



Alors que la prévalence de l'hypopituitarisme est largement sous-estimée, son étiologie est souvent méconnue. Des données récentes indiquent que le traumatisme crânien constitue actuellement une cause importante d'hypopituitarisme acquis chez l'adulte. Les traumatismes crâniens représentent un problème majeur de santé publique, avec une incidence annuelle en Belgique de 30.000 patients par an. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont identifié plus de 5.000 patients avec un traumatisme crânien et souffrant d'un déficit isolé ou combiné en hormone de croissance, gonadotrophines, adrénocorticotrophine, thyrotrophine et, occasionnellement, de prolactine et d'hormone antidiurétique. Nous faisons le point sur ces données récentes et discutons du diagnostic et de la prise en charge de l'hypopituitarisme secondaire au traumatisme crânien.

## DOSSIER TRAUMATISME CRÂNIEN

# HYPOPITUITARISME CONSÉCUTIF AU TRAUMATISME CRÂNIEN



**Hernan Valdes-Socin,  
Sarah Daniel, Albert Beckers**  
Service d'Endocrinologie, CHU de Liège

### Traumatic brain injury

**S**i son intensité est suffisante, le traumatisme crânien peut se compliquer de lésions cérébrales, qui sont la résultante d'une accélération et d'une désaccélération suite à un choc entre la matière cérébrale et la boîte crânienne. Cette lésion cérébrale traumatique est désignée par le terme anglais *traumatic brain injury* (TBI). Le TBI peut s'accompagner également d'une fracture du crâne. Cette lésion endommage les neurones et la glie, dans une ou plusieurs régions du cerveau. Selon sa localisation, les séquelles – telles qu'un déficit cognitif ou une épilepsie – seront variables. En outre, les lésions cérébrales pourront être visibles ou invisibles avec les méthodes radiologiques de routine, telles que le scanner ou l'IRM cérébrale (1-4).

Le TBI est un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Il touche principalement l'adulte entre 20 et 30 ans, avec une nette prépondérance masculine (4). Il est fréquemment associé aux accidents de la route et aux accidents de travail (3), mais il a été également décrit dans le cadre de sports de contact ou chez des soldats au front de combat (5, 6). Selon l'Agence Wallonne des personnes handicapées, 30.000 nouveaux cas surviennent par an (7). Les séquelles peuvent être d'ordre physique, cognitif, neuropsychologique mais également, et ce de façon insoupçonnée jusqu'à récemment, neuroendocrinien (8, 9).

## Histoire

En 1942, Escamilla et Lisser rapportent 4 cas (0,7%) seulement d'hypopituitarisme secondaire à un traumatisme crânien sur une série de 595 patients avec hypopituitarisme (10). Ce n'est qu'à partir de la description de Porter et Miller, en 1946, que les cliniciens commencent à reconnaître le diabète insipide comme une séquelle possible du traumatisme crânien (11). En 1959, Daniel et al. (12) font état de 6 cas bien documentés d'infarctus de l'antéhypophyse après traumatisme crânien, chez des patients décédés dans un accident de la route. Ces chercheurs constatent une rupture de la tige pituitaire et la perte de la vascularisation des longs vaisseaux portaux (12).

Pendant plusieurs décennies suivant ces descriptions originales, l'hypopituitarisme post-traumatique retiendra surtout l'attention des pathologistes, mais curieusement pas celle des cliniciens, ni des réanimateurs, des neurologues ou des neurochirurgiens. En effet, la contribution du traumatisme crânien à l'hypopituitarisme a longtemps été considérée comme mineure. Des données et des séries récentes, que nous allons détailler par la suite, indiquent le contraire (8, 9).

de l'hypopituitarisme post-traumatique est connu (11, 13), les cliniciens ne feront le lien entre l'hypopituitarisme et le traumatisme crânien que lorsque des méthodes fiables de dosage par radio-immuno-essai des hormones hypophysaires seront disponibles. L'ampleur du problème sera ainsi largement sous-estimée jusqu'au 21<sup>e</sup> siècle, lorsque l'hypopituitarisme post-traumatique sera recherché systématiquement (4, 8, 9).

## Bases physiopathologiques du dysfonctionnement neuroendocrinien après un TBI

Dépendant de leur intensité, la plupart des traumatismes crâniens sévères sont susceptibles de se traduire par des lésions hypothalamo-hypophysaires. Les accidents de la circulation et les accidents de travail représentent l'une des premières causes responsables de traumatismes crâniens et d'hypopituitarisme. On identifie également les microtraumatismes répétés associés à certains sports de contact, comme la boxe (5). Signalons enfin qu'une prévalence accrue d'hypopituitarisme a été retrouvée chez les soldats au combat, suite à l'exposition aux ondes de choc des explosifs (6).

Les séries d'autopsies portant sur des décès consécutifs à des traumatismes crâniens graves indiquent que 28% des cas présentent des lésions hypophysaires.

Dès 1970, les séries d'autopsies portant sur des décès consécutifs à des traumatismes crâniens graves indiquent que 42,5% des cas présentent des lésions hémorragiques hypothalamiques et 28% des lésions hypophysaires (13). Alors que le substrat anatomopathologique

Anatomiquement (**Figures 1 et 2**), le dysfonctionnement neuroendocrinien peut résulter d'une combinaison de lésions des noyaux hypothalamiques, de la section partielle ou totale de la tige hypophysaire et/ou de la nécrose antéhypophysaire (11, 12). Ce type de lésion

a surtout été observé dans des accidents graves souvent fatals, entraînant probablement une ischémie et une hypotension cérébrale prolongée (8, 9). Il n'est pas clair si, chez les survivants à un TBI, les mêmes mécanismes peuvent être mis en cause (9).

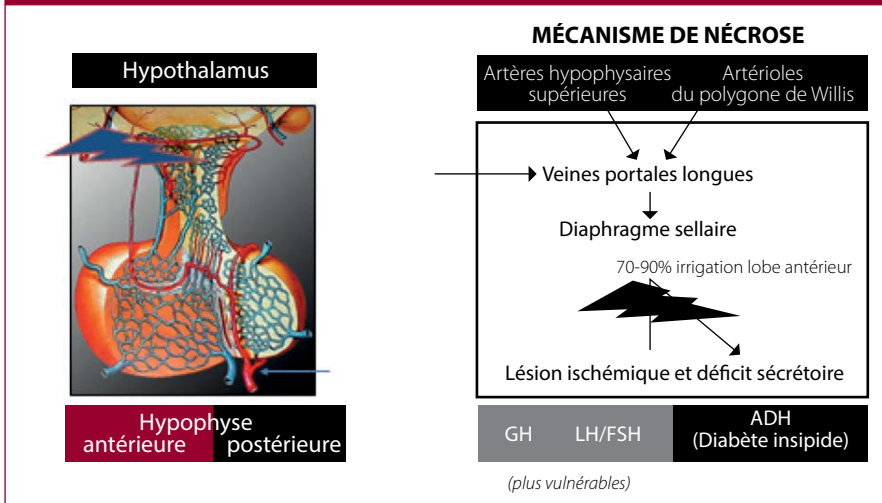
S'il est vrai que les traumatismes graves avec fracture de la base du crâne entraînent une rupture de la tige avec un déficit antéhypophysaire et un diabète insipide, la plupart des traumatismes crâniens qui n'ont pas de fractures osseuses peuvent cependant s'accompagner de dysfonctionnements neuroendocriniens (9). Dans ce dernier cas de figure, le mécanisme physiopathologique évoqué est celui de l'augmentation de la pression intracrânienne, avec œdème de la région hypothalamo-hypophysaire.

L'IRM de l'hypophyse des patients avec un traumatisme crânien modéré peut mettre en évidence un élargissement de l'hypophyse par rapport à des cas contrôlés, et parfois une selle turcique partiellement vide (3, 14, 15). La rupture de la barrière hématoencéphalique suite au TBI peut enclencher des lésions neuro-inflammatoires, avec libération de cytokines et le passage de polypeptides. Certains, comme le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*, peuvent avoir un rôle neuroprotecteur (16). En outre, des mécanismes de type auto-immunitaire ont été associés à la présence d'anticorps antihypophyse (17).

## Les études rétrospectives, prospectives et les méta-analyses démontrent une association entre le TBI et la survenue d'un hypopituitarisme

En 2000, une révision de la littérature fait état de 314 cas d'hypopituitarisme à la suite d'un TBI, avec une nette prévalence masculine (8). Cette forte prévalence est attribuée au comportement à risque des

**Figure 1: Physiopathologie du déficit antéhypophysaire post TBI (1).**



hommes dans la conduite automobile. Dans cette étude rétrospective, 93% des patients présentent un coma. En 2009, nous recensons un total de 14 séries rétrospectives et prospectives identifiant un millier de patients avec TBI et hypopituitarisme (1).

Une méta-analyse canadienne menée en 2014 a identifié 66 études prospectives et rétrospectives, incluant 5.386 patients adultes avec TBI et un ou plusieurs déficits antéhypophysaires (18). Les auteurs retrouvent un déficit neuroendocrinien chez un tiers des patients.

La sévérité du dommage cérébral, une fracture du crâne et un âge avancé sont les principaux prédicteurs cliniques de survenue de l'hypopituitarisme. En outre, dans 4 de ces études, la présence d'un déficit neuroendocrinien est associée à une augmentation de la mortalité pendant le séjour en service de réanimation.

La population pédiatrique est également à risque d'un hypopituitarisme après un TBI. Une méta-analyse de 2015 (19) recense un total de 11 séries d'enfants et adolescents incluant un total de

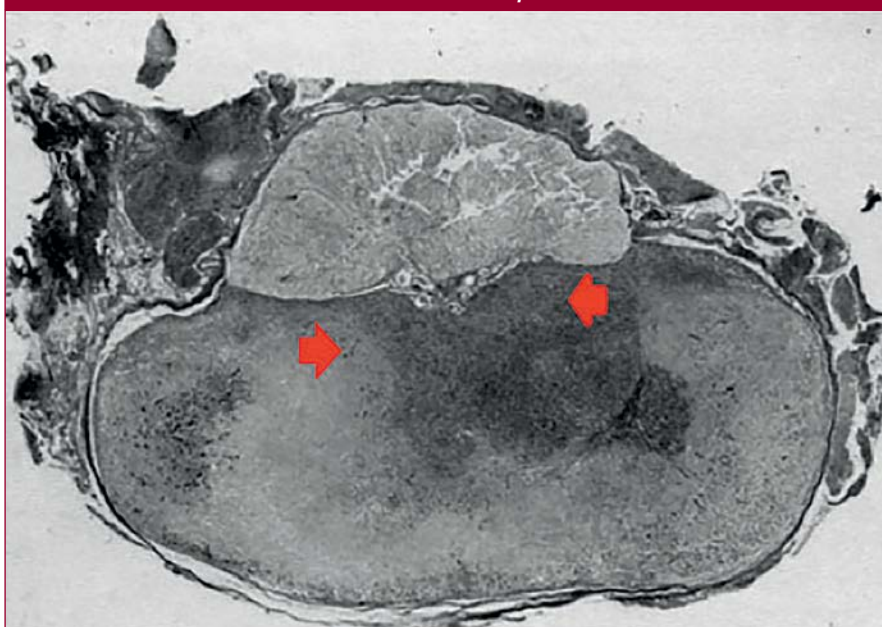
574 patients. En moyenne, la prévalence d'un hypopituitarisme chez les patients pédiatriques était proche de 15%. Un élément intéressant à souligner est qu'un ralentissement de la croissance a été étudié et observé uniquement dans 2 des 11 séries, suggérant qu'une plus grande attention est nécessaire dans le suivi longitudinal de ce type de patients. En outre, une puberté précoce, avec accélération de la croissance, comme conséquence du TBI était rare, puisque observée en moyenne chez seulement 1 à 2 cas par série (19).

### Conséquences biologiques et cliniques de l'insuffisance hypophysaire après TBI

Les conséquences fonctionnelles du traumatisme ou de l'ischémie sont le déficit de gonadotrophines (LH et FSH), d'adrénocorticotrophine (ACTH), de thyrotrophine (TSH), d'hormone de croissance (GH), et, occasionnellement, de prolactine (PRL) et d'hormone antidiurétique (ADH). Les déficiences hypophysaires peuvent alors s'exprimer de façon isolée ou combinée (1, 4, 8).

La déficience la plus fréquente (**Figure 1**) chez les patients survivant à un traumatisme crânien est celle de l'hormone de croissance (GH) et de gonadotrophines, suivie de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et d'hormone thyrotrope (TSH). Les dysnatrémies, quant à elles, sont l'anomalie ionique la plus fréquente en situation aiguë après un TBI. Une hyponatrémie peut être la manifestation d'une sécrétion inadaptée en hormone antidiurétique ADH (SIADH) alors qu'une hypernatrémie avec polyurie fait suspecter un diabète insipide. Le diabète insipide et une hyperprolactinémie peuvent accompagner notamment la rupture de la tige hypophysaire survenant après une fracture de la base du crâne (1, 4, 8, 10).

**Figure 2: Nécrose (flèches rouges) de l'antéhypophyse chez un patient avec un traumatisme crânien suite à un accident. D'après Daniel et al. (8)**





La sévérité du dommage cérébral, une fracture du crâne et un âge avancé sont les principaux prédicteurs cliniques de survenue de l'hypopituitarisme.

recommandations d'experts récentes (21). Un prélèvement pour dosage ultérieur de cortisol doit être réalisé, en attendant un avis endocrinien spécialisé.

Un élément à souligner et peu étudié concerne les interférences médicamenteuse vis-à-vis du fonctionnement de l'axe corticotrope, tels que l'étomidate, les anesthésiques, la dopamine etc. (8). La déficience gonadotrope centrale chez les hommes et les femmes s'exprime par une perte de libido et une atrophie progressive des testicules et des ovaires. Une impuissance survient alors chez les hommes et une aménorrhée chez les femmes (1, 8).

La déficience thyroïdienne centrale se traduit, en chronique, par des symptômes d'hypothyroïdie, à savoir: fatigabilité, frilosité, sécheresse cutanée, constipation. Le tableau biologique se

En clinique, la déficience somatotrope s'exprime par une modification de la composition corporelle, avec perte musculaire, augmentation du tissu adipeux, perte de masse osseuse, asthénie et perte d'entrain. Le risque cardiovasculaire et la mortalité par cause cardiovasculaire sont augmentés chez les patients déficients en GH dans les études épidémiologiques de suivi, par rapport aux personnes non déficientes. Le traitement par GH peut avoir un impact favorable sur ces symptômes et sur le risque cardiovasculaire (1, 20).

La déficience corticotrope partielle ou totale s'accompagne souvent d'une hypotension, d'une tendance à l'hypoglycémie et d'une asthénie, en situation chronique. En situation aiguë, l'urgentiste et le réanimateur ne doivent pas méconnaître une crise addisonienne chez les patients avec un traumatisme crânien ou une hémorragie cérébrale (1, 21). Devant une hypotension réfractaire, une hypoglycémie ou une hyponatrémie inexplicées, un traitement empirique par hydrocortisone 50mg/6-8 heures est conseillé selon des

traduit par une concentration basse des hormones thyroïdiennes et une TSH basse ou inadaptée aux taux d'hormones thyroïdiennes. En aigu, ce syndrome constitue un défi diagnostique. En effet les patients gravement malades présentent souvent un syndrome de T3 ou T4 basses (par inhibition de la déiodinase périphérique) avec une sécrétion de TSH conservée. Si l'on ne dose que la TSH, on ne reconnaîtra donc pas les patients avec un déficit thyrotrope central. Dans les cas douteux, des tests de stimulation seront nécessaires (1, 16).

Le déficit lactotrope, quant à lui, n'est pas souvent recherché. En effet, il n'y a pas de conséquences importantes suite au manque de prolactine chez l'être humain, en dehors de l'impossibilité de la lactation chez la femme (1, 16).

Le déficit sécrétoire de l'hormone anti-diurétique se manifeste souvent en deux temps: d'abord une sécrétion inadaptée d'ADH (SIADH) par relargage hormonal de la post-hypophyse, puis un diabète insipide par absence de sécrétion de l'ADH. D'un point de vue ionique, la SIADH se traduit par une hyponatrémie avec rétention d'eau, alors que le diabète insipide peut se traduire en général par une hypernatrémie, par pertes d'eau libre (21). La dysnatrémie et la dysrégulation du métabolisme hydrique constituent un enjeu majeur dans la prise en charge aiguë de ces patients avec une lésion/un œdème cérébral(e), comme discuté plus loin.

Si, en théorie, la déficience de chaque axe hypophysaire est assez caractéristique, en pratique, l'hypopituitarisme pourra fréquemment être évoqué devant un tableau d'asthénie insidieuse à distance de l'accident. Cette suspicion clinique pourra renvoyer à un déficit somatotrope, thyroïdien, surrénalien ou gonadique, voire à une combinaison de

ces déficits. La suspicion devra être confirmée par la biologie et ultérieurement par des tests spécifiques (test à l'insuline, test au glucagon, test au GHRH-arginine, test au synacthène, test au LHRH). Nous ne discuterons pas ici les avantages ou désavantages de chacun de ces tests (1, 2, 9).



**Le clinicien ne doit pas sous-estimer la symptomatologie insidieuse des anomalies endocriniennes s'exprimant par de l'asthénie, une perte de libido, une dépression, une perte de force musculaire.**

### **Quand faut-il dépister et traiter une déficience neuroendocrinienne après un TBI?**

L'un des facteurs de risque d'hypopituitarisme fréquemment rencontrés dans les différentes séries est la sévérité du TBI. Certains éléments prédictifs d'hypopituitarisme sont, par exemple, l'échelle de Glasgow, le temps de permanence aux soins intensifs, la présence de fractures de la base du crâne, l'acte neurochirurgical et l'âge avancé du patient.

Dans la phase aiguë du TBI, il apparaît vital de dépister chez le patient un déficit corticotrope et d'interpréter et de traiter correctement les dysnatrémies. Une hypernatrémie associée à une polyurie peut être la manifestation d'un diabète insipide, comme on l'a déjà dit (21). Un modèle de TBI chez le rat a démontré que le taux de survie est supérieur lorsque les animaux sont traités par hydrocortisone par rapport à un groupe traité par méthylprednisolone et à un groupe placebo (19). Cinq études randomisées utilisant de la dexaméthasone, de la méthylprednisolone ou bien de la triamcinolone versus placebo n'ont démontré aucun bénéfice

additionnel chez les patients avec un TBI (23). À ce jour, les observations chez l'animal traité par hydrocortisone n'ont pas encore été validées chez les patients avec TBI et hypopituitarisme. Des études prospectives d'intervention randomisées et en double aveugle utilisant de l'hydrocortisone sont nécessaires.

Dans la phase chronique du TBI, les recommandations actuelles suggèrent que l'évaluation endocrinienne et neuropsychologique devrait être pratiquée à partir du 12<sup>e</sup> mois après le traumatisme. En effet, jusqu'à 1 an après l'accident, certains déficits neuroendocriniens peuvent être réversibles. Ces recommandations tardent à être intégrées, par exemple, dans le cadre de la médecine d'expertise. Ainsi, nous avons eu l'occasion d'étudier, dans le service d'Endocrinologie du CHU de Liège, une série de 65 patients adressés par des médecins experts pour évaluation hypophysaire. En effet, ces patients présentaient des symptômes d'asthénie qui restaient inexplicables à distance d'un traumatisme crânien suite à un accident de la route ou à un accident de travail. Nous les avons explorés grâce à une prise de sang reprenant les différents axes antéhypophysaires, des tests dynamiques de confirmation et une IRM hypophysaire, lorsque nécessaire (3). Dans cette population sélectionnée, nous avons pu démontrer alors une prévalence de troubles neuroendocriniens de l'ordre de 35%, avec un déficit somatotrope chez 15 patients. Un déficit gonadotrope et un

déficit corticotrope étaient présents chez 7 patients et un diabète insipide a été retrouvé chez 1 patient (3).

Les déficits en hormone de croissance et en ACTH sont habituellement confirmés à partir de tests dynamiques tels que le test à l'insuline ou le test au glucagon. Ces tests peuvent être contre-indiqués chez certains patients, avec une épilepsie, une cardiopathie ischémique, un diabète avéré, etc. En cas de déficit démontré au-delà de l'année de l'accident, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les hormones sexuelles, l'hormone de croissance et l'ADH doivent être substitués si indiqué (1).

Malgré une abondance de données liées à la prévalence de l'hypopituitarisme post-traumatique, il y a encore peu d'études au sujet de ce type de patients qui évaluent systématiquement les conséquences du remplacement hormonal. Par exemple, une étude irlandaise (21) a mis en évidence, dans une série consécutive de 100 patients avec

TBI, que 78% développaient un hypocortisolisme ( $< 300\text{nmol/L}$  à 9h AM). Les patients déficients en cortisol étaient traités de forme empirique par 50mg d'hydrocortisone IV 4 fois par jour. Ceux qui avaient un taux initial de cortisol dans le quartile inférieur présentaient un excès de mortalité, et ce malgré le traitement par hydrocortisone. Un hypocorticisme était présent chez 13/15 patients avec une hyponatrémie. Le traitement par hydrocortisone, à son tour, améliorerait l'hyponatrémie. Bien que ces données nécessitent d'être confirmées à une plus large échelle, elles ont été reproduites dans un modèle de TBI, chez le rat (23). Les animaux avec un TBI qui sont traités par hydrocortisone (iv) mais pas par méthylprednisolone ont une meilleure récupération neurologique après le trauma. Les auteurs de ce travail expérimental démontrent que ce traitement bloque l'apoptose neuronale, améliorant d'une part la récupération neurologique et diminuant la mortalité des animaux de l'autre (22).

Quelques études ont comparé l'évolution cognitive chez des patients avec une déficience en GH ayant survécu à un TBI. Les patients bénéficiaient d'une année de traitement par GH. Dans l'étude KIMS (une base de données de Pfizer sur des patients déficients en GH) (24) ainsi que dans une étude randomisée contrôlée par placebo sur 23 patients (25), des résultats positifs sur les tests de qualité de vie étaient observés. Bien que des résultats favorables du traitement par GH soient également rapportés par Maric et al. (26) et par Reminde et al. (27), de plus larges études randomisées seront nécessaires pour démontrer les effets incontestables de l'hormone de croissance chez ce type de patients.

## Conclusions

L'insuffisance hypophysaire (partielle ou complète) est un diagnostic à ne pas méconnaître après un traumatisme crânien. Le clinicien ne doit pas sous-estimer la symptomatologie insidieuse des anomalies endocriniennes s'exprimant

Les accidents de la circulation et les accidents de travail représentent l'une des premières causes de traumatisme crânien et d'hypopituitarisme.



par de l'asthénie, une perte de libido, une dépression et une perte de force musculaire. La plupart du temps, ces symptômes sont confondus avec le « syndrome post-commotionnel ». Les patients survivant à un TBI peuvent combiner des séquelles neurocognitives et endocriniennes, ce qui retarde et complique leur réinsertion professionnelle. Par ailleurs, l'hypopituitarisme peut déterminer une aggravation de l'état psychique et physique des patients ayant souffert d'un traumatisme crânien, mais ces symptômes sont potentiellement réversibles après une substitution hormonale adéquate. Dès lors, les conséquences

socio-économiques de ne pas reconnaître et traiter ces dysfonctionnements neuroendocriniens ne doivent pas être négligées.

Sur le plan de la recherche, il reste à identifier de meilleurs biomarqueurs qui soient prédictifs du TBI et d'hypopituitarisme. Sur le plan thérapeutique, neutraliser rapidement les phénomènes de neuro-inflammation suite au TBI pourra améliorer la survie et réduire potentiellement les séquelles neuroendocriniennes de ces patients, comme semblent déjà l'indiquer certains modèles animaux de TBI.

Pour optimiser, enfin, la prise en charge de ces patients, des consensus récents (28-30) soulignent l'importance d'une collaboration étroite entre endocrinologues, urgentistes, neurochirurgiens et médecins chargés de la révalidation de ces patients.

#### Remerciements:

À Mme Véronique Gatzweiler, pour la relecture du manuscrit. Les auteurs tiennent à remercier également la collaboration avec le Service de Neurochirurgie (Pr Martin), le Service de Neurologie (Pr Maquet) et le *Coma Group* (Pr Laureys) pour le recrutement et la prise en charge des patients avec TBI au CHU de Liège. Nous exprimons enfin notre gratitude au Fonds Léon Frédéricq, pour l'attribution du prix de la Fondation Jaumain 2017, récompensant l'ensemble du parcours clinique et de recherche du Dr H. Valdes-Socin.

#### Références

- Valdes-Socin H, Vroonen L, Robe P, Martin D, Beckers A. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism: a review. *Rev Med Liege* 2009;64(9):457-63.
- Valdes-Socin H, Mattsson A, Koltowska-Haggstrom M, Beckers A. Prévalence et incidence de l'épilepsie chez 270 patients adultes avec un traumatisme crânien (TBI) et traités par GH, suivis dans la base de données KIMS. *Annales d'Endocrinologie* 2010 (abstract).
- Valdes Socin H, Potorac J, Matagne M, Bonneville JF, Beckers A. Étude 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. *Annales d'Endocrinologie* 2015 (abstract).
- Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1353-61.
- Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF. Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2004;27(11):RC28-32.
- Baxter D, Sharp DJ, Feeney C, et al. Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study. *Ann Neurol* 2013;74(4):527-36.
- [https://www.aviq.be/handicap/pdf/documentation/publications/informations\\_particulieres/fiches\\_deficiences\\_emploi/Fiche05-Traumatismecranien-ACCOK.pdf](https://www.aviq.be/handicap/pdf/documentation/publications/informations_particulieres/fiches_deficiences_emploi/Fiche05-Traumatismecranien-ACCOK.pdf). Consultation du 1/2/2018.
- Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.
- Klose M, Feldt-Rasmussen U. Chronic endocrine consequences of traumatic brain injury - what is the evidence? *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(1):57-62.
- Escamilla RF, Lissner H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol* 1942;2:65-96.
- Porter RJ, Miller RA. Diabetes Insipidus following closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1946;11:528-62.
- Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet* 1959;28:927-31.
- Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165-72.
- Maiya B, Newcombe V, Nortje J, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008;34:468-75.
- Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary* 2012;15(1):2-9.
- Rhea EM, Bullock KM, Banks WA. Effect of controlled cortical impact on the passage of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) across the blood-brain barrier. *Peptides* 2018;99:8-13.
- Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):7-13.
- Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med* 2014;42(3):712-21.
- Casano-Sancho P. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: are there definitive data in children? *Arch Dis Child* 2017;102(6):572-7.
- Valdes-Socin H, Lebrethon MC, Beguin Y, et al. Troubles neuroendocriniens chez les survivants à un cancer: le revers de la médaille du traitement oncologique. *Editions IPSEN*, 2010;1-18.
- Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3229-37.
- Chen X, Zhao Z, Chai Y, et al. Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats. *Crit Care* 2013;17(5):R241.
- Hoshida R, Cheung V, Marshall L, et al. Do corticosteroids play a role in the management of traumatic brain injury? *Surg Neurol Int* 2016;7:84.
- Gardner CJ, Mattsson AF, Daouci S, et al. GH deficiency after traumatic brain injury: improvement in quality of life with GH therapy: analysis of the KIMS database. *Eur J Endocrinol* 2015;172(4):371-81.
- High WM Jr, Briones-Galang M, Clark JA, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010;27(9):1565-75.
- Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, et al. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest* 2010;33(11):770-5.
- Reimunde P, Quintana A, Castañón B, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2011;25(1):65-73.
- Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, et al. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(11):971-81.
- Leal-Cerro A1, Rincón MD, Domingo MP; Grupo de Trabajo de Disfunción Neuroendocrina y agresión Cerebral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). [Neuroendocrine dysfunction and brain damage. A consensus statement]. *Endocrinol Nutr* 2009;56(6):293-302.
- Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain injury* 2005;19,711-24.