



*Université Lille 2  
Droit et Santé*

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence à 12 mois, évolution et facteurs prédictifs des déficits  
hypophysaires après hémorragie méningée anévrysmale ou  
idiopathique**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre à 18h  
au Pôle Formation

**Par Clémentine Trinel**

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-Louis Wémeau

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Jean-Paul Lejeune  
Madame le Professeur Marie-Christine Vantuyghem  
Monsieur le Docteur Gustavo Soto Ares

**Directeur de Thèse :**

Madame le Docteur Christine Cortet-Rudelli

# Table des matières

---

## INTRODUCTION

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

<b>I. Généralités .....</b>	<b>12</b>
A. Le complexe hypothalamo-hypophysaire.....	12
B. Déficits hypophysaires .....	14
1. Tableau clinique .....	14
2. Complications de l'hypopituitarisme. ....	15
C. Hémorragies méningées .....	16
1. Vascularisation cérébrale.....	16
2. Épidémiologie .....	17
3. Diagnostic.....	18
4. Scores de gravité .....	19
5. Traitement .....	20
6. Pronostic des hémorragies méningées.....	20
<b>II. Hémorragies méningées et déficit hypophysaires.....</b>	<b>22</b>
A. Phase aiguë .....	23
B. Phase chronique.....	24
C. Physiopathologie .....	31
D. Facteurs prédictifs .....	32
<b>III. Objectifs .....</b>	<b>32</b>

## METHODE

<b>I. Population .....</b>	<b>34</b>
<b>II. Evaluation .....</b>	<b>34</b>
A. Recueil des données cliniques .....	34
B. Recueil des données biologiques.....	35
C. Evaluation morphologique .....	37
D. Analyse statistique.....	37

## RESULTATS

<b>I. Population initiale.....</b>	<b>39</b>
A. Période de recrutement .....	39
B. Caractéristiques initiales.....	41
C. Population des sujets non étudiés à un an .....	43
<b>II. Prévalence des déficits hypophysaires a 12 mois .....</b>	<b>45</b>

A.	Caractéristiques cliniques de la population à 12 mois.....	45
B.	Prévalence globale.....	46
C.	Déficits isolé/déficit multiple .....	47
D.	Déficits par axe hypophysaire .....	48
1.	Déficits corticotropes .....	48
2.	Déficits somatotropes .....	49
3.	Déficits thyrotropes .....	51
4.	Déficits gonadotropes.....	52
5.	Déficits lactotropes et hyperprolactinémie .....	53
E.	Déficits à traiter .....	54
F.	Hémorragies méningées anévrysmales versus idiopathiques.....	54
<b>IV.</b>	<b>Facteurs prédictifs de déficit hypophysaire .....</b>	<b>56</b>
A.	Facteurs prédictifs initiaux .....	56
B.	Corrélation à la clinique .....	58
C.	Corrélation à l'imagerie.....	59
<b>V.</b>	<b>Cinétique/évolution des déficits à 3, 6 et 12 mois.....</b>	<b>60</b>
A.	Cinétique globale.....	60
B.	Evolution à l'échelle individuelle.....	61
<b>VI.</b>	<b>Evolution des paramètres métaboliques et association aux déficits hypophysaires .....</b>	<b>63</b>
<b>DISCUSSION</b>		
<b>I.</b>	<b>Population .....</b>	<b>65</b>
A.	Inclusions.....	65
B.	Perdus de vue.....	66
C.	Caractéristiques .....	67
<b>II.</b>	<b>Prévalence des déficits axe par axe .....</b>	<b>68</b>
A.	Axe corticotrope .....	68
B.	Axe somatotrope.....	70
C.	Axe thyrotrope.....	73
D.	Axe gonadotrope .....	75
E.	Axe lactotrope .....	76
<b>III.</b>	<b>Facteurs prédictifs.....</b>	<b>76</b>
<b>IV.</b>	<b>Physiopathologie .....</b>	<b>79</b>
<b>V.</b>	<b>Conduite à tenir pratique .....</b>	<b>81</b>

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## ANNEXES

# Introduction

---

Les hémorragies méningées constituent une pathologie grave, dont la prévalence est estimée à environ 7/100000 patients par an. Le taux de mortalité à la phase aiguë est élevé et les patients qui survivent présentent une altération de la qualité de vie à long terme et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Elles sont considérées comme une cause rare d'insuffisance hypophysaire, mais la fréquence de ces déficits est potentiellement sous-estimée car ils ne sont pas recherchés systématiquement. Il paraît cependant important de ne pas les méconnaître, car ils sont susceptibles également d'altérer la qualité de vie, et d'augmenter le risque cardio-vasculaire. De plus, ils peuvent être accessibles à un traitement capable d'améliorer l'état métabolique et la qualité de vie de cette population déjà fragilisée par les séquelles neurologiques et psychiques de l'hémorragie méningée.

Plusieurs études ont été menées sur ce sujet au cours de ces dernières années, cependant certains points restent à éclaircir. Les études sont souvent menées sur des faibles effectifs et utilisent des critères diagnostiques diverses. Il en résulte des prévalences très variables. Passée la phase aiguë ou les dosages hormonaux sont d'interprétation délicate, la cinétique des déficits est peu étudiée. Enfin, il n'est pas identifié à ce jour de facteur prédictif de survenue des déficits hypophysaires.

Notre étude a pour but d'évaluer, dans une cohorte de patients pris en charge à Lille pour une hémorragie méningée anévrysmale ou idiopathique, la prévalence des déficits hypophysaires à un an de l'hémorragie ainsi que leur cinétique d'apparition au cours de la première année de suivi, et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs.

# Revue de la littérature

## I. Généralités

### A. Le complexe hypothalamo-hypophysaire

#### 1. Hypophyse

Située dans la selle turcique, l'hypophyse se divise en 2 parties :

D'une part l'antéhypophyse, glande endocrine, comprenant 5 types cellulaires, fabriquant des hormones sous contrôle d'hormones hypothalamiques :

- cellules thyroïdiques, sécrétant de la TSH sous le contrôle de la TRH
- cellules gonadotropes, sécrétant FSH et LH, sous le contrôle de la GnRH
- cellules lactotropes, inhibées par la dopamine
- cellules somatotropes, sous le contrôle de la GHRH, et de la somatostatine
- cellules corticotropes, sécrétant de la POMC précurseur de l'ACTH, sous le contrôle du CRH.

D'autre part la post hypophyse constitue un centre nerveux, réservoir de neuropeptides produits dans l'hypothalamus et acheminés par voie axonale via la tige pituitaire : ADH et ocytocine. (2)

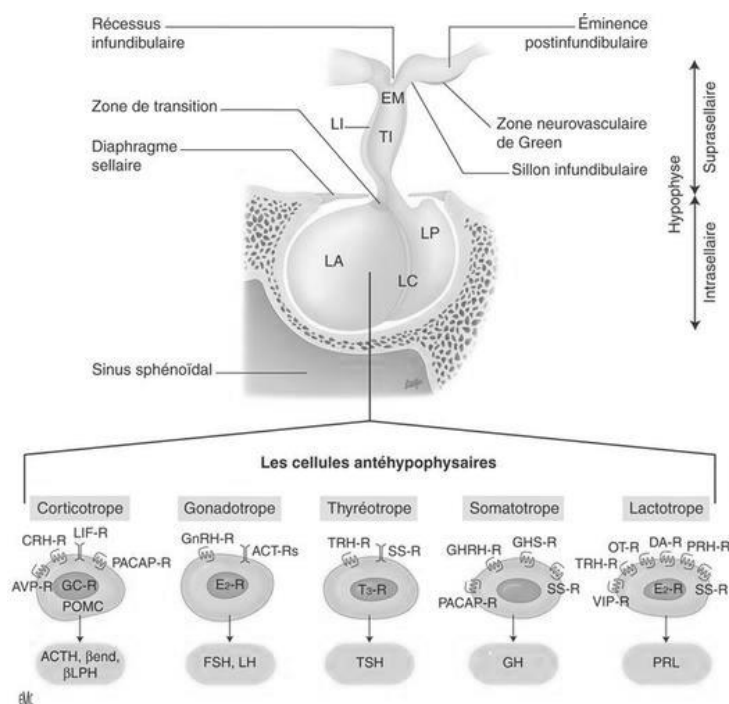


Figure 1 : représentation schématique des différents axes hypophysaires

## 2. Hypothalamus

L'hypothalamus constitue une structure cérébrale à limites imprécises, limitée en avant par le chiasma optique, en arrière par le pédoncule cérébelleux et latéralement par la capsule interne.

Il a une organisation complexe et se compose de nombreux noyaux, jouant un rôle dans la régulation hypophysaire, mais également dans la régulation thermique, l'alimentation, le rythme circadien...

Concernant la régulation de l'antéhypophyse, les peptides sont synthétisés par des neurones parvicellulaires, situés principalement dans les aires paraventriculaire et pré-optique pour TRH, CRH et dans les noyaux périmamillaire et arqué pour GHRH, GnRH et Dopamine. Ces peptides sont ensuite libérés au niveau de l'éminence médiane, dans la circulation porte.

Les neuropeptides de la post hypophyse (ADH et Ocytocine) proviennent de neurones des noyaux magnocellulaires situés dans les aires paraventriculaire et supraoptique, dont les axones parcourent la tige pituitaire jusqu'à la post hypophyse où ils sont libérés dans les capillaires du lobe postérieur.

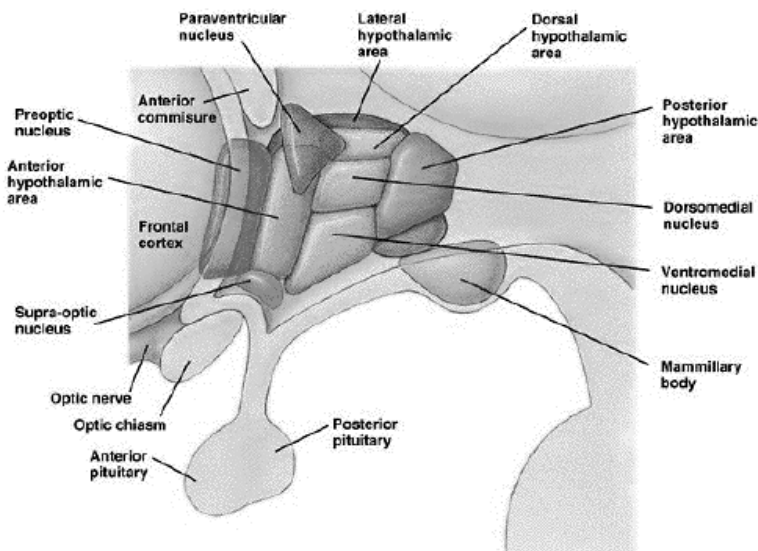


Figure 2 : représentation schématique de l'hypothalamus

## 3. Vascularisation : (2)

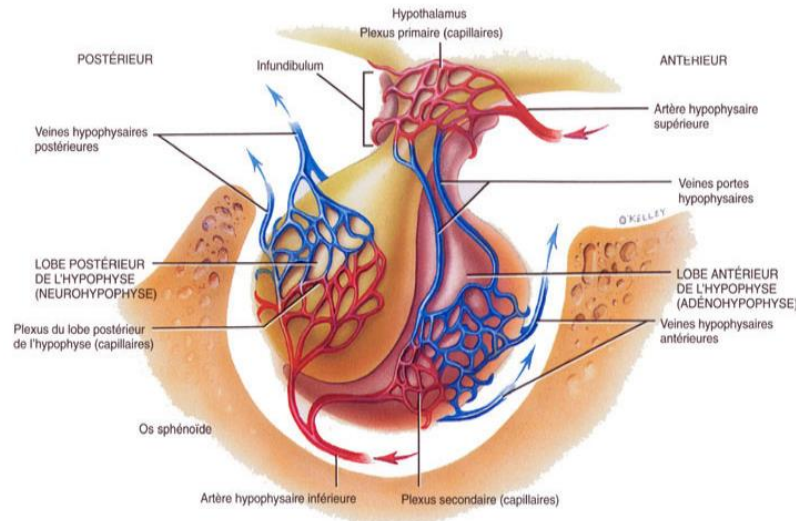
La vascularisation de l'antéhypophyse a la particularité de constituer un système porte, comprenant :

- Les artères hypophysaires supérieures, branches de la carotide interne à sa sortie du sinus pétreux, formant un premier réseau capillaire (plexus porte supérieur), au contact des neurones hypothalamiques
- Un système porte suivant la tige pituitaire
- Un second réseau de capillaire, formant le plexus porte inférieur, au contact de l'antéhypophyse, et se drainant dans le sinus pétreux puis dans la veine jugulaire.

La post hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires inférieures, également branches de la carotide interne. Son drainage veineux se fait dans la veine hypophysaire inférieure.

L'hypothalamus est vascularisé par les artères du polygone de Willis :

- Artères cérébrales antérieures et communicantes antérieures pour l'hypothalamus antérieur
- Artères communicantes postérieures pour l'hypothalamus moyen
- Tronc basilaire et artères cérébrales pour l'hypothalamus postérieur



**Figure 3 : vascularisation de l'hypophyse**

## B. Déficits hypophysaires

La prévalence de l'insuffisance hypophysaire a été estimée, dans une étude espagnole, portant sur 14600 adultes, à 45.5 cas pour 100000 habitants, sans différence entre les 2 sexes.

L'étiologie retrouvée était tumorale dans 70% des cas (dont 61% de tumeurs hypophysaires) et non tumorale dans 30% des cas, dont 11% d'hypopituitarismes idiopathiques (3). Plus de la moitié des patients avaient au moins 3 axes atteints, et l'atteinte la plus fréquente était l'atteinte gonadotrope.

Les traumatismes crâniens et hémorragies méningées font donc partie des causes rares de déficit hypophysaire. Le plus souvent, un seul axe est atteint.

### 1. Tableau clinique (4,5)

L'hypopituitarisme peut être responsable de tableaux cliniques variables, selon l'installation brutale ou progressive des déficits, le nombre d'axes atteints et la sévérité de l'atteinte. De plus, les signes cliniques de l'hypopituitarisme peuvent être au second plan, par rapport à la symptomatologie

spécifique à l'étiologie (syndrome tumoral en cas de cause tumorale, céphalées brutales en cas d'apoplexie...). Le tableau d'insuffisance hypophysaire globale associe des signes relativement aspécifiques tels que l'asthénie, pâleur cutanée, hypotension, prise de poids, dépilation, trouble de la libido.

Schématiquement l'insuffisance corticotrope isolée peut être responsable d'une asthénie, pâleur, anorexie et amaigrissement. L'insuffisance aigue peut aboutir à des troubles digestifs, nausées, vomissements, et collapsus. Le tableau est cependant moins sévère que celui de l'insuffisance surrénalienne car la fonction minéralo-corticoïde n'est pas touchée.

L'insuffisance thyroïdienne isolée associe asthénie, frilosité, dépilation, constipation, sécheresse cutanée, ralentissement psycho-moteur.

L'insuffisance gonadotrope est responsable chez l'homme de trouble de la libido, de l'érection et de diminution de la pilosité, et chez la femme d'aménorrhée, dyspareunie et infertilité.

L'insuffisance somatotrope chez l'adulte a une expression clinique aspécifique associant diminution de la masse musculaire, au profit de la masse grasse, asthénie, altération de la mémoire et de l'attention.

L'insuffisance lactotrope n'a pas d'expression clinique, en dehors de la période de lactation chez la femme, où elle est responsable d'une absence de montée de lait.

## **2. Complications de l'hypopituitarisme.**

### ***Hypopituitarisme et risque cardio vasculaire***

Le déficit hypophysaire est associé à une augmentation de la mortalité globale, cardio- et cérébro-vasculaire dans la plupart des études. L'équipe de Tomlinson (6) a démontré une augmentation de la mortalité par cause cardio-vasculaire (RR=2.66) et cérébro-vasculaire (RR=2.44) chez des patients présentant un hypopituitarisme. Ce sur-risque était plus marqué chez les femmes, les sujets dont le diagnostic était fait avant 40 ans, les sujets atteints de craniopharyngiome et ceux présentant un déficit gonadotrope non substitué. (7)

Les mécanismes de cette augmentation du risque cardio vasculaire ne sont pas entièrement élucidés. Elle a été largement rapportée à l'insuffisance somatotrope par les mécanismes suivants :

- Modification du profil lipidique (augmentation du cholestérol total, du LDL cholestérol, des triglycérides, diminution du HDL),
- Altération du métabolisme glucidique (augmentation de l'insulino-résistance)



- Augmentation de la masse grasse viscérale et parallèlement diminution de la masse maigre, avec pour conséquence un syndrome métabolique et une augmentation de l'insulino-résistance. Cette anomalie de répartition adipeuse régresse après supplémentation par GH
- Modification de la masse du ventricule gauche, troubles de la contractibilité, diminution de la fraction d'éjection et de la fonction diastolique (8)

Cependant, les études sont la plupart du temps réalisées chez des patients présentant des déficits hypophysaires multiples, notamment des déficits corticotropes, dont on sait maintenant que la supplémentation excessive augmente également, à long terme, le risque cardio-vasculaire. Les facteurs de confusion sont donc nombreux.

### ***Qualité de vie***

Il est démontré une altération de la qualité de vie des patients ayant un déficit somatotrope, (manque d'endurance, fatigue mentale, isolement social, diminution de la confiance en soi, labilité émotionnelle, dysfonctionnements sexuels, troubles de mémoire et de concentration...) Une large cohorte de 1600 patients a montré, sous traitement substitutif, une amélioration de la qualité de vie, évaluée par l'échelle QoL-AGHDA principalement au cours de la 1<sup>e</sup> année de traitement puis jusqu'à la 3<sup>e</sup> année, où la qualité de vie se normalise. (9)

### ***Minéralisation osseuse***

L'hypopituitarisme est également responsable d'une diminution de la minéralisation osseuse qui s'améliore, sous traitement hormonal substitutif. (10)

## **C. Hémorragies méningées**

### **1. Vascularisation cérébrale**

La vascularisation cérébrale est réalisée par le polygone de Willis, qui est un cercle anastomotique présent à la base du crâne. Il est alimenté d'une part par la carotide interne issue de la carotide commune, provenant à droite du tronc brachio-céphalique, à gauche directement de l'aorte, et d'autre part par l'artère basilaire, issue de la fusion des 2 artères vertébrales.

Naissent du polygone de Willis :

- Les artères cérébrales antérieures, issues des carotides internes et reliées entre elles par la communicante antérieure,
- les artères cérébrales moyennes, ou sylviennes, dans la continuité des carotides internes

- les artères cérébrales postérieures, issues du tronc basilaire et reliées aux carotides par les communicantes postérieures

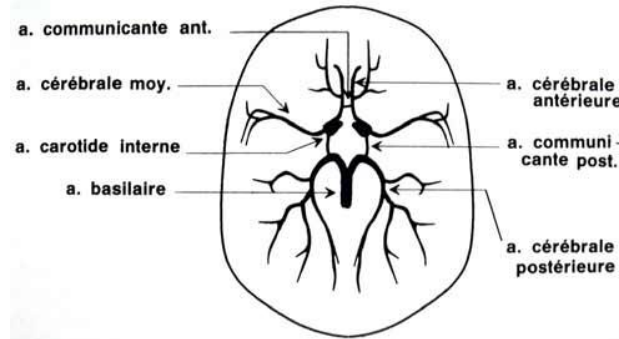


Figure 4 : polygone de Willis

## 2. Épidémiologie

Les hémorragies méningées constituent une pathologie grave dont l'incidence est estimée à environ 6 à 7 par 100000 personnes et par an, avec des disparités territoriales (jusqu'à 20/100000habitant-année en Finlande et au Japon). On considérait classiquement que leur issue était fatale dans près de 50% dont 10-15 % de décès avant l'arrivée à l'hôpital (11). Des études plus récentes trouvent à la phase aiguë, un taux de mortalité aux alentours de 40% (13.14).

L'étiologie la plus fréquente est, de loin, la rupture d'anévrisme, responsable de 85% des hémorragies méningées.

Les hémorragies méningées idiopathiques représentent environ 10 à 15% de la totalité des hémorragies méningées, les 5% restant correspondant à d'autres causes rares : malformations artério-veineuses, dissections cavernomes, maladies inflammatoires...

### *Hémorragies méningées par rupture d'anévrisme*

L'anévrisme est une dilatation localisée, responsable d'une perte de parallélisme des parois d'une artère. Les anévrismes intracrâniens sont le plus souvent sacculaires, et situés sur les bifurcations des artères du polygone de Willis. Ils ne sont pas congénitaux mais acquis au cours de la vie.

Concernant leur répartition, une étude réalisée par Kassel (14) sur 3521 patients décrit plus de 90 % des anévrismes sur la partie antérieure du polygone de Willis, dont 33.9% des anévrismes localisés sur la carotide interne, 35% sur le complexe artère cérébrale antérieure-communicante antérieure, 22% sur l'artère sylvienne. 7.5% se situent au niveau vertébro-basilaire et 1.2% ont d'autres localisations.

Les facteurs de risque d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme sont l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, ou d'alcool. Enfin, il existe des prédispositions génétiques : polykystose hépato-rénale autosomique dominante, anévrismes intra crâniens familiaux ou pathologies du tissu fibroconjonctif

### ***Hémorragies méningées à artériographie normale ou idiopathiques***

Les hémorragies méningées à artériographie normale représentent 10 à 15% des hémorragies méningées, parmi lesquelles il faut distinguer 2 entités. (15, 16)

- Tout d'abord, les anévrismes ou malformations occultes, qui correspondent à un anévrisme ou une malformation patente, passée inaperçue à l'artériographie, en raison d'un spasme, ou d'une thrombose, masquant la malformation.
- D'autre part les hémorragies péri mésencéphaliques qui semblent constituer une entité distincte, constituant 70% des hémorragies idiopathiques. Il s'agit de saignements localisés au niveau des citernes péri pédonculaires, quadri géminales et de la citerne ambiante, en avant du tronc cérébral. Elles ne dépassent pas le tiers inférieur de la scissure inter hémisphérique ni la scissure sylvienne. Il n'y a pas non plus d'extension à la citerne opto chiasmatique.

Le tableau clinique de ces hémorragies péri mésencéphaliques est habituellement moins sévère et le pronostic meilleur par rapport aux hémorragies anévrysmales.

La physiopathologie est différente également, et pourrait impliquer des saignements de veines situées dans les citernes pré pontiques ou inter pédonculaires, ou des variantes du drainage veineux infra tentoriel.

### **3. Diagnostic (17)**

Le tableau clinique classique de l'hémorragie méningée est celui d'une céphalée de survenue brutale, associée à un syndrome méningé, à des signes neurologiques focaux, pouvant orienter vers la localisation de l'hémorragie, et à des troubles de la conscience plus ou moins marqués. Il existe dans 20 à 50% un facteur favorisant ou déclenchant tel que l'activité physique ou sexuelle, une prise importante d'alcool, ou de drogues sympathico-mimétiques comme la cocaïne.

L'examen paraclinique de choix est le scanner cérébral sans injection qui met en évidence une hyperdensité spontanée des espaces sous arachnoïdiens ou des ventricules, et permet d'écarter un certain nombre de diagnostics différentiels. En cas de négativité du scanner, dans un contexte clinique évocateur, on s'aidera de la ponction lombaire, dont le liquide sera hémorragique ou xanthochromique en fonction du délai. Enfin, la localisation de l'anévrisme repose sur l'angio scanner ou l'angio IRM.

#### 4. Scores de gravité (18)

Le Glasgow Coma Score est le score reconnu de façon universelle, pour l'évaluation du niveau de conscience, validé dans les hémorragies méningées, mais également dans les traumatismes crâniens et les comas non traumatiques.

<b>Ouverture des yeux</b>	1 Aucune 2 A la douleur 3 A la demande 4 Spontanée
<b>Réponse verbale</b>	1 Aucune 2 Incompréhensible 3 Inappropriée 4 Confuse 5 Orientée
<b>Réponse motrice</b>	1 Aucune 2 Extension stéréotypée a la douleur (décérébration) 3 Flexion stéréotypée a la douleur (décortication) 4 Evitement non adapté à la douleur 5 Evitement adapté à la douleur 6 Obéit à la commande verbale

Figure 5: Glasgow Coma score

Les scores de gravités les mieux corrélés au pronostic sont basés sur le score de Glasgow. Tel que le score WFNS. (World Federation of Neurochirurgical Surgeon)

L'échelle de Hunt et Hess, plus ancienne est moins utilisée, car peu reproductive.

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13-14	Absent
III	13-14	Présent
IV	7-12	Présent ou absent
V	3-6	Présent ou absent

Figure 6 : score WFNS

Sur le plan radiographique, le score de choix est le score de Fisher, qui estime le volume de l'hémorragie.

<b>Grade</b>	<b>Aspect scanner</b>
1	Absence de sang
2	Topologie diffuse ou dépôts de moins de 1 mm d'épaisseur
3	Caillots localisés ou dépôts de plus de 1 mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie ventriculaire avec ou sans hémorragie diffuse

**Figure 7 : score de Fisher**

## **5. Traitement**

Le traitement général repose sur une prise en charge en milieu réanimatoire spécialisé, et un traitement des complications (traitement anti épileptique, drainage d'hématome, dérivation externe en cas d'hydrocéphalie...) L'hypertension artérielle doit être respectée car elle permet de maintenir une perfusion cérébrale satisfaisante. (19.20)

En ce qui concerne le traitement étiologique de l'anévrisme, il existe 2 modalités thérapeutiques. La première repose sur la radio-embolisation par voie transluminale qui consiste à cathéteriser l'anévrisme et de le remplir de matériel prothétique (coils.) La seconde est chirurgicale et, consiste en la pose d'un clip métallique, permettant l'occlusion de l'anévrisme.

Le choix de la modalité thérapeutique est discuté, chaque fois que possible en réunion multidisciplinaire. La radio-embolisation est préférée en 1<sup>e</sup> intention lorsque les conditions cliniques et anatomiques le permettent (localisation, taille, configuration de l'anévrisme)

## **6. Pronostic des hémorragies méningées**

### ***a) Complications aiguës (19)***

#### ***Vasospasme/déficit neurologique retardé (21, 22)***

Le vasospasme est un spasme artériel, pouvant se compliquer d'un déficit neurologique retardé, provoqué par l'ischémie du territoire cérébral correspondant. Il survient classiquement à partir du troisième jour après l'hémorragie avec un pic de survenue entre le 6<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour.

De début insidieux, Il associe cliniquement des troubles de conscience puis des déficits neurologiques focaux, en absence d'autre étiologie (hydrocéphalie, re-saignement).

Il s'agit de la complication la plus fréquente en post hémorragie méningée. En effet, la prévalence de vasospasmes symptomatiques est aux environs de 30%, mais en angiographie il existerait un

vasospasme dans près de 70% des cas (23). En pratique courante, le vasospasme peut être évalué plus simplement par l'augmentation des vitesses circulatoires au doppler trans crânien.

Sa physiopathologie est complexe et impliquerait la formation de radicaux libres dans les espaces sous arachnoïdiens, agissant sur la dégradation du monoxyde d'azote, et sur la voie de la GMPcyclase.

Le risque de vasospasme est corrélé à la durée de la perte de connaissance initiale et à la quantité de sang dans les espaces sous arachnoïdiens, représentée par le score de Fisher ;

### ***Hydrocéphalie***

Elle est définie par une augmentation de taille des ventricules, et touche environ 20% des patients à la phase aigüe. (19)

Elle est causée par un blocage du liquide cérébro-spinal, secondaire à une hémorragie intra ventriculaire ou dans les citernes peri mésencephaliques.

Elle se manifeste par des troubles de la conscience mais 1/3 des hydrocéphalies sont asymptomatiques.

Le traitement consiste en une dérivation ventriculaire externe à la phase aigüe. Lorsque l'hydrocéphalie devient chronique, on a recourt à des dérivations ventriculo-peritonéales ou ventriculo-atriales

### ***Resaignement***

La récurrence de saignement avant tout traitement étiologique est corrélée à un pronostic péjoratif, avec environ 70% de mortalité. Lorsque les patients survivent, ils conservent une morbidité plus élevée que les patients n'ayant pas présenté de récurrence. Les hématomes intracérébraux sont également plus fréquents lors des re-saignements. C'est pour cette raison que le traitement étiologique de l'anévrysme doit être réalisé en urgence

## ***b) Pronostic à long terme***

### ***Pronostic vital***

Bien que le pronostic vital des hémorragies méningées se soit amélioré, avec une diminution de la mortalité de 17% sur les 30 dernières années, et un taux de survie actuellement aux alentours de 65% en phase aigüe, il s'agit toujours d'une pathologie grave, altérant l'espérance de vie et responsable de déficits fonctionnels à long terme. (24)

D'après la revue de la littérature, publiée dans le Lancet en 2011, le taux de récurrence dans les 10 années suivant la survenue de la 1<sup>e</sup> hémorragie méningée est de 3% soit 15 fois supérieure à la population générale. (25)

Le risque de décès à 10 ans est une fois et demi plus élevé chez les patients ayant présenté une hémorragie méningée, et jusqu'à 3,2 fois plus élevé lorsqu'ils sont âgés de moins de 40 ans. IL existe également un sur risque de pathologie vasculaire, infarctus, AVC ischémique.

### ***Pronostic fonctionnel***

Les séquelles fonctionnelles sont fréquentes et le taux d'indépendance fonctionnelle varie entre 36 et 55% dans les différentes études réalisées entre 1 et 12 mois après l'hémorragie. La gravité clinique à l'admission est le meilleur facteur prédictif du pronostic clinique à long terme. (16)

Une proportion importante des patients décrit, même s'ils ont récupéré une autonomie normale, des dysfonctions cognitives, à type de difficultés relationnelles, trouble de mémoire ou de l'humeur, altérant la qualité de vie. Celles-ci s'améliorent avec le temps en particulier dans la 1<sup>e</sup> année, mais un an après l'hémorragie, 50% des sujets décrivent des difficultés persistantes. Les plus fréquentes étant la lenteur intellectuelle, des troubles de la mémoire à court terme.

Il est aussi décrit des pertes de l'audition et de l'odorat. Enfin, les troubles de l'humeur à type d'anxiété et de symptômes dépressifs sont décrits par la moitié des patients interrogés dans la 2<sup>e</sup> année après l'anévrisme.

### ***Qualité de vie***

Ces différents facteurs contribuent à une altération de la qualité de vie, Dans l'étude de Meyer (26) la qualité de vie, évaluée par les scores EQ5D, EQ VAS et SF-36 est la plus basse à la sortie de l'hôpital, et s'améliore à 3 et 12 mois tout en restant inférieure à celle de la population générale. Une autre étude montre que la qualité de vie continue à s'améliorer jusqu'à 12 ans après l'hémorragie. (27)

L'impossibilité de reprendre le travail est décrite par les patients comme une cause majeure d'insatisfaction. En effet 2 à 4 ans après l'épisode, seul un tiers des patients ont repris leur activité professionnelle antérieure, un autre tiers l'ayant repris à temps partiel ou avec des responsabilités moindre.

## **II. Hémorragies méningées et déficit hypophysaires**

La possibilité de déficits hypothalamo-hypophysaires post hémorragie méningée apparaît dans les années 1960, lorsque l'étude de Crompton, montre la présence de lésions hypothalamiques chez 68% des patients sur une série autopsique de sujets décédés d'hémorragies méningées. (28)

Les 1<sup>ères</sup> études menées par Jenkins (29) en 1969 puis par Osterman (30) en 1975 étudiaient principalement la fonction corticotrope, avec les moyens disponibles à cette époque. La première mettait en évidence des anomalies de l'axe corticotrope pour 11/17 patients (anomalies du cycle

nycthéméral ou du test à la métopirone), tandis que la seconde mettait en évidence, sur une série de 50 patients, 5 dysfonctions corticotropes et un cas de déficit thyroïdote.

## A. Phase aigue

### 1. Réaction hypophysaire au stress (31)

Concernant la fonction corticotrope, il existe en cas de stress aigu une activation de l'axe corticotrope dont la finalité est de mobiliser les réserves énergétiques et de maintenir la volémie. Son mécanisme est encore controversé. Cette activation se ferait par l'intermédiaire du CRH, et donc de l'ACTH stimulé par différentes cytokines, et par l'AVP.

Il existerait également une diminution des protéines de transport (CBP, Albumine), une augmentation de la résistance cellulaire et une diminution du catabolisme des glucocorticoïdes. Certaines thérapeutiques interfèrent également, notamment l'etomidate, qui bloque leur synthèse. (32)

Les critères diagnostiques habituels ne sont donc plus applicables dans cette situation. IL n'existe pas dans la littérature de seuil diagnostique consensuel en situation aigue. (33)

Concernant la fonction somatotrope, il existe une résistance périphérique à la GH, responsable d'une augmentation des taux de GH basale et d'une diminution de l'IGF1

Concernant la fonction thyroïdienne, il peut survenir, en cas de réanimation prolongée, un syndrome « Non thyroidal illness » ou syndrome de basse T3, caractérisé par une baisse des hormones thyroïdiennes actives secondairement à la diminution de l'action de la désiodase D1 qui métabolise la T4 en T3 (active) et à une augmentation de l'activité de la désiodase D3 qui métabolise la T4 en rT3 (reverse T3) qui constitue une forme inactive d'hormone thyroïdienne. Il existe également une altération de la pulsativité de la sécrétion de TSH, sous l'action de la sécrétion hypothalamique de TRH, également altérée. (18, 21) Il faut ajouter à cela les interactions médicamenteuses.

Sur le plan gonadotrope, la testostérone est de la même façon diminuée, en phase de stress aigu. Si cette situation se prolonge, FSH et LH deviennent diminuées également. Enfin, les taux de prolactinémie sont fréquemment élevés.

Les travaux ayant évalué la fonction hypophysaire à la phase aigüe se heurtent donc à des difficultés d'interprétation des résultats hormonaux. La réalisation de tests dynamiques est délicate en phase aigüe, compte tenu la relative instabilité hémodynamique des patients et les contre-indications des différents tests.



## 2. Déficits hypophysaires en phase aigüe de l'hémorragie méningée

Les 3 études principales réalisées en phase aigüe trouvent une prévalence de déficit aux alentours de 60%, tout déficit confondu.

L'anomalie la plus fréquente concerne l'axe gonadotrope (respectivement 33.3, 31.8 et 53% des patients), suivie des déficits somatotropes.

Les critères utilisés pour diagnostiquer l'insuffisance corticotrope diffèrent en fonction des études, et portent soit sur le cortisol de 8h soit sur un test au synacthène. Concernant le déficit somatotrope, les résultats sont à prendre avec précaution, puis qu'ils sont basés sur une baisse de l' IGF1, dont on sait qu'elle n'est pas un bon marqueur d' insuffisance somatotrope, et qu'elle peut être abaissée de façon artificielle par différents facteurs, notamment l' hypothyroïdie, l' insuffisance hépatique, le diabète et la malnutrition. (34)

Etude	Effectif	Délai en jours	Déficits	Thyréotrope	Somatotrope	Corticotrope	Gonadotrope	Hyperprolactinémie
Parenti (35)	60	3	56.9%	1.8%	22%	7.1%	33.3%	0
Tanriverdi (36)	24	1	63.6%	0	22.7%	22.7%	31.8%	22.7%
Klose (37)	26	7	58%	0	15%	12%	53%	0
Weant (38)		14	nc	nc	nc	79%	nc	nc
Lanterna (39)	26	15	nc	nc	nc	42%	nc	nc

Figure 8 : prévalence des différents déficits hypophysaires dans la littérature à la phase aigüe

### B. Phase chronique

A ce jour, une dizaine de séries a étudié la fonction hypophysaire à distance d'une hémorragie méningée. La difficulté réside dans le caractère disparate de ces études concernant le délai entre l'hémorragie, l'évaluation hormonale et les méthodes d'évaluation. Il en résulte une forte hétérogénéité des résultats. En effet, en fonction des études, la fréquence des patients présentant au moins un déficit varie de quelques pourcents à plus de 50% (58% à un an dans l'étude de Kreischman 49.5% dans celle de Taniverdi) (40)

Les déficits les plus fréquemment décrits sont les déficits somatotropes puis corticotropes.

Etude	Effectif	Délai après HM (mois)	Déficits	Thyréotrope	Somato Trope	Cortico Trope	Gonado Trope	Lactotrope
Dimopoulou (41) 2004	30	12-24	47%	0	37%	10%	0	23% hyper
Kreischman (42) 2004	40	12-72	58%	2.5%	20%	40%	0	10% hyper
Aimaretti (43) 2004	30	3	46%	9.3%	26%	3.3%	9.3%	0
		12	36%	9.3%	23%	6.6%	6.6%	3.3% déficit
Klose (37) 2010	62	24	13%	5%	1.5%	1.5%	5%	33% hyper
Tanriverdi (36) 2007	22	12	49.5%	0	36%	13%	0	0
Jovanovic (44) 2010	93	12mois	49.5%	4.3%	29%	21.3%	6.7%	4,8% hyper
Lammert (45,46) 2010 + 2012	26	3	7.6%	3.8%	0	7.6%	2/26	3.8% déficit
		6	3.8%	3.8%	0	3.8%	0	3.8% déficit
		12	33%	0	33%	0	0	0
Karaca (47) 2012	20	12	25%	0	20%	5%	0	5%
		36	20%	0	4	0	0	0
Khursheed (48) 2014	73	9		3%	NC	NC	0	0
Hannon (49) 2014	41	6	14.6%	0	9.6%	4.8%	0	0

Figure 9: prévalence des différents déficits hypophysaires dans la littérature à la phase chronique

### 1. Déficits corticotropes

L'axe corticotrope, passé la phase aiguë, a été étudié selon des modalités diverses et des seuils diagnostiques variables d'une étude à l'autre, et même dans les études utilisant les mêmes tests, les résultats obtenus sont variables.

Dans les études utilisant le test d'hypoglycémie insulinique (insuline tolerance test), qui est considéré comme le gold standard, la prévalence de l'insuffisance corticotrope après 12 mois varie de 0% dans les travaux de Lammert et de Klose à 40% dans celui de Kreischman, alors que les seuils et le protocole utilisés sont les mêmes pour Klose et Kreischman,; injection de 0.1 à 0.2U/Kg d'insuline actrapid, afin d'obtenir une hypoglycémie < 2.2mmol/l et symptomatique, suffisante pour obtenir une stimulation de l'axe corticotrope (protocole non précisé pour Lammert). (45, 37, 42)

Etude	Effectif	Délai (mois)	Test utilisé	Critère diagnostique	Résultats
Lammert 2010 + 2012	26	3 6 12	Cortisol, ACTH + Test au synacthène 250µg +/- ITT si anormal	Cortisol < 500nmol/l (18µg/dl)	3 mois : 2 déficits non confirmés par ITT 6 mois 1 déficit non confirmé 12 mois : pas de déficit (0%)
Klose 2010	62	24	ITT Si CI à ITT : Test au synacthène 250µg	Cortisol < 500nmol/l (18µg/dl)	1 déficit (1.5%)
Kreischman 2004	40	12-72	ITT	Cortisol < 500nmol/l (18µg/dl)	16 déficits (40%)
Hannon 2014	41	6	ITT Test au glucagon Synacthène (250µg)	Cortisol < 18µg/dl Cortisol < 16.5µg/dl Cortisol < 18µg/dl	2 déficits (4.8%)
Z Karaca 2012	20	12	Cortisol, ACTH Test au glucagon	Pic de cortisol < 10.7ug/dl (normes sur 20 sujets en bonne santé)	1 déficit corticotrope à 1 an, (5 %) normalisation a 3 ans
Tanriverdi 2007	22	12	Test au glucagon	Cortisol < 302nmol/l (11µg/100ml)	3 déficits (11.9%)
Dimopoulou 2004	30	12-24	Test au synacthène low-dose (1ug)	cortisol < 18ug/100ml	3 déficits (10%)
Aimaretti 2004	32	3 12	Cortisol de 9h Pas de test dynamique	Cortisol < 8µg/100ml + CLU < 300µg/24h	1 déficit à 3 mois 2 déficits à 12 mois (8.5%)
Jovanovic 2010	93	12 ou plus	Cortisol, ACTH	Cortisol < 131nmol/l (4.8µg/dl)	20 déficits (21.3%)

Figure 10 : prévalence des déficits corticotropes en fonction des critères diagnostiques

Les tests de stimulation par le synacthène sont utilisés dans 3 études : le test standard à 250µg est utilisé par Lammert et Klose en cas de contre-indication à l'hypoglycémie, et le test à synacthène low dose, est utilisé par Dimopoulou qui trouve une prévalence de 10%. (45, 37, 41)

Les tests au Glucagon sont utilisés par Karaca et par Tanriverdi, (47, 36) avec des prévalences de déficit corticotrope de 5 et 10%.

2 études n'utilisent pas de test dynamique, mais le cortisol basal, avec des critères diagnostiques différents : avec le seuil de 8µg/dl, Aimaretti trouve une prévalence de 8.8%, tandis que, avec un seuil de 4.8µg/dl, Jovanovic décrit 20% de déficits. (43, 44)

## 2. Déficits somatotropes

L'exploration de l'axe somatotrope pose des difficultés diagnostiques.

Un taux d'IGF1 normal pour l'âge ne permet pas d'éliminer l'insuffisance somatotrope. Cependant, en dehors des situations confondantes (dénutrition, insuffisance hépatique, diabète non équilibré, hypothyroïdie) une IGF-1 très abaissée est très évocatrice d'un déficit.

Le diagnostic repose donc sur des tests dynamiques. Le test de référence est l'hypoglycémie insulinique, avec un seuil  $<3\mu\text{g/l}$  après obtention d'une hypoglycémie inférieure à  $0.40\text{g/l}$ . En cas de contre-indication, les tests Arginine-GHRH ou au Glucagon peuvent être utilisés.

D'après Ghigo, (50) en cas de pathologie hypophysaire, en présence d'au moins un autre déficit associé, un seul test est nécessaire au diagnostic. Dans le cas contraire, un test de confirmation doit idéalement être pratiqué. Dans les faits, ces 2 tests sont rarement réalisés. Parmi les différentes études réalisées en post-hémorragie méningée, celles de Dimopoulou et Jovanovic ne s'appuient que sur le taux d'IGF1, avec des seuils différents. Elles trouvent respectivement 37 et 29% d'IGF1 basses. (41, 44)

L'hypoglycémie insulinique est utilisée par Lammert, Kloose et Kreischman, (45, 37, 42) avec, pour le même seuil ( $\text{GH} < 3\mu\text{g/l}$ ) des prévalences de déficit chiffrés à 0%, 1.6% et 20%.

La fréquence des déficits semble plus élevée lorsque le test à l'arginine-GHRH est utilisé avec des prévalences respectivement de 21.8 et 36.4% pour Aimaretti et Tanriverdi. (43, 36)

Dans une étude plus récente, Gardner (51) a confirmé systématiquement les déficits suspectés par le test au glucagon par un test arginine-GHRH. Il trouve 10% de déficit, alors que ce chiffre aurait été de 22% sans second test.

Etude	effectif	Délai (mois)	Test utilisé	Critère diagnostique	Résultat
Hannon 2014	41	6	ITT Ou glucagon si CI	Pic GH<5µg/l Pic GH <3*g/l	4 déficits (13%)
Klose 2010	62	24	ITT Si CI à ITT : test arginine-GHRH	Pic de GH<3µg/l (7.8mu/l) Normes selon BMI (BMI<25 : pic GH<11µg/l 25-30 : pic GH<8µg/l BMI>30 : pic GH<4.2µg/l	1 igf1<2DS avec ITT normale
Kreischman 2004	40	12-72	IGF1 ITT	Normes ajustés à l'Age Pic de GH<3µg/l (7.8mu/l)	8 Déficit (20%)
Aimareti 2004	32	3 12	Test a l'arginine-GHRH IGF1	Pic GH<9µg/l 25° percentile de la norme en fonction de l'âge	8 déficits (21.8%) ms IGF1>25° percentile
Tanriverdi 2007	22	12	Test a l'arginine-GHRH	Normes selon BMI (BMI<30 : pic GH<9µg/l BMI>30 : pic GH<4.2µg/	8 déficits (36.4%)
Gardner 2013	50	3-12	IGF1 Test au glucagon  +Arginine-GHRH si glucagon pathologique	Glucagon : pic GH<3µg/l  Arginine: Normes selon BMI (idem Klose)	5 déficits (10%)
Z Karaca 2012	20	12	IGF1 Test au glucagon	Normes en fonction de l'âge Pic GH<1.8µg/l	4 déficits (20%)
Lammert 2010 + 2012	26	3-6-12	IGF1 et GH  +/- ITT si anormal	Normes en fonction de sexe et âge) GH<3µg/l Pic de GH<3µg/l	A 12 mois : IGF1 basse : 5 patients dont 3 ITT normal, et 2 non fait
Dimopoulou 2004	30	12-24	IGF1	<2DS en fonction de l'âge	11 déficits (37%)
Jovanovic 2010	93	12 ou plus	IGF1	Normes en fonction du sexe et âge	27 déficits (29%)

Figure 11 : prévalence des déficits somatotropes en fonction des critères diagnostiques utilisés (ITT=Insulin tolerance test)

### 3. Déficits thyroïdiques

Les déficits thyroïdiques sont retrouvés dans la littérature avec une prévalence allant de 0 à 9.3% en fonction des études.

Contrairement aux axes corticotropes et somatotropes, la méthode d'évaluation de l'axe thyroïdien est relativement homogène en fonction des études puisqu'elle repose, presque à chaque fois sur le dosage en base des hormones thyroïdiennes libres et de la TSH. Il existe cependant des différences au niveau du kit de dosage utilisé. Seule l'étude de Kreischman se base également sur un test au TRH (critères diagnostiques non détaillés)

Etude	Effectif	Délai (mois)	Critères diagnostiques	Kit de dosage	Résultat
Z Karaca 2012	20	12	-FT3, FT4 (<8pg/ml), + TSH basse ou normale	Kit zen Tech	Pas de déficit
Lammert 2010 + 2012	26	3	T3,T4,TSH	Beckman coulter	1 déficit à 3 et 6 mois, résolutif a 12 mois (3.8%)
Klose 2010	62	24	TSH, TT4, FT3, FT4 (fT4<12pmol/l)	NC	3 déficits (5%), non confirmé au contrôle
Kreischman 2004	40	12-72	TRH-LHRH-arginine test (200ug, 100ug, 30g)	Bayer	1 déficit : patient sous levothyrox après thyroïdectomie
Aimareti 2004	30	3 12	FT4>8ng/ml et TSH basse ou N	RIA technogenetic italy	3 déficits à 3 et 12 mois (9.3%)
Tanriverdi 2007	22	12	FT4 >8pg/ml avec TSH inappropriée	zen Tech Belgium	Pas de déficit
Dimopoulou 2004	30	12-24	FT4<0.9ng/l	NC	Pas de déficit
Khursheed 2014	73	9	FT4 < 4µg/dl et TSH inappropriée.	NC	2 déficits (3%)
Hannon 2014	41	6	NC	FIA autodelfia	0
Jovanovic	93	12 ou plus	FT4	RIA inep zemum serbia	4.3%

Figure 12 : prévalence des déficits thyroïdotropes en fonction des critères diagnostiques utilisés

#### 4. Déficits gonadotropes

La prévalence des déficits gonadotropes dans la littérature est relativement faible. La plupart des études se basent sur le bilan gonadique en base.

Pour les hommes, le diagnostic repose sur une testostérone totale basse, en regard de valeurs non augmentées de FSH et LH. Chez la femme ménopausée, une non augmentation de FSH et LH est en faveur d'un déficit d'origine haute et pour la femme non ménopausée, le diagnostic est le plus souvent fait sur des troubles du cycle, sans élévation de FSH et LH.

Les études de Klose, Lammert et Zacara ont la particularité d'associer le dosage de la testostérone totale au dosage de la testostérone libre, qui constitue sa fraction active, ou au calcul du free testosterone index (Testostérone totale/Sex Binding Protein), qui permet une appréciation de la testostérone libre. Ces 3 études ne mettent en évidence aucun déficit gonadotrope à 12 mois. (37, 45, 47)

Les études de Dimopoulou, Aimaretti ; Jovanovic, Kursheed et Hannon se basent uniquement sur la testostérone totale et mettent en évidence des déficits gonadotropes avec une prévalence allant de 0 à 13% après 12 mois, et de façon égale chez les hommes ou les femmes.(41, 43, 48, 49)

Deux auteurs : Kreischman et Tanriverdi utilisent un test de stimulation à la LHRH et ne mettent pas en évidence de déficit. Les critères diagnostiques exacts ne sont pas précisés. (42, 36)

Etude	Effectif	Délai après HM (mois)	Test diagnostique	Résultat
<b>Dimopoulou 2004</b>	30	12-24	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol	13% : 2 femmes ménopausées et 2 hommes
<b>Aimaretti 2004</b>	30	3 12	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol	9.3% :
				6.6% 1 homme et 1 femme
<b>Jovanovic 2010</b>	93	12 ou plus	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol	6.7%
<b>Khursheed 2014</b>	73	9	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol,	0
<b>Hannon 2014</b>	41	6	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol,	0
<b>Lammert 2010 + 2012</b>	26	3	FSH, LH, Testostérone totale, 17b-oestradiol, index free testostérone,	7.7%
		6		0
		12		0
<b>Klose 2010</b>	62	24	FSH, LH, Testostérone totale, free testosteron index, 17b-œstradiol,	0%
<b>Z Karaca 2012</b>	20	12	FSH, LH, Testostérone totale, testostérone libre 17b-œstradiol,	0
<b>Kreischman 2004</b>	40	12-72	Test LHRH	0
<b>Tanriverdi 2007</b>	22	12	Test LHRH	0

Figure 13 : prévalence des déficits gonadotropes en fonction des critères diagnostiques utilisés

## 5. Déficits lactotropes et hyperprolactinémie

Probablement en raison de l'absence d'implication thérapeutique, l'insuffisance lactotrope est peu recherchée dans la littérature. Seules les études de Zacara et aimaretti décrivent des déficits avec une prévalence respective de 3.8 et 3.3%, en se basant sur les bornes inférieures des normes de laboratoire, ce qui constitue une méthode discutable.

Par ailleurs, la prévalence de l'hyperprolactinémie est comprise entre 4.3 et 33% en fonction des études. IL s'agit toujours d'hyperprolactinémies modérée, les plus élevées restant inférieures à 60ng/ml.

### C. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de l' hypopituitarisme post hémorragie méningée sont mal connus. Il n'est pas déterminé, à ce jour si les altérations hormonales sont d'origine hypophysaire ou hypothalamique.

La série autopsique de Crompton (28) met en évidence pour 68 patients sur 102 des lésions hypothalamiques à type de micro hémorragies, situées principalement au niveau des noyaux para ventriculaires et supraoptiques. Une explication évoquée à ces hémorragies très localisées est celle d'une obstruction du drainage veineux de ces noyaux dont la vascularisation est dense, suite à une augmentation de pression dans la citerne chiasmatique.

Une autre étude autopsique japonaise, (52) a été menée en 1985 sur 23 patients décédés à la phase aigüe d'hémorragies méningées à la recherche de lésions hypothalamiques ou hypophysaires, ou de stigmates d'hypertension intra crânienne aigüe ( hémorragies , engorgement. ) Il existait une nécrose hypophysaire pour 34.9% des patients et des lésions hypothalamiques, nécrotiques ou hémorragiques dans 70% des cas. Quatre patients présentaient des stigmates histologiques d'hypertension intracrânienne, et 3 d'entre eux, avaient une nécrose de l'antéhypophyse. L'existence de nécrose antéhypophysaire était plus fréquente pour les sujets ayant présenté un vasospasme sévère et étendu. L'auteur conclut que ces résultats sont en faveur d'un mécanisme vasculaire, et non d'un unique mécanisme de compression de la glande pituitaire par l'hypertension portale.

Un autre mécanisme évoqué concerne des lésions des artères hypophysaires perforantes, par l'afflux de sang dans l'espace sous arachnoïdien.

Une étude de Brandt,(53) sur 10 patients a étudié la perfusion cérébrale à environ 1 an d'une hémorragie méningée chez 10 patients ainsi que les déficits hypophysaires éventuels. Le postulat est que les anomalies focalisées du flux sanguin signifient des altérations structurelles ou fonctionnelles. Le flux sanguin cérébral était estimé par une scintigraphie au <sup>9mTc</sup>-HMPAO. Il est mis en évidence des anomalies de flux supra-sellaires et sub-frontales pour 5 sujets. Trois de ces patients présentent des altérations hormonales. Cependant, ces anomalies sont également mises en évidence pour 2 patients sans anomalies hormonales. L'interprétation de ces anomalies de perfusion est donc incertaine.

Enfin, dans de rares cas, le mécanisme peut être directement compressif, de par la localisation des anévrysmes. De tels cas sont décrits concernant des anévrysmes géants intrasellaires (53) ou carotidiens bilatéraux (54)



## D. Facteurs prédictifs

Les études publiées à ce jour ne permettent pas d'identifier clairement de facteurs prédictifs de déficits hypophysaires post-hémorragie méningée.

Dans son étude portant sur 30 patients, Dimopoulou (41) ne met pas en évidence de corrélation entre l'atteinte hypophysaire et l'âge, le sexe, les classifications de Fisher, Barthel et Rankin, la localisation de l'anévrisme (en particulier sur la communicante antérieure), le traitement initial par chirurgie ou embolisation, ni avec les complications.

Aimaretti( 43), sur 30 patients également, ne trouve pas de corrélation entre la présence de déficit et les scores de Glasgow et de Fisher. Kreischman (42) sur 40 patients n'identifie pas non plus d'association avec les critères de mauvais pronostics neurologiques

Khursheed (48), qui a étudié les fonctions thyroïdiennes et gonadotropes sur 40 patients ne met pas en évidence d'association entre les altérations hormonales et le sexe, le grade de Fisher, ni avec l'hydrocéphalie.

Seule l'étude de Klose (37), sur 62 patients met en évidence une relation entre la présence de déficit hypophysaire et le score de Glasgow ( $p=0.04$ ) et l'hydrocéphalie ( $p=0.06$ ), sans corrélation en revanche pour le Fisher, le Hunt et Hess, la durée d'intubation ni de la présence d'un vasospasme

Le faible effectif de ces études est probablement un frein à la mise en évidence des facteurs prédictifs. La plus grande série est celle de Jovanovic,(44) constituée de 93 patients. Elle conclut à une association entre la présence de déficit et d'une part l'hydrocéphalie ( $p=0.010$ ), et d'autre part le vasospasme ( $p=0.012$ ). Cependant elle n'étudie que le bilan hormonal basal. Aucun test dynamique n'y est pratiqué.

## III. Objectifs

C'est dans ce contexte que prend place notre étude, dont **l'objectif principal était de définir la prévalence des déficits hypophysaires à un an de la survenue d'une hémorragie méningée, dans une cohorte plus importante de patients ayant présenté un premier épisode d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme ou d'origine idiopathique.**

Les objectifs secondaires étaient de :

- Détailler la fréquence de chaque déficit hypophysaire (déficit corticotrope, somatotrope, thyroïdienne, gonadotrope, lactotrope et post-hypophysaire)
- Identifier des facteurs prédictifs de survenue de ces déficits hypophysaires

- Définir quelles sont les modalités évolutives de ces déficits, au cours de la 1<sup>e</sup> année, dans le but de déterminer combien de temps après la survenue de l'hémorragie méningée il convient de les rechercher
- Déterminer si la présence de déficit est corrélée à la qualité de vie et aux plaintes somatiques
- Evaluer l'apport de l'Imagerie hypophysaire par résonance magnétique dans la survenue de ces déficits
- Etudier le profil métabolique des patients avec ou sans déficit hypophysaire

**Les questions sous tendues par les précédentes sont de déterminer si l'exploration hormonale doit être systématique dans les suites d'une hémorragie méningée, de définir ses modalités et à quel délai il est pertinent de la réaliser, afin de ne pas méconnaître de déficit nécessitant un traitement sans multiplier les explorations hormonales.**

# Méthode

---

Il s'agit d'une étude prospective menée au CHRU de Lille de janvier 2010 à fin 2013.

## I. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant présenté une hémorragie méningée entre 18 et 70 ans,
- obtention d'un consentement écrit, pour participer à cette étude de 12 mois.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent d'irradiation cérébrale ou de pathologie hypothalamo-hypophysaire antérieure
- Antécédent de pathologie cardiaque, rénale ou hépatique sévère,
- autre antécédent neurologique ou psychiatrique
- Processus néoplasique évolutif
- Toxicomanie active et sévère
- Grossesse : test de grossesse positif à l'inclusion ou lors du suivi.

## II. Evaluation

### A. Recueil des données cliniques

Les patients étaient convoqués en hospitalisation programmée, d'une journée, ou de 48 heures à un délai de 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'hémorragie méningée. Au cours de ces hospitalisations, étaient collectées les données cliniques:

- Antécédents, survenue d'évènement médicaux nouveaux depuis les précédentes évaluations
- Traitement reçus
- Mode de vie
- Examen neurologique
- Examen clinique à visée endocrinienne
- Scores de qualité de vie QoL AGHDA (annexe 2)

## B. Recueil des données biologiques

### 1. Bilan standard

Natrémie,

Bilan lipidique : cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides,

Glycémie à jeun

### 2. Fonction antéhypophysaire

#### *Fonction corticotrope :*

Dosage de cortisolémie et d'ACTH à 8 heures

En l'absence de contre-indications (comitialité, affections cardio ou cérébro-vasculaires), réalisation d'une hypoglycémie insulinique (cf annexe 1)

En cas de contre-indication à l'hypoglycémie insulinique réalisation d'un test à la Métopirone ou d'un test au synacthène low dose

#### *Fonction thyroïdienne :*

dosage de FT4, FT3, TSH

#### *Fonction somatotrope :*

Dosage d'IGF-1

En l'absence de contre-indications, dosages de GH lors de la réalisation d'une hypoglycémie insulinique (cf annexe 1)

En cas de contre-indication à l'hypoglycémie insulinique, dosage de GH lors d'un test de stimulation Arginine-GHRH ou d'un test propanolol-glucagon

#### *Fonction gonadotrope*

Chez l'homme : testostérone plasmatique, SBG, FSH, LH

Chez la femme (en l'absence de traitement oestro-progestatif) : estradiol plasmatique, FSH, LH, progestérone en phase lutéale (DDR > 14 jours)

#### *Fonction lactotrope*

Dosage de prolactine. Test au primpéran sur prolactine

### 3. Critères d'évaluation

#### *Axe corticotrope*

On considère qu'il existait un

- déficit corticotrope complet en cas de cortisol de 8h <3 µg/dl
- déficit partiel si:
  - lors de l'hypoglycémie insulinique, pic de cortisol inférieur à 20µg/dl (550nmol/L) après l'obtention d'une hypoglycémie inférieure à 0.40g/L
  - lors du test à la métopirone : 11-désoxycortisol (composé S) < 10 µg/dl (200 nmol/) en regard d'un cortisol < 5 µg/dl (138 nmol/L)
  - lors du test au synacthène low dose : pic de cortisolémie inférieur à 20µg/dL après injection IV de 1 µg de synacthène

#### *Axe thyroïdienne*

Le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne repose sur une concentration plasmatique de FT4 inférieure à la limite inférieure du dosage (soit 8.6pmol/l) en regard d'une valeur de TSH inappropriée.

#### *Axe somatotrope*

Lors de l'hypoglycémie insulinique, on définit, si la glycémie obtenue est inférieure à 0.40 g/l

- Déficit somatotrope partiel en cas de pic de GH inférieur à 10ng/ml (30UI/L)
- Déficit somatotrope sévère en cas de pic de GH inférieur à 3ng/ml (9UL/l)

Seuls les déficits sévères ont été pris en compte dans notre étude.

Lors du test de stimulation Arginine-GHRH la réponse hormonale attendue est fonction du BMI, ainsi le déficit somatotrope sévère est défini :

- Pour un IMC <25kg/m<sup>2</sup>, par un pic de GH inférieur à 11.5ng/ml
- Pour un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>, par un pic de GH inférieur à 8/ml
- Pour un IMC >30/m<sup>2</sup>, par un pic de GH inférieur à 4.2ng/ml

Lors du Test de stimulation propanolol-glucagon: le déficit sévère en hormone de croissance est défini par un pic de GH inférieur à 3 ng/ml (< 9 UI/L)

### ***Axe gonadotrope***

Pour l'homme, on définit le déficit gonadotrope par une testostérone totale abaissée ( $<2.3\mu\text{g/l}$ ) (diminution non expliquée par une SBP basse, donc avec un rapport testostérone totale/SBP abaissé), sans élévation de FSH ni de LH

Pour la femme non ménopausée, le déficit était défini par une aménorrhée ou oligospaniomenorrhée sans élévation de FSH-LH

Pour la femme ménopausée, il est défini par un œstradiol bas, sans élévation de FSH et LH

### ***Axe lactotrope***

Insuffisance lactotrope : Pic de Prolactine/base  $<3$

Hyperprolactinémie : Prolactine  $>22\mu\text{g/l}$

## **C. Evaluation morphologique**

Il était prévu que les patients bénéficient à 3 et 12 mois d'une IRM hypophysaire dans le service de neuro radiologie à l'hôpital R. Salengro.

Le protocole était le suivant:

- IRM 1.5 tesla centré sur la région hypothalamo hypophysaire
- Séquences sans injection : Séquences T1 sagittales, coronale et T2 coronales
- Séquences après injection de gadolinium : séquences dynamiques, Séquence sagittales et coronales

Il était recherché plus particulièrement des anomalies de la tige pituitaire, hypotrophie hypophysaire, voire une selle turcique vide, séquelles hémorragiques ou ischémiques au niveau hypophysaire ou hypothalamique.

## **D. Analyse statistique**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyennes et de déviations standard ou de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité de la distribution d'un paramètre quantitatif a été étudiée par le test de Shapiro Wilk. Selon la distribution, des tests paramétriques ou non paramétriques ont été utilisés.

Pour comparer deux ou plusieurs groupes selon un paramètre qualitatif, le test du Chi-deux ou du Fisher Exact a été utilisé. Pour comparer un paramètre quantitatif entre deux groupes, le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney a été réalisé.

L'évolution de certains paramètres mesurés à différentes périodes (3 mois, 6 mois et 12 mois) a été étudiée par un modèle linéaire mixte généralisé avec un effet aléatoire « patient ». Lorsque seules deux périodes ont été comparées, un test t de Student pour données appariées a été réalisé.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

# Résultats

---

## I. Population initiale

### A. Période de recrutement

Entre le 1<sup>er</sup> novembre 2009 et le 31 octobre 2012, soit sur 3 ans, cent trente-cinq patients ont été inclus dans notre étude dont 117 hémorragies méningées par rupture d'anévrisme et 18 hémorragies méningées idiopathiques. Plus de la moitié des patients ont été inclus lors des 14 premiers mois (78 patients).

Les évaluations à un an ont donc été réalisées entre le 22 décembre 2010 et le 14 octobre 2013. Trois patients ont été exclus au cours de la 1<sup>ère</sup> année, respectivement en raison d'une grossesse, d'un diagnostic d'Hépatite C et de maladie de Guillain –Barré, susceptibles de fausser l'évaluation. Quatre patients n'ont pu être revus dans des délais satisfaisants.

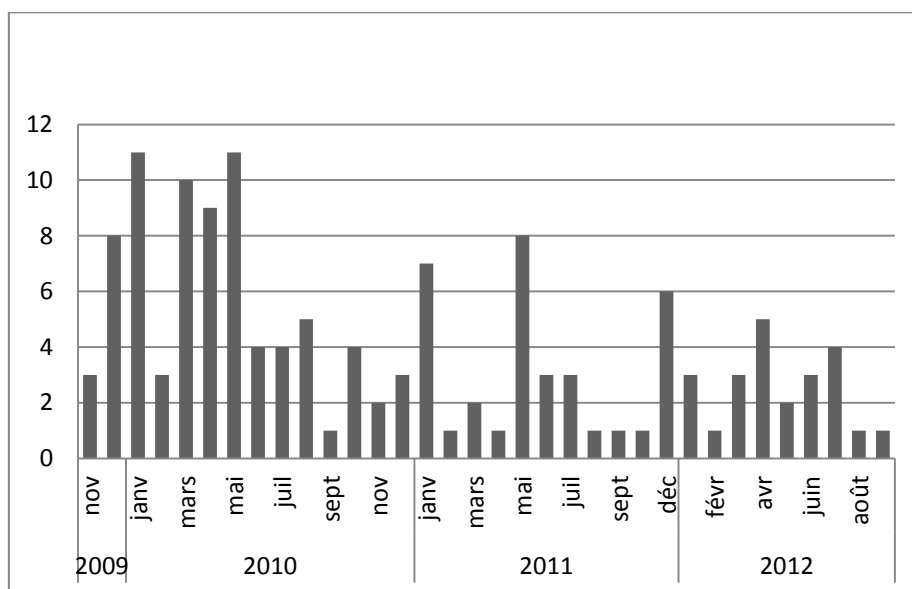
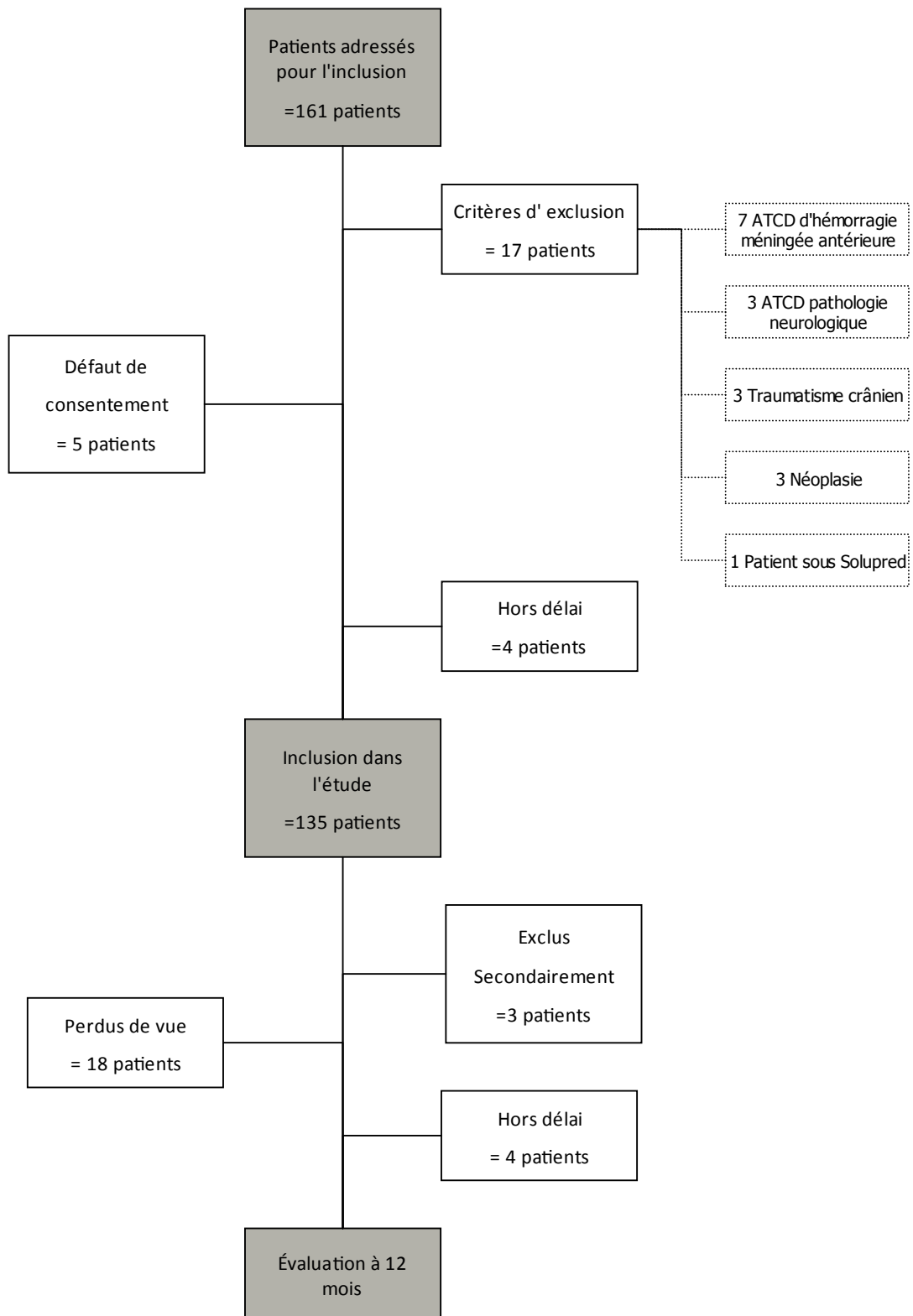


Figure 14: inclusions des patients dans le temps





**Figure 15: Flowchart**

Sur les 135 patients inclus, certains n'ont pu bénéficier des 3 évaluations : 87 ont bénéficié de l'évaluation à 3 mois, 69 ont bénéficié de l'évaluation à 6 mois et 110 patients ont bénéficié de l'évaluation à 12 mois.

<b>Evaluation</b>	<b>Effectif</b>
3 mois	87
6 mois	69
12 mois	110

## **B. Caractéristiques initiales**

Parmi les 135 patients inclus, 70 sont des femmes (soit 51.8%) et 65 sont des hommes (soit 48.2%). L'âge moyen est de 46 ans et 7 mois (+/-12 ans).

	<b>Population totale(n=135)</b>
<b>Sex ratio (F/H)</b>	<b>1.07/1</b>
<b>Age moyen (extrêmes)</b>	<b>46.9 (18-70)</b>

Parmi les hémorragies anévrysmales, les anévrysmes étaient plus fréquemment situés sur l'artère sylvienne (31% des patients), puis sur l'artère communicante antérieure (24,4%) et sur la carotide ou communicante postérieure (19.3%).

54,3% des patients présentant des hémorragies anévrysmales ont été traités par radio embolisation et 44.8% ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Un seul patient a bénéficié successivement de ces 2 traitements. Le délai entre la survenue de l'hémorragie méningée et le traitement était en moyenne de 2.66 jours. 75% des patients ont été traités avant le 3<sup>e</sup> jour, et 5% après le 10<sup>e</sup> jour, soit parce que leur état clinique n'était pas assez stable pour une telle procédure, soit parce qu'ils ont été pris en charge tardivement.

43 patients ont bénéficié d'un geste associé de dérivation ventriculaire externe, 2 d'un drainage d'hématome, 2 d'une thrombolyse et 2 d'une craniotomie.

<b>Localisation (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'anévrysme</li> <li>• A. cérébrales antérieures/ communicante antérieure</li> <li>• A. sylvienne</li> <li>• A cérébrales postérieure</li> <li>• A. carotide/ communicante postérieure</li> <li>• Autre</li> </ul>	18 (13.3%) 33 (24.4%) 42 (31.1%) 13 (9.6%) 26(19.3%) 3 (2.2%)
<b>Traitement (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embolisation</li> <li>• Chirurgie</li> <li>• Embolisation et chirurgie</li> </ul>	63 (54.3%) 52 (44.8%) 1 (0.86%)
<b>Délai de traitement de l'anévrysme (en jours)</b>	2.66 (+/-4.02)
<b>Traitement associés (nb de sujet)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dérivation ventriculaire</li> <li>• Drainage d'hématome</li> <li>• Thrombolyse</li> <li>• Craniotomie/volet</li> <li>• Dilatation artérielle</li> </ul>	43 2 2 2 1

Figure 16: caractéristiques initiales des 135 patients

### Facteurs de gravité et complications

Le score de Glasgow, recueilli à l'arrivée du patient était en moyenne de 13.2 (+/-3.26). Quarante-vingt-quatorze patients (74%) avaient un score supérieur ou égal à 14, quinze patients (11.8%) avaient un score compris entre 9 et 13 inclus et les derniers 18 patients (14.2%) avaient un score inférieur ou égal à 8.

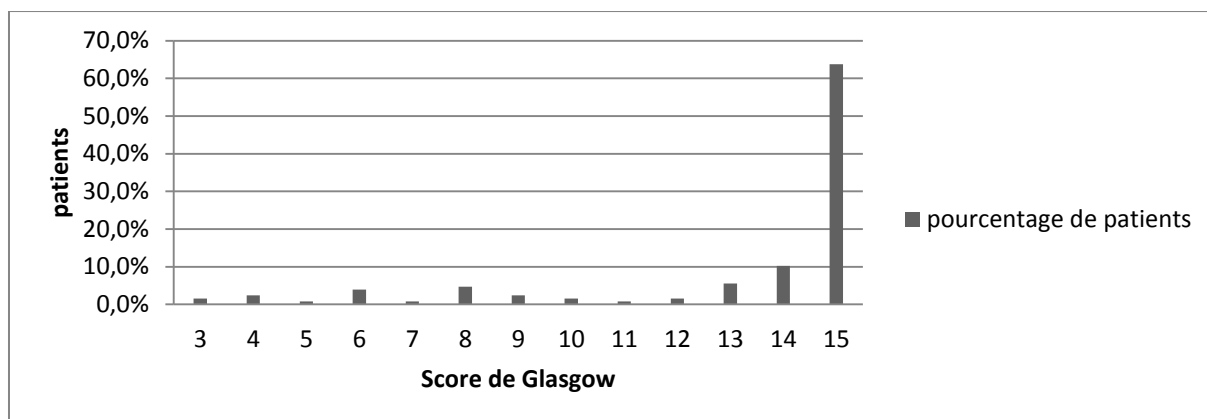


Figure 17: Répartition des patients selon le score de Glasgow

Le score WFNS moyen était de 1.98 (+/-1.28). Plus de la moitié des patients a un score WFNS coté à I, c'est-à-dire le score le moins sévère, correspondant à un Glasgow à 15, sans déficit neurologique.

WFNS	I	II	III	IV	V
N : 130	53.8% (n=70)	16.1% (n=21)	14.6% (n=19)	12.3% (n=16)	3.7% (n=4)

Figure 18: répartition des patients selon le score WFNS

Concernant le score de Fisher, l'information a pu être obtenue, pour 95 patients. 45% de ces patients avaient un score à IV.

Score de Fisher	I	II	III	IV
N : 95	26.3% (n=25)	15.7% (n= 15)	12.6% (N=12)	45.2% (N= 43)

Figure 19 : répartition des patients selon le score de Fisher

En moyenne, les patients ont passé 16.9 jours en service de réanimation. Quinze patients ont été hospitalisés directement en service de neurochirurgie. Quarante-six patients ont été hospitalisés en réanimation moins de 10 jours. L'hospitalisation en réanimation la plus longue est de 66 jours.

Les complications spécifiques les plus fréquentes étaient le vasospasme (39%), suivi de l'hématome intracérébral (20.5%). et de l'hydrocéphalie (18.5%) Quarante pourcents des patients présentaient, lors de l'hospitalisation initiale un déficit neurologique et 38% des patients présentaient des complications non cérébrales, le plus souvent infectieuses.

	Population totale (n=135)
<b>Nombre de jour en réanimation</b>	16.85 +/-15
<b>Nombre de jour passé dans le coma</b>	6.47 +/- 11.3
<b>Complications</b>	
• <i>hématome</i>	20.5% (n=27)
• <i>Œdème cérébral</i>	8.3% (n= 11)
• <i>hydrocéphalie</i>	28.15% (n= 38)
• <i>ischémie</i>	18.7% (=25)
• <i>spasme</i>	39% (=52)
<b>Déficit neurologique</b>	40.2%
<b>Complication non cérébrales</b>	38%

Figure 20: complications initiales

### C. Population des sujets non étudiés à un an

Parmi les 135 patients inclus dans notre étude, 25 ont été exclus ou perdus de vue avant l'évaluation finale du 12<sup>e</sup> mois.

Les caractéristiques initiales (sexe, âge, facteurs de risques cardio-vasculaire, score de gravité WFNS et Glasgow) de ces patients n'étaient pas différentes statistiquement de celles des patients étudiés à un an.

La survenue de complications cérébrales: hématome, hydrocéphalie, spasme, ischémie, œdème ne différait pas non plus. En revanche, on notait moins de complications extra-cérébrales dans la population des patients exclus ou perdus de vue (p=0.015)

	Patients non étudiés à un an	Patients inclus dans l'analyse à 12 mois	P
Sex ratio (F/H)	0.78/1	1.15/1	0.38
Age moyen	44.9	47.3	0.71
Nombre de facteur de risque cardio vasculaire	1	1	0.56
Glasgow	14	13	0.32
WFNS	1.6	2.08	0.09
Nombre de jour de coma	7.53	6.29	0.77
Complications			
Hématome (%)	20.8	20.4	1
Œdème(%)	12.5	7.41	0.42
Hydrocéphalie (%)	24	29.	0.6
Ischémie (%)	16.7	19.1	1
Vasospasme (%)	41	38	0.77
Déficit neurologique (%)	36	41.4	0.62
Complication non cérébrale (%)	16.7	44.3	<b>0.013</b>

Figure 21: comparaison des caractéristiques initiales des patients perdus de vue aux patients à celles des patients inclus dans l'analyse à 12 mois

En revanche, la répartition de la localisation des anévrismes est légèrement différente.

	Patients non évalués à un an	Patients évalués au 12 <sup>e</sup> mois	P
Pas d'anévrisme	20%	11.8%	0.054
Antérieur/communicante antérieure	16%	26.4%	
Sylvienne	36%	30%	
Cérébrale postérieure	0	11.8%	
Carotide/communicante postérieure	28%	17.3%	
Autre	0	3%	

Figure 22 : comparaison de la localisation des anévrismes des patients perdus de vue à celle des patients inclus dans l'analyse à 12 mois

Le traitement initial par chirurgie ou embolisation était en proportion similaire dans les 2 groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significative pour les traitements associés, mais une tendance à plus de dérivations externes dans le groupe évalué à 12 mois par rapport aux patients non évalués (36.8 vs 17.4% (p=0.089)).

Traitement	Patients perdus de vue	Patients évalués au 12 <sup>e</sup> mois	P
Embolisation	50%	55%	0.63
Chirurgie	50%	43.8%	
Les 2	0	1.04%	

Figure 23 : comparaison du traitement des patients perdus de vue à celui des patients inclus dans l'analyse à 12 mois

## II. Prévalence des déficits hypophysaires a 12 mois

### A. Caractéristiques cliniques de la population à 12 mois

Les caractéristiques cliniques de la population à 12 mois sont résumées dans le tableau ci-dessous. Le poids moyen est de 77.9Kg, et le BMI moyen de 27.24kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes à 17.5kg/m<sup>2</sup> et 47.5kg/m<sup>2</sup>. Le rapport tour de taille/tour de hanche est inférieur chez les femmes, comparées aux hommes (0.89 vs 0.96). Les tensions artérielles étaient bien contrôlées, en moyenne à 122/77 mmHg.

L'impédancemétrie n'a été réalisée que pour 27% des patients, la masse grasse moyenne est de 29.6% de la composition corporelle totale.

Caractéristiques à 12 mois	Total	Femme	Homme
Poids (kg)	77.9 +/-18.6	73.7	82.8
Taille (m)	1.77 +/-0.10	1.63	1.75
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.24 +/- 5.8	27.6	26.9
Tour de taille (cm)	96.3+/-14	95.4	97.1
Tour de hanche (cm)	103.5+/-11.2	107.3	100.3
Rapport TT/TH (N=56)	0.93+/-0.1	0.89	0.96
Tension artérielle systolique (mm Hg)	122.3+/-13.9	121	124
Tension artérielle diastolique (mm Hg)	76.6+/-11.	76	78
Masse grasse en impédancemétrie corporelle (N=27)	29.6% +/-14	37.1	22.7

Figure 24 : caractéristiques cliniques à 12 mois

A 1 an, 22.7% des patients décrivaient toujours des séquelles neurologiques, 18.8% prenaient un traitement anti-épileptique, bien que peu d'entre eux avaient présenté des récurrences de crises d'épilepsie au cours de l'année précédente.

Quarante-huit des patients en âge de travailler avaient repris le travail au moins à temps partiel.

Séquelle neurologique	22.7%
Comitialité symptomatique ou traitée	18.8%
Reprise du travail (sujets en âge de travailler)	48%

Figure 25 : statut professionnel des patients à 12 mois

### 1. Scores de qualité de vie, plaintes

Le score de qualité de vie QoL-AGHDA moyen était chiffré à 8.9(+/-6.6) sur 25 items (on rappelle que le score est d'autant plus élevé que la qualité de vie est altérée.)

44.9% des patients présentaient une asthénie, et 83.6% décrivaient au moins une plainte clinique, parmi lesquelles les plus fréquentes étaient la fatigabilité physique (58%) ou intellectuelle (48.44%), les troubles de mémoire (60.26%) ou d'attention (47.9%).

<b>Plaintes fonctionnelles</b>	<b>83.6%</b>
Fatigabilité physique	58.5%
Fatigabilité intellectuelle	46.4%
Lenteur physique	36.7%
Lenteur intellectuelle	41.3%
Trouble de mémoire	60.3%
Troubles de l'attention	48%
Humeur dépressive	33.8%
Manque de motivation	31.6%
Désinhibition	6.2%
Troubles du sommeil	22%
Syndrome polyuro-polydipsique	2%

Figure 26 : plaintes fonctionnelles à 12 mois

## B. Prévalence globale

**La prévalence globale des déficits hypophysaires à 12 mois de l'hémorragie méningée est dans notre étude de 36.4%, dont 0.9% de déficits multiples (1patients) et 35.5% de déficits isolés.**

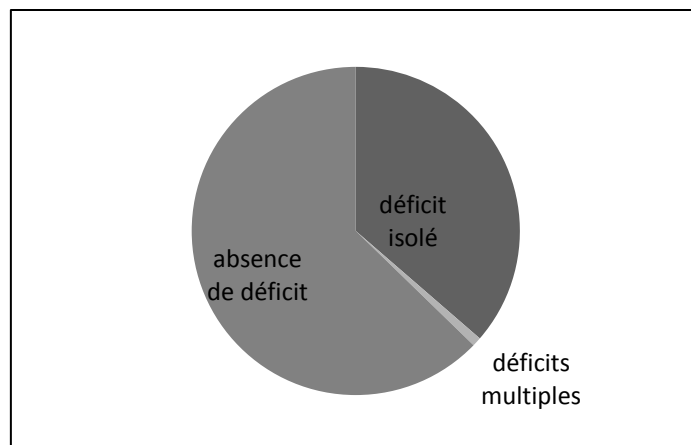


Figure 27 : déficit à 12 mois

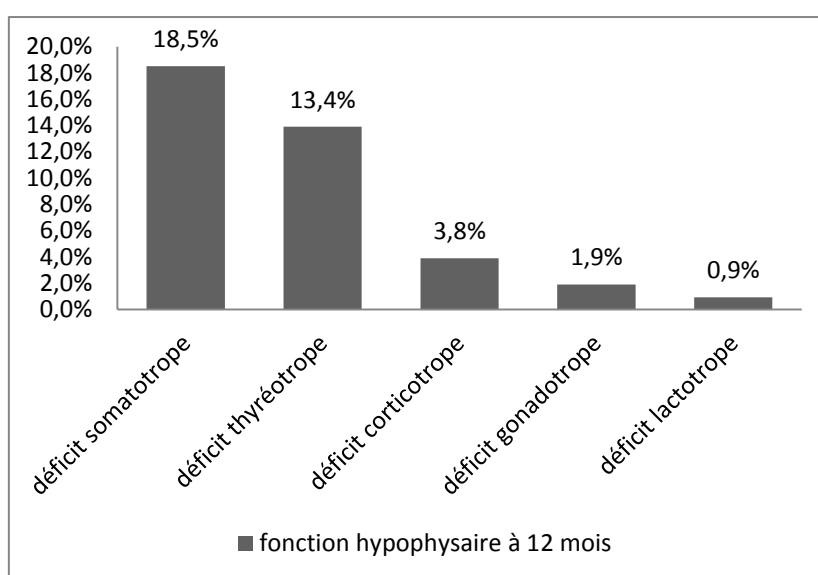


Figure 28: prévalence des déficits par axes

Le déficit le plus fréquent est le déficit somatotrope (18.5%), suivi du déficit thyroïdote (13.4%) corticotrope (3.8%), gonadotrope (1.9%) et lactotrope (0.9%). deux patients présentaient une hyperprolactinémie modérée.

Aucun patient ne présentait d'anomalie clinique ni biologique en faveur d'un déficit post hypophysaire.

### C. Déficits isolé/déficit multiple

Contrairement aux évaluations plus précoces (cf. infra), une large majorité des déficits mis en évidence étaient des déficits isolés.



Un seul patient (0.9%), présente à 12 mois des déficits somatotrope et thyroéotrope associés.

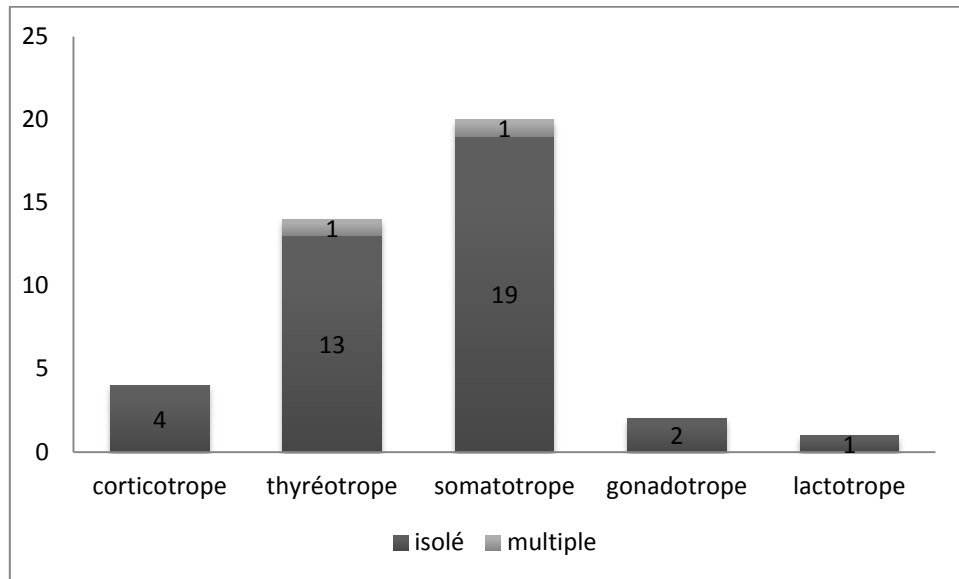


Figure 29 : déficits isolés et multiples par axe

## D. Déficits par axe hypophysaire

### 1. Déficits corticotropes

Parmi les 110 patients, la fonction corticotrope a pu être étudiée par un test dynamique dans 104 cas. Pour 6 patients, la fonction corticotrope n'a pas été étudiée.

- 34 patients ont bénéficié d'un test d'hypoglycémie insulinique seul, qui constitue le test de référence
- 15 patients ont bénéficié d'un test au synacthène seul
- 41 patients ont bénéficié d'un test à la métopirone seul.
- Devant une suspicion de discordance, entre les différents tests, observés lors des évaluations de 3 et 6 mois, 14 patients ont bénéficié de 2 tests dynamiques : test au synacthène, et à la métopirone.

#### **4 patients présentaient un déficit :**

- L'un présentait un déficit partiel, associant un cortisol bas, à  $7.4\mu\text{g}/100\text{ml}$ , ne s'élevant pas du tout au test au synacthène, associé à un test à la métopirone pathologique.
- Trois patients présentaient un déficit partiel diagnostiqué par un seul test dynamique : le cortisol était inférieur à  $20\mu\text{g}/100\text{ml}$  après stimulation par hypoglycémie ou synacthène, supérieur à  $18\mu\text{g}/100\text{ml}$  pour deux d'entre eux.

Un seul de ces patients, avait un déficit lors de l'hospitalisation initiale en neuro-chirurgie. Les 3 autres patients avaient, à la phase aigüe un taux de cortisol adapté à la situation de stress.

	sexe	cortisol 8h (µg/dl)	ACTH 8h (pg/ml)	SDHEA (µg/dl)	test dynamique	Résultat
<b>patient 1</b>	F	10,4	21	2,3	hypoglycémie insulinique	pic cortisol=17,6µg/dl, glyc:0,28g/l
<b>patient 2</b>	H	14,4	22	5,2	Synacthène	pic cortisol=19,2µg/dl
<b>patient 3</b>	F	7,4	<5	<0,41	Métopirone  Synacthène	composé S=9,4, cortisol S=1,4µg/dl pic de cortisol =6.7µg/l
<b>patient 4</b>	F	9,2	9	1,7	hypoglycémie insulinique	pic cortisol=18,7µg/dl, glyc:0,18g/l

Figure 30 : détail des patients présentant un déficit corticotrope à 12 mois

Pour 3 des 14 patients ayant bénéficié de 2 tests, les résultats des deux tests étaient discordants, avec un pic de cortisolémie inférieur à 20µg/100ml après stimulation par le synacthène, mais un test à la métopirone normal.

Test utilisé	Nombre de patients	Nombre de déficit
Test au synacthène	15	1
Test a la métopirone	41	0
Hypoglycémie insulinique	34	2
Métopirone +synacthène	14	1 (discordance pour 3 patients)

Figure 31 : déficits corticotropes en fonction du test réalisé

**La prévalence des déficits corticotropes à 12 mois est estimée dans notre étude à 3.8% ce qui correspond à 4 patients. Il s'agit de déficits isolés.**

## 2. Déficits somatotropes

107 de nos 110 patients ont bénéficié d'une évaluation somatotrope dynamique. L'hypoglycémie insulinique, test de référence a été réalisée pour 35 patients. En raison de contre-indication à celle-ci, un test de stimulation à l'arginine-GHRH seul a été réalisé pour 73 patients, et un test propanolol-glucagon pour 1 patient.

Deux des patients cités ci-dessus ont bénéficié de deux tests : arginine-GHRH et hypoglycémie insulinique.

Trois patients n'ont bénéficié que d'un dosage de l'IGF1.

a) *Résultat*

	Nombre de test	Déficit	Pas de déficit
Propanolol glucagon	1	0	1
Arginine-GHRH	71	17	54
Hypoglycémie insulinique	33	0	33
Hypoglycémie+ arginine-GHRH	2	2	0
IGF 1 basse	1	1	

Figure 32 : déficits somatotropes en fonction du test réalisé

**Dans notre population, la prévalence de l'insuffisance somatotrope sévère est de 18.5%, soit 20 patients, dont 19 déficits isolés (17.6%) et 1 déficit multiple (0.9%)**

Parmi les 20 patients présentant une insuffisance somatotrope sévère :

- 2 ont bénéficié de 2 tests dynamiques à un an avec des résultats concordants
- 17 ont eu 1 seul test à un an:
  - 4 ont eu une autre évaluation de la fonction somatotrope à distance.
    - 3 ont eu un nouveau test concordant lors du suivi ultérieur
    - 1 présente une seconde évaluation à distance ne retrouvant pas de déficit sévère.
- Pour un patient le diagnostic d'insuffisance somatotrope a été retenu en absence de test dynamique, devant une IGF1 basse (89ng/ml (94-340) et un déficit hypophysaire associé. Des tests dynamiques réalisés à 6 mois et lors d'une évaluation ultérieure, à 18 mois confirmaient un déficit somatotrope sévère.

Deux des 35 patients ayant bénéficié d'une hypoglycémie insulinique avait un pic de GH < 3ng/ml soit une prévalence de déficit somatotrope de 6.7%.

Parmi les 73 patients pour lesquels on a réalisé un test de stimulation par l'arginine-GHRH, 19 présentaient un pic de GH inférieur au seuil adapté à leur poids, soit une prévalence de 26%.

Le BMI moyen n'était pas significativement différent entre les deux groupes (BMI dans le groupe hypoglycémie insulinique : 26.79kg/m<sup>2</sup>, BMI dans le groupe arginine-GHRH : 27,14kg/m<sup>2</sup>).

Malgré l'utilisation de seuils diagnostiques adaptés au BMI, la prévalence de l'insuffisance somatotrope est plus élevée pour les patients obèses et en surpoids que chez les patients de poids normal. (Respectivement 31%, 21.8% et 8.7%)

BMI	Nombre de sujet	Déficit	%
< 25kg/m <sup>2</sup>	46	4	8.7%
25-30	32	7	21.8%
>30	29	9	31%
<b>Total</b>	107	20	18.5%

Figure 33 : prévalence des déficits somatotropes en fonction du BMI

**Parmi les 36 patients ayant bénéficié d'une d'hypoglycémie insulinaire ou d'un test Propanolol-glucagon le pic de GH était diminué soit < 10 ng/ml dans 19 cas soit 52.8% de ces patients.**

**b) IGF1 :**

Quatre-vingt-quatre pourcent des patients présentant un test dynamique pathologique ont une IGF1 normale pour l'âge et 12.8% des patients dont le test dynamique est normal ont une IGF1 basse.

	IGF1 basse	IGF1 normale	Total
<b>Déficit au test dynamique</b>	3 (15.8%)	16 (84.22%)	19
<b>Pas de déficit</b>	10 (12.8%)	68 (87.2%)	78
<b>Total</b>	13	84	

Figure 34 : corrélation entre IGF1 et tests dynamiques

**c) Hypersomatotropisme :**

Pour 2 patientes, le dosage d'IGF I était augmenté, respectivement à 372ng/ml (108-356) et 280ng/ml (65-200). L'anomalie a été confirmée à plusieurs reprises

Pour ces 2 patientes, les explorations ont été poursuivies et il a été conclu, pour l'une à un micro adénome somatotrope, pour lequel un traitement a récemment été débuté, pour la seconde à un hypersomatotropisme frustré, sans adénome visualisable, qui relève pour le moment d'une simple surveillance.

**3. Déficits thyroïdiens**

Le diagnostic de déficit thyroïdien était posé sur une T4 Libre inférieure au seuil inférieur des normes du laboratoire, soit 8.6pmol/L, associée à un taux de TSH inadapté.

On dispose du bilan thyroïdien au 12<sup>e</sup> mois chez 105 patients, 5 patients avaient un traitement préalable par L-thyroxine.

14 patients ont un déficit thyroïdienne.

Parmi ces patients, 7 ont une FT4 franchement abaissée (< 8pmol/ml). Dans 3, le dosage de FT4 était compris entre 8 et 8.6 pmol/l.

Aucun de ses patients ne prenait de traitement susceptible de modifier les dosages d'hormones thyroïdiennes (phénitoïne, anti thyroïdiens de synthèse...)

Cinq patients étaient traités par lévothyrox à 1 an du fait d'un déficit thyroïdienne diagnostiqué 3 et/ou 6 mois après l'hémorragie méningée. Pour 4 de ces patients la persistance d'un déficit thyroïdienne a été diagnostiquée devant la persistance de valeurs de FT4 proches de la limite inférieure et/ou des valeurs de TSH basses sous lévothyrox.

	Poids	TSH (0,4-3,6 mU/l)	FT3 (3,8-5,8pmol/l)	FT4 (8,6-16,6pmol/l)	Dose de levothyrox	Conclusion
<b>Patient 1</b>	68	0,12	4,5	11,1	75	Déficit
<b>Patient 2</b>	89	0,443	3,5	8,7	125	Déficit
<b>Patient 3</b>		0,058	4,7	12,5	75	Déficit
<b>Patient 4</b>	78	0,77	3,7	10,4	50	Pas de conclusion
<b>Patient 5</b>	77,8	2,32	5	8,8	75	Déficit

Figure 35 : interprétation des bilans thyroïdiens sous levothyrox

**La prévalence de l'insuffisance thyroïdienne à un an de l'hémorragie méningée, est donc de 13,4% (14/104) en excluant les patients pour lesquels on n'a pu conclure**

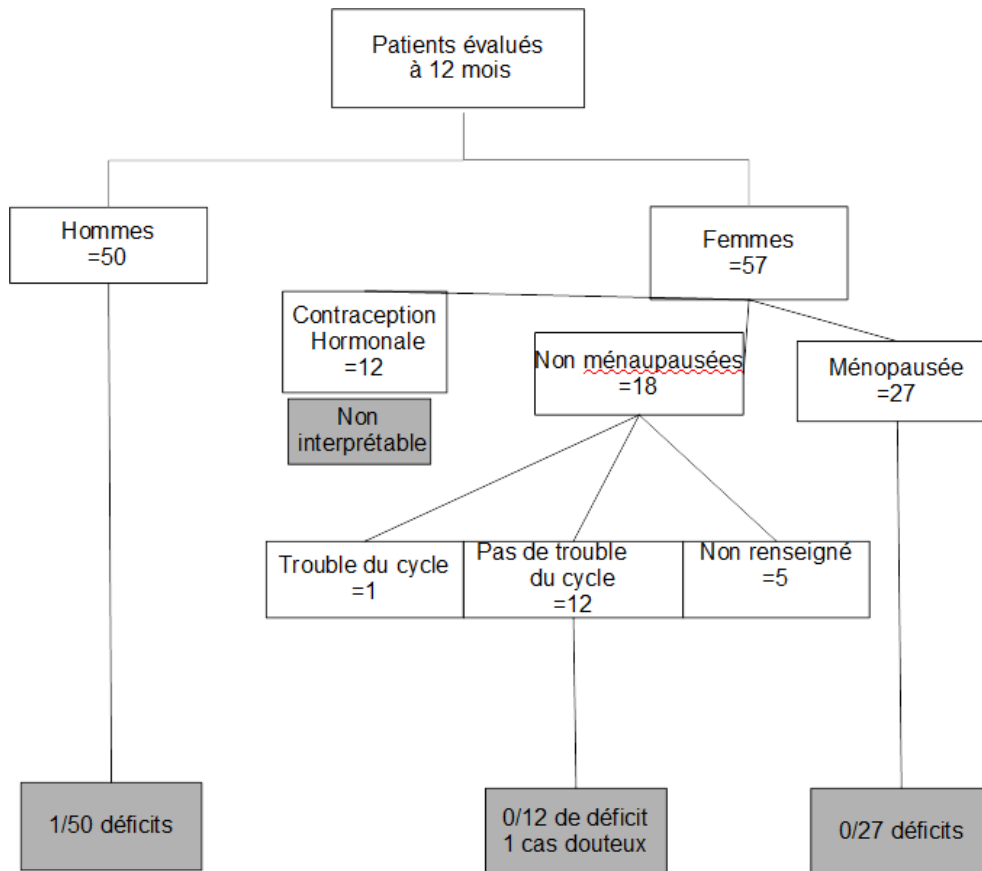
#### 4. Déficiences gonadotropes

Parmi les 107 patients ayant bénéficié d'une évaluation gonadotrope à 12 mois de l'hémorragie méningée, il a été mis en évidence 1 cas d'insuffisance gonadotrope, chez 1 homme, soit 2% des sujets masculins.

IL n'a pas été mis en évidence de déficit parmi les 27 femmes ménopausées, ou en péri-ménopause.

Parmi les 18 femmes en âge de procréer sans contraception, une seule rapporte des troubles du cycle. La fonction gonadotrope de cette patiente n'a ensuite pas pu être réévaluée, en raison de la reprise par la patiente d'une contraception.

**Au total, 1 patients sur les 107 patients présente un profil hormonal de déficit gonadotrope et une patiente présente des troubles du cycles sans élévation de FSH, LH, compatibles avec un déficit gonadotrope ce qui représente 0.93 à 1.9% de notre population**



**Figure 36: déficits gonadotropes**

## 5. Déficits lactotropes et hyperprolactinémie

La recherche de déficit lactotrope est purement théorique, étant donné que celui-ci est asymptomatique, en dehors des périodes de lactation chez la femme.

Cent-huit patients ont bénéficié d'un dosage basal de la prolactinémie, et pour 94 d'entre eux, ce dosage a pu être associé à un test de stimulation par le primpéran. La prolactinémie de base était un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes et le rapport « après/avant stimulation est près de 2 fois plus élevé chez les femmes (24 vs 12.7)

	Total	Femme	Homme
Prolactinémie moyenne (ng/ml)	9,9	11,43	8,24
Prolactinémie après stimulation (ng/ml)	159,3	215,8	92,3
Rapport avant/après stimulation	19,2	24	13,3

**Figure 37**

Pour 3 patients, les résultats étaient pathologiques : 2 hyperprolactinémies et un déficit lactotrope

- Une patiente âgée de 69 ans présentait une prolactinémie basse, dosée à 4µg/l ne s'élevant qu'à 6µg/l après stimulation par le primpéran. Elle présentait des résultats similaires lors des évaluations de 3 et 6 mois.
- Une patiente de 42 ans avait une hyperprolactinémie sous neuroleptiques (prolactinémie à 26µg/l s'élevant à 256µg/l après stimulation, déjà mis en évidence lors de l'évaluation de 6 mois.)
- Une patiente avait une hyperprolactinémie à 33µg/l, bien stimulé à 287µg/l, sans traitement hyperprolactinémiant déclaré. Il n'y a pas eu de recherche de macroprolactinémie effectuée.

### **E. Déficits à traiter**

La question sous-jacente à la recherche de ces différents déficits hypophysaires est leur éventuel traitement.

En effet, si le traitement des déficits corticotropes et thyroïdotropes sont systématiques, le traitement des déficits somatotrope n'est indiqué qu'en cas qu'en cas de déficit sévère associé à au moins 1 autre déficit autre que lactotrope substitué.

**Ainsi dans notre série de 110 patients évalués à 12 mois, une indication de traitement est retenue pour 20 patients soit 18.1% de notre population.**

Ils se répartissant de la façon suivante :

- 14 déficits thyroïdotropes
- 4 déficits corticotropes
- 2 déficits gonadotropes
- 1 déficit somatotrope

Un patient présentait 2 déficits à traiter. (Thyroïdotope et somatotrope)

Il est intéressant de remarquer que sur les 20 déficits somatotropes suspectés, un seul relève d'un traitement médical, dans les critères de remboursement actuels.

### **F. Hémorragies méningées anévrysmales versus idiopathiques**

Si l'on considère le sous-groupe des hémorragies méningées idiopathiques, qui représentent 13 des 110 patients de l'étude à 12 mois, On trouve des caractéristiques initiales un peu différentes. Malgré le

faible effectif de ce sous-groupe, celui-ci paraît composé d'hémorragies méningées moins sévères que le groupe d'hémorragies anévrysmales. Le score de Glasgow est significativement moins élevé ( $p=0.02$ ) et les patients ont passé près de 3 fois moins de temps en réanimation. Le score WFNS et le nombre de jours dans le coma sont également plus bas, même si ces résultats ne sont pas significatifs statistiquement. Enfin, concernant les complications, les patients du groupe des hémorragies idiopathiques ont présenté moins de vasospasme ( $p=0.022$ ) et moins de complications extra cérébrales ( $p=0.0011$ ).

	<b>HM anévrysmale (n=97)</b>	<b>HM idiopathique (n=13)</b>	<b>p</b>
<b>Sex ratio F/H</b>	1.4/1	0.3/1	0.018
<b>Femme</b>	57.7%	23%	
<b>homme</b>	42.3%	76.9%	
<b>Age moyen</b>	47.12 (19-70)	48.77 (18-65)	0.63
<b>Nombre de FDR CV</b>	1.22+/-1.1	1.15+/-0.9	0.95
<b>Glasgow</b>	12.8 (3-15)	14.6 (10-15)	<b>0.02</b>
<b>WFNS</b>	2.15	1.54 +/-97	0.11
<b>Nombre de jour en réanimation</b>	17.9+/-14.2	6.8+/-10.9	<b>0.0011</b>
<b>Nombre de jour de coma</b>	6.88+/-10.5	1.92+/-694	0.097
<b>Complications</b>			
• <i>Hématome (%)</i>	21.88%	8.33	0.45
• <i>Œdème(%)</i>	8.33%	0	0.59
• <i>Hydrocéphalie (%)</i>	27.8%	38.5%	0.51
• <i>Ischémie (%)</i>	21.7%	0	<b>0.07</b>
• <i>Vasospasme (%)</i>	40.6%	23.1%	<b>0.022</b>
<b>Déficit neurologique (%)</b>	44.2%	20	0.18
<b>Complication non cérébrale (%)</b>	48.8%	9.1%	<b>0.021</b>

Figure 38: caractéristiques initiales des hémorragies anévrysmales et idiopathiques

Malgré cette moindre gravité clinique apparente dans notre sous-groupe d'hémorragies idiopathiques, les déficits hypophysaires y sont près de 2 fois plus fréquents, (61.6% vs 33%), avec un p à la limite de la significativité.

Les déficits somatotrope, thyroïdote et corticotrope sont chacun plus fréquents dans ce sous-groupe bien que leur fréquence soit trop faible pour que les résultats soient significatifs.



	HM anévrysmale (n=97)	HM idiopathique (n=13)	p
<b>Au moins un déficit</b>	33.0%	61.6%	<b>0.064</b>
<b>Déficit thyroïdote</b>	12.6%	23.1%	0.38
<b>Déficit somatotrope</b>	16.8%	30.8%	0.25
<b>Déficit corticotrope</b>	3.1%	7.6%	
<b>Déficit gonadotrope</b>	2.1%	0	
<b>Déficit lactotrope</b>	1%	0	

Figure 39 : fréquence des déficits après hémorragies anévrysmales et idiopathiques

### III. Facteurs prédictifs de déficit hypophysaire

#### A. Facteurs prédictifs initiaux

##### 1. Localisation

Notre étude met en évidence une association entre la localisation des anévrysmes et la présence ou non de déficit.

Soixante-et-un pourcents des patients présentant une hémorragie idiopathique ont au moins un déficit. Cette prévalence est de 45% pour ceux présentant un anévrysme antérieur et de 47,5% pour les patients présentant un anévrysme de la jonction carotide-communicante antérieure.

En revanche, seulement 7.8% des patients des patients présentant un anévrysme postérieur ont un déficit.

	Déficit à 12 mois
<b>Pas d'anévrysme</b>	61%
<b>A antérieure ou communicante antérieure</b>	45%
<b>A Carotide ou communicante postérieure</b>	47.5%
<b>A sylvienne</b>	27.2%
<b>A cérébrale post</b>	7.8%

Figure 40: prévalence des déficits en fonction de la localisation de l'anévrysme

Il existe significativement plus de déficits chez les patients ayant présenté des hémorragies idiopathiques par rapport aux anévrysmes.

	Déficit à 12 mois	Pas de déficit	P
Pas d'anévrisme	61.54%	38.4%	<b>0.025</b>
<b>Anévrisme</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A cérébrale antérieure, communicante antérieure, carotide ou communicante postérieure</b></li> </ul>	45.2%	54.7%	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A sylvienne et cérébrale postérieure</b></li> </ul>	21.7%	78.3%	

Figure 41: comparaison de la prévalence des déficits entre hémorragie idiopathique et anévrysmale

Parmi les patients ayant un anévrisme, les déficits sont plus fréquents chez les patients ayant présenté des anévrysmes antérieurs (cérébral antérieur, communicante antérieure, carotide, ou jonction carotide-communicante postérieure) que chez les patients ayant présenté une rupture d'anévrisme sylvien ou postérieur. (p=0.041)

	Déficit à 12 mois	Pas de déficit	P
<b>A cérébrale antérieure, communicante antérieure, carotide ou communicante postérieure</b>	45.2%	54.7%	<b>0.041</b>
<b>A sylvienne et cérébrale postérieure</b>	21.7%	78.3%	

Figure 42 : comparaison de la prévalence des déficits en fonction de la localisation de l'anévrisme

## 2. Autres facteurs initiaux

La recherche de facteurs prédictifs de déficit hypophysaire à 12 mois, parmi les caractéristiques initiales des patients met en évidence une association positive entre le sexe masculin et la présence d'un déficit (p=0.03).

Nous ne mettons pas en évidence d'association entre la présence de déficit à 12 mois et la gravité initiale de l'hémorragie méningée. Ainsi, le score WFNS, le grade de Fisher, le Glasgow, le nombre de jours passés en réanimation ou dans le coma ne sont pas prédictifs dans notre étude de la présence de déficit à 12 mois. Il n'y a pas non plus de corrélation à l'âge.

Le traitement de l'hémorragie, par chirurgie ou embolisation n'est pas lié de manière significative à la présence d'un déficit (p=0.3).

IL n'existe pas non plus de corrélation entre la présence d'un déficit et les différentes complications initiales (hématome, vasospasme, ischémie, déficit neurologique ou complication non neurologique.)

	Déficit à 12 mois	Pas de déficit	P
<b>Sexe</b>			<b>0.03</b>
• Homme	52.9%	47.1%	
• Femme	27.1%	72.9%	
<b>Age (années)</b>	47.35	47.3	0.98
<b>Score WFNS moyen</b>	1.95	2.1	0.44
<b>Score de Fisher moyen</b>	2.9	2.73	0.64
<b>Glasgow moyen</b>	13.7	12.7	0.37
<b>Traitement (%)</b>			0.3
• embolisation	28.2	71.7	
• Chirurgie	38.1	61.9	
<b>Nombre de jours en réanimation (jours)</b>	16.4	17	0.94
<b>Nombre de jours passés dans le coma (jours)</b>	5.5	7	0.46
<b>Complications (%)</b>			NS
• Hématome	40.9	59.1	
• Œdème	12.5	87.5	
• Hydrocéphalie	43.6	56.3	
• Ischémie	23.8	76.2	
• Spasme	40.5	59.5	
<b>Déficit neurologique (%)</b>	38.9	61.1	0.59
<b>Complications non cérébrale (%)</b>	32.6	67.4	0.4

Figure 43 : prévalence des déficits hypophysaire en fonction des caractéristiques initiales

Les patients présentant un déficit à 12 mois avait un poids significativement plus élevés que les patients sans déficit. Leur BMI a tendance à être plus élevé également, sans que cette tendance soit cependant significative statistiquement.

	Déficit à 12 mois	Pas de déficit	P
<b>Poids à 12 mois (kg)</b>	85	75.1	0.012
<b>BMI à 12 mois (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.9	26.4	0.053

Figure 44 : paramètres métaboliques chez les patients avec ou sans déficits

## B. Corrélation à la clinique

Il n'est pas mis en évidence de corrélation entre la présence de déficit et la symptomatologie décrite par les patients lors de l'évaluation de 12 mois. Les patients présentant un déficit ne présentaient pas plus de plaintes cliniques. Leur score de qualité de vie Qol-AGHDA n'était pas plus altéré.

	Déficit à 12 mois	Pas de déficit	P
<b>Score Qol- AGHDA</b>	9.61	8.46	0.8
<b>Asthénie (%)</b>	54.1	56.8	0.79
<b>Plainte clinique (%)</b>	80.8	85.1	0.74

Figure 45: association entre score Qol-AGHA et déficits hypophysaires

Bien que le score Qol-AGHDA soit conçu pour l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteint d'insuffisance somatotrope, ce score n'est pas plus élevé chez les patients pour lesquels il a été mis en évidence un déficit somatotrope

	Déficit somatotrope à 12 mois	Pas de déficit somatotrope	P
<b>Score Qol- AGHDA</b>	9.5	8.54	1
<b>Asthénie (%)</b>	44.4	57.7	0.31
<b>Plainte clinique(%)</b>	75	84.8	0.41

Figure 46 : association entre score Qol-AGHA et déficits somatotropes

### C. Corrélation à l'imagerie

La réalisation de l'IRM cérébrale, prévue de façon systématique dans le protocole à 3 et 12 mois a été difficile à mettre en œuvre en pratique.

Cinquante-six patients ont bénéficié d'une IRM lors de l'évaluation du 3<sup>e</sup> mois et 35 en ont eu une lors de l'évaluation du 12<sup>e</sup> mois. Au total, 79 patients ont bénéficié au moins d'une imagerie hypophysaire.

Parmi les 40 patients présentant un déficit à 12 mois, 20 ont une imagerie hypophysaire normale. Pour seulement 2 patients, il existe des dépôts d'hemosidérine sur le diaphragme sellaire, associé à une arachnoïdocèle pour l'un et à un kyste de la poche de Rathke pour l'autre. Deux patients avaient un microadénome (non sécrétant) et un dernier patient a une arachnoïdocèle. 15 patients avec déficit n'ont pas bénéficié d'IRM hypophysaire dans le cadre du protocole.

Un seul patient présente un amincissement de la tige pituitaire, sans déficit hypophysaire associé.

Seuls 12 patients ont bénéficié de 2 imageries à 3 et 12 mois, ce qui est insuffisant pour étudier l'évolution dans le temps des anomalies.

	Effectif	Détail	Localisation de l'anévrisme	Déficit à 12 mois
<b>Pas de déficit =70</b>				
<b>IRM normale</b>	<b>48</b>			
<b>IRM « anormale »</b>	<b>5</b>	<b>Arachnoïdocèle</b>	A sylvienne	Non
		<b>Kyste de Rathke</b>	A sylvienne	Non
		<b>Kyste de Rathke</b>	A carotidienne	Non
		<b>Tige pituitaire amincie</b>	A carotidienne	Non
		<b>Adénome (somatotrope)</b>	A postérieure	Non
<b>Pas d'imagerie</b>	<b>17</b>			
<b>Déficit =40</b>				
<b>IRM normale</b>	<b>20</b>			
<b>IRM « anormale »</b>	<b>5</b>	<b>Kyste ou adénome</b>	A carotidienne	Corticotrope
		<b>Arachnoïdocèle + dépôts d'hémosidérine diaphragme sellaire</b>	A carotidienne	Somatotrope
		<b>Adénome</b>	A antérieure	Somatotrope
		<b>Kyste de Rathke+ dépôts d'hémosidérine sur le diaphragme</b>	A antérieure	Thyréotrope
		<b>Arachnoïdocèle</b>	A antérieure	thyrotrope+ somatotrope
<b>Pas d'imagerie</b>	<b>15</b>			

Figure 47 : IRM des patients avec et sans déficit

#### IV. Cinétique/évolution des déficits à 3, 6 et 12 mois

##### A. Cinétique globale

La cinétique de l'évolution des déficits a été étudiée à l'aide de tests statistiques prenant également en compte les perdus de vue, ce qui est plus rigoureux sur le plan statistique. Les groupes de patients étudiés à 3, 6 et 12 mois ne sont donc pas exactement les mêmes, ce qui peut expliquer certaines fluctuations de fréquence.

Il n'y a pas statistiquement de variation de la prévalence des déficits hypophysaires (en utilisant le critère « au moins 1 déficit ») entre 3, 6 et 12 mois.

En revanche, il existe à 12 mois, 3 fois moins de déficits multiples qu'à 3 mois de l'hémorragie, ce qui est statistiquement significatif ( $p < 0.005$ ).

Si on ne considère pas le nombre de patient ayant au moins un déficit mais le nombre total de déficit, ce nombre total de déficit a donc diminué entre 3 et 12 mois. (48/90 patients à 3 mois contre 41/110 patients à 12 mois).

La régression des déficits porte surtout sur le déficit corticotrope, dont la prévalence est également divisée par 3 entre 3 et 12 mois même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif. IL existe également une tendance à la régression des déficits somatotropes, en revanche, il n'est pas mis en évidence de régression des déficits thyroïdiques.

Les résultats à 6 mois, non représentés ci-dessous sont intermédiaires entre les prévalences de déficit à 3 et à 12 mois.

	3mois	12 mois	P (p-12 mois)
Au moins 1 déficit	40%	36.6%	0.75
<b>Déficits multiples</b>	<b>14.4%</b>	<b>3.6%</b>	<b>&lt;0.005</b>
Corticotrope	12.22%	4%	0.12
Somatotrope	23.6%	18.5%	0.45
Thyroïdique	16.9%	14%	0.5
Gonadotrope	2.44%	2.4%	Ns
Lactotrope	1.1%	0.9%	Ns

Figure 48 : cinétique des déficits dans la population globale

## B. Evolution à l'échelle individuelle

Les résultats ci-dessus représentent une estimation de l'évolution globale des déficits hypophysaires après hémorragie méningée, tenant compte de tous les patients.

Il est également intéressant, pour un patient donné d'observer la cinétique des déficits:

Ci-dessous est représentée l'évolution des déficits dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié de l'évaluation à 3 et 12 mois (67 patients) et dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié des 3 évaluations (37 patients). Sa valeur statistique est moindre, compte tenue l'exclusion de nombreux patients, mais elle garde un intérêt à l'échelle individuelle.

Pour les déficits corticotropes et somatotrope, il existe une franche tendance à la régression des déficits. En revanche concernant l'axe thyroïdique l'apparition des déficits peut être tardive.

(nb déficit/nb patient)	corticotrope	Somatotrope	thyroïdote	gonadotrope	Lactotrope
<b>3 mois</b>	9/63	19/65	11/60	2/65	0/66
		+1	+3	+1	+1
	<b>-8</b>	<b>-12</b>	-3	-1	
<b>12 mois</b>	1/63	8/65	11/60	2/65	1/66

Figure 49 : cinétique des déficits hypophysaires chez les patients ayant bénéficié de 2 évaluations

(Nb déficit/nb patients)	corticotrope	Somatotrope	thyroïdote	gonadotrope
<b>3 mois</b>	4/37	12/39	6/37	0/42
	+1	+1	+1	
	<b>-4</b>	<b>-6</b>	-2	+1
<b>6 mois</b>	1/37	7/39	5/37	1/39
		+2	+2	
	<b>-1</b>	<b>-3</b>	-1	
<b>12 mois</b>	0/37	6/39	6/37	1/39

Figure 50: cinétique des déficits hypophysaires chez les patients ayant bénéficié de 3 évaluations

### 1. Cinétique de la fonction thyroïdote à 3, 6, 12 mois

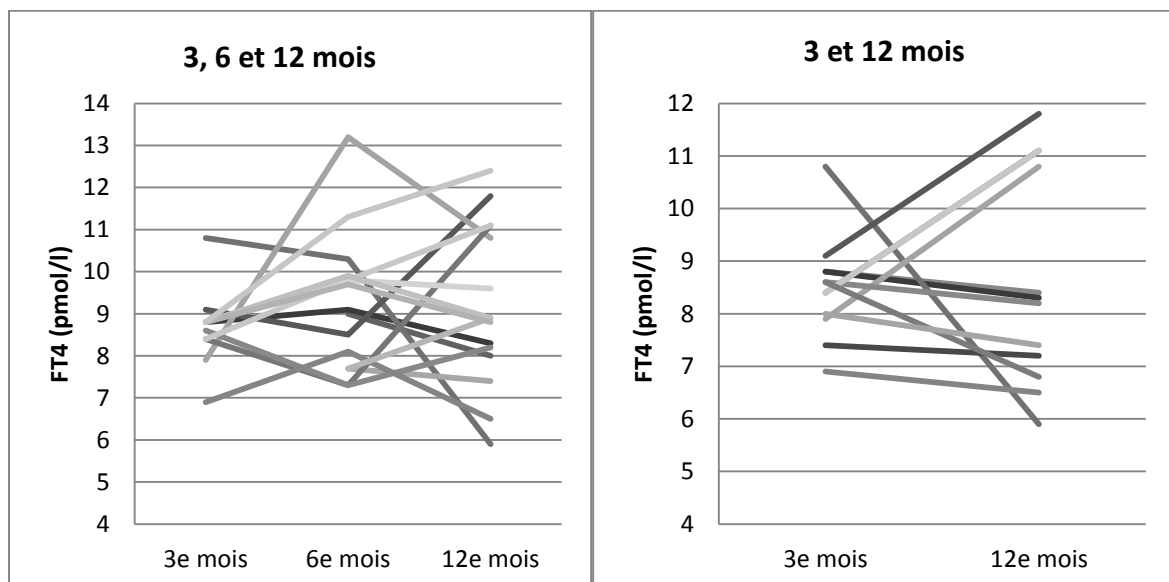


Figure 51 : Cinétique de la fonction thyroïdote

Si l'on regarde de plus près la variation des bilans thyroïdiens entre 3 et 12 mois, chez les patients ayant bénéficié des 2 évaluations, et qui n'ont pas été traités par L-thyroxine on obtient les graphes ci-dessus.

Trois sujets avaient une T4 libre basse à 3 mois et qui se normalise complètement à 1 an.

Pour 3 patients, la FT4 qui est dans les valeurs basses de la moyenne à 3 mois, diminue un peu au 12<sup>e</sup> mois, et se retrouve de ce fait en dessous de la norme de 8.6pmol/l, sans qu'il existe cependant de différence très franche entre les 2 dosages.

Un seul patient avait une fonction thyroïdienne strictement normale au 3<sup>e</sup> mois, et a une FT4 très basse à 12 mois, à 5.8nmol/l.

## V. Evolution des paramètres métaboliques et association aux déficits hypophysaires

### A. Sur le plan clinique

Globalement, il existe une prise de poids significative entre le 3<sup>e</sup> et le 12 mois, avec une augmentation du BMI. ( $p < 0.001$ ). Cette prise de poids se retrouve dans le sous-groupe des patients évalués à la fois à 3 et 12 mois.

On observe également une augmentation parallèle du tour de taille et du tour de hanche, avec une stabilité du rapport tour de taille/tour de hanche. Cette augmentation n'est pas significative en partie en raison de données manquantes (information obtenue pour 1/3 des patients environ)

	<b>3mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>P</b>
<b>Poids</b>	71.57	77.94	<0.001
<b>Bmi</b>	25.01	27.24	<0.001
<b>Tour de taille</b>	86.6	96.3	Ns
<b>Tour de hanche</b>	94.5	103	Ns
<b>Tt/th</b>	0.93	0.93	Ns

Figure 52: évolution des paramètres anthropométriques entre 3 et 12 mois dans la population globale



	<b>3mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>p</b>
<b>Poids</b>	73.01	77.6	<0.001
<b>Bmi</b>	25.53	27.09	<0.001
<b>Tour de taille</b>	88.4	93.03	Ns
<b>Tour de hanche</b>	96.29	103.19	Ns
<b>Tt/th</b>	0.93	0.9	Ns

Figure 53 : évolution des paramètres anthropométriques chez les patients évalués à 3 et 12 mois

Si l'on étudie le sous-groupe des 67 patients ayant eu l'évaluation de 3 et 12 mois, on ne met pas en évidence de prise de poids plus importante pour les patients ayant présenté, à un moment donné du suivi, au moins un déficit, par rapport à ceux n'ayant présenté aucun déficit.

	<b>Déficit</b>	<b>Pas de déficit</b>	<b>P</b>
<b>Poids 3 mois</b>	74.9	70.6	0.24
<b>Poids 12 mois</b>	79.8	75.1	
<b>Ecart</b>	+4.9	+4.5	
<b>BMI 3 mois</b>	25.8	25.1	Ns
<b>BMI 12 mois</b>	27.44	26.7	
<b>Ecart</b>	+1.64	+1.6	

Figure 54: évolution du poids en fonction de l'existence de déficit au cours du suivi

### Sur le plan biologique :

Le taux de cholestérol diminue de façon significative entre 3, et 12 mois, mais cette diminution n'est pas corrélée à une diminution du LDL cholestérol, athérogène, mais à une diminution du HDL cholestérol, protecteur pour le risque cardio-vasculaire.

	<b>3mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>P</b>
<b>Cholestérol total</b>	2.08	1.94	<0.005
<b>Cholestérol HDL</b>	0.70	0.55	0.2
<b>Cholestérol LDL</b>	1.08	1.13	Ns
<b>Triglycérides</b>	1.46	1.54	Ns
<b>Glycémie à jeun</b>	0.92	0.94	ns

Figure 55 : évolution du bilan lipidique

# Discussion

---

## I. Population

Au terme de notre étude, nous avons pu étudier de façon dynamique la fonction hypophysaire de 110 patients à un an d'une hémorragie anévrysmale ou idiopathique.

### A. Inclusions

Notre série constitue à ce jour la plus grande cohorte étudiée à distance d'une hémorragie méningée. Jusqu'ici la plus grande série publiée est celle de Jovanovic, portant sur 93 patients mais elle n'étudie que le bilan hormonal de base. La plus grande série pour laquelle les fonctions corticotropes et somatotropes sont étudiées par des tests dynamiques est celle de Klose, qui comporte 60 sujets.

135 patients ont été inclus en 3 ans. Le protocole initial prévoyait un recrutement sur 18 mois.

Pour la 1<sup>e</sup> partie de l'étude, approximativement les 10 premiers mois, de fin novembre 2009 à août 2010, les inclusions ont été régulières, avec 68 patients inclus en 10 mois. Au cours de cette période, le bilan a été proposé systématiquement à tous les patients ou leurs familles hospitalisés au CHR pour une hémorragie méningée. Le recrutement a ensuite été moins systématique du fait d'une moindre régularité des visites du médecin endocrinologue dans le service de réanimation ou de neurochirurgie.

Les patients recrutés sur la fin de l'étude ont pu être « sélectionnés » de façon involontaire (patients présentant une symptomatologie plus marquée, hémorragies plus sévères...)

Les déficits semblent plus fréquents dans le groupe de patients recrutés après août, sans explication évidente. L'analyse statistique n'a pu être réalisée faute de temps, néanmoins les caractéristiques des patients inclus en début et en fin d'étude semblent peu différentes. Ils sont similaires du point de vue de l'âge, des scores de Glasgow, WFNS et de Fisher, et du nombre de jours passés en réanimation.

La seule différence notable est le type de traitement utilisé: 59% de clippage chirurgical dans la 1<sup>e</sup> partie de l'étude contre 32% dans la 2<sup>e</sup> partie.

	Nov 2009- aout-2010	Sept2010- octobre 2012
<b>Effectif</b>	68	42
<b>Sexe</b>		
• <i>Homme</i>	50,00%	46%
• <i>Femme</i>	50%	54%
<b>Age</b>	44,8	49
<b>Fisher</b>	2,6	2,9
<b>Glasgow</b>	13,2	13,3
<b>Score WFNS</b>	2	2
<b>Traitement</b>		
• <i>Chirurgie</i>	59%	32%
• <i>Embolisation</i>	41%	68%
<b>Nombre de jours en réanimation</b>	15,8	18
<b>Nombres de jours dans le coma</b>	6,7	6,2
<b>complication extra cérébrale</b>	35,50%	42,20%
<b>Déficit à 12 mois</b>	31,40%	40,10%

Figure 56 : caractéristiques des patients recrutés avant et après aout 2010

## B. Perdus de vue

Au cours de notre étude, 25 patients ont été perdus de vue, ou exclus. Les caractéristiques initiales de ces patients (sexe, âge, facteurs de risques cardio-vasculaire, score de gravité WFNS et Glasgow) étaient comparables à celles des autres patients-

La survenue de complications de l'anévrisme, hématome, hydrocéphalie, spasme, ischémie, œdème ne différait pas non plus. En revanche, on notait moins de complications extra-cérébrales dans la population des perdus de vue, et une localisation différente des anévrismes.

Le nombre de perdus de vue, et de patients n'ayant bénéficié que de 1 ou 2 évaluations, s'explique par le caractère contraignant du protocole, nécessitant 3 hospitalisations dans l'année suivant l'hémorragie, chez des patients nécessitant déjà d'un suivi régulier en neurochirurgie, et, parfois en rééducation.

De plus les tests dynamiques, et en particulier l'hypoglycémie insulinique est ressentie comme désagréable par certains patients, ce qui a pu les conduire à interrompre le suivi.

Enfin, les délais entre les différentes évaluations, notamment la 1<sup>e</sup> et la 2<sup>nd</sup>e étaient assez court, et il a parfois été difficile de réaliser l'évaluation hormonale dans les délais fixés.

En conclusion, nous n'avons pas été en mesure d'étudier tous les patients hospitalisés de manière consécutive pour une hémorragie méningée sur une période de 18 mois mais nos résultats concernent néanmoins 110 patients explorés de manière prospective et permettent de mieux appréhender la fréquence et la nature des déficits hypophysaires au décours d'une hémorragie méningée.

## **C. Caractéristiques**

### **1. Age**

L'âge moyen de nos sujets était de 48 ans, soit plus jeune, que dans la littérature où l'âge médian de survenue est aux alentours de 55 ans.

Il existait une légère prédominance féminine, retrouvée habituellement, avec classiquement une fréquence 1.6 fois plus élevée pour les femmes que pour les hommes.

### **2. Localisation**

Parmi les patients de notre cohorte présentant un anévrisme, la localisation de celui-ci était assez comparable à celle des anévrysmes en général dans la littérature.

En effet, comme dans l'étude de Kassel (14), les anévrysmes sont situés à la partie antérieure du polygone de Willis dans près de 90% des cas (86% dans notre étude,) et concernent la partie postéro-basilaire pour 7% des cas (10% dans notre étude).

Parmi les anévrysmes antérieurs, 28% sont situés sur le complexe artère cérébrale antérieure-communicante antérieure contre 35% pour Kassel, 36% sur l'artère sylvienne (22% pour Kassel) et 22% sur la carotide (33% pour Kassel).

### **3. Gravité (18)**

Concernant la gravité initiale, notre population n'est pas superposable à la population des hémorragies méningées en général. Elle est constituée d'hémorragies de gravité clinique moindre.

En effet dans l'étude de Rosen, sur 3567 patients, classés selon la classification WFNS, les grades I et II, les moins sévères représentent 60% des sujets contre 79% dans notre étude, et les grades III, IV et V représentent environ 10% contre 15, 12 et 3% dans notre étude. Les patients présentant de lourdes séquelles de l'hémorragie ou à fortiori ceux étant décédés, n'ont pas été inclus dans notre étude.

Il est difficile de comparer la gravité de nos patients, par rapport aux patients des autres études portant sur les déficits hypophysaires. Les articles plus anciens se basent souvent sur la classification de Hunt et Hess, considérée maintenant comme moins reproductive.

Dans l'article de Gardner (51) les hémorragies sont en moyenne moins sévères que celles de notre étude : 93% des patients ayant un score WFNS coté à I ou II. En revanche Kursheed (48), décrit un profil de patient plus sévère, avec un score WFNS à I et II pour seulement 48% des patients.

#### **4. Traitement**

Concernant le traitement étiologique, l'embolisation est maintenant le traitement de première intention lorsque les conditions le permettent. 55 % de nos patients ont bénéficié d'une embolisation.

IL n'y a pas non plus d'homogénéité de traitement dans les différentes études portant sur les hémorragies méningées. Les patients ont été traités par embolisation dans respectivement 60%, 47%, 23% et 0% dans les études de Dimopoulou(41), Klose (37), Kreischman (42) et Tannriverdi(36). Dans les autres études, cette information n'est pas renseignée.

## **II. Prévalence des déficits axe par axe**

### **A. Axe corticotrope**

#### ***Littérature***

Concernant l'axe corticotrope notre étude met en évidence 4 déficits (soit 3.8%). Notre prévalence à 12 mois, est comparable à celle trouvée dans les études ayant évalué la fonction corticotrope aux environs du 12<sup>e</sup> mois, et en utilisant des tests dynamiques et des seuils identiques ou proches. (5% pour Karaca, 0% pour Lammert, 1.5% à 24 mois pour Klose, 11% pour Taniverdi et 10% pour Dimopoulou (47, 45, 36, 41))

Seul Kreischman (42) a des résultats très discordants, avec 40% de déficits. Nous n'avons pas identifié d'explication satisfaisante à cette discordance. La méthode de recrutement des patients est similaire à la nôtre. Les hémorragies méningées ne semblaient pas plus sévères (Score de Hunt et Hess inférieur ou égal à 3 pour 87% des patients). Le protocole d'hypoglycémie insulinique et les seuils utilisés sont les mêmes.

#### ***Tests et seuils diagnostiques***

Dans notre étude, nous ne mettons en évidence que des déficits partiels.

On peut discuter le diagnostic, pour les 3 patients ayant des résultats limites (respectivement 17.6, et 18.7µg/dl à l'hypoglycémie insulinique et 19,2µg/dl au synacthène), d'autant plus que le seuil diagnostique n'est pas consensuel. Nous avons utilisé le seuil de 20µg/dl, mais la plupart des études portant sur le même sujet utilisent le seuil de 18µg/dl. Avec le seuil de 18µg/l, notre prévalence ne serait plus que de 1.9%.

### ***Métopirone et synacthène***

Un des biais de notre étude est d'avoir utilisé 3 tests différents (métopirone, synacthène, et hypoglycémie). Le test d'hypoglycémie, test de référence a été réalisé en première intention, mais ses contre-indications multiples, (insuffisance hématique, cardiologie ischémique et surtout, dans notre situation, les antécédents d'épilepsie) ont conduit, dans 2/3 des cas à réaliser un autre test.

Au début de l'étude, il était réalisé préférentiellement en cas de contre-indication à l'hypoglycémie insulinique, un test à la métopirone. Cependant, devant une suspicion de faux négatifs du test à la métopirone, il a ensuite été décidé de réaliser également un test au synacthène « faible dose ».

Trois des 14 patients pour lesquels on a pratiqué à la fois le test au synacthène, et à la métopirone présentent une discordance entre les 2 tests, avec un pic de cortisolémie inférieur à 20µg/100ml après stimulation par le synacthène, mais un test à la métopirone normal. (La comparaison avec l'hypoglycémie était impossible en raison des contre-indications.)

Ces résultats sont en faveur d'une sensibilité moindre de la métopirone, (faux négatifs) ou d'un manque de spécificité du test au synacthène (faux positifs). Se pose donc la question d'un excès de diagnostic, pour les patients ayant bénéficié d'un test au synacthène uniquement, ou au contraire d'un défaut de diagnostic pour les patients ayant bénéficié d'un test à la métopirone seul.

Ce possible manque de sensibilité du test à la métopirone est également évoqué dans une publication de Giordano (56), qui trouve, en prenant comme référence l'hypoglycémie insulinique une sensibilité de 64,3% seulement et une spécificité de 82.4%, avec le seuil de 144nmol/l, (5µg/dl) donc plus bas que le nôtre. Il y est obtenu une meilleure sensibilité en se basant sur l'ACTH. Dans cette même étude, la sensibilité du test au synacthène « faible dose » est de 73,3% et la spécificité de 80%, avec un cut off de 17.6µg/100ml

Plusieurs études considèrent que pour la recherche de déficits en cortisol d'origine hypothalamo-hypophysaire, le test au synacthène faible dose (1µ) a une meilleure sensibilité que le test standard (250µ) qui utilise une dose supra physiologique capable de stimuler les surrénales de façon plus importante que le ferait un stress physiologique. (57)

Il n'existe cependant pas de franc consensus à ce sujet. L'équipe de Giordano a comparé différents tests sur 30 patients et a conclu que, en comparaison à l'hypoglycémie insulinaire, les performances du synacthène 1 $\mu$  et 250 $\mu$ g sont similaires à condition d'adapter le cut off (21.5, et 13.5 $\mu$ g/dl)

### ***Au total***

Après ces différentes remarques, et si l'on reprend les patients que l'on a exclu en raison de tests discordants, le nombre de déficit corticotrope diagnostiqué se situe dans une fourchette de 2 à 7 (1.8 à 6.4%): 2 déficits, si l'on applique des critères stricts en s'appuyant préférentiellement sur le test à la métopirone lorsque les tests étaient discordants, et en abaissant le seuil du test au synacthène à 18 $\mu$ g/dl comme dans la littérature, mais 7 déficits si l'on s'appuie sur le test au synacthène avec le seuil de 20 $\mu$ g/dl.

Le choix du test et du seuil est donc délicat, car il faut à la fois ne pas méconnaître de déficit nécessitant un traitement, mais pas non plus traiter les patients en excès.

Enfin, la fonction corticotrope évolue dans le temps : dans notre étude, sa fréquence est divisée par 3 entre le 3<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> mois, Il est donc nécessaire de renouveler les explorations.

## **B. Axe somatotrope**

Dans la littérature, il n'existe pas d'uniformité des différentes études en ce qui concerne l'exploration de l'axe somatotrope, qu'il s'agisse des tests ou des seuils utilisés. Il en résulte une grande hétérogénéité de résultats.

L'hypoglycémie insulinaire est utilisée par Lammert, Klose et Kreischman, et trouve, pour le même seuil <3 $\mu$ g/l des prévalences de déficit chiffrées à 0%, 1.6% et 20%. Encore une fois, l'étude de Kreischman se distingue par une fréquence de déficit plus élevée, sans explication retrouvée.

La fréquence des déficits semble plus élevée lorsque le test à l'arginine-GHRH est utilisé avec des prévalences respectivement de 21.8 et 36.4% pour Aimaretti et Tanriverdi.

Pour notre part, en ayant utilisé un test de stimulation par l'arginine-GHRH pour environ 70% des patients, nous mettons en évidence une prévalence de 19.2%, concordant avec la littérature.

Il existe une prévalence de déficit somatotrope est différente en fonction du test utilisé. Comme notre étude, l'étude de Klose (56) décrit une prévalence plus élevée de déficits avec l'Arginine-GHRH qu'avec l'hypoglycémie insulinaire. Une explication pourrait être les caractéristiques différentes des patients bénéficiant de chacun des 2 tests, mais dans notre étude, les BMI des 2 groupes sont comparables.

Il est souligné que le seuil usuel, proposé par Cornelli (61), n'était déterminé, pour les patients obèses qu'avec une spécificité de 75%. Si ces performances de test sont acceptables lorsqu'ils sont utilisés dans une population à haut risque, ils sont plus discutables dans notre population, où la prévalence est probablement plus basse.

Malgré l'utilisation de cut-off adaptés au BMI, on observe une prévalence plus élevée de déficit somatotrope chez les patients en surpoids ou obèses.

Sur le plan physiologique, il est maintenant démontré qu'il existe chez les sujets obèses un profil d'insuffisance somatotrope fonctionnelle, avec une diminution des pulses de GH, et de la réponse de la GH à la stimulation, ainsi qu'une clairance accrue de la GH. Ces effets sont réversibles à la perte de poids. L'hyposomatotropisme est lié à la masse grasse viscérale et aux acides gras libres. IL existe en parallèle une sensibilité accrue des récepteurs à la GH, notamment au niveau hépatique, (en rapport avec l'hyperinsulinisme) qui permet un maintien d'un taux d'IGF1 normale (60).

Cependant ces différences physiologiques sont prises en compte par les seuils adaptés au BMI.

L'étude de Klose (56) décrit la même problématique mais trouve une prévalence de déficit plus basse lorsque les cut off sont déterminés localement.

L'idéal aurait été de confirmer systématiquement le déficit somatotrope par 2 tests différents.

Dans l'étude de Klose, en utilisant systématiquement un test de confirmation, la prévalence des déficits diminue à 1%.

L'importance d'un second test est également souligné dans le travail de Gardner (51), sur 50 patients à 1 an d'une hémorragie méningée, testé par test au glucagon et arginine –GHRH. La prévalence de déficit passe de 22% avec 1 test à 10% lorsqu'un test de confirmation est réalisé.

Cependant, comme les explorations étaient réalisées en hôpital de jour ou en hospitalisation de 48h, il n'était pas possible de réaliser un second test dans le même temps d'hospitalisation. De plus, comme le test arginine –GHRH était réalisé en raison de contre-indication au test d'hypoglycémie, il était par principe impossible de réaliser ce test afin de confirmer le diagnostic, bien qu'il s'agisse du test de référence.

Enfin, il serait intéressant de tester nos critères diagnostiques sur une population de témoins sains. Dans l'étude de Klose, la réponse insuffisante à l'hypoglycémie insulinique n'est pas plus fréquente chez les patients ayant présenté une hémorragie méningée que chez les 109 témoins sains. L'étude de Gardner comporte un groupe contrôle de 14 patients, parmi les lesquels 4 ont un test au glucagon pathologique (dont 3 sont obèses).

Dans ces conditions, notre résultat de 18.7% est donc à interpréter avec précautions.



Globalement, il existe une tendance à la régression spontanée de ces déficits qui ont tendance à être plus fréquents à 3 mois, qu'à 12 mois.

### ***IGF1***

Il est souligné dans de nombreuses études et dans les recommandations (50) que, le taux d'IGF1, n'est pas un bon marqueur de l'insuffisance somatotrope en raison de son manque de sensibilité et de spécificité (IGF1 basse dans les hépatopathies, diabète déséquilibré, dénutrition, hypothyroïdie) Cela se confirme dans notre étude où seuls 15.8% des patients présentant un test dynamique pathologique ont une IGF1 basse et 12.8% des patients dont le test dynamique normal ont une IGF1 basse.

Parmi les 14 patients dont l'IGF1 est basse, 3 présentaient un déficit somatotrope sévère, 1 un déficit somatotrope partiel. 4 présentaient une insuffisance thyroïdienne, et 1 avait subi un amaigrissement important. Pour les 5 derniers patients, aucune autre explication potentielle n'est retrouvée à l'examen du dossier.

### ***Traitement***

Il est important de noter qu'en France, actuellement, le remboursement du traitement par hormone de croissance n'est retenu chez l'adulte qu'en cas d'association à au moins un autre déficit hypophysaire bien substitué (en dehors du déficit lactotrope) et en l'absence de contre-indications. Parmi nos 20 déficits somatotropes, un seul est associé à un second déficit et relève donc d'un traitement.

Dans ces conditions, bien qu'il puisse exister un potentiel bénéfique au traitement des déficits somatotropes, sur le risque cardio-vasculaire et la qualité de vie il y a lieu de se demander si la recherche systématique de ces déficits somatotropes en l'absence d'un autre déficit hypophysaire est légitime, puisque dans notre étude elle conduirait à ne traiter qu'un patient sur 110.

### ***Acromégalie***

De façon surprenante, nous mettons également en évidence 2 cas d'hypersomatotropisme infra clinique, confirmés par des tests complémentaires (cycle de GH, HPO). Cela est d'autant plus surprenant que l'acromégalie est une pathologie rare : 4 à 7 cas par million d'habitant et par an,(62) bien que les formes infra-cliniques soient probablement plus fréquentes. On peut se demander si l'acromégalie pourrait favoriser les anévrysmes, ce qui n'est pas décrit classiquement, même si l'acromégalie augmente la pression artérielle et est responsable de cardiopathies hypertrophiques. Il est cependant peu vraisemblable qu'une acromégalie infra clinique comme c'est le cas ici ait un retentissement cardio-vasculaire tel.

### C. Axe thyroïdienne

Le diagnostic de déficit thyroïdienne dans notre étude repose sur un dosage statique de la TSH et des hormones thyroïdiennes. L'interprétation des résultats n'est pas toujours facile. Dans certains cas, le taux de FT4 est proche de la limite inférieure du dosage, un peu supérieur ou inférieur à la norme rendant difficile le diagnostic de déficit thyroïdienne partiel.

De plus, pour les patients pour lesquels il était diagnostiqué une insuffisance thyroïdienne, à la phase aiguë ou lors des premières évaluations, un traitement substitutif par L-thyroxine était débuté, rendant les évaluations suivantes difficiles, car l'arrêt préalable du Levothyrox, pour la réévaluation n'a pas toujours été réalisé.

La cinétique de nos résultats à 3 et 12 mois illustre les difficultés diagnostiques et les fluctuations. En effet, la prévalence globale reste stable, mais certains patients normalisent leur fonction thyroïdienne, alors que d'autres se voient diagnostiquer un déficit au 12<sup>e</sup> mois alors qu'ils n'en avaient pas à 3 ou 6 mois. Il s'agit le plus souvent de cas où la FT4 était déjà à la limite inférieure de la normale lors des 1<sup>ères</sup> évaluations.

Différents facteurs sont susceptibles de fausser l'interprétation des résultats(63) :

- D'une part la variabilité individuelle : Le bilan thyroïdienne d'un patient donné n'est pas parfaitement reproductible, il existe des variations nyctémérales, saisonnières, et secondaires aux pathologies ou aux traitements intercurrents .L'étude réalisée par Andersen en 2002 (64), sur 16 sujets caucasiens sains conclut que pour un patient donné, un dosage de FT4 permettrait de prédire le « set point », le point d'équilibre de la FT4, avec une précision de seulement +/-25%. Pour une précision de +/-10% il faudrait 5 dosages et 25 dosages pour une précision à +/-5%. Pour pouvoir conclure qu'une valeur donnée de FT4 est différente de la précédente, il faudrait une différence de 3,3nmol/dl.
- D'autre part, la variabilité interindividuelle : Le thyroïdienne, c'est-à-dire le niveau d'hormones de base, est différent d'un sujet à l'autre, ce qui fait qu'une valeur normale pour un sujet pourra être anormale pour un autre. Ces variations seraient en rapport avec des polymorphismes génétiques, des gènes codant pour la désiodase de type 1. (65-66) Une valeur de FT4 pourra donc être considérée comme normale en regard des normes proposées par le laboratoire, mais être anormale pour un patient donné dont le set-point est plus élevé. Et au contraire, une valeur de FT4 peut être en dessous de la norme du laboratoire, mais normale pour un patient dont le set point est plus bas.

Le profil hormonal est donc variable et peut être mis en défaut, raison pour laquelle d'autres méthodes diagnostiques ont été proposées

- L'étude du cycle nyctéméral de la TSH repose sur l'existence chez le sujet sain d'un cycle de la TSH, qui atteint des valeurs maximales vers minuit, puis se diminue progressivement jusqu'au Nadir, en fin d'après-midi. L'étude de ce cycle consiste à doser toutes les heures la TSH, en fin d'après-midi (16-20h) puis la nuit (0-4h). On attend une augmentation de 100% de la moyenne des valeurs de TSH de la nuit par rapport à celle de l'après-midi. Cette investigation complémentaire aurait pu être réalisée dans les cas douteux au prix d'une nuit d'hospitalisation supplémentaire
- Le test à la TRH permet de différencier les pathologies hypothalamiques (réponse explosive et prolongée) des atteintes hypophysaires (absence de réponse). Cependant, l'intérêt de ce test est limité en raison de sa mauvaise sensibilité. En effet, dans l'étude de Rose (67), menée auprès d'enfants présentant des déficits thyroïdiens post irradiation, seuls 2 sujets sur 11 présentaient un test au TRH anormal ; de plus on ne sait pas si l'on doit s'attendre à une réponse de type hypophysaire ou hypothalamique étant donnée la physiopathologie incertaine.
- Enfin, une diminution du taux de FT4 dans le temps serait un bon argument en faveur d'un déficit thyroïdien. Le seuil choisi dans l'étude d'Alexopoulou (4) est celui d'une diminution supérieure à 20% de la valeur initiale. (Ce seuil avait été choisi en raison de variations individuelles estimées à 10 %.) cependant, dans notre étude, qui étudie des déficits de cinétique de récupération potentiellement rapide, cette méthode est peu adaptée.
- Les marqueurs indirects de la fonction thyroïdienne sont d'interprétation encore plus difficile: Le taux de cholestérol est perturbé par les statines, fréquemment prescrites. La SBP (Sex binding protein) et les phosphatases alcalines sont influencées par les autres axes hypophysaires, notamment gonadiques.

### *Littérature*

La confrontation de nos résultats à la littérature est rendue difficile par l'hétérogénéité des critères diagnostiques. Chaque laboratoire ayant ses propres normes biologiques, il est difficile de déterminer si les seuils diagnostiques sont comparables au nôtre. Néanmoins, quand on compare ces résultats avec les études précédentes, on constate que la prévalence de 14.6% à 1 an est un peu supérieure à la littérature, ou on trouve des fréquences entre 0 et 9.3%

Après contact avec nos biologistes, il semble que les dosages de FT4 réalisés au CHRU de Lille sur la période de notre étude étaient fréquemment dans les valeurs basses de la normale, bien que les

contrôles qualités aient été réalisés sans problème particulier. Il n'avait pas été possible de trouver une explication satisfaisante. Les patients chez qui ces variations ont été mises en évidence étaient le plus souvent polymédiqués, ce qui n'est pourtant pas le cas pour la plupart de nos sujets présentant des bilans limites.

### ***Traitement***

Bien que les déficits thyroïdiens soient moins sévères que les hypothyroïdies périphériques compte tenu d'une activité intrinsèque du récepteur à la TSH, il est important de traiter ces déficits, avec un objectif de FT4 dans le tiers supérieur de la norme. La plupart des patients sous levothyrox à l'évaluation du 12<sup>e</sup> mois étaient sous-traités.

## **D. Axe gonadotrope**

Pour interpréter les résultats concernant l'axe gonadotrope, nous avons différencié les sujets féminins et masculins. Pour les hommes, l'interprétation du bilan gonadotrope est relativement simple, puisqu'il repose sur le déficit en testostérone totale, en regard de valeurs non augmentées de FSH et LH. De même chez la femme ménopausée, une non augmentation de FSH et LH seraient en faveur d'un déficit d'origine haute. En revanche, pour la femme non ménopausée, l'interprétation des tests est plus délicate, puisque les troubles du cycle peuvent être multifactoriels, et qu'un tableau d'aménorrhée d'origine centrale peut être d'origine organique, mais également fonctionnel, particulièrement dans les périodes de stress que peut constituer l'hémorragie méningée. De plus, la prise d'une contraception hormonale rend l'évaluation de l'axe gonadotrope impossible pour près de la moitié de notre population de femme en âge de procréer.

Trois de nos patients de sexe masculin ont une testostérone totale abaissée, mais pour 2 d'entre eux, la baisse de la testostérone totale est associée à une baisse de la Sex Binding Protein, avec un rapport Testostérone totale/SBP normal (free testosterone index). Ces 2 patients ont donc une testostérone libre (qui constitue la fraction active de la testostérone) dans les normes. L'absence de dosage de la SBP aurait entraîné un diagnostic en excès de déficit gonadotrope.

La rareté des déficits gonadotropes (0.9 à 1.9%) dans notre étude concorde avec la littérature où la prévalence varie entre 0 et 13%. Les études de Klose, Lammert et Zacara qui associent le dosage de la testostérone totale au dosage de la testostérone ou au calcul du free testosterone index qui permet une appréciation de la testostérone libre ne mettent en évidence aucun déficit gonadotrope à 12 mois.

Les études trouvant une fréquence de déficits gonadotropes plus élevée, sont publiées par Dimopoulou (13%) Aimaretti (6.6%) et par Jovanovic (6.7%) ne mentionnent pas le dosage de la SBP ni de dosage de la testostérone libre.

## **E. Axe lactotrope**

Dans la littérature, l'atteinte lactotrope est rare. L'hyperprolactinémie, qui aurait pu signifier une déconnexion de la tige pituitaire, est variable: de 0 à 33%. Dans notre étude, une seule patiente présentait une hyperprolactinémie modérée non expliquée par la prise de traitement hyperprolactinémiant.

Le test au Primpéran est la plupart du temps utilisé en cas d'hyperprolactinémie, pour différencier les prolactinomes des autres causes d'hyperprolactinémies modérées. Il peut aussi être utilisé de même que le test au TRH pour détecter les insuffisances lactotropes. Parmi les 94 patients qui ont bénéficié à 12 mois d'un test au Primpéran, une seule patiente âgée de 76 ans ne montre aucune réponse. Aucune autre étude n'a évalué l'axe lactotrope de façon dynamique au décours d'une hémorragie méningée. Le diagnostic d'insuffisance lactotrope est d'une importance relative, compte tenu son caractère asymptomatique et l'absence de nécessité d'un traitement substitutif.

## **III. Facteurs prédictifs**

### **A. Localisation**

L'identification de facteurs prédictifs de déficit hypophysaire est intéressante car elle permettrait de cibler le dépistage.

De façon intéressante, notre étude met en évidence une association entre la localisation de l'anévrisme, lorsqu'il y en a un et la fréquence des déficits : les patients ayant présenté une rupture d'anévrisme sur les artères cérébrales antérieures, la communicante antérieure et à la jonction carotide-communicante postérieure ont plus fréquemment des déficits hypophysaires que les patients ayant présenté une rupture d'anévrisme postérieure.

Ce résultat est cohérent d'un point de vue anatomique, puisque d'une part, l'artère carotide est l'artère dont sont issues les artères hypophysaires et d'autre part, les artères cérébrales antérieures à leur origine et communicante antérieure sont proches, anatomiquement de l'hypophyse. Il s'agit d'un argument fort pour affirmer que les déficits mis en évidence sont la conséquence de l'hémorragie méningée au niveau local.

Ce résultat n'avait jamais été mis en évidence auparavant, et n'avait été recherché que dans l'étude de Dimopoulou, où il n'était pas retrouvé de corrélation entre la localisation (cérébrale antérieure) et la présence de déficit.

## **B. Hémorragies méningées idiopathiques**

Les hémorragies idiopathiques représentent 11.8% de notre cohorte, ce qui correspond à leur prévalence parmi les hémorragies méningées en général.

Ces hémorragies idiopathiques sont considérées comme moins sévères que les hémorragies par rupture d'anévrisme. Cette tendance est retrouvée dans notre étude, avec un score de Glasgow significativement plus bas ( $p=0.02$ ) et un séjour en réanimation en moyenne 3 fois plus court. Le score WFNS et le nombre de jours dans le coma sont également plus bas, même si ces résultats ne sont pas significatifs statistiquement. Enfin, concernant les complications, les patients du groupe des hémorragies idiopathiques ont présenté moins de vasospasmes ( $p=0.022$ ) et moins de complications extra cérébrales ( $p=0.0011$ ), ce qui est probablement à la fois la cause et la conséquence du séjour plus court en réanimation.

Malgré cette moindre gravité clinique apparente dans notre sous-groupe d'hémorragies idiopathiques, les déficits hypophysaires y sont près de 2 fois plus fréquents, (61.6% vs 33%), avec un  $p$  à la limite de la significativité (0.064) et les déficits somatotropes, thyroïdiques et corticotropes plus fréquents dans ce sous-groupe.

Ces résultats sont inattendus. On attendait plutôt une prévalence de déficit plus faible, dans le cas de ces hémorragies de meilleur pronostic.

Bien que la puissance de ce résultat soit critiquable compte tenu du faible effectif de ce sous-groupe, (seulement 13 patients,) ces résultats attirent l'attention compte tenu de l'importance de la différence de prévalence de déficit entre les 2 groupes.

Une explication pourrait résider dans la physiopathologie différente, impliquant le drainage veineux, et dans la localisation anatomique différente.

A noter que notre population d'hémorragies non anévrysmales est composée de 70% d'hommes, ce qui pourrait constituer un facteur confondant, dans un sens ou dans l'autre, étant donné que l'on retrouve plus de déficit chez l'homme.

Peut-être n'aurait-il fallu ne pas inclure ces hémorragies non anévrysmales, dont le mécanisme est différent, afin d'obtenir une population plus homogène, au prix d'une plus petite cohorte et donc une puissance moindre.

## **C. Corrélation aux caractéristiques cliniques initiales**

Tout comme la plupart des publications précédentes, nous ne mettons pas en évidence d'association entre la sévérité clinique (que ce soit les scores de Glasgow, Fisher, WFNS) et la prévalence des déficits. Il n'y a pas non plus de corrélation avec le nombre de jours en réanimation ou dans le coma, ni avec les complications cérébrales ou extra cérébrales.

Les études de Dimopoulou et Kreischman n'avaient pas non plus, mis en évidence de corrélation avec les scores de gravité, mais leur cohorte était plus petite. L'étude de Klose, sur 62 patients est la seule à mettre en évidence une corrélation entre la présence de déficit hypophysaire et le score de Glasgow ( $p=0.04$ ).

L'hydrocéphalie, seul facteur retrouvé comme significatif dans 2 études différentes (Klose et Jovanovic) ne ressort pas dans notre étude comme associé à une plus forte prévalence des déficits. ( $p=0.3$ )

Nous ne mettons pas non plus en évidence de différence de prévalence entre le traitement chirurgical et la radio-embolisation, considérée moins invasive, ce qui permet de supposer que ce n'est pas le geste chirurgical qui est responsable des déficits hypophysaires.

De façon inattendue, nous mettons en évidence une prévalence de déficit plus importante chez les hommes que les femmes : 53% des hommes ont un déficit contre seulement 27% des femmes. Nous n'avons pas trouvé d'explication à cette donnée, non mise en évidence dans la littérature.

## **D. Clinique**

Nos résultats indiquent que l'interrogatoire clinique et le score QOL-AGHA ne permettent pas de différencier les patients déficitaires des autres. Les patients présentant un déficit ne se plaignent pas plus souvent d'asthénie que les autres et les plaintes cliniques (trouble de concentration, de l'humeur...) ne sont pas plus fréquentes non plus.

Bien que le score QOL-AGHA soit initialement conçu pour évaluer les patients atteints de déficit somatotrope, le score n'est pas retrouvé plus élevé, pour nos patients présentant un déficit somatotrope non plus.

En fait, la fréquence des plaintes est élevée, que les patients présentent ou non un déficit hypophysaire : plus de 80 % des patients présentent au moins une plainte fonctionnelle. Cela concorde avec les travaux qui étudient le devenir des patients survivant à une hémorragie méningée en dehors de toute évaluation hormonale. Il est probable que les signes cliniques qui auraient pu être évocateurs d'un déficit soit « noyé » dans une symptomatologie multifactorielle (séquelles neurologique, anxiété post traumatique...)

## **E. Imagerie**

La réalisation de l'IRM hypophysaire, prévue de façon systématique dans le protocole à 3 et 12 mois a été difficile à mettre en œuvre en pratique. De plus les IRM du 12<sup>e</sup> mois ont été réalisées en ville, avec des protocoles et des interprétations variables. Au total, 79 patients ont bénéficié au moins d'une imagerie hypophysaire

Globalement, en dehors de quelques variantes mises en évidence de façon fortuite (kyste, adénome, arachnoïdocèles) les IRM à 3 et 12 mois sont le plus souvent normales

Seules 2 IRM réalisées à 3 mois révèlent des dépôts d'hémosidérine au niveau du diaphragme sellaire. Il s'agit de 2 patients présentant respectivement un déficit corticotrope et thyroïdote.

Devant le nombre trop important de données manquantes concernant l'imagerie hypophysaire, il n'est pas possible de réaliser d'études statistiques, mais compte tenu de la rareté des anomalies morphologiques, on peut affirmer que l'imagerie n'est pas d'un apport majeur dans le diagnostic des déficits hypophysaires.

## **F. Poids**

Dans notre étude, les patients présentant un déficit hypophysaire à 12 mois ont un poids plus élevé que les patients sans déficit ( $p=0.012$ ) et leur BMI est également plus élevé avec un résultat à la limite de la significativité ( $p=0.053$ ).

Cependant la prise de poids entre 3 et 12 mois n'est pas différente pour les patients avec et sans déficit. Il existe une prise de poids globale de 4 à 5kg en moyenne, qui est probablement multifactorielle (séquelles neurologiques ou fonctionnelles, sédentarité, syndrome anxio-dépressif) Il n'est pas exclu qu'une partie de la prise de poids soit en réalité un retour progressif au poids antérieur à la survenue de l'hémorragie et au séjour en réanimation, qui n'a pas été reporté dans notre étude.

## **IV. Physiopathologie**

La physiopathologie des déficits hypophysaires post hémorragies méningées n'est pas élucidée.



La mise en évidence dans notre étude d'une association entre une localisation de l'anévrisme proche de l'hypophyse et une prévalence de déficits plus élevée est en faveur d'un processus agissant localement sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, dont le mécanisme reste à déterminer.

Deux études autopsiques, maintenant anciennes (Crompton (28), Morimoto(52)) avaient mis en évidence respectivement des lésions hypothalamiques hémorragiques, et des lésions nécrotiques hypophysaires et hypothalamiques.

Compte tenu du caractère post mortem des investigations, on ne sait pas si ces lésions auraient été corrélées à des déficits hormonaux. Le fait que les imageries hypophysaires réalisées soient la plupart du temps normales va à l'encontre de ces hypothèses : il n'y est jamais décrit de nécrose, mais les lésions mises en évidence en histologie sont peut-être infra radiologiques, et d'autre part, notre cohorte est constituée d'hémorragies méningées de gravité moindre que celle de Crompton et Morimoto, dont les patients sont décédés en phase aigüe de l'hémorragie.

L'étude de Morimoto mettait en évidence des lésions plus fréquentes lorsque les patients avaient présenté un vasospasme sévère. Notre étude ne met pas en évidence d'association entre vasospasme et déficit hypophysaire.

Au final, l'origine soit hypothalamique soit hypophysaire des déficits n'est pas déterminée. Les lésions hypothalamiques, préférentiellement situées au niveau des noyaux péri ventriculaires pourraient expliquer les déficits thyroïdiques et corticotropes, mais n'expliquent pas les déficits somatotropes, les neurones sécrétant de la GHRH étant préférentiellement situés au niveau dans noyaux arqués et péri mamillaires.

L'absence d'atteinte de la post hypophyse et la faible fréquence de l'hyperprolactinémie de déconnection n'est pas en faveur de lésions hypothalamiques ni de la tige pituitaire, enfin, concernant l'hypothalamus, il n'est pas fait état de « syndrome hypothalamique » associant des troubles de la satiété, du sommeil comme c'est le cas dans certains craniopharyngiomes.

Pour finir, il est possible qu'au moins une partie de ces déficits soit fonctionnels, puisque certains déficits, en particulier le déficit corticotrope sont régressif.

En effet, on sait qu'il existe, à la phase aigüe des pathologies graves, quelles qu'elles soient, des modifications physiologiques (augmentation des taux de cortisol, abaissement des hormones thyroïdiennes actives) qui ont pour but de maintenir une bonne réponse au stress engendré. De même certains patients passent, dans les suites de l'hémorragie plusieurs mois de réanimation au cours desquels il existe également des adaptations hormonales. Il est possible que ces adaptations physiologiques perdurent plusieurs mois après l'hémorragie méningée et finissent par régresser.

Mais cela n'expliquerait pas l'existence de déficits chez certains patients ayant présenté des hémorragies peu sévères et des hospitalisations courtes.

## **V. Conduite à tenir pratique**

Au total, on propose la conduite à tenir suivante :

### **1. Consultation en endocrinologie 3 mois après l'hémorragie méningée avec**

- Les résultats d'un dosage de Cortisol de 8h, ACTH de 8h, et TSH, FT3 et FT4.
- Un test dynamique au Synacthène « faible » dose réalisé en consultation le matin. Bien que sa spécificité ne soit pas parfaite, ce test est le plus simple à réaliser et le moins invasif. En cas de résultat pathologique, il sera complété dans un second temps par une hypoglycémie insulinique en hôpital de jour en l'absence de contre-indication ou un test à la métopirone.

Ceci permet de mettre en route un traitement substitutif de l'axe thyroïdienne ou corticotrope le cas échéant.

### **2. Consultation en endocrinologie 12 mois après l'hémorragie méningée avec :**

- Le même bilan qu'à 3 mois après 24 heures d'arrêt d'un traitement par hydrocortisone et 6 semaines d'arrêt d'un traitement par lévothyrox le cas échéant
- On y associe une exploration de l'axe gonadotrope :
  - Chez l'homme, Testostérone, SBP, LH, FSH.
  - Chez la femme le bilan est adapté à l'âge et fonction de la contraception éventuelle

On ne préconise pas dans l'état actuel des conditions de remboursement de l'hormone de croissance d'exploration systématique de l'axe somatotrope. On réalisera une recherche de déficit somatotrope en cas de déficit hypophysaire associé. En l'absence de contre-indication l'hypoglycémie insulinique reste le test de référence.

### **3. Imagerie**

On propose la réalisation d'une imagerie hypophysaire en cas de déficit hypophysaire uniquement, pour ne pas méconnaître une étiologie autre du déficit.

# Conclusion

---

Notre travail constitue à ce jour la plus grande série de patients ayant bénéficié d'explorations hypophysaires dynamiques à 12 mois d'une hémorragie méningée.

La prévalence des anomalies n'est pas négligeable puisque 36.4% des patients présentent au moins un déficit hypophysaire qui dans la grande majorité des cas est un déficit isolé. Les déficits les plus fréquents sont les déficits somatotropes, (18.5%) suivis des déficits thyroïdiques (13.9%), et corticotropes (3.8%). Les déficits gonadotropes et lactotropes sont rares.

Cependant, ces déficits sont dans presque tous les cas partiels ou modérés et les déficits relevant d'un traitement substitutif, ne constituent que 18.2% de notre cohorte.

Notre étude illustre les difficultés diagnostiques des déficits hypophysaires, compte tenu la différence de prévalence en fonction des tests dynamiques et des seuils diagnostiques utilisés. Il existe également des variations en fonction du BMI notamment pour l'axe somatotrope. Ces difficultés expliquent la disparité des études publiées jusqu'ici.

L'existence de facteurs prédictifs, notamment la localisation de l'anévrisme n'avait jamais été décrite auparavant et devra être validée par d'autres études. De même la physiopathologie des déficits reste très hypothétique, d'autant plus que l'imagerie n'est pas contributive.

Dans ces conditions, nous proposons une prise en charge allégée, en consultation, focalisée sur les déficits dont le diagnostic débouche sur une prise en charge thérapeutique. Cette conduite à tenir pourra être évaluée prospectivement sur une nouvelle série de patients.

# Bibliographie

---

1. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2007;4(2):1 16.
2. Karrouz W Prévalence et facteurs prédictifs des déficits hypophysaires à la phase aigüe et à 3 mois après une hémorragie méningée. oct 2010
3. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf). 1 déc 2001;55(6):735 40.
4. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G-K, Ghigo E. Hypopituitarism. Lancet. 28 avr 2007;369(9571):1461 70.
5. Vance ML. Hypopituitarism. N Engl J Med. 1994;330(23):1651 62.
6. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet. 10 févr 2001;357(9254):425 31.
7. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. juin 2010;31(3):301 42.
8. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update. J Clin Endocrinol Metab. janv 2014;99(1):18 29.
9. Koltowska-Haggstrom M. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? Eur J Endocrinol. 1 juill 2006;155(1):109 19.
10. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. mars 2014;99(3):852 60.
11. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. Neurosurgery. nov 2002;51(5):1101 5; discussion 1105 7.
12. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. Neurology. avr 1993;43(4):712 8.
13. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? Stroke J Cereb Circ. juin 1989;20(6):718 24.
14. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. J Neurosurg. 1 juill 1990;73(1):18 36.
15. Boswell S, Thorell W, Gogela S, Lyden E, Surdell D. Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage: Outcomes Data and Review of the Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. août 2013;22(6):750 7.
16. Kapadia A, Schweizer TA, Spears J, Cusimano M, Macdonald RL. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics and long-term outcome. World Neurosurg. 5 juill 2014;

17. Pavy-Le-Traon A, Arrue P, Lagarrigue J, Seiller N, Apostu I-V, Geraud G. Hémorragies méningées. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitnesne17-15053](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11687) [Internet]. [cité 2 févr 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11687>
18. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110 8.
19. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 27 janv;369(9558):306 18.
20. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35(2):93 112.
21. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm – Literature review. *J Med Life*. 15 juin 2013;6(2):120.
22. Hijdra A, Braakman R, van Gijn J, Vermeulen M, van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke J Cereb Circ*. déc 1987;18(6):1061 7.
23. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg*. 1995;9(3):403 12.
24. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. janv 1998;29(1):251 6.
25. Orbo M, Waterloo K, Egge A, Isaksen J, Ingebrigtsen T, Romner B. Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. nov 2008;255(11):1770 6.
26. Meyer B, Ringel F, Winter Y, Spottke A, Gharevi N, Dams J, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(4):423 31.
27. Greebe P, Rinkel GJE, Hop JW, Visser-Meily JMA, Algra A. Functional outcome and quality of life 5 and 12.5 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. déc 2010;257(12):2059 64.
28. CROMPTON MR. Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain J Neurol*. juin 1963;86:301 14.
29. Jenkins JS, Buckell M, Carter AB, Westlake S. Hypothalamic–pituitary–adrenal function after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J*. 20 déc 1969;4(5685):707.
30. Osterman PO. Hypothalamo-pituitary-adrenal function following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. juill 1975;52(1):56 62.
31. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in « Endocrine Management in the Intensive Care Unit ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. oct 2011;25(5):783 98.
32. Vespa P. SAH Pituitary Adrenal Dysfunction. *Neurocrit Care*. 1 oct 2011;15(2):365 8.
33. Kwakkel J, Fliers E, Boelen A. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level. *Neth J Med*. mai 2011;69(5):224 8.
34. Vespa P. Endocrine function following acute SAH. *Neurocrit Care*. sept 2011;15(2):361 4.
35. Parenti G, Cecchi PC, Raghianti B, Schwarz A, Ammannati F, Mennonna P, et al. Evaluation of the anterior pituitary function in the acute phase after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Endocrinol Invest*. mai 2011;34(5):361 5.

36. Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):931-7.
37. Klose M, Brennum J, Poulsen L, Kosteljanetz M, Wagner A, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):95-101.
38. Weant KA, Sasaki-Adams D, Dziedzic K, Ewend M. Acute relative adrenal insufficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. oct 2008;63(4):645-9; discussion 649-50.
39. Lanterna LA, Spreafico V, Gritti P, Prodani F, Signorelli A, Birolini F, et al. Hypocortisolism in Noncomatose Patients during the Acute Phase of Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. [cité 31 janv 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305712003679>
40. Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary*. 2005;8(3-4):219-25.
41. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, Sakas DE, et al. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. déc 2004;35(12):2884-9.
42. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hutter BO, et al. Prevalence of Pituitary Deficiency in Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 janv 2004;89(10):4986-92.
43. Aimaretti G, Ambrosio MR, Somma CD, 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*. 11 janv 2005;90(11):6085-92.
44. Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, Tasic G, Djurovic B, Soldatovic I, et al. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Horm Athens Greece*. sept 2010;9(3):235-44.
45. Lammert A, Bode H, Hammes H-P, Birck R, Fatar M, Zohsel K, et al. Neuro-Endocrine and Neuropsychological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH): A Prospective Cohort Study. *Exp Clin Endocrinol Amp Diabetes*. 5 août 2010;119(02):111-6.
46. Lammert A, Bode H, Hammes H-P, Birck R, Fatar M, Zohsel K, et al. Neuro-endocrine and neuropsychological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH): a prospective cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. févr 2011;119(2):111-6.
47. Karaca Z, Tanriverdi F, Dagli AT, Selcuklu A, Casanueva FF, Unluhizarci K, et al. Three years prospective investigation of pituitary functions following subarachnoid haemorrhage. *Pituitary*. :1-7.
48. Khurshid N, Ramzan A, Shoaib Y, Bashir I, Wani A, Shafiq A. Is hypothyroidism and hypogonadism an issue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage-an institutional experience? *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(3):179-83.
49. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Javadpour M, Sherlock M, et al. Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 26 juin 2014;
50. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. févr 2008;18(1):1-16.
51. Gardner CJ, Javadpour M, Stoneley C, Purthuran M, Biswas S, Daousi C, et al. Low prevalence of hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage using confirmatory testing and with BMI-specific GH cut-off levels. *Eur J Endocrinol*. 4 janv 2013;168(4):473-81.

52. Morimoto T, Sakaki T, Takemura K, Hori Y, Utsumi S, Kyoï K, et al. [Histopathological findings of the pituitary gland in cases of subarachnoid hemorrhage]. *Nō Shinkei Brain Nerve*. févr 1985;37(2):147 53.
53. Brandt L, Säveland H, Valdemarsson S, Sjöholm H, Reinstrup P. Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol Scand*. 1 févr 2004;109(2):91 6.
54. Fernández-Real JM, Fernández-Castañer M, Villabona C, Sagarra E, Gómez-Sáez JM, Soler J. Giant intrasellar aneurysm presenting with panhypopituitarism and subarachnoid hemorrhage: case report and literature review. *Clin Investig*. mars 1994;72(4):302 6.
55. Michils A, Balériaux D, Mockel J. Bilateral carotid aneurysms unmasked by severe hypopituitarism. *Postgrad Med J*. mars 1991;67(785):285 8.
56. Klose M, Stochholm K, Janukonyté J, Lehman Christensen L, Frystyk J, Andersen M, et al. Prevalence of Posttraumatic Growth Hormone Deficiency Is Highly Dependent on the Diagnostic Set-up: Results From The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2014;99(1):101 10.
57. Giordano R, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, Marinazzo E, et al. Hypothalamus–pituitary–adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo–pituitary disorders: comparison of different provocative tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):935 41.
58. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 1996;44(2):151 6.
59. Popovic V. Approach to testing growth hormone (GH) secretion in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2013;98(5):1789 96.
60. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, et al. Comparison between Insulin-Induced Hypoglycemia and Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone + Arginine as Provocative Tests for the Diagnosis of GH Deficiency in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 5 janv 1998;83(5):1615 8.
61. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. août 2005;153(2):257 64.
62. Chanson P. Acromégalie. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2006;3(1):1 11.
63. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. :1 7.
64. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2002;87(3):1068 72.
65. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JRB, et al. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):3075 81.
66. Taylor PN, Panicker V, Sayers A, Shields B, Iqbal A, Bremner AP, et al. A meta-analysis of the associations between common variation in the PDE8B gene and thyroid hormone parameters, including assessment of longitudinal stability of associations over time and effect of thyroid hormone replacement. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. mai 2011;164(5):773 80.
67. Rose SR, Manasco PK, Pearce S, Nisula BC. Hypothyroidism and deficiency of the nocturnal thyrotropin surge in children with hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 1990;70(6):1750 5.

# Annexes

---

## **Annexe 1 : Protocoles des tests dynamiques**

### **Hypoglycémie insulinique**

#### **Contre-indications**

Comitialité, ATCD de pathologies cardio ou cérébro-vasculaires, Grossesse

#### **Déroulement**

Temps – 20 minutes (T -20min) : pose d'une voie veineuse à chaque bras

T 0 : réalisation d'une glycémie capillaire

Prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

Injection en IV direct d'insuline rapide à la dose de 0,1 U/kg de poids. La dose peut varier de 0,05 à 0,2 U/kg de poids sur prescription médicale

T +10 min : réalisation d'une glycémie capillaire

T +20 min : réalisation d'une glycémie capillaire

T +30 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

T +40 min : réalisation d'une glycémie capillaire

T +45 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

T +50 min : réalisation d'une glycémie capillaire

T +60 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

T +75 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

T +90 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

T +120 min : réalisation d'une glycémie capillaire

prélèvements pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH, GH

En l'absence d'obtention d'une glycémie < 2,2 mmol/L à T + 40 min, appel du médecin avant éventuelle nouvelle injection d'insuline

#### **Effets indésirables**

Asthénie, sueurs, palpitations, tachycardie, pâleur, tremblements, fringale, troubles visuels, troubles de l'humeur.

Injection intraveineuse immédiate de sérum glucosé à 30 % en cas de troubles de la conscience, de troubles neurologiques autres (comitialité, déficit neurologique).

Appel du médecin en cas d'absence de correction spontanée de l'hypoglycémie une demi-heure après son obtention ou devant la mise en évidence de 2 glycémies < 1,65 mmol/L.



## **Test court à la Métopirone**

### **Contre-indications**

Grossesse, allaitement ; Hypersensibilité à la Métopirone

### **Déroulement**

Dosages sanguins de cortisol, composé S (11-désoxycortisol) et ACTH à 8 heures le matin avant prise de Métopirone

À minuit, donner 30 mg/kg de poids de Métopirone en une prise avec une petite collation

Dosages sanguins de cortisol, composé S et ACTH à 8 heures le lendemain de la prise de Métopirone

Puis, après les prélèvements, donner 15 mg d'hydrocortisone, 10 mg à 12h et 5 mg à 16 heures.

### **Effets indésirables**

Signes d'insuffisance surrénalienne (troubles digestifs, douleurs abdominales, hypotension ...)

Dans ce cas, injection IM d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg. Troubles du sommeil

## **Test au synacthène « low dose »**

### **Contre-indications**

Grossesse, allaitement

### **Déroulement**

T -60 Pose d'une voie veineuse et prélèvement pour dosage du cortisol

T -5 : prélèvement pour dosage du cortisol

T 0 : Injection de 1µg de synacthène IV

T +27 min : prélèvement pour dosage de cortisol

T +35 min : prélèvement pour dosage de cortisol

T +4 min : prélèvement pour dosage de cortisol

### **Effets indésirables**

Rares réactions allergiques, bronchospasme

## **Test au glucagon - propranolol**

### **Contre-indications**

Glycogénose de type 1, phéochromocytome, glucagonome

Asthme, bronchopneumopathie obstructive, insuffisance cardiaque, bradycardie < 50/min, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, maladie du sinus, angor de Prinzmetal, syndrome de Raynaud

Grossesse

### **Déroulement**

Doit être effectué après substitution des autres déficits antéhypophysaires

Patient à jeun depuis 12 heures, allongé, sous scope pendant le test et les 2 heures après

T -60 : poser une voie veineuse

T -30 : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

Prise per os de propranolol (0,75 mg/kg de poids) sans dépasser 40 mg (Avlocardyl®)

T 0 : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

Injection en IM de 1 mg de glucagon (glucagen®)

T +30 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

T +60 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

T +90 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

T +120 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

T +150 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

T +180 min : prélèvement pour dosage de GH et glycémie

### **Effets indésirables**

Nausées, vomissements, asthénie, pâleur, poussée hypertensive

Diminution de la tension artérielle

Bradycardie

Bronchospasme

## Test à l'arginine-GHRH

### Contre-indications

Grossesse ; Insuffisance hépatique ou rénale sévère

### Déroulement

Doit être effectué après substitution des autres déficits antéhypophysaires

Patient à jeun depuis 12 heures, allongé

Poser une voie veineuse à chaque bras

T -15 :prélèvement pour dosage de GH

T 0 :

prélèvement pour dosage de GH

Injection en IV direct d'un bolus de GHRH (1 $\mu$ g/kg de poids). Puis perfusion en 30 minutes de 0,5 g/kg de chlorhydrate de L-arginine (sans dépasser 30 g)

T +15 min : prélèvement pour dosage de GH

T +30 min : prélèvement pour dosage de GH

T +45 min : prélèvement pour dosage de GH

T +60 min : prélèvement pour dosage de GH

T +90 min : prélèvement pour dosage de GH

T +120 min : prélèvement pour dosage de GH

### Effets indésirables

Nausées ; Flush ; Plus rarement, légers troubles du goût et de l'odorat

**Annexe 2 : score QOL-AGHDA**

# **QoL-AGHDA**

## ***Quality of Life***

### **Assessment of GH Deficiency in Adults**

Country: .....

Center: .....

Patient number: .....

Patient initial: .....

Visit date: .....

Vous trouverez, ci après, un ensemble de réflexions que chacun pourrait faire sur soi-même.

Lisez-les attentivement et mettez une croix dans la case OUI si la proposition s'applique à vous ; mettez une croix dans la case NON si la proposition ne s'applique pas à vous.

Répondez à chaque proposition.

Si vous hésitez, choisissez une réponse et une seule, celle qui s'applique, en général, le mieux à votre situation.

N'oubliez pas de répondre à chaque question.  
Si vous hésitez à répondre OUI ou NON, mettez quand même une croix dans une case et une seule en fonction de ce qui, en général, s'applique le mieux à votre situation.

	OUI	NON
Je dois me forcer pour terminer n'importe quel travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai une grande envie de dormir dans la journée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai l'impression d'être isolé(e) même lorsque je suis avec d'autres gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je dois relire les choses plusieurs fois avant de les comprendre et de les retenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
Je me fais difficilement des amis, des connaissances ou des copains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cela me demande beaucoup d'effort de faire des choses simples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai du mal à contrôler mes sentiments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lorsque je parle, je perds souvent le fil de mes idées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
Je manque de confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je dois me forcer pour commencer quelque chose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens souvent énervé(e) ou crispé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
J'ai l'impression de décevoir les gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai du mal à me mêler aux gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens épuisé(e) même en n'ayant rien fait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
Il y a des moments où j'ai le moral très bas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'évite des responsabilités quand je le peux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'évite d'être avec des gens que je ne connais pas bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
J'ai l'impression d'être un poids pour les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'oublie souvent ce qu'on m'a dit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai du mal à m'organiser à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis facilement énervé(e) par les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	OUI	NON
Je me sens souvent trop fatigué(e) pour faire ce que je devrais faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je dois me forcer pour faire tout ce qui est à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A tout moment de la journée, je dois me forcer pour rester éveillé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je perds la mémoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Maintenant retournez à la page 1 et vérifiez que vous avez bien répondu soit OUI soit NON à chaque question, tout au long du questionnaire.

Merci beaucoup pour votre participation

**AUTEUR : TRINEL Clémentine**

**Date de Soutenance : 8 octobre 2014**

**Titre de la Thèse : Prévalence à 12 mois, évolution et facteurs prédictifs des déficits hypophysaires après hémorragie méningée anévrysmale ou idiopathique**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Endocrinologie**

**DES : Endocrinologie, Diabétologie et maladies métaboliques**

**Mots-clés : Hypophyse, hypopituitarisme, hémorragies méningées, prévalence, facteurs prédictifs, cinétique**

**Titre de la thèse:** Prévalence à 12 mois, évolution et facteurs prédictifs des déficits hypophysaires après hémorragie méningée anévrysmale ou idiopathique

**Contexte:** Les hémorragies méningées constituent une pathologie grave, responsable d'un taux de mortalité à la phase aiguë proche de 40%, d'une altération de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire à long terme. Elles constituent une cause rare mais potentiellement sous-estimée d'insuffisance hypophysaire.

Les études menées au cours des dernières années sur les déficits hypophysaires post hémorragie méningée utilisent des critères diagnostiques divers et il en résulte des prévalences très variables (entre 0 et 50%). Cependant l'hypopituitarisme est responsable également d'une augmentation de la mortalité globale et cardio-vasculaire, et d'une altération de la qualité de vie. Il est donc important de diagnostiquer et de traiter ces déficits, chez ces patients déjà fragilisés.

**Méthode:** étude prospective, menée sur une cohorte de patients traités de 18 à 70 ans au CHRU de Lille pour hémorragie méningée anévrysmale ou idiopathique, entre 2009 et 2012.

Objectif principal : évaluation de la prévalence des déficits hypophysaires à 12 mois de l'hémorragie méningée.

Objectifs secondaires : évaluation de la prévalence des déficits axe par axe, de la cinétique des déficits à 3 et 12 mois de l'hémorragie et mise en évidence de facteurs prédictifs cliniques ou radiologiques de déficit.

**Résultats:** 110 patients ont bénéficié d'explorations dynamiques hypophysaires à 12 mois de l'hémorragie. La prévalence des déficits hypophysaires est de 36.4% (40 patients) dont 35.5% de déficits isolés. Par ordre de fréquence, les déficits somatotropes, thyrotropes, corticotropes, gonadotropes et lactotropes représentent respectivement 18.5%, 13.9%, 3.9%, 1.9% et 0.9% des sujets. Il existe entre 3 et 12 mois une tendance à la régression des déficits, et une diminution du nombre de déficits multiples. Nous mettons en évidence une association entre la présence de déficits et la localisation antérieure de l'anévrysme ( $p=0.04$ ), le caractère idiopathique de l'hémorragie ( $p=0.025$ ), et le sexe masculin (0.03), mais pas d'association avec la gravité ni les complications de l'hémorragie.

**Conclusion :** Les déficits hypophysaires post hémorragies méningées sont une réalité mais ils sont souvent partiels et leur recherche systématique est discutable, en particulier pour le déficit somatotrope, dont le diagnostic ne conduit que rarement à un traitement substitutif. Une prise en charge en consultation d'endocrinologie semble être à privilégier.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Jean-Louis Wémeau**

**Assesseurs : Professeur Jean-Paul Lejeune, Professeur Marie-Christine Vantghem, Docteur Gustavo Soto Ares, Docteur Christine Cortet-Rudelli,**