

Troubles endocriniens et traumatisés crâniens.

Docteur Muriel COGNE

Service d'Endocrinologie-Diabétologie
CHU Saint-Pierre

Mercredi 26 Août 2020.

Introduction.

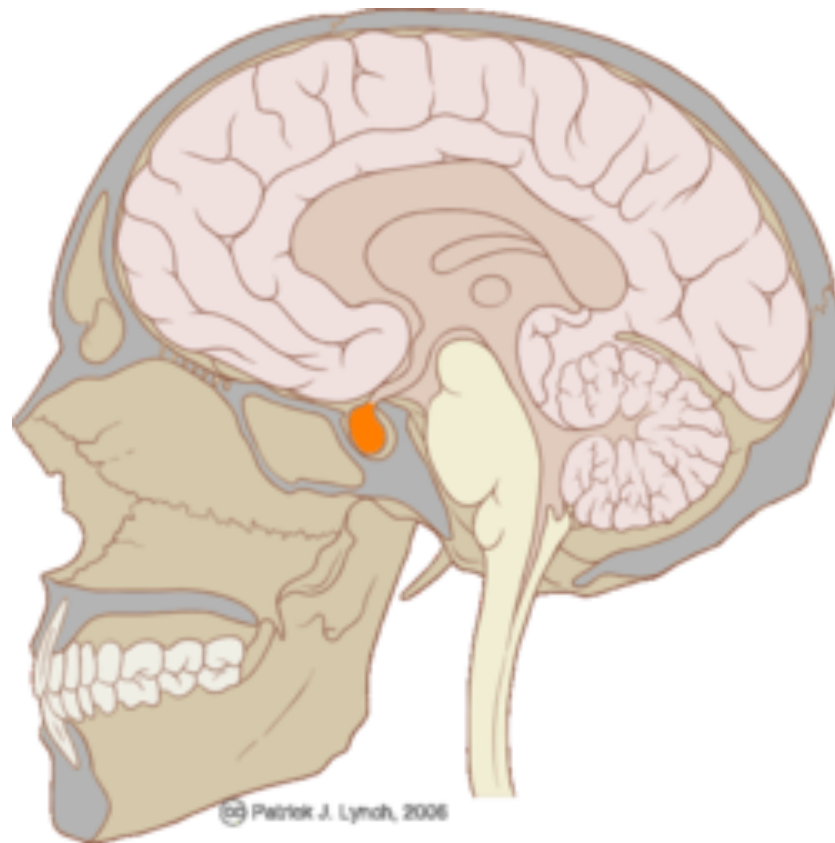


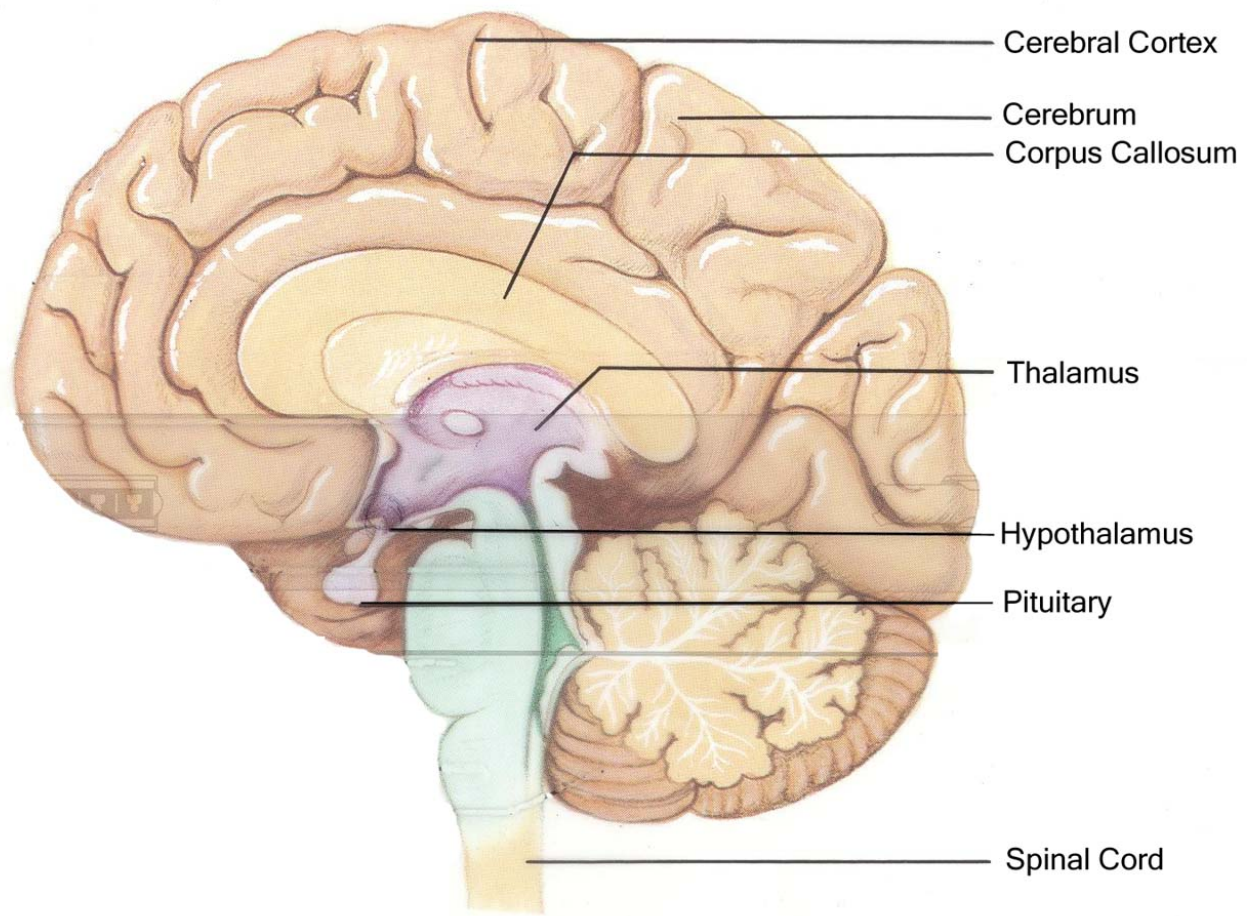
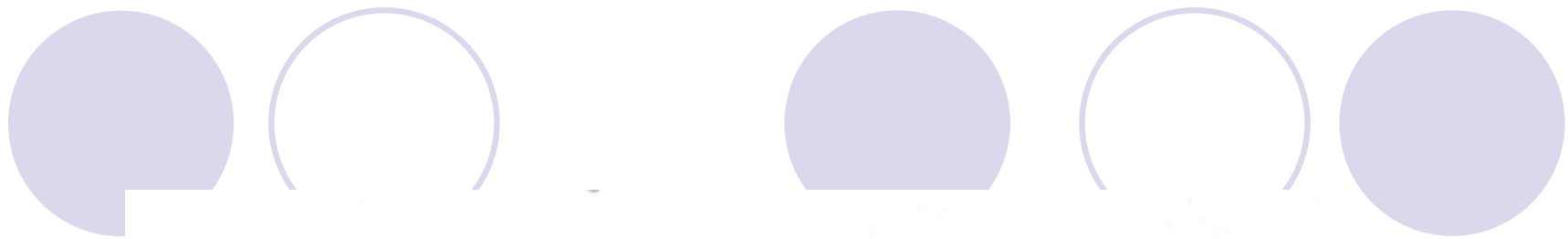
- Jusqu'aux années 2000, les victimes de traumatismes crâniens étaient peu évaluées sur le plan des fonctions hypophysaires, en dehors de la survenue d'un diabète insipide qui orientait alors vers l'hypophyse.
- Depuis près de 20 ans, de nombreuses études montrent que la prévalence du déficit antéhypophysaire est relativement élevée.
- Dès lors, des protocoles d'exploration ont été proposés pour tenter d'évaluer les éventuels déficits hypophysaires.

Prévalence des déficits anté-hypophysaires.

- Taux très variables selon les études, liés en particulier au moment où le déficit est évalué par rapport au traumatisme.
- Parmi les sujets qui ont eu un traumatisme assez sévère pour entraîner le décès, seuls 26% avaient une hypophyse normale (IRM).
- Dans des séries autopsiques, on retrouve un infarctus traumatique de l'antéhypophyse chez 35% des patients décédés 12h après.

L'HYPOPHYSE.





Cerebral Cortex

Cerebrum

Corpus Callosum

Thalamus

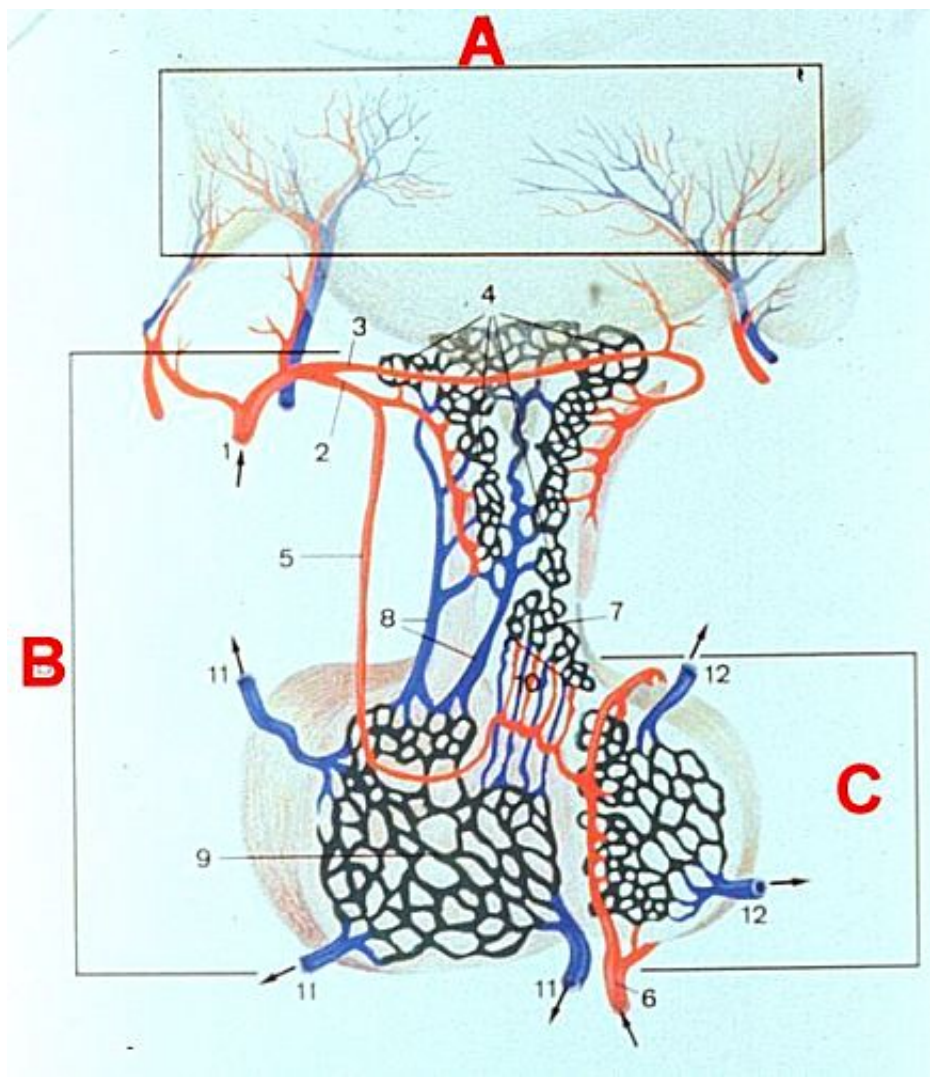
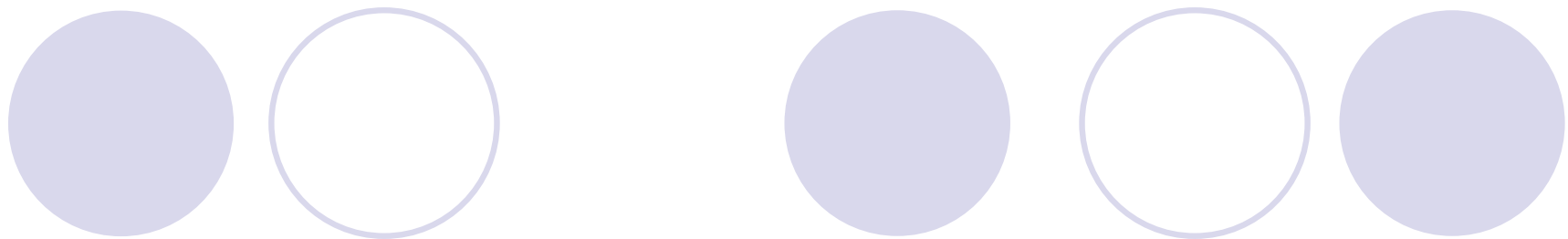
Hypothalamus

Pituitary

Spinal Cord

La vascularisation hypothalamo-hypophysaire.

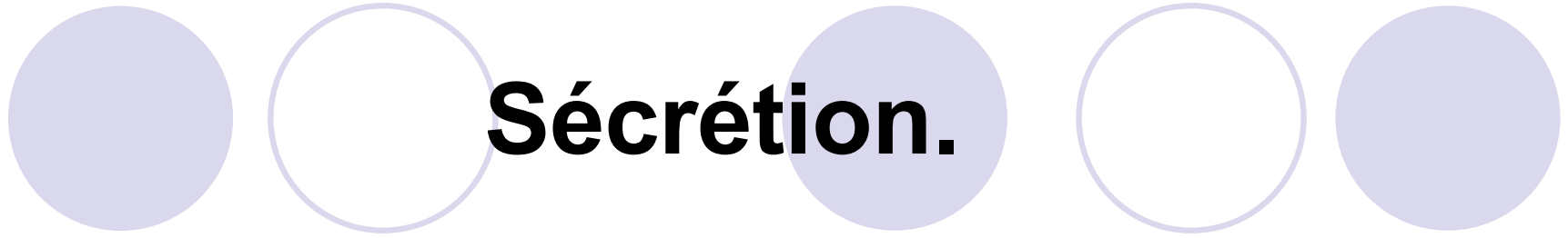
- La vascularisation du complexe hypothalamo-hypophysaire est très spécialisée.
- Elle est adaptée à la régulation de l'hypophyse par l'hypothalamus.
- Il existe 3 réseaux vasculaires différents: 1 hypothalamique pur, 1 hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire et 1 post-hypophysaire.





Un peu de physiologie.

- L'Hypothalamus est relié à presque toutes les zones du cerveau et reçoit des messages nerveux en provenance des différentes régions de l'organisme.
- Les neurones hypothalamiques possèdent une fonction endocrine que l'on divise en 2 systèmes: 1 pour la post hypophyse et 1 pour l'antéhypophyse.



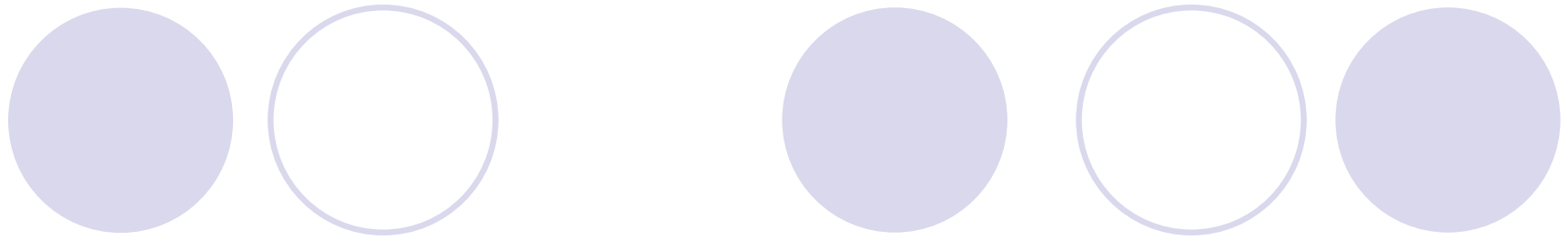
- 2 axes vont ainsi se définir:
- L'axe hypothalamo neuro hypophysaire ou post hypophysaire.
- L'axe hypothalamo adéno hypophysaire ou anté hypophysaire.

Axe hypothalamo post hypophysaire.

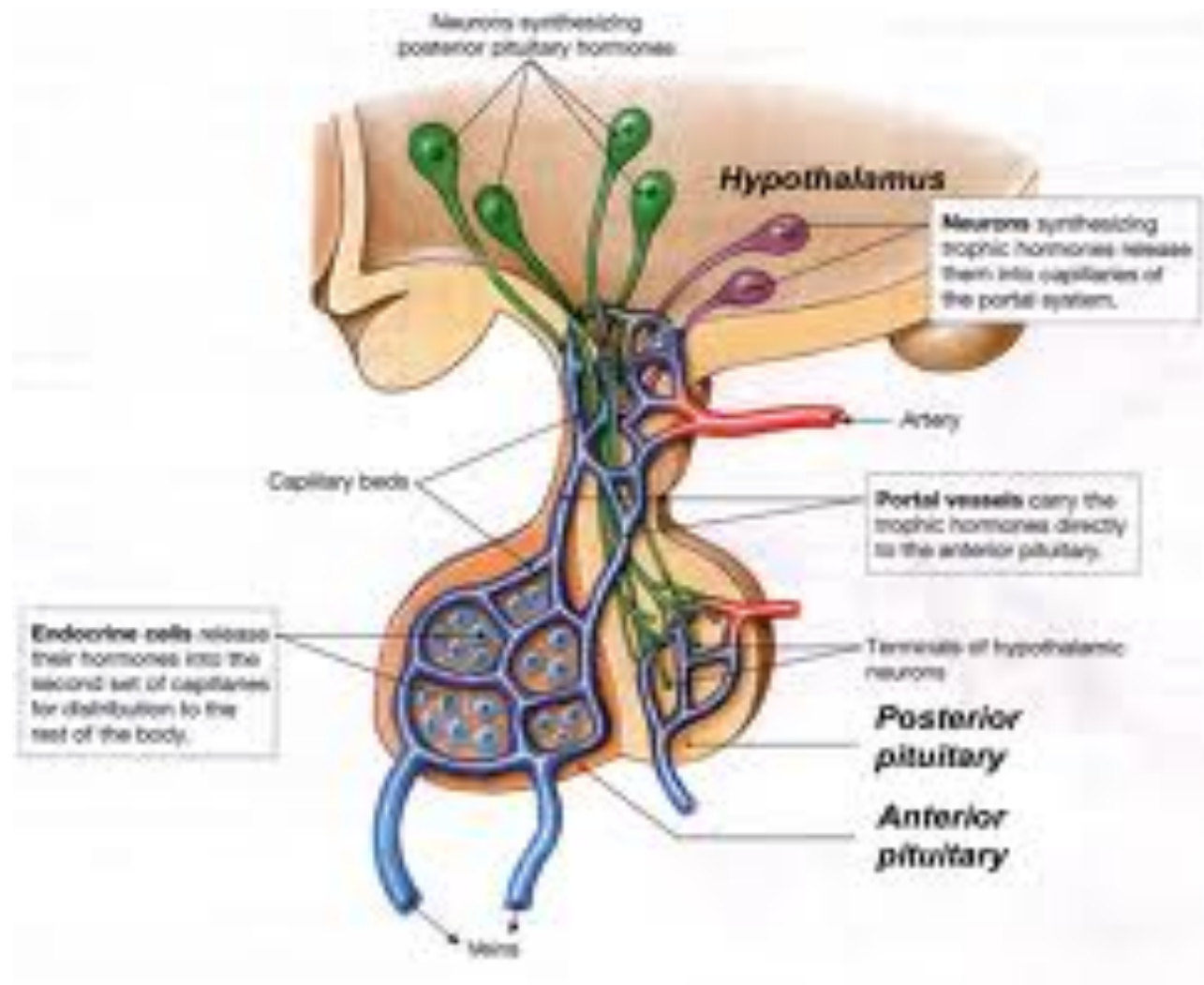
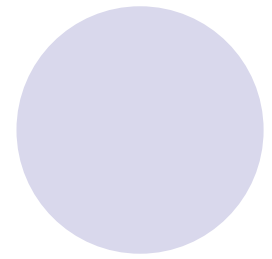
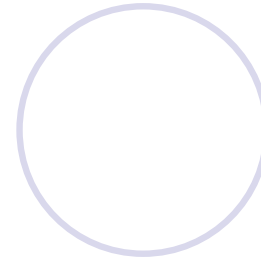
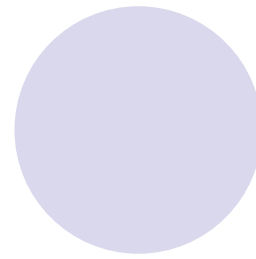
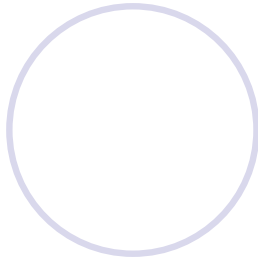
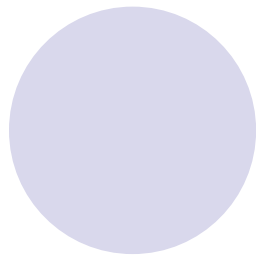
- Les cellules sont neuro sécrétrices.
- Leurs produits de sécrétion sont contenus dans des grains, acheminés grâce à des protéines vectrices (neurophysines) le long de la tige pituitaire jusqu'à la post hypophyse ou ils sont stockés (visible à l'IRM) puis sécrétés.
- Hormones: Ocytocine et Vasopressine (ADH)

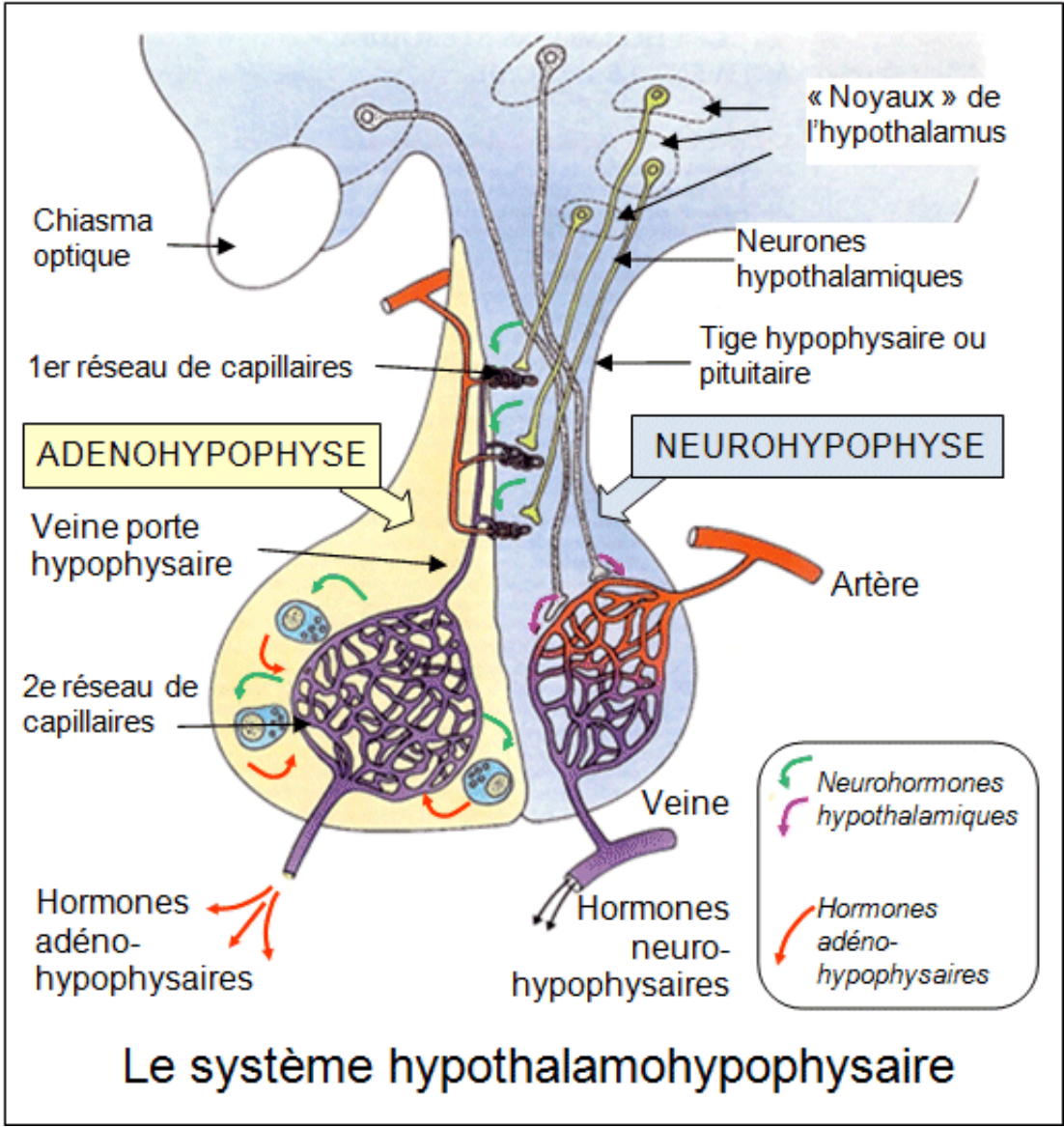
Axe hypothalamo anté hypophysaire.

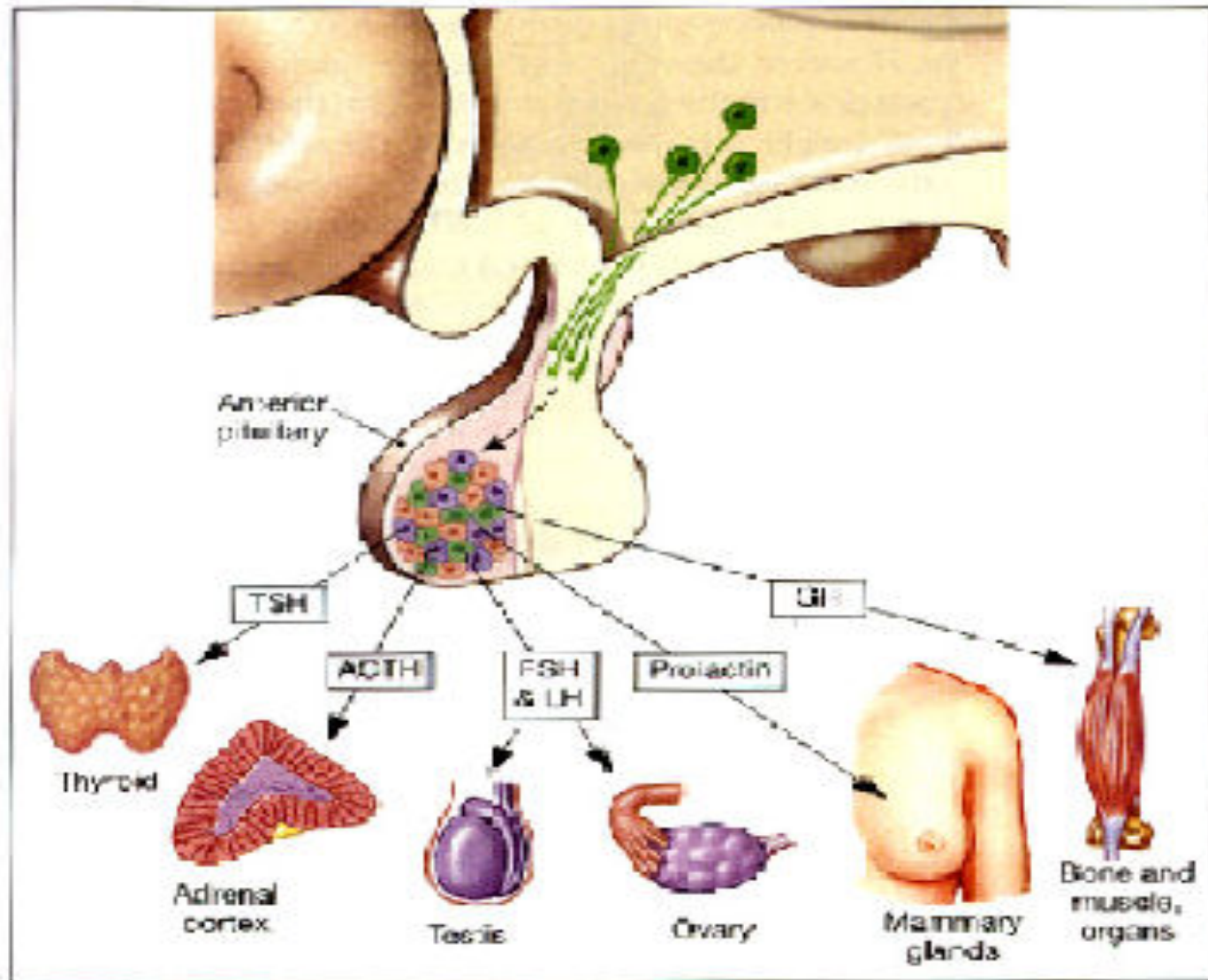
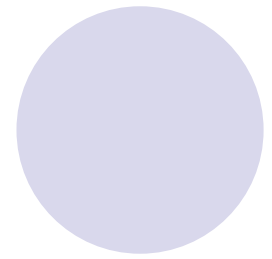
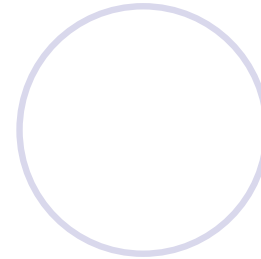
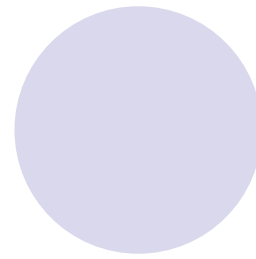
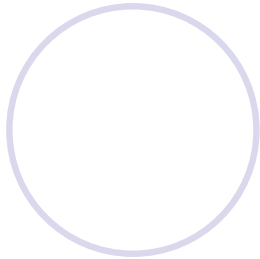
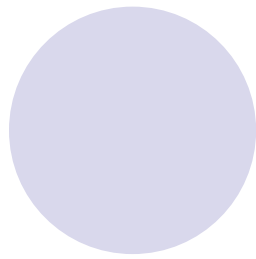
- Les neurones sont regroupés en noyaux ou disséminés dans la partie latérale de l'hypothalamus.
- Nombreuses connexions entre eux.
- Leurs axones sont courts et se terminent pour la plupart dans le très riche réseau vasculaire de l'éminence médiane.



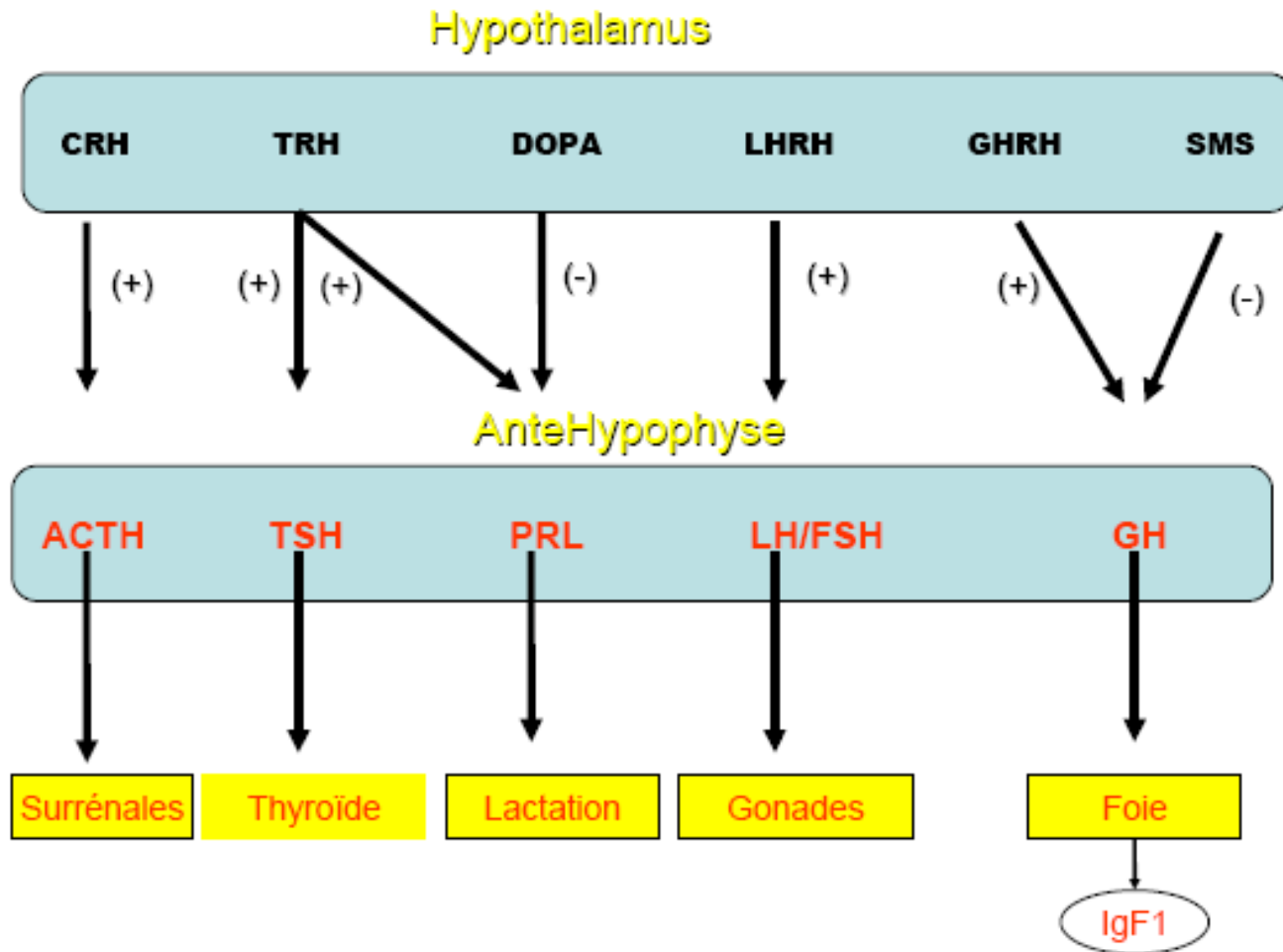
- Ces cellules synthétisent de nombreux petits neuropeptides dont la fonction principale est la régulation de l'adénohypophyse
- FSH-RH et LHRH pour la fonction gonadique
- TRH pour la fonction thyroïdienne
- CRH pour la fonction corticotrope
- GH-RH pour la fonction somatotrope







Les sécrétions hypothalamo-hypophysaires vers les organes cibles.



Vulnérabilité hypothalamo-hypophysaire.

- Les lésions , hémorragiques ou nécrotiques dans plus de 50% des cas, s'expliquent par la fragilité et la pauvreté de la vascularisation hypophysaire.
- La tige n'est pas protégée par la boîte crânienne et le choc provoqué par le traumatisme ébranle la fine tige et déchire la fragile vascularisation.
- Le traumatisme direct, les lésions vasculaires, l'oedème retentissent sur la tige pituitaire et, de ce fait, sur la vascularisation de l'hypophyse.



Vulnérabilité 2.

- Les vaisseaux portes longs hypophysaires empruntent la tige pituitaire pour assurer 70 à 90% de la vascularisation de l'antéhypophyse (portions latérales).
- les vaisseaux portes courts assurent 30% de la partie médiane de l'anté et la posthypophyse.



Conséquences du choc.

On comprend ainsi que:

- les cellules somatotropes (ailerons) et gonadotropes (pars distalis et tubérialis) soient préférentiellement atteintes.
- les cellules thyrotropes et corticotropes , plus médianes, sont plus protégées.
- Le diabète insipide est le plus souvent transitoire.

Les facteurs qui influencent la prévalence.

- Intervalle de temps entre l'évaluation du déficit et la survenue du traumatisme.
- La sévérité du traumatisme.
- Les tests hormonaux.



Les facteurs qui influencent la prévalence

- intervalle de temps entre la survenue du traumatisme et l'évaluation hormonale.

Groupe de travail français.

- Evaluation à **3 et 6 mois** post-trauma:
 - 53% d'insuffisance hypophysaire
 - 21% déficit en GH, FSH/LH, TSH
 - 11% déficits multiples
- Evaluation à **1 an**: l'insuffisance hypophysaire a diminué de moitié:26%,
 - déficit en GH: 16%
 - déficit en FSH/LH: identique.
 - TSH:0; ACTH:0

Revue de la littérature: 14 études.

● Kelly (2000)	22pts	3-276 mois	37%
● Lieberman (2001)	70pts	1-276 mois	69%
● Bondanelli (2004)	50pts	12-64 mois	54%
● Agha (2004)	102pts	6-36 mois	28%
● Popovic (2004)	67pts	12-264 mois	34%
● Aimaretti (2005)	70 pts	12 mois	23%
● Leal-Cerro (2005)	99pts	>12 mois	25%
● Schneider (2006)	70pts	12 mois	36%
● Tanriverdi (2006)	52pts	12 mois	51%
● Herrmann (2006)	76pts	5-47 mois	24%
● Bushnik (2007)	64pts	>12 mois	90%
● Klose (2007)	104pts	10-27 mois	15%
● Tanriverdi (2008)	30pts	36 mois	30%
● Watcher (2009)	55pts	ND	25%

The title is centered at the top of the slide. It is flanked by five circles: a solid light purple circle on the far left, a hollow light purple circle, a solid light purple circle, a hollow light purple circle, and a solid light purple circle on the far right. The text "Les facteurs qui influencent la prévalence" is written in a black, sans-serif font across the middle of these circles.

Les facteurs qui influencent la prévalence

- La sévérité du traumatisme.

Sévérité du traumatisme initial.

- Évaluée par l'échelle de Glasgow.
- Gravité du coma classée en:
 - sévère : score ≤ 8
 - modérée : score 9-12
 - faible : score 13-15

Score de Glasgow et déficit hormonal

- Revue de la littérature (2010 EJE Kokshoorn) :278 articles reviewés;14 retenus soit un nombre total de patients de 931.
- Selon les séries, la sévérité du traumatisme est très variable d'ou les variations parfois importantes de la prévalence.
- Certaines séries ne tiennent compte que des trauma sévères et excluent les trauma faibles; d'autres ont plus de la moitié de leurs patients avec un trauma faible.

Glasgow: facteur prédictif?

- Aucun facteur ne semble prédictif de la survenue d'un déficit hormonal ultérieur: âge, sexe, importance du trauma, score de Glasgow ($>$ ou $<$ à 7), œdème cérébral ou évacuation d'un hématome.
- Selon séries, pas de déficit si $G < 13$ (Kelly) ou, fonction hypophysaire normale si $G \geq 10,2 \pm 0,6$ (Bondanelli).
- Autre: hypopituitarisme = 80% si durée du coma de plusieurs jours ou semaines mais souvent lésions initiales graves mais bon pronostic (Benvega JCEM2000).

Glasgow: facteur prédictif?

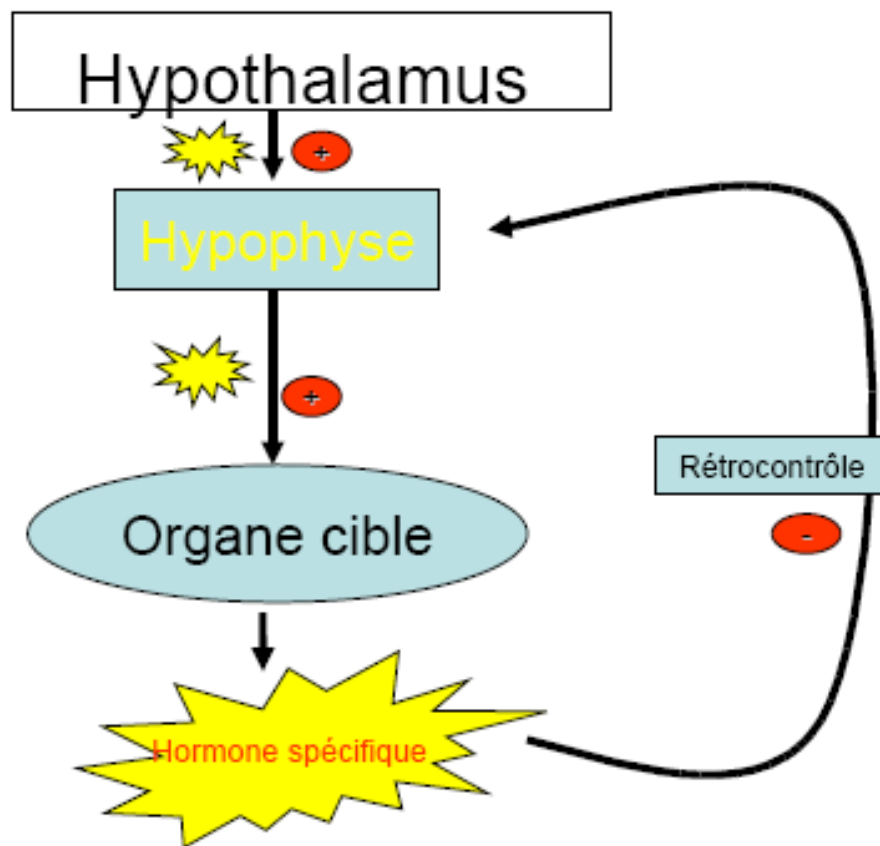
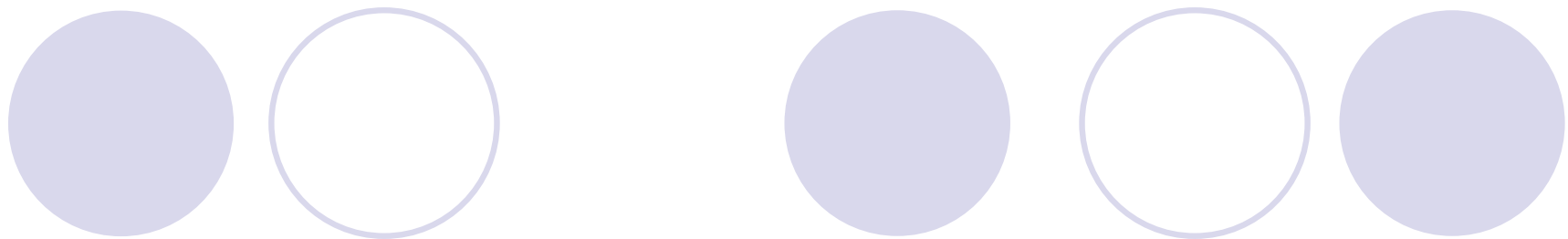
- Séries françaises (Chanson; Cortet-Rudelli):
 - durée du coma : 21 +/- 22 jours
 - trauma légers: 25%
 - trauma modérés: 2%
 - IRM normale : 78%
 - 1/3= déficit isolé

Revue de la littérature: 14 études.

● Kelly (2000)	22pts	3-276 mois	G 3-15	37%
● Lieberman (2001)	70pts	1-276 mois	G 3-15; 84%<8	69%
● Bondanelli (2004)	50pts	12-64 mois	G 3-15; 54%<8	54%
● Agha (2004)	102pts	6-36 mois	G 3-13; 56%<8	28%
● Popovic (2004)	67pts	12-264 mois	G 3-13	34%
● Aimaretti (2005)	70 pts	12 mois	G 3-15; 21%<8	23%
● Leal-Cerro (2005)	99pts	>12 mois	G </=8	25%
● Schneider (2006)	70pts	12 mois	G 3-15	36%
● Tanriverdi (2006)	52pts	12 mois	G 3-15; 25%<8	51%
● Herrmann (2006)	76pts	5-47 mois	G</=8	24%
● Bushnik (2007)	64pts	>12 mois	G: NR	90%
● Klose (2007)	104pts	10-27 mois	G3-15; 38%<8	15%
● Tanriverdi (2008)	30pts	36 mois	G 3-15; 16,7%<8	30%
● Watcher (2009)	55pts	NR	G 3-15; 17%<8	25%

Les facteurs qui influencent la prévalence

- L'évaluation hormonale.





Axe corticotrope.

- Déficit allant de 0 à 60% (Kokshoorn 2010) car apprécié de façon très variable selon les études.
- Tout dépend de l'évaluation choisie:
- Valeurs basales à jeun le matin, Cortisol +/- ACTH +/- CLU.

NB: les valeurs définissant le seuil de décision du cortisol ne sont pas validées.

- Tests dynamiques (pour confirmer le déficit ou de façon systématique) : Synacthène 1 μ g ou 250 μ g; hypoglycémie insulinique: hypoglycémie insulinique et +/- population témoin

Axe corticotrope (revue des 14).

- 4 études (27%pts): valeur seule du cortisol ou ACTH le matin: 0-60%; 3:cortisol<220-440pmol et 60% quand valeur à 440 pmol
- 4 études (12%pts): Synacthène: 1seule = tous les patients; 3= uniquement ceux qui avaient un cortisol en base subnormal; prévalence =7 à 19%
- 1 étude (6%pts): cortisol + test au CRH
- 5 études (43%pts): hypoglycémie insulinique soit d'emblée, soit en confirmation: 3-11%



Études françaises.

- Cortisol + ACTH
- Test au synacthène 1 µg; si pathologique: test à la métopirone.
Le test au synacthène n'est le reflet d'une insuffisance corticotrope qu'au bout de 3 mois; intéressant dans l'évaluation à 1 an.
- Test de stimulation par l'hypoglycémie insulinique: test de référence mais dans cette population, souvent contre-indiqué car ATCD d'épilepsie.
- Dans les 2 études: déficit à 1 an = 12 – 17,8%.

Axe somatotrope : GH-IGF1.

C'est le premier des déficits qui perdure à 1 an (38%), souvent isolé ou associé au déficit gonadotrope.

- Evaluation différente selon les études. Dépistage par le dosage de l'IGF1.
- France: test au glucagon-propranolol (3h) dans l'évaluation précoce (3-6 mois); hypoglycémie insulinique (2h) ou GHRH-Arginine (2h:surtout utilisé pour évaluer la profondeur du déficit) à 1 an.
- Revue de la littérature (14): dépistage par valeur de GH basale et IGF1



Revue 14 études.

- Test dynamique de confirmation pour toutes mais différent selon séries.
- 3 (21%pts): GHRH-Arginine avec pic GH<9µg mais aucun ajustement à l'IMC; prévalence: 8-20%.
- 2 (12%pts) :HypoGI insulinique; pic GH<3µg; Prévalence: 18 et 15%.
- 8 (209/931pts) : Glucagon pour 3 (11-39%); valeur seuil= 1 à 5µg
 - GHRH seul pour 1; 2% prévalence
 - GHRH+GHRP-6 : Pts= 15 à 33% avec GH<10µg
 - 2: combinaison des tests;12-14%

Axe thyroïdienne et Prolactine.

- Évaluation classique par les dosages de base.
- Pour l'axe thyroïdienne, dosage de la T4 libre; La TSH est forcément basse.
- Selon les études, prévalence = 0 à 19% pour déficit en TSH et 0 à 16% pour déficit en PRL.
- France: TSH = 21% à 3 – 6 mois et 0 à 5% à 1 an.



Axe gonadotrope.

- Déficit noté entre 0 et 29% selon les séries de la littérature
- 2 séries françaises : 21% quelle que soit la période d'évaluation.
- Évaluation: LH et FSH en base
Testostérone chez l'homme et oestradiol chez la femme.
Test au GnRH (LHRH) peu utilisé.

Facteurs influençant les valeurs des tests.

- L'indice de masse corporelle (IMC) est un facteur qui influe sur la valeur des réponses pour GH.
- La présence d'un déficit en GH a été associé dans plusieurs études, à un IMC élevé.
- Il faut donc adapter la réponse de GH aux tests à l'IMC des patients car la prévalence pourrait être majorée par ce biais et ce d'autant plus que:
 - 12% des patients ont un $IMC > 30$
 - et 25% entre 25 et 30



Conclusions

- Avant de proposer d'éventuels traitements aux déficits, on voit bien que l'évaluation est difficile car les études n'ont en général ni les mêmes tests, ni les mêmes valeurs seuils.
- Cependant, il apparaît que le principal déficit qui perdure à distance du traumatisme est le déficit en GH, très souvent associé au déficit gonadotrope.

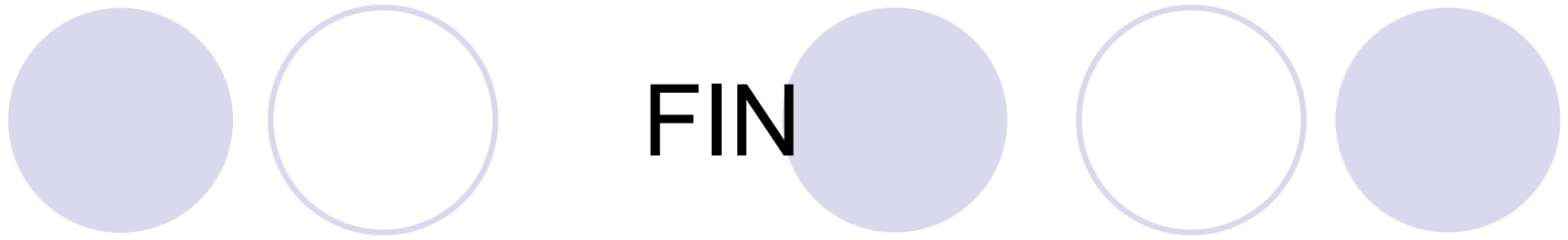


Conclusions.

- Une évaluation avant le 3^{ème} mois paraît peu rentable et devient intéressante au delà.
- Il faut proposer un suivi sur au mois 12 mois, sachant que certains déficits initialement retrouvés, s'amendent avec le temps et qu'à 1 an, aucun déficit nouveau n'apparaît.

Intérêt d'un traitement hormonal substitutif.

- Il se discute à distance du traumatisme (> 3mois) et en fonction du bénéfice escompté.
- Traitement gonadotrope chez ces sujets le plus souvent jeunes, pour préserver le capital osseux.
- Traitement par hormone de croissance pour améliorer l'état général, la rééducation fonctionnelle, l'IMC et les FRCV.



- Au cours des 10 dernières années, des études mieux conduites voire prospectives ont tenté d'harmoniser les méthodes d'explorations grâce en particulier à la coopération entre les différentes équipes pour le suivi de ces patients.