



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

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



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

**Université Claude Bernard**  **Lyon 1**

**UFR de MÉDECINE LYON-EST**

---

Année 2017 N°21

**DEFICITS HYPOPHYSAIRES SECONDAIRES A UN TRAUMATISME CRANIEN :  
HISTOIRE NATURELLE, CONSEQUENCES METABOLIQUES ET NEUROCOGNITIVES  
A 18 MOIS**

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le Vendredi 3 février 2017  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par  
BALAIRE Laetitia  
Née le 13 Novembre 1989 à Toulon

Sous la direction du Professeur Gérard RAVEROT



**Université Claude Bernard**  **Lyon 1**

**UFR de MÉDECINE LYON-EST**

---

Année 2017 N°21

**DEFICITS HYPOPHYSAIRES SECONDAIRES A UN TRAUMATISME CRANIEN :  
HISTOIRE NATURELLE, CONSEQUENCES METABOLIQUES ET NEUROCOGNITIVES  
A 18 MOIS**

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le Vendredi 3 février 2017  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**BALAIRE Laetitia**

Née le 13 Novembre 1989 à Toulon

Sous la direction du Professeur Gérard RAVEROT

# **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND

## **Secteur Santé**

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

## **Secteur Sciences et Technologie**

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

# Faculté de Médecine Lyon Est

## Liste des enseignants 2016/2017

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

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

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bassereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la Reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière Roy	Olivier Pascal	Radiologie et imagerie médicale Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin Saoud	Philippe Mohamed	Neurologie Psychiatrie d'adultes
Schaeffer Scheiber Schott-Pethelaz Tilikete Truy Turjman Vallée Vanhems Vukusic	Laurent Christian Anne-Marie Caroline Eric Francis Bernard Philippe Sandra	Biologie cellulaire Biophysique et médecine nucléaire Epidémiologie, économie de la santé et prévention Physiologie Oto-rhino-laryngologie Radiologie et imagerie médicale Anatomie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Neurologie

### **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe**

Ader Aubrun Boussel Calender Chapurlat Charbotel Chêne Cotton Crouzet Dargaud David Di Rocco Dubernard Ducray Dumortier Fanton Fellahi Ferry Fourneret Gillet Girard Gleizal Henaine Hot Huisoud Jacquin-Courtois Janier Lesurtel Michel Million Monneuse Nataf Peretti Pignat Poncet	Florence Frédéric Loïc Alain Roland Barbara Gautier François Sébastien Yesim Jean-Stéphane Federico Gil François Jérôme Laurent Jean-Luc Tristan Pierre Yves Nicolas Arnaud Roland Arnaud Cyril Sophie Marc Mickaël Philippe Antoine Olivier Serge Noël Jean-Christian Gilles	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Radiologie et imagerie médicale Génétique Rhumatologie Médecine et santé au travail Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Radiologie et imagerie médicale Urologie Hématologie ; transfusion Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Neurochirurgie Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Neurologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Médecine légale Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Maladie infectieuses ; maladies tropicales Pédopsychiatrie ; addictologie Pédiatrie Pneumologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Médecine interne Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Médecine physique et de réadaptation Biophysique et médecine nucléaire Chirurgie générale Epidémiologie, économie de la santé et prévention Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Chirurgie générale Cytologie et histologie Nutrition Oto-rhino-laryngologie Chirurgie générale
---	---	---



Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Lainé	Xavier
-------	--------

### **Professeurs émérites**

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

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire

Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

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

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire

Vasiljevic

Alexandre

Anatomie et cytologie pathologiques

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge

Pigache

Thierry

Christophe

# LE SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Gérard Raverot,**

Je vous remercie pour votre confiance et votre soutien durant la réalisation de ce travail. Merci pour votre grande disponibilité qui m'a été d'une grande aide dans l'accomplissement de ce projet. Je vous remercie également de votre enseignement et vos conseils durant mon internat.

## **A Madame le Professeur Françoise Borson-Chazot,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Je suis honorée de pouvoir bénéficier de toutes vos connaissances. Soyez assurée de mon profond respect.

## **A Monsieur le Professeur Philippe Moulin,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à mon jury et de pouvoir profiter de votre regard précieux sur ce travail. Je vous remercie également de votre enseignement tout au long de mon internat. Je suis heureuse de pouvoir continuer mon apprentissage dans votre service l'année prochaine.

## **A Madame le Professeur Sophie Jacquin-Courtois,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury sur ce projet commun qui mêle différentes spécialités. J'espère être à la hauteur de la tâche qui m'a été confiée sur la partie endocrinologique. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. J'espère que notre collaboration va se poursuivre.

**A mes parents,**

Pour leur soutien sans faille, leur disponibilité et leur amour permanent quelles que soient les épreuves. Vous m'avez donné le goût de la médecine et j'espère vous représenter au mieux. Si j'en suis là aujourd'hui c'est évidemment grâce à vous ! Je vous aime.

**A mes frères et sœurs,**

Emilie, Julien, Solène et Louis, merci d'être vous. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mes études même si, parfois, vous étiez un peu perdus dans tout ce cursus compliqué ! J'espère pouvoir vous soutenir et vous accompagner dans vos vies à chaque étape importante. C'est maman qui va être contente de nous avoir tous autour d'elle !

**A ma grand-mère,** qui n'a pas pu être présente pour ce jour important. Merci de m'avoir soutenue dans toutes les épreuves de la vie et d'avoir été là, à chaque instant, dans nos vies. Je t'aime.

**A mes belles-sœurs,** Candy et Ludmilla. C'est toujours un plaisir de vous voir et d'échanger aux traditionnels repas de famille.

**A mes neveux,** Aloys et Teiva, qui sont venus agrandir cette famille pour le plus grand bonheur de tous ! J'espère vous voir grandir et être là pour les moments importants de votre vie !

**A ma nièce,** Rose, qui est arrivée depuis peu dans la famille ! Enfin une fille ça fait du bien !

**A mon oncle Joël et toute sa famille,**

Ces moments partagés, surtout l'été, sont toujours très agréables.

### **Aux Marseillais,**

A ma chère Mélie, ma première amie marseillaise et ma copine « coup de foudre ». Merci pour toutes ces années à tes côtés. Notre complicité n'a pas bougé malgré les années et mon exil à Lyon. Tu as formé une famille parfaite avec ton cher Pym et ce petit Augustin qui est magnifique. Reste dans ma vie ! Je t'aime.

A ma Célia, une amie précieuse. Merci pour tous ces moments partagés, qu'ils continuent encore et encore. Merci de ton soutien sans faille et de tes conseils qui sont toujours bons ! Je t'aime.

A mes deux acolytes de travail et amies, Florence et Camille. Vous êtes des filles géniales et je suis contente de vous avoir dans ma vie ! Je vous aime.

A tous les autres : Laure et Thomas, Charlène et Benjamin, Marion.

A Margaux et Hadrien, les Marseillais devenus Lyonnais à leur tour !

Ces années à vos côtés resteront les meilleures de ma vie.

### **Aux Toulonnais,**

Romain et Caro, Florian et Olivier mes amis d'enfance ! Merci de m'avoir accompagnée durant ce parcours long et difficile. Maintenant que l'on s'est retrouvés je ne vous lâche plus.

A Julie et Amandine, mes amies de P1. La plus dure des années. Merci de l'avoir partagée avec moi. Pleins de fous rires et de bons moments malgré tout ! Je suis heureuse de votre épanouissement professionnel !

### **A mes amis Endoc !**

Ma promo d'amour, Charlotte et Marie : La promo rebelle comme l'appelle Charlotte ! Vous êtes maintenant de vraies amies ! Merci de ce soutien mutuel qu'on a pu s'apporter durant cet internat.

A Aurélie, ma super co-interne d'endoc U10 et ma copine de Zumba ! Merci d'être toi, toujours la joie de vivre et la bonne humeur. Ça fait toujours un bien fou de te voir !

A Marion, Lucien, Nicolai et Guillaume qui ont su m'aiguiller dans cet internat.

A Hélène, notre super référente ! Heureuse de pouvoir bientôt travailler ensemble !

A Pauline, Cécile et tous les autres internes d'endoc !

Aux assistants que j'ai eu la chance d'avoir : Cédric, Julia, Corinne, Bérénice, Julie et Lucile.

**Aux autres co-internes :**

A Sofia et Karine, merci de m'avoir accompagnée lors de mon premier semestre qui a été difficile. Merci pour ces moments de partage qui font du bien.

A Carmen et Cécile pour ce semestre en Néphro qui n'aurait pas été le même sans vous !

A toute l'équipe d'endocrinologie pédiatrie, et en particulier à Sarah et Aude, qui m'ont fait découvrir ce monde merveilleux. Merci pour votre patience et tous vos conseils ! Ce semestre à vos côtés m'a beaucoup apporté !

A toute l'équipe de la médecine Nucléaire, j'ai adoré travailler et apprendre avec vous ! Maintenant la thyroïde n'a plus de secret pour moi !

Et enfin, à tout le service de PMA où je suis actuellement ! Un semestre très enrichissant encore une fois !

**A Damien,**

Merci pour cette superbe collaboration dans ce projet commun et qui va se poursuivre dans la rédaction future de l'article !

**A tous les médecins, assistants,** que j'ai croisés au cours de mon internat ! Merci de m'avoir donné votre savoir et vos conseils qui m'ont fait avancer personnellement et professionnellement.



# SOMMAIRE

## 1- LISTE DES ABREVIATIONS

## 2- INTRODUCTION

2.1- Epidémiologie et définition du TC

2.2- Historique de l'IAH post-TC

2.3- Les études rétrospectives

2.4- Les études prospectives

2.5- Evolution des déficits

2.6- Méthodes d'exploration

2.7- Approche physiopathologique

2.8- Facteurs prédictifs potentiels

2.9- Dépistage de l'IAH post-TC

2.10- Traitement substitutif des déficits

2.11- Déficit somatotrope, altération de la qualité de vie et troubles cognitifs des patients TC

2.12- Intérêt de l'étude

## 3- METHODES

3.1- Inclusion

3.2- Critères d'inclusion

3.3- Critères de non inclusion

3.4- Visites de suivi

3.4.1- Explorations endocriniennes

3.4.2- Explorations neuropsychologiques

3.4.3- Evaluation de la qualité de vie

3.4.4- Evaluation des capacités fonctionnelles

3.4.5- Explorations en imagerie

### 3.5- Analyse des données

3.5.1- Aspects réglementaires

3.5.2- Analyse statistique

### 3.6- Travail de thèse au sein du protocole Inspire-TC

## 4- RESULTATS

4.1- Description sociodémographique de la population

4.2- Résultats à 4 mois

4.3- Résultats à 12 mois

4.4- Résultats à 18 mois

4.5- Evolution des déficits

4.6- Comparaison patients déficitaires et non déficitaires en GH

4.7- Traitement substitutif

## 5- DISCUSSION

## 6- CONCLUSION

## 7- BIBLIOGRAPHIE

## 8- ANNEXES

8.1- Annexe 1 : Proposition de prise en charge des patients présentant un diabète insipide post-TC d'après Agha et al.

8.2- Annexe 2 : Questionnaire SF-36

## 9- RESUME

# 1- LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS : Agression cérébrale secondaire d'origine systémique

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

CMIA : Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay

DHPT : Déficit hypophysaire post-traumatique

DRS : Disability Rating Scale

E2 : Estradiol

ECLIA : Electrochimiluminescence ImmunoAssay

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GCS : Glasgow Coma Scale

GH : Growth Hormone

GHRH-Arg : Growth Hormone Releasing Hormone-Arginine

GHRP-6 : Growth Hormone Releasing Peptide 6

GOS : Glasgow Outcome Scale

HI : hypoglycémie insuliniq

IAH : Insuffisance antéhypophysaire

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Image par Résonance Magnétique

IRMA : Immunoradiométrique

LH : Lutenizing Hormone

PIC : Pression intracrânienne

Prl : Prolactin

PSA : Antigènes spécifiques de la prostate

QLS-H : Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism

QOLIBRI : Quality Of Life after Brain Injury

RIA : RadioImmunoAssay

SBP : Sex Steroid-Binding Protein

SF-36 : 36-items Short Form health Survey

T4L : Thyroxine libre

TC : Traumatisme crânien

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

## 2- INTRODUCTION

### 2.1- Epidémiologie et définition du traumatisme crânien

Les traumatismes crâniens (TC) constituent un problème de Santé Publique dans le monde entier du fait de leur fréquence et de la morbi-mortalité qui leur est associée.

Aux Etats-Unis, 235 000 personnes sont hospitalisées par an pour un TC non mortel, 1,1 million de personnes sont prises en charge aux urgences et 50 000 personnes environ décèdent d'un TC(1). Le coût financier de ces patients est estimé à 60 milliards de dollars par an.

En Europe, l'incidence des TC (TC mortels et hospitalisations) est d'environ 235 pour 100 000 et le taux de mortalité d'environ 15 pour 100 000(2). Les différentes études rapportent une incidence des TC allant de 47 à 694 pour 100 000 habitants(3). Cette importante hétérogénéité dans l'incidence est en partie due aux types de recueils de données utilisés et à la définition des critères d'inclusion.

En France, peu d'études portant sur l'incidence des TC ont été menées, hormis un travail réalisé par l'Observatoire Régional de la Santé d'Aquitaine s'attachant à une population de TC recensés en 1986(4). L'incidence annuelle était alors évaluée à 281 cas pour 100 000 habitants avec un sex-ratio de 2,1 hommes pour une femme.

Les causes les plus fréquentes de TC sont les accidents de la route (environ 50%), les chutes, les agressions physiques, les accidents de sport (hockey sur glace, football américain, rugby, boxe)(3).

A la différence des Etats-Unis, les TC pénétrants sont rares en Europe et le plus souvent le fait d'une tentative de suicide. La consommation d'alcool et l'usage de drogues semblent être des facteurs de risque favorisant la survenue d'un TC(2).

Un TC est une altération de la fonction cérébrale ou toute autre pathologie cérébrale causée par une force externe(5). Celui-ci peut se compliquer ou non de lésions secondaires encéphaliques en lien avec les phénomènes d'accélération et de décélération qui mettent en jeu des forces de cisaillement sur le parenchyme cérébral. Ces lésions comprennent les lésions cérébrales focales et les lésions cérébrales diffuses(6).

La sévérité de l'accident initial est évaluée par le score de Glasgow ou Glasgow Coma Scale (GCS), établi en 1974 par Teasdale et Jeannet(7). Ce score reste cependant largement utilisé du fait de la simplicité de son calcul, de sa reproductibilité et de sa grande valeur pronostique(8). Il s'établit, après stabilisation hémodynamique et respiratoire et en l'absence de sédation, à partir de trois critères cliniques :

- L'ouverture des yeux ;
- La réponse verbale aux questions posées ;
- La réponse motrice à un stimulus nociceptif (pression appuyée au niveau sus-orbitaire ou la pression du lit unguéal avec un stylo).

Le GSC est obtenu par addition des valeurs détaillées dans le tableau 1 associées aux trois critères permettant d'obtenir un score global compris entre 3 et 15.

<b>« Y »</b>	<b>Ouverture des Yeux</b>
4	Spontanée
3	Au bruit/sur ordre
2	A la douleur
1	N'ouvre pas les yeux
<b>« V »</b>	<b>Réponse verbale</b>
5	Orientée
4	Confuse (désorientation)
3	Mots inappropriés
2	Sons incompréhensibles (grogne)
1	Aucune réponse verbale
<b>« M »</b>	<b>Réponse motrice</b>
6	Obéit à un ordre oral
5	Réaction orientée à la douleur
4	Réaction non orientée à la douleur
3	A type de décortication
2	A type de décérébration
1	Nulle

**Tableau 1 : score de Glasgow(7)**

En s'appuyant sur ce score, les TC peuvent se classer en trois catégories :

- Le TC dit sévère est défini par un GCS inférieur ou égal à 8

Il représente 5 à 10% des TC. La prise en charge de ces patients est associée à une mortalité variant de 30 à 50% selon les études, voire 90% si une mydriase aréactive est constatée(9). Depuis 10 ans, la stratégie de prise en charge de ces patients est codifiée par des *guidelines*(10). En France, l'incidence globale des TC sévères est en constante diminution : 24/100 000 en 1986, 17/100 000 en 1996(9) et 3/100 000 en 2008. Cette baisse concerne essentiellement les sujets jeunes, avec un âge inférieur à 55 ans.

- Le TC dit modéré est défini par un GCS compris entre 9 et 12

Il correspond à 10% des TC. Aucune recommandation ne propose de prise en charge codifiée pour ces patients. Cependant, une méta-analyse portant sur 25 000 patients atteints d'un TC léger ou modéré insiste sur le fait qu'il faudrait probablement considérer les TC modérés comme des TC graves(9).

- Le TC dit léger est défini par un GCS supérieur ou égal à 13

Il représente plus de 80% de l'ensemble des TC(2). Il n'est pas aussi anodin qu'on le pensait auparavant et l'importance des séquelles cognitives et fonctionnelles (« post concussion syndrome ») est réelle : 25% à 90% des patients souffrent de ce syndrome après un TC léger(9).

## 2.2- Historique de l'IAH post-TC

Les complications classiques des TC sont neurologiques (épilepsie, perte de mémoire, dysfonction cognitive) et psychiatriques (dépression, syndrome de stress post-traumatique, psychose, modification de la personnalité).

Dans la littérature, la première publication évoquant l'insuffisance hypophysaire après un TC remonte à 1918(11). La plupart des insuffisances hypophysaires post-TC rapportées sont d'abord constatées après autopsie.

Il faut attendre 1942 et l'étude conduite par Escamilla et al. portant sur 595 patients, pour avoir la description de quatre cas d'insuffisance antéhypophysaire (IAH) dues à un TC(12). Jusqu'en 1986, seulement 53 cas ont été décrits et repris par Edwards et al.(13). Le patient type est alors décrit comme un jeune homme présentant des anomalies endocriniennes après plusieurs mois voire plusieurs années suivant un TC grave. Les descriptions restaient très ponctuelles et ne portaient que sur quelques cas cliniques.

En 2000, Benvega et al. reprennent alors les données publiées jusqu'en 1998 et rapportent 367 cas d'IAH(14). De cette publication, il ressort un sex-ratio de 5 hommes pour une femme, plus de 60% des patients avaient moins de 30 ans dont 35% avaient un âge compris entre 20 et 29 ans. Le diagnostic d'IAH était posé de quelques jours à plus de quarante ans après le TC. Néanmoins, la plupart de ces patients (71%) avaient été diagnostiqués durant la première année après le TC. L'origine du TC était un accident de la voie publique dans 74% des cas. Enfin, un coma était présent à la phase initiale chez près de 94% des patients.

Depuis, plusieurs études rétrospectives et prospectives portant sur le DHPT ont vu le jour.

### 2.3 – Les études rétrospectives

Après la publication de Benvega et al. en 2000, plusieurs études rétrospectives ont été réalisées afin de préciser la prévalence du DHPT et la présentation clinique des patients ayant eu un TC dans les mois ou années précédant l'étude.

Le tableau suivant réunit les principales études rétrospectives :



Auteurs	Kelly et al.(15)	Agha et al. (16,17)	Bondanelli et al. (18)	Popovic et al. (19)	Leal-Cerro et al. (20)	Herrmann et al.(21)	Klose et al. (22)	Bushnik et al.(23)	Kokshoorn et al. (24)	Silva et al.(25)
Année	2000	2004	2004	2004	2005	2006	2007	2007	2011	2015
Nombre de patients	22	102	50	67	99	76	104	64	112	166
GCS	3 à 15	3 à 13	3 à 15	3 à 13	< 8	< 8	3 à 15	ND	3 à 15	3 à 15
Période d'évaluation après TC	3 mois-23 ans	17 mois (6-36 mois)	12-64 mois	1 - 22 ans	1 - 5 ans	5 - 47 mois	13 mois (10-27 mois)	10 ans (1 - 31 ans)	3 ans (1-12 ans)	40 mois
Déficits hypophysaires %										
Plus d'1 déficit	36%	28%	54%	34%	42%	24%	15%	90%	5.40%	31%
Déficit ACTH	0%	13%	0%	7%	11%	3%	5%	60%	1.80%	10%
Déficit GH	18%	11%	28%	30%	23%	8%	15%	39%	3.60%	21%
Déficit LH/FSH	22%	12%	14%	9%	29%	17%	2%	14%	0.90%	12%
Déficit TSH	4%	1%	10%	5%	10%	3%	2%	19%	0%	8%
HyperPRL	0%	12%	8%	4.5%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Diabète insipide	0%	21%	14%(a)	4.5%	3%	ND	2%	ND	ND	6%

ND = Non Disponible

(a): transitoire

### **Tableau 2 : Récapitulatif des données des principales études rétrospectives sur l'insuffisance hypophysaire**

A partir de ces différentes études rétrospectives, on remarque une importante variabilité dans la survenue d'un déficit antéhypophysaire : la présence d'au moins un déficit varie de 5 à 90%(23).

Les cohortes testées sont pour la plupart inférieures à 100 patients. Les critères d'inclusion des patients semblent être des éléments importants à prendre en compte dans l'interprétation des données fournies par ces études. L'évaluation de la gravité de l'accident initial reposait principalement sur le score de Glasgow. Ainsi, ces séries étaient composées pour l'essentiel de patients ayant subi un TC dit modéré à sévère. Toutefois, la sévérité du TC restait très variable au sein d'une même série.

Ainsi, Bondanelli et al. rapportent un TC sévère chez 27 des 50 patients étudiés, modéré chez 7 et faible pour 16 d'entre eux(18). Seules les études conduites par Leal-Cerro et al.(20) et Herrmann et al. ne comprenaient exclusivement que des patients victimes d'un TC sévère.

Dans celle menée par Leal-Cerro et al.(20), l'ensemble de la cohorte composée de 170 patients devait d'abord répondre à un questionnaire préliminaire sur la symptomatologie. Les patients rendant un questionnaire normal ne participaient pas aux explorations fonctionnelles des différents axes. Ainsi, la prévalence d'au moins un déficit antéhypophysaire varie de 24% à 42% si l'on se rapporte respectivement à l'ensemble de la cohorte ou seulement aux sujets testés.

D'autre part, le délai séparant l'exploration hormonale du TC est très variable et ce aussi bien entre les différentes études prises en compte qu'au sein d'une même série. On date ainsi l'antécédent de TC de 3 mois à 23 ans(15).

On note aussi une variabilité des méthodes d'explorations choisies et des valeurs seuils considérées par les différents auteurs pour définir les déficits étudiés. Ainsi, l'importante hétérogénéité de prévalence observée pour le déficit somatotrope (11% à 39%) pourrait être liée à la diversité des tests de stimulation employés pour l'exploration de cet axe. Toutefois, il reste l'axe le plus souvent atteint pour la plupart des études(18,19,22-25).

La survenue d'un diabète insipide est également très variable selon les études : sa fréquence est estimée entre 2% et 21% des cas et n'a parfois pas été rapportée. La série d'Agha et al.(17) semble présenter une prévalence de diabète insipide franchement plus élevée. Toutefois, il faut préciser que parmi ces 21% de patients ayant développé un diabète insipide, 7% seulement n'étaient pas dans la phase aiguë du TC.

Une hyperprolactinémie est observée chez 8 à 12% des patients et n'a pas été recherchée dans toutes les études. L'interprétation est parfois difficile car la prise d'antidépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, comme le précise certains auteurs peut être à l'origine d'une prévalence plus élevée d'hyperprolactinémie.

## 2.4 – Les études prospectives :

Les résultats des études rétrospectives précédentes ont incité de nombreuses équipes à mettre en place des études prospectives afin d'évaluer l'incidence des déficits et leurs cinétiques d'apparition chez des patients venant de subir un TC.

Les résultats des principales études prospectives sont rassemblés dans le tableau ci-après :

Auteurs	Dimopou- lou et al.(26)	Aimaretti et al.(27)	Agha et al.(28)	Tanriverdi et al. (29)	Schneider et al. (30)	Klose et al.(31)			Bavise- tti et al. (32)	Tanriverdi et al.(33)	Tanriver- di et al. (34)	Cuesta et al.(35)				
Année	2004	2005	2005	2006	2006	2007			2008	2008	2013	2016				
Nombre de patients	34	70	48	52	78	70	41	35	46	70	30	25	137			
GSC	3 à 13	3 à 15	3 à 13	3 à 13	3 à 15	3 à 15			8 à 14	3 à 15	3 à 15	3 à 14				
Période d'éva- luation après TC (mois)	1	3	12	6	12	3	12	3	6	12	6-9	12	36	60	17	
Déficits																
Hypo-physaires																
%																
Plus d'un déficit %	53	32	22	ND	ND	50.9	56	36	13	13	11	21	53.3	30	ND	30
ATCH %	24	8.5	7	18.8	18.8	19.2	19	9	7.3	6.5	6.5	0	20	6	4	14.6
GH %	9	22. 8	20	12.5	10.4	32.7	9	10	12	13	11	16	43.3	23	28	11.6
FSH/LH %	24	17	11	22.9	12.5	7.70	32	21	4.8	4.3	2	10.5	3.3	0	4	16
TSH %	15	5.7	6	2.1	2.1	5.80	8	3	4.8	4	2	0	6.6	0	ND	1.5
PRL %	59	4.2	6	14.6	12.5	ND	11. 5	14.3	N D	ND	ND	ND	ND	N D	ND	13
DI %	ND	4.2	2.8	8.3	6.2	ND	0	0	N D	ND	ND	1.4	ND	N D	ND	7.4

ND : Non disponible

**Tableau 3 : Récapitulatif des données des principales études prospectives sur l'insuffisance hypophysaire post-TC**

Plusieurs études mettent en évidence la présence d'au moins un déficit antéhypophysaire chez approximativement 30% des patients(26,29,30,33,35).

On note une grande incidence des atteintes somatotropes et gonadotropes alors que la première semble majoritaire. En effet, dans la plupart des études prospectives prises en compte, la prévalence du déficit somatotrope est plus importante que pour les autres axes(27,29,31-34).

Un grand nombre d'études ont inclus tous les types de TC définis par le GCS. Seule une étude s'est focalisée sur les patients avec un TC modéré(32).

On remarque que la période d'évaluation inter-études est variable. En effet, les études les plus anciennes ont recherché la présence d'un déficit à un moment donné sans présenter de suivi. Dimopoulou et al. ont exploré les patients après sevrage de la ventilation assistée(26) alors qu'Aimaretti et al. ont choisi de réaliser une évaluation hormonale fixe à 3 mois(27). Les autres études cherchent à obtenir des données évolutives. Celles-ci sont analysées à partir d'une exploration initiale réalisée à la phase aiguë(28,29) ou à 3 mois(27,30-32).

Aimaretti et al. reprennent dans leur étude de 2005 une partie des patients à l'origine des résultats de 2004. Il en est de même pour les résultats à 12 mois des publications de Tanriverdi et al. en 2006 et 2008(29,33).

Une de ces études s'est attachée à distinguer les déficits majeurs des déficits mineurs et trouve ainsi une relation entre la survenue d'un déficit majeur et l'augmentation des complications(32).

## 2.5- Evolution des déficits

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'évolution des déficits hypophysaires. Deux études transversales ont été publiées en 2005, puis depuis complétées par d'autres de suivi longitudinal.

Leurs résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Période d'évaluation après :	Auteurs	Nombre de patients	>1 déficit %	Déficit GH %	Déficit FSH / LH %	Déficit ACTH %	Déficit TSH %	Diabète insipide %
<b>3 mois</b>	Aimaretti et al. 2005(27)	70	33	23	17	8.5	5.7	4.2
	Schneider et al. 2006(30)	78	56	9	32	19	8	0
	Klose et al. 2007(31)	41	13	12	4.8	7.3	4.8	ND
	<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>34</b>	<b>14.7</b>	<b>17.9</b>	<b>11.6</b>	<b>6.2</b>	<b>2.1</b>
<b>6 mois</b>	Agha et al. 2005(28)	48	ND	12	23	22	2.4	8.3
	Klose et al. 2007(31)	46	13	13	4	6.5	2	ND
	<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>13</b>	<b>12.5</b>	<b>13.5</b>	<b>14.3</b>	<b>2.2</b>	<b>8.3</b>
<b>12 mois</b>	Agha et al. 2005(28)	48	ND	10	12	19	2	6.2
	Aimaretti et al. 2005(27)	70	22	20	11	7	5.7	2.8
	Tanriverdi et al. 2006(29)	52	50	33	8	19	6	ND
	Klose et al. 2007(31)	46	11	11	2	6.5	2	ND
	Tanriverdi et al. 2008(33)	30	53	43	3.3	20	6.6	ND
	Krewer et al. 2016(36)	126	ND	11.5	19	9.2	3.3	ND
	<b>Total*</b>	<b>342</b>	<b>27.6</b>	<b>17.1</b>	<b>10.4</b>	<b>12.1</b>	<b>3.4</b>	<b>4.5</b>
<b>3 ans</b>	Tanriverdi et al 2008(33)	30	30	23	0	6.6	0	ND
<b>5 ans</b>	Tanriverdi et al 2013(34)	25	ND	28	4	4	ND	ND
	Krewer et al. 2016(36)	89	ND	24.1	16	2.5	0	ND
	<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>ND</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>3.3</b>	<b>0</b>	<b>ND</b>

ND = Non disponible

\* : Total effectué sur toutes les études faites à 12 mois sauf celle de Tanriverdi et al. de 2008 car les 30 patients étaient déjà inclus dans celle de 2006.

**Tableau 4 : Résultats des études prospectives évaluant l'évolution dans le temps des déficits hypophysaires post-TC**

Toutes ces études montrent une amélioration progressive dans le temps des déficits, avec parfois une récupération complète d'un déficit transitoire.

Par ailleurs, des déficits initialement absents peuvent se manifester et apparaître plus tardivement. Dans deux études(28–30) précisant clairement l'apparition de nouveaux cas, peu d'entre eux connaissent une apparition de déficit gonadotrope ou thyroïdienne. Les nouveaux cas de déficit corticotrope sont diagnostiqués à 6 mois ou à 1 an alors qu'aucun nouveau déficit somatotrope n'est diagnostiqué au-delà de 3 mois.

En cas de panhypopituitarisme initial, celui-ci semble confirmé à 12 mois. Dans une étude portant sur 70 patients, Aimaretti et al. confirment à 12 mois le diagnostic de panhypopituitarisme réalisé à 3 mois, alors que les trois-quarts des déficits multiples ou isolés avaient récupéré à 12 mois. De plus, un nouveau déficit a été observé chez des patients qui en étaient indemnes dans 5,5% des cas et un déficit supplémentaire est apparu chez 13,3% des patients qui avaient un déficit isolé à 3 mois(27).

Une de ces études(33) a été menée au-delà de 12 mois après le TC. Tanriverdi et al. ont en effet poursuivi leur étude prospective à 3 ans avec 30 des 52 patients déjà introduits dans leur publication de 2006, portant sur l'évaluation des déficits à la phase aiguë et un an après le TC. Ils ont rapporté que tous les patients présentent une fonction thyroïdienne et gonadotrope normale à 3 ans. Pour l'axe somatotrope et corticotrope, on remarque une tendance à la récupération. Toutefois, quelques cas de déficits sont apparus après la première année et une absence de récupération a été constatée chez les patients ayant subi un TC sévère.

Cette même équipe a réévalué les patients à 5 ans et montre que le taux de déficit en GH était de 28%, celui de déficit corticotrope et de déficit gonadotrope de 4% chacun. Ils montrent également qu'en cas de TC sévère, les déficits en GH et/ou ACTH, s'ils étaient présents à 1 an, persistaient à 5 ans(34).

Une étude récente a également évalué la prévalence des DHPT à 5 ans chez 89 patients et montre que le taux de déficit en GH était de 24,1%, le déficit gonadotrope de 16%, le déficit corticotrope de 2,5% et il n'y avait aucun déficit thyroïdienne(36).

Les perturbations de la balance hydro sodée sont fréquentes en phase aigüe et sont généralement transitoires et très rares à se manifester à distance du TC. Peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la prévalence du diabète insipide. Agha et al. trouvent une prévalence de diabète insipide de 26% à la phase aigüe et au bout d'un an, le diabète insipide continuait à se manifester chez 6% des cas. A un an, le diabète insipide parait plus rare que les déficits antéhypophysaires. De plus, à distance du TC, aucun nouveau cas n'a été diagnostiqué(28).

## 2.6 – Méthodes d'exploration

Les méthodes d'exploration utilisées pour affirmer le diagnostic de déficit varient d'une étude à l'autre en termes de kits de dosage et seuils utilisés particulièrement pour le déficit en GH.

Deux revues récentes ont essayé de préciser la prévalence de cette pathologie (Tableau 5). Tanriverdi et al. ont sélectionné des études plus homogènes évaluant la fonction antéhypophysaire dans la phase chronique du TC, dans une population adulte, par des tests dynamiques consensuels(6). Au moins un déficit hypophysaire était alors trouvé chez 28% des patients avec TC. M. Klose et U. Feldt-Rasmussen rapportent, eux, une prévalence similaire de 26%(37).

Les DHPT sont le plus souvent isolés(6,37). Seuls 6% des patients présentent un déficit multiple dans la revue de Tanriverdi et al.(6).

Etude	N	> 1 déficit (%)	Déficit GH (%)	Test utilisé	Seuil utilisé	Sévérité	Délai après le TC	2 <sup>ème</sup> test	Pop. de référence
Bondannelli et al. 2004 (18)	50	54	8	GHRH-Arg	ND	86% GCS<12	12-64 mois	Non	Non
Popovic et al. 2004(19)	67	34	15	GHRH+GHRP-6	ND	100% GCS<13	>12mois	Non	Non
Leal-Cerro et al. 2005(20)	170	24.7	6	GHRH+GHRP-6 puis HI, glucagon	GH<10ng/ml GHRH+GHRP-6 GH<3ng/ml HI, glucagon	100% GCS<8	>12 mois	Oui	Non
Schneider et al. 2006(30)	70	56 (3M) 36 (12M)	9 (3M) 10 (12M)	GHRH-Arg	GH<9ng/ml	78% GCS<12 64% GCS<8	3 mois 12 mois	Non	Oui
Tanriverdi et al. 2006(29)	51	56.5 (3M) 51 (12M)	32.7	GHRH+GHRP-6	GH<10ng/ml	40% GCS<12 25% GCS<8	24h 12 mois	Non	Non
Herrmann et al. 2006(21)	76	24	8	GHRH-Arg puis HI	GH<9ng/ml GHRH-Arg GH<3ng/ml HI	100% GCS<8	5-47 mois	Oui	Non
Klose et al. 2007(31)	104	15	11	HI ou GHRH-Arg	GH<3ng/ml HI GH<9ng/ml GHRH-Arg	58% GCS<12 38 GCS<8	10-27 mois	Oui	Oui
Bavisetty et al. 2008(32)	70	21	16	GHRH-Arg	ND	GCS moyen =7	3 mois 6-9 mois	Non	Non
Kleindienst et al. 2009 (38)	23	ND	9	GHRH-Arg	ND	78% GCS<13	Phase aigue >2 ans	Non	Non
Van der Eerden et al. 2010(39)	107	1	0	GHRH-Arg puis HI	GH<3.5ng/l GHRH-Arg GH<3.4ng/ml HI	32%<12	3-30 mois	Oui	Non
Kokshoorn et al. 2011(24)	112	5.4	3.6	HI ou GHRH-Arg	GH<3ng/ml HI GH entre 4,2 et 11.5ng/ml selon IMC GHRH-Arg	33% GCS<8	>1 an	non	Non

GHRH-Arg: Growth Hormone Releasing Hormone-Arginine

HI: hypoglycémie insulémique

GHRP-6: Growth Hormone Releasing Peptide 6

ND: Non disponible

**Tableau 5 : Prévalence du DHPT et du déficit en GH après TC d'après les revues de Tanriverdi et al. et M. Klose et U. Feldt-Rasmussen**



### *2.6.1 – L'exploration de l'axe somatotrope*

Le test d'hypoglycémie insulinique est le test de référence pour l'exploration de cet axe. Il est cependant peu utilisé dans les séries étudiées en raison de ses contre-indications (insuffisance coronarienne et épilepsie) qui rendent sa manipulation difficile dans une population de traumatisés crâniens. Il existe trois méthodes alternatives recommandées par le consensus de la « GH Research Society » de 2007(40) :

- Le test à la GHRH+arginine
- Le test à la GHRH+GHRP6
- Le test au glucagon

Le premier semble le plus largement utilisé par les auteurs en cas de contre-indication à l'hypoglycémie insulinique(16,22,31). Les deux autres tests semblent, d'après plusieurs publications, surestimer la prévalence du déficit somatotrope(41,42) et sont utilisés dans peu de séries(23,33).

### *2.6.2 – L'exploration de l'axe corticotrope*

Dans plusieurs études, le diagnostic d'insuffisance corticotrope s'appuie sur une cortisolémie basse isolée(23,27,29). L'hypoglycémie insulinique est, de nouveau, le test de stimulation de référence pour l'exploration de cet axe mais trop souvent contre-indiquée dans cette population pour les mêmes raisons que pour l'axe somatotrope.

Le test au synacthène est intéressant pour l'exploration de la fonction corticotrope en phase chronique. En effet, un test normal en phase aigüe ne permet pas d'exclure une insuffisance car l'atrophie surrénalienne n'est pas encore apparue.

Le test au glucagon semble être une alternative intéressante pour l'exploration combinée de l'axe somatotrope et corticotrope. Celui-ci n'a été utilisé que par un seul auteur pour l'exploration de cet axe(16,28)

## 2.7 – Approche physiopathologique

Il n'existe pas de corrélation entre les symptômes cliniques présentés par le patient et le type de signes morphologiques d'atteinte hypophysaire ou hypothalamique(43). Les possibles mécanismes lésionnels incriminés dans l'insuffisance hypophysaire post-TC sont divers(44). D'ailleurs, les études menées sur ce sujet sont discordantes et les facteurs explicatifs avancés divergent.

Des recherches autopsiques réalisées chez des patients décédés suite à un TC sévère montraient dans 40 à 80% des cas des lésions hémorragiques et/ou nécrotiques de l'antéhypophyse, de la posthypophyse, de la tige pituitaire et/ou de l'hypothalamus(45). Toutefois, Kelly et al. retrouvent une intégrité hypophysaire dans 14 à 74% des cas(15).

Cependant, la localisation de l'hypophyse et les mécanismes vasculaires pourraient expliquer en partie l'atteinte hypophysaire. En effet, l'hypophyse, située dans la selle turcique et recouverte par le diaphragme sellaire, présente une vascularisation composée du :

- Tronc porte hypophysaire long, principale vascularisation de l'adénohypophyse et alimentant davantage sa partie latérale, est particulièrement sensible à une compression mécanique ou à une lésion directe de la tige pituitaire ;
- Tronc porte hypophysaire court, qui vascularise moins de 30% de l'adénohypophyse, essentiellement les régions médianes et le lobe postérieur de l'hypophyse.

Ceci pourrait expliquer l'atteinte préférentielle, et des cellules somatotropes, situées dans la partie latérale, et des cellules gonadotropes, elles localisées dans le lobe tubéral et irriguées par le tronc porte hypophysaire long. Les cellules corticotropes et thyrotropes, se trouvant dans les régions plus médianes de l'adénohypophyse, seraient alors moins sensibles en cas de TC. De plus, ces dernières reçoivent une vascularisation supplémentaire assurée par des branches de l'artère hypophysaire supérieure(46). Cette hypothèse d'abord avancée à partir d'autopsies semble avoir été renforcée par la réalisation d'études plus récentes(14,44,47).

D'autres mécanismes incluant une compression de la glande pituitaire, une hypertension intracrânienne et un phénomène hémorragique semblent être envisagés(44).

Les lésions hypothalamiques rapportées chez 29% des patients ayant une insuffisance hypophysaire(14) pourraient expliquer des déficits multiples. En effet, elles engendreraient un dysfonctionnement hypophysaire par libération d'une faible quantité de libérines et statines.

D'autre part, des facteurs psychologiques comme le stress, induits par le TC sont également évoqués. Les déficits somatotrope et thyrotrope pourraient avoir pour origine un déficit en acétylcholine.

Le TC entraînant une perte neuronale diminuerait la transmission cholinergique et lèverait ainsi l'inhibition de la sécrétion de somatostatine, elle-même inhibitrice de la libération de GH et de TSH(21,48).

En 2008 puis en 2013, Tanriverdi et al. suggèrent qu'une activation de l'auto-immunité après le TC serait responsable d'un déficit hypophysaire : la survenue du déficit hypophysaire serait associée à la présence d'anticorps anti-hypophyse et/ou d'anticorps anti hypothalamus(33,34).

Taheri et al. montrent, dans une étude récente, que l'altération de microARNs est associée à la survenue de déficit hypophysaire post traumatique que ce soit en phase aigüe ou chronique. Les microARNs pourraient donc jouer le rôle de biomarqueur(49).

## 2.8 – Facteurs prédictifs potentiels :

Les études ayant tenté de trouver des facteurs prédictifs de survenue d'IAH ont des résultats souvent discordants.

La gravité du TC estimée par le GCS est le principal facteur étudié. Certains auteurs montrent une corrélation entre la gravité du TC et la survenue d'une IAH(18,22,32) alors que d'autres réfutent cette association(19,27,29). En étudiant les études réalisées entre 2000 et 2007, Schneider et al. montrent une prévalence d'IAH de 35,3% chez les patients ayant eu un TC sévère(50).

Dans une méta-analyse récente incluant 27 études, la sévérité du traumatisme crânien initial était significativement associée à un risque augmenté de survenue tardive (> 12 mois post TC) de déficit hypophysaire(51).

D'autres auteurs, eux, mettent en évidence des facteurs prédictifs radiologiques tels que la présence de lésions axonales diffuses au scanner initial(26) et l'existence de fractures de la base du crâne(51,52).

D'autres encore, évoquent l'influence d'un âge avancé sur la survenue d'hypopituitarisme(52).

L'existence d'une hypertension intracrânienne(22), un séjour prolongé en soins intensifs(21), la présence d'un œdème cérébral ou l'existence d'épisodes hypoxiques(15) sont aussi évoqués par plusieurs auteurs comme facteurs prédictifs de survenue d'hypopituitarisme.

Une diminution du volume de l'hypophyse ou une selle turcique vide en IRM à distance du TC sont également décrits comme facteurs prédictifs d'IAH mais une imagerie normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic. On peut penser que l'IRM fonctionnelle pourra permettre d'identifier les patients ayant une atteinte hypophysaire qui n'est pas visible sur l'IRM conventionnelle(53).

## 2.9 – Dépistage de l'IAH post-TC :

Tous les patients avec un TC ne peuvent être dépistés car cela serait coûteux et peu rentable. En effet, la probabilité de trouver un déficit semble plus élevée chez les patients ayant subi un TC modéré à sévère. Tanriverdi et al. suggèrent de dépister tous les patients ayant dû être hospitalisés plus de 24h ou ayant nécessité un séjour en soins intensifs et tous les TC modérés et sévères(6). L'équipe d'U. Feldt-Rasmussen propose de dépister seulement les patients ayant des signes cliniques d'hypopituitarisme(37). Une étude récente a comparé le dépistage systématique versus l'analyse unique des patients ayant des symptômes d'hypopituitarisme et montre que les signes cliniques d'hypopituitarisme sont suffisamment prédictifs de survenue de DHPT pour permettre une sélection des patients à dépister et éviter le dépistage systématique(35).

Concernant la période d'exploration, un consensus international a été mis en place en 2005 pour la prise en charge des patients traumatisés crâniens(46). L'évolution des connaissances a permis de préciser les périodes les plus adaptées pour la réalisation des explorations endocriniennes. Ainsi, en plus de l'exploration réalisée à la phase précoce, une nouvelle exploration doit être réalisée à 3 mois pour évaluer si le déficit est transitoire ou permanent et une dernière exploration à un an du TC pour confirmer la persistance des déficits et également constater l'apparition de nouveaux déficits. Ce schéma d'exploration proposé fait l'objet de controverse :

Lorenzo et al., suggèrent que le dépistage hormonal devrait être réalisé seulement un an après le TC afin de limiter les erreurs de diagnostic obtenues la première année(54).

Tanriverdi et al., considèrent qu'il n'est pas justifié de rechercher les déficits somatotropes ou gonadotropes à la phase aigüe du TC car ils peuvent être réversibles et le bénéfice d'un traitement à ce stade n'a pas été prouvé(55).

En revanche, tous les auteurs s'accordent sur l'importance du dépistage du déficit corticotrope lors de la phase aigüe du TC afin d'éviter la mise en jeu du pronostic vital(55,56). Concernant les patients qui ont un antécédent de TC ancien et qui n'ont pas eu d'exploration endocrinienne prospective, un dépistage hormonal minimal doit être réalisé(46).

## 2.10 – Traitement substitutif des déficits

### *2.10.1 – Traitement du déficit corticotrope*

A la phase aigüe, le traitement substitutif doit être introduit en urgence dès la suspicion clinique pour ne pas mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement doit être administré que le déficit soit isolé, multiple ou complet(46). Les patients en hypothyroïdie doivent d'abord être substitués pour la fonction corticotrope avant l'administration d'hormones thyroïdiennes afin d'éviter une insuffisance surrénalienne aigüe.

Le traitement consiste en l'administration d'hydrocortisone orale à la dose de 15 à 20mg par jour comme pour les autres causes de déficit corticotrope. Des doses plus élevées sont nécessaires (2 à 3 fois la dose habituelle) en cas d'infection, d'intervention chirurgicale ou toute situation entraînant un stress pour l'organisme.

### *2.10.2 – Traitement du déficit thyroéotrope*

A la phase aigüe, le déficit thyroéotrope doit être suppléé rapidement. Le traitement doit être administré que le déficit soit isolé, multiple ou complet(46).

Il est basé sur l'administration de la L-Thyroxine à une dose habituelle de 1,5ug/kg/j afin d'obtenir une concentration sérique de T4L à la limite supérieure de la normale.

Une substitution insuffisante semble limiter les performances physiques et neuropsychologiques de ces patients et donc interférer avec les rééducations faites(57).

### *2.10.3 – traitement du diabète insipide*

En phase aigüe, il est recommandé de mettre en place un traitement substitutif. Le traitement doit être administré que le déficit soit isolé, multiple ou complet(46).

Celui-ci consiste en l'administration intranasale de 5 à 10ug de desmopressine et la plupart des patients sont bien contrôlés par une prise le soir. Il peut également être administré per os en plusieurs prises par jour. Agha et al ont proposé une prise en charge du diabète insipide post TC d'après le schéma annexé (annexe 1) (28).

#### *2.10.4 – Traitement du déficit gonadotrope*

Le bénéfice du traitement substitutif à la phase aigüe n'a pas été démontré. En revanche, il semble intéressant de dépister et traiter ce déficit à un stade plus tardif en raison du risque d'augmentation de la masse grasse, de la perte de force musculaire, de la réduction de la densité osseuse et du risque d'ostéoporose secondaire liés au déficit gonadotrope(58,59).

Le traitement substitutif permet de retrouver une libido normale, d'améliorer la qualité de vie et de limiter le risque d'ostéoporose(60).

Le traitement doit être instauré en cas de panhypopituitarisme et de déficits multiples. En cas de déficit isolé, l'introduction d'une substitution ne constitue pas une urgence et nécessite de renouveler le dépistage afin d'éliminer un déficit transitoire. L'introduction du traitement doit être discutée au cas par cas(46).

Chez la femme jeune, une contraception orale contenant 20 à 35 ug d'éthinylestradiol est le plus souvent prescrite. Plusieurs études réalisées dans la population générale montrent que ce traitement augmente le risque cardiovasculaire et le risque de cancer chez la femme ménopausée(61). Il est donc recommandé d'arrêter ce traitement substitutif après la ménopause(60).

Chez l'homme, le traitement est nécessaire en cas d'hypogonadisme. Celui-ci est contre-indiqué en cas de cancer de la prostate. L'instauration de ce traitement impose une surveillance du PSA et de l'hématocrite en raison du risque de polyglobulie.

Certains auteurs montrent que la substitution en stéroïdes sexuels serait corrélée à une amélioration des troubles cognitifs et particulièrement les troubles de la mémoire(62).

#### *2.10.5 – Traitement du déficit somatotrope*

Selon le consensus de 2007, les patients ayant un déficit somatotrope sévère confirmé doivent bénéficier d'un traitement substitutif en GH à condition que le déficit ne soit pas isolé c'est-à-dire en cas de panhypopituitarisme ou déficits multiples après substitution parfaite des autres déficits depuis au moins 3 à 6 mois(40).

En cas de déficit somatotrope isolé, le traitement par GH est discuté au cas par cas après confirmation de l'existence d'un déficit persistant sévère par un test de stimulation au moins un an après le TC. En France, il n'y a pas d'indication thérapeutique pour le déficit en GH isolé.

Le traitement par GH consiste en l'injection sous-cutanée de somatotropine. Il est recommandé de commencer à faible dose soit entre 0,15 et 0,3mg par jour.

Chez les sujets de plus de 60 ans une dose quotidienne plus faible de 0,1 à 0,2mg est recommandée. La dose journalière peut être progressivement augmentée jusqu'à une posologie d'entretien qui correspond à la dose minimale efficace permettant d'obtenir des taux d'IGF-1 dans les valeurs hautes de la normale pour l'âge et le sexe.

### 2.11 - Déficit somatotrope, altération de la qualité de vie et troubles cognitifs des patients TC

L'évaluation clinique du déficit somatotrope post-TC est difficile tant elle est associée à des symptômes aspécifiques. Certains signes peuvent être, en effet, confondus avec des séquelles directes du TC tels que les troubles mnésiques, les difficultés de concentration et la diminution de la qualité de vie.

Des auteurs ont montré que les patients déficitaires en GH présentaient un degré d'invalidité supérieur et avaient une altération de leur qualité de vie selon les critères de l'échelle SF-36 (annexe 2) par rapport aux patients non déficitaires en GH(32,63).

Klose et al., ont, eux, démontré que le déficit en GH est associé à une modification corporelle (augmentation de la masse grasse et baisse de la masse musculaire), une modification du profil lipidique et une altération de la qualité de vie(64).

Leon-Carrion et al., montrent dans son étude que les patients déficitaires en GH présentaient plus de troubles cognitifs que les patients non déficitaires. Ils étaient également moins sociables et plus fragiles sur le plan émotionnel (échantillon de TC sévère : comparaison de 11 patients déficitaires en GH et 11 patients non déficitaires)(65).

Concernant le traitement substitutif par GH, plusieurs auteurs ont montré le rôle positif de ce traitement sur la composition corporelle et le profil lipidique(66,67). D'autres études mettent en avant l'amélioration de la capacité à l'exercice et la performance physique(68,69).

L'étude KIMS, portant sur le traitement par GH des patients déficitaires confirme l'effet sur la composition corporelle et montre une amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire QoL-AGHDA (Quality of Life-Assessment of GH Deficiency in Adults)(70).

Il est également décrit dans la littérature une amélioration des capacités mnésiques et attentionnelles chez les patients traités par GH(71).

Cependant, ces études sont encore peu nombreuses, réalisées sur de petits échantillons et une seule à comparer l'effet du traitement par GH à un placebo(72). Cette étude a montré que le traitement substitutif en GH améliorait les fonctions exécutives, l'apprentissage verbal et la rapidité de traitement de l'information.

## 2.12 – Intérêt de l'étude :

L'intérêt de notre étude est de préciser l'évolution naturelle des déficits hypophysaires de manière prospective sur les 18 mois qui suivent le TC afin de mieux définir le suivi à adopter pour cette population de traumatisés crâniens.

Les résultats pourront permettre de générer des hypothèses et d'initier de nouvelles études.

### *2.11.1 – Objectif principal*

Evaluer l'évolution naturelle des déficits hypophysaires dans une population de traumatisés crâniens durant les 18 mois qui suivent le TC.

### *2.11.2 – Objectifs secondaires*

- Evaluer la prévalence des déficits hypophysaires à 4 mois, 12 mois et 18 mois du TC.
- Comparer le profil clinique des patients déficitaires en GH et non déficitaires en GH à 12 et 18 mois post-TC.
- Evaluer la qualité de vie à 18 mois post-TC (questionnaire SF-36) des patients déficitaires en GH et non déficitaires en GH lors de leur exploration à 12 mois.



## 3- METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, longitudinale, descriptive et analytique établie sur 18 mois dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique régional nommé INSPIRE-TC.

Les patients inclus ont bénéficié à 4 mois, 12 mois et 18 mois de leur TC d'une évaluation de la qualité de vie et neuropsychologique et d'une exploration hypothalamo-hypophysaire statique et dynamique.

Le bilan à 4 mois comprenait également une imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM).

### 3.1- Inclusion

Les patients ont été inclus lors de leur hospitalisation dans le service de médecine physique et réadaptation de l'hôpital Henry Gabrielle au CHU de Lyon.

La visite d'inclusion a été réalisée par le médecin responsable du patient lors de son hospitalisation. Lors de cette visite, une information claire sur le déroulement de l'étude a été donnée au patient et à ses proches. Au terme de cette visite, le patient devait, s'il acceptait l'étude, signer un formulaire de consentement.

Lors de cette visite, le médecin en charge du patient vérifiait les critères d'inclusion et de non inclusion et s'assurait de l'absence de contre-indication à l'IRM.

Les données cliniques suivantes, lorsqu'elles étaient disponibles, étaient notées dans le dossier du patient lors de l'inclusion :

- Antécédents médicaux, chirurgicaux et gynécologiques
- Age, sexe et niveau d'étude
- Taille, poids et indice de masse corporelle
- Données neuro-cliniques :
  - \* Score de Glasgow initial
  - \* Durée du séjour en réanimation
  - \* Pression intracrânienne maximale en réanimation

- \*Pression artérielle moyenne la plus basse en réanimation
- \*Pression de perfusion cérébrale la plus basse en réanimation
- \*Durée du coma et de l'amnésie post traumatique si le patient était sorti de cette phase
- \*Existence d'ACSOS (hypoxémie, hyper ou hypocapnie, hyper ou hypoglycémie, hypo ou hypercapnie)
- Données de l'imagerie initiale :
  - \* Lésions axonales diffuses en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire
  - \* Œdème cérébral
  - \* Fracture de la base du crâne
  - \* Hématome extra dural
  - \* Hématome sous dural

### 3.2 - Critères d'inclusion

Les patients sont recrutés selon les critères d'inclusion suivants :

- Patients âgés de 18 à 65 ans
- Patients présentant un TC modéré ou sévère avec un score de Glasgow initial inférieur ou égal à 12 après stabilisation hémodynamique et respiratoire
- Patient hospitalisé en service de rééducation fonctionnelle
- Patient avec un indice de masse corporelle entre 17 et 30 kg/m<sup>2</sup>
- Patient bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient pour lequel un consentement de participation éclairé et écrit aura été obtenu, ou, si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement recueilli auprès d'un des proches (personne de confiance, membre de la famille ou personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables).

### 3.3 - Critères de non inclusion

Les patients ne sont pas inclus dans l'étude s'ils présentent au moins un des critères de non inclusion suivants :

- Patient mineur
- Patient âgé de plus de 65 ans
- Patient n'ayant pas signé son formulaire de consentement

- Femme enceinte, allaitante ou en âge d'avoir des enfants mais sans contraception retenue efficace
- Patient sous mesure de protection juridique
- Un délai après le TC modéré à sévère supérieur ou égal à 4 mois post-TC
- Patient présentant une IAH connue et traitée
- Patient aux antécédents de radiothérapie cérébrale
- Patient présentant une insuffisance hépatocellulaire biologique (Facteur V <60% et/ou bilirubinémie totale >20umol/l) lors du bilan systématiquement réalisé dans le cadre de sa prise en charge à l'admission dans le service de Médecine Physique et Réadaptation
- Patient présentant une insuffisance rénale chronique (clairance < 30ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault) lors du bilan biologique systématiquement réalisé dans le cadre de sa prise en charge à l'admission dans le service de Médecine Physique et Réadaptation
- Patient ayant bénéficié d'une corticothérapie dans les 4 semaines précédant le TC

### 3.4 – Visites de suivi

Les visites de suivi ont eu lieu en deux temps à 4 mois, 12 mois et 18 mois après le traumatisme crânien. Dans un premier temps, les patients bénéficiaient de l'exploration endocrinienne en hospitalisation de jour dans le service d'endocrinologie et dans un deuxième temps, ils bénéficiaient de l'exploration neuropsychologique et de la qualité de vie en hôpital de jour de médecine physique et réadaptation.

L'IRM était, elle, réalisée une seule fois à 4 mois pour la recherche de lésions axonales diffuses et l'étude du volume hypophysaire.

Nous allons détailler chacune de ces explorations.

#### 3.4.1 – Explorations endocriniennes

L'exploration hypothalamo-hypophysaire statique et dynamique a eu lieu lors d'une hospitalisation de jour à la Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est de Lyon sous la direction des Professeurs Françoise BORSON-CHAZOT et Gérard RAVEROT à 4 mois, 12 mois et 18 mois post-TC. A chaque temps nous avons recueilli les données cliniques et biologiques suivantes.

- Clinique :

Les traitements pouvant interférer avec les dosages ont été indiqués et le traitement substitutif a été mentionné. Nous avons noté chez la femme la restauration spontanée du cycle menstruel en dehors de toute contraception.

Le poids, la taille, l'IMC et la tension artérielle systolo-diastolique ont été recueillis. Un examen clinique complet et la recherche d'un syndrome polyuro-polydipsique étaient réalisés.

- Biologique :

Les résultats des dosages de l'IGF1, la testostérone biodisponible ou l'estradiol, la FSH, la LH, la T4L, la TSH, la prolactine et les résultats des tests dynamiques de la GH et du cortisol ont été récupérés.

*3.4.1.1- Les méthodes de dosage*

Les dosages ont été effectués au laboratoire d'hormonologie du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon. Les prélèvements ont été réalisés à 8h le matin à jeun.

- Le cortisol

Le taux de cortisol est obtenu par dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) avec automate Roche Elecsys du 6 avril 2011 au 6 février 2013 puis Cobas à partir du 7 février 2013.

- IGF-1 et GH

Les taux d'IGF-1 et de GH ont été mesurés par dosage immunoradiométrique (IRMA) de type « sandwich » avec les trousse IGF1-RIACT et hGH-RIACT (CIS Bio International) jusqu'au 7 avril 2014. A partir du 8 avril 2014, le dosage a été fait par chimiluminescence sur automate ISYS d'IDS calibré par rapport au standard international.

- FSH et LH

Les taux de FSH et LH ont été obtenus par dosage IRMA avec la trousse FSH IRMA et LH IRMA calibrée avec le standard WHO 94/632 jusqu'au 01 mai 2012.

A partir du 02 mai 2012, les taux de FSH et LH sont obtenus par dosage immunologique par chimiluminescence (CMIA) avec automate Architect (Abott) calibré avec le standard WHO 92/510.

- Estradiol

Après extraction du plasma de l'éther, le dosage de l'estradiol a été réalisé par un dosage IRA de type « compétition » à l'aide d'un traceur tritié et d'un anticorps polyclonal de lapin. Afin d'éliminer l'estradiol libre, il est utilisé une suspension de charbon-dextran.

- Testostérone non liée à la Sex steroid-Binding Protein (SBP)

La testostérone non liée à la SBP ou testostérone biodisponible correspond à la testostérone libre et à la testostérone liée à l'albumine. Elle est mesurée par dosage de la testostérone dans le surnageant de précipitation du plasma traité à 4°C par du sulfate d'ammonium à 50% de saturation finale. Ce dosage repose sur une méthode IRA effectuée après extraction étherée suivie d'une chromatographie de partage et on utilise un anticorps polyclonal de lapin et de la testostérone tritiée. La séparation des formes libres et liée de la testostérone est réalisée par addition de charbon-dextran à l'équilibre.

- Prolactine

Le laboratoire utilise une méthode IRA de type « compétition ».

Du 24 juillet 2012 au 06 février 2013, la prolactine est obtenue par dosage immunologique par ECLIA avec automate Roche Elecsys puis Cobas à partir du 07 février 2013.

- T4L et TSH

La thyroxine libre (T4) est dosée par méthode ECLIA avec automate Roche Elecsys jusqu'au 02 février 2013 puis Cobas à partir du 06 février 2013.

Le taux de TSH est mesuré grâce à un dosage immunologique par chimiluminescence (CMIA) (automate Architect, Abbott).

### *3.4.1.2- Les tests dynamiques*

- L'exploration de l'axe somatotrope

Afin d'évaluer la sécrétion de GH, le test au glucagon a été celui initialement choisi. Ce test est réalisé une demi-heure après la mise en place d'un cathéter veineux de prélèvement chez le patient à jeun, au repos et allongé. A T0, on injecte 1 mg de glucagon (Glucagen<sup>®</sup>) en intramusculaire. Les prélèvements de GH et de glycémie sont effectués à T-20, T0, T+60, T+120, T+150 et T+180 minutes.

- L'exploration de l'axe corticotrope

Le test dynamique utilisé est le test au Synacthène<sup>R</sup> classique. Il est réalisé le matin à jeun après mise en place d'un cathéter veineux. On injecte 250ug d'ACTH de synthèse à T0. Les prélèvements sont effectués à T0, T+30 et T+60 min.

Les patients qui n'ont pas pu bénéficier d'un test au Synacthène<sup>R</sup> du fait d'une rupture de stock, ont bénéficié d'un test au glucagon. Il est réalisé selon le protocole expliqué pour l'exploration de l'axe somatotrope. Les prélèvements réalisés à T-20, T0, T+60, T+120, T+150 et T+180 minutes permettent un dosage de l'ACTH et du cortisol. A noter que la moitié des patients (30/61) ont pu bénéficier des 2 tests.

#### *3.4.1.3- Les critères diagnostiques d'insuffisance hypophysaire*

Les patients sont considérés comme déficitaires lorsqu'au moins un axe est atteint, en dehors d'une hyperprolactinémie isolée. Les critères biologiques considérés sont les suivants :

- Déficit corticotrope

Le diagnostic de déficit corticotrope est défini par une cortisolémie inférieure à 500nmol/L après test de stimulation au Synacthène<sup>R</sup> ou au glucagon. Depuis le 31 août 2015, les résultats sont minorés d'environ 30% du fait d'un changement de réactif. Au seuil de 400 nmol/l, la réponse peut être considérée satisfaisante.

- Déficit thyroïdote

Le diagnostic de déficit thyroïdote est posé lorsque la T4L est inférieure à 11.1pmol/L associée à une TSH normale (0,4 à 3,1 mUI/L) ou basse.

- Déficit somatotrope

Le diagnostic de déficit somatotrope sévère repose sur un pic de GH inférieur à 9 mUI/L après stimulation au glucagon ; on y associe aussi le dosage de l'IGF-1 dont les normes varient en fonction de l'âge du patient :

Valeurs de référence chez l'adulte du 04/06/2009 au 11/04/2014 :

- 18 à 21 ans : 195 à 495 ug/l
- 22 à 24 ans : 176 à 404 ug/l
- 25 à 28 ans : 120 à 345 ug/l
- 29 à 40 ans : 103 à 351 ug/l
- 41 à 50 ans : 105 à 328 ug/l
- 51 à 60 ans : 99 à 295 ug/l
- 61 à 70 ans : 91 à 222 ug/l

Valeurs de référence chez l'adulte à partir du 11/04/2014 :

- 18 ans : 146 à 494 ug/l
- 19 ans : 140 à 463 ug/l
- 20 ans : 133 à 430 ug/l
- 21 à 25 ans : 115 à 355 ug/l
- 26 à 30 ans : 98 à 282 ug/l
- 31 à 35 ans : 88 à 246 ug/l
- 36 à 40 ans : 83 à 233 ug/l
- 41 à 45 ans : 75 à 216 ug/l
- 46 à 50 ans : 67 à 205 ug/l
- 51 à 55 ans : 61 à 200 ug/l
- 56 à 60 ans : 54 à 194 ug/l
- 61 à 65 ans : 49 à 188 ug/l
- 66 à 70 ans : 47 à 192 ug/l
- 71 à 75 ans : 41 à 179 ug/l
- 76 à 80 ans : 37 à 172 ug/l

- Déficit gonadotrope

Le diagnostic repose sur les dosages statiques.

Chez l'homme, le déficit gonadotrope est défini par une testostéronémie non liée à la SBP inférieure à 2,25nmol/L chez les patients âgés de 20 à 40 ans (ou inférieure à 0,52nmol/L après 40 ans), associée à des taux de LH et FSH normaux (0,5 à 10UI/L pour la LH et 1,3 à 11,5UI/L pour la FSH) ou bas.

Chez la femme, ce déficit est diagnostiqué (en l'absence de contraception orale et devant une aménorrhée clinique) en cas d'estradiolémie basse associée à des taux de LH et FSH normaux ou bas définis selon :

- Phase folliculaire : estradiolémie inférieure à 92pmol/L associée à un taux de LH compris entre 0,8 et 7,4UI/L ou inférieur à 0,8UI/L et à un taux de FSH compris entre 2,2 et 15UI/L ou inférieur à 2,2UI/L ;
- Phase lutéale : estradiolémie inférieure à 440pmol/L associée à un taux de LH indétectable et un taux de FSH compris entre 1,3 et 10UI/L ou inférieur à 1,3UI/L ;

- Ménopause : estradiolémie inférieure à 73pmol/L associée à un taux de LH supérieur à 8UI/L et un taux de FSH compris entre 27 et 129UI/L ou inférieur à 27UI/L.

- Hyperprolactinémie

On définit l'hyperprolactinémie par une prolactine supérieure à 25ug/L chez l'homme ou supérieure à 30ug/L chez la femme.

### 3.4.2 - Explorations neuropsychologiques

L'ensemble des explorations neuropsychologiques ont été réalisées par la même neuropsychologue dans le service de médecine physique et réadaptation du CHU Lyon Sud à M4, M12 et M18. Celle-ci ne connaissait pas le statut hormonal des patients. La durée maximale des tests était de 2 heures. L'ordre des épreuves était le même à chaque exploration selon l'ordre suivant :

- L'évaluation des capacités mnésiques par le test de Grober et Buschke et la Figure de Rey
- L'évaluation des capacités attentionnelles par l'épreuve d'alerte phasique, l'épreuve d'attention divisée et l'épreuve d'attention soutenue
- L'évaluation des capacités exécutives par l'épreuve Go/no Go, l'épreuve de mémoire de travail, l'épreuve de flexibilité et l'épreuve d'incompatibilité

### 3.4.3 – Evaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a eu lieu dans le même temps que l'exploration neuropsychologique dans le service de médecine physique et réadaptation du CHU Lyon Sud. Elle a été évaluée par les questionnaires SF-36, QOLIBRI et QLS-H à M4, M12 et M18. Ces questionnaires étaient remplis par les patients eux-mêmes lorsque leur état neurologique le permettait.



Le questionnaire SF-36 (annexe 2) est un auto-questionnaire validé pour la mesure de l'état de santé dans différentes populations. Il comporte 36 questions réparties en huit domaines (fonction physique, limitations ressenties de l'activité quotidienne, troubles émotionnels, fonction sociale, douleur psychique, douleur physique, vitalité et estimation de l'état de santé perçu). La version française a été validée dans la population des adultes jeunes. Les scores 'résumé physique', 'résumé mental' et sous score par catégories ont été calculés. Une licence d'utilisation du questionnaire SF-36 a été obtenue auprès de la société Quality Metrics ®.

L'échelle QOLIBRI est une échelle mesurant la qualité de vie subjective après un traumatisme crânien grave.

Le questionnaire Question on Life Satisfaction- Hypopituitarism (QLS-H) est un auto-questionnaire mesurant la qualité de vie des patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

#### 3.4.4 – Evaluation des capacités fonctionnelles

L'évaluation des capacités fonctionnelles a également été réalisée aux trois temps d'explorations M4, M12 et M18 au CHU Lyon Sud. Elles ont été évaluées par l'échelle Glasgow Out Scale (GOS) qui est une échelle de devenir global internationalement reconnue et par la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) qui permet d'apprécier le niveau d'incapacité d'un patient souffrant d'une déficience fonctionnelle.

#### 3.4.5 – Explorations en imagerie

Les patients ont bénéficié à 4 mois d'une IRM avec deux acquisitions. L'une centrée sur l'hypophyse avec 3 séquences (Spin Echo T1 sagittal en coupes de 3mm, TSET2 et SET1 coronal en coupes de 3mm et séquences dynamiques) et l'autre centrée sur l'encéphale avec 4 séquences (diffusion, TSET2 en coupes de 5mm, TFFE en coupes de 5mm et 3D T1). La durée globale de l'examen était de 30mm. Un post-traitement a été réalisé pour la quantification du volume hypophysaire.

## 3.5- Analyse des données

### 3.5.1 – Aspects réglementaires

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

### 3.5.2 – Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par une personne indépendante de l'étude à partir des données de la base informatisée.

Pour les analyses descriptives, les résultats sont présentés sous forme de moyenne, médiane et intervalle de confiance à 95% associés.

Pour les analyses statistiques, les groupes sont comparés au moyen d'un test du Chi<sup>2</sup> (ou test exact de Fisher lorsque les conditions d'application du Chi<sup>2</sup> ne seront pas respectées) pour les variables qualitatives et au moyen d'un test de Student (ou de Wilcoxon (approximation normale) en cas de non normalité) pour les variables quantitatives.

L'application des tests de Fisher, Wilcoxon, sera précisée par une étoile (\*) à côté de la p-value.

Le risque d'erreur retenu pour chaque test est fixé à  $\alpha=0,05$  (soit 5%). Si la p-value (probabilité critique) est inférieure à 0,05, alors on rejette l'hypothèse nulle correspondant à l'absence de différence entre les deux valeurs étudiées.

### 3.6 – Travail de thèse au sein du protocole INSPIRE-TC

Mon travail de thèse se concentre sur l'exploitation des données endocrinologiques recueillies de façon longitudinale grâce à ce protocole. L'intérêt de ce travail est d'étudier l'évolution naturelle des déficits hypophysaires post-traumatiques durant les 18 mois de suivi. Ce travail permettra également d'étudier la prévalence du DHPT selon l'axe atteint aux 3 temps d'explorations et de comparer sur des données clinico-biologiques les patients déficitaires et non déficitaires en GH.

L'exploitation des données neuropsychologiques et d'imageries issues du protocole INSPIRE-TC feront, eux aussi, l'objet de travaux de thèses par des internes de rééducation et de radiologie. Le but final sera de réaliser un travail commun sur les données pertinentes de chaque partie.

## 4- RESULTATS

Ont été inclus l'ensemble des patients ayant eu un TC entre août 2011 et juillet 2014 et ayant bénéficiés d'au moins une exploration endocrinienne soit 61 patients.

Parmi les 61 patients inclus, 57 patients ont bénéficié de l'exploration à 4 mois, 53 patients de l'exploration à 12 mois et 37 patients de l'exploration à 18 mois.

Un patient est décédé au cours du suivi pour une raison non liée au TC initial.

L'organigramme suivant résume le suivi des patients après inclusion (figure 1).

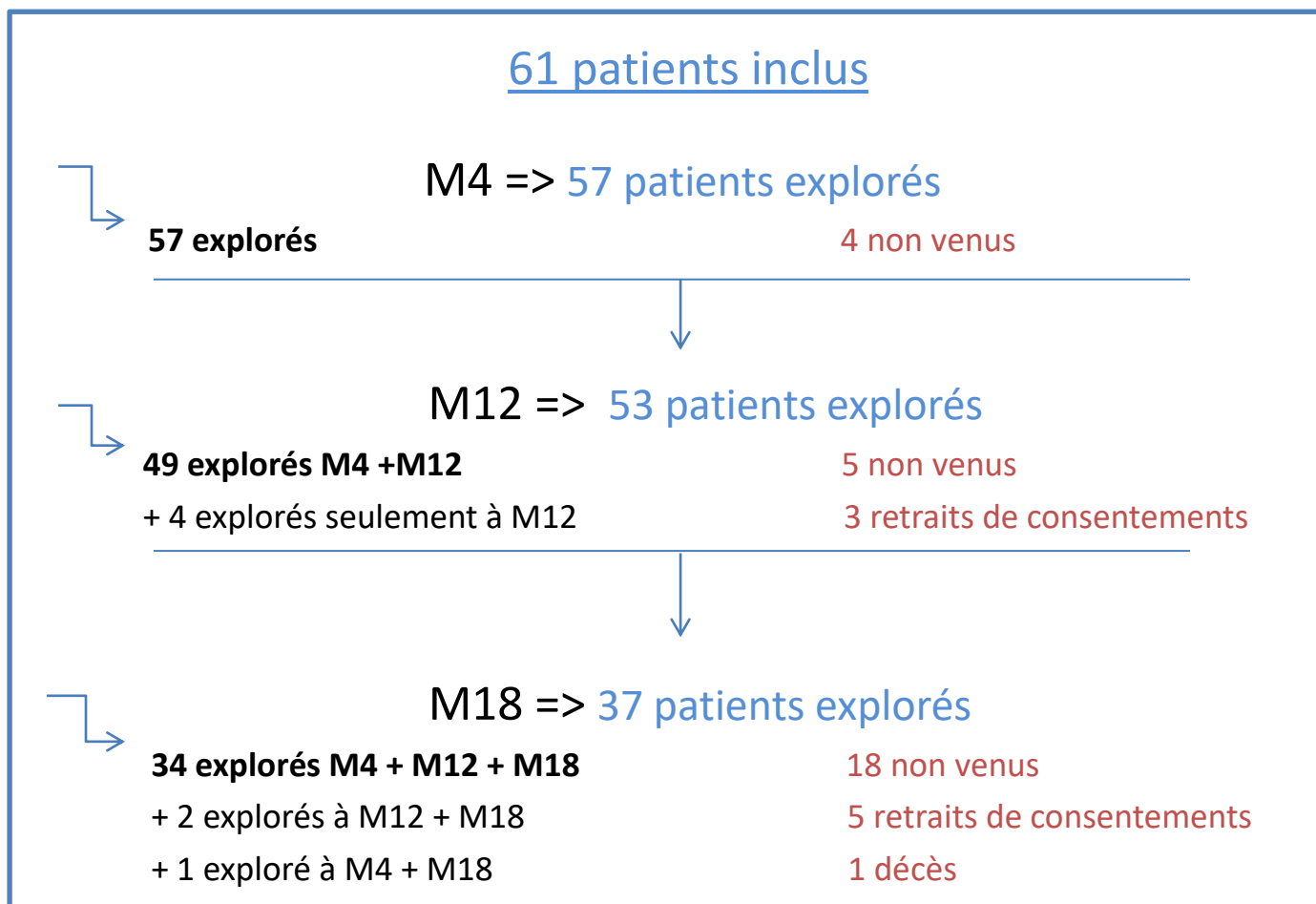


Figure 1 : Organigramme de suivi des patients inclus

### 4.1- Description sociodémographique

Parmi les 61 patients testés initialement, on observe une nette prédominance masculine. En effet, notre échantillon initial est composé de 51 hommes et 10 femmes soit un sex-ratio de 5,1. L'âge moyen de survenue du TC est de 31,8 ans (18,4-68,5 ans). Leur IMC moyen, lors de l'exploration hormonale à 4 mois, est de 22,1 kg/m<sup>2</sup> (15-34 kg/m<sup>2</sup>).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau suivant :

Age au TC (ans)	31,8 +/- 12,4
Sex-ratio	51/10
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (N= 54)	22,1 +/- 3,3
Durée du coma (jours) (N= 50)	8,14 +/- 8,7
Durée du séjour en réa (jours) (N=57)	22,09 +/-19,9
Niveau d'étude (N= 60)	
- Bac	11 (18,3%)
- Bac +	24 (40%)
- Brevet des collèges	5 (8,3%)
- CAP/BEP	20 (33,3%)
GCS initial (N=49)	
- TC sévères	33 (67,3%)
- TC modérés	13 (26,5%)
- TC légers (%)	3 (6,1%)

**Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques de la série**

Le GCS initial est de 6,4 +/- 3,4. Selon la classification de Glasgow, 33 patients ont subi un TC sévère (67,3%), 13 patients ont subi un TC modéré (26,5%) et 3 patients ont subi un TC léger (6,1%). Plus de la moitié (64%) des TC sont survenus dans un contexte d'accident de la voie publique. Les chutes constituent la deuxième cause (24,6%). Ils sont secondaires à une agression pour 4 patients (6,5%) et à un accident de travail pour 3 patients (4,9%).

Concernant le niveau d'étude des patients au moment du TC, ils avaient, pour la plupart, un niveau BAC supérieur (40%) ou un niveau CAP/BEP (33,3%).

La durée du coma était en moyenne de 8,14 jours (0 – 40) et la durée moyenne du séjour en réanimation était de 22 jours (0 – 80).

## 4.2- Résultats à 4 mois

### 4.2.1 - Nombre total de patients déficitaires

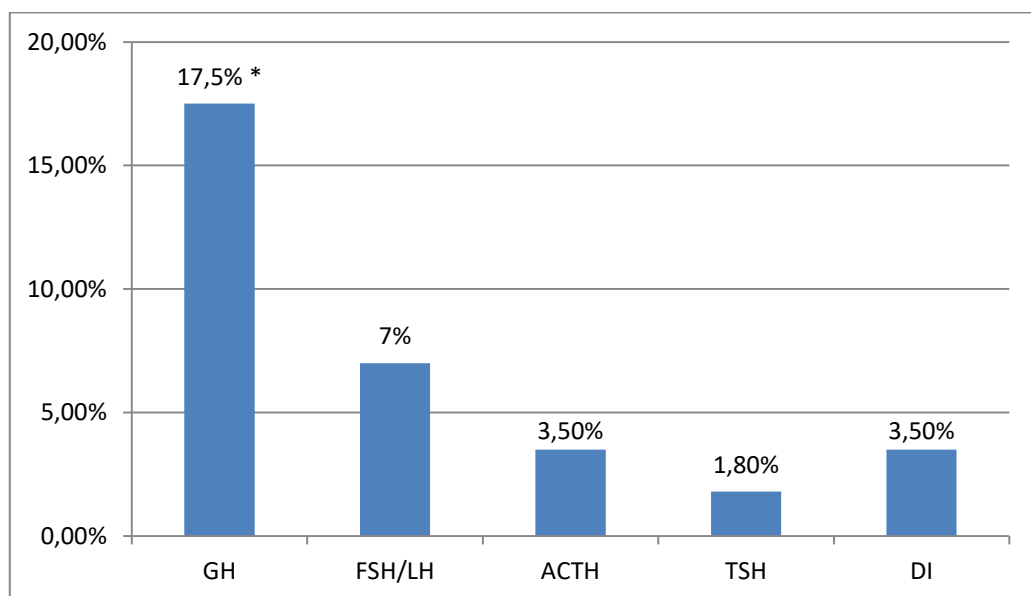
Parmi les 57 patients ayant bénéficié d'un bilan hormonal à 4 mois, 14 patients présentent **au moins un déficit antéhypophysaire, soit 24,6%** des patients de la série.

### 4.2.2 - Prévalence des déficits hypophysaires en fonction de l'axe atteint

L'exploration à 4 mois a permis de mettre en évidence que l'axe somatotrope est l'axe le plus souvent atteint quel que soit le caractère du déficit (isolé ou multiple) : 10 patients sont déficitaires pour cet axe soit 17,5% de la population. On trouve ensuite une atteinte de l'axe gonadotrope chez 4 patients (7%). Un déficit corticotrope et un déficit thyroïdote, plus rarement présents, sont retrouvés chez respectivement 2 et 1 patients soit 3,5% et 1,8% de la population étudiée.

Le diabète insipide est observé plus rarement que les autres déficits hypophysaires. Il est diagnostiqué seulement chez 2 patients soit 3,5% de la population étudiée.

L'histogramme suivant résume les résultats :



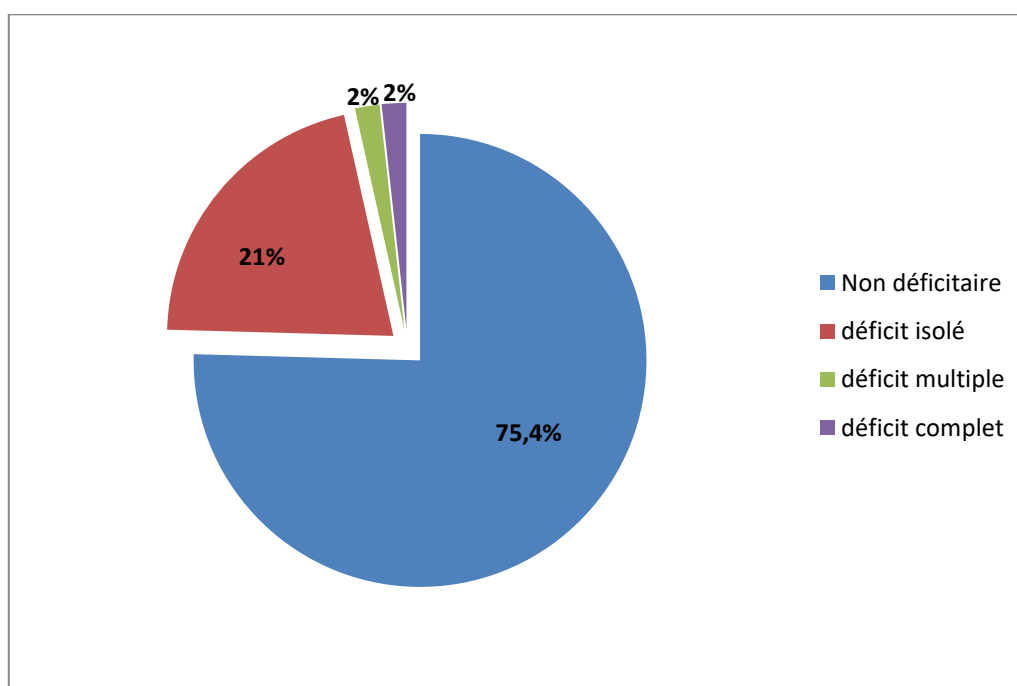
**Figure 2 : Pourcentage des déficits 4 mois après le TC**

\*1 patient n'a pas bénéficié d'un test au glucagon devant un état clinique dégradé. Il présentait un panhypopituitarisme

#### 4.2.3 - Prévalence des déficits hypophysaires en fonction du caractère isolé, multiple ou complet

La majorité des patients (75,4% ou 43 patients) ne souffrent pas de déficit lors de l'exploration hormonale à 4 mois. Un déficit isolé est retrouvé chez 12 patients (21%). Dans ce cas, l'axe le plus touché est l'axe somatotrope. Un patient présente un déficit multiple (2%) et 1 patient un déficit complet (2%).

Le diagramme suivant résume ces données :



**Figure 3 : Déficiants antéhypophysaires à 4 mois du TC**

Chez les patients ayant un déficit isolé, **l'axe somatotrope est l'axe le plus touché** (8 patients déficitaires) suivi de l'axe gonadotrope (3 patients déficitaires); le déficit thyroïdienne (0 patient) et le déficit corticotrope (0 patient) sont plus rares.

Le patient concerné par le déficit multiple présente à la fois un déficit corticotrope et somatotrope.

## 4.3 - Résultats à 12 mois

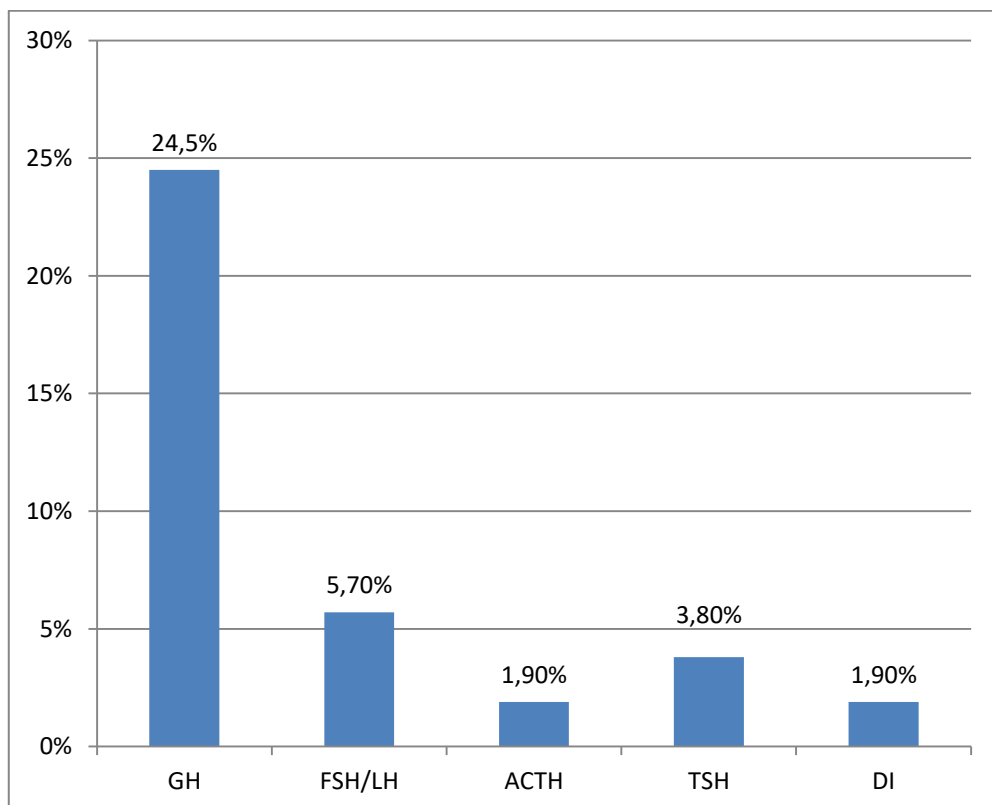
### 4.3.1 - Nombre total de patients déficitaires

Parmi les 53 patients ayant pu être testés à 12 mois, 16 présentent **au moins un déficit antéhypophysaire soit 30,2%** des patients.

### 4.3.2 - Prévalence des déficits hypophysaires en fonction de l'axe atteint

Suite à l'exploration à 12 mois, nous constatons que le déficit somatotrope est le plus fréquent avec 13 patients déficitaires soit 24,5% de la population. Le déficit gonadotrope est retrouvé chez 3 patients (5,7%), le déficit thyroïdote chez 2 patients (3,8%) et le déficit corticotrope et diabète insipide chez 1 patient chacun (1,9%).

Ces résultats sont résumés sur l'histogramme suivant :



**Figure 4 : Pourcentage des déficits 12 mois après le TC**



### 4.3.3 – Prévalence des déficits hypophysaires en fonction du caractère isolé, multiple ou complet

Comme lors de l'exploration effectuée 4 mois après le TC, la majorité des patients (70% ou 37 patients) ne présentent pas de déficit.

Un déficit isolé est présent chez 15 patients (28,3%), un déficit complet est observé chez 1 patient (2%) et il n'y a pas de déficit multiple.

**L'axe somatotrope est le plus touché** (12 patients) en cas de déficit isolé. L'axe gonadotrope et l'axe thyroïdienne sont représentés par 1 patient chacun.

Le déficit complet concerne le même patient que lors de l'exploration à 4 mois qui présente un panhypopituitarisme.

Le diagramme suivant résume ces données :

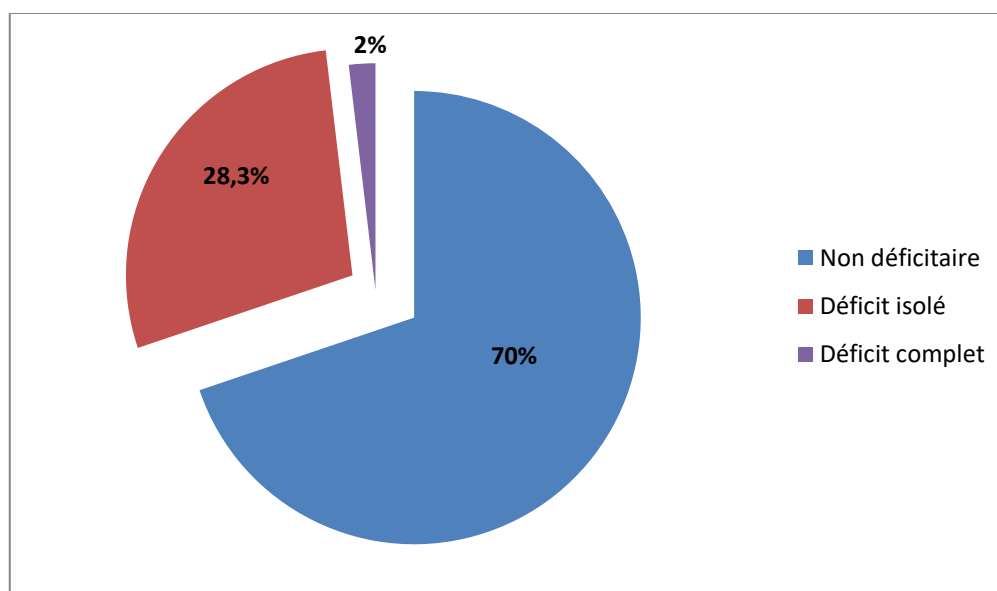


Figure 5 : Déficiants antéhypophysaires à 12 mois du TC

## 4.4 – Résultats à 18 mois

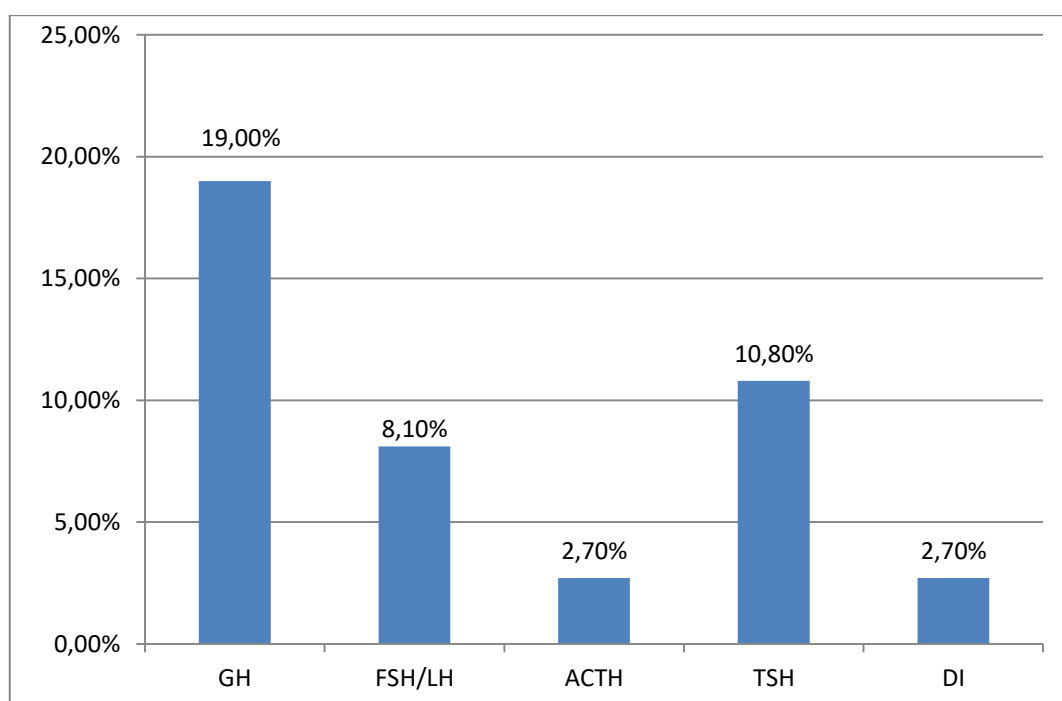
### 4.4.1 – Nombre total de patients déficitaires

Parmi les 37 patients ayant pu être explorés à 18 mois, 10 présentent **au moins un déficit antéhypophysaire soit 27%** des patients.

#### 4.4.2 – Prévalence des déficits hypophysaires en fonction de l'axe atteint

Suite à l'exploration à 18 mois, nous constatons que les déficits somatotropes et thyroïdiques sont les deux déficits les plus fréquemment retrouvés avec respectivement un nombre de 7 et 4 patients soit 19% et 10,8%. Un déficit gonadotrope est diagnostiqué chez 3 patients (8,1%). Un déficit corticotrope et un diabète insipide sont diagnostiqués chez 1 patient (2,7%).

Ces résultats sont résumés sur l'histogramme suivant :



**Figure 6 : Pourcentage des déficits 18 mois après le TC**

#### 4.4.3 – Prévalence des déficits hypophysaires en fonction du caractère isolé, multiple ou complet

Comme les explorations à 4 et 12 mois, près de trois quarts des patients (73% ou 27 patients) ne présentent pas de déficit.

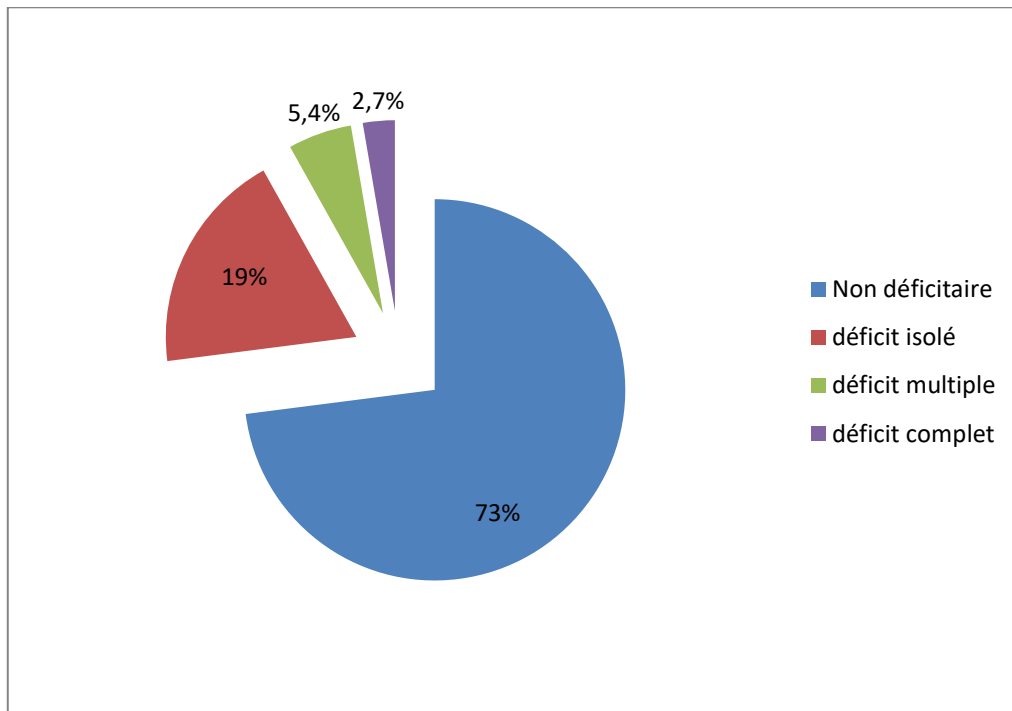
Un déficit isolé est présent chez 7 patients (19%), un déficit multiple est observé chez 2 patients (5,4%) et un déficit complet chez un patient (2,7%).

**L'axe somatotrope est de nouveau le plus touché** (5 patients) en cas de déficit isolé.

Les 2 patients présentant un déficit multiple souffrent tous d'un déficit thyroïdique.

Le patient présentant un déficit complet est le même patient qu'aux explorations à 4 et 12 mois.

Le diagramme suivant résume ces données :

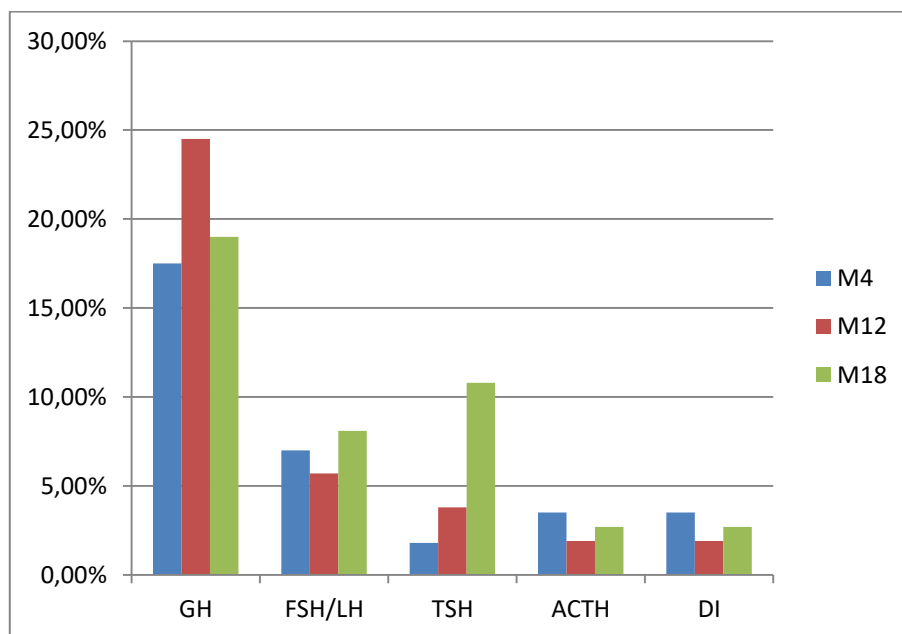


**Figure 7 : Déficients hypophysaires à 18 mois du TC**

#### 4.5 – Evolution des déficits

En s'intéressant aux 34 patients ayant eu une triple exploration à 4, 12 et 18 mois après le TC, le pourcentage de patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire à ces trois périodes est globalement identique.

Toutefois, la répartition des déficits, décrits sur la figure ci-dessous (figure 7), varie au sein de la série entre 4 mois et 18 mois.



**Figure 8 : Pourcentage des déficits à 4, 12 et 18 mois après le TC en fonction de l'axe atteint**

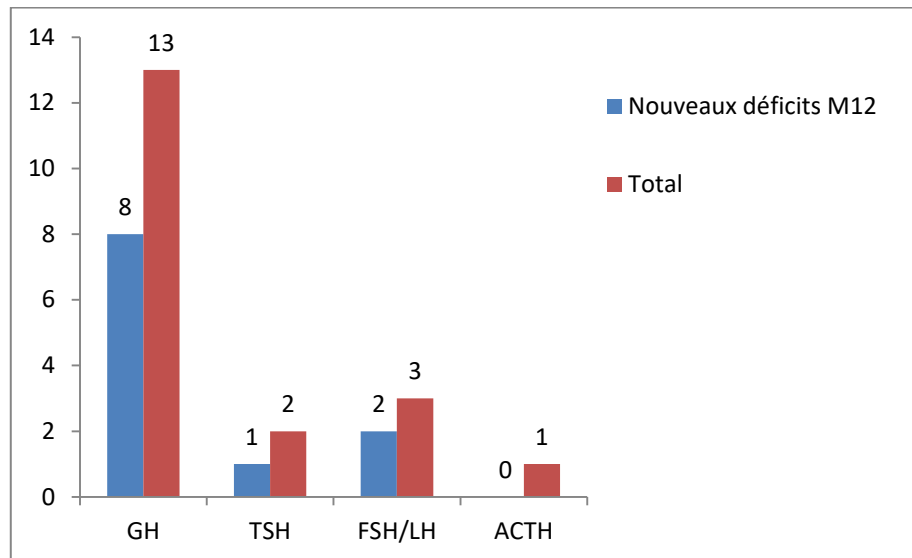
Le déficit somatotrope est le plus fréquent avec une diminution de sa prévalence à 18 mois estimée à 19% contre 24,5% à 12 mois. Le déficit gonadotrope est au contraire plus fréquent à 18 mois avec une prévalence estimée à 8,1% contre 5,7% à 12 mois. La prévalence du déficit corticotrope et du diabète insipide reste globalement stable au cours des 18 mois de suivi. Le plus étonnant est l'évolution du déficit thyroïdienne dont la prévalence passe de 1,8% à 4 mois à plus de 10% à 18 mois.

#### 4.5.1 – Evolution des déficits entre 4 et 12 mois

Le tableau et la figure ci-dessous synthétisent les évolutions des différents déficits en fonction de l'axe déficitaire entre 4 et 12 mois :

	déficits hormonaux M4	persistants	Récupérés	nouveaux cas	non réévalués	déficits hormonaux M12
GH	10	5	3	8	2	13
ACTH	2	1	1	0	0	1
FSH/LH	4	1	2	2	1	3
TSH	1	1	0	1	0	2

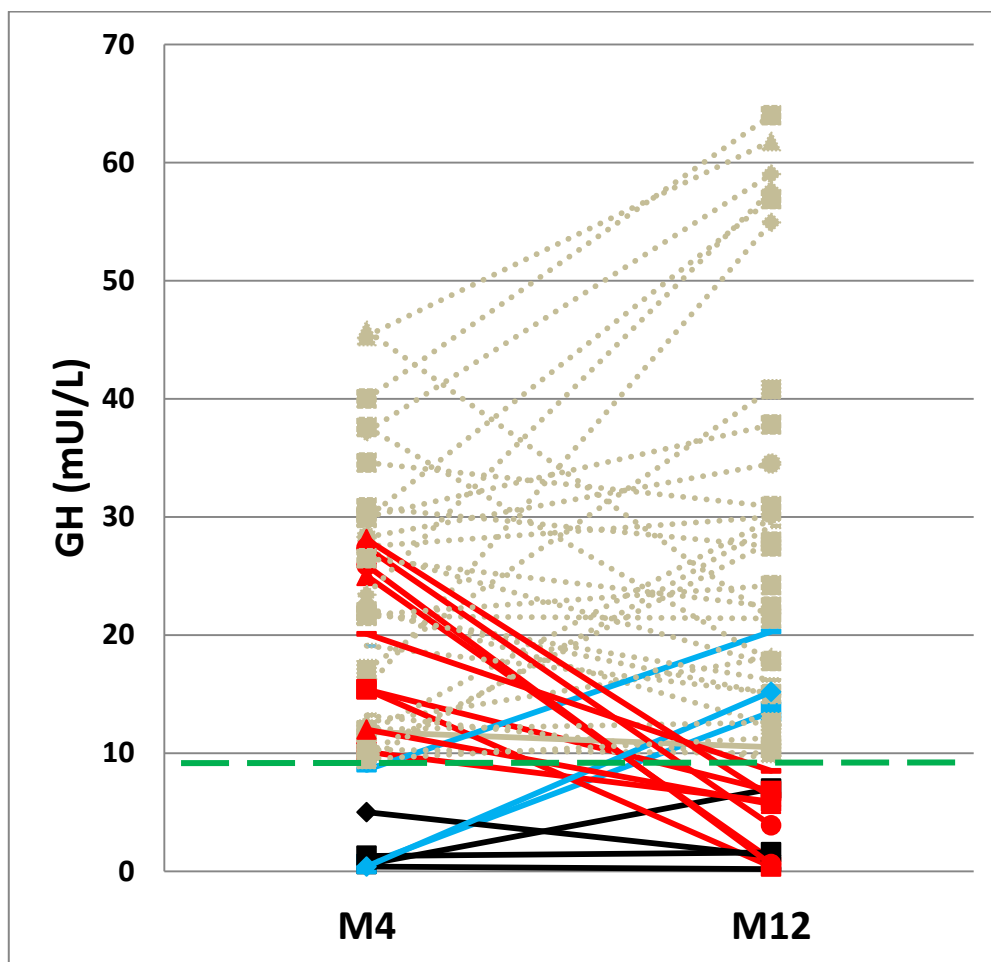
**Tableau 7 : Evolution des déficits hormonaux de 4 à 12 mois après le TC en fonction de l'axe atteint**



**Figure 9 : Nouveaux déficits 12 mois après le TC en fonction de l'axe atteint**

Parmi les déficits observés à 4 mois :

- Sur les 10 déficits somatotropes dont les évolutions ont été représentées par des traits plein sur la figure ci-dessous (figure 10) : 5 ont persisté (trait plein noir), 3 ont récupéré (trait plein bleu), 2 n'ont pas pu être réévalués et 8 nouveaux cas (trait plein rouge) sont apparus à 12 mois.



**Figure 10 : Evolution individuelle entre 4 et 12 mois des taux du pic de GH après le test au glugacon**

Les traits plein noirs représentent les déficits qui persistent.

Les traits plein bleus représentent les déficits qui récupèrent.

Les traits plein rouges représentent les déficits qui apparaissent.

Les traits pointillés gris représentent l'absence de déficit.

Le trait pointillé vert délimite la valeur seuil diagnostique (9 Mui/L)

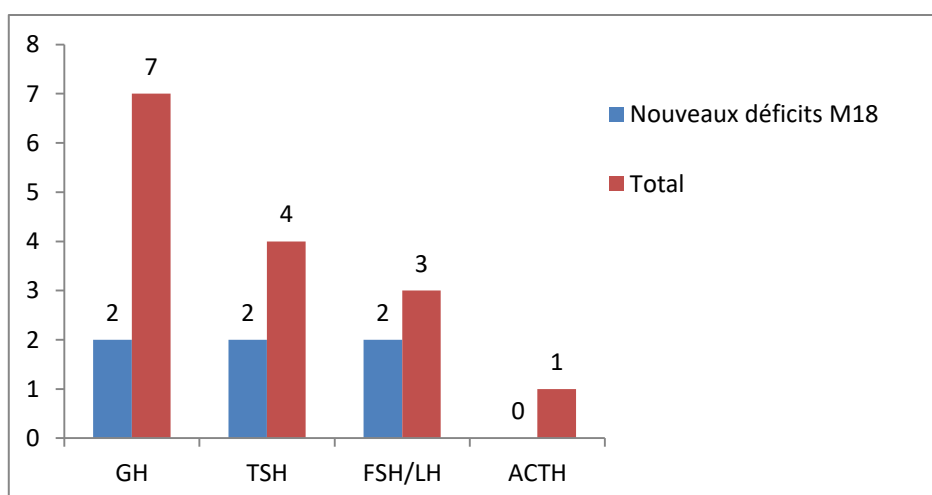
- Sur les 2 déficits corticotropes : Un a persisté à 12 mois, 1 a totalement récupéré et aucun nouveau cas n'est apparu au second bilan.
- Sur les 4 déficits gonadotropes : Un a persisté à 12 mois, 2 ont totalement récupéré, 1 n'a pas pu être réévalué tandis que 2 ont été nouvellement diagnostiqués après un an.
- Le déficit thyroéotrope présent à 4 mois a persisté à 12 mois et un nouveau cas est apparu au second bilan.

#### 4.5.2 – Evolution des déficits entre 12 et 18 mois

Le tableau et la figure ci-dessous synthétisent les évolutions des différents déficits en fonction de l'axe déficitaire entre 12 et 18 mois :

	déficits hormonaux M12	Persistants	récupérés	nouveaux cas	non réévalués	déficits hormonaux M18
GH	13	5	5	2	3	7
ACTH	1	1	0	0	0	1
FSH/LH	3	1	2	2	0	3
TSH	2	2	0	2	0	4

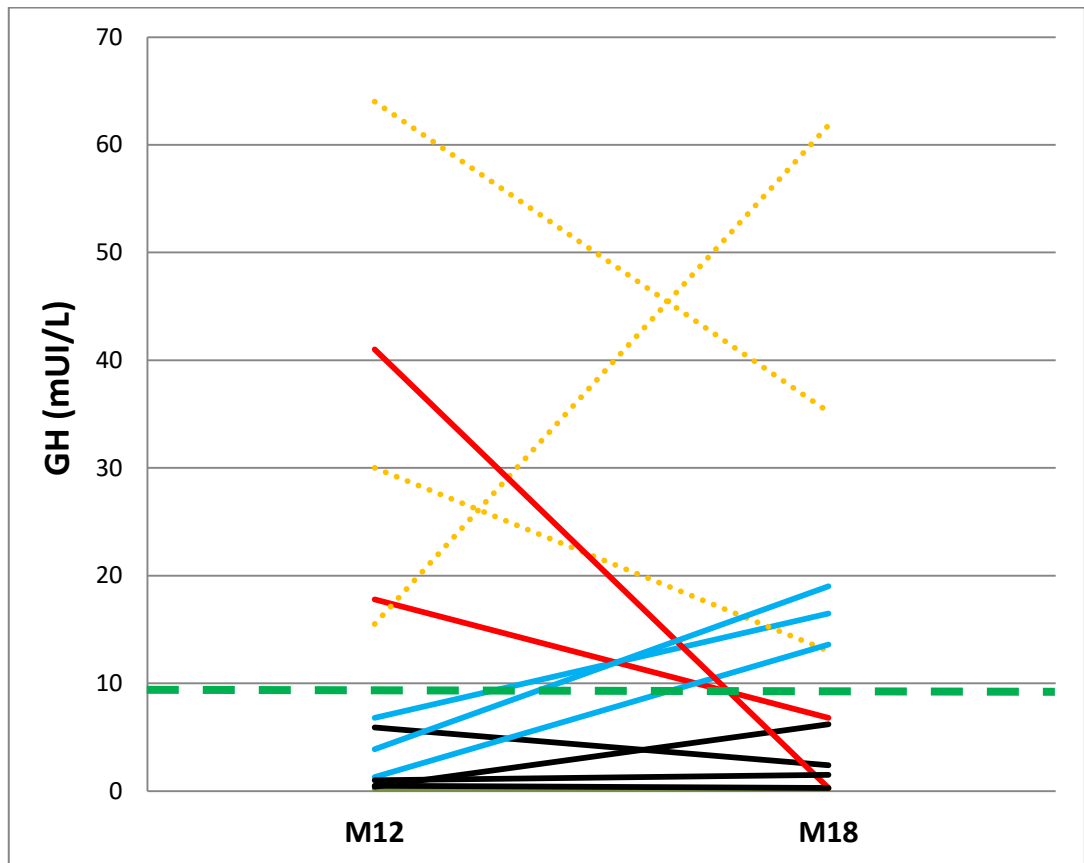
**Tableau 8 : Evolution globale des déficits hormonaux de 12 à 18 mois après le TC en fonction de l'axe atteint**



**Figure 11 : Nouveaux déficits 18 mois après le TC en fonction de l'axe atteint**

Parmi les déficits observés à 12 mois :

- Sur les 13 déficits somatotropes dont les évolutions ont été représentées par des traits plein sur la figure ci-dessous (figure 12) : 5 ont persisté (trait plein noir), 5 ont récupéré (trait plein bleu), 4 n'ont pas pu être réévalués et 2 nouveaux cas (trait plein rouge) sont apparus à 18 mois.



**Figure 12 : Evolution individuelle entre 12 et 18 mois des taux du pic de GH après le test au glucagon**

Les traits plein noirs représentent les déficits qui persistent.

Les traits plein bleus représentent les déficits qui récupèrent.

Les traits plein rouges représentent les déficits qui apparaissent.

Les traits pointillés orange représentent l'absence de déficit.

Le trait pointillé vert délimite la valeur seuil diagnostique (9 mUI/L).

- Concernant le déficit corticotrope présent à 12 mois, celui-ci persiste à 18 mois. Aucun nouveau cas n'apparaît à 18 mois.
- Sur les 3 déficits gonadotropes : Un a persisté, 2 ont récupéré et 2 nouveaux cas sont apparus à 18 mois.
- Sur les 2 déficits thyroïdiques : Deux ont persisté et 2 nouveaux cas sont apparus à 18 mois.



## 4.6 - Comparaison des patients déficitaires en GH et non déficitaires en GH

### 4.6.1- Comparaison à M12

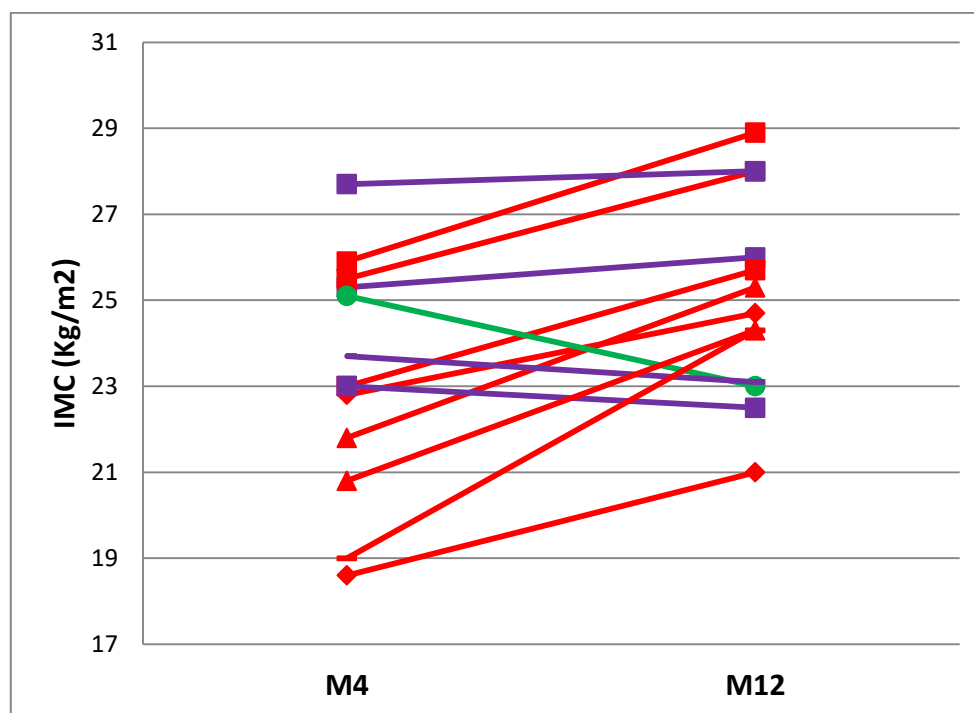
	Modalités	Global	Patients déficitaires en GH	Patients non déficitaires en GH	p-value
Age moyen du TC (ans)	n moy (Std)	61 31,82 (12,42)	13 41,37 (15,24)	39 28,56 (10,52)	<b>0,0040*</b>
GCS initial moyen	n moy (Std)	49 6,45 (3,39)	13 7,08 (3,93)	28 6,89 (3,31)	0,9661*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	n moy (Std)	54 22,13 (3,27)	11 23,64 (2,42)	35 22 (3,48)	0,0515*
Durée du coma (jours)	n moy (std)	50 8,14 (8,71)	8 8.75 (7,42)	34 7.5 (9,28)	0,2736*
Durée du séjour en réa (jours)	n moy (std)	57 22.09 (19,98)	13 25,31 (21,5)	35 18,23 (18,8)	0,1895*
Pic GH (MUI/l)	n moy (Std)	52 23,19 (18,36)	13 3,48 (3,2)	39 29,77 (16,49)	<b>&lt;0,0001*</b>
IGF1 (ug/L)	n moy (Std)	52 202,94 (81,34)	13 167,38 (50,31)	37 215,97 (88,47)	<b>0,0209</b>
Cholesterol total (mmol/l)	n moy (Std)	52 4,88 (1,28)	13 5,22 (0,89)	39 4,76 (1,38)	0,0532*
Cholesterol LDL (mmol/l)	n moy (std)	52 2,97 (1,03)	13 3,07 (1,08)	39 2,93 (1,03)	0,4038*
Cholesterol HDL (mmol/l)	n moy (Std)	52 1,23 (0,4)	13 1,17 (0,41)	39 1,25 (0,39)	0,3469*
Triglycérides (mmol/l)	n moy (Std)	52 1,6 (1,68)	13 2,56 (2,75)	39 1,28 (0,98)	<b>0,0435*</b>

**Tableau 9 : Comparaison des patients déficitaires et non déficitaires en GH 12 mois après le TC**

L'âge au TC est plus élevé chez les patients déficitaires en GH avec une moyenne de 41,3 ans versus 28,5 ans chez les patients non déficitaires. Cette différence est statistiquement significative.

Concernant les variables biologiques, l'IGF1, le pic de GH au test au glucagon et le dosage des triglycérides sont statistiquement différentes entre les 2 groupes.

Les patients déficitaires en GH à 12 mois du TC sont plus à risque de développer un syndrome métabolique du fait de l'augmentation des triglycérides.



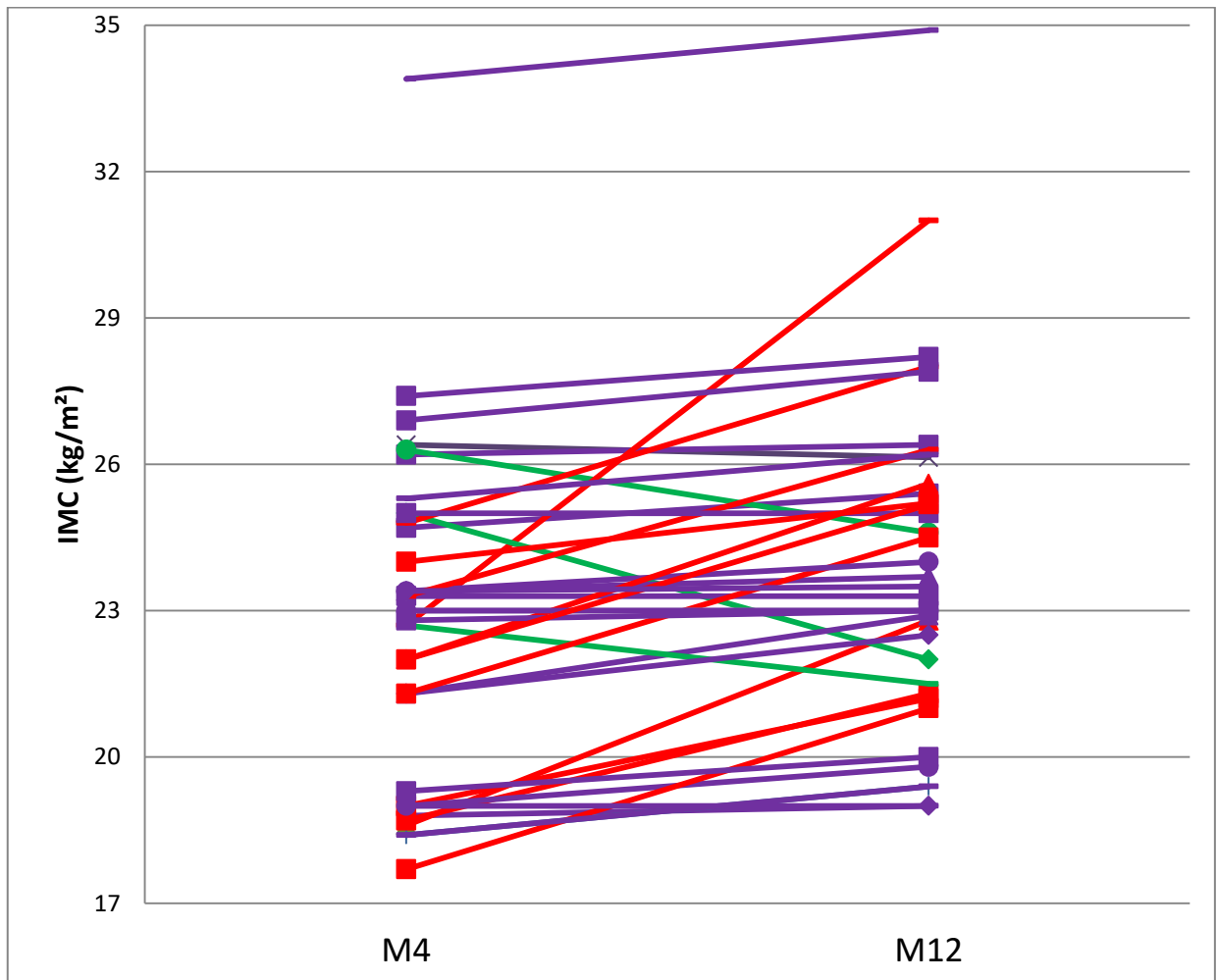
**Figure 13 : Evolution individuelle de l'IMC entre M4 et M12 chez les patients déficitaires en GH à M12**

Les traits rouges représentent les IMC qui augmentent

Les traits violets représentent l'absence de variation de l'IMC

Le trait vert représente la diminution de l'IMC

D'après la figure ci-dessus, on constate que les IMC des patients déficitaires à 12 mois ont tendance à augmenter entre les deux explorations (en rouge sur la figure) pour 8 des 13 patients déficitaires (61,5%). Seul un patient à un IMC qui diminue entre les deux bilans (en vert sur la figure) et pour 4 patients sur 13 (30%), l'IMC reste stable à 12 mois (en violet sur la figure).



**Figure 14 : Evolution individuelle de l'IMC entre M4 et M12 chez les patients non déficitaires en GH à M12**

Les traits rouges représentent les IMC qui augmentent

Les traits violets représentent l'absence de variation de l'IMC.

Le trait vert représente la diminution de l'IMC

La figure ci-dessus représente l'évolution des IMC entre M4 et M12 des patients, cette fois, non déficitaire en GH à M12.

On remarque que la majorité des patients gardent un IMC stable (23/37 patients soit 62% des cas). Les IMC augmentent dans 29,7% des cas (11/37) et ils diminuent dans 8,1% des cas (3/37).

Nous notons que 3 patients présentaient un déficit en GH à M4 qui n'est plus présent à M12. Ces 3 patients gardent un IMC stable entre les 2 explorations.

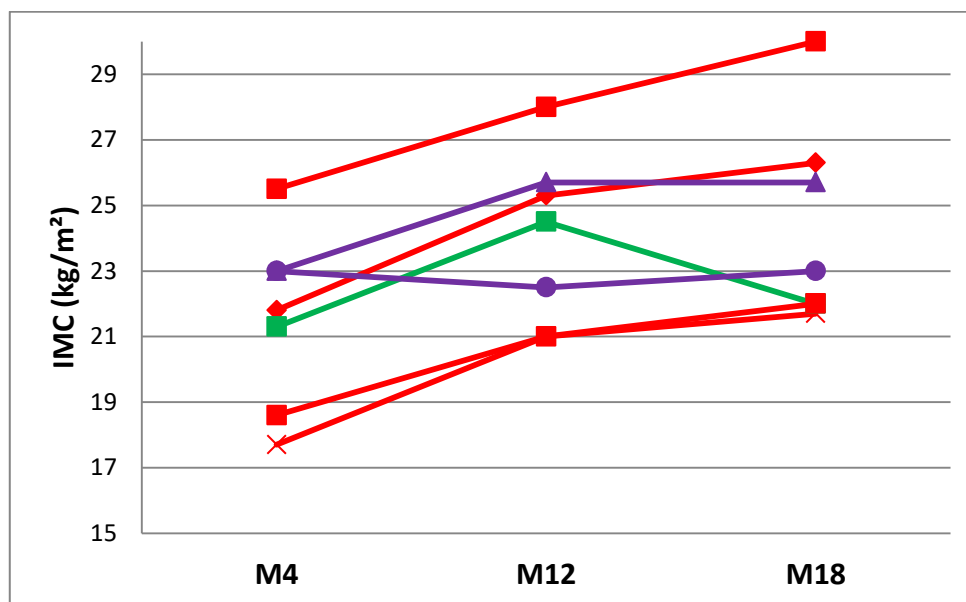
#### 4.6.2 – Comparaison à M18

	Modalités	Global	Patients déficitaires en GH	Patients non déficitaires en GH	p-value
Age moyen du TC (ans)	n moy (Std)	61 31,82 (12,42)	7 35,5 (18,26)	27 29,49 (10,69)	0,4183*
GCS initial moyen	n moy (Std)	49 6,45 (3,39)	7 6,29 (4,68)	20 7,45 (3,03)	0,2525*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	n moy (Std)	54 22,13 (3,27)	6 20,5 (3,51)	23 23,04 (3,78)	0,1489
Durée du coma (jours)	n moy (std)	50 8,14 (8,71)	6 7 (6,32)	23 6,35 (7,14)	0,6456*
Durée du séjour en réa (jours)	n moy (std)	57 22,09 (19,98)	6 31,17 (24,66)	26 15,31 (15,88)	0,1839*
Pic GH (MUI/l)	n moy (Std)	13 22,78 (27,82)	6 2,03 (2,59)	7 40,56 (27,27)	<b>0,0034*</b>
IGF1 (ug/L)	n moy (Std)	34 208,82 (73,65)	7 184,71 (70,89)	26 213,69 (75,47)	0,3687
Cholesterol total (mmol/l)	n moy (Std)	17 4,98 (1,17)	5 5,67 (0,83)	11 4,73 (1,26)	0,1524
Cholesterol LDL (mmol/l)	n moy (std)	17 3,1 (0,99)	5 3,51 (0,84)	11 2,96 (1,07)	0,3248
Cholesterol HDL (mmol/l)	n moy (Std)	17 1,27 (0,4)	5 1,06 (0,43)	11 1,35 (0,39)	0,1995
Triglycérides (mmol/l)	n moy (Std)	17 1,49 (1,08)	5 2,6 (1,31)	11 1,06 (0,54)	0,0563

**Tableau 10 : Comparaison des patients déficitaires et non déficitaires en GH 18 mois après le TC**

A M18, l'effectif des patients explorés est faible ce qui explique l'absence de différence significative entre les deux groupes hormis pour le pic de GH après test au glucagon qui est le critère diagnostique du déficit en GH. On remarque tout de même qu'il existe un taux de triglycérides plus élevé dans le groupe déficitaire en GH qui était déjà présent à M12.

L'âge est, comme à M12, plus élevé chez les patients déficitaires versus non déficitaires sans différence significative (35,5 versus 29,5 ans).

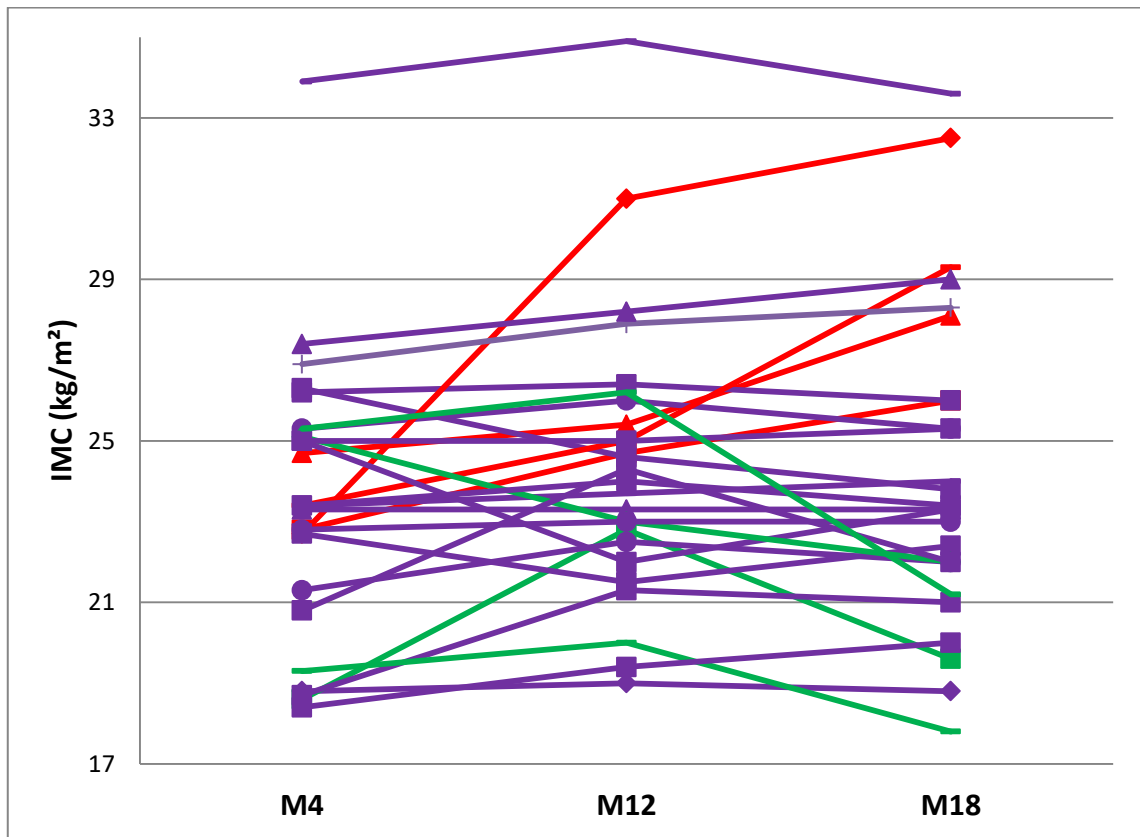


**Figure 15 : Evolution individuelle de l'IMC sur 18 mois chez les patients déficitaires en GH à M18**

Les traits rouges représentent les IMC qui augmentent  
Les traits violets représentent l'absence de variation de l'IMC.  
Le trait vert représente la diminution de l'IMC

La figure ci-dessus représente l'évolution individuelle des IMC chez les 7 patients déficitaires en GH à M18.

On constate que pour 4 d'entre eux, l'IMC augmente au cours des 18 mois (en rouge sur la figure). Pour 2 patients, l'IMC est globalement stable au cours du temps (en violet sur la figure) et pour un patient l'IMC a plutôt tendance à diminuer (en vert sur la figure).



**Figure 16 : Evolution individuelle de l'IMC sur 18 mois chez les patients non déficitaires en GH à M18**

Les traits rouges représentent les IMC qui augmentent  
 Les traits violets représentent l'absence de variation de l'IMC.  
 Le trait vert représente la diminution de l'IMC

La figure ci-dessus représente l'évolution de l'IMC sur 18 mois des patients, cette fois, non déficitaire en GH à M18.

On remarque que la majorité des patients gardent un IMC stable (18/26 patients soit 69% des cas). Les IMC augmentent dans 15% des cas (4/26) et ils diminuent dans 15% des cas (4/26). Parmi ces patients, 2 présentaient un déficit en GH à M4 et M12 qui n'est plus présent à M18, un patient présentait seulement un déficit en GH à M4 et 3 patients seulement un déficit en GH à M12. Ces 6 patients gardent un IMC stable tout au long du suivi.

#### 4.6.3 – Comparaison du bilan lipidique

Le tableau ci-dessous compare l'évolution du bilan lipidique entre M4 et M12 de 3 groupes de patients :

- Les patients non déficitaires en GH à M4 et M12
- Les patients déficitaires en GH à M4 puis non déficitaires à M12
- Les patients non déficitaires en GH à M4 puis déficitaires à M12

Ceci permettra d'apprécier les variations du bilan lipidique en fonction du statut en GH.

	Modalités	Global	Non défictaire en GH à M4 et M12	Défictaire en GH M4 et non défictaire M12	Non défictaire M4 et défictaire M12	p-value
<b>A M4</b>						
Cholesterol LDL (mmol/l)	n moy (Std)	42 3,02 (0,86)	31 2,8 (0,83)	3 4,01 (1,13)	8 3,52 (0,35)	<b>0,0036*</b>
Cholesterol HDL (mmol/l)	n moy (Std)	42 1,15 (0,24)	31 1,17 (0,25)	3 1,04 (0,13)	8 1,12 (0,26)	0,579*
Triglycérides (mmol/l)	n moy (Std)	42 1,17 (0,68)	31 0,96 (0,39)	3 1,38 (0,46)	8 1,91 (1,09)	0,1177
<b>A M12</b>						
Cholesterol LDL (mmol/l)	n moy (std)	42 2,98 (0,98)	31 2,84 (1,03)	3 3,12 (1,24)	8 3,47 (0,57)	0,094*
Cholesterol HDL (mmol/l)	n moy (Std)	42 1,21 (0,38)	31 1,24 (0,38)	3 1,05 (0,36)	8 1,16 (0,4)	0,6142*
Triglycérides (mmol/l)	n moy (Std)	42 1,35 (1,01)	31 1,21 (0,86)	3 2,36 (2,26)	8 1,52 (0,9)	0,3106*

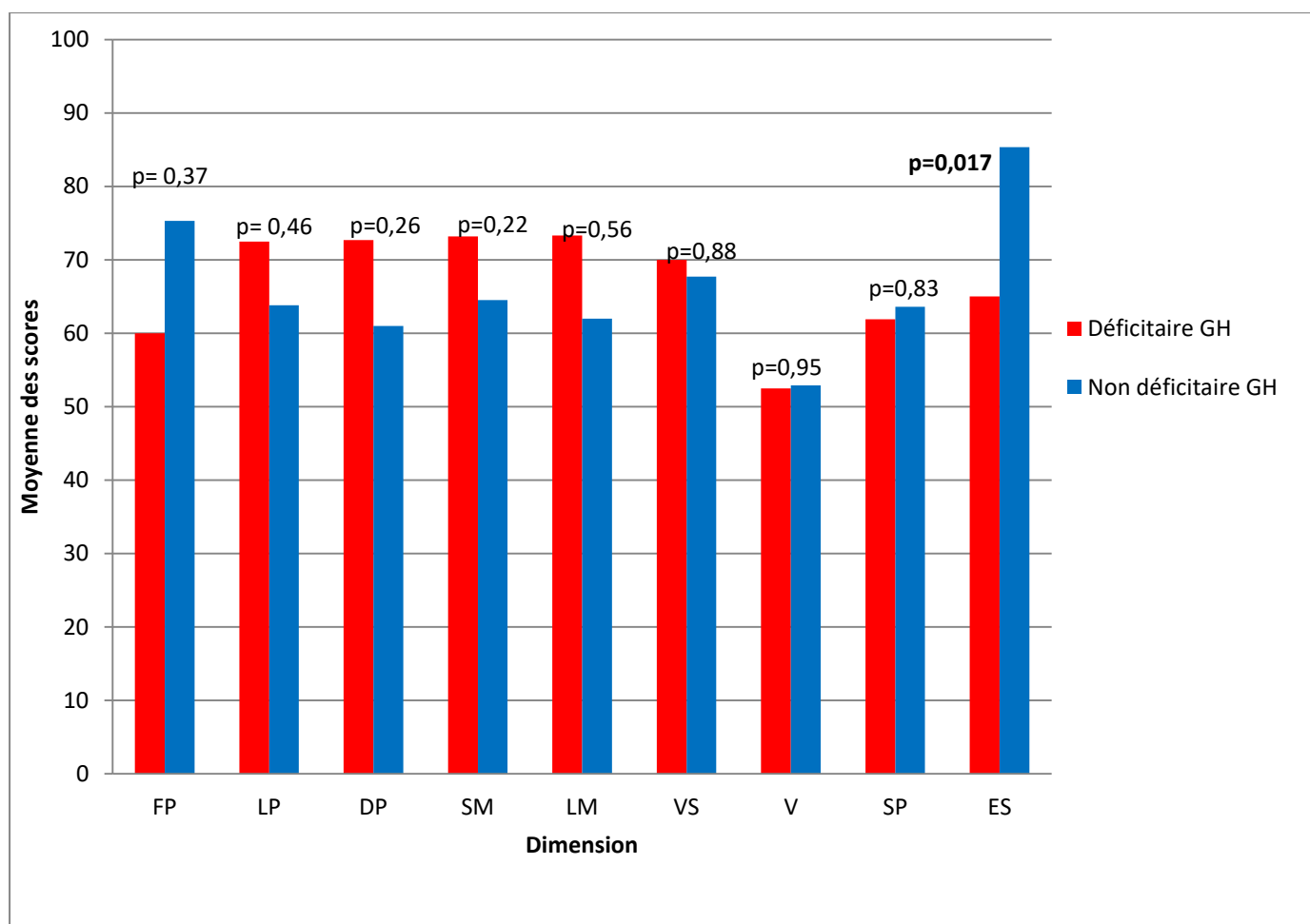
**Tableau 11 : Comparaison du bilan lipidique à M4 et M12 selon l'évolution du statut défictaire/non défictaire en GH**

Nous constatons que les patients déficitaires en GH à M4 ou à M12, ont tendance à avoir un LDLc et des triglycérides plus élevés et un HDLc plus bas que les patients non déficitaires même si cette différence n'est pas significative probablement due au faible effectif.

#### 4.6.4 – Comparaison de la qualité de vie

Nous présentons ici l'analyse de la qualité de vie à M18 chez les patients déficitaires et non déficitaires en GH à M12 d'après le questionnaire de la SF-36.

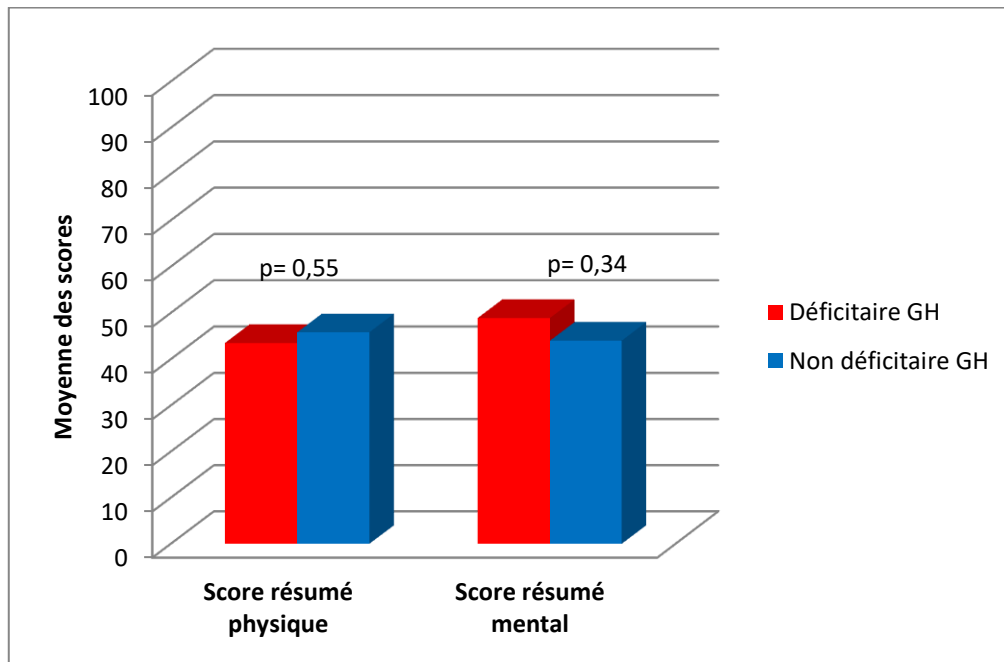
Nous avons choisi de présenter les résultats des patients déficitaires en GH à M12 devant le faible nombre de patients déficitaires en GH à M18.



**Figure 17 : Scores des différentes dimensions de la SF-36 à 18 mois en fonction de la présence d'un déficit en GH à M12**

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





**Figure 16 : Score résumé de la SF-36 en fonction de la présence d'un déficit en GH à M12**

Nous constatons qu'il existe une différence significative ( $p = 0,017$ ) entre les patients déficitaires en GH et non déficitaires en GH dans la dimension « évolution de la santé perçue » de la SF-36. Le score moyen de cette dimension est de 65 dans le groupe déficitaire versus 85,34 dans le groupe non déficitaire.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes dans les autres dimensions de la SF-36.

Les scores « résumé physique » et « résumé mental » à M18 ne sont pas différents statistiquement entre les deux groupes (Figure 16).

#### 4.7 – Traitement substitutif

Suite au diagnostic d'IAH post-TC, un traitement substitutif a été instauré pour 9 déficits soit chez **6 patients ou 10% de la population testée initialement**. Ainsi, un traitement substitutif a été introduit chez 21,4% des patients présentant un déficit antéhypophysaire 4 mois après le TC, 12,5% des patients présentant un déficit 12 mois après le TC et 40% des patients présentant un déficit antéhypophysaire 18 mois après le TC.

#### 4.7.1 – Traitement substitutif du déficit somatotrope

Suite aux explorations hormonales, aucun patient n'a bénéficié d'une substitution en GH.

#### 4.7.2 – Traitement substitutif du déficit gonadotrope

Un patient a été supplémenté pour le déficit gonadotrope. Il s'agit du patient qui présentait un panhypopituitarisme à la phase aigüe du TC. L'instauration du traitement par testostérone énanthate (Androtardyl) en voie intramusculaire s'est faite suite à l'exploration hormonale à 4 mois.

Pour les 2 patients dont le déficit gonadotrope est apparu à 18 mois, ils ont bénéficié d'un dosage de testostéronémie 3 mois après l'exploration qui était normal montrant leur récupération.

#### 4.7.3 – Traitement substitutif du déficit corticotrope

Deux patients ont eu recours à un traitement substitutif par hydrocortisone. Parmi eux, un patient présentant un déficit corticotrope associé à un déficit somatotrope lors de l'exploration à 4 mois a été substitué suite à cette exploration. Toutefois, le déficit corticotrope a été exclu par un test au synacthène lors de l'exploration à 12 mois et le traitement a été arrêté.

L'autre patient était celui présentant un panhypopituitarisme à la phase aigüe du TC. Le traitement substitutif a été instauré en phase aigüe. Il a bénéficié d'un test au synacthène lors des 3 explorations qui a confirmé le déficit définitif.

#### 4.7.4 – Traitement substitutif du diabète insipide

Deux patients ont bénéficié d'un traitement par desmopressine (Minirin). Parmi eux, un patient présentant un diabète insipide isolé lors de l'exploration à 4 mois. Il a été substitué suite à cette exploration. Par la suite, le traitement a pu être arrêté suite au sevrage complet du Minirin et une exploration hormonale normale à 12 mois.

Le deuxième patient traité était celui présentant un panhypopituitarisme à la phase aigüe du TC. Le traitement substitutif a été instauré dès la phase aigüe et le déficit s'est confirmé lors des 3 explorations.

#### 4.7.5 – Traitement substitutif du déficit thyroïdienne

Quatre patients ont eu recours à un traitement substitutif par L-Thyroxine (Levothyrox). Parmi eux, le patient présentant un panhypopituitarisme à la phase aiguë du TC. La supplémentation s'est faite en phase aiguë après substitution de la fonction corticotrope. Un patient a été supplémenté suite à l'exploration à 12 mois et ce déficit était isolé. Deux patients ont été supplémentés suite à l'exploration à 18 mois et sont suivis dans le temps pour l'adaptation de leur traitement. Parmi ces 2 patients nouvellement diagnostiqués à 18 mois, un présentait un déficit gonadotrope associé et l'autre un déficit somatotrope associé.

## 5- DISCUSSION

### 5.1 – Analyse épidémiologique

Les patients ayant eu un TC inclus dans notre étude sont jeunes : 59% des patients ont moins de 30 ans et l'âge moyen de notre population est de 31,8 ans ce qui est inférieur aux autres études prospectives. Notre série n'a inclus que les adultes âgés de moins de 65 ans et n'est donc pas concernée par les deux pics de fréquence de survenue de TC chez les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 75 ans. Notre population reflète donc le pic de fréquence de survenue de TC le plus élevé, c'est-à-dire celui de l'adulte jeune.

Comme le souligne la plupart des auteurs, et notamment l'étude épidémiologique française de 1986(4), les TC de notre série sont causés par des accidents de la voie publique dans plus de la moitié des cas (64%), suivis des chutes (24,6%).

La prédominance masculine, avec un sex-ratio de 5,1, est semblable à celle retrouvée dans la plupart des études prospectives et s'apparente à la population des traumatisés crâniens.

Notre série a inclus des patients avec des TC modérés à sévères avec une prédominance de TC sévères (67,3%). Trois patients avaient un TC léger (GCS > 12) et ont tout de même été inclus en raison de caractéristiques particulières : le premier patient a présenté un TC avec perte de connaissance initiale suite à une chute puis s'est présenté aux urgences avec un GCS à 13, obnubilé. Le deuxième patient avait un GCS à 14 à l'arrivée des secours puis à 3 sans sédation à l'admission au déchoquage. Le dernier patient avait un GCS à 14 avec une agitation importante à l'arrivée des secours puis 3 sous sédation à l'admission au déchoquage. Le CGS initial n'était pas connu pour 12 patients de notre série. Ils ont tout de même été inclus par l'investigateur principal de l'étude car ces patients présentaient tous des lésions cérébrales au scanner initial (hématome extra ou sous dural, œdème cérébral ou lésions axonales diffuses). Les 3 patients avec un GCS initial > 12 et les 12 patients dont le score initial n'était pas connu sont probablement des patients à considérer comme des TC sévères. Notre série reflète bien la population de TC avec un GCS initial bas.

De manière plus spécifique, notre série traduit bien la population de patients traumatisés crâniens accueillis à l'hôpital Henry Gabrielle : patients jeunes, le plus souvent présentant un GCS initial bas et pouvant être polytraumatisés.

## 5.2 – Analyse de la prévalence des déficits hypophysaires

### 5.2.1 – Résultats à 4 mois

Lors de la phase aigüe, l'organisme met en place des mécanismes de compensation ce qui rend difficile l'interprétation des dosages hormonaux. Seule une valeur basse de cortisol permet de déceler un déficit corticotrope qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

A 4 mois, on peut admettre que le patient est dans une phase de récupération ce qui rend l'exploration hormonale envisageable.

Parmi les études prospectives connues, 3 ont choisi d'effectuer leurs explorations à 3 mois(27,30,31). Aucune étude prospective n'a réalisé d'exploration hormonale à 4 mois.

Notre étude montre la présence d'au moins un déficit hypophysaire chez 24,6% des patients traumatisés crâniens explorés à 4 mois. Les prévalences dans les 3 études réalisées à 3 mois sont comprises entre 13 et 56%. Celle de notre série est en dessous de la moyenne (34%) ce qui peut suggérer qu'il existe une tendance à la surestimation des déficits à 3 mois et ce qui montre l'intérêt de réaliser plutôt l'exploration hormonale à 4 mois.

Dans ces 3 études, les axes somatotropes et gonadotropes sont les plus touchés. Dans notre série, les déficits somatotropes (17,5%) sont également les plus fréquents suivis des déficits gonadotropes (7%). Les axes corticotrope et thyroïdienne (respectivement 3,5% et 1,5%) sont moins touchés.

### 5.2.2 – Résultats à 12 mois

A 12 mois, au moins un déficit hypophysaire est diagnostiqué chez 30,2% des patients dans notre série. Les études prospectives ayant réalisé leurs explorations à 12 mois rapportent des prévalences comprises entre 11 et 53,3%(27,29–31,33) soit une moyenne de 34,6% ce qui se rapproche de la prévalence retrouvée dans notre série.

De la même façon qu'à 4 mois, l'axe somatotrope et l'axe gonadotrope sont les plus touchés avec dans notre série une prévalence de déficit de 24,5% et 5,7% respectivement ce qui concorde bien avec les données connues de la littérature sur les études prospectives à 12 mois. En effet la moyenne de la prévalence du déficit somatotrope est de 21,2% dans ces études et celle du déficit gonadotrope est de 9%.

Dans les 3 études ayant mesuré l'hyperprolactinémie à 12 mois, sa prévalence est systématiquement plus importante que celle rapportée dans notre série (3,3%)(27,28,30).

De même, dans les 2 études ayant évalué la survenue d'un diabète insipide, sa prévalence est plus importante que celle de notre série mesurée à 1,9%(27,28).

### 5.2.3 – Résultats à 18 mois

Il n'existe pas d'étude prospective ayant étudié la prévalence des déficits hypophysaires à 18 mois du TC ce qui est le point fort de notre étude. Dans notre série, au moins un déficit hypophysaire est diagnostiqué chez 27% des patients à 18 mois. L'axe somatotrope est le plus touché avec 19% de patients déficitaires. A la différence des autres temps d'explorations, l'axe thyroïdienne est le deuxième axe le plus touché avec 10,8% de patients déficitaires.

Les études prospectives ayant étudié la prévalence des déficits hypophysaires au-delà de 12 mois sont des études de Tanriverdi et al. qui ont évalué la prévalence du DHPT à 3 et 5 ans(33,34). Dans ces deux études, la prévalence moyenne de survenue d'au moins un déficit hypophysaire est de 30% ce qui correspond à la prévalence retrouvée dans notre série. L'axe somatotrope est le plus touché avec une prévalence moyenne de 25% ce qui est un peu supérieure à celle de notre série. En revanche aucun déficit thyroïdienne n'est retrouvé à 3 et 5 ans.

On peut penser que le faible effectif des patients explorés à 18 mois dans notre série (37 / 61 inclus) peut surestimer la prévalence des déficits ou bien que cet axe peut récupérer plus tardivement.

### 5.2.4 – Evolutions des déficits

La prévalence du DHPT est globalement stable au cours du temps puisque qu'elle varie entre 24,6% et 27% entre 4 et 18 mois. Cette prévalence concorde avec les données existantes de la littérature. En effet, dans une revue récente, Tanriverdi et al. ont sélectionné des études homogènes évaluant le DPHT en phase chronique et ils retrouvent une prévalence de 28%(6).

L'axe somatotrope est l'axe le plus touché lors des trois explorations. On s'aperçoit que la prévalence augmente à 12 mois puis diminue de nouveau à 18 mois.

De plus, de nouveaux cas apparaissent à 12 mois (8/13) et à 18 mois (2/7) alors que certains déficits, eux, récupèrent entre les explorations (3 entre 4 et 12 mois et 5 entre 12 à 18 mois). On a donc plutôt une tendance à la récupération de la fonction somatotrope qui se manifeste au-delà de l'année post-TC. L'étude de Tanriverdi et al. évaluant la prévalence du DHPT jusqu'à 3 ans confirme cette notion de récupération tardive(33). Le concept de nouveau déficit de survenue tardive est peu décrit dans la littérature et semble mal connu.

L'axe gonadotrope est le deuxième axe le plus touché dans notre série. La prévalence du déficit gonadotrope est globalement stable au cours du temps avec une légère augmentation à 18 mois (8%). Des nouveaux cas apparaissent également à 12 mois (2/3) et à 18 mois (2/3) alors que certains récupèrent (2 entre 4 et 12 mois et 2 entre 12 et 18 mois). Il existe plutôt une tendance à l'augmentation de la prévalence du déficit gonadotrope au cours du temps. Il pourrait s'agir d'un hypogonadisme fonctionnel secondaire à une prise de poids progressive. Cependant, les patients avec un déficit gonadotrope dans notre série ont gardé un IMC stable.

La prévalence du déficit corticotrope dans notre série est faible et globalement stable au cours du temps. Il n'y a aucun déficit qui apparaît à 12 et 18 mois. Cette fonction a plutôt tendance à récupérer sauf pour le patient qui présente un panhypopituitarisme. Cette récupération de la fonction corticotrope est bien décrite dans la littérature notamment pour la série de Tanriverdi et al. allant jusqu'à 5 ans(34).

La prévalence du déficit thyroïdienne, elle, augmente au cours du temps, passant de 1,8% à 10,8% entre 4 et 18 mois. Des nouveaux cas apparaissent à 12 mois (1/2) et surtout à 18 mois (2/4) et aucun cas ne récupère. Cette notion ne semble pas connue dans la littérature. Nous observons dans notre série, pour cette population déficitaire à 18 mois, une baisse progressive de la T4L au cours du temps. Cette nouvelle donnée pourrait donc nous amener à définir une population nécessitant une exploration au-delà de l'année qui suit le TC pour ne pas méconnaître ces nouveaux déficits qui nécessitent un traitement substitutif.

### 5.3 – Analyse des méthodes d’explorations

Les différents tests hormonaux de stimulation et les valeurs seuils utilisés peuvent influencer les résultats.

Dans notre étude, l’exploration du déficit somatotrope a été réalisée par un test au glucagon. Le diagnostic de déficit somatotrope était posé lorsque le pic de GH était inférieur à 9 mUI/l. Toutes les études prospectives ont utilisé un test dynamique pour l’exploration de cet axe mais seulement deux d’entre elles ont utilisé le test au glucagon. De plus, leur seuil diagnostique était plus élevé que le nôtre(16,28). Certains auteurs considèrent que ce test peut être à l’origine d’une surestimation du déficit. De plus, selon la « GH Research Society », il est recommandé de ne pas négliger l’influence de l’IMC. En effet, l’obésité est associée à un déficit relatif en GH(73) et à une intolérance en glucose. Toutefois, l’utilisation de seuils ajustés à l’IMC est rare. Seuls 2 patients de notre série avaient un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> mais le déficit somatotrope pouvait être exclu sans difficulté.

Pour l’exploration de l’axe corticotrope, les premiers patients ont bénéficié d’un double test de stimulation (test au Synacthène et test au glucagon). Les patients suivants ont eu uniquement l’exploration par le test au glucagon en raison d’une rupture de stock du Synacthène. Le recours à deux tests différents durant la durée de l’étude a pu influencer la prévalence de ce déficit. L’analyse de littérature montre qu’il existe une importante hétérogénéité de la méthode choisie et un test dynamique n’est pas toujours employé pour l’exploration de cet axe. Agha et al. ont utilisé le test au glucagon pour leur exploration et ont utilisé une valeur seuil inférieure à la nôtre(28). Le test au Synacthène a, lui, été employé dans davantage d’études sans pour autant qu’une valeur seuil ne ressorte de manière évidente(29,30,32,33).

Les méthodes d’explorations choisies pour les axes thyroïdienne et gonadotrope semblent être concordantes avec les données de la littérature. Le déficit thyroïdienne est défini par un dosage statique de T4L bas associé à une TSH normale ou basse. Pour l’axe gonadotrope, le diagnostic est posé devant un taux de testostérone bas ou d’œstradiol bas associé à des gonadotrophines normales ou basses. Seuls le choix des valeurs seuils et les normes utilisées par les différents laboratoires pourraient influencer la prévalence de ces déficits.



Avec un choix de valeur seuil pour la T4L à 11,1 pmol/l, il est difficile de méconnaître un déficit thyroïdienne et la prévalence de celui-ci à 12 mois (3,8%) ne semble pas surestimée par rapport aux résultats à 12 mois trouvés dans la littérature allant de 2 à 6,6%(27–29,33).

Les valeurs seuils utilisées pour la testostérone et l'œstradiol diffèrent selon les études. La variabilité du pourcentage de déficit gonadotrope obtenue à 12 mois (de 2 à 21%) dans les différentes études peut en partie s'expliquer par ces choix. On note que notre prévalence à 12 mois (5,7%) est comprise dans la fourchette définie dans la littérature.

Le choix du test et des valeurs seuils utilisées semble être le biais le plus important dans le calcul de la prévalence du DHPT. Dans un travail publié récemment, l'équipe de d'U. Feldt-Rasmussen montre l'importance du choix du test et l'élaboration de seuils diagnostiques grâce à une population de référence locale. De plus, la plupart des études évaluant le DHPT se basent uniquement sur les résultats d'un seul test. L'utilisation d'un deuxième test entraîne, en général, une diminution de la prévalence du DHPT en raison de la variabilité intra-individuelle des tests et de possibles anomalies transitoires liées au stress(37).

#### 5.4 – Analyse des caractéristiques des patients déficitaires en GH

Les patients déficitaires en GH à M12 et M18 ont été comparés aux patients non déficitaires à ces deux périodes. Chez les patients déficitaires, nous trouvons des taux d'IGF-1 plus bas que ceux des patients non déficitaires. L'IMC a tendance à être plus élevé chez les patients déficitaires. Cette relation est d'ailleurs soulignée par plusieurs auteurs(16,29,32). De plus, 61,5% des patients déficitaires en GH à M12 ont un IMC croissant entre M4 et M12. Par ailleurs, nous constatons que le groupe déficit en GH présente des taux de triglycérides, LDL cholestérol et Cholestérol total plus élevés par rapport au groupe non déficitaire en GH que ce soit à M12 ou à M18.

Les patients déficitaires en GH semblent être plus susceptibles de développer un syndrome métabolique que les patients non déficitaires en GH. Ces modifications métaboliques induites par ce déficit pourraient donc augmenter le risque cardiovasculaire et entraîner une surmortalité chez ces patients.

Des études avec un effectif plus important semblent être intéressantes à mener afin d'étudier les conséquences métaboliques à plus ou moins long terme d'un déficit en GH.

### 5.5 – Evaluation de la qualité de vie

Nous ne retrouvons pas de différence significative dans les différentes dimensions de la SF-36 entre patients déficitaires et non déficitaires en GH à M12 contrairement à l'étude de Kelly et al.(63). Ceci peut être expliqué par la différence de la période d'évaluation. 6 à 9 mois pour l'étude de Kelly et al. par rapport à 18 mois dans notre étude.

Nous pouvons nous demander si l'absence de différence de qualité de vie entre déficitaires et non déficitaires en GH trouvée dans notre étude n'est pas le reflet de l'influence d'autres critères sur la perception du bien être par ces patients tels que la sévérité du TC ou la durée de l'hospitalisation.

### 5.6 – Analyse du traitement

En suivant les recommandations établies par le consensus de 2005(46), l'introduction d'un traitement substitutif de déficit(s) antéhypophysaire(s) a pu être réalisée dans notre série chez 10% des patients inclus.

Deux patients ont été substitués pour un déficit corticotrope. En respectant le consensus et l'indication française de substituer uniquement les déficits multiples, aucun patient n'a été traité par l'hormone de croissance. Il serait intéressant de savoir si une autorisation de mise sur le marché étendue au déficit somatotrope isolé apporterait un réel bénéfice thérapeutique chez les patients souffrant de ce type de déficit. Un seul patient a été substitué en testostérone. Deux patients ont été traités pour un diabète insipide et 4 patients ont bénéficié d'une supplémentation par hormones thyroïdiennes.

Il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature car les auteurs ont souvent choisi de s'arrêter au diagnostic et à la prévalence des déficits que sur les conséquences thérapeutiques de ces déficits.

L'exploration à 4 mois semble importante pour ne pas méconnaître un déficit corticotrope ou thyroïdote qui peuvent être d'emblée traités. De plus, cette stratégie de dépistage à 4 mois permet d'explorer tous les patients ayant eu un TC et qui ne sont pas encore sortis du système de soins (service de rééducation). Ainsi, le suivi à 12 mois est facilité.

Du fait du manque de recul après l'introduction des différentes substitutions, il n'est pas encore possible d'évaluer la réversibilité des déficits liée au traitement substitutif. Un patient ayant un déficit corticotrope et 1 patient avec un diabète insipide ont tout de même pu arrêter leur traitement progressivement au cours du suivi après une nouvelle exploration.

Il paraît nécessaire d'effectuer une réévaluation régulière des fonctions hormonales afin de dépister une éventuelle récupération spontanée et/ou après traitement, comme l'a suggéré l'étude prospective de Tanriverdi et al. menée sur 3 ans(33). Un suivi régulier est également nécessaire afin d'adapter au mieux le traitement substitutif.

---

Nom, prénom du candidat : Balaire Laetitia

## CONCLUSIONS

Depuis les années 2000, l'insuffisance hypophysaire est considérée comme une complication importante et non négligeable du traumatisme crânien. De nombreuses études ont souligné la survenue fréquente de déficits hypophysaires post traumatique. Bien que la prévalence de ces déficits reste très variable selon les auteurs, plusieurs d'entre eux s'accordent sur l'atteinte préférentielle de l'axe somatotrope. Le diagnostic clinique d'insuffisance antéhypophysaire, et en particulier somatotrope, est difficile en raison de plaintes fonctionnelles qui peuvent également être attribuées au traumatisme lui-même (plaintes mnésiques, difficultés attentionnelles, altération de la qualité de vie). Il semble donc intéressant de s'interroger sur la contribution du déficit somatotrope dans les troubles cognitifs et la qualité de vie.

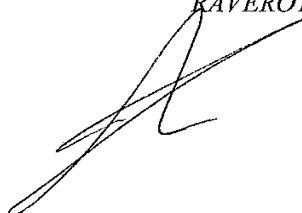
Afin d'évaluer la fréquence des déficits hypophysaires secondaires à un traumatisme crânien et les conséquences fonctionnelles du déficit somatotrope nous avons réalisé une étude de cohorte prospective longitudinale descriptive et analytique dans le cadre d'un protocole « INSPIRE-TC ». Soixante et un patients traumatisés crâniens ont été inclus et ont bénéficié d'une exploration hormonale hypothalamo-hypophysaire ainsi qu'une exploration neuropsychologique et de leur qualité de vie à 4, 12 et 18 mois suivant leur TC.

Notre étude a montré que 24,6% des patients présentaient au moins un déficit antéhypophysaire à 4 mois, 30,2% à 12 mois et 27% à 18 mois. Lors de ces trois bilans, les déficits isolés sont majoritaires et le déficit somatotrope était le plus fréquemment retrouvé (17,5% à 4 mois, 24,5% à 12 mois et 19% à 18 mois). Contrairement aux données publiées nos résultats montrent l'apparition de déficits tardifs et notamment thyroïdienne (2 nouveaux déficits à 18 mois) au cours du suivi.

Sur le plan métabolique nous démontrons que les patients présentant un déficit somatotrope sont plus susceptibles de développer un syndrome métabolique (augmentation de l'IMC, du taux de cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides) par rapport aux patients non déficitaires. Par contre, contrairement à notre hypothèse initiale, les patients déficitaires en GH n'avaient pas une moins bonne qualité de vie selon les critères de la SF-36.

-----  
En conclusion, la survenue de déficit hypophysaires tardifs nous encourage à rechercher des facteurs prédictifs afin de mieux cibler cette population de traumatisés crâniens. L'étude prochaine des lésions radiologiques à 4 mois du TC pourraient nous aider en cela. Le bénéfice potentiel d'un traitement substitutif par hormone de croissance reste à démontrer.

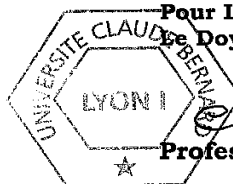
**Le Président de la thèse,**  
*RAVEROT Gerald*



**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**



*Gilles Rode*  
**Professeur Gilles RODE**



Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **15 DEC. 2016**

## 6- BIBLIOGRAPHIE

1. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JAL. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* avr 2010;25(2):72-80.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* mars 2006;148(3):255-268; discussion 268.
3. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma.* 25 août 2016;
4. Tiret L, Hausherr E, Thicoipe M, Garros B, Maurette P, Castel JP, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths. *Int J Epidemiol.* mars 1990;19(1):133-40.
5. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* nov 2010;91(11):1637-40.
6. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* juin 2015;36(3):305-42.
7. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl.* 13 juill 1974;2(7872):81-4.
8. untitled - TC grave prise en charge préhospitalière.pdf [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: [http://www.docvadis.fr/reseau-respec-tc/document/reseau-respec-tc/tc\\_prehospitalisation/fr/metadata/files/0/file/TC%20grave%20prise%20en%20charge%20pr%C3%A9hospitali%C3%A9re.pdf](http://www.docvadis.fr/reseau-respec-tc/document/reseau-respec-tc/tc_prehospitalisation/fr/metadata/files/0/file/TC%20grave%20prise%20en%20charge%20pr%C3%A9hospitali%C3%A9re.pdf)
9. Epidémiologie des traumatismes crâniens.pdf [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: <http://www.mapar.org/article/pdf/726/Epid%C3%A9miologie%20des%20traumatismes%20cr%C3%A2niens.pdf>
10. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S91-95.
11. Pascheff C. PRELIMINARY COMMUNICATION ON INJURY AS A CAUSE OF DIABETES INSIPIDUS WITH BITEMPORAL HEMIANOPIA. *Br J Ophthalmol.* déc 1922;6(12):549-54.
12. Escamilla RF, Lisser H. Simmonds' Disease (Hypophyseal Cachexia): Clinical Report of Several Cases with Discussion of Diagnosis and Treatment. *Calif West Med.* mai 1938;48(5):343-8.
13. Edwards OM, Clark JD. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* sept 1986;65(5):281-90.
14. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2000;85(4):1353-61.

15. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg.* nov 2000;93(5):743-52.
16. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2004;89(10):4929-36.
17. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2004;89(12):5987-92.
18. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* juin 2004;21(6):685-96.
19. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, et al. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest.* déc 2004;27(11):1048-54.
20. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2005;62(5):525-32.
21. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* juin 2006;114(6):316-21.
22. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):193-201.
23. Bushnik T, Englander J, Katznelson L. Fatigue after TBI: association with neuroendocrine abnormalities. *Brain Inj.* juin 2007;21(6):559-66.
24. Kokshoorn NE, Smit JWA, Nieuwlaat WA, Tiemensma J, Bisschop PH, Groote Veldman R, et al. Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* août 2011;165(2):225-31.
25. Silva PPB, Bhatnagar S, Herman SD, Zafonte R, Klibanski A, Miller KK, et al. Predictors of Hypopituitarism in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 15 nov 2015;32(22):1789-95.
26. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med.* juin 2004;30(6):1051-7.
27. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavò S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2005;90(11):6085-92.
28. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med.* déc 2005;118(12):1416.
29. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;91(6):2105-11.

30. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* févr 2006;154(2):259-65.
31. Klose M, Juul A, Struck J, Morgenthaler NG, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2007;67(4):598-606.
32. Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, et al. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery.* mai 2008;62(5):1080-1093-1094.
33. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2008;68(4):573-9.
34. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *J Neurotrauma.* 15 août 2013;30(16):1426-33.
35. Cuesta M, Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, Tormey W, Rawluk D, et al. Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2016;84(1):92-8.
36. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Faust M, et al. Neuroendocrine Disturbances One to Five or More Years after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data from the German Database on Hypopituitarism. *J Neurotrauma.* 15 août 2016;33(16):1544-53.
37. Klose M, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism in Traumatic Brain Injury-A Critical Note. *J Clin Med.* 2015;4(7):1480-97.
38. Kleindienst A, Brabant G, Bock C, Maser-Gluth C, Buchfelder M. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma.* sept 2009;26(9):1435-46.
39. van der Eerden AW, Twickler MTB, Sweep FCGJ, Beems T, Hendricks HT, Hermus ARMM, et al. Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* janv 2010;162(1):19-28.
40. Ho KKY, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* déc 2007;157(6):695-700.
41. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* févr 2008;18(1):1-16.
42. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2002;87(5):2067-79.

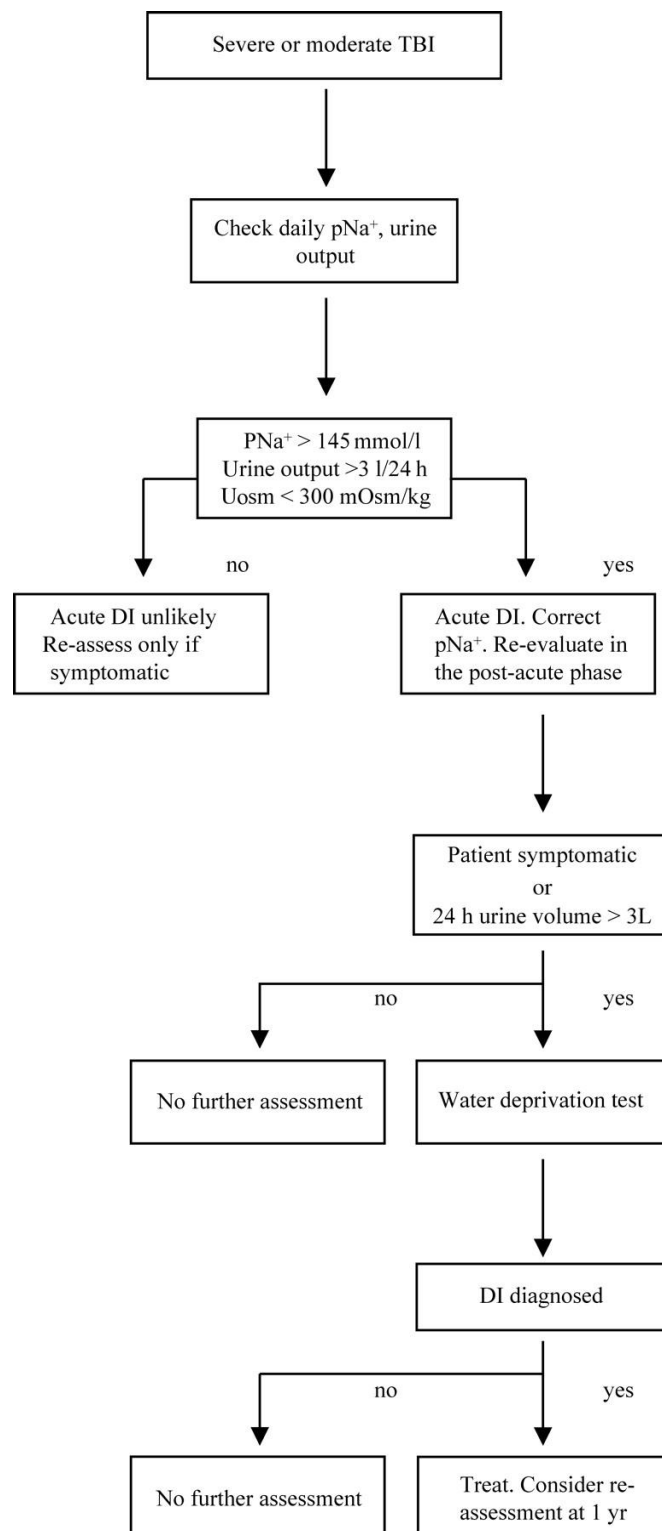


43. Delemer B, Touraine P. [Traumatic brain injury and pituitary insufficiency]. *Ann Endocrinol.* sept 2006;67(4):310-5.
44. Wachter D, Gündling K, Oertel MF, Stracke H, Böker D-K. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* févr 2009;16(2):202-8.
45. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain J Neurol.* 1971;94(1):165-72.
46. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, León-Carrión J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 20 août 2005;19(9):711-24.
47. Harper CG, Doyle D, Adams JH, Graham DI. Analysis of abnormalities in pituitary gland in non-missile head injury: study of 100 consecutive cases. *J Clin Pathol.* juill 1986;39(7):769-73.
48. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2001;86(6):2752-6.
49. Taheri S, Tanriverdi F, Zararsiz G, Elbuken G, Ulutabanca H, Karaca Z, et al. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers for Traumatic Brain Injury-Induced Hypopituitarism. *J Neurotrauma.* 15 oct 2016;33(20):1818-25.
50. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 26 sept 2007;298(12):1429-38.
51. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Côté I, Lachance O, et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):712-21.
52. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2008;68(2):206-12.
53. Zheng P, He B, Tong WS. Decrease in pituitary apparent diffusion coefficient in normal appearing brain correlates with hypopituitarism following traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest.* mars 2014;37(3):309-12.
54. Lorenzo M, Peino R, Castro AI, Lage M, Popovic V, Dieguez C, et al. Hypopituitarism and growth hormone deficiency in adult subjects after traumatic brain injury: who and when to test. *Pituitary.* 2005;8(3-4):233-7.
55. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pituitary function in subjects with mild traumatic brain injury: a review of literature and proposal of a screening strategy. *Pituitary.* juin 2010;13(2):146-53.
56. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med.* oct 2005;33(10):2358-66.
57. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2008;79(7):753-9.
58. Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary.* 2009;12(2):116-24.
59. Hohl A, Mazzuco TL, Coral MHC, Schwarzbald M, Walz R. Hypogonadism after traumatic brain injury. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* nov 2009;53(8):908-14.

60. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G-K, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet Lond Engl.* 28 avr 2007;369(9571):1461-70.
61. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 17 juill 2002;288(3):321-33.
62. Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav.* mai 2002;41(3):259-66.
63. Kelly DF, McArthur DL, Levin H, Swimmer S, Dusick JR, Cohan P, et al. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* juin 2006;23(6):928-42.
64. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2007;92(10):3861-8.
65. León-Carrión J, Leal-Cerro A, Cabezas FM, Atutxa AM, Gomez SG, Cordero JMF, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report. *Brain Inj.* juill 2007;21(8):871-5.
66. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BMK, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2004;89(5):2048-56.
67. Götherström G, Bengtsson B-A, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2007;92(4):1442-5.
68. Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG, Ezzat S. Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1999;84(12):4570-7.
69. Elgzyri T, Castenfors J, Hägg E, Backman C, Thorén M, Bramnert M. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2004;61(1):113-22.
70. Gardner CJ, Mattsson AF, Daousi C, Korbonits M, Koltowska-Haggstrom M, Cuthbertson DJ. GH deficiency after traumatic brain injury: improvement in quality of life with GH therapy: analysis of the KIMS database. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* avr 2015;172(4):371-81.
71. Falletti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology.* juill 2006;31(6):681-91.
72. High WM, Briones-Galang M, Clark JA, Gilkison C, Mossberg KA, Zgaljardic DJ, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* sept 2010;27(9):1565-75.
73. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1991;72(1):51-9.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Proposition de prise en charge des patients présentant un diabète insipide post-TC d'après Agha et al.



## Annexe 2 – Questionnaire SF-36

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

- Excellente
- Très bonne
- Bonne
- Médiocre
- Mauvaise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Nulle
- Très faible
- Faible
- Moyenne
- Grande
- Très grande

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

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

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

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais

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

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

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

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

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

**UFR de MÉDECINE LYON-EST**

---

**Laetitia BALAIRE** : Déficits hypophysaires secondaires à un traumatisme crânien : histoire naturelle, conséquences métaboliques et neurocognitives à 18 mois

---

**RÉSUMÉ :**

**Introduction :** Le traumatisme crânien (TC) constitue l'une des principales causes de morbi-mortalité chez l'adulte jeune. Depuis plusieurs années, avec la publication de différentes études, le déficit hypophysaire post traumatique (DHPT) est considéré comme une complication fréquente du TC. Cela a entraîné la publication en 2005, d'un consensus pour le dépistage et la prise en charge du DHPT.

L'objectif de notre étude est de préciser l'évolution naturelle des DHPT sur les 18 mois qui suivent le TC.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude prospective longitudinale dans le cadre d'un protocole nommé INSPIRE-TC. Nous avons fait trois temps exploratoires à 4, 12 et 18 mois post-TC. A chaque temps, les patients bénéficiaient d'une évaluation neuropsychologique et de la qualité de vie et d'une exploration hormonale hypothalamo-hypophysaire. De plus, à 4 mois, ils avaient également une imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous avons étudié les données endocrinologiques de ce protocole.

**Résultats :** Soixante et un patients ont été inclus dans l'étude. A 4, 12 et 18 mois, il existe au moins un DHPT chez 24,6%, 30,2% et 27% des patients respectivement. Le déficit somatotrope est le plus touché aux 3 temps exploratoires (17,5% à 4 mois, 24,5% à 12 mois et 19% à 18 mois) et les déficits sont le plus souvent isolés. De nouveaux déficits apparaissent au cours du temps, notamment des déficits thyroïdiens à 18 mois. Un traitement hormonal substitutif a été instauré chez 10% de la population initiale. Par ailleurs, notre travail montre que les patients déficitaires en hormone de croissance développaient davantage un syndrome métabolique.

**Conclusion :** Notre étude montre que le DHPT est fréquent et que de nouveaux déficits apparaissent de façon tardive. Il semble important de mieux cibler cette population à risque de DHPT tardifs en recherchant notamment des facteurs prédictifs comme des lésions radiologiques sur l'IRM à 4 mois.

---

**MOTS-CLÉS :** traumatisme crânien, déficit hypophysaire, étude prospective

---

**IURY :**

Président :	Monsieur le Professeur RAVEROT
Membres :	Madame le Professeur BORSON-CHAZOT
	Monsieur le Professeur MOULIN
	Madame le Professeur JACQUIN-COURTOIS

---

**DATE DE SOUTENANCE :** Vendredi 3 février 2017

---

**ADRESSE POSTALE :** 152 cours Albert Thomas, 69008 LYON

**EMAIL :** [laetitia.balaire@gmail.com](mailto:laetitia.balaire@gmail.com)