3 cases of permanent diabetes insipidus, all of these appeared after surgery. The experience of the surgeon (5 different surgeons involved in pituitary apoplexy management) seemed to have most impact on the quality of resection, with less residual tumor at one year and lesser need for further treatment in those patients managed by a pituitary neurosurgeon. The relatively high rate of complications in our cohort may be more related to difficult surgical conditions than to the level of surgeon experience. Indeed, hypopituitarism and diabetes insipidus have been reported to be less frequent after surgery for non-apoplectic pituitary adenomas: about 3.8% and 0.3% respectively (21). This is very much in line with current guidelines (4) which recommend that the surgery be performed by an experienced pituitary surgeon, rather than by the on-call neurosurgical team, unless the clinical situation warrants immediate intervention.

The challenge is to identify patients with severe or deteriorating neuro-ophthalmological signs who should be rapidly oriented to surgery and to carefully look after patients who are managed conservatively as their condition is likely to worsen. PAS was introduced in the UK Pituitary Apoplexy Guidelines for monitoring conservatively managed patients and especially to quantify neurological impairments. The PAS has already been tested in 2 retrospective studies, which suggested that the higher the PAS, the more patients were rapidly oriented to surgery (6) (5). This trend was confirmed in our study, with a mean PAS of 3.4 in the early surgery group compared to a mean PAS of 1.4 in the conservative management and delayed surgery group. In our cohort, two patients with a PAS ≥ 4 were managed conservatively: one achieved complete remission with panhypopituitarism as

sequelae, the other subsequently underwent surgery after the failure of the initial conservative management. Ten patients (31.25%) with an initial PAS < 4, underwent surgery as first line treatment (5 early surgeries), ophthalmological evolution was similar to patients with an initial PAS < 4 conservatively managed (p value 0.16) however 2 post-operative complications were observed (one permanent and one transient diabetes insipidus). PAS is a dynamic tool, which should be monitored during the acute phase, as illustrated by a patient who underwent surgery as second line treatment in view of a rapid worsening of visual impairments which translated into an increase in PAS. Looking deeper into the components of the PAS, visual acuity appeared to strongly impact the score as visual acuity decrease is mostly the consequence of severe visual field defects due to chiasmal compression (which is also forms part of the score), or to a lesser extent, of optic nerve compression. Visual acuity decrease by itself should be considered as an indicator of severity of neuro-ophthalmological impairments.

In terms of surgical management of pituitary apoplexy, the question of the prognostic impact of surgery timing is still a matter for debate (5) (22). A short interval (within 7 days) from ictus to surgery has been evoked by some author as the most important visual prognostic factor (2) (23). However, our results suggest that timing of surgery has no influence on visual outcomes, with similar rates of total or partial neuro-ophthalmological improvement seen between the early and delayed surgery groups. Bujawansa et al. (5) also reported a rate of improvement of VFD and cranial nerve palsies similar in an emergency surgery group and in a delayed surgery group (80% and 92% respectively vs 60% and 100% respectively, p=NS). This was consistent with the studies published by Vargas et al. (24), Almeida et al. (25) and Kim et al. (26).

Despite attempts in some studies to demonstrate a correlation between treatment strategy and endocrine recovery, conflicting results have made it difficult for a consensus to be reached. Whereas Ayuk et al. (27) and Bujawansa et al. (5) described a similar rate of hormone replacement therapy regardless of the initial management, Sibal et al. (17) conversely reported superior recovery of endocrine function in surgical patients. Similar to the study of Seo et al. (28), our study underlines a

poorer endocrine prognosis in the surgery group, especially in terms of corticotropic axis (64.7% patients deficient) and gonadotropic axis (80% patients deficient), possibly partly influenced by the severity of initial presentation. More generally pituitary apoplexy is responsible for a significant rate of definitive anterior pituitary deficiencies, with 76.9% of patients presenting with at least one hormone deficiency at one year, consistent with the studies of Leyer et al. (19), Bujawansa et al. (5) and Sibal et al. (17). Taken together, these results suggest that decisions on management should not be influenced by the presence, absence or severity of endocrine deficiencies at the time of presentation. The major point here is to be aware of the poor endocrine prognosis in patients with pituitary apoplexy regardless of the management approach, and to perform long term follow up. The final controversy concerns the risk of tumor recurrence. Indeed, it has been shown that there is a significant risk of pituitary tumor recurrence in patients after pituitary apoplexy, necessitating long term follow-up. In our study 4 patients (8.7%), including 2 operated at first-line, experienced tumor regrowth after the acute episode of pituitary apoplexy, with a mean follow up of 3.4 years. In previous studies tumor recurrence after an episode of pituitary apoplexy was low and not formally correlated with a particular therapeutic approach, with the incidence of tumor regrowth being similar regardless of the type of treatment in the study by Ayuk et al. (27), higher in the conservative management group in a study by Sibal et al. (17) and higher in the surgery group in a study by Gruber et al. (29). Due to the size of our cohort we cannot reach a conclusion on the risk of recurrence, however, our results underline that surgery for pituitary apoplexy does not systematically provide long term tumor remission, especially in the case of invasive tumors where the surgical goal is decompression of surrounding neuro-vascular structures. Recurrence or persistence of a residual tumor did not apply only to NFPA (n=6, 19.35%) but also to hormonally active tumors (n=10, 66.7%). However, data on remission rates of functioning pituitary adenomas that undergo apoplexy remain scarce (30) (5) (17). As a consequence, long term follow-up of these apoplectic tumors is essential, especially for hormonally active tumors, in view of the risk of tumor recurrence/persistence.

Conclusion

In conclusion, our results based on a retrospective study including a large cohort of patients from a referral center, confirm the essential place of conservative treatment in the acute management of pituitary apoplexy in selected patients with non-severe and non-progressive neuro-ophthalmological deficits, showing no negative impact on visual and endocrine prognosis. As the timing of surgery seems to have no influence on visual outcomes, surgery should be considered in those patients with a severe clinical presentation, with emphasis on this being carried out by an experienced pituitary surgeon rather than an on-call neurosurgeon, unless the clinical situation warrants immediate intervention. The clinical severity, based on a PAS $\geq$ 4, appeared to influence the management, orienting it towards surgical management. Moreover, after acute management of pituitary apoplexy, all patients then require long-term follow-up in view of the risk of tumor residue/recurrence, especially in those patients with functional tumors.

Declaration of interest, Funding and acknowledgements

We declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

439 References

- 440 1. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev.* déc
441 2015;36(6):622-45.
- 442 2. Rande HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH. Classical pituitary apoplexy:
443 clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 1999;51(2):181-8.
- 444 3. Yang T, Bayad F, Schaberg MR, Sigounas D, Nyquist G, Bonci G, et al. Endoscopic Endonasal
445 Transsphenoidal Treatment of Pituitary Apoplexy: Outcomes in a Series of 20 Patients. *Cureus.*
446 20 oct 2015;7(10):e357.
- 447 4. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines
448 for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2011;74(1):9-20.
- 449 5. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, et al. Presentation,
450 management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from
451 the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 mars 2014;80(3):419-24.
- 452 6. Reddy NL, Rajasekaran S, Han TS, Theodoraki A, Drake W, Vanderpump M, et al. An objective
453 scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov
454 2011;75(5):723.
- 455 7. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective
456 analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* oct 1993;33(4):602-8; discussion 608-609.
- 457 8. Woo H-J, Hwang J-H, Hwang S-K, Park Y-M. Clinical outcome of cranial neuropathy in patients
458 with pituitary apoplexy. *J Korean Neurosurg Soc.* sept 2010;48(3):213-8.
- 459 9. Zhang X, Fei Z, Zhang W, Cao W-D, Liu W-P, Zhang J-N, et al. Emergency transsphenoidal surgery
460 for hemorrhagic pituitary adenomas. *Surg Oncol.* août 2007;16(2):115-20.
- 461 10. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus
462 space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings.
463 *Neurosurgery.* oct 1993;33(4):610-7; discussion 617-618.
- 464 11. Raverot V, Richet C, Morel Y, Raverot G, Borson-Chazot F. Establishment of revised diagnostic
465 cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® Cortisol II
466 assay. *Ann Endocrinol.* oct 2016;77(5):620-2.
- 467 12. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome.
468 *Endocrinol Metab.* juin 2018;33(2):139-46.
- 469 13. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine
470 society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):3933-51.
- 471 14. Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features,
472 management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* janv
473 2007;109(1):63-70.
- 474 15. Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after
475 surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab.* août
476 1990;71(2):323-8.

- 477 16. Vanderpump M, Higgins C, Wass JAH. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy a
478 rare but potentially fatal medical emergency. *Emerg Med J*. 1 juill 2011;28(7):550-1.
- 479 17. Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, et al. Pituitary apoplexy: a review of
480 clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004;7(3):157-63.
- 481 18. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and
482 outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. juin 2015;122(6):1450-7.
- 483 19. Leyer C, Castinetti F, Morange I, Gueydan M, Oliver C, Conte-Devolx B, et al. A conservative
484 management is preferable in milder forms of pituitary tumor apoplexy. *J Endocrinol Invest*. août
485 2011;34(7):502-9.
- 486 20. Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, Mahboubi H, Raefsky S, Kuan EC, et al. Visual and Endocrine
487 Recovery Following Conservative and Surgical Treatment of Pituitary Apoplexy: A Meta-Analysis.
488 *World Neurosurg*. 27 août 2019;132:33-40.
- 489 21. Agam M, Wedemeyer MA, Carmichael JD, Weiss MH, Zada G. 152 Complications Associated with
490 Transsphenoidal Pituitary Surgery: Experience of 1171 Consecutive Cases Treated at a Single
491 Tertiary Care Pituitary Center. *Neurosurgery*. 1 sept 2017;64(CN_suppl_1):237-237.
- 492 22. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and
493 outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. juin 2015;122(6):1450-7.
- 494 23. Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoglu I. Pituitary apoplexy: an overview of 186
495 cases published during the last century. *Acta Neurochir (Wien)*. mai 2010;152(5):749-61.
- 496 24. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al. Pituitary apoplexy in
497 nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract Off J Am Coll*
498 *Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. déc 2014;20(12):1274-80.
- 499 25. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, Warsi N, Fernández-Gajardo R, Panwar J, et al. Pituitary
500 Apoplexy: Results of Surgical and Conservative Management Clinical Series and Review of the
501 Literature. *World Neurosurg*. 11 juill 2019;
- 502 26. Kim Y-H, Cho YH, Hong SH, Kim JH, Kim M-S, Khang SK, et al. Postoperative Neurologic Outcome
503 in Patients with Pituitary Apoplexy After Transsphenoidal Surgery. *World Neurosurg*. mars
504 2018;111:e18-23.
- 505 27. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJL. Acute management of pituitary apoplexy--surgery
506 or conservative management? *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2004;61(6):747-52.
- 507 28. Seo Y, Kim YH, Dho Y-S, Kim JH, Kim JW, Park C-K, et al. The Outcomes of Pituitary Apoplexy with
508 Conservative Treatment: Experiences at a Single Institution. *World Neurosurg*. juill
509 2018;115:e703-10.
- 510 29. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett TA, Mansell P. Pituitary apoplexy:
511 retrospective review of 30 patients--is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg*.
512 déc 2006;20(6):379-85.
- 513 30. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, Guardiola PD, Byrne JV, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-
514 functioning pituitary adenomas: long term follow up is important because of significant numbers
515 of tumour recurrences. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 2011;75(4):501-4.

516 Tables

517 Table 1. Pituitary Apoplexy Score (PAS) according to S. Rajasekaran et al: UK guidelines for the
 518 management of pituitary apoplexy (4)

519 ¹ and not explained by any other ophthalmological explanation

520

521 Table 2. Baseline characteristics

522 ¹ 2 patients not included with previous sequelar visual field defect

523

524 Table 3. Initial characteristics, management and evolution of patients depending on the initial PAS

525

526 Table 4. Comparison of pituitary apoplexy score and its components between “early surgery” and
 527 “delayed surgery / conservative treatment” groups

528

529 Table 5. Comparison of visual and endocrine evolution at one year between the two groups:

530 « conservative treatment » and « surgery »

531 ¹ Comparison between “surgery - all cohort” and “conservative treatment”

532 ND: no data

533

534 Figures

535 Figure 1. Pituitary Apoplexy Score at the time of diagnosis

536 ND: no data

537 *p<0.05 using Fisher exact test

538

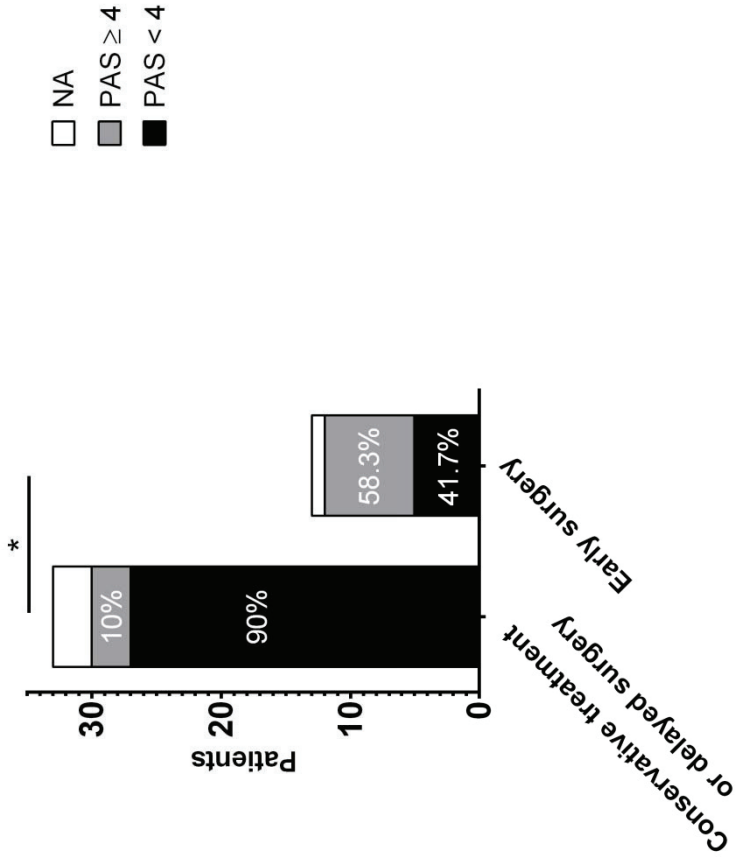
539 Figure 2. Evolution of neuro-ophthalmological impairments in the conservative treatment and
 540 surgery groups

541 A. Evolution of cranial nerve palsies

542 B. Evolution of visual field defects

543 C. Evolution of visual acuity decrease

Figure 1. Pituitary Apoplexy Score at the time of diagnosis

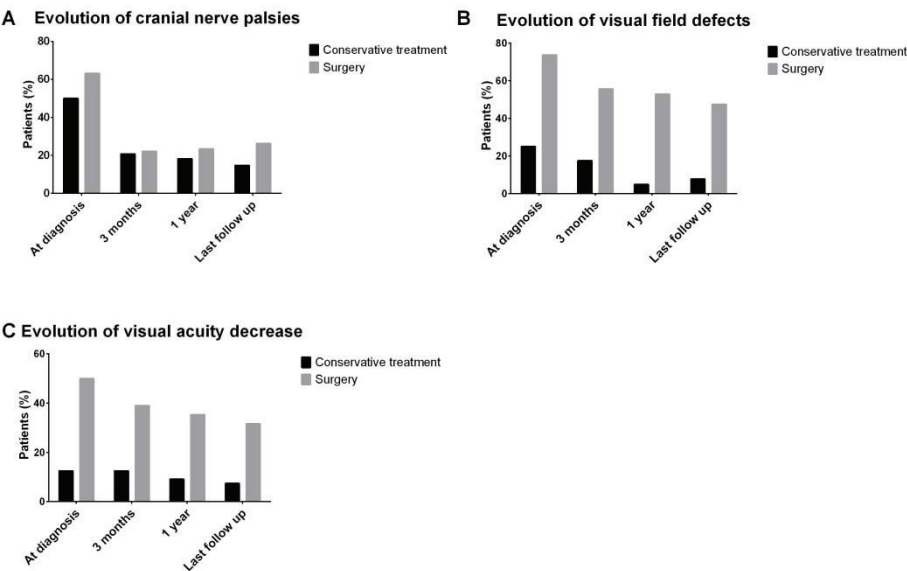


NA: not available
* : p < 0.05 using Fisher exact test

Pituitary apoplexy score at the time of diagnosis

230x214mm (300 x 300 DPI)

Figure 2. Evolution of neuro-ophthalmological impairments in conservative treatment and surgery groups



Evolution of neuro-ophthalmological impairments in conservative treatment and surgery groups

281x199mm (300 x 300 DPI)

Table 1. Pituitary Apoplexy Score (PAS) according to S. Rajasekaran et al: UK guidelines for the management of pituitary apoplexy (4)

Variables	Points
Level of consciousness	
Glasgow coma scale 15	0
Glasgow coma scale 8–14	2
Glasgow coma scale < 8	4
Visual acuity	
Normal 10/10 (or no change from pre-PA visual acuity)	0
Reduced, unilateral ¹	1
Reduced, bilateral ¹	2
Visual field defects	
Normal	0
Unilateral defect	1
Bilateral defect	2
Ocular paresis	
Absent	0
Present unilateral	1
Present bilateral	2

¹ and not explained by any other ophthalmological explanation

Table 2. Baseline characteristics

Characteristics	Conservative treatment	Surgical treatment	P value
Number of patients, n (%)	27 (58.7)	19 (41.3)	
Sex, n (%)			
Male	17 (63)	12 (63.2)	p = 0.99
Female	10 (37)	7 (36.8)	
Mean age at diagnosis, (range)	44.6 [22.3-76.4]	51.1 [23.2-73.2]	p = 0.15
Pituitary adenoma known before the diagnosis of apoplexy, n (%)	2 (7.4)	6 (31.6)	p = 0.05
Tumor type (clinical hypersecretion), n (%)			
Non-functioning	16	16	p = 0.07
Cushing	1 (3.7)	0	
Prolactinoma	9 (33)	3 (15.8)	
Acromegaly	1 (3.7)	0	
Symptoms, n (%)			
Meningism	10 (37)	10 (52.6)	p = 0.29
Headache	24 (88.9)	14 (73.7)	p = 0.25
PAS score components			
Visual acuity decrease	3/24 (12.5)	9/18 (50)	p = 0.0077*
Monocular impairment n, (median visual acuity of impaired eye, SD)	2 (5 [4-6])	3 (1 [0,5-6])	
Binocular impairment n, (median visual acuity of impaired eyes, SD)	1 (7)	6 (0 [0-7])	
Visual field defect	7/25 (25) ¹	14 (73.7)	p = 0.003*
Unilateral impairment	1 (14.3)	4 (28.6)	
Bitemporal impairment	6 (85.7)	10 (71.4)	
Cranial nerve palsies (n=26)	13/26 (50)	12 (63.2)	p = 0.38
VI	8 (30.8)	5 (26.3)	
III	7 (26.9)	12 (63.2)	
V	3 (11.5)	3 (15.8)	
Impaired Glasgow Coma Scale (<15)	0	2 (10.5)	p = 0.17
Radiographic findings			
Maximal tumor diameter, mean in mm (range)	22.1 (n=24) [10-37]	32.7 (n=16) [17-51]	p = 0.0004*
Cavernous sinus invasion (KNOSP>3)	2/8 (25)	4/13 (30.8)	p = 1

¹ 2 patients not included with previous sequelar visual field defect

Table 3. Initial characteristics, management and evolution of patients depending on the initial PAS

Characteristics	PAS < 4	PAS ≥ 4	P value
Number of patients, n (%)	32 (76.2)	10 (23.8)	
Sex, n (%)			
Male	22 (68.8)	7 (63.6)	p = 1
Female	10 (31.3)	3 (30)	
Mean age at diagnosis, (range)	47.35 [22.3-76.4]	45.99 [31.6-71.3]	p = 0.8
Pituitary adenoma known before the diagnosis of apoplexy, n (%)	5 (15.6)	3 (30)	p = 0.37
Tumor type (clinical hypersecretion), n (%)			
Non-functioning	23 (71.9)	8 (80)	p = 1
Cushing	0	0	
Prolactinoma	9 (28.1)	2 (20)	
Acromegaly	0	0	
Radiographic findings			
Maximal tumor diameter, mean in mm (range)	24.5 [10-46]	31.11 [17-51]	p = 0.09
Cavernous sinus invasion (KNOSP>3)	3/12 (25)	2/7 (28.6)	
Management, n (%)			p = 0.01*
Conservative management	22 (68.75)	2 (20)	
Surgery	10 (31.25)	8 (80)	
Follow up			
Visual outcomes at one year, in patients with visual impairments at presentation			
Complete/hear-complete resolution of VA, n (%)	4/4 (100)	6/7 (85.7) ND=1	p = 1
Complete/hear-complete resolution of VFD, n (%)	9/9 (100) ND=1	7/8 (87.5) ND=2	p = 0.44
Complete/hear-complete resolution of CNP, n (%)	16/17 (94.1)	4/4 (100) ND=1	p = 1
Endocrine outcomes at one year			
Number of deficits, median (range)	1 [0-4]	4 [0-4]	p = 0.056
Corticotrophic deficiency, n (%)	10/26 (38.5)	6/8 (75)	p = 0.11
Thyrotrophic deficiency, n (%)	15/27 (55.6)	6/8 (75)	p = 0.43
Gonadotrophic deficiency, n (%)	13/24 (54.2)	6/7 (85.7)	p = 0.20
Somatotrophic deficiency, n (%)	5/17 (29.4)	5/7 (71.4)	p = 0.085
Tumor residual at one year	13/25 (52)	1/8 (12.5)	p = 0.098
Tumor recurrence	3 (9.4)	1 (10)	p = 1
Further treatment for tumor recurrence or residual	14 (43.75)	2 (20)	p = 0.27

Table 4. Comparison of pituitary apoplexy score and its components between “early surgery” and “delayed surgery / conservative treatment” groups

	Early surgery n= 12	Delayed surgery / conservative treatment n=30	P value
PAS, mean (range)	3.4 [1-6]	1.4 [0-4]	0.00057*
PAS components, mean (median)			
Score for level of consciousness	0.17 (0)	0 (0)	0.126
Score for visual acuity	1.1 (1.5)	0.2 (0)	0.0025*
Score for visual field	1.58 (2)	0.67 (0)	0.004*
Score for ocular paresis	0.58 (0.5)	0.6 (1)	0.85

Table 5. Comparison of visual and endocrine evolution at one year between the two groups: « conservative treatment » and « surgery »

	Conservative treatment	Surgery		P value ¹
		All cohort n=19	Early surgery n=13	
Visual outcomes, in patients with visual impairments at presentation				
Complete/hear-complete resolution of VA, n (%)	3/3 (100)	7/8 (87.5)	5/6 (83.3) ND=1	2/2 (100) p = 1
Complete/hear-complete resolution of VFD, n (%)	6/6 (100) ND=1	11/12 (91.7) ND=2	9/10 (90) ND=1	2/2 (100) ND=1 p = 1
Complete/hear-complete resolution of CNP, n (%)	10/12 (83.3) ND=1	11/11 (100) ND=1	7/7 (100)	4/4 (100) ND=1 p = 0.48
Endocrine outcomes				
Number of deficits, median (range)	1 [0-4]	2 [0-4]	3 [0-4]	2 [1-3] p = 0.029*
Corticotropic deficiency, n (%)	6 (28.6)	11 (64.7)	8 (66.7)	3 (60) p = 0.026*
Thyrotropic deficiency, n (%)	12 (54.5)	12 (70.6)	10 (83.3)	2 (40) p = 0.3
Gonadotropic deficiency, n (%)	8 (44.4)	12 (80)	9 (81.8)	3 (75) p = 0.037*
Somatotropic deficiency, n (%)	5 (31.3)	6 (60)	4 (50)	2 (100) p = 0.23
Tumor residual	12 (57.1)	5 (31.3)	3 (25)	2 (50) p = 0.12
Tumor recurrence	2 (7.4)	2 (10.5)	2 (15.4)	0 p = 1
Further treatment for tumor recurrence or residual	10 (37)	6 (31.6)	6 (46.2)	0 p = 0.7

¹ Comparison between “surgery - all cohort” and “conservative treatment”

ND : no data

Discussion

A travers une étude rétrospective monocentrique s'intéressant à une large cohorte de patients pris en charge pour apoplexie hypophysaire, nous avons confirmé l'intérêt du traitement conservateur chez des patients sélectionnés présentant des atteintes neuro ophtalmologiques peu sévères et non évolutives. En effet, grâce à un suivi prolongé nous avons pu mettre en évidence une évolution neuro ophtalmologique comparable chez les patients sous traitement conservateur et chez les patients opérés, avec un pronostic globalement favorable concernant les paralysies oculomotrices, l'acuité visuelle et le champ visuel. Parallèlement le pronostic endocrinien était médiocre quel que soit le traitement initial justifiant un suivi à long terme prolongé afin de ne pas méconnaître l'installation de nouvelles insuffisances anté hypophysaires. La chirurgie doit être réservée aux tableaux les plus sévères, à savoir les patients présentant une baisse d'acuité visuelle sévère, ou une altération sévère et persistante ou progressive du champ visuel ou une dégradation de l'état de conscience. En revanche le délai de prise en charge chirurgicale (dans les 7 jours suivants le début des symptômes ou après 7 jours) ne semblait pas influencer le pronostic ophtalmologique. A la phase aiguë, le Pituitary Apoplexy Score apparaissait comme un outil pertinent pour l'aide à la décision thérapeutique, un seuil de quatre au-delà duquel serait discutée une indication chirurgicale.

L'apoplexie hypophysaire est une urgence neuro endocrinienne rare, qui requière un diagnostic rapide pour permettre une prise en charge adaptée. La difficulté réside dans l'identification précoce des symptômes dans un contexte parfois peu évocateur. En effet, malgré la mise en évidence de facteurs prédisposants, ceux-ci ne sont retrouvés que dans une faible proportion d'apoplexies hypophysaires (4 à 30%) (1) (2). Dans notre série, 26.1% des apoplexies hypophysaires ont pu être associées à un facteur prédisposant, comme un traitement par analogues GnRH, par anticoagulants, par agonistes dopaminergiques (controversé), une chirurgie « lourde », un traumatisme crânien, une toxémie gravidique. Du point de vue physiopathologique, les mécanismes impliqués sont divers : réduction du flux sanguin, augmentation brutale du flux sanguin, stimulation hypophysaire via des tests dynamiques, coagulopathies (3). Par ailleurs pour la majorité des patients de notre série (82.6%) l'adénome n'était pas antérieurement connu au moment de l'apoplexie hypophysaire (4). Il est donc difficile de prévenir et d'anticiper cette complication rare, quoi qu'il en soit l'apoplexie hypophysaire doit être évoquée en cas de céphalées intenses et brutales, d'autant plus si elles s'accompagnent de symptômes neuro-ophtalmologiques (5).

La prise en charge immédiate de l'apoplexie hypophysaire est codifiée et repose sur une supplémentation par hydrocortisone en urgence et à fortes doses (6). En effet l'insuffisance corticotrope, qui complique 50 à 80% des apoplexies hypophysaires à la phase aiguë (7), peut mettre

en jeu le pronostic vital. Par ailleurs de fortes doses de glucocorticoïdes permettent non seulement de pallier au risque d'insuffisance corticotrope mais ont aussi un effet anti inflammatoire et anti œdémateux (8) (9). Dans ce contexte les glucocorticoïdes de synthèse sont parfois utilisés à la phase aiguë d'un épisode d'apoplexie hypophysaire (10) (11), bien qu'actuellement l'hydrocortisone soit recommandé en première intention (12). Dans notre étude, 5 patients ont bénéficié d'un traitement par fortes doses de prednisolone / méthylprednisolone (12.8%) dans un contexte de céphalées intenses. Il ne nous est pas possible de tirer des conclusions devant ce faible effectif mais, le rôle des glucocorticoïdes de synthèse n'ayant pas été évalué dans la prise en charge aiguë de l'apoplexie hypophysaire, il pourrait être intéressant d'envisager une démarche prospective en ce sens afin de d'évaluer l'intérêt d'un traitement par glucocorticoïde de synthèse en particulier en pré opératoire dans les cas d'atteintes neuro-ophtalmologique sévères ou dans le cadre de céphalées résistantes aux antalgiques habituels.

Le traitement spécifique de l'apoplexie hypophysaire, quant à lui, est sujet à controverse entre traitement conservateur et traitement chirurgical (13), tout comme l'impact pronostic éventuel du délai de prise en charge chirurgicale. La chirurgie a été longtemps considérée comme le gold standard dans le traitement de l'apoplexie hypophysaire, permettant une décompression immédiate des structures opto chiasmatiques (14) (15) (16). Depuis on observe un changement de paradigme avec une place grandissante donnée au traitement conservateur devant le constat d'une évolution neuro ophtalmologique comparable entre patients traités médicalement et patients opérés. En effet Sibal et al. ont ainsi démontré des taux de récupération similaires concernant les paralysies oculomotrices, le champ visuel et l'acuité visuelle dans le groupe « traitement conservateur » et dans le groupe « chirurgie » (17), résultats corroborés par les études de Singh et al. (18), Leyer et al. (19) et Bujawansa et al (11). Les recommandations actuelles suggèrent donc de réserver la chirurgie aux patients avec atteinte neuro ophtalmologique sévère (20). Dans notre étude nous confirmons l'intérêt du traitement conservateur dans les apoplexies hypophysaires avec atteintes neuro ophtalmologiques peu sévères et non évolutives, devant une évolution visuelle comparable à celle des patients opérés. Il est également important de souligner que la paralysie oculomotrice isolée ne constitue pas une indication de prise en charge chirurgicale. Comme démontré dans notre série, l'évolution des paralysies oculomotrices est en effet comparable dans le groupe conservateur et dans le groupe chirurgie et d'ailleurs les patients opérés et traités médicalement avaient rétrospectivement des taux de paralysies oculomotrices similaires au diagnostic.

La décision thérapeutique initiale doit non seulement prendre en compte la sévérité du tableau clinique initial, les bénéfices attendus du traitement, mais elle doit également considérer la morbidité liée au traitement. Les complications post opératoires dans un contexte d'apoplexie hypophysaire,

représentées principalement par le diabète insipide et la brèche ostéo méningée, sont peu décrites dans la littérature (16) (21). Dans notre étude nous notons 9 patients présentant des complications post opératoires qui sont, pour la plupart d'entre elles, transitoires (45.5%). A 1 an on comptabilise comme complications permanentes imputables à la chirurgie : 3 hypopituitarismes post opératoires, soit 75% des patients sans hypopituitarisme pré opératoire qui ont présenté au moins une insuffisance anté hypophysaire persistante après chirurgie, contre 28.6% des patients ayant développé un ou plusieurs déficits anté hypophysaires au cours du suivi dans le groupe conservateur ; et 3 diabètes insipides permanents, tous développés après prise en charge chirurgicale. Il faut souligner que le taux de complications post opératoires immédiat relativement élevé est favorisé par des conditions per opératoires difficiles mais peut se poser la question de l'expérience du neurochirurgien. Dans notre étude 5 neurochirurgiens sont intervenus dans la prise en charge initiale des patients, dont un neurochirurgien expert. L'expérience du chirurgien influençait surtout la qualité de la résection et donc la rémission de l'adénome. Ainsi les recommandations actuelles suggèrent que la chirurgie doit être effectuée par un neurochirurgien expérimenté lorsque cela est possible sauf dans les cas nécessitant une intervention d'urgence(9).

Un des enjeux majeurs de la prise en charge de l'apoplexie hypophysaire est l'orientation thérapeutique initiale, et en particulier l'identification des patients présentant des tableaux cliniques plus sévères justifiant une chirurgie. C'est dans ce contexte que le Pituitary Apoplexy Score, qui évalue l'atteinte neurologique de façon standardisée, associant le niveau de conscience et les atteintes neuro ophtalmologiques, a été proposé comme outil d'aide à l'orientation thérapeutique initiale (22) (11). En appliquant rétrospectivement le PAS à 42 patients de notre série, nous avons confirmé un score plus élevé (score moyen 3.4) dans le groupe chirurgie précoce comparé au groupe traitement médical ou chirurgie tardive (score moyen 1.4). Par ailleurs 2 patients présentant un $PAS \geq 4$ ont été traités médicalement : l'un a présenté une rémission complète de l'adénome avec panhypopituitarisme séquellaire, l'autre a dû subir une chirurgie de 2^{ème} intention après l'échec du traitement conservateur. Mais l'élément le plus intéressant était sans doute la démonstration de l'absence de bénéfice de la chirurgie chez les patients avec $PAS < 4$ (31.25%, n=10), qui ne présentaient pas une meilleure récupération visuelle, ni un meilleur taux de rémission tumorale, mais faisaient parfois l'objet de complications. Il ne faut également pas perdre de vue que le PAS est un outil dynamique, qu'il convient de réévaluer au cours de la prise en charge. Ainsi, dans notre étude, un des deux patients opérés secondairement après échec du traitement médical présentait initialement un $PAS < 4$, avec dégradation ophtalmologique rapide conduisant à une modification de la prise en charge.

Si la prise en charge s'oriente vers une chirurgie, la voie trans-sphénoïdale est à privilégier car elle permet une bonne décompression des voies optiques et des structures neurologiques et vasculaires

en contact avec la tumeur, s'accompagnant d'une plus faible morbidité. La question de l'impact pronostic du délai de prise en charge chirurgicale est toujours débattue, certains auteurs argumentant qu'une chirurgie précoce (dans les 7 jours suivant le début des symptômes) permettrait une meilleure résolution des atteintes neuro ophtalmologiques (23)(24). A contrario, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'évolution neuro-ophtalmologique entre patients opérés précocement et plus tardivement, avec des taux de récupération partielle ou totale de 83.3% versus 100% pour l'acuité visuelle, 90% versus 100% pour le champ visuel et 100% versus 100% pour les paralysies oculomotrices respectivement. Nos résultats sont par ailleurs cohérents avec les études de Bujawansa et al. (11), Vargas et al. (25), Almeida et al. (26) and Kim et al. (27).

Un des arguments initiaux en faveur de la prise en charge chirurgicale était une meilleure récupération des fonctions anté hypophysaires en post opératoire (14) (28) (23). Depuis, les résultats des études sont contradictoires, les derniers éléments étant plutôt en faveur d'une évolution comparable des fonctions anté hypophysaires entre patients traités médicalement et patients opérés (29) (30) (11) (19). Dans notre étude le pronostic endocrinien était médiocre avec en moyenne 76.9% des patients présentant au moins une insuffisance anté-hypophysaire à 1an. Les patients présentaient plus de déficits après chirurgie qu'après traitement conservateur en particulier concernant l'axe corticotrope (64.7% des patients déficitaires) et gonadotrope (80% des patients déficitaires). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Seo et al. (31). En conclusion la prise en charge thérapeutique ne doit pas être influencée par la présence ou la gravité des atteintes anté hypophysaires. Il est surtout important de noter que le pronostic endocrinien est médiocre dans les suites d'une apoplexie hypophysaire quel que soit la prise en charge justifiant un suivi au long cours.

Le devenir des adénomes hypophysaires après apoplexie est difficile à prévoir justifiant une surveillance prolongée. Dans notre étude nous comptons 8.7% (n=4) de récurrence tumorale après un épisode d'apoplexie hypophysaire avec un suivi moyen de 3,4 ans, parmi lesquels 2 patients (50%) ayant initialement bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Par ailleurs 12 patients (26.1%) ont été traités ultérieurement pour résidu tumoral dans notre cohorte, en majorité des patients traités médicalement (66.7%). Mais l'impact de la prise en charge thérapeutique sur l'évolution tumorale ultérieure est à ce jour non élucidé avec des études contradictoires (29) (17) (30). Etant donné le faible effectif de notre étude il ne nous est pas possible d'établir des conclusions à ce sujet mais, pour autant, la chirurgie ne semble pas protéger d'une récurrence et ne permet pas une rémission systématique. En effet l'objectif de la chirurgie, à savoir curative ou à visée décompressive, dépend du caractère invasif de la tumeur. D'ailleurs une étude de suivi à long terme a mis en évidence un taux de récurrence de 11,1 % d'adénome hypophysaire non fonctionnels 6,6 ans en moyenne après chirurgie (32). Par ailleurs les récurrences et les persistance tumorales ne concernent pas seulement les adénomes hypophysaires non

fonctionnels mais aussi les adénomes sécrétants avec dans notre série 66.7% de récidives ou de résidus justifiant un traitement parmi les adénomes fonctionnels. Les données concernant spécifiquement le devenir des adénomes sécrétants après apoplexie hypophysaire sont pauvres (32) (11) (17). C'est pourquoi il est recommandé de prolonger le suivi clinique, biologique et radiologique après apoplexie hypophysaire en particulier pour les adénomes sécrétants, au vu du risque de récurrence et de persistance d'un résidu.

Bibliographie

1. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2010;72(3):377-82.
2. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocrine Reviews*. déc 2015;36(6):622-45.
3. Charbonneau F, Williams M, Lafitte F, Héran F. No more fear of the cavernous sinuses! *Diagn Interv Imaging*. oct 2013;94(10):1003-16.
4. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clinical Endocrinology*. août 1999;51(2):181-8.
5. Pötin M, Tampieri D, Rüfenacht DA, Mohr G, Garant M, Del Carpio R, et al. The various MRI patterns of pituitary apoplexy. *Eur Radiol*. 1999;9(5):918-23.
6. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittos NJL. Acute management of pituitary apoplexy--surgery or conservative management? *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2004;61(6):747-52.
7. Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA, Kane P, Kelly WF, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004;7(3):157-63.
8. Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:7951536.
9. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol*. mai 2015;172(5):R179-190.
10. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 2011;74(1):9-20.
11. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol*. 1 mars 2014;80(3):419-24.
12. Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, Nogueira RG, Abucham J. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 1995;80(7):2190-7.
13. Vanderpump M, Higgins C, Wass JAH. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy a rare but potentially fatal medical emergency. *Emergency Medicine Journal*. 1 juill 2011;28(7):550-1.
14. Yang T, Bayad F, Schaberg MR, Sigounas D, Nyquist G, Bonci G, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Treatment of Pituitary Apoplexy: Outcomes in a Series of 20 Patients. *Cureus*. 20 oct 2015;7(10):e357.
15. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. juin 2015;122(6):1450-7.

16. Leyer C, Castinetti F, Morange I, Gueydan M, Oliver C, Conte-Devolx B, et al. A conservative management is preferable in milder forms of pituitary tumor apoplexy. *J Endocrinol Invest.* août 2011;34(7):502-9.
17. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett TA, Mansell P. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients--is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg.* déc 2006;20(6):379-85.
18. Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoğlu I. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. *Acta Neurochir (Wien).* mai 2010;152(5):749-61.
19. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al. Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract.* déc 2014;20(12):1274-80.
20. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, Warsi N, Fernández-Gajardo R, Panwar J, et al. Pituitary Apoplexy: Results of Surgical and Conservative Management Clinical Series and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 11 juill 2019;
21. Kim Y-H, Cho YH, Hong SH, Kim JH, Kim M-S, Khang SK, et al. Postoperative Neurologic Outcome in Patients with Pituitary Apoplexy After Transsphenoidal Surgery. *World Neurosurgery.* mars 2018;111:e18-23.
22. Reddy NL, Rajasekaran S, Han TS, Theodoraki A, Drake W, Vanderpump M, et al. An objective scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2011;75(5):723.
23. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med.* avr 2008;23(2):75-90.
24. Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1990;71(2):323-8.
25. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, Guardiola PD, Byrne JV, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2011;75(4):501-4.
26. Fraser L-A, Lee D, Cooper P, Van Uum S. Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Endocr Pract.* déc 2009;15(7):725-31.
27. Semple PL, Webb MK, de Villiers JC, Laws ER. Pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* 2005;56(1):65-72; discussion 72-73.
28. Semple PL, Jane JA, Laws ER. CLINICAL RELEVANCE OF PRECIPITATING FACTORS IN PITUITARY APOPLEXY. *Neurosurgery.* 1 nov 2007;61(5):956-62.
29. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* juin 2015;59(3):259-64.
30. Liu ZH, Chang CN, Pai PC, Wei KC, Jung SM, Chen NY, et al. Clinical features and surgical outcome of clinical and subclinical pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci.* juin 2010;17(6):694-9.

31. Suri H, Dougherty C. Presentation and Management of Headache in Pituitary Apoplexy. *Curr Pain Headache Rep.* 29 juill 2019;23(9):61.
32. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Ikawa F, Yoshioka H, et al. Thickening of sphenoid sinus mucosa during the acute stage of pituitary apoplexy. *J Neurosurg.* nov 2001;95(5):897-901.
33. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect.* 5 oct 2016;5(5):G12-5.
34. Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7951536.
35. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* oct 1993;33(4):602-8; discussion 608-609.
36. Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* janv 2007;109(1):63-70.
37. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *Journal of Neurosurgery.* juin 2015;122(6):1450-7.
38. Möller-Goede DL, Brändle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *Eur J Endocrinol.* janv 2011;164(1):37-43.
39. Seo Y, Kim YH, Dho Y-S, Kim JH, Kim JW, Park C-K, et al. The Outcomes of Pituitary Apoplexy with Conservative Treatment: Experiences at a Single Institution. *World Neurosurgery.* juill 2018;115:e703-10.



Nom, prénom du candidat : MARX Claire

CONCLUSIONS

L'apoplexie hypophysaire constitue une urgence neuroendocrinienne rare pour laquelle deux attitudes thérapeutiques sont actuellement validées, à savoir le traitement conservateur et la prise en charge chirurgicale. Les recommandations actuelles tendent à réserver la chirurgie aux tableaux cliniques les plus sévères au plan neuro ophtalmologique et à opter pour une approche conservatrice lorsque cela est possible. S'agissant de la décision thérapeutique, les enjeux sont multiples, à savoir le pronostic neuro ophtalmologique, le pronostic endocrinien, la prise en considération du risque opératoire et l'évolution tumorale à long terme. Des études rétrospectives semblent démontrer une évolution visuelle et hormonale comparable chez les patients traités médicalement et chez ceux opérés, malgré un tableau clinique initial de sévérité différente. Tout l'enjeu réside donc dans l'orientation thérapeutique initiale en cherchant à s'appuyer sur des critères cliniques fiables et standardisés. En ce sens, le Pituitary Apoplexy Score, évaluant l'atteinte neuro ophtalmologique, a été suggéré comme outil d'aide à la décision thérapeutique, un score supérieur ou égal à 4 orientant vers une prise en charge chirurgicale. L'objectif de cette étude était de réaliser une analyse de pratique clinique, sur la prise en charge de l'apoplexie hypophysaire, en s'intéressant à l'évolution ophtalmologique, endocrinienne et tumorale. Le deuxième aspect consistait en l'évaluation rétrospective de la pertinence du Pituitary Apoplexy Score dans l'orientation thérapeutique initiale.

Dans notre cohorte de 47 patients pris en charge pour apoplexie hypophysaire, 27 patients ont bénéficié d'un traitement médical et 20 patients ont été opérés en première intention. Le tableau clinique initial était plus sévère chez les patients du groupe « chirurgie » avec notamment plus d'altérations du champ visuel et de baisses d'acuité visuelle corrélées à un plus gros volume tumoral. Après un suivi moyen de 3,3 ans, il n'a pas été retrouvé de différence concernant l'évolution ophtalmologique dans le groupe « conservateur » et dans le groupe « chirurgie », que ce soit concernant la récupération partielle ou totale des paralysies oculomotrices (83,3% versus 100%), des altérations du champ visuel (100% versus 92,9%), des baisses d'acuité visuelle (100% versus 100%). Le pronostic endocrinien était médiocre avec en moyenne 60,9% et 94,2% de patients présentant au moins un déficit anté hypophysaire à 1an dans le groupe « conservateur » et dans le groupe « chirurgie » respectivement. Le délai de prise en charge chirurgicale ne semblait pas avoir d'impact pronostic sur l'évolution ophtalmologique et endocrinienne, en considérant un seuil de 7 jours après le début des symptômes pour distinguer la chirurgie précoce de la chirurgie tardive. L'évolution à long terme a été marquée par des persistance et des récurrences tumorales, touchant aussi bien les adénomes fonctionnels et non fonctionnels et justifiant un traitement complémentaire chez un quart des patients, majoritairement des patients traités par une approche conservatrice initiale (n=10, 62.5%).

Le Pituitary Apoplexy Score (PAS), appliqué rétrospectivement chez 42 patients, permettait une évaluation standardisée de l'atteinte neuro-ophtalmologique avec une bonne corrélation anatomo-clinique puisque les patients avec un score initial supérieur ou égal à 4 présentaient



des tumeurs de plus gros volume. Le seuil de 4 semblait pertinent pour discriminer les patients nécessitant une chirurgie précoce des patients pouvant être traités médicalement. En effet les patients traités médicalement ou opérés tardivement présentaient, à priori, majoritairement un PAS inférieur à 4 (87%) tandis que le PAS initial des patients opérés précocement était supérieur ou égal à 4 chez 58% d'entre eux. Par ailleurs les patients opérés qui présentaient un PAS initial inférieur à 4, n'ont pas bénéficié d'un meilleur pronostic visuel, ni d'une mise en rémission systématique, mais ont fait, pour certains, l'objet de complications post opératoires, soulignant l'absence de bénéfice d'une prise en charge chirurgicale chez les patients avec un PAS initial inférieur à 4.

Le traitement conservateur a donc toute sa place dans la prise en charge de l'apoplexie hypophysaire et en particulier dans ses formes avec atteinte neuro-ophtalmologique peu sévère et non évolutive, sans entraver le pronostic. La chirurgie doit être réservée aux tableaux cliniques les plus sévères, où elle permet une bonne récupération neuro-ophtalmologique, en privilégiant une prise en charge par un neurochirurgien expert, lorsque cela est possible. Afin de standardiser l'orientation thérapeutique initiale, il conviendrait d'évaluer le Pituitary Apoplexy Score dans une démarche prospective.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

RAVEROT Gerald

GROUPEMENT HOSPITALIER EST
Hôpital Louis Pradel
Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est
Professeur **Gérald RAVEROT**
N° RPPS 10003128427
N° Finess 690 784 186

Vu :

Pour le Président de l'Université,

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **17 OCT. 2019**