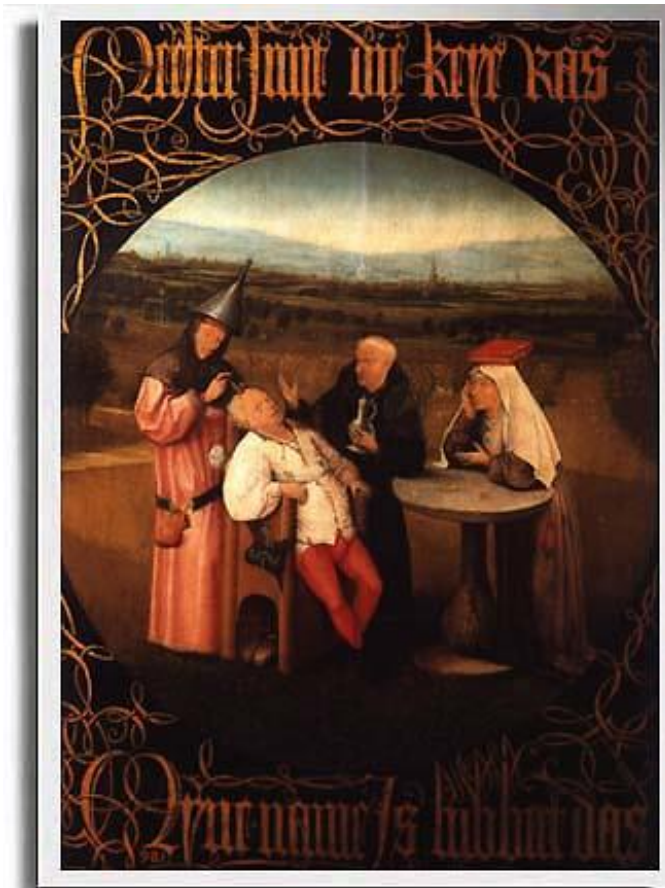


INSUFFISANCES HYPOPHYSAIRES CONSECUTIVES AUX DOMMAGES CEREBRAUX: une prévalence largement insoupçonnée



Dr Hernan Valdés-Socin

- Docteur en Sciences BioMédicales*
- Clinicien-Chercheur . FNRS (2009—2011)*
- Chef de Clinique . CHU Sart Tilman*

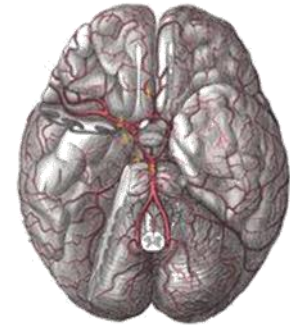
Email: hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

*Hieronymus Bosch 1450-1516 –
The extraction of Stone of Madness (The cure of Folly).
Museo del Prado, Madrid.*



PLAN -lère Partie

- Cas Clinique
- Définition d'hypopituitarisme
- Le traumatisme crânien et le TBI
 - Épidémiologie
 - Faits marquants de l'hypopituitarisme post trauma
 - Physiopathologie de l'hypopituitarisme
- Conséquences et Pathophysiologie du TBI



CAS CLINIQUE

- Triatloniste, 22 ans
- Renversé dans la voie publique sur son vélo

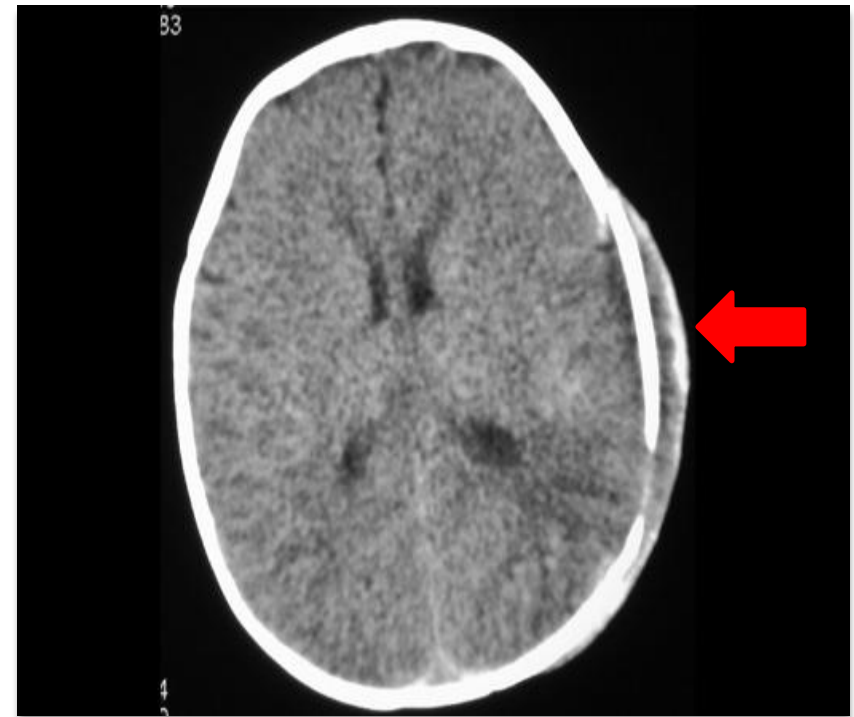


CAS CLINIQUE -Suite

-Evaluation neurologique, Revalidation, multiples hospitalisations au CHU de Liège.

-2 ans après l'accident, évaluation endocrinienne car hypotension et diminution pilosité déficit GH, testostérone et ACTH.

-Nette amélioration après substitution hormonale.



HYPOTHALAMUS

HYPOPHYSE ANTERIEURE

POST-HYPOPHYSE

GH

TSH

ACTH

FSH

LH

PRL

ADH

OXYTOCINE

Foie:
IGF-I

Thyroïde:
Thyroxine

Surrénale
Cortisol

Gonades:
Testostérone
Estrogènes

•development
des seins
•**lactation**

•**Reabsorption**
hydrique reins

•Contraction
utérine
contraction
•Ejection Lait

•**Muscles**
•**Energie**
•**Exercice y**
•**Squelette**

•Memoire
•Humeur
•**Metabolisme**
•**Energie**
•SNC et muscles

•Humeur
•**Electrolytes**
•**Energie**
•**Stress**

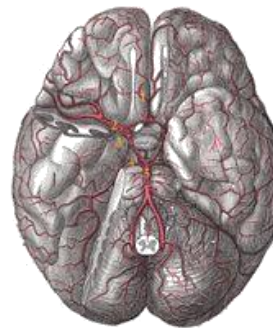
•Energie
•Humeur
•**Libido**
•**Reproduction**
•Muscle mass

EPIDEMIOLOGIE

Dommmages cérébraux = TBI (Traumatic Brain injury)

TBI post Trauma

235/100 000 annuels (13 pays européens)*



- ◀ **Adultes jeunes**
 - Accident roulage,
 - Accident travail
- ◀ **Adultes âgés**
 - Chutes

*Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al.
A systematic review of brain injury epidemiology in Europe.
Acta Neurochir 2006;148:255–68.

Faits marquants HYPOPITUITARISME post TBI

- **1914** Hypopituitarisme (Simmonds M,1914)
- **1918:** Première description post TBI en 1918 (Cryan E.1918.)
- **1950'-1960':** Etudes hypophysaires *post mortem* des accidentés (Kornblum et Fisher al 1969, Crompton 1970)
- **2000:** TBI et hypopituitarisme revisités. Prevalence entre 6 et 68% (Kelly et al 2000)
- **2000-2010:** Facteurs de risque d'hypopituitarisme: sévérité du TBI mais hypopituitarisme possible après TBI modéré
- **>2010:** Long délai entre hypopituitarisme et TBI (3 mois- 23 années)
- **2-2019** Cette présentation !!

SEQUELLES APRES TBI

Physiques

- ☞ Fractures
- ☞ Epilepsie
- ☞ Douleurs
- ☞ Ataxie, tremblements
- ☞ Langage
- ☞ Troubles sommeil
- ☞ Lésion
pituitaire/hypothalamus
- ☞ Impuissance, libido
- ☞ Métaboliques

Aimaretti G, et al. GH IGF Res. 2004;14:S114-S117.

Masel BE, et al. GH IGF-I Res. 2004;14:S108-S113.

Psychosociales

- ☞ Dépression
- ☞ Anxiété
- ☞ Psychose
- ☞ Toxicomanie
- ☞ Suicides

Popovic V, et al. J Endocrinol Invest. 2004;27:1048-1054.

Lieberman SA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2752-2756.

Cognitives

- ☞ Attention
- ☞ Concentration
- ☞ Mémoire
- ☞ Jugement

Endocriniennes?

Cicerone KD, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81:1596-1615.

Simpson G, et al. J Head Trauma Rehabil. 1999;14:580

Les Symptômes d' Hypopituitarisme ressemblent aux séquelles de TBI

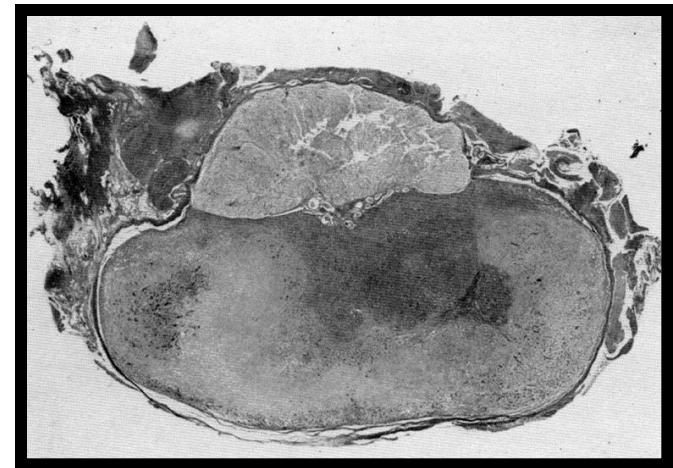
Hormone	Symptômes de Déficience
GH	<ul style="list-style-type: none">• Diminution masse maigre, adiposité abdominale, dyslipidémie, diminution capacité exercice, fatigue, ostéoporose.
TSH	<ul style="list-style-type: none">• Fatigue, myopathie, faiblesse, diminution fonction cognitive, libido réduite, dépression, irritabilité, irrégularité menstruelle
ACTH / cortisol	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension, fatigue, faiblesse musculaire, perte de poids, anorexie, irritabilité, dépression, perte de mémoire
FSH / LH	<ul style="list-style-type: none">• Irrégularité cycle, perte de libido, impuissance, infertilité, masse musculaire diminuée, fatigue, dépression
ADH	<ul style="list-style-type: none">• Déshydratation, polyurie

TBI-PATHOPHYSIOLOGIE (1)

- Lésion hypothalamique
 - Ischémique (vasospasme)
 - Hémorragique (augmentation PIC)



- Lésion hypophysaire
 - Ischémique-hémorragique
 - Section de tige



PATHOPHYSIOLOGIE DE L'HYPOPITUITARISME POST TBI (2)

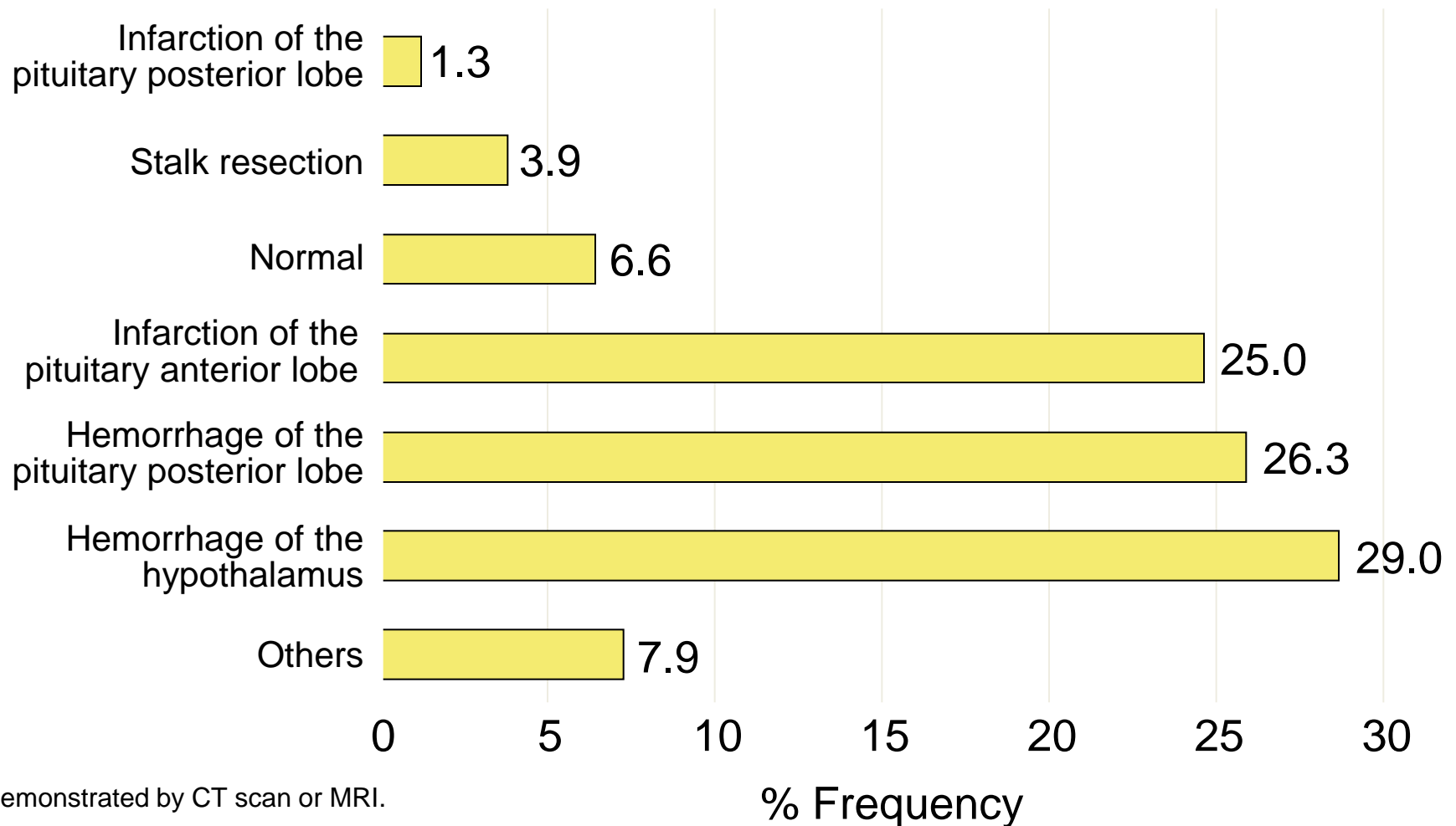
- PHASE PRIMAIRE

- Accélération et desacélération du cerveau et structures
- Lésions neurovasculaires

- PHASE SECONDAIRE

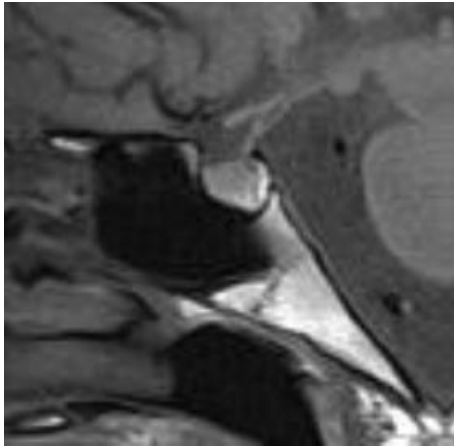
- Lésions neuroinflammatoires:
 - Destruction de la BHE
 - Cytoquines
 - Passages de polypeptides Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) ---neuroprotecteur
- Autoimmunité
 - Anticorps anti hypophyse

Lésions Anatomiques (scan-RMN): Patients avec Hypopituitarisme posttraumatique (n=76)



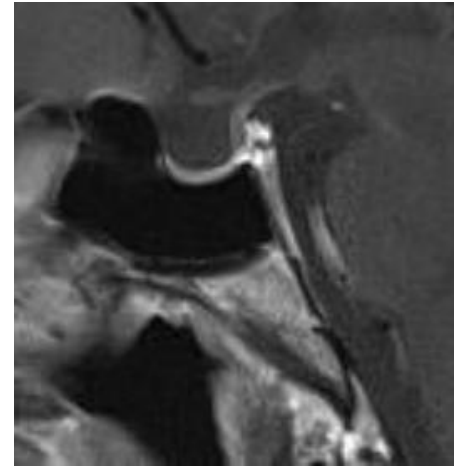
RADIOLOGIE de l'HYPOPITUITARISME post-TRAUMATIQUE

TBI AIGU



TBI: 672 mm³ (601-783 mm³)
contrôles 552 mm³ (445-620 mm³)
p value < 0.0001

TBI phase chronique*

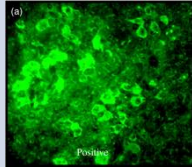
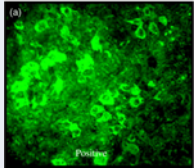
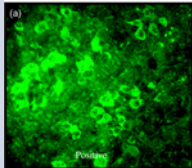


Selle turcique partiellement vide ,n=2
Interruption de tige n=1

Soldiers after blast TBI who have pituitary dysfunction display more severe white matter tract damage as assessed by diffusion tensor imaging than those who have an intact hypothalamic–pituitary axis.³¹

Maita et al Intensive Care Med 2008
Schneider HJ et al J Endocrinol Invest 2007
*Valdes Socin et al Annales Endocrinol 2015

AUTOIMMUNITÉ post TBI: Anticorps anti HYPOHYSE-HYPOTHALAMUS

Auteurs	n	Glasgow	Temps (mois)	APA	AHA
Tanriverdi & al 2008	29	12-15 (85%)	36	13 	N/A
Tanriverdi & al 2010	61	N/A	N/A	14 	13
Tanriverdi & al 2013	25	9-15 (64%)	12-60	12 	15

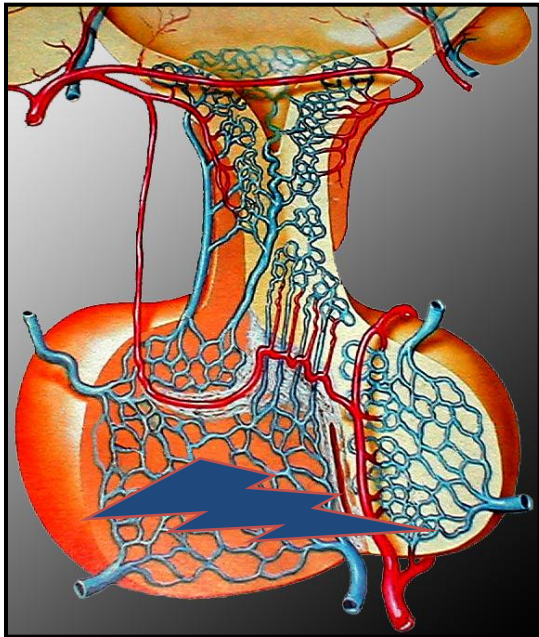
D'après Guaraldi et al. Clin Med. 2015 May; 4(5): 1025–1035.

Microphotographies Extraites de : Tanriverdi et al. Eur J Endocrinol 2008

HYPOPITUITARISME

post-TRAUMATIQUE-synthèse

Hypothalamus



Hypophyse
Anterieure Posterieure

❖ DEFICITS:

-GH>>LH-FSH>>TSH>>ACTH

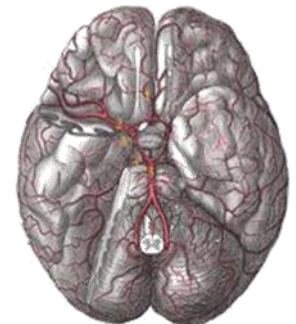
- Diabète Insipide: 5-7%

❖ Hyperprolactinémie

PLAN -2ème Partie



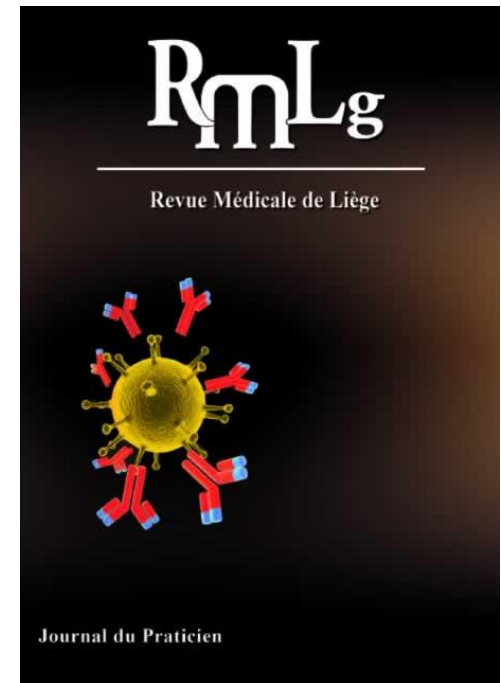
- TBI: séries rétrospectives, prospectives, pédiatriques
- Sports de combats, explosions et hypopituitarisme
- TBI et Facteurs de Risque de l'hypopituitarisme
- TBI et histoire naturelle des déficits neuroendocriniens



HYPOPITUITARISME CONSÉCUTIF AUX DOMMAGES CÉRÉBRAUX :

le traumatisme crânien et l'hémorragie sous-arachnoïdienne mis en cause

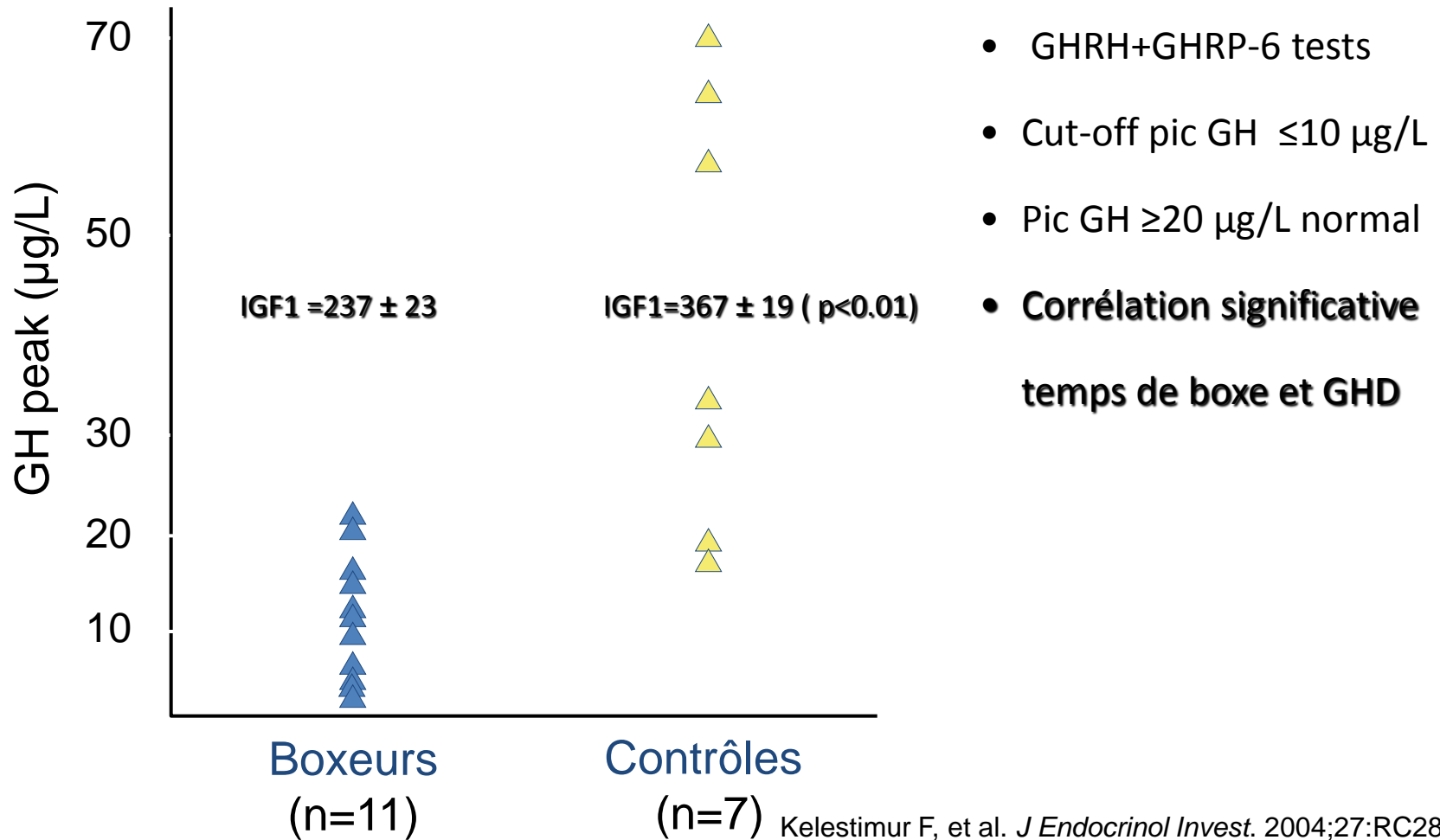
H. VALDES-SOCIN (1), L. VROONEN (2), P. ROBE (3), D. MARTIN (4), A. BECKERS (5)



SPORTS DE COMBAT-TBI



Chronic, Repetitive Head Trauma During Boxing Associated with Isolated GHD



Prevalence of Pituitary Hormone Dysfunction, Metabolic Syndrome, and Impaired Quality of Life in Retired Professional Football Players: A Prospective Study (II)

	<i>Frequency (%)</i>
GH deficiency ^a	13 (19.1)
Testosterone deficiency	6 (8.8)
GH and testosterone deficiency	3 (4.4)
Any hormonal deficiency	16 (23.5)
Metabolic syndrome	34 (50.0)
BMI>30	45 (66.2)
High-frequency impact position ^b	44 (64.7)

Kelly DF et al Journal of Neurotrauma 2014

demographics, hormonal deficiency and metabolic syndrome in 69 nfl retirees

^aIf GH deficiency criteria had not been adjusted for BMI, and the standard cutoff of peak GH<3 ng/mL had been used, 28 of 68 (41.2%) subjects would have been classified as GH deficient. No subjects had hypothyroidism, adrenal insufficiency, or diabetes insipidus.

^bGuskiewicz and colleagues.³³

NFL, National Football League; BMI, body mass index; GH, growth hormone; SD, standard deviation.

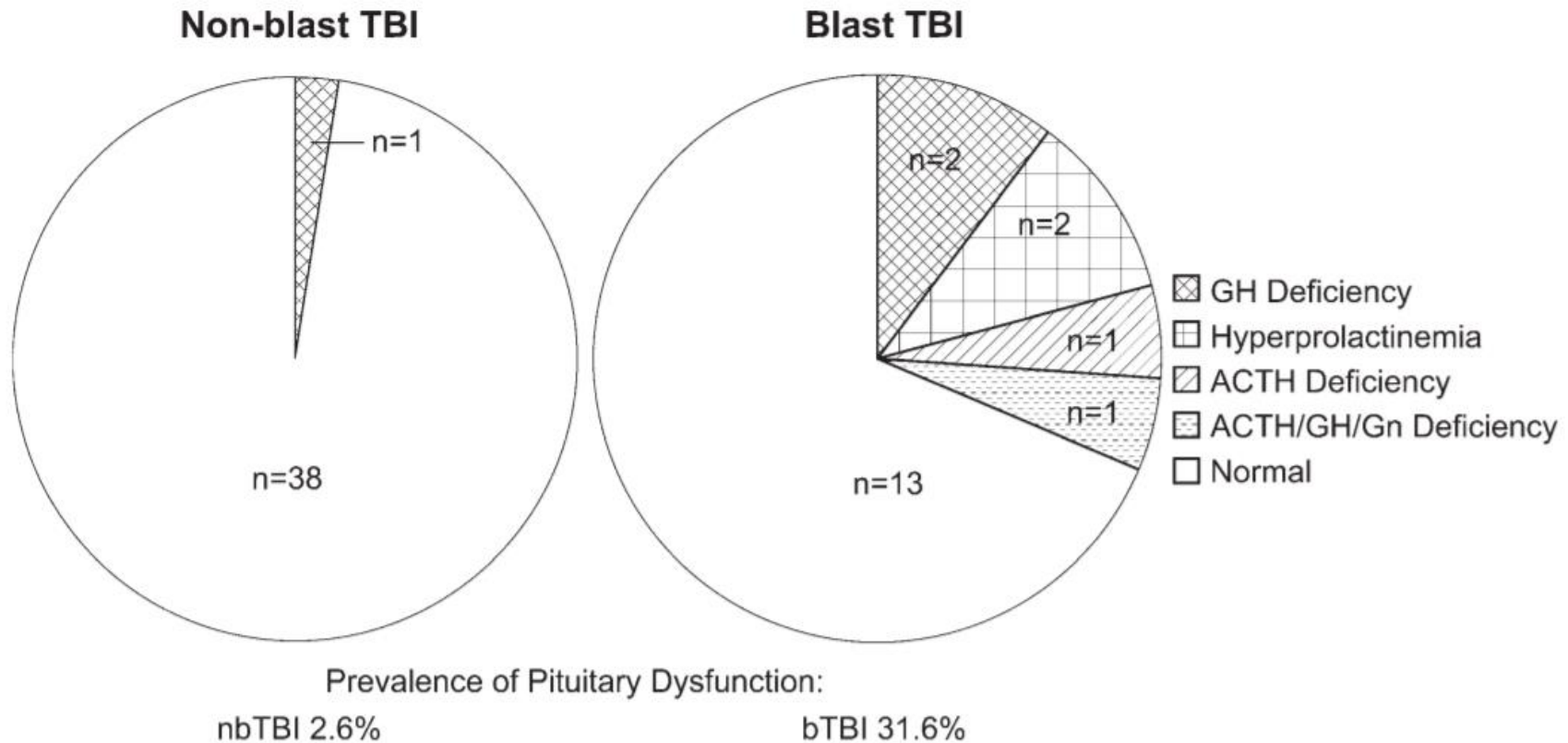
EXPLOSIONS - TBI



Stalingrad ,1942

SOLDATS AVEC TBI post EXPLOSION

Baxter et al: Pituitary



Hypopituitarisme chez 1/39 TBI (3.4%) vs 6/19 (32%) des soldats avec TBI post explosion

Accidentés De La Route: Tbi-Hypopituitarisme



SERIES ADULTES RETROSPECTIVES AVEC TBI

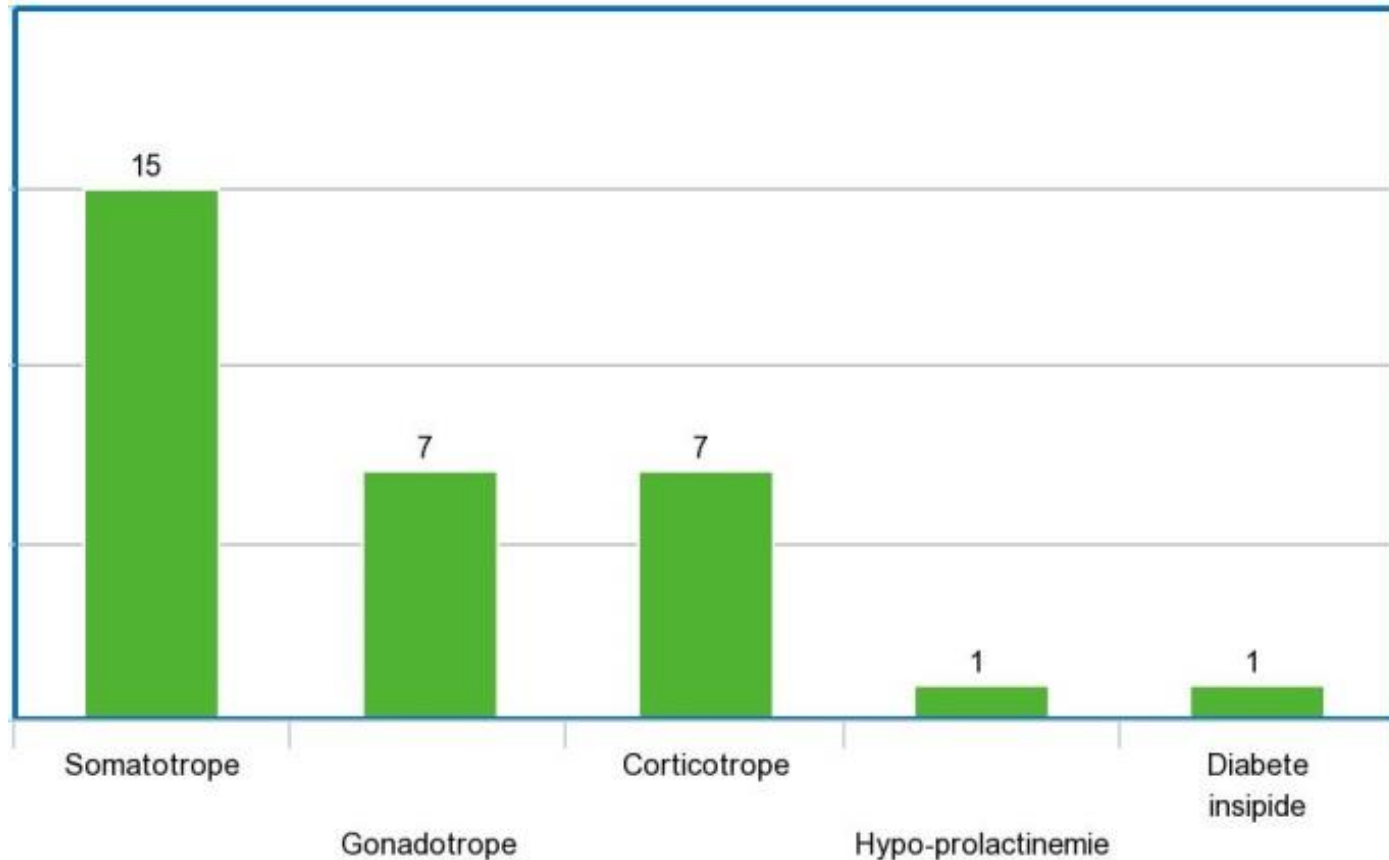
Publication	Patients	Suivi / Tests	Lignées déficitaires %
Kelly 2000	N=22 TBI (18H/4F)	ITT	GH 24 LH-FSH 90 ACTH 60 TSH 50 PRL ↑ 45 DBT insip 30
Richard 2001	N=93 TBI (75H/18 F)	Biologie de base	GH non étudié LH-FSH 28 ACTH 0 TSH 1 PRL non étudié DBT insip 1
Lieberman et al. 2001	N=70 TBI	6m-20 ans	GH 15 LH-FSH 0
JCEM 2001	N=32 SAH	Glucagon/ LDopa test	ACTH 7 TSH 3 DBT insip 0
Bondanelli et al. 2004	N=50 TBI 10F/40M	???	GH 20 LH-FSH 14 ACTH 0 TSH 10 DBT insip ?
Agha et al. 2004	N=102 TBI 17F/85H	6 à 36 mois Glucagon ITT Arg/GHRH	GH 18-10 LH-FSH 12 ACTH 22 TSH 1 PRL ↑ 12 DBT insip ?
Aimaretti Clin Endocrinol 2004	N=100 TBI (69H/31F)	3 mois GHRH/ Arginine	GH 21 LH-FSH 17 ACTH 8 TSH 5 DBT insip 4
Leal Cerro et al. 2005 Clin Endoc 2005	N=170 TBI (99H/14F)	<50 mois GHRH- GHRP6 ITT, Ou Glucagon	GH 5,8 LH-FSH 17 ACTH 17 TSH 6,4 DBT insip 5,8

SERIES ADULTES PROSPECTIVES AVEC TBI

Publication	Patients	Suivi / Tests	Lignées déficitaires %
Agha et al. 2004	N=50 TBI 12F/38H 37 ± 14 ans	Phase aiguë Glucagon ITT GHRH-GHRP6	GH 18 LH-FSH 12 ACTH 16 TSH 2 DBT insip 2.6
Dimopolou et al. 2004	N=34 TBI 27H/7 F 36 ± 16 ans	0-12 mois	GH 9 LH-FSH 24 ACTH 24
Aimaretti et al. JCEM 2005	N=70 TBI	3 -12 mois GHRH / Arginine	GH 3---11 LH-FSH 17---11 ACTH 8,5---7 TSH 6 PRL élevée 4 DBT insip 4---2,8
Schneider et al. 2006	N =78 TBI 52H/26 F 36 ans	GHRH-Arginine Synacthen	GH 9---10 LH-FSH 32---21 ACTH 19---9 TSH 8---3
Tanriverdi et al. 2006	N=52 TBI 43H/9F	0-12 mois GHRH-Arginine	GH 19---37 LH-FSH 38---8 ACTH 10---19 TSH 5,8---5,8 PRL élevée 7,8 DBT insipid ?
Klose et al. 2007	N=46 TBI 39 (19-63)ans	0-12 mois ITT/Synacthen/ GHRH-Arginine	GH 11 LH-FSH 2 ACTH 6 TSH 2 DBT insip 2
Tanriverdi et al. 2008	N=30 TBI 25H/5F 37 ± 2 ans	0-12-36 mois GHRH-GHRP6 Synacthen	1an 2ans GH 43---17 LH-FSH 3,3---0 ACTH 20---6,6 TSH 6,6---0

Etude et prévalence des troubles neuroendocriniens dans une série de 65 patients avec dommages cérébraux post-traumatiques (TBI) recrutés à partir de la médecine d'expertise

Fréquence des déficits hypophysaires sur les 23 patients



Prévalence de troubles neuroendocriniens: 35% (23/65).

Age moyen: 45 ± 14 ans (10H/13 F), BMI 29 ± 4 kg/m².

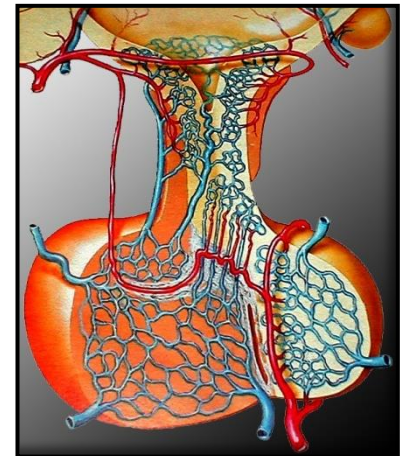
Test au glucagon anormal chez 22/23 patients, un deuxième test insulinique anormal chez 9/10 patients. .

TBI Pédiatrique: épidémiologie

- 90-250/100 000 hab
- 1977-2004 : 20 cas d'hypopituitarisme post TBI rapportés
- >2004: 12 séries pédiatriques (4 prospectives)
 - 5-57 % hypopituitarisme
 - Puberté précoce rare: 1-2 cas/série
 - Ralentissement de croissance observé dans 2/12 séries

TBI-Hypopituitarisme: facteurs de risque (1)

Age au trauma	20–29 years (~35% des cas)
Type de trauma	Chute \geq 50% des TBI
Coma/perte de connaissance	93%
Lésions anatomiques (CT/MRI)	
Hémorragie Hypothalamique	29%
Hémorragie lobe postérieur hypophysaire	26%
Déficits hypophysaires (12 mois post TBI)	
GH	20%
Gonadotrophines	12%
ACTH	7%
TSH	5%



Benvenga S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1353-1361.

Aimaretti G, et al. Provisionally accepted, *J Clin Endocrinol Metab.* 2005.

Langlois JA, et al. *Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths.*

Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2004.

TBI-Hypopituitarisme: facteurs de risque (2)

- **Echelle de Glasgow**

TBI modéré - sévère TBI (GCS ≤ 12), mais hypopituitarisme possible chez des patients avec un score bas!

- **D'autres facteurs de risque**

(CT scan, pression intracrânienne, fracture du crâne, jours d'hospitalisation en USI,...)

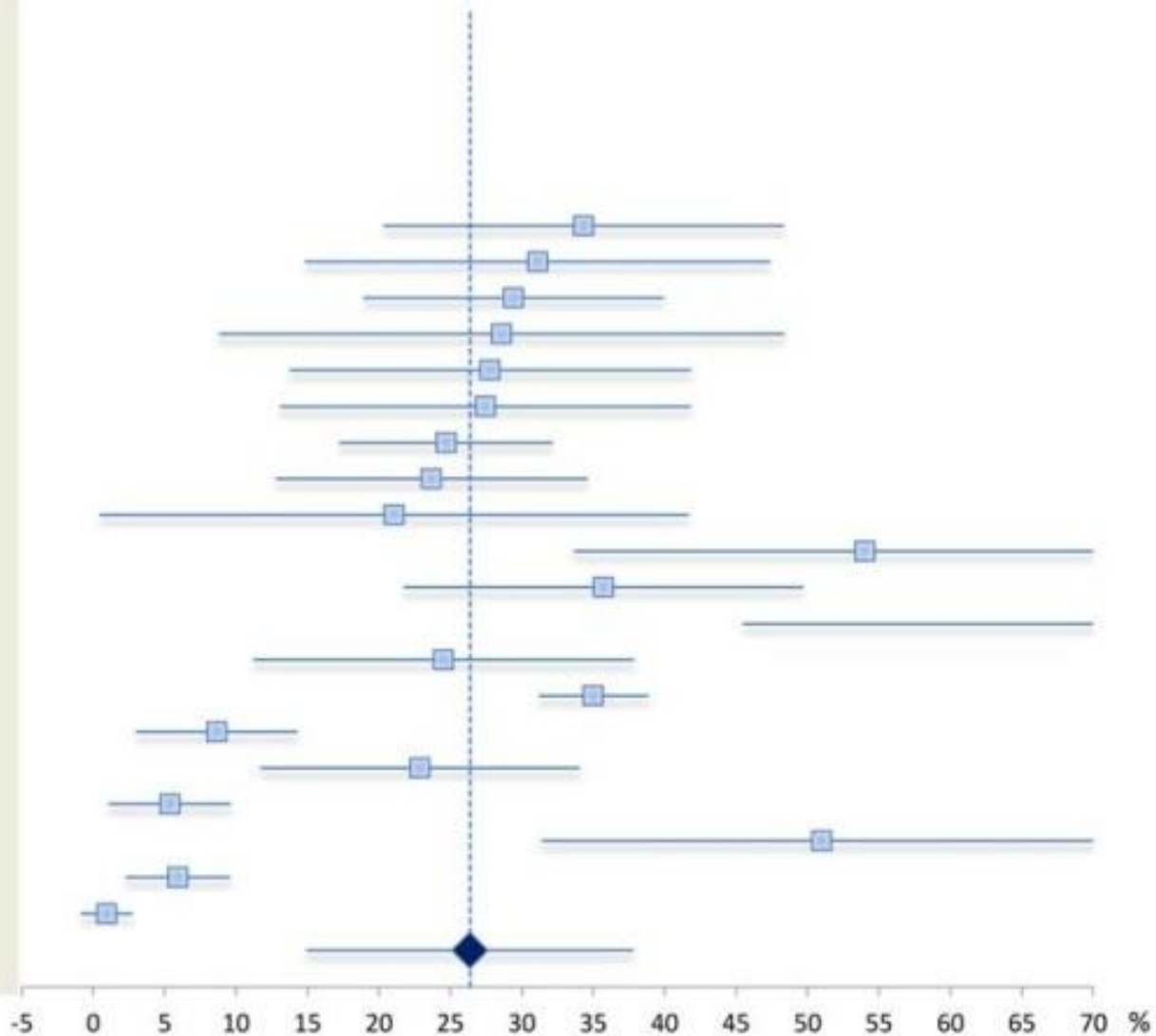
➔ **Difficulté à prédire l'hypopituitarisme après un TBI**

Study

Kozlowski MO, 2012
Lieberman et al., 2001
Kelly et al., 2000
Bavissetty et al., 2008
Krahulik et al., 2010
Popovic et al., 2004
Park et al., 2010
Agha et al., 2004
Wilkinsson C, 2012
Prodam F, 2013
Ulfarsson T, 2013
Leal-Cerro et al., 2005
Herrmann et al., 2006
Baxter D, 2013 (blast)
Bondanelli et al., 2004
Schneider et al., 2006
Kleindienst et al., 2009
Wachter et al., 2009
Schneider H, 2011 (TBI+SAH)
Klose et al., 2007
Aimaretti et al., 2005
Kokshoorn et al., 2011
Tanriverdi et al., 2006
Klose et al., 2013
van der Eerden et al., 2010

% GCS<13

NA
NA
NA
NA
NA
100
100
100
100
100
100
100
100
100
100
100
100
86
78
78
61
59
58
45
43
40
31
28



TBI - HISTOIRE NATURELLE

			Aigu	12m
• Axe Surrénalien	Stress	Cortisol	21.9	13.8 ug.l
❖ Axe Thyroïdien	Syndrome de T3 et T4 basses	FT3	2.1	3.3 pg/ml
❖ Axe GH	Syndrome de résistance GH élevée-IGF1 basse	GH	4.2	1.7
		IGF1	188	260 ng/ml

57% des patients récupèrent des déficits après 1 an

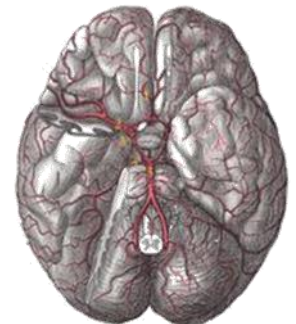
Hypopituitarisme pendant la phase aiguë post TBI

- L'hypophyse répond après le TBI de deux façons:
 - ACTH, PRL et GH augmentent
 - LH, FSH and TSH diminuent ou inchangées
- Les réponses peuvent être modulées par le type de lésion ou iatrogènes (dopamine, etomidate, opioïdes, etc)
- GH élevée et IGF1 abaissée ("résistance" à la GH)
- ACTH et Cortisol élevés. Une insuffisance surrénalienne retrouvée chez 16% en aigu secondaire à une lésion hypophysaire . A RECHERCHER
- Low T3 syndrome : fT3 and TSH abaissées
- Déficit gonadotrope fréquent. A réévaluer car récupération possible après 3 mois
- Hyperprolactinémie
- Troubles ioniques: le Sodium (Diabète insipide/ SIADH)



PLAN -3ème Partie

- Approche neuroendocrinienne du TBI: Consensus
- Prise en charge du TBI
- TBI: Dépistage, perspectives et conclusions



Consensus TBI : Dépistage et traitement



L'Atomium. Bruxelles

Ghigo et al 2005

British Neurotrauma Group guidance. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017

Nov;88(11):971-981

Dépistage hypophysaire dans l'hypopituitarisme post TBI

Basal Hormone Test	Horaire
Cortisol (matin)	0800 heures
free T ₄ , thyroid stimulating hormone (TSH)	0800 heures
IGF-I	0800 heures
Follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), Testosterone (hommes) ou 17 βE2 (femmes)	0800 heures
Prolactine (PRL)	0800 heures

Patients avec polyurie: Diurèse, densité urinaire, Na⁺⁺ et osmolalité plasmatique, dosage de ADH

Quand faut-il dépister une séquelle neuroendocrinienne?

All TBI patients
(regardless of severity)

First visit
during hospitalization
in neurosurgery or ICU
hormonal bilan
if clinically indicated

3-month evaluation
baseline
hormonal bilan

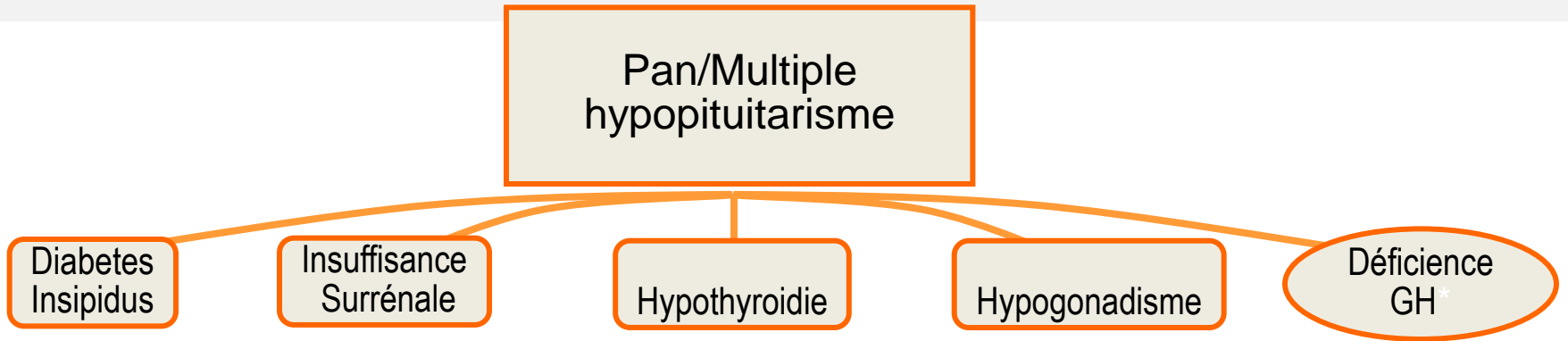
12-month evaluation
baseline
hormonal bilan

Patients with any symptoms
and moderate-severe TBI
>12 months prior

Record a detailed patient
and family history

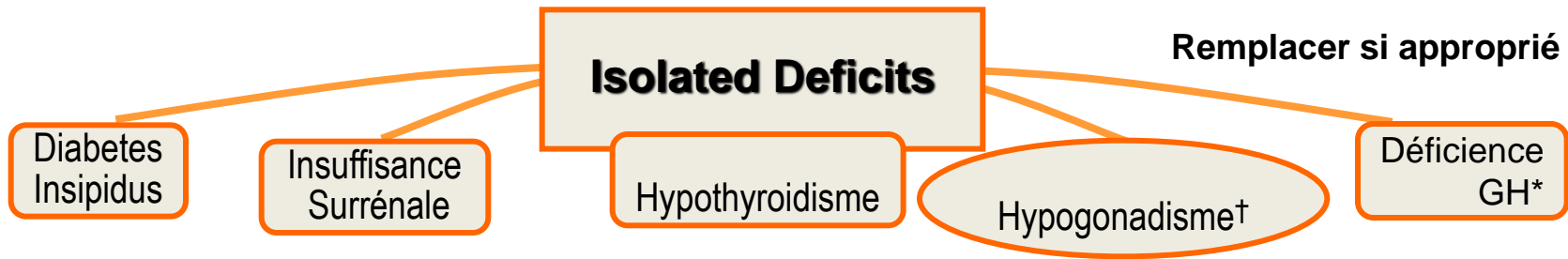
baseline
hormonal bilan
(single session)

OPTIONS THERAPEUTIQUES



Remplacer immédiatement

Remplacer si approprié



* Replacement of other hormonal deficits can restore normal GH response to provocative testing; thus, GH deficiency needs to be confirmed after appropriate replacement of other hormone deficiencies (3-6 m).

† Isolated insufficiency of the gonadal axis could reflect functional stress-induced impairment and can be transient. Patients should be retested before HRT is initiated.

TRAITEMENTS HORMONAUX DE SUBSTITUTION

Hormone	Substitution Hormonale
GH	<ul style="list-style-type: none">• Analogues de GH
TSH	<ul style="list-style-type: none">• Levothyroxine
ACTH / cortisol	<ul style="list-style-type: none">• Hydrocortisone, Dexaméthasone
FSH / LH	<ul style="list-style-type: none">• Testostérone (PO, gel, IM) chez l'homme• Oestroprogestatifs chez la femme
ADH	<ul style="list-style-type: none">• Minirin (PO, intranasal)

INSUFFISANCE SURRENALIENNE en REANIMATION

<p>Kleindienst & al J Neurotrauma 2009</p>	<p>N=80 TBI Glasgow 3-13 vs N=41 Trauma Injury score>15</p>	<p>9 jours Cortisol<15 µg/L 3-6 mois chez 30 ACTH 1ug</p>	<p>ACTH 42/80 53% Etomidate 33/41!!! 0/30 déficients à 6 m</p>
<p>Jeong & al J Neurosurgery 2009</p>	<p>N=108 TBI Mod- severe vs N=57 Trauma</p>	<p>24-48hs ACTH<9pg/cortisol ACTH 250ug</p>	<p>ACTH 24 % ACTH<9pg/ml Shock hémorragique</p>
<p>Llompert-Pou &al Neurocrit Care 2008</p>	<p>N=65 TBI</p>	<p>moy 260 j Bilan hypophysaire Imagerie</p>	<p>Hypopituitaire 21/65 (32%)</p>

COMMENTARY

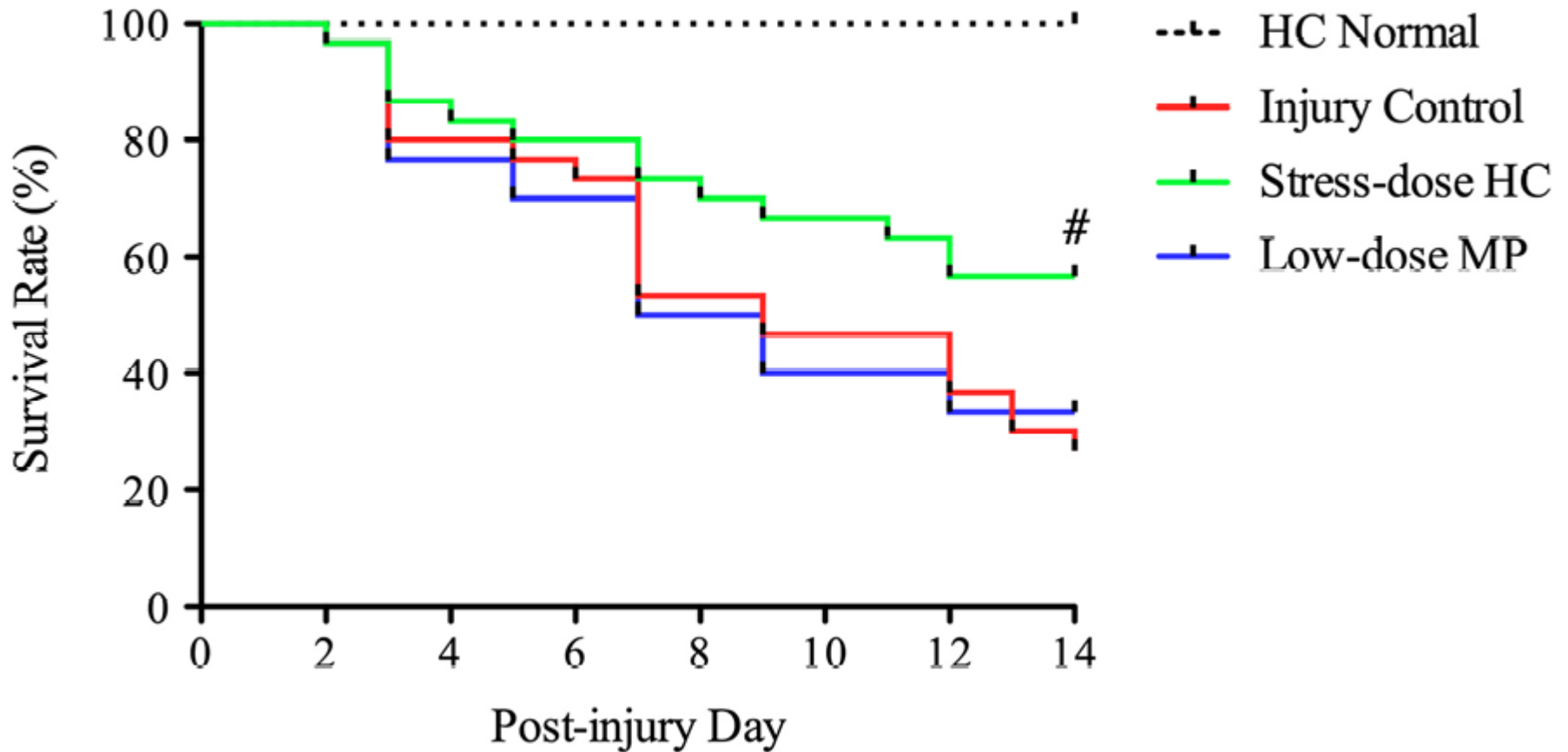
A new way of thinking: hydrocortisone in traumatic brain-injured patients

Antoine Roquilly, Mickael Vourc'h, Raphael Cinotti and Karim Asehnoune*

See related research by Chen *et al.*, <http://ccforum.com/content/17/5/R241>

of traumatic brain injury (TBI)-induced critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) [1]. Up to 30 to 80% of TBI patients develop pituitary hormone impairment [2]. Growth hormone as well as the thyroid and gonadal axis have been extensively studied. CIRCI has been studied in sepsis but received much less attention after TBI, despite the fact that its incidence seems high [3]. The authors postulated that early recognition of CIRCI after TBI and treatment with corticosteroids may improve neurological outcome. This may prove

Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats



Diagnostic et traitement du déficit thyroïdien et gonadotrope

- **Axe Gonadotrope**

- Chez l'homme:

- Baisse de libido, impuissance
 - Testostérone basse et gonadotrophines abaissés ou inadaptées.

- Chez la femme

- Aménorrhée, troubles du cycle:
 - Œstradiol bas et gonadotrophines abaissées ou inadaptées

- **Axe Thyroïdien:**

- FT3 et FT4 basses sans élévation de TSH

= hypothyroïdisme central

CONCLUSIONS (I)

TBI

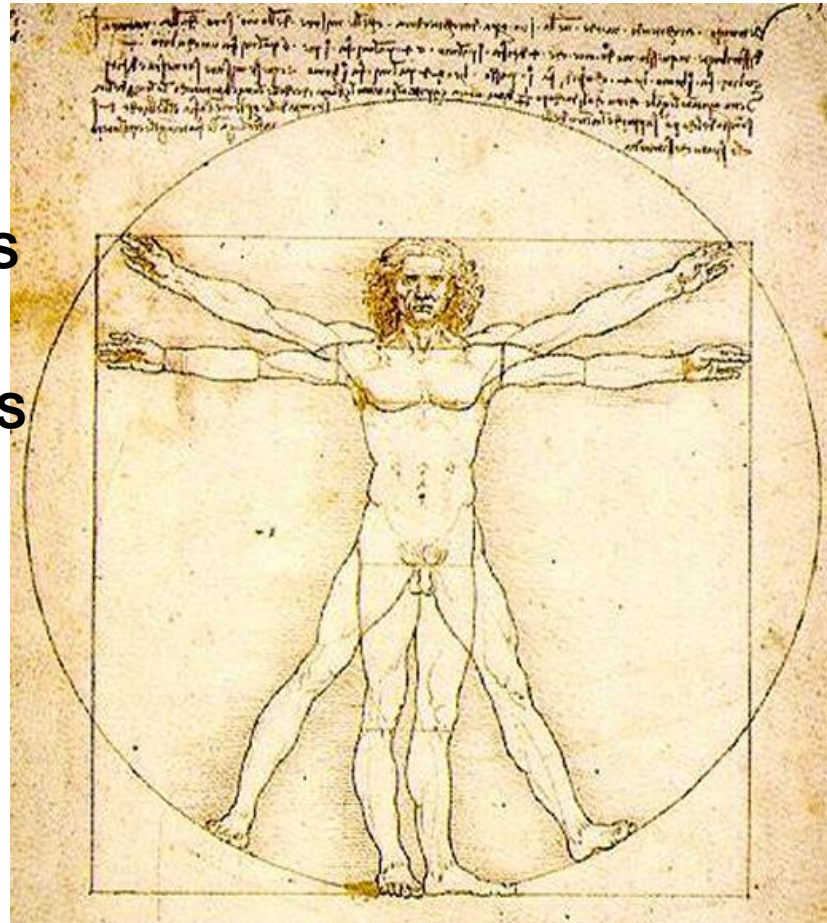
- Les survivants ont fréquemment des séquelles
 - Les symptômes sont vagues, asthénie chronique
-
- Un hypopituitarisme chez 10-30 35% (test? Type de TBI?)
-
- Evaluations périodiques dans l'année du TBI peuvent être nécessaires
-
- Un délai du diagnostic:
 - Patients perdus du suivi après réhabilitation
 - Symptômes of TBI can persist for many years after TBI → link with trauma?!
-
- Difficulté à prédire l'hypopituitarisme après TBI
 - Patients à risque: TBI modéré-sévère (GCS \leq 12)
 - → diagnostic sous-estimé

CONCLUSIONS (II)

Hypopituitarisme et TBI

**GENERALISTES
ENDOCRINOLOGUES**

NEUROINTENSIVISTES



**NEUROLOGUES-
REVALIDATION**

NEUROCHIRURGIENS

L'Homme de Vitrubio - Da Vinci

Service d'Endocrinologie: Prof A Beckers



-Service Neurochirurgie: Prof D. Martin

-Coma Group: Prof S. Laureys

-Service de Neurologie: Prof Maquet

-Service de Réanimation: Prof Damas

