



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Étiologies rares de déficits hypophysaires : à propos d'une cohorte rétrospective de 56 patients

lillois

Présentée et soutenue publiquement le 13 Novembre 2020 à 18h

au Pôle Formation

par Lucie BRACONNIER

JURY

Président :

Madame le Professeur Mercedes JOURDAIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent TIFFREAU

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Christine CORTET-RUDELLI

ABREVIATIONS

ACTH : Adreno-Cortrico-Tropic-Hormone

ADH : Anti Diuretic Hormone

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

CRH : Corticotrophin Releasing Hormone

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

GHRH : Growth Hormon Releasing Hormone

GnRH : Gonadotrophie Releasing Hormone

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Luteinizing Hormone

POMC :ProOpioMélanoCortine

SBP : Sex Binding Protein

TRH : Thyrotrophin Releasing Hormone

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
GENERALITES.....	7
A. Le complexe hypothalamohypophysaire.....	7
1. Hypothalamus.....	7
2. Hypophyse.....	8
3. Vascularisation.....	9
B. Insuffisances hypophysaires.....	10
1. Tableau clinique.....	10
2. Complications de l'hypopituitarisme.....	11
a. Mortalité.....	11
b. Qualité de vie.....	11
c. Minéralisation osseuse.....	11
C. Arrête cardiaque.....	12
1. Épidémiologie et définition.....	12
2. Étiologies.....	12
3. Prise en charge thérapeutique.....	12
4. Complications.....	14
Hémodynamiques.....	14
Neurologiques.....	14
Psychiatriques.....	14
Endocriniennes.....	14
5. Pronostic.....	15
D. AVC.....	15
1. Épidémiologie et définition.....	15
2. Étiologies.....	16
a. AVCi.....	16
b. AVCh.....	16
3. Prise en charge thérapeutique.....	16
a. AVCi.....	16
b. AVCh.....	16
c. Mesures générales.....	17
4. Complications.....	17
a. Neurologiques.....	17
b. Fonctionnelles.....	17
d. Endocrinennes.....	17
5. Pronostic.....	18
OBJECTIFS.....	19

METHODE.....	20
A. Population.....	20
B. Évaluation.....	20
1. Recueil des données cliniques.....	20
2. Recueil des données biologiques.....	21
3. Critères d'évaluation.....	23
C. Analyses statistiques.....	24
RESULTATS.....	25
A. Population initiale.....	25
B. Groupe anoxie.....	27
1. Caractéristiques initiales.....	27
2. Prévalence des déficits	29
a. Prévalence globale.....	29
b. Déficits isolés / multiples	29
c. Déficits par axe.....	30
Axe corticotrope.....	30
Axe somatotrope.....	32
Axe thyroïdienne.....	34
Axe gonadotrope.....	34
Axe lactotrope.....	34
Post hypophyse.....	34
3. Déficits à substituer.....	35
4. Imagerie.....	35
5. Spécificités selon l'absence ou la présence de déficit.....	35
C. Groupe AVC.....	37
1. Caractéristiques initiales.....	37
2. Prévalence des déficits.....	41
a. Prévalence globale.....	41
b. Déficits isolés / multiples.....	41
c. Déficits par axe.....	41
Axe corticotrope.....	41
Axe somatotrope.....	45
Axe thyroïdienne.....	47
Axe gonadotrope.....	47
Axe lactotrope	48
Post hypophyse.....	48
3. Déficits à substituer.....	48
4. Imagerie.....	49
5. Spécificités selon l'absence ou la présence de déficit.....	50
DISCUSSION.....	52

A. Population.....	52
B. Inclusion.....	52
C. Données manquantes.....	52
D. Groupe anoxie.....	53
1. Caractéristiques.....	53
2. Prévalence des déficits par axe.....	53
a. Axe corticotrope.....	53
b. Axe somatotrope.....	54
c. Axe thyrotrope.....	54
d. Axe gonadotrope.....	54
e. Axe lactotrope.....	55
f. Posthypophyse.....	55
3. IRM.....	55
4. Facteurs prédictifs.....	55
E. Groupe AVC.....	55
1. Caractéristiques.....	55
2. Prévalence des déficits par axe.....	56
a. Axe corticotrope.....	56
b. Axe somatotrope.....	57
c. Axe thyrotrope.....	57
d. Axe gonadotrope.....	57
e. Axe lactotrope.....	58
f. Posthypophyse.....	58
3. IRM.....	58
4. Facteurs prédictifs.....	58
F. Délais.....	59
G. Physiopathologie.....	60
H. Implications futures.....	61
CONCLUSION.....	62
ANNEXES.....	63
BIBLIOGRAPHIE.....	66

INTRODUCTION

Les déficits hypophysaires sont des affections bien connues des endocrinologues. Les causes les plus fréquentes sont représentées par les tumeurs intra-sellaires, les séquelles radiques des hypophysites et les maladies infiltratives.

Cependant, depuis quelques années, ces déficits sont également décrits à la suite d'agressions cérébrales telles que le traumatisme crânien ou l'hémorragie méningée. Plus récemment, ils ont également été constatés dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ou d'anoxie cérébrale consécutive à un arrêt cardio-respiratoire.

Le but de notre étude est de décrire la fréquence de ces déficits dans une population lilloise adressée pour évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire après survenue d'un AVC ou d'un arrêt cardio-respiratoire et d'essayer de dégager d'éventuels facteurs prédictifs de leur survenue.

GENERALITES

A. Le complexe hypothalamo-hypophysaire

1. Hypothalamus

L'hypothalamus est une structure cérébrale limitée en avant par le chiasma optique, en arrière par le pédoncule cérébelleux et latéralement par la capsule interne. Il joue un rôle dans la régulation hypophysaire mais également dans la thermorégulation, le rythme circadien ou encore la satiété via une organisation en de nombreux noyaux.

Les neurones parvocellulaires sont responsables de la synthèse des peptides impliqués dans la régulation de l'hypophyse. Ces neurones sont situés dans les aires paraventriculaire et pré-optique pour TRH, CRH et dans les noyaux périmammillaire 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 (1,2).

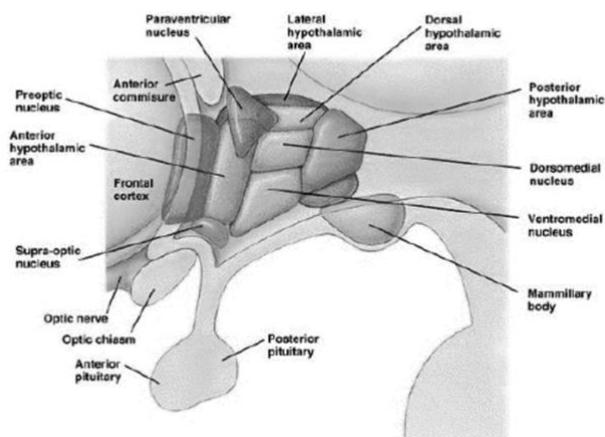


Figure 1 : Représentations schématique de l'hypothalamus

2. Hypophyse

Cette glande située dans la selle turcique comporte deux parties :

- l'antéhypophyse, glande endocrine, responsable de la sécrétion de 5 lignées hormonales sous contrôle de signaux hypothalamiques :
 - Lignée thyroïdienne, sécrétant de la TSH sous le contrôle de la TRH
 - Lignée gonadotrope, sécrétant FSH et LH, sous le contrôle de la GnRH
 - Lignée lactotrope, inhibée par la dopamine
 - Lignée somatotrope sous le contrôle de la GHRH et de la somatostatine
 - Lignée corticotrope, sécrétant de la POMC précurseur de l'ACTH, sous le contrôle du CRH.
- la post hypophyse, centre nerveux réservoir de neuropeptides produits dans l'hypothalamus et acheminés par voie axonale via la tige pituitaire : ADH et ocytocine.

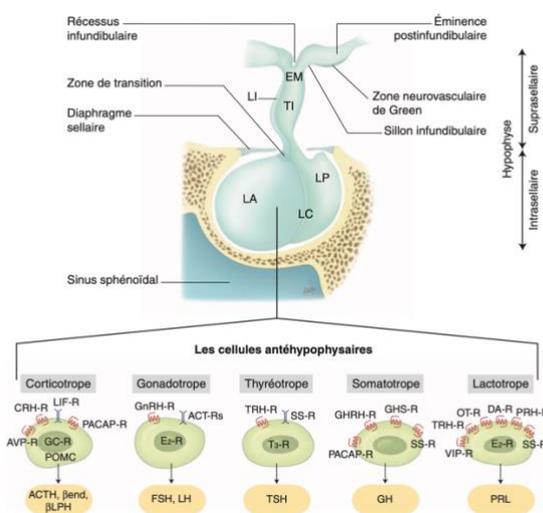


Figure 2 : représentation schématique de l'hypophyse

3. Vascularisation (1,2)

La vascularisation de l'antéhypophyse a la particularité d'être assurée par un système porte, comprenant :

- Les artères hypophysaires supérieures, branches de la carotide interne nées à la sortie du sinus caverneux, formant un premier réseau capillaire (plexus porte supérieur), au contact des neurones hypothalamiques
- Les deux artères hypophysaires inférieures, qui sont également des branches de la carotide interne et qui se rejoignent pour former l'arc hypophysaire inférieur d'où naissent de multiples collatérales
- Ces deux premiers réseaux forment entre eux des anastomoses
- Un système porte comprenant une partie située dans la tige infundibulaire nommé plexus porte primaire et une seconde partie située dans le lobe antérieur, reliées entre elles par des vaisseaux portes.

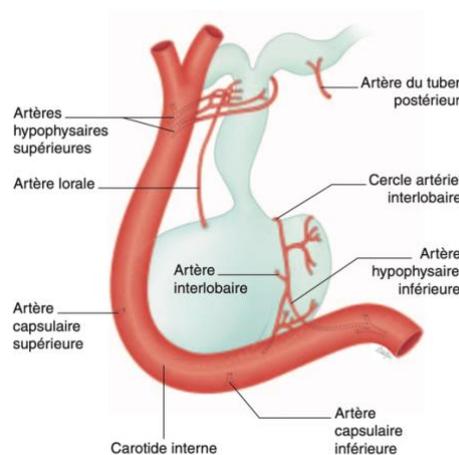


Figure 3 vascularisation artérielle

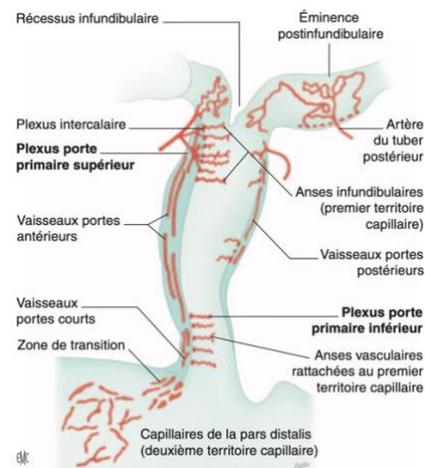


Figure 4 réseaux capillaires

La vascularisation de la post-hypophyse est quant à elle assurée 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

B. Insuffisances 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. Il n'y avait pas de différence entre les 2 sexes. L'étiologie la plus fréquente est représentée par les tumeurs et leurs traitements, les autres étiologies comprennent les maladies infiltratives, les hypophysites auto-immunes et enfin les origines idiopathiques (3).

1. Tableau clinique (4,5)

La présentation clinique est extrêmement variable selon la rapidité d'installation et le nombre d'axes atteints. De plus, les signes cliniques du pan-hypopituitarisme sont peu spécifiques (pâleur, asthénie ..) et peuvent être occultés par les signes spécifiques de l'étiologie comme par exemple le syndrome tumoral en cas d'adénome.

Concernant les atteintes isolées d'axe, voici la symptomatologie propre :

- Insuffisance thyroïdienne : prise de poids, asthénie, bradycardie, frilosité, dépilation, troubles des phanères, ralentissement psychomoteur, constipation
- Insuffisance gonadotrope : trouble de la libido et de l'érection, aménorrhée, infertilité
- Insuffisance lactotrope : absence de montée de lait en post-partum, asymptomatique sinon

- Insuffisance somatotrope : asthénie, troubles de la concentration et de la mémoire, troubles de l'humeur, modification de la répartition des graisses (augmentation du tissu adipeux abdominal, diminution de la masse maigre)
- Insuffisance corticotrope : pâleur, asthénie, amaigrissement, troubles digestifs

2. Complications de l'hypopituitarisme.

a. Mortalité

Certaines études et méta-analyses ont fait état d'une surmortalité chez les patients présentant un ou plusieurs déficits anté-hypophysaires, à plus forte raison s'ils ne bénéficiaient pas de substitution. Les causes de cet excès de mortalité sont principalement cardiovasculaires et respiratoires. L'insuffisance somatotrope aurait un rôle dans la survenue des événements cardiovasculaires de par ses effets délétères tels que l'insulinorésistance, la dyslipidémie ou encore l'obésité viscérale (6).

b. Qualité de vie

Il existe une altération de la qualité de vie non négligeable chez les patients présentant un ou plusieurs déficits anté-hypophysaires. Celle-ci s'améliore après introduction d'un traitement substitutif (7).

c. Minéralisation osseuse

L'hypopituitarisme, notamment l'insuffisance gonadotrope mais également somatotrope, est également responsable d'une diminution de la minéralisation osseuse qui s'améliore, sous traitement hormonal substitutif (8).

A. Arrêt cardiaque (9 - 11)

1. Épidémiologie et définition

Il s'agit d'une pathologie fréquente concernant environ 40.000 français par an et responsable d'une mortalité élevée, proche de 90%. L'arrêt cardiaque se définit comme l'absence d'activité mécanique myocardique efficace. Cela peut se traduire électriquement par deux situations différentes : le rythme choquable (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, torsade de pointe) dans 25 à 30% des cas et le rythme non choquable (asystolie, dissociation électro-mécanique) dans 70 à 75% des cas. La reconnaissance de l'arrêt cardiaque par le grand public est basée sur les trois critères suivants :

- La personne est inconsciente
- Elle ne répond pas à l'appel
- Elle ne respire pas ou présente une respiration agonique

Cela doit donner lieu au déclenchement de la chaîne de survie pré-hospitalière : alerte des secours, massage cardiaque externe, utilisation d'un défibrillateur automatique

2. Etiologies

Elles sont diverses mais citons parmi les plus fréquentes le syndrome coronarien aigu, les troubles du rythme ou de la conduction, l'embolie pulmonaire, les dyskaliémies, l'hypoxie, les causes toxiques, l'hypovolémie et l'hypothermie.

3. Prise en charge thérapeutique

Les manœuvres de réanimation cardiopulmonaires (massage cardiaque externe, libération des voies aériennes..) doivent être entreprises dès l'identification de l'arrêt cardiaque. L'algorithme de prise en charge médicalisée dépend également du rythme retrouvé, selon s'il est choquable ou non. Il conviendra également de mettre en œuvre des mesures de réanimation générales (accès veineux central, monitoring invasif de la pression artérielle ...) ainsi, bien sûr, que le traitement de la cause

(revascularisation en cas d'infarctus du myocarde, thrombolyse en cas d'embolie pulmonaire ...) et l'hypothermie thérapeutique.

Réanimation Cardio-Pulmonaire (RCP) Médicalisée

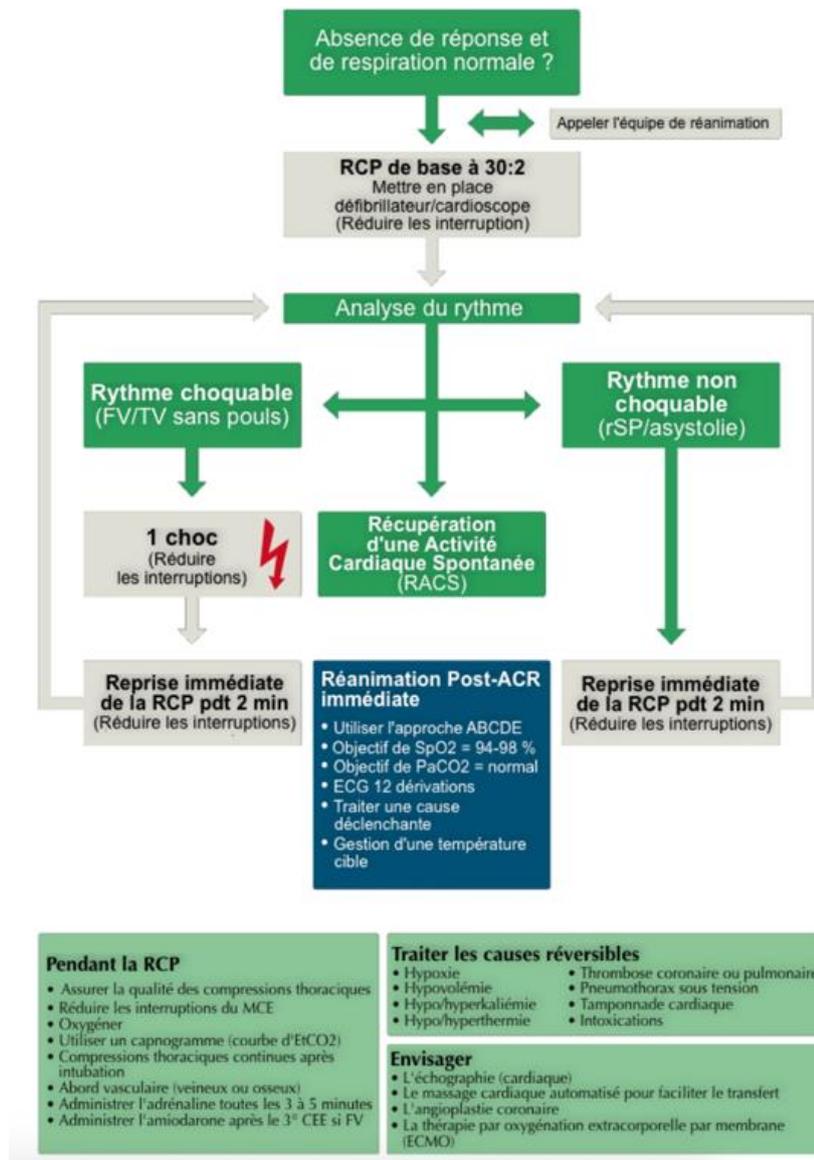


Figure 5 : Algorithme de prise en charge médicalisée de l'ACR

30 : 2 → 30 compressions thoraciques pour 2 insufflations,

ABCDE : Airway (libération des voies aériennes), Breathing (évaluation de la fonction respiratoire), Circulation (abord vasculaire), Disability (évaluation neurologique), Exposure (dévêtir pour examiner)

4. Complications

a. Hémodynamiques (12)

Elles comprennent la diminution de l'index cardiaque, la dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche ou droit pouvant aller jusqu'à la sidération myocardique ou encore le syndrome d'ischémie reperfusion lié au relargage massif de médiateurs de l'inflammation tissulaire.

b. Neurologiques (13, 14)

Sur le plan neurologique, la survenue de complications est intimement liée à la durée d'anoxie cérébrale. Ainsi, les séquelles irréversibles apparaissent après 5 à 10 minutes d'arrêt circulatoire complet. Les zones les plus sensibles à cette interruption du débit sanguin cérébral sont le cortex cérébral, les cellules de Purkinje cérébelleuses et l'hippocampe. Certaines séries rapportent que seulement 3 à 7% des victimes d'ACR sont capables de retourner à leur vie antérieure.

Les complications neurologiques sont nombreuses et variées : état de mort encéphalique, absence de réveil, état neurovégétatif ou pauci-relationnel, crises convulsives, myoclonies, troubles cognitifs ...

c. Psychiatriques (15, 16)

Certaines études rapportent une prévalence importante de troubles psychiatriques parmi les survivants d'arrêt cardiaque, les plus fréquents étant le syndrome dépressif, le syndrome anxieux et le syndrome de stress post-traumatique.

d. Endocriniennes (17)

Très peu de données sont à ce jour disponibles dans la littérature concernant la survenue de déficit antéhypophysaire après arrêt cardiorespiratoire. Une série de onze cas dont 9 ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire met en évidence des profils d'insuffisance corticotrope (36,3%) et / ou thyroïdienne (90%) dans les suites d'une encéphalopathie post-anoxique. Malheureusement, les autres axes hypophysaires n'ont pas été évalués.

5. Pronostic

Il reste sombre malgré les campagnes de formation aux gestes de premier secours. En effet, la réanimation cardio-respiratoire lorsqu'elle est débutée en extra-hospitalier permet la survie d'un patient sur cinq. Après admission dans un service de réanimation, la survie de ces patients est inférieure à 10%. Les facteurs de bon pronostic sont les suivants :

- La survenue dans un lieu public ou devant témoin
- Le rythme initial choquable
- Un massage cardiaque externe débuté par les témoins
- Un délai de No Flow bref (durée séparant la survenue de l'arrêt cardiaque et le début du massage cardiaque externe)
- Un délai de Low Flow bref (durée séparant le début du massage cardiaque externe et la reprise d'une activité cardiaque spontanée), inférieur à 10 minutes

Concernant l'arrêt cardiaque intra-hospitalier, la survie apparaît un peu meilleure, aux alentours de 15%

D. Les accidents vasculaires cérébraux (18)

1. Épidémiologie et définition

Les AVC affectent environ 150.000 personnes par an en France. Ils correspondent soit à l'obstruction d'un vaisseau cérébral (étiologie ischémique représentant 80% des cas) soit à la rupture d'un vaisseau cérébral (étiologie hémorragique représentant 20% des cas) et sont caractérisés par la survenue brutale d'un déficit focal qui sera confirmé par une imagerie dédiée.

2. Etiologies

a. AVC ischémiques

Les causes les plus fréquentes comprennent les atteintes micro ou macro-angiopathiques (athérome, dissection des gros vaisseaux), les cardiopathies emboligènes, les états pré-thrombotiques et plus rarement les causes métaboliques.

b. AVC hémorragiques

Les causes les plus fréquentes comprennent les atteintes micro-angiopathiques liées à l'HTA, les ruptures de malformations vasculaires (malformation artério-veineuse, cavernome, anévrisme), les troubles de l'hémostase et les tumeurs intra-cérébrales.

3. Prise en charge thérapeutique

a. AVC ischémiques

Lorsque le diagnostic d'AVC ischémique, il est possible de réaliser une thrombolyse par voie intraveineuse dans les 4h30 suivant le début des signes. Lors des occlusions proximales, on peut proposer la réalisation d'une thrombectomie endovasculaire seule ou en complément à la thrombolyse. Ces traitements de la phase aiguë seront complétés par des traitements anti-thrombotiques ou anticoagulants dont les modalités dépendront de la réalisation d'une thrombolyse, l'étiologie identifiée ainsi que la présence de transformations hémorragiques.

b. AVC hémorragiques

Ils comportent l'antagonisation d'un éventuel traitement anticoagulant ainsi que l'évacuation chirurgicale de l'hématome en cas de risque d'engagement.

c. Mesures générales

En font partie la prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique, la craniectomie décompressive en cas d'AVC malin.

4. Complications

a. Neurologiques

Elles comprennent la récurrence d'un AVC, la persistance d'un déficit neurologique (hémiparésie...), la survenue d'une comitialité, les troubles cognitifs ou de l'humeur.

b. Fonctionnelles

Les AVC représentent ainsi la première cause de handicap moteur chez l'adulte et la deuxième cause de troubles cognitifs majeurs après la maladie d'Alzheimer.

c. Endocriniennes

Des complications endocriniennes sont décrites depuis quelques années. Ainsi, une étude s'intéressant à la fonction hypothalamo-hypophysaire de 42 patients en rééducation en moyenne 60 jours après un AVC ischémique montre que 19% des patients présentent des anomalies hypophysaires, concernant principalement l'axe somatotrope exploré par test à l'arginine GHRH et gonadotrope (19). Une autre étude retrouve une prévalence d'environ 40% d'anomalies hypophysaires chez 56 patients ayant bénéficié d'une évaluation de la fonction hypothalamo-hypophysaire dans les trois mois suivant un AVC ischémique. Les déficits les plus fréquents étaient somatotrope puis gonadotrope. Les facteurs prédictifs d'apparition d'un déficit antéhypophysaires proposés sont les suivants : un score ASPECTS inférieur ou égal à 7 (score radiologique d'évaluation du pronostic fonctionnel et du risque hémorragique), la survenue de l'ischémie dans un territoire impliquant les structures corticales, la survenue de complications médicales au cours de l'hospitalisation, les antécédents de diabète (20).

5. Pronostic

Il est sombre puisque la mortalité est de 20% à un mois et de 40% à un an. Parmi les survivants, un tiers est dépendant, un tiers garde des séquelles ne compromettant pas l'indépendance et un tiers revient à son état antérieur.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la fréquence des déficits hypophysaires parmi deux cohortes de patients adressés dans le service de diabétologie, endocrinologie et métabolisme du CHRU de Lille pour évaluation de la fonction hypothalamo-hypophysaire à distance soit d'un arrêt cardiorespiratoire soit d'un AVC. En effet, nous constatons depuis quelques années l'émergence de ces deux affections parmi les patients adressés en consultation ou en hôpital de jour pour cette évaluation.

Comme décrits précédemment, il existe quelques études dans la littérature rapportant la survenue de déficits antéhypophysaires après AVC. En revanche, il n'existe à ce jour qu'une seule série décrivant l'association entre déficits thyroïdienne et corticotrope et arrêt cardiorespiratoire.

Les objectifs secondaires sont :

- Définir la fréquence propre de chaque déficit
- Définir quelle proportion de déficits a été supplémentée
- Identifier d'éventuelles associations entre les caractéristiques propres de l'affection causale et la survenue des déficits antéhypophysaires

Les problématiques sous tendues par les questions précédentes sont de déterminer si l'exploration hormonale doit être élargie dans les suites d'une anoxie cérébrale ou d'un AVC, dans quel délai et selon quelles modalités afin de supplémenter un éventuel déficit sans répéter inutilement les explorations.

METHODES

A. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients reçus en hôpital de jour pour évaluation de la fonction antéhypophysaire après survenue d'un arrêt cardiorespiratoire
- Patients reçus en hôpital de jour pour bilan hypophysaire après survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Autres causes connues d'insuffisance antéhypophysaire (présence d'une hémorragie méningée associée à l'AVC)
- Absence d'explorations dynamiques

B. Évaluation

1. Recueil des données cliniques

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés grâce aux registres d'hospitalisation de jour.

Les données cliniques suivantes ont été collectées à partir des dossiers informatiques via le logiciel

Sillage :

- Âge lors de la première évaluation en hôpital de jour
- Antécédents médicaux, chirurgicaux, psychiatriques et gynéco-obstétricaux
- Traitements potentiellement interférents avec les dosages hormonaux ou l'interprétation des tests
- Indice de masse corporelle
- Le délai entre l'ACR ou l'AVC et le premier bilan hormonal

- Les signes cliniques ayant conduit à adresser le patient en endocrinologie
- Les signes cliniques évocateurs de déficit antéhypophysaires
- La présence d'un déficit corticotrope, somatotrope, gonadotrope, lactotrope ou thyrotrope
- La supplémentation hormonale le cas échéant et sa dose
- La réalisation d'une IRM hypophysaire et la normalité de celle-ci le cas échéant

- Pour le groupe anoxie :
 - o L'étiologie de l'ACR
 - o La présence d'un rythme choquable ou non
 - o Les durées de No Flow et de Low Flow en minutes
 - o L'injection ou non d'arénaline et la quantité injectée
 - o L'injection ou non de cordarone et la quantité injectée
 - o Le nombre de choc électrique externe reçu

- Pour le groupe AVC :
 - o Le type d'AVC : ischémique ou hémorragique
 - o L'étiologie de l'AVC
 - o La localisation de l'AVC
 - o La réalisation d'une thrombolyse
 - o La réalisation d'une thrombectomie
 - o La réalisation d'une hémicraniectomie
 - o La présence d'une hémorragie méningée associée

2. Recueil des données biologiques

Les données biologiques suivantes ont quant à elles été collectées à partir des dossiers informatiques via le logiciel Sillage et / ou Cirus

- Pour l'axe corticotrope
 - Cortisol plasmatique à 8h en $\mu\text{g} / 100\text{ml}$
 - ACTH plasmatique à 8h en pg/ml
 - Le test de stimulation réalisée : hypoglycémie insulinique ou test au Synacthène Low Dose
 - La valeur du pic de cortisol plasmatique en $\mu\text{g} / 100\text{ml}$ en après test de stimulation

- Pour l'axe somatotrope
 - Le test de stimulation réalisé : hypoglycémie insulinique ou test à l'arginine-GHRH
 - La valeur de GH en base en ng / ml
 - La valeur du pic de GH en ng / ml après test de stimulation

- Pour l'axe thyroïdienne
 - La valeur de la TSH en $\mu\text{UI} / \text{ml}$
 - La valeur de la T4 libre en pmol / L

- Pour l'axe gonadotrope
 - La valeur de LH en UI / L
 - La valeur de FSH en UI / L
 - Chez l'homme
 - La valeur de testostérone en ng / ml
 - La valeur de SBP en mol / L
 - Le rapport testostérone / SBP
 - Chez la femme
 - La valeur d'estradiol en pg / ml

- Pour l'axe lactotrope
 - o La valeur de la prolactine en ng / ml

3. Critères d'évaluation

Pour l'axe corticotrope, on considérait qu'il existait un déficit corticotrope si le cortisol plasmatique à 8h avant test était inférieur à 3µg/100ml ou si la valeur du pic de cortisol était inférieure à 20µg / 100ml après obtention d'une glycémie inférieure à 0,40g/L lors de l'hypoglycémie insulinique ou après injection intraveineuse d'1 µg de synacthène lors du test au Synacthène Low Dose.

Du fait de la période étudiée débutant en 2010, le diagnostic d'insuffisance corticotrope est retenu pour un pic de cortisol inférieur à 20µg / 100ml après test de stimulation alors que le seuil actuellement utilisé après conférence de consensus est fixé à 18µg / 100ml.

Pour l'axe somatotrope :

Lors de l'hypoglycémie insulinique, on définit le déficit somatotrope sévère par un pic de GH inférieur à 3ng/ml (9UI/L) après obtention d'une glycémie inférieure à 0.40 g/l

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

- o Pour un IMC <25kg/m², par un pic de GH inférieur à 11.5ng/ml
- o Pour un IMC compris entre 25 et 30 kg/m², par un pic de GH inférieur à 8ng/ml
- o Pour un IMC >30/m², par un pic de GH inférieur à 4.2ng/ml

Pour l'axe thyroïdienne, le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire est posé lorsque la T4 libre est inférieure à la norme du laboratoire en regard d'une TSH inappropriée.

Pour 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

Pour l'axe lactotrope, aucun test dynamique n'a été réalisé.

Pour la post-hypophyse, la recherche de syndrome polyuro-polydispique était clinique.

C. Analyses statistiques

Les paramètres quantitatifs ont été exprimés par la médiane et les intervalles interquartiles ou par la moyenne et les déviations standards. Les paramètres qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage.

Les comparaisons entre deux ou plusieurs variables qualitatives ont été réalisées grâce à un test du Chi-2 ou de Fisher exact. Les comparaisons entre variable qualitative et quantitative ont été réalisées grâce au test de Wilcoxon.

Le niveau de significativité a été fixée à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R version 3.6.3.

RESULTATS

A. Population initiale

438 patients reçus en hôpital de jour entre le 4 janvier 2010 et le 26 juin 2020 pour bilan anté-hypophysaire ont été screenés grâce aux registres d'hôpital de jour. Les 56 patients inclus se divisent en 19 patients post-anoxiques et 37 patients post-AVC.

438 patients screenés

372 patients exclus :

126 adénomes

30 masses intra-sellaires

32 post-radiothérapie

26 idiopathiques

21 hypophysites

20 traumatismes crâniens

20 causes pédiatriques

20 hémorragies méningées

14 craniopharyngiomes

12 arachnoïdocèles

8 post chirurgie

8 Sheehan

8 hyperplasies hypophysaires

7 maladies infiltratives

4 post-corticothérapie

3 encéphalites

3 tumeurs germinales

3 méningiomes

2 hypophyses bombantes

2 abcès

2 sections de tige pituitaire

19 patients post
anoxiques

37 patients post AVC

B. Groupe anoxie

1. Caractéristiques initiales

Parmi les 19 patients de ce groupe, 10 étaient des femmes soit 52,6% et 9 étaient des hommes soit 47,4%. L'âge moyen était de 45,3 ans (+ /- 13ans). L'IMC moyen était de 25.9kg/m² (+/- 5.6).

7 patients soit 36,9% présentaient un traitement risquant d'interférer avec les dosages hormonaux ou l'interprétation des tests :

- Une patiente sous SOMATULINE pour une tumeur neuroendocrine
- Quatre patients sous neuroleptique (deux sous RISPERIDONE, un sous TIAPRIDAL, une sous TERCIAN)
- Une patiente sous PROPYLEX pour une maladie de Basedow
- Une patiente porteuse d'un dispositif intra-utérin hormonal

Le délai moyen entre la survenue de l'arrêt cardiorespiratoire et du premier bilan antéhypophysaire était de 1118 jours (+ /- 1460) soit 3ans.

	Population totale (n = 19)
Âge en années (extrêmes)	45,3 (28 – 72)
Sexe ratio (F/H)	1,1/1
IMC en kg/m ²	25,9
Délais moyen ACR / Premier bilan antéhypophysaire en jours (extrêmes)	1118 (+ /- 1460) (14 – 5026)

13 patients soit 69% étaient adressés devant des signes cliniques évocateurs d'atteinte hypophysaire (hypoglycémie, hyponatrémie, aménorrhée ...), 4 soit 21% étaient adressés de façon systématique ou non déterminée et 2 patients soit 10% devant une asthénie isolée persistante. 6 patients soit 32% étaient asymptomatiques. Parmi les patients symptomatiques, les plaintes principales étaient

l'asthénie (8 patients soit 42%), les troubles cognitifs (8 patients soit 42%) et la fatigabilité (4 patients soit 22%).

Motif de consultation	
- Signes évocateurs d'atteinte hypophysaire	69%
- Systématique ou non déterminé	21%
- Asthénie isolée	10%
Symptômes les plus fréquents	
- Asthénie	42%
- Troubles cognitifs	42%
- Fatigabilité	22%

Les étiologies de l'ACR étaient majoritairement hypoxiques (7 patients soit 37% : 5 pendants, deux hypoxémies profondes sur pneumopathie) puis liées à un infarctus du myocarde (4 patients soit 22%) ou à un trouble du rythme cardiaque (4 patients soit 22%). Les étiologies plus rares comprenaient le pneumothorax compressif (1 patient soit 5,3%), les troubles de la conduction cardiaque de haut degré (1 patient soit 5,3%) et un syndrome du QT long congénital (1 patient soit 5,3%). L'étiologie n'était pas connue pour un patient.

Étiologies des ACR	
- Hypoxique	37%
- Infarctus du myocarde	22%
- Troubles du rythme cardiaque	22%
- Pneumothorax compressif	5,3%
- Troubles de la conduction cardiaque	5,3%
- Syndrome du QT long congénital	5,3%
- Indéterminée	5,3%

9 patients soit 47% présentaient un rythme choquable, 9 patients soit 47% présentaient un rythme non choquable, le rythme n'était pas connu pour un patient.

La durée moyenne de No Flow était de 2 minutes, et la durée moyenne de Low Flow de 17minutes.

Rythme	
- Choquable	47%
- Non choquable	47%
- Indéterminé	6%

9 patients soit 47% avaient reçu de l'adrénaline avec une dose moyenne de 3.6 mg. 9 patients soit 47% avaient reçu un ou plusieurs chocs électriques externes. 2 patients soit 10,6% avaient reçu de la cordarone.

Prise en charge	
- Adrénaline	47%
- Choc électrique externe	47%
- Cordarone	10,6%

2. Prévalence des déficits

a. Prévalence globale

La prévalence des déficits antéhypophysaires dans le groupe anoxie était de 52,6%. Le déficit le plus fréquent était le déficit corticotrope (36,8%), puis somatotrope (15,8%) puis thyrotrope (10,5%) puis gonadotrope (5,25%).

b. Déficits isolés / multiples

7 patients soit 36,8% présentaient un déficit isolé et 3 soit 15,8% présentaient un déficit multiple.

c. Déficit par axe

Axe corticotrope

L'axe corticotrope était exploré par le test d'hypoglycémie insulinique chez 3 patients soit 15,8% et par le test au Synacthène Low Dose chez 10 patients soit 52,6%. 6 patients soit 31,6% ne bénéficiaient d'aucun test dynamique. 7 patients soit 36,8% présentaient une insuffisance corticotrope dont 4 partielles même si toutes ont été substituées.

Patient	Cortisol 8h (μg / 100ml)	ACTH 8h (pg/ml)	Test	Pic de cortisol (μg / 100ml)	Supplémentation	Suivi
1	0,7	9	NR	NR	Oui	Non revu
2	12	<8	Low dose	13,9	Oui	Pas de récupération à 9 mois de l'ACR
3	12	44	Low dose	17,5	Oui	Pas de récupération à 5 ans de l'ACR
4	13,4	14	Low dose	18,1	Oui	Pas de récupération à 4 ans de l'ACR
5	16,5	49	Hypoglycémie insulinique	18,2	Oui	Récupération à 7 ans de l'ACR
6	6,7	16	Hypoglycémie insulinique	19,5	Oui	Pas de récupération à 18 ans de l'ACR
7	9,5	10	Low dose	18,2	Oui	Pas de récupération à 2 ans de l'ACR

Une patiente n'a pas bénéficié de test dynamique et a été supplémentée d'emblée devant la profondeur du déficit.

Axe somatotrope

L'axe somatotrope était exploré par une hypoglycémie insulinique chez 3 patients soit 15,8% et par un test arginine-GHRH chez 11 patients soit 57,8%. 5 patients soit 26,3% ne bénéficiaient pas d'exploration dynamique de l'axe somatotrope.

Parmi les 3 patients dont l'axe somatotrope était exploré par hypoglycémie insulinique, aucun n'avait d'insuffisance somatotrope sévère .

Parmi les 11 patients dont l'axe somatotrope était exploré par test à l'arginine-GHRH, 3 avaient une insuffisance somatotrope sévère.

La prévalence de l'insuffisance somatotrope était donc de 15,8% . Deux patients relevaient d'une supplémentation selon les critères de remboursement actuels (déficit somatotrope sévère associé à au moins un autre déficit autre que lactotrope correctement substitué) mais un seul a été substitué. Nous ne connaissons pas la cause de l'absence substitution pour la deuxième patiente.

Patient	IMC (kg/m2)	Test	Pic GH (ng/ml)	Supplémentation
1	24,9	Arginine GHRH	9,28	Non
2	24,7	Arginine GHRH	3,57	Oui
3	38,5	Arginine GHRH	2,53	Non

Axe thyroïdote

Le bilan thyroïdien était disponible chez l'ensemble des patients. 2 soit 10,5% présentaient une insuffisance thyroïdote supplémentée à l'issue du bilan. Aucun ne prenait de traitement interférant avec le dosage des hormones thyroïdiennes (biotine, anti-thyroïdien de synthèse ...).

Patient	TSH (μ UI/ml)	T4 libre (pmol/L)	Dose L-Thyroxine (μ g/j)
1	1,18	7,7	100
2	4,1	7,8	75

Axe gonadotrope

Le bilan gonadotrope était disponible chez l'ensemble des patients. Une patiente bénéficiait d'une contraception par dispositif intra-utérin aux progestatifs. Une patiente soit 5,25% présentait une insuffisance gonadotrope avec aménorrhée.

Patiente	Âge (ans)	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	Estradiol (pg/ml)
1	28	3,6	6	24

Axe lactotrope

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

Le dosage de prolactine était disponible chez 18 patients. Aucun ne présentait de prolactine basse. En revanche, 4 patients sous neuroleptiques présentaient une hyperprolactinémie iatrogène. Un patient présentait une hyperprolactinémie en l'absence de traitement interférant, pouvant faire évoquer une hyperprolactinémie de déconnexion ou une macroprolactinémie, la chromatographie de la prolactine n'ayant pas été réalisée.

Post hypophyse

Aucun patient ne présentait de syndrome polyuro-polydipsique évocateur de diabète insipide.

3. Déficits à substituer

Après mise en évidence de ces différents déficits, la question sous-jacente est celle de la substitution.

En effet, le traitement des déficits thyroïdienne et corticotrope est systématique alors que le traitement des déficits somatotrope est indiqué seulement s'il s'agit d'un déficit sévère associé à au moins un autre déficit substitué autre que lactotrope.

Ainsi, parmi les 11 patients présentant un déficit anté-hypophysaire, tous étaient substitués.

Ils se répartissaient de la façon suivante :

- 7 déficits corticotropes
- 2 déficits thyroïdienne
- 1 déficits somatotropes
- 1 déficit gonadotrope

3 patients présentaient 2 déficits répondant à l'indication d'une substitution. La patiente 3 n'a été substituée que pour son insuffisance thyroïdienne sans que nous ne connaissions l'explication à l'absence de substitution de l'insuffisance somatotrope sévère.

Patient	Déficits à traiter
1	Corticotrope Somatotrope
2	Corticotrope Thyroïdienne
3	Somatotrope Thyroïdienne

4. Imagerie

Parmi les 11 patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire, 7 soit 63,6% ont bénéficié d'une IRM hypophysaire. Cette IRM était normale chez 4 patients, un présentait une hypophyse de

petite taille, un patient un kyste de la pars intermedia et un une post-hypophyse non visible sans diabète insipide associé.

5. Spécificités selon l'absence ou la présence de déficit

	Patients sans déficit (8)	Patients présentant au moins un déficit (11)
Âge moyen (ans)	48	43
Sexe ratio	1,6H/1F	1,75F/1H
IMC moyen (kg/m ²)	25,8	27,4
Etiologie	3 pendaions 3 STEMI 1 TDR 1 TDC	2 pneumopathies hypoxémiantes 3 TDR 1 QT long congénital 1 BAV 1 STEMI 1 pneumothorax 1 pendaison 1 NR
Rythme choquable	5	6
Rythme non choquable	3	5
No flow moyen (mn)	3mn20	1mn7
Low flow moyen (mn)	16mn15	18mn20
Nombre de patient ayant reçu un ou plusieurs CEE	5	5
Nombre de patients ayant reçu de la cordarone	2	0
Type de déficit	-	4 insuffisances corticotropes 2 insuffisances somatotropes 2 corticotrope + somatotrope 1 corticotrope + somatotrope + thyrotrope 1 thyrotrope et somatotrope 1 insuffisance gonadotrope

Concernant l'âge, les patients présentant au moins un déficit unique étaient plus jeunes que ceux n'en présentant pas. Il existait une prédominance féminine dans le groupe présentant au moins un déficit par rapport à ceux n'en présentant pas. L'IMC était comparable entre les deux groupes.

La répartition entre rythme choquable et non choquable était globalement homogène entre les deux groupes.

Le No Flow moyen était plus élevé dans le groupe ne présentant pas de déficit par rapport au groupe en présentant au moins un. Le Low Flow moyen était plus long dans le groupe présentant un déficit par rapport au groupe n'en présentant pas.

5 patients de chaque groupe avaient reçu au moins un choc électrique externe. Seuls les patients ne présentant pas de déficit avaient reçu de la cordarone. Aucune de ces différences n'était significative.

C. Groupe AVC

1. Caractéristiques initiales

Parmi les 37 patients de ce groupe, 20 soit 54% étaient des hommes, 17 soit 46% étaient des femmes.

L'âge moyen était de 49,7 années (+ /- 10.7). L'IMC moyen était de 25,7kg/m²

9 patients soit 24,3% présentaient un traitement risquant d'interférer avec les dosages hormonaux ou

l'interprétation des tests :

- 5 patients sous corticoïdes inhalés
- 4 patients sous LEVOTHYROX
- Un patient sous CORDARONE

Le délai moyen entre la survenue de l'AVC et le premier bilan antéhypophysaire était de 1219 jours soit 3,1 années (+/- 2249.02).

	Population totale (n = 37)
Âge en années	49,7
(extrêmes)	(29 – 70)
Sexe ratio (H/F)	1,1/1

IMC en kg/m ²	25,7
Délais moyen AVC / Premier bilan antéhypophysaire en jours (extrêmes)	1219 (+/- 2249.02). (49 – 15131)

14 patients soit 37% étaient adressés de façon systématique, 10 soit 27% étaient adressés dans un contexte d'asthénie persistante 8 soit 21% étaient adressés devant des troubles cognitifs, pour 5 patients soit 15% le motif de consultation n'était pas renseigné. 3 patients soit 8,1% étaient asymptomatiques. Parmi les patients symptomatiques, les plaintes principales étaient les troubles cognitifs (24 patients soit 64%), l'asthénie (23 patients soit 62%), la fatigabilité (9 patients soit 25%) et les troubles de l'humeur (7 patients soit 19%).

Motif de consultation	
- Systématique	37%
- Asthénie	27%
- Troubles cognitifs	21%
- Non connu	15%
Symptômes les plus fréquents	
- Troubles cognitifs	62%
- Asthénie	62%
- Fatigabilité	25%
- Troubles de l'humeur	19%

13 AVC soit 35% étaient d'origine hémorragique et 22 AVC soit 59% étaient d'origine ischémique. Le type d'AVC n'était pas connu pour 2 patients.

L'étiologie la plus fréquente était l'hypertension artérielle (4 patients soit 11%), la rupture de malformation artérioveineuse (3 patients soit 9%) ou de cavernome (3 patients soit 9%), l'athérome

(3 patients soit 9%), puis la sténose carotidienne (2 patients soit 5,4%), la dissection carotidienne (2 patients soit 5,4%), l'occlusion d'un gros vaisseau (2 patients soit 5,4%), la présence d'un foramen oval perméable (2 patients soit 5,4%), cardioembolique (1 patient soit 2,7%) et lié à l'effet de masse d'un méningiome (1 patient soit 2,7%). L'étiologie de l'AVC n'était pas renseignée pour 7 patients sur 37 soit 19% et elle demeurait indéterminée à l'issue d'un bilan étiologique exhaustif pour 6 patients sur 47 soit 16,2%.

La localisation la plus fréquente était sylvienne chez 8 patients soit 21,6%, multiple chez 7 patients soit 18,9%, en fosse postérieure pour 6 patients soit 16,2%, puis thalamique chez 3 patients soit 8,1%, frontale et cérébrale postérieure chez respectivement 2 patients soit 5,4% chacun. Les autres localisations étaient intraventriculaire, insulaire, hémisphérique, cérébrale antérieure pour un patient soit 2,7% chacune. La localisation de l'AVC n'était pas précisée pour 5 patients soit 10,6%.

Type d'AVC	
- Ischémique	59%
- Hémorragique	33%
- Indéterminée	5%
Etiologies des AVC	
- Non renseignée	19%
- Indéterminée	16,2%
- HTA	11%
- Rupture de MAV	9%
- Athérome	9%
- Rupture de cavernome	9%
- Sténose carotidienne	5,4%
- Dissection carotidienne	5,4%
- Occlusion d'un gros vaisseau	5,4%
- FOP	5,4%
- Cardioembolique	2,7%
- Effet de masse	2,7%
Localisation des AVC	
- Sylvienne	21,6%
- Multiples	18,9%
- Fosse postérieure	16,2%
- Non renseignée	10.6%
- Thalamique	8,1%
- Frontale	5,4%
- Cérébrale postérieure	5,4%

- Autres	
Insulaire	2,7%
Intraventriculaire	2,7%
Hémisphérique	2,7%
Cérébrale antérieure	2,7%

Parmi les 20 patients victimes d'un AVC ischémique, 4 soit 20% ont bénéficié d'une thrombolyse et 1 soit 5% d'une thrombectomie. 3 patients ont bénéficié d'une hémicraniectomie décompressive (2 dans le groupe hémorragique, 1 dans le groupe ischémique).

2. Prévalence des déficits

a. Prévalence globale

La prévalence des déficits hypophysaires était de 64,8%. Le déficit le plus fréquent était le déficit corticotrope (43,2%) puis somatotrope (27%) puis thyrotrope (18,9%) et enfin gonadotrope (2,7%).

b. Déficits isolés / multiples

16 soit 43,2% présentaient un déficit isolé, 8 soit 21,6% présentaient des déficits multiples

c. Déficits par axe

Axe corticotrope

L'axe corticotrope était exploré par hypoglycémie insulinique chez un patient et par Synacthène Low Dose chez 27 patients. 9 patients ne bénéficiaient pas d'exploration dynamique de l'axe corticotrope. 16 patients soit 43,2% présentaient une insuffisance corticotrope dont un n'ayant pas bénéficié de test dynamique devant la profondeur du déficit. Le patient 15 ne bénéficiait pas non plus de test

dynamique, était considéré comme insuffisant corticotrope et traité comme tel sans que nous n'en connaissions la raison.

8 d'entre eux ne seraient plus considérés comme déficitaires avec les critères biologiques actuels témoignant d'une atteinte partielle.

Patient	Cortisol 8h (μg / 100ml)	ACTH 8h (pg/ml)	Test	Pic de cortisol (μg / 100ml)	Supplémentation	Suivi
1	1,3	12	NR	NR	Oui	Pas de récupération à 1 an de l'AVC
2	7,6	10	Low dose	18,4	Oui	Pas de récupération à 9 ans de l'AVC
3	8,6	10	Low dose	19,1	Oui	Pas de récupération à 4 ans de l'AVC
4	17,3	50	Low dose	18,8	Non	-
5	9,5	18	Low dose	15,5	Oui	Pas de récupération à 7 ans de l'AVC
6	13,2	40	Low dose	13,2	Oui	Pas de récupération à 5 ans de l'AVC
7	12,6	30	Low dose	18,9	Oui	Pas de récupération à 1 an de l'AVC
8	1,2	8	Hypoglycémie insulinique	2,8	Oui	Pas de récupération à 3 ans de l'AVC
9	10,5	16	Low dose	16,3	Oui	Pas de récupération à 5 ans de l'AVC
10	12,2	6	Low dose	15,6	Oui	Pas de récupération à 4 ans de l'AVC

11	10,5	32	Low dose	14,3	Oui	Pas de récupération à 18 mois de l'AVC
12	7,2	16	Low dose	18,6	Oui	Pas de récupération à 3 ans de l'AVC
13	9,6	8	Low dose	19,8	Oui	Pas de récupération à 7 ans de l'AVC
14	14,5	35	Low dose	18,5	Oui	Récupération à 6 mois de l'AVC
15	5,9	7	NR	NR	Oui	Récupération à 7 mois de l'AVC
16	13,5	14	Low dose	18,5	Oui	NR

Axe somatotrope

L'axe somatotrope était exploré par hypoglycémie insulinique chez un patient soit 2,7% et par arginine-GHRH chez 28 patients soit 75,6%. 8 patients soit 21,6% ne bénéficiaient pas d'exploration dynamique de l'axe somatotrope.

L'unique patiente exploré par hypoglycémie insulinique présentait une insuffisance somatotrope partielle uniquement.

Parmi les 28 patients explorés par arginine-GHRH, 10 présentaient une insuffisance somatotrope sévère .

La prévalence de l'insuffisance somatotrope sévère était donc de 27%. Cependant aucun n'a été substitué. En effet, il s'agissait pour 6 patients d'un déficit isolé. Pour les 4 patients présentant une insuffisance somatotrope associée à d'autres déficits, celle-ci n'était pas confirmée lors du deuxième test dynamique nécessaire à l'obtention à la prescription du traitement substitutif.

Patient	IMC (kg/m2)	Test	Pic GH (ng/ml)	Supplémentation
1	26,9	Arginine GHRH	4,31	Non
2	22,2	Arginine GHRH	9,64	Non
3	26,8	Arginine GHRH	5,29	Non
4	41,3	Arginine GHRH	2,93	Non
5	28,5	Arginine GHRH	5,64	Non
6	26,4	Arginine GHRH	7,63	Non
7	23,9	Arginine GHRH	8,2	Non
8	23,1	Arginine GHRH	10,99	Non
9	35,5	Arginine GHRH	0,92	Non
10	25,3	Arginine GHRH	0,2	Non

Axe thyroïdienne

Le bilan thyroïdien était disponible chez 36 patients. 7 soit 18,9% présentaient une insuffisance thyroïdienne, 6 soit 16,2% supplémentée à l'issue du bilan. Aucun ne prenait de traitement interférant avec le dosage des hormones thyroïdiennes (biotine, anti-thyroïdiens de synthèse ...). Le patient 7 devait faire contrôler son bilan thyroïdien avant introduction d'une supplémentation. La prévalence de l'insuffisance thyroïdienne était donc de 18,9%. 16,2% des patients étaient supplémentée à l'issue du bilan.

Patient	TSH (μ UI/ml)	T4 libre (pmol/L)	Dose L-Thyroxine (μ g/j)
1	0,93	8,3	50
2	4,34	7,4	50
3	2,2	7,6	75
4	1,69	7,7	75
5	0,77	8,3	75
6	2,6	7,8	75
7	1,45	8,6	-

Axe gonadotrope

Le bilan gonadotrope était disponible chez l'ensemble des patients. Aucune patiente ne bénéficiait de contraception hormonale. Une patiente soit 2,7% présentait une insuffisance gonadotrope avec aménorrhée. Il était proposé une substitution mais la patiente était ensuite perdue de vue sans que l'on sache si celle-ci avait pu être débutée ou non.

Patiente	Âge (ans)	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	Estradiol (pg/ml)
2	44	0,5	4,5	<14

Axe lactotrope

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

36 patients ont bénéficié d'un dosage basal de la prolactinémie sans test dynamique associé. Aucun déficit lactotrope n'a été diagnostiqué.

Un patient présentait une hyperprolactinémie en l'absence de traitement interférant, évocatrice d'une hyperprolactinémie de déconnexion ou une macroprolactinémie, la chromatographie de la prolactine n'ayant pas été réalisée.

Post hypophyse

Aucun patient ne présentait de syndrome polyuro-polydipsique évocateur de diabète insipide.

3. Déficits à substituer

Après mise en évidence de ces différents déficits, la question sous-jacente est celle de la substitution. En effet, le traitement des déficits thyroïdienne et corticotrope est systématique alors que le traitement des déficits somatotrope est indiqué seulement s'il s'agit d'un déficit sévère associé à au moins un autre déficit substitué autre que lactotrope.

Ainsi, parmi les 24 patients présentant un déficit anté-hypophysaire, 18 étaient substitués.

Ils se répartissaient de la façon suivante :

- 16 déficits corticotropes
- 6 déficits thyroïdiens
- Aucun déficit gonadotrope
- Aucun déficit somatotrope

5 patients présentaient 2 déficits traités.

Patient	Déficits traités
1	Corticotrope Thyréotrope
2	Corticotrope Thyréotrope
3	Corticotrope Thyréotrope
4	Corticotrope Thyréotrope
5	Corticotrope Thyréotrope

4. Imagerie

Parmi les 24 patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire, 6 avaient bénéficié d'une IRM hypophysaire. Un patient présentait un kyste de la poche de Rathke.

5. Spécificités selon l'absence de déficit, la présence d'un déficit isolé ou de déficits multiples

	Patients sans déficit (13)	Patients présentant au moins un déficit (24)
Âge moyen (ans)	52	48,3
Sex ratio	1,3F/1H	1,4H/1F
IMC (kg/m ²)	25,6	25,7
AVC ischémique	9	13
AVC hémorragique	4	9
Etiologie	3 indéterminées 3 NR 2 dissections carotidiennes 1 athérome 1 cardio-embolique 1 HTA 1 rupture MAV 1 sténose carotidienne	5 NR 3 indéterminées 3 HTA 3 ruptures de cavernome 2 occlusions de gros vaisseaux 2 FOP 2 athéromes 2 ruptures de MAV 1 effet de masse 1 sténose carotidienne
Localisation	4 multiples 3 fosse postérieure 3 NR 1 thalamique 1 cérébelleux 1 cérébral antérieur 1 intraventriculaire	8 sylviens 3 multiples 2 fosse postérieure 2 cérébraux postérieurs 2 frontaux 2 thalamiques 2 NR 1 hémisphérique 1 insulaire 1 cérébelleux
Nombre de patients thrombolysés	2	2
Nombre de patients thrombectomisés	1	0
Nombre de patients hémicraniectomisés	2	0
Type de déficit	-	7 insuffisances corticotropes 6 insuffisances somatotropes 4 corticotrope + thyroïdienne 3 corticotrope + somatotrope 1 insuffisance thyroïdienne 1 corticotrope + thyroïdienne + somatotrope 1 thyroïdienne + somatotrope 1 corticotrope, thyroïdienne et gonadotrope

Concernant l'âge, les patients ne présentant pas de déficit étaient un peu plus âgés que les patients présentant au moins un déficit. Il existait une prédominance féminine dans le groupe ne présentant pas de déficit et masculine dans le groupe présentant au moins un déficit. L'IMC était comparable dans les deux groupes.

Il y avait plus d'AVC ischémique dans le groupe absence de déficit par rapport au groupe présentant au moins un déficit. La localisation était majoritairement multiple dans le groupe absence de déficit alors qu'elle était sylvienne dans le groupe présentant au moins un déficit. Il est à noter que tous les patients ayant été victime d'un AVC sylvien présentaient au moins un déficit hypophysaire.

Aucun patient n'était thrombectomisé ou hémicraniectomisé dans le groupe présentant au moins un déficit.

DISCUSSION

A. Population

Notre étude nous a permis de recueillir le bilan antéhypophysaire de 56 patients, 19 en post-anoxie et 37 en post-AVC. Nous avons choisi de screener les patients via les registres d'hospitalisation de jour. En effet, il existe depuis plusieurs années une filière d'évaluation de la fonction antéhypophysaire en post traumatisme crânien ou en post hémorragie méningée. Les patients sont le plus souvent adressés par un médecin rééducateur et bénéficient d'une hospitalisation de jour afin de réaliser les dosages hormonaux de base ainsi que les éventuels tests dynamiques et examens d'imagerie. Certains patients de notre cohorte ont initialement été pris en charge en hospitalisation conventionnelle mais retrouvés par la suite puisque ayant bénéficié d'une réévaluation du bilan antéhypophysaire ultérieurement en hôpital de jour.

B. Inclusion

Notre série constitue à ce jour une des rares cohortes ayant étudié la prévalence de déficits antéhypophysaires chez des patients après arrêt cardio-respiratoire ou AVC hémorragique. En effet, plusieurs travaux sont déjà disponibles sur la survenue de déficit antéhypophysaire chez les patients après AVC ischémique.

C. Données manquantes

Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, il existe un certain nombre de données manquantes. La catégories comportant le plus de données manquantes était la valeur du pic de cortisol après test de stimulation qui a pu entraîner une sous-estimation de la prévalence de l'insuffisance corticotrope.

D. Groupe anoxie

1. Caractéristiques

Notre population était plus jeune et féminine que celle habituellement touchée par cette affection (45 ans dans notre cohorte versus 60 ans en population générale, sex ratio de 1,1 femme pour un homme contre 2 hommes pour une femme en population générale). De plus, l'étiologie la plus fréquente était hypoxique alors qu'elle est essentiellement d'origine coronarienne dans la population générale. Une des explications à cette différence est la prévalence élevée d'arrêt cardiaque survenu après pendaison et donc d'origine hypoxique.

2. Prévalence des déficits par axe

a. Axe corticotrope

La prévalence de l'insuffisance corticotrope était de 36,9% en considérant le diagnostic d'insuffisance corticotrope pour un pic de cortisol après test de stimulation inférieur à 20 μ g/100ml. Actuellement, le seuil utilisé est celui d'un pic inférieur à 18 μ g/100ml. En considérant ce seuil, seuls 3 soit 15,8% présentaient une insuffisance corticotrope. Il s'agit donc majoritairement d'insuffisance partielle. Cependant, bien que partielles, ces insuffisances persistaient au cours du suivi dans la majorité des cas.

Dans la littérature, l'étude d'Hekimian et al. évaluait le taux de cortisol plasmatique et la réponse au test de stimulation par Synacthène entre 6 et 36h après la survenue d'un arrêt cardiaque. Un cortisol bas en post-ressuscitation était fréquemment retrouvé mais non associé à la sévérité clinique (21). L'étude de Pene et al. retrouvait une association entre la durée de No Flow et un cortisol plasmatique bas. Les patients ayant un cortisol plasmatique bas présentaient plus d'état de choc responsables de plus de décès et d'une sévérité clinique plus importante (22).

A ce jour, aucune étude n'a évalué la fonction corticotrope à distance de la survenue de l'arrêt cardiaque.

b. Axe somatotrope

La prévalence de l'insuffisance somatotrope était de 15,8%. Un seul patient a bénéficié d'une supplémentation devant un déficit sévère associée à une insuffisance corticotrope. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant l'évaluation précoce ou tardive de l'axe somatotrope après survenue d'un arrêt cardio-respiratoire.

c. Axe thyérotrope

La prévalence de l'insuffisance thyérotrope est de 10,5%. L'étude d'Iltumur et Al. évalue la fonction thyérotrope à 72h et deux mois après la survenue d'une arrêt cardiaque d'origine coronarienne. Dans les premières 72h, le taux de T3 et de T3 libre était significativement plus bas chez les patients ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire en comparaison aux patients présentant un événement coronarien aigu sans arrêt cardiorespiratoire et au groupe témoin. Cette baisse de T3 et de T3 libre était plus importante dans le sous-groupe ayant bénéficié d'une réanimation cardio-pulmonaire par rapport au sous-groupe ayant bénéficié de choc électrique externe seul. Il n'y avait pas de différence concernant la TSH, la T4 et la T4 libre. A deux mois, l'ensemble des anomalies constatées avaient régressé hormis chez deux patients en état végétatif. Cela correspond donc à un syndrome de basse T3, fréquemment associé aux pathologies sévères rencontrées en réanimation (23, 24). Il n'y a pas de données dans la littérature faisant état d'insuffisance thyérotrope à distance d'un arrêt cardiaque.

d. Axe gonadotrope

La prévalence de l'insuffisance gonadotrope était de 5,2% et concernait une femme en âge de procréer. Il s'agissait d'un déficit isolé. Aucune donnée dans la littérature n'est disponible concernant l'évaluation de l'axe gonadotrope après la survenue d'un arrêt cardiorespiratoire.

e. Axe lactotrope

Aucun déficit lactotrope n'est retrouvé. Il n'y a pas de données dans la littérature évaluant l'axe lactotrope à distance d'un arrêt cardio-respiratoire.

f. Posthypophyse

Aucun patient ne présentait de syndrome polyuro-polydypsique évocateur de diabète insipide.

3. IRM

Sur les 11 patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire, 7 soit 36,8% ont bénéficié d'une IRM hypophysaire. Celle-ci était normale chez 4 patients. Parmi les 3 patients présentant une anomalie, il était retrouvé chez un kyste de la pars intermedia et chez un patient une post hypophyse non visible. Ces anomalies ne permettaient pas d'expliquer les perturbations du bilan hypophysaire. Le dernier patient présentait une hypophyse de petite taille.

4. Facteurs prédictifs

Aucun facteur prédictif de survenue de déficit antéhypophysaire après arrêt cardiorespiratoire n'était identifiable dans notre série.

E. Groupe AVC

1. Caractéristiques

Notre population était plus jeune que celle habituellement touchée par cette affection (49 ans et 7 mois dans notre cohorte versus 74 ans en population générale) mais de sex ratio identique. En revanche, les AVC hémorragiques étaient plus fréquents que dans la population générale (37,8% dans notre cohorte versus 15% en population générale).

Parmi les AVC ischémiques, la cause la plus fréquente était l'athérome qui représente 25% des étiologies en population générale. Les cardiopathies emboligènes, également responsables de 25% des AVC ischémique en population générale étaient très rares dans notre cohorte puisque retrouvées chez seulement un patient.

Parmi les AVC hémorragiques, la cause la plus fréquemment retrouvée dans notre population était la rupture de malformations artério-veineuses alors qu'il s'agit de la rupture d'anévrisme en population générale. Cela s'explique par le fait que tous les patients victimes d'AVC hémorragique consécutif à une rupture d'anévrisme ont été exclus de notre étude puisqu'ils présentaient également une hémorragie méningée associée afin d'écartier ce biais, l'hémorragie méningée étant associée à des déficits hypophysaires .

2. Prévalence des déficits par axe

a. Axe corticotrope

Dans le groupe AVC, la prévalence de l'insuffisance corticotrope était de 43,2% en considérant le diagnostic d'insuffisance corticotrope pour un pic de cortisol après test de stimulation inférieur à 20µg/100ml. 21,4% du groupe AVC hémorragique présentait une insuffisance corticotrope, qu'elle soit isolée ou associée à un autre déficit. 57,1% du groupe AVC ischémique présentait une insuffisance corticotrope qu'elle soit isolée ou associée à un autre déficit. Actuellement, le seuil utilisé est celui d'un pic inférieur à 18µg/100ml. En considérant ce seuil, seuls 8 patients soit 21,6% présentaient une insuffisance corticotrope. Il s'agit donc majoritairement d'insuffisance partielle. Cependant, bien que partielles, ces insuffisances persistaient au cours du suivi dans la majorité des cas.

Dans l'étude de Bondanelli et Al., seul un patient sur les 56 ayant présenté un AVC ischémique était atteint d'une insuffisance corticotrope, qui persistait lors de la réévaluation (20).

Dans l'étude de Boehncke et Al., 14,6% des patients présentaient une insuffisance corticotrope dans les suites d'un AVC, qu'il soit ischémique ou hémorragique (25).

b. Axe somatotrope

La prévalence de l'insuffisance somatotrope était de 15,8%. 18,2% des patients du groupe AVC ischémique et 20,8% des patients du groupe AVC hémorragique présentaient une insuffisance somatotrope, qu'elle soit isolée ou associée à un autre déficit antéhypophysaire.

Dans l'étude de Bondanelli et Al portant sur les AVC ischémiques, la prévalence de l'insuffisance somatotrope était de 31,4%. L'insuffisance somatotrope était persistante lors de la réévaluation à distance dans la majorité des cas (20). De plus, dans une autre de ces études, les niveaux d'IGF-1 dans la partie supérieure de la norme étaient associés à un meilleur pronostic et à une amélioration des scores cognitifs et fonctionnels (26).

c. Axe thyroïdienne

La prévalence de l'insuffisance thyroïdienne était de 18,9%. 28,6% des patients de groupe AVC hémorragique et 13,6% des patients du groupe AVC ischémique présentaient une insuffisance thyroïdienne, qu'elle soit isolée ou associée à un autre déficit.

Dans l'étude de Bondanelli et Al., aucun patient ne présentait d'insuffisance thyroïdienne après survenue d'un AVC ischémique (20).

Il n'y a pas de données dans la littérature faisant état d'insuffisance thyroïdienne au décours d'un AVC.

d. Axe gonadotrope

La prévalence de l'insuffisance gonadotrope était de 2,7% et concernait également une femme en âge de procréer ayant présenté un AVC hémorragique. Cette insuffisance gonadotrope s'intégrait dans le cadre d'un déficit multiple.

Dans l'étude de Bondanelli et al., la prévalence de l'insuffisance gonadotrope était de 10,7% et concernait principalement les hommes (20). L'étude de Jeppensen et Al., retrouvait des niveaux de testostérone plus bas chez les hommes à la phase aiguë d'un AVC ischémique sans que l'on sache si cette condition pré-existait à l'AVC ou était consécutive au stress aigu. En effet, un hypogonadisme

hypogonadotrope transitoire d'origine fonctionnelle est fréquemment décrit à la phase aiguë de pathologies sévères (27).

e. Axe lactotrope

Aucun déficit lactotrope n'est retrouvé.

Dans l'étude de Bondanelli et al., aucun patient ne présentait d'insuffisance lactotrope après la survenue d'un AVC ischémique (20). Dans l'étude de Theodoropoulou et Al., le taux de prolactine était évalué en phase aiguë et à distance d'un AVC ischémique de sévérité modérée. Ce taux restait normal tout au long du suivi (28).

f. Posthypophyse

Il n'est pas retrouvé de données dans la littérature faisant état de la survenue de diabète insipide à distance d'AVC.

3. IRM

Sur les 24 patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire, 6 patients soit 25% ont bénéficié d'une IRM hypophysaire. Celle-ci était normale chez 5 patients, le dernier présentant un kyste de la poche de Rathke ne permettant pas d'expliquer les anomalies du bilan antéhypophysaire.

Les patients victimes d'AVC bénéficient d'IRM cérébrale au moment de l'AVC et au cours du suivi. Pour la plupart des patients, ces images, bien que non centrées sur l'hypophyse, ont été revues et permettaient d'écarter une anomalie majeure de la glande.

4. Facteurs prédictifs

Aucun facteur prédictif de survenue de déficit hypophysaire après AVC n'était identifiable dans notre série.

Au total, à l'issue de cette étude, nous ne pouvons donc pas proposer de facteurs potentiellement prédictifs de la survenue de déficit antéhypophysaire, que ce soit après un arrêt cardiaque ou après un AVC.

De plus, il n'y a pas de corrélation entre la présence et l'intensité des signes cliniques et la présence d'un ou plusieurs déficits antéhypophysaires. En effet, 9 patients sur l'ensemble de notre population étaient asymptomatiques alors que 23 patients ne présentaient aucun déficit antéhypophysaire. Cela peut s'expliquer par le fait que les symptômes évocateurs d'atteinte antéhypophysaire sont peu spécifiques et très similaires à ceux présentés dans les suites d'un arrêt cardiorespiratoire ou d'un AVC (asthénie, fatigabilité, troubles cognitifs ...).

Comme vu précédemment, l'IRM hypophysaire n'a malheureusement été réalisé que chez peu de patients atteints d'un ou plusieurs déficits antéhypophysaires. Celle-ci était le plus souvent normale et mettait parfois en évidence des anomalies de découverte fortuite telles que des kystes. Les effectifs sont trop réduits pour permettre de tirer des conclusions mais il ne semble pas y avoir d'atteinte organique à l'origine des déficits antéhypophysaires. Ainsi, si ces résultats venaient à être confirmés par de plus grandes séries, on pourrait affirmer que l'imagerie hypophysaire n'est pas d'une grande aide d'un point de vue diagnostique. Elle n'est utile, comme pour les déficits post TC et post hémorragie méningée, que pour éliminer une étiologie autre aux déficits (29, 30).

F. Délais

Les délais de réalisation entre le premier bilan hypophysaire et l'ACR ou l'AVC étaient extrêmement variables d'un patient à l'autre. La majorité était réalisée plus de trois mois après l'ACR ou l'AVC. Dans les études portant sur la survenue de déficits antéhypophysaires après traumatisme crânien, il semble exister des modifications hormonales aiguës (sécrétion augmentée de cortisol face au stress, diminution des hormones gonadotropes ...) qui ne sont pas forcément persistantes dans le temps. Il semble ainsi important de ne pas évaluer trop précocement la fonction antéhypophysaire afin de ne

pas sur-diagnostiques des déficits (29, 30). A contrario, ce délai important permet de supposer que les déficits antéhypophysaires dans les suites d'un ACR ou d'un AVC ne récupèrent pas ou en tous cas pas tous.

G. Physiopathologie

La physiopathologie des déficits antéhypophysaires n'est pas évidente, qu'elle soit consécutive à un arrêt cardiorespiratoire ou à un AVC.

Lors d'un arrêt cardiorespiratoire, il existe une interruption brutale et totale de la vascularisation. Il est possible que cette anoxo-ischémie entraîne une nécrose non visible à l'imagerie qui pourrait être responsable des déficits constatés par la suite. Ce modèle physiopathologique se rapproche de celui évoqué pour expliquer la survenue de syndrome de Sheehan. En effet, ce syndrome survient au décours d'une hémorragie de la délivrance massive causant une nécrose hypophysaire.

Une des hypothèses évoquées afin d'expliquer la survenue de déficit antéhypophysaire après traumatisme crânien est celle de l'atteinte secondaire de l'hypophyse liée par exemple à l'œdème cérébral (29). Or, ce mécanisme n'est pas propre au traumatisme crânien puisqu'il survient également au décours d'un arrêt cardiorespiratoire ou d'un AVC. Il est également évoqué la possibilité d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire d'origine vasculaire qui pourrait engendrer des micro-lésions de nécrose ou d'hémorragie, non visibles à l'imagerie. En effet, le réseau vasculaire à destination du complexe hypothalamo-hypophysaire est extrêmement sensible aux compressions extrinsèques notamment causées par l'œdème. L'hypopituitarisme résulterait donc d'une atteinte fonctionnelle ischémique de la glande.

La faible prévalence d'hyperprolactinémie de déconnexion dans nos deux groupes n'est pas en faveur de lésions hypothalamiques ou de la tige pituitaire.

H. Implications futures

Notre étude, rétrospective, ne peut permettre de déterminer la prévalence des déficits anté-hypophysaires à distance d'un ACR ou d'un AVC. Seules des études prospectives sur des effectifs plus larges permettraient de la connaître.

Nos résultats confirment néanmoins l'existence de déficits anté-hypophysaires à distance d'un ACR ou d'un AVC, certains d'entre eux justifiant la mise en place d'un traitement substitutif

Il apparaît donc important de dépister l'existence de tels troubles, quelle que soit leur prévalence réelle par la réalisation d'un bilan biologique simple puisqu'il existe en cas de déficit un traitement substitutif simple susceptible d'améliorer l'état clinique des patients

Nous proposons de réaliser une évaluation en base 3 mois après l'événement anoxique ou neurologique

- 1) de l'axe corticotrope : dosage de cortisol à 8h du matin (Normal si > 18 microg/dl)
- 2) de l'axe thyroïdienne : dosage de FT4 et de TSH us

Le déficit gonadotrope est rare et l'exploration pourra être proposée en cas de signes cliniques d'appels (anomalies des cycles menstruels en préménopause, LH, FSH et estradiol chez les femmes et chez l'homme LH, testostérone plasmatique)

L'existence d'une anomalie d'un de ces paramètres conduira à adresser le patient dans un service spécialisé pour de explorations complémentaires .

La recherche par un test dynamique d'un déficit somatotrope ne nous semble être indiquée qu'en deuxième intention, uniquement chez les patients ayant au moins un autre déficit anté hypophysaire correctement substitué puisque dans le cas contraire il ne sera pas possible de proposer au patient un traitement substitutif par hormone de croissance dans les conditions actuelles de remboursement

L'imagerie centrée sur la région hypophysaire ne sera réalisée qu'en cas de déficit hypophysaire prouvé, si les imageries cérébrales réalisées par ailleurs ne permettent pas d'éliminer une pathologie autre susceptible d'expliquer les atteintes (en particulier les causes tumorales)

CONCLUSION

Notre travail constitue à ce jour une des rares séries de patients ayant bénéficié d'une évaluation hypophysaire après arrêt cardio-respiratoire ou AVC hémorragique. Concernant les AVC ischémiques, malgré le caractère rétrospectif et le faible effectif, nos résultats sont proches de ceux déjà disponibles dans la littérature.

Notre étude met en lumière l'existence de déficits antéhypophysaires liés à une agression cérébrale, sans que la physiopathologie ou les facteurs prédictifs ne soient établis.

42% des patients présentant au moins un déficit antéhypophysaire nécessitait une supplémentation.

Ce travail permet donc d'envisager de façon plus large l'évaluation de la fonction hypophysaire dans les suites d'un AVC hémorragique ou d'un ACR.

ANNEXES

Test au synacthène « low dose »

1. Contre-indications
Grossesse, allaitement

2. Déroulement
T-60 : pose d'une voie veineuse, prélèvement pour dosage du cortisol
T-5 : prélèvement pour dosage du cortisol
T0 : injection d'1 μ g de SYNACTHENE IV
T+27 : prélèvement pour dosage du cortisol
T+35 : prélèvement pour dosage du cortisol
T+40 : prélèvement pour dosage du cortisol

3. Effets indésirables
Rares réactions allergiques, bronchospasme

Hypoglycémie insulinique

1. Contre-indications

Comitialité, atcd de pathologies cardio ou cérébro-vasculaires, grossesse

2. Déroulement

T-20 : pose d'une voie veineuse à chaque bras

T0 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH puis injection IV d'insuline rapide

T+10 : réalisation d'une glycémie capillaire,

T+20 : réalisation d'une glycémie capillaire,

T+30 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

T+40 : réalisation d'une glycémie capillaire,

T+45 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

T+50 : réalisation d'une glycémie capillaire,

T+60 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

T+75 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

T+90 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

T+120 : réalisation d'une glycémie capillaire, prélèvement pour dosage de glycémie, cortisol, ACTH et GH

En l'absence d'obtention d'une hypoglycémie $< 2,2\text{mmol/l}$ à T+40, appel du médecin pour éventuelle nouvelle injection d'insuline

3. Effets indésirables

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

Injection intraveineuse immédiate de sérum glucosé 30% en cas de troubles de la conscience ou de troubles neurologiques autres

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

Test à l'arginine-GHRH

1. Contre-indications
Grossesse, insuffisance rénale ou hépatique sévère

2. Déroulement
Doit être effectué après substitution des autres déficits antéhypophysaires
Patient à jeun depuis 12h, allongé,
Pose de voie veineuse à chaque bras
T-15 : prélèvement pour dosage de GH
T0 : prélèvement pour dosage de GH puis injection en IVD d'un bolus de GHRH puis perfusion en 30mn de chlorhydrate de L-arginine
T+15 : prélèvement pour dosage de GH
T+30 : prélèvement pour dosage de GH
T+45 : prélèvement pour dosage de GH
T+60 : prélèvement pour dosage de GH
T+90 : prélèvement pour dosage de GH
T+120 : prélèvement pour dosage de GH

3. Effets indésirables
Nausées, flush légers troubles du goût et de l'odorat

BIBLIOGRAPHIE

1. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. //www.em-premium.com/data/traites/gn/10-39075/ [Internet]. 3 mai 2007 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/60787/resultatrecherche/1>
2. Trinel C, Thines L, Ares GS, Karrouz W, Lejeune JP, Cortet-Rudelli C. Prévalence à 12 mois, évolution et facteurs prédictifs des déficits hypophysaires après hémorragie méningée anévrysmale ou idiopathique. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2015;76(4):309-10.
3. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical Endocrinology*. 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 J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton R, Bates A, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *The Lancet*. févr 2001;357(9254):425-31.
7. 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.
8. 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.
9. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Cariou A. Épidémiologie de l'arrêt cardio-respiratoire : données France–États-Unis. *La Presse Médicale*. oct 2016;45(10):832-8.
10. Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 1 avr 2019;38(2):131-5.
11. Madder RD, Reynolds JC. Multidisciplinary Management of the Post-Cardiac Arrest Patient. *Cardiology Clinics*. févr 2018;36(1):85-101.
12. (PDF) Myocardial Dysfunction and Shock after Cardiac Arrest [Internet]. ResearchGate. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/281466762_Myocardial_Dysfunction_and_Shock_after_Cardiac_Arrest
13. Granja C, Nassar Junior AP, Granja C, Nassar Junior AP. Neurological outcomes after cardiac arrest: cold and dark issues. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. déc 2015;27(4):305-6.

14. McCoyd M, McKiernan T. Chapter 3 - Neurologic complications of cardiac arrest. In: Biller J, Ferro JM, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 6 sept 2020]. p. 25-39. (Neurologic Aspects of Systemic Disease Part I; vol. 119). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040863000035>
15. (PDF) Psychiatric sequelae of cardiac arrest [Internet]. ResearchGate. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/publication/>
16. Desai R, Singh S, Patel K, Fong HK, Kumar G, Sachdeva R. The prevalence of psychiatric disorders in sudden cardiac arrest survivors: A 5-year nationwide inpatient analysis. *Resuscitation*. 1 mars 2019;136:131-5. 326041708_Psychiatric_sequelae_of_cardiac_arrest
17. Su D-H, Liao K-M, Chen H-W, Huang T-S. Hypopituitarism: A Sequela of Severe Hypoxic Encephalopathy. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006;105(7):536-41.
18. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale*. déc 2016;45(12):e391-8.
19. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, et al. Predictive Value of Circulating Insulin-Like Growth Factor I Levels in Ischemic Stroke Outcome. :7.
20. Bondanelli M, Ambrosio MR, Carli A, Bergonzoni A, Bertocchi A, Zatelli MC, et al. Predictors of Pituitary Dysfunction in Patients Surviving Ischemic Stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;9.
21. Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, et al. CORTISOL LEVELS AND ADRENAL RESERVE AFTER SUCCESSFUL CARDIAC ARREST RESUSCITATION: *Shock*. août 2004;22(2):116-9.
22. Pene F, Hyvernât H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*. mai 2005;31(5):627-33.
23. İltumur K, Olmez G, Arıturk Z, Taskesen T, Toprak N. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005;9(4):R429.
24. Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, Pappa T, Vemmos KN. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur J Clin Invest*. août 2007;37(8):651-7.
25. Boehncke S, Ackermann H, Badenhoop K, Sitzler M. Pituitary Function and IGF-I Levels following Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(2):163-9.
26. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, et al. Predictive Value of Circulating Insulin-Like Growth Factor I Levels in Ischemic Stroke Outcome. :7.
27. Jeppesen Lise Leth, Jørgensen Henrik Stig, Nakayama Hirofumi, Raaschou Hans Otto, Olsen Tom Skyhøj, Winther Kaj. Decreased Serum Testosterone in Men With Acute Ischemic Stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1 juin 1996;16(6):749-54.

28. Theodoropoulou A, Metallinos I, Elloul J, Taleli P, Lekka N, Vagenakis A, et al. Prolactin, Cortisol Secretion and Thyroid Function in Patients with Stroke of Mild Severity. *Horm Metab Res.* 18 sept 2006;38(09):587-91.
29. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, Marinis LD, Uberti EC degli. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *European Journal of Endocrinology.* 1 mai 2005;152(5):679-91.
30. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of Pituitary Dysfunction following Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma.* juin 2004;21(6):685-96.

AUTEUR : BRACONNIER Lucie

Date de soutenance : 13.11.2020

Titre de la thèse : Étiologies rares de déficits hypophysaires : à propos d'une cohorte rétrospective lilloise de 56 patients

Thèse - Médecine – Lille 2020

Cadre de classement : Endocrinologie

DES : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Mots-clés : hypophyse, déficit, arrêt cardiorespiratoire, accident vasculaire cérébral

Titre de la thèse : Étiologies rares de déficits hypophysaires : à propos d'une cohorte rétrospective de 56 patients lillois

Contexte : Les déficits hypophysaires sont des affections bien connues de l'endocrinologue. S'il existe des causes évidentes telles que les tumeurs intra-sellaires et leur traitement ou les hypophysites, nous voyons émerger depuis quelques années des déficits hypophysaire au décours d'agressions cérébrales telles que les traumatismes crâniens, les hémorragies méningées et plus récemment les arrêts cardio-respiratoires ou les accidents vasculaires cérébraux. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les déficits hypophysaire survenant après ces deux dernières affections.

Le but de notre travail était de décrire la fréquence de ces déficits au décours d'un arrêt cardio-respiratoire ou d'un accident vasculaire cérébral, de déterminer quelle proportion était substituée et de dégager d'éventuels facteurs prédictifs.

Matériel et méthode : Nous avons recueilli de façon rétrospective le bilan hypothalamo-hypophysaire de 19 patients adressés après arrêt cardiorespiratoire et de 37 patients adressés après accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, entre 2010 et 2020.

Objectif principal : décrire la fréquence des déficits hypophysaires après arrêt cardiorespiratoire ou accident vasculaire cérébral.

Objectifs secondaires : déterminer la proportion de ces déficits ayant nécessité une supplémentation et dégager des facteurs prédictifs de survenue de déficits hypophysaires après arrêt cardiorespiratoire ou accident vasculaire cérébral.

Résultats : 52,6% des patients du groupe anoxique présentaient un déficit hypophysaire, isolé dans 36,8% des cas et multiples dans 15,8% des cas. Par ordre de fréquence, les déficits corticotrope, somatotrope, thyrotrope et gonadotrope représentaient respectivement 36,8%, 15,8%, 10,5% et 5,25% des cas.

64,8% des patients du groupe AVC présentaient un déficit hypophysaire, isolé dans 43,2% des cas et multiples dans 21,6% des cas. Par ordre de fréquence, les déficits corticotrope, somatotrope, thyrotrope et gonadotrope représentaient respectivement 43,2%, 27%, 18,9%

et 2,7% des cas.

Aucun facteur prédictif de survenue de déficit hypophysaire après arrêt cardio-respiratoire ou accident vasculaire cérébral n'était identifié dans notre cohorte.

Conclusion : les déficits hypophysaires après arrêt cardiorespiratoire ou accident vasculaire cérébral sont une réalité. Les modalités d'évaluation restent encore à définir afin de ne pas surdiagnostiquer ces déficits tout en supplémentant ceux qui nécessitent de l'être. Il conviendrait de réaliser des études prospectives de plus grande ampleur afin de confirmer ces résultats et d'identifier des facteurs prédictifs de survenue.

Composition du Jury :

Président :

Assesseurs :

Directeur de thèse :