

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE - PÉDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Céline BAR

Le 18 Septembre 2015

LE SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE PITUITAIRE
DE LA NAISSANCE À L'ÂGE ADULTE :
ÉVALUATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE EN
FONCTION DE LA PRÉSENTATION INITIALE

Directeur de thèse : Dr Thomas EDOUARD

JURY

Madame le Professeur Maïthé TAUBER

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Madame le Docteur Annick SEVELY

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE - PÉDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Céline BAR

Le 18 Septembre 2015

LE SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE PITUITAIRE
DE LA NAISSANCE À L'ÂGE ADULTE :
ÉVALUATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE EN
FONCTION DE LA PRÉSENTATION INITIALE

Directeur de thèse : Dr Thomas EDOUARD

JURY

Madame le Professeur Maïthé TAUBER

Président

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES

Assesseur

Madame le Docteur Annick SEVELY

Assesseur

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUDAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLED F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L
WOISARD V.

Madame le Professeur Maïthé TAUBER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses Constitutionnelles et
Gynécologie médicale de l'enfant

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider et juger cette thèse.

Pour vos compétences et votre rigueur.

Je vous remercie de la confiance que vous me faites en m'accueillant dans votre équipe.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses Constitutionnelles et
Gynécologie médicale de l'enfant

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

Monsieur Yves CHAIX
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service de Neurologie Pédiatrique

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

Madame le Docteur Annick SEVELY

Praticien Hospitalier

Service de Neuroradiologie

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thomas EDOUARD

Maitre de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies Osseuses Constitutionnelles et
Gynécologie médicale de l'enfant

Pour m'avoir proposé ce sujet et m'avoir accompagnée, conseillée et guidée tout au long
de cette expérience.

Pour tes compétences, ta rigueur, ta disponibilité et ton implication dans ce travail.

Je te remercie de ton aide.

Je remercie toute l'équipe médicale du service d'endocrinologie pédiatrique de Toulouse de m'avoir transmis ses connaissances et de m'avoir fait aimer cette discipline.

Je remercie Charline Zadro et Catherine Molinas pour leur aide précieuse.

Je remercie l'équipe paramédicale pour son accueil chaleureux au quotidien dans le service.

Je remercie le Docteur François Despert pour m'avoir fait découvrir l'endocrinologie pédiatrique au cours de mon externat à Tours.

Je remercie tous les médecins que j'ai côtoyés durant ces années d'études médicales et qui m'ont tout appris.

Je te remercie, Camille, pour ton amour et ton soutien indéfectible. Je te remercie pour tes conseils avisés et tes compétences universitaires (et culinaires !) qui m'ont été indispensables depuis le début de ce long travail.

Je remercie mes parents de m'avoir transmis leur passion pour la médecine et de m'avoir toujours soutenue, accompagnée et encouragée dans cette voie.

Je remercie mes beaux-parents pour leur disponibilité et leur soutien moral et logistique.

Je remercie particulièrement ma mère et ma belle-mère pour leurs corrections de dernière minute.

Je remercie toute ma famille et plus affectueusement mes frères et soeur.

Je remercie mes amies de la faculté de médecine de Tours : Marie, Anaïs, Marine, Pauline et Marion pour tous les moments passés ensemble.

Je remercie mes co-internes de pédiatrie pour les bons moments passés ensemble dans les services et en dehors : Elodie, Aurélie, Caroline, Catie, Eloïse, Marie M, Lieselot, Geoffroy, Lucile B et les autres...

Je remercie tous mes amis internes de Toulouse, pour les premiers mois passés à l'internat et pour les soirées partagées ces 4 dernières années : Cyrielle, Cédric, Romain, Maxime, Aurore, Laetitia, Claire et j'en oublie...

Je dédie cette thèse

À mon fils Victor

Dont la joie de vivre me comble chaque jour de bonheur.

Table des matières

1. ABREVIATIONS	15
2. INTRODUCTION	17
3. GENERALITES SUR L'HYPOPHYSE	18
3.1 ANATOMIE HYPOPHYSAIRE.....	18
3.2 PHYSIOLOGIE ET REGULATION HYPOPHYSAIRE.....	23
3.2.1 <i>Physiologie et régulation de l'antéhypophyse</i>	24
3.2.2 <i>Physiologie et régulation de la posthypophyse</i>	28
3.3 EMBRYOLOGIE DE L'HYPOPHYSE	30
3.3.1 <i>Formation de la poche de Rathke</i>	30
3.3.2 <i>Différenciation cellulaire</i>	32
3.4. GENES IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT HYPOPHYSAIRE	33
3.4.1 <i>Gènes impliqués dans la formation de la poche de Rathke</i>	33
3.4.2 <i>Gènes impliqués dans la différenciation cellulaire</i>	37
4. LE SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE PITUITAIRE	40
4.1 DEFINITION RADIOLOGIQUE	40
4.2 CONSEQUENCES HORMONALES ET EVOLUTION.....	43
4.2.1 <i>Circonstances du diagnostic</i>	43
4.2.2 <i>Atteinte hormonale et évolution</i>	43
4.3 CORRELATION CLINICO-RADIOLOGIQUE.....	44
4.4 TRAITEMENT	44
4.5 ÉTIOLOGIE.....	45
5. ARTICLE	47
6. DISCUSSION	68
6.1. DESCRIPTION DE LA FORME NEONATALE DU SIT	68
6.2. SIGNES D'HYPOPITUITARISME EN PERIODE NEONATALE ET RETARD AU DIAGNOSTIC	69
6.3. COMPARAISON DES FORMES SYNDROMIQUES ET NON-SYNDROMIQUES.....	69
6.4. REPONSE AU TRAITEMENT PAR GH	70
6.5. EVOLUTION DE L'ATTEINTE HORMONALE AU COURS DU TEMPS.....	71
7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	72
8. REFERENCES	73
9. ANNEXE	77

1. ABRÉVIATIONS

ACTH : *Adrenocorticotropic hormone*

ADH : *Hormone anti-diurétique*

ARNT2 : *Aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2*

BMI : *Body mass index*

BMP4 : *Bone morphogenetic protein 4*

CPHD : *Combined pituitary hormone deficiency*

CRH : *Corticotropic releasing hormone*

DS : *Déviation standard*

DSO : *Dysplasie septo-optique*

EPM : *Extra-pituitary malformation*

FGF8 : *Fibroblast growth factor 8*

FSH : *Follicle stimulating hormone*

GATA2 : *GATA binding protein 2*

GH : *Growth hormone*

GHD : *Growth hormone deficiency*

GLI2 : *GLI family zinc finger 2*

GnRH : *Growth hormone-releasing hormone*

HESX1 : *Homeobox embryonic stem cell 1*

IGF1 : *Insulin-like growth factor 1*

IGF2 : *Insulin-like growth factor 2*

IGHD : *Isolated growth hormone deficiency*

IRM : *Imagerie par résonance magnétique*

LH : *Luteinizing hormone*

LHX3 : *LIM homeobox protein 3*

LHX4 : *LIM homeobox protein 4*

MRI : *Magnetic resonance imaging*

OTX2 : *Orthodentic homeobox 2*

POMC : Pro-opio-mélanocortine
POU1F1 : *POU class 1 homeobox 1*
PRL : Prolactine
PROKR2 : *Prokinectin receptor 2*
PROP1 : *PROP paired-like homeobox 1*
PSIS : *Pituitary stalk interruption syndrome*
SDS : *Standard deviation score*
SGA : *Small for gestational age*
SHH : *Sonic Hedgehog*
SIT : Syndrome d'interruption de la tige pituitaire
SIX6 : *SIX homeobox 6*
SOX2 : *SRY-related high mobility group box 2*
SOX3 : *SRY-related high mobility group box 3*
TBX19 : *T-box 19*
TRH : *Thyroid releasing hormone*
TSH : *Thyroid-stimulating hormone*

2. INTRODUCTION

Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SIT) a été décrit pour la première fois en 1987 par Fujisawa. C'est un diagnostic d'imagerie fait sur une IRM hypothalamohypophysaire et défini par l'association d'une tige pituitaire non visible ou présentant un aspect très grêle (moins d'un millimètre de large) avec une antéhypophyse hypoplasique ou non visible et/ou une posthypophyse ectopique [1].

Le SIT est une malformation hypophysaire congénitale entraînant un déficit hypophysaire plus ou moins complet [2, 3]. L'étiologie de ce syndrome est mal connue. Une cause traumatique avait été initialement suspectée devant une prévalence importante dans ce syndrome de naissances en siège, par césarienne ou dans un contexte de souffrance périnatale [4]. Il est maintenant admis qu'une anomalie de développement hypophysaire est probablement à l'origine de ce syndrome. En effet, le fait que deux-tiers des patients n'aient pas eu de difficultés néonatales, que des cas familiaux aient été rapportés et que la fréquence de malformations associées soit élevée sont en faveur d'une origine génétique même si celle-ci n'est retrouvée que dans un faible nombre de cas [5, 6].

Le SIT est le plus souvent diagnostiqué pendant l'enfance devant un retard statural mais peut également être découvert en période néonatale sur des hypoglycémies et plus rarement à l'âge adulte [7]. Le déficit antéhypophysaire est souvent multiple et se complète avec le temps mais très peu d'études ont réalisé un suivi longitudinal de ces patients [8]. Le phénotype néonatal du SIT a également été peu décrit [9].

Nous avons voulu comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que la réponse au traitement par GH de plusieurs groupes de patients en fonction de leur présentation initiale : les patients diagnostiqués en période néonatale versus ceux diagnostiqués dans l'enfance sur un retard statural et ceux présentant un SIT isolé versus ceux ayant un SIT associé à des malformations extra-hypophysaires.

3. GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPOPHYSE

3.1 Anatomie hypophysaire

L'hypophyse est une glande endocrine située dans la selle turcique, dépression centrale du corps de l'os sphénoïde, située à la partie moyenne de la base du crâne. Le plancher de la selle turcique est tapissé par la dure-mère. Une extension de celle-ci ferme le toit de la selle, s'étendant du dos de la selle, en arrière, au tubercule de la selle, en avant, formant le diaphragme sellaire. Celui-ci laisse le passage à la tige pituitaire, qui relie l'hypophyse à l'éminence médiane (ou infundibulum) de l'hypothalamus.

L'hypophyse est constituée de deux parties, un lobe antérieur appelé antéhypophyse et un lobe postérieur appelé posthypophyse (Figure 1). Chez l'adulte, l'hypophyse pèse environ 0,5g (dont 80% est constitué par l'antéhypophyse) et mesure en moyenne 10x13x6 mm [10]. L'antéhypophyse est elle-même constituée de trois parties : la *pars distalis* (ou lobe antérieur), la *pars intermedia* (ou lobe intermédiaire) et la *pars tuberalis*. Le lobe antérieur contient 5 types cellulaires qui sécrètent chacun une hormone spécifique :

- la lignée somatotrope, formée de cellules produisant l'hormone de croissance ou GH (*growth hormone*)
- la lignée thyrotrope, formée de cellules produisant la thyroïdostimuline ou TSH (*thyroid-stimulating hormone*)
- la lignée corticotrope, formée de cellules produisant la corticotrophine ou ACTH (*adrenocorticotropic hormone*)
- la lignée gonadotrope, formée de cellules produisant les gonadotrophines LH (*luteinizing hormone*) et FSH (*follicle stimulating hormone*)
- la lignée lactotrope, formée de cellules produisant la prolactine ou PRL.

Le lobe intermédiaire produit l'hormone mélanocytaire et des endorphines.

La posthypophyse est également constituée de trois parties : la *pars nervosa* (ou lobe postérieur), la tige infundibulaire et l'éminence médiane. La tige infundibulaire est entourée par la *pars tuberalis* de l'antéhypophyse, formant la tige pituitaire. La majeure partie du lobe postérieur est composée de terminaisons axonales de neurones situés

dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. L'hypothalamus est une structure située à la base du cerveau qui reçoit et intègre les signaux transmis par les organes des sens et des récepteurs sensibles à l'équilibre du milieu intérieur via le système nerveux central. Il en résulte des réponses endocriniennes et comportementales visant à maintenir l'homéostasie [11]. L'éminence médiane peut être considérée comme le lien fonctionnel entre l'hypothalamus et l'hypophyse. L'hypophyse étant donc anatomiquement et physiologiquement en lien avec l'hypothalamus, on parle d'"unité hypothalamohypophysaire" [11]. C'est au niveau de cette éminence médiane que les hormones sécrétées par les cellules neurosécrétoires hypothalamiques et transportées par leurs axones passent dans la circulation portale antéhypophysaire.

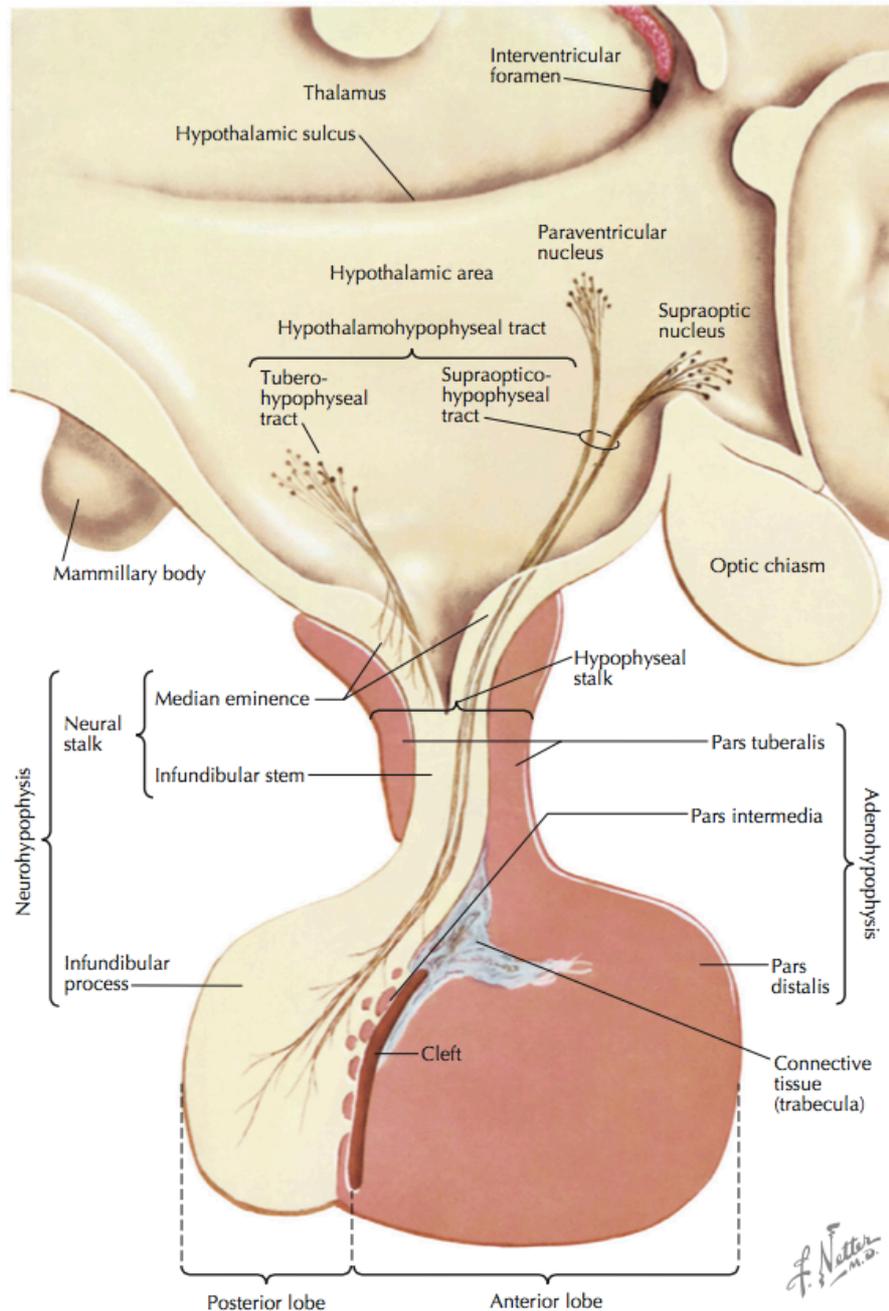


Figure 1 - Anatomie hypophysaire et rapport avec l'hypothalamus. (D'après Netter, *The Netter Collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain, Volume 7*, Philadelphia, Elsevier, 2013).

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de l'artère carotide interne. La vascularisation de l'antéhypophyse est sous la dépendance de l'artère hypophysaire supérieure via le système porte hypothalamohypophysaire au niveau de l'éminence médiane et de la partie proximale de la tige pituitaire qui permet la communication entre les neurones hypothalamiques et les cellules de l'antéhypophyse. La vascularisation de la posthypophyse s'effectue séparément à partir de l'artère hypophysaire inférieure (Figure 2).

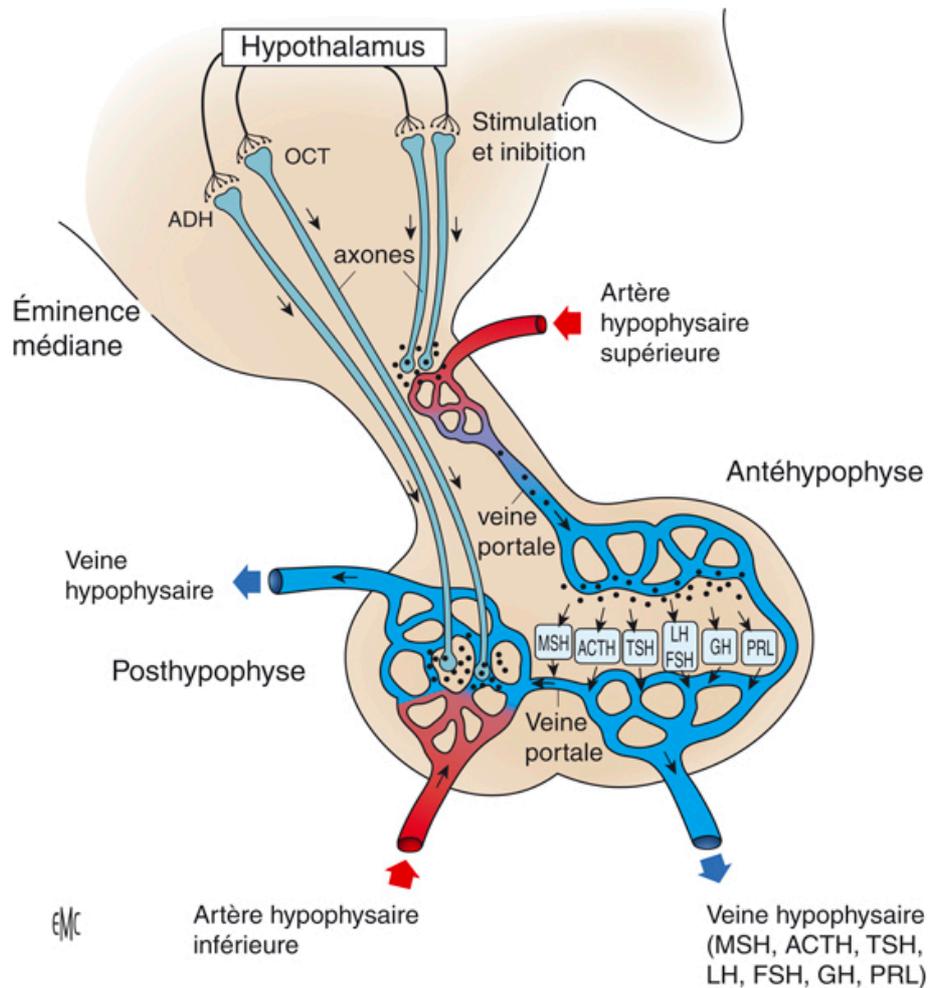


Figure 2 - Représentation schématique de l'axe hypothalamohypophysaire et de sa vascularisation. (D'après Léger, EMC, 2010).

Du fait de sa localisation centrale au sein de l'encéphale, l'hypophyse a des rapports étroits avec de nombreuses structures : les artères carotides internes, les sinus caverneux, les branches des nerfs crâniens et le chiasma optique en haut (Figure 3).

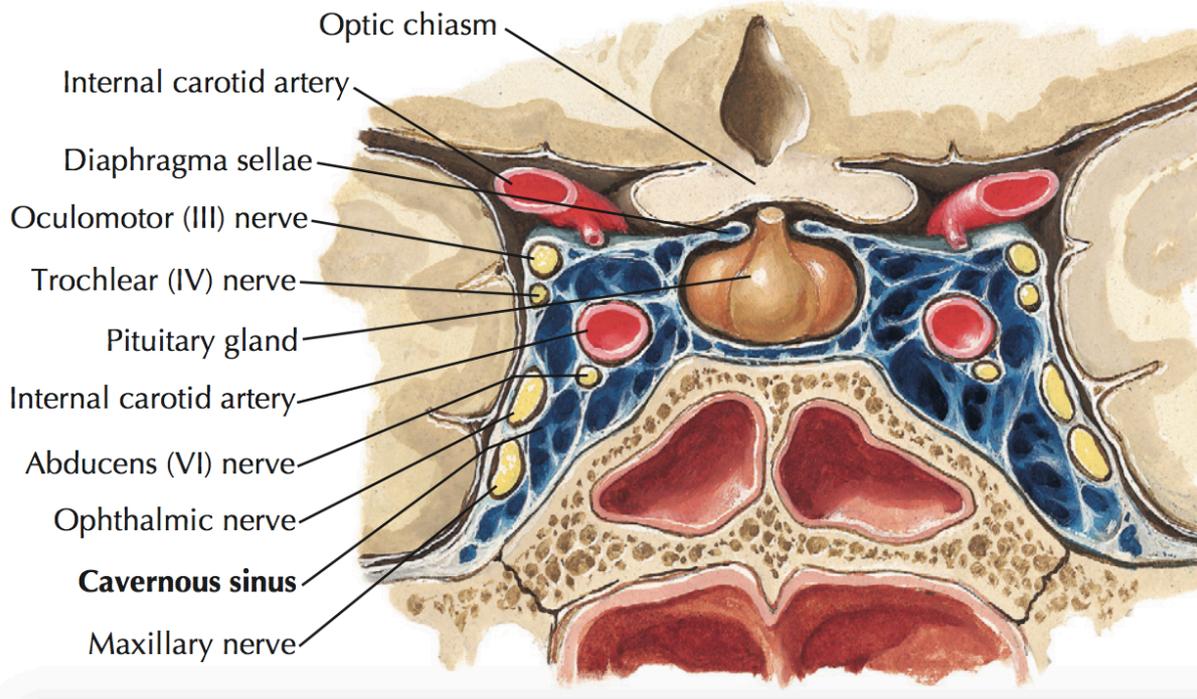


Figure 3 - Représentation schématique de la région sellaire montrant l'hypophyse et ses rapports avec les structures adjacentes. (D'après Netter, *The Netter Collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain, Volume 7*, Philadelphia, Elsevier, 2013).

D'une manière plus générale, l'hypophyse fait partie des structures de la ligne médiane, tout comme le corps calleux, le chiasma optique, le fornix, expliquant la possibilité de malformations de ces structures en association avec des anomalies hypophysaires (Figure 4).

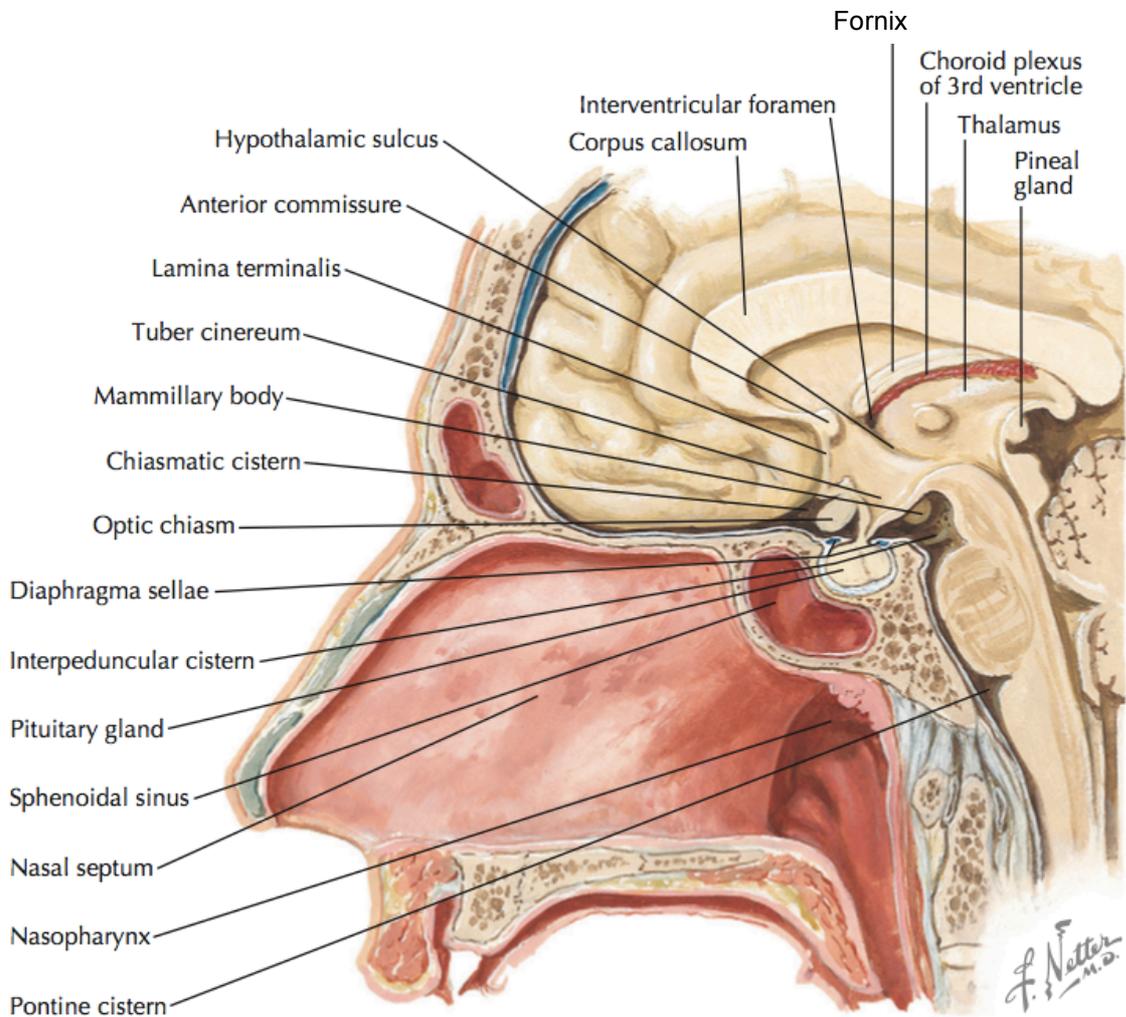


Figure 4 - Représentation schématique des rapports de l'hypophyse avec les structures environnantes. (D'après Netter, *The Netter Collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain*, Volume 7, Philadelphia, Elsevier, 2013).

3.2 Physiologie et régulation hypophysaire

Comme indiqué précédemment, l'hypophyse est composée de deux lobes : l'antéhypophyse (ou adénohypophyse) en avant et la posthypophyse (ou neurohypophyse) en arrière.

3.2.1 Physiologie et régulation de l'antéhypophyse

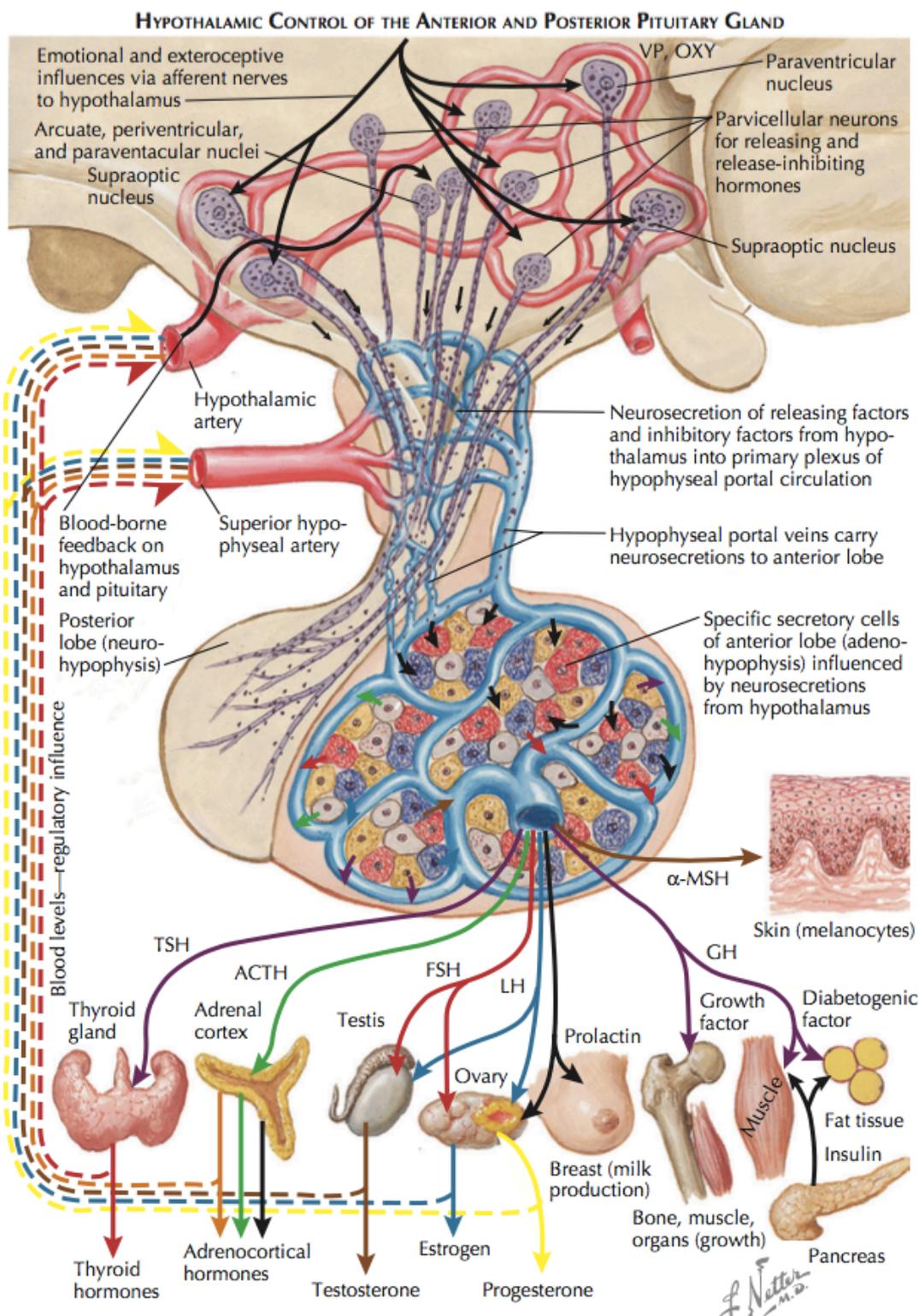


Figure 5 - Schéma de la physiologie antéhypophysaire et actions sur les organes cibles. (D'après Netter, *The Netter Collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain, Volume 7*, Philadelphia, Elsevier, 2013).

Le fonctionnement des cellules de l'antéhypophyse est régulé par des hormones activatrices et inhibitrices synthétisées dans l'hypothalamus et sécrétées au niveau de l'éminence médiane dans la circulation portale (Figure 5). Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques [10].

L'hormone de croissance humaine (GH) est un polypeptide de 191 acides aminés codé par un gène situé sur le bras long du chromosome 17. Elle est sécrétée de façon pulsatile au cours du nyctémère et plus intensément la nuit. La sécrétion de GH est contrôlée par des hormones essentiellement hypothalamiques stimulatrices (*growth hormone-releasing hormone* ou GH-RH) ou inhibitrices (somatostatine). Le contrôle hormonal est régulé par de nombreux paramètres métaboliques incluant sérotonine, histamine, norépinéphrine, dopamine, acétylcholine, acide gamma-aminobutyrique, TRH (*thyroid releasing hormone*), peptide intestinal vasoactif, gastrine, neurotensine, calcitonine, neuropeptide Y, vasopressine et CRH (*corticotropic releasing hormone*). Ces paramètres sont impliqués dans les variations de la sécrétion de GH observées dans différentes situations physiologiques comme le stress, le sommeil, le jeûne, l'hypoglycémie, l'exercice et sont à la base de certains tests de stimulation de la sécrétion de GH utilisés dans l'évaluation de la sécrétion de GH (Figure 6).

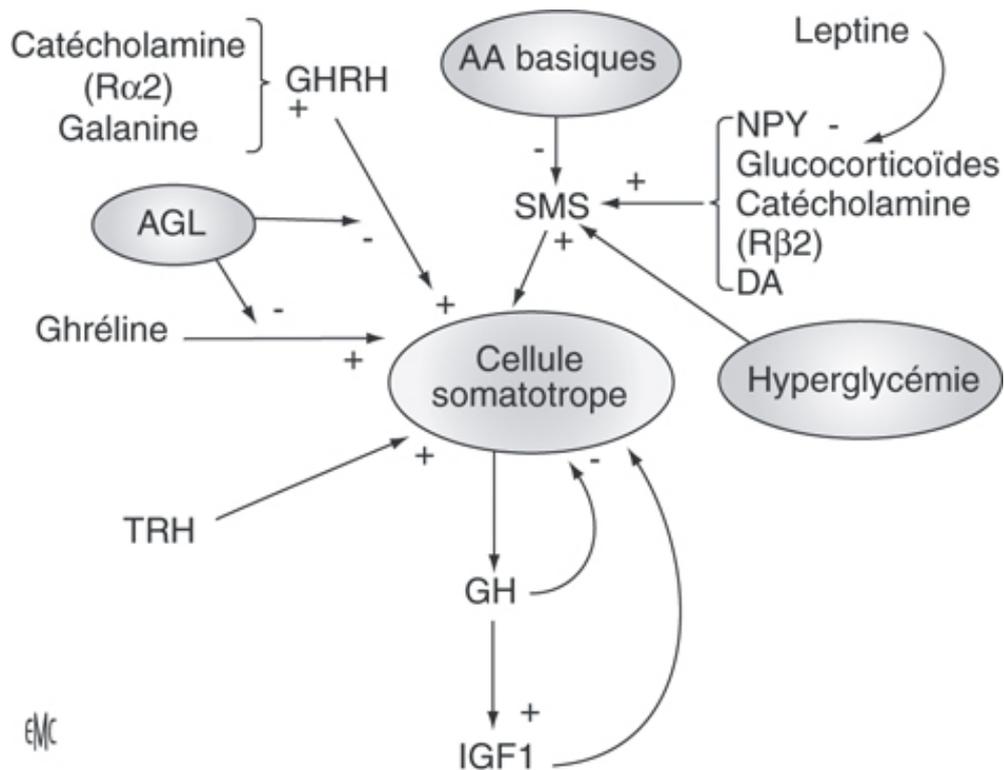


Figure 6 - Régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). R α 2 : récepteur alpha2, R β 2 : récepteur bêta2, DA : dopamine, NPY : neuropeptide Y, AGL : Acides gras libres, SMS : somatostatine, AA : acides aminés. (d'après B. Ducornet, G. Abiven, M.-L. Raffin-Sanson. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2005:1-15 [Article 10-017-G-10]).

La plupart des actions anaboliques de la GH font intervenir les facteurs de croissance IGF1 et IGF2 (*insulin-like growth factors* 1 et 2). Ils sont structurellement apparentés à l'insuline et sont impliqués dans la croissance staturale, la différenciation et la prolifération cellulaire, le contrôle de l'apoptose ainsi que dans différents métabolismes. L'IGF2 a un rôle essentiellement sur la croissance fœtale mais aussi probablement sur la croissance post-natale [12]. L'IGF1 est principalement sécrété durant la vie post-natale et est sous le contrôle de la GH, de la nutrition et de l'insuline. L'IGF1 a une action endocrine mais également paracrine car synthétisé aussi dans d'autres tissus notamment la plaque de croissance. Les effets métaboliques de la GH sont nombreux et certains sont indépendants de la production des IGFs. Les sites d'action de la GH se trouvent essentiellement au niveau de la plaque de croissance (stimulation de la croissance épiphysaire), de l'os (stimulation de la différenciation de l'activité des ostéoclastes, stimulation de l'activité ostéoblastique, augmentation de la masse osseuse par la formation d'os endochondral), du tissu adipeux (augmentation de la lipolyse, diminution de la lipogenèse) et des muscles (augmentation de la masse maigre,

augmentation de la force musculaire). Les effets sur l'homéostasie glucidique interviennent essentiellement chez le jeune enfant où des hypoglycémies peuvent être associées à une insuffisance somatotrope sévère.

La TSH est une glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques. Elle stimule toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes via son récepteur situé sur la membrane des cellules folliculaires thyroïdiennes. Elle agit également sur le développement, la morphologie et la vascularisation de la glande thyroïde. La sécrétion de TSH est régulée par rétrocontrôle négatif avec les hormones thyroïdiennes circulantes, la T4 libre et la T3 libre. Le TRH stimule la synthèse et la sécrétion de TSH via son récepteur. Les effets des hormones thyroïdiennes sont médiés par les récepteurs à ces hormones situés sur deux gènes différents sur les chromosomes 17 et 3. Les hormones thyroïdiennes agissent sur le développement du système nerveux central, la croissance ainsi que sur de nombreux aspects du métabolisme.

L'ACTH est un peptide de 39 acides aminés dérivé d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). L'ACTH agit sur la stéroïdogénèse surrénalienne et stimule la synthèse des hormones glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels. Elle a une plus faible action sur le contrôle de la sécrétion d'aldostérone. Elle présente une séquence commune avec l'hormone mélanotrope, entraînant un effet extrasurrénalien mélanotrope. La régulation de la sécrétion s'exerce par rétrocontrôle : une diminution de la production du cortisol par déficit dans la biosynthèse des hormones surrénaliennes entraîne une hypersécrétion d'ACTH comme c'est le cas dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. La sécrétion d'ACTH est contrôlée par l'hormone hypothalamique CRH et, à un moindre degré et par un mécanisme différent, par la vasopressine. Le CRH agit par l'intermédiaire de son récepteur spécifique au niveau hypophysaire.

Les gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH, sont des glycoprotéines qui stimulent et contrôlent la fonction gonadique : sécrétion des hormones sexuelles et fonction de reproduction. La LH stimule la fonction Leydigienne testiculaire et la fonction lutéotrope ovarienne. La FSH assure le développement des cellules germinales : développement des tubes séminifères et volume testiculaire au moment de la puberté, spermatogénèse pour les cellules de Sertoli du testicule et développement des cellules de la granulosa dans

l'ovaire. Les gonadotrophines sont sécrétées de façon pulsatile sous l'influence de la GnRH (gonadolibérine d'origine hypothalamique) qui agit via son récepteur. Il existe trois périodes d'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique : pendant la vie foetale, de la naissance à la fin de la deuxième année de vie et à la puberté. Pendant la puberté, la FSH augmente progressivement. Cette ascension précède de peu celle de la LH qui augmente ensuite de façon plus importante que la FSH. Parallèlement apparaissent les pics sécrétoires nocturnes de LH. La régulation de la sécrétion s'exerce par rétrocontrôle. Chez l'homme, ce rétrocontrôle est négatif entre la testostérone et la sécrétion hypothalamohypophysaire. Chez la femme, la sécrétion s'exerce au cours du cycle ovarien par un double rétrocontrôle positif et négatif. Pendant la première partie du cycle, la montée des oestrogènes provoque un pic de FSH et surtout de LH qui entraîne l'ovulation. Pendant la seconde partie du cycle, l'élévation de la sécrétion de progestérone par le corps jaune entraîne une baisse de la FSH et de la LH. La baisse du taux d'oestradiol au moment des règles induit une élévation de FSH et le cycle redémarre.

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes qui constituent 10 à 25% de la totalité de l'antéhypophyse. Le nombre de ces cellules est augmenté chez le fœtus et chez la femme enceinte. La prolactine agit directement sur la glande mammaire en provoquant et en maintenant la lactation par l'intermédiaire de ses récepteurs. La sécrétion de prolactine est sous la dépendance d'un mécanisme inhibiteur d'origine hypothalamique impliquant principalement la dopamine. Celle-ci agit via des récepteurs situés sur les cellules lactotropes. Le TRH est un puissant stimulateur de la sécrétion de prolactine par une double action sur sa libération et sur sa biosynthèse. Un rétrocontrôle paracrine de la prolactine est évoqué [13].

3.2.2 Physiologie et régulation de la posthypophyse

Les hormones sécrétées par la posthypophyse sont synthétisées à partir d'un précurseur dans les cellules hypothalamiques des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Ces hormones, la vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH) et l'ocytocine, sont ensuite transportées le long de l'axone des cellules vers l'hypophyse postérieure où elles sont stockées. Sous l'effet de stimulations appropriées, elles sont ensuite sécrétées par exocytose dans les capillaires environnants. Les axones des cellules hypothalamiques

forment le tractus supra-optico-neuro-hypophysaire qui se termine dans la posthypophyse au contact d'un riche système vasculaire, mais également au niveau de la tige et de l'éminence médiane. Ces terminaisons multiples expliquent que des amputations larges de l'hypophyse peuvent ne pas être suivies de déficit post hypophysaire. Il est à noter que les noyaux supra-optiques et paraventriculaires sont impliqués dans le contrôle de nombreux comportements (centre de la soif et de la régulation de l'appétit).

La sécrétion de vasopressine est régulée par deux stimuli : les osmorécepteurs hypothalamiques, qui contrôlent la sécrétion de vasopressine en fonction de la pression osmotique du secteur extracellulaire, et les volorécepteurs (situés dans les sinus carotidiens et l'arc aortique) qui modulent la sécrétion de vasopressine en fonction de la variation du volume sanguin. La vasopressine agit en favorisant la réabsorption tubulaire de l'eau libre. Elle diminue le débit urinaire et en augmente la densité. La balance hydrique est stabilisée grâce à un double contrôle des entrées et des sorties. La sortie d'eau est contrôlée par un mécanisme d'origine endocrinienne : la sécrétion de vasopressine, qui règle l'excrétion d'eau libre. Les entrées d'eau sont réglées par un mécanisme d'origine comportementale : la sensation de soif, qui va entraîner une consommation plus ou moins importante d'eau.

L'ocytocine sécrétée par la posthypophyse agit sur ses tissus cibles périphériques que sont principalement la glande mammaire et le myomètre. Sa sécrétion est stimulée par la dilatation du col de l'utérus au moment de l'accouchement et par la succion du mamelon. Elle joue donc un rôle important dans l'accouchement et l'allaitement.

Il est à noter que l'ocytocine est aussi libérée dans le système nerveux central comme un neurotransmetteur et neurorégulateur qui joue un rôle dans la régulation des comportements, de l'émotion et des habilités sociales [14].

3.3 Embryologie de l'hypophyse

L'origine embryologique des deux parties de l'hypophyse est différente :

- l'antéhypophyse provient d'une invagination vers le haut de l'épithélium ectodermique tapissant la voûte du stomodeum.

- la posthypophyse provient d'une invagination vers le bas du plancher du 3^{ème} ventricule à partir du neuro-ectoderme.

Le développement hypophysaire est dépendant d'interactions complexes entre des molécules de signalisation régulées de manière spatio-temporelle et des facteurs de transcription. Le contact et ces interactions entre les deux tissus issus de l'ectoderme sont fondamentaux pour une organogenèse normale de l'hypophyse [15].

3.3.1 Formation de la poche de Rathke

Au milieu de la troisième semaine de développement embryonnaire, la membrane pharyngée subit un mouvement de rotation de 180°. L'ectoderme de surface, situé en avant de cette membrane, donne naissance à l'ectoderme du toit de la bouche (stomodeum). A ce niveau, se forme un épaissement localisé : la placode hypophysaire. Cet épaissement s'invagine vers le diencéphale et forme, au 28^{ème} jour embryonnaire, la poche de Rathke, précurseur de l'antéhypophyse (Figure 7).



Figure 7 - Coupe sagittale médiane d'un embryon humain âgé de 5 semaines. La flèche indique la poche de Rathke. St : Stomodeum. (d'après M. Catala, J. Trouillas. Embryologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2006:1-10 [Article 10-017-A-10]).

Vingt-quatre heures plus tard, un diverticule appelé infundibulum s'invagine vers le bas à partir du plancher du 3^{ème} ventricule du diencephale (neuroectoderme) et vient au contact de la poche de Rathke (Figure 8).

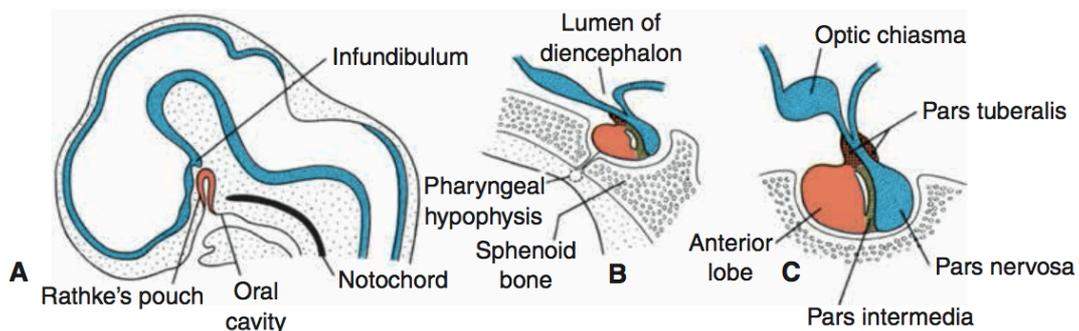


Figure 8 - Vue sagittale de l'extrémité céphalique de l'embryon, montrant la formation de la poche de Rathke à partir de la cavité orale et l'épaississement du plancher du diencephale (infundibulum) à l'origine de la posthypophyse. B, C. Formation de l'hypophyse à la 11^{ème} et 16^{ème} semaine de développement respectivement. (D'après Sadler, *Langman's Medical Embryology*, 13th edition, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015).

Ce contact est essentiel et est maintenu pendant toute l'organogénèse pituitaire. La poche de Rathke est dite définitive lorsqu'elle se sépare de l'ectoderme oral sous-jacent (Figure 9).

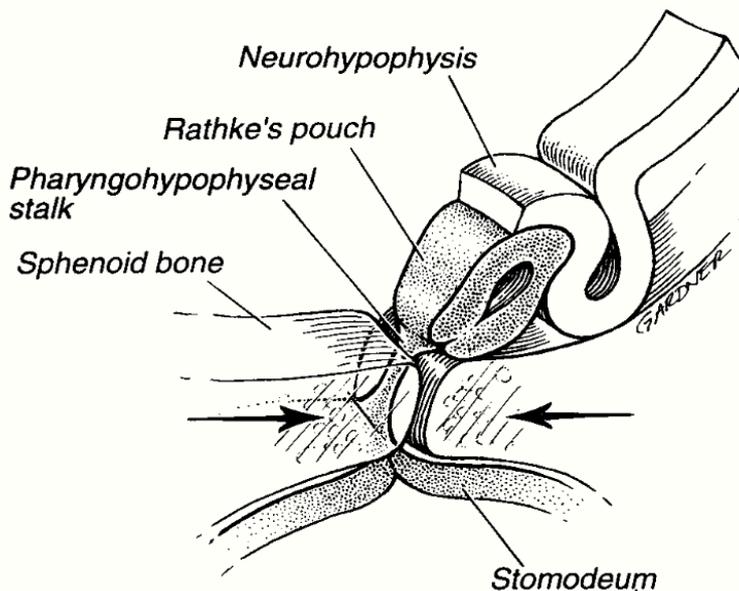


Figure 9 - Formation de l'hypophyse. La poche de Rathke provenant du toit du stomodeum devient l'antéhypophyse et l'invagination vers le bas du plancher du diencéphale devient la posthypophyse. (D'après Harrison MJ, J Neurosurg, 1994)

3.3.2. Différenciation cellulaire

Le premier type de cellules sécrétantes apparaît à la partie ventrale de la poche de Rathke et sont les cellules progénitrices de la lignée thyroïdienne. Celles-ci sont temporaires et disparaissent à la naissance. Dorsalement, les cellules corticotropes commencent ensuite à se différencier et les cellules thyroïdiennes définitives apparaissent. Puis ce sont les cellules somatotropes qui se multiplient intensément et s'étendent aux parties centrales et latérales du lobe antérieur. Les cellules lactotropes sont restreintes à la partie médiale. Les cellules gonadotropes sont les dernières à se différencier [16] (Figure 10).

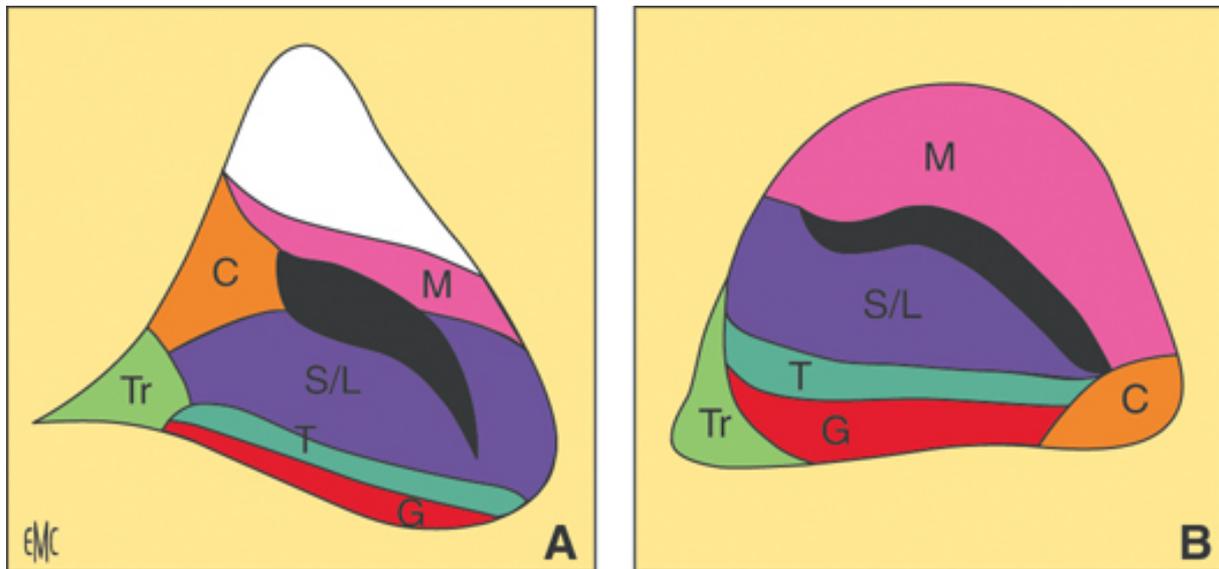


Figure 10 - Territoires d'émergence des différentes lignées antéhypophysaires chez le rongeur selon Kioussi *et al.* (A) et Scully et Rosenfeld (B). C : corticotropes, G : gonadotropes, L : lactotropes, M : mélanotropes, S : Somatotropes, T: thyrotropes, Tr : thyrotropes rostraux. (d'après M. Catala, J. Trouillas. Embryologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2006:1-10 [Article 10-017-A-10]).

3.4. Gènes impliqués dans le développement hypophysaire

Le développement de la poche de Rathke et la différenciation cellulaire sont des mécanismes finement régulés au niveau génétique. Des modèles d'inactivation génétique et des pathologies génétiques humaines ont permis de mieux comprendre le rôle des différents gènes impliqués. La régulation moléculaire du développement hypophysaire est décrite ci-dessous, avec les applications chez l'homme [15]. Les facteurs de transcription impliqués sont exprimés soit par l'infundibulum, soit par l'ectoderme oral, soit par la poche de Rathke elle-même (Figure 11). Le Tableau 1 résume les principales caractéristiques des gènes décrits ci-dessous.

3.4.1 Gènes impliqués dans la formation de la poche de Rathke

Le gène *Bone morphogenetic protein 4 (BMP4)* code pour la première protéine exprimée dans l'infundibulum, nécessaire pour l'initiation de la formation de la poche de Rathke et sa maintenance. Ce gène est situé sur le chromosome 14q22-23, proche du gène *Orthodentic homeobox 2 (OTX2)*, et est également impliqué dans le développement oculaire. *BMP4* est aussi exprimé dans le plancher du diencephale et est impliqué dans le

développement des extrémités. Plusieurs mutations de ce gène ont été décrites [17] chez des patients ayant un phénotype associant une anophtalmie/microphtalmie, un glaucome congénital, une diminution de la substance blanche cérébrale, une dilatation ventriculaire cérébrale, une hypoplasie du corps calleux, une hydrocéphalie, une fente labio-palatine, un retard statural et de développement et des anomalies des extrémités (polydactylie post-axiale, syndactylie, brachydactylie). L'atteinte hypophysaire n'a été décrite que chez un patient présentant une délétion des gènes *BMP4*, *OTX2* et *SIX homeobox 6 (SIX6)*[18], sans que l'on puisse associer cette atteinte à l'une des 3 protéines, celles-ci étant toutes impliquées dans le développement hypophysaire.

BMP4 participe également, avec le *Fibroblast Growth Factor 8 (FGF8)*, à la régulation de l'expression de Sonic Hedgehog (SHH) dans l'ectoderme oral. SHH contrôle le développement hypophysaire via deux autres protéines : Patched et les facteurs de transcription de la famille GLI, qui sont exprimés dans la poche de Rathke. Chez l'homme, une vingtaine de mutations de *SHH* ont été décrites, conduisant à une holoprosencéphalie. Les patients ayant une mutation de *GLI family zinc finger 2 (GLI2)* présentent un phénotype variable, allant de l'holoprosencéphalie associée à des anomalies de la ligne médiane (incisive médiane unique, hypoplasie des nerfs optiques, agénésie partielle du corps calleux, déficit hypophysaire) au panhypopituitarisme isolé [19]. Une polydactylie et des anomalies des arcs branchiaux ont aussi été décrites. Un diabète insipide est présent dans 10% des cas et la post-hypophyse est constamment ectopique [20]. Récemment, de nouveaux variants de ce gène ont été décrits en association avec des anomalies de développement de l'articulation temporo-mandibulaire [21].

Le gène *FGF8* code pour la protéine FGF8 exprimée dans l'infundibulum, qui contrôle le développement de la poche de Rathke chez la souris via l'expression de *Lhx3* et *Lhx4 (LIM homeobox protein 3 et 4)*. Les patients présentant une mutation de *FGF8* ont une holoprosencéphalie associée à un hypopituitarisme et à un diabète insipide [22].

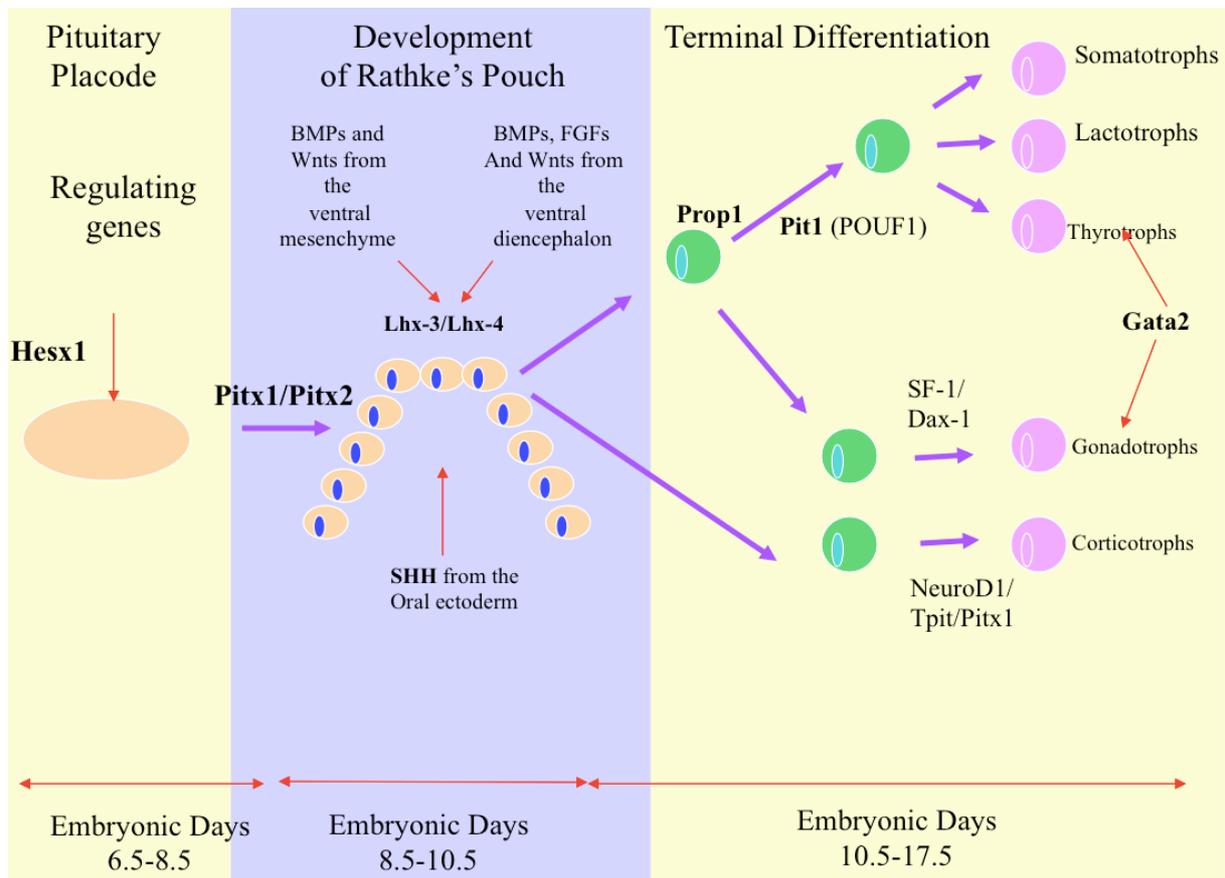


Figure 11 - Illustration de la régulation de la formation de la poche de Rathke et de la différenciation cellulaire. (Courtoisie du Dr DIENE).

Chez la souris, *Lhx3* est une protéine exprimée précocement dans la poche de Rathke et qui persiste à l'âge adulte, suggérant une fonction de maintenance de l'hypophyse. Des mutations de *LHX3* ont été identifiées chez des patients dont le phénotype associait un déficit antéhypophysaire multiple et des anomalies cervicales avec ou sans anomalie de rotation du cou et parfois une surdité [16].

Le gène murin *Lhx4* code pour la protéine *Lhx4*, également exprimée transitoirement par la poche de Rathke en formation. Chez la souris, l'absence d'expression de *Lhx4* résulte en la formation d'une antéhypophyse hypoplasique contenant un nombre faible des différents types cellulaires. Chez l'homme, les patients ayant une mutation de *LHX4* ont des phénotypes variables, associant un déficit antéhypophysaire combiné plus ou moins complet, une hypoplasie hypophysaire avec ou sans post-hypophyse ectopique [23]. Une hypoplasie sellaïre et des anomalies cérébelleuses ont également été décrites [24].

Le gène *Homeobox embryonic stem cell 1 (HESX1)* code pour un facteur de transcription exprimé précocement et transitoirement dans la poche de Rathke. Sa répression est concomitante de l'augmentation d'expression de *PROP paired-like homeobox 1 (PROP1)*, antérieurement appelé *Prophet of Pit1*, qui est essentielle pour le développement

hypophysaire [25]. Les mutations de ce gène conduisent à un phénotype variable, pouvant associer un déficit somatotrope isolé ou un déficit multiple à une dysplasie septo-optique [26]. Le déficit somatotrope est constant, et est associé dans 50% des cas à d'autres déficits. Il existe une atteinte des nerfs optiques dans 30% des cas [27].

Les gènes *SOX2* et *SOX3* codent pour les protéines SOX2 et SOX3 qui font partie de la famille des protéines SOX (*SRY-related high mobility group (HMG) box*), facteurs de transcription et marqueurs des cellules progénitrices. Leur expression est réprimée quand les cellules se différencient. Il existe une forte expression de *SOX2* dans la poche de Rathke entre la 4ème et la 9ème semaine de développement qui est maintenue pendant toute la période de développement de l'antéhypophyse et du diencéphale. *SOX2* n'est pas exprimé dans la posthypophyse. Les mutations de ce gène entraînent une hypoplasie hypophysaire, un hypogonadisme hypogonadotrope et un déficit somatotrope variable, souvent associés à des anomalies de l'hippocampe, du corps calleux, une atrésie œsophagienne, un hamartome hypothalamique et une surdité [25]. Des mutations de *SOX2* ont également été retrouvées dans des cas d'anophtalmies [28].

SOX3 joue un rôle majeur dans la formation de l'hypophyse, de manière dose-dépendante. Un sur- ou sous-dosage peut entraîner un hypopituitarisme ou une hypoplasie infundibulaire. Chez l'homme, les mutations de *SOX3* sont associées à des phénotypes variés allant du déficit somatotrope isolé au panhypopituitarisme. Il existe un degré variable de retard psychomoteur, et l'IRM retrouve habituellement une hypoplasie hypophysaire, une posthypophyse ectopique et une dysgénésie du corps calleux [29].

La protéine *Otx2* est un autre facteur de transcription dont le rôle dans le développement hypothalamo-hypophysaire chez la souris est certain mais mal connu. Les souris ayant une mutation *Otx2* hétérozygote ont des phénotypes ophtalmologiques variables, allant jusqu'à l'anophtalmie, et des anomalies cérébrales comme une holoprosencéphalie ou une anencéphalie. Chez l'homme, le phénotype des patients mutés va du déficit somatotrope isolé au panhypopituitarisme, souvent associé à des anomalies ophtalmologiques sévères. Une mutation d'*OTX2* est retrouvée dans environ 8% des cas d'anophtalmie ou microophtalmie et la prévalence augmente en cas d'anomalies endocriniennes associées (20 à 30%) [30].

Le gène *Aryl-Hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 (ARNT2)* est exprimé chez l'embryon humain dans le système nerveux central (cortex du télencéphale, hypothalamus, anté- et posthypophyse, thalamus, rétine) mais aussi dans le poumon,

l'estomac et le rein, en particulier au niveau des tubules. Ceci a été montré dans une étude récente qui rapportait le cas de 6 enfants nés de parents consanguins qui présentaient à la naissance un diabète insipide et un déficit corticotrope. Ils ont ensuite également présenté une atteinte hypothalamique avec obésité, un déficit thyroïdienne, un reflux urétéro-vésical, une hydronéphrose et des anomalies ophtalmologiques post-rétiniennes. Les auteurs ont mis en évidence chez ces patients une mutation d'*ARNT2* responsable d'un taux indétectable de la protéine ARNT2 ainsi qu'une perte de fonction de cette protéine [31].

Des mutations du gène *Prokinectin receptor 2 (PROKR2)*, antérieurement décrit comme impliqué dans le syndrome de Kallmann, ont été mises en évidence chez 2,7% de patients présentant un SIT [32] et 2,6% de patients ayant une DSO [33] mais le rôle de ce gène est encore mal connu. Il existe une grande variabilité phénotypique entre les différentes mutations hétérozygotes de *PROKR2*, suggérant une transmission oligogénique.

3.4.2 Gènes impliqués dans la différenciation cellulaire

Le gène *Prop1* code pour le facteur de transcription murin Prop1 dont le rôle principal est de stimuler la différenciation des cellules hypophysaires. Les mutations de ce gène entraînent un déficit somatotrope, lactotrope et thyroïdienne mais également gonadotrope et corticotrope qui peuvent être présents dès le plus jeune âge ou apparaître avec le temps. L'IRM peut retrouver une hypoplasie hypophysaire ou une hypophyse augmentée de taille qui finit par involuer [34]. La posthypophyse est normale. Chez l'homme, ces mutations de *PROP1* sont à l'origine de 50% des cas de déficits hypophysaires multiples familiaux. La prévalence dans les cas sporadiques est beaucoup plus faible [35].

Le gène *POU class 1 homeobox 1 (Pou1F1)* code pour le facteur de transcription murin Pou1F1 qui est impliqué dans la différenciation des cellules thyroïdienne, somatotropes et lactotropes. Les mutations du gène *POU1F1* sont donc à l'origine d'un déficit thyroïdienne, gonadotrope et lactotrope avec une hypophyse hypoplasique ou normale et une posthypophyse normale [36].

Le gène *GATA binding protein 2 (GATA2)* code pour le facteur de transcription GATA2 qui appartient à une famille de six facteurs de transcription et qui est un promoteur de la différenciation des cellules gonadotropes. Aucune mutation n'a été décrite chez l'homme dans le cadre d'un hypopituitarisme.

Le gène *T-box 19* (*TBX19*) (anciennement appelé *TPIT*) code pour le facteur de transcription *TBX19* exprimé dans l'hypophyse en développement. Chez la souris, l'absence de cette protéine résulte en un déficit corticotrope sévère, indiquant un rôle majeur dans la différenciation des cellules de cette lignée. Chez l'homme, les mutations de *TBX19* sont la cause la plus fréquente de déficit corticotrope isolé se révélant par des hypoglycémies très sévères en période néonatale [37].

Implication	Gène	Transmission	Endocrinopathie	Phénotype
Développement hypophysaire précoce	<i>GLI2</i>	haplo insuffisance	DAHM (GH, TSH, LH, FSH, ACTH)	HPE, anomalies cranio-faciales, polydactylie, HH, APCC, SIT
	<i>FGF8</i>	AR, AD	LH, FSH, DI	HH, anosmie, HPE, syndrome de Moebius, DSO
	<i>LHX3</i>	AR	DAHM (GH, TSH, LH, FSH, PRL, ACTH)	Limitation de rotation du cou, anomalies vertébrales, surdité
	<i>LHX4</i>	AD	DAHM (GH, TSH, ACTH), déficit gonadotrope variable	Anomalies cérébelleuses, SIT
	<i>HESX1</i>	AR, AD	DGHI ou DAHM	DSO, SIT
	<i>SOX2</i>	AD	LH, FSH, DGH variable	Anophtalmie/microphtalmie, atrésie oesophagienne, anomalies génitales, hamartome hypothalamique, surdité, diplégie
	<i>SOX3</i>	Lié à l'X	DGHI ou DAHM	RM, hypoplasie infundibulaire, PHE, anomalies de la ligne médiane, SIT
	<i>OTX2</i>	AD	DGHI ou DAHM	Anophtalmie/microphtalmie, colobome, RM
	<i>ARNT2</i>	AR	DAHM (GH, ACTH, TSH), DI	Anomalies ophtalmologiques post-rétiniennes, rénales et cérébrales
	<i>PROKR2</i>	oligogénique ?	DGHI ou DAHM	SIT, DSO
Différenciation cellulaire	<i>PROP1</i>	AR	DAHM (GH, TSH, LH, FSH, PRL), déficit ACTH évolutif	Possible hyperplasie hypophysaire transitoire
	<i>POU1F1</i>	AR, AD	DAHM (GH, TSH, PRL)	Hypoplasie hypophysaire variable
	<i>TBX19</i>	AR	ACTH	

Tableau 1. Caractéristiques des mutations des facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire. DAHM: Déficit antéhypophysaire multiple, DGHI: Déficit en GH isolé, ACTH: hormone adrénocorticotrope, GH :hormone de croissance, TSH: thyroid-stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, PRL: prolactine, DI: diabète insipide, HPE: holoprosencéphalie, HH: hypogonadisme hypogonadotrope, APCC: agénésie partielle du corps calleux, DSO: dysplasie septo-optique, SIT: syndrome d'interruption de la tige, RM: retard mental, PHE: posthypophyse ectopique. (Adapté de Bancalari, *Endocr Dev*, 2012).

La description de ces phénotypes et les données des séries ont permis de proposer une stratégie d'étude des gènes chez les patients présentant un déficit hypophysaire multiple en fonction des anomalies associées (Figure 12).

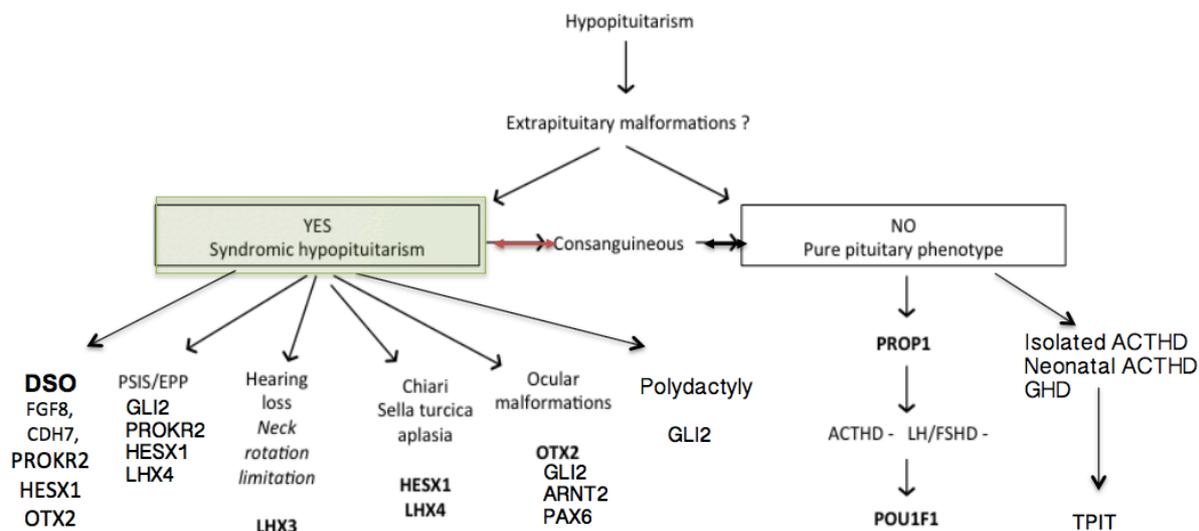


Figure 12 - Stratégie d'analyse génétique en fonction du tableau clinique. (D'après Reynaud R. Stratégie d'analyse génétique en présence d'un déficit hypophysaire, DIU Endocrinologie pédiatrique, 2015).

4. LE SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE PITUITAIRE

4.1 Définition radiologique

Le SIT a été décrit pour la première fois en 1987 par Fujisawa [1]. La définition du SIT est radiologique et consiste en l'association d'une tige pituitaire interrompue, non visible ou présentant un aspect très grêle (moins d'un millimètre de large) avec une antéhypophyse hypoplasique ou non visible et/ou une posthypophyse ectopique.

Le diagnostic est fait sur une IRM centrée sur la région hypothalamohypophysaire. Les séquences T1 permettent d'analyser la morphologie de cette région avec précision. Les coupes sagittales permettent une bonne visualisation de l'anatomie hypophysaire et particulièrement de la posthypophyse qui apparaît en hypersignal T1 spontané. Les séquences T1 coronales sont les plus adaptées pour une bonne visualisation anatomique globale, en s'affranchissant des artéfacts des structures adjacentes. Elles permettent également de visualiser l'hétérogénéité de la glande. Les séquences T2 axiales de l'ensemble de l'encéphale permettent une analyse plus globale. Elles permettent de compléter l'analyse hypothalamohypophysaire (posthypophyse) et d'analyser les voies optiques (chiasma). D'autre part, elles permettent de rechercher des anomalies

encéphaliques associées avec notamment l'étude de la ligne médiane (septum pellucidum, corps calleux, etc...) [38]. La hauteur antéhypophysaire est mesurée sur la séquence sagittale T1 et comparée aux normes établies par Argyropoulou [39] en fonction de l'âge du patient, afin de déterminer l'existence d'une hypoplasie antéhypophysaire. La tige pituitaire est décrite : grêle si sa taille est inférieure à 1 mm de large, interrompue ou absente si elle n'est pas visualisée. La localisation de la posthypophyse est précisée : intrasellaire (normale), ectopique (toute autre localisation anormale) ou non visible (Figure 13, Figure 14).

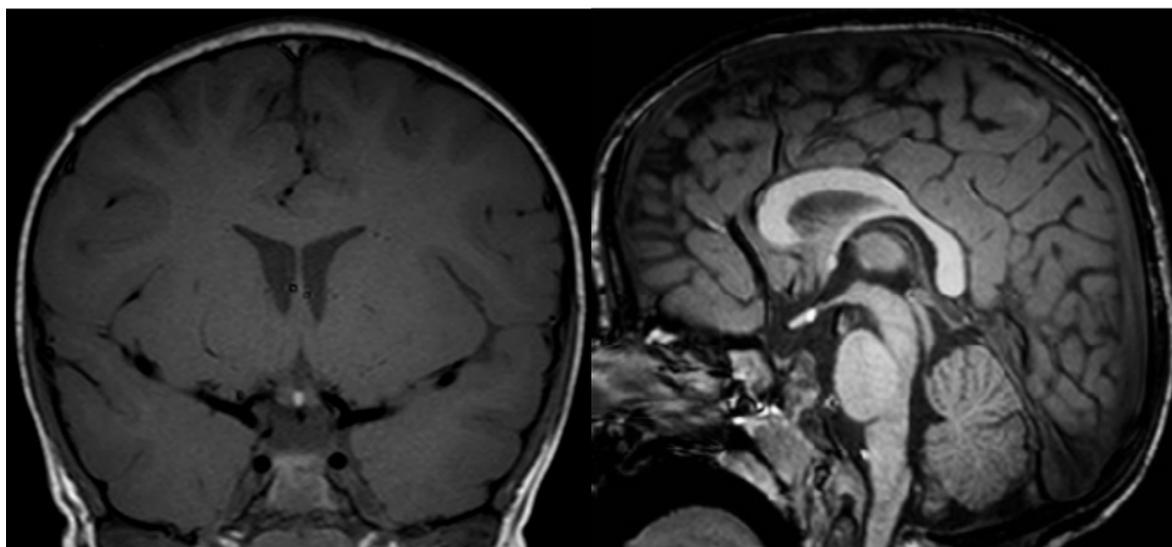


Figure 13 - Garçon de 4 ans. Séquence coronale et sagittale T1. Hypoplasie hypophysaire (2,5 mm), posthypophyse ectopique et tige pituitaire non visualisée.

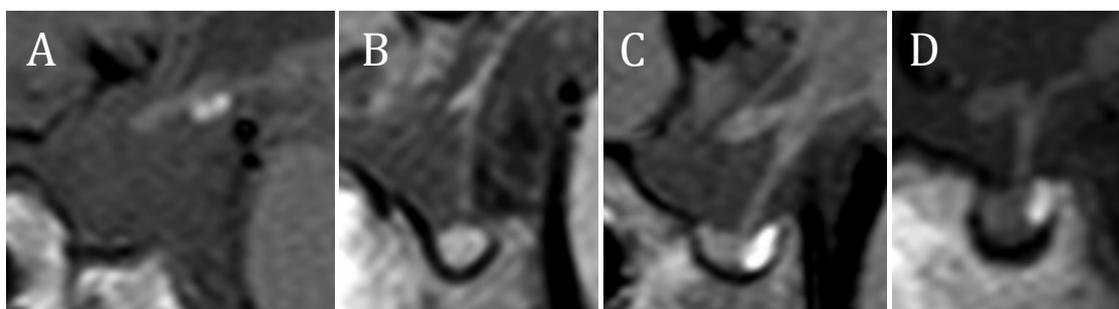


Figure 14 - IRM hypophysaire.

- 1) Anomalies de l'antéhypophyse : non visualisée (A) - hypoplasique (B, C) - normale (D)
- 2) Anomalies de la posthypophyse : ectopique (A) - normale (C, D)
- 3) Anomalies de la tige : non visualisée, interrompue (A) - grêle (B) - normale (C, D).

Le SIT peut être isolé ou associé à d'autres malformations [40]. La plupart sont des malformations du système nerveux central : malformation de Chiari 1, agénésie du corps calleux, holoprosencéphalie, atrophie cérébelleuse (Figure 15). Des malformations oculaires sont également associées : atrophie des nerfs optiques, hypoplasie du chiasma optique, colobome, pouvant entrer dans le cadre d'une dysplasie septo-optique (DSO).

Les anomalies de la ligne médiane associées sont des malformations crânio-faciales (incisive médiane unique, sténose des sinus pyriformes, fente labio-palatine, langue bifide, palais ogival) ou cardiaques (communication inter-auriculaire et inter-ventriculaire) [6].

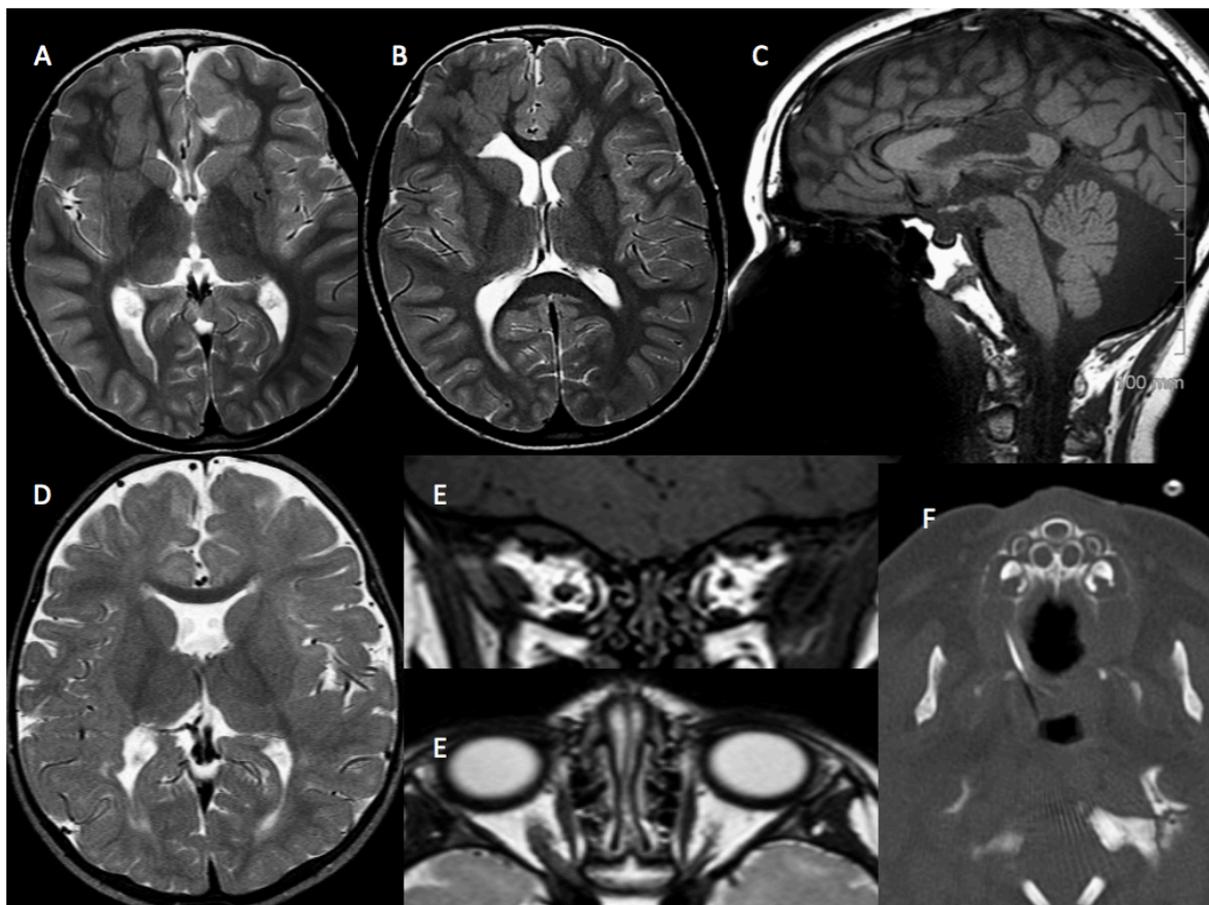


Figure 15 - Exemples d'anomalies extra-hypophysaires associées au SIT.

A : Hétérotopies de la substance grise occipitale (séquence T2 axiale). B : Dysplasie frontale (séquence T2 axiale). C : Agénésie du corps calleux (séquence T1 sagittale). D : Absence de septum pellucidum dans un cas de DSO (séquence T2 axiale). E : Atrophie du nerf optique gauche (séquence T1 coronale et T2 axiale). F : Incisive médiane unique (scanner, fenêtre osseuse).

4.2 Conséquences hormonales et évolution

4.2.1 Circonstances du diagnostic

Le SIT est une cause fréquente de déficit hypophysaire congénital mais la fréquence n'est pas connue avec précision. On retrouve toutefois un défaut de développement hypophysaire dans la moitié des cas de déficit hypophysaire congénital [41]. Le SIT peut se manifester cliniquement en période néonatale par des signes d'insuffisance antéhypophysaire : hypoglycémies par déficit somatotrope et corticotrope, ictère cholestatique par insuffisance corticotrope, micropénis par insuffisance somatotrope et gonadotrope, cryptorchidie par insuffisance gonadotrope. Ce mode de révélation est rare et les patients sont le plus souvent diagnostiqués dans l'enfance lors de l'exploration d'un retard statural [9, 42]. Le SIT a une présentation très hétérogène et peut également être diagnostiqué à l'âge adulte [7]. Un retard médian au diagnostic de 2,3 ans a été rapporté [43]. Une obésité associée à un retard statural est parfois le motif de découverte du SIT mais cela est très peu rapporté dans la littérature. La fréquence du retard mental dans ce syndrome n'est pas connue. Un cas associant SIT et retard mental a été rapporté dans le cadre d'une microdélétion 17q21.31 [44].

4.2.2 Atteinte hormonale et évolution

Le SIT est le marqueur d'un déficit hypophysaire sévère et permanent [2, 45, 46]. Tous les patients atteints ont un déficit en hormone de croissance au diagnostic, partiel ou complet [8, 47]. Ce déficit persiste à l'âge adulte [8]. Si le déficit n'est pas toujours multiple au diagnostic, il s'aggrave avec le temps pour devenir plus ou moins complet à l'âge adulte [8, 9, 48]. Le déficit thyrotrope est le plus fréquemment associé [9]. Le déficit gonadotrope peut être recherché en période néonatale (mini-puberté) ou devant un retard pubertaire. Il est très variable, la puberté pouvant être normale mais plus fréquemment absente ou incomplète. Ce déficit s'intègre le plus souvent dans un déficit multiple. Rottembourg *et al* ont rapporté que dans leur cohorte de 27 SIT, 75% des garçons présentaient des anomalies génitales au diagnostic (micropénis, cryptorchidie) et tous ceux qui avaient ces anomalies dans l'enfance développaient un hypogonadisme sauf un (10/11) [48]. En 2005, Tauber *et al.* ont décrit une cohorte de 35 SIT : 40% des patients de moins de 11 ans avaient un déficit isolé en GH et 60% avaient un déficit multiple. Après 17 ans, tous les patients présentaient un déficit multiple [8]. L'atteinte

néonatale parait être plus sévère avec un tableau de panhypopituitarisme au diagnostic [9] mais peu de données sont disponibles concernant ces patients. Pour ces raisons, il est admis que ces patients doivent être suivis au long cours afin de dépister l'apparition d'autres déficits et de les traiter le plus précocement possible. La fonction de la posthypophyse est habituellement conservée [5].

4.3 Corrélation clinico-radiologique

Le phénotype radiologique est corrélé à la sévérité de l'atteinte hormonale : l'atteinte est plus sévère en présence d'un SIT *versus* une hypoplasie hypophysaire isolée [49]. C'est également le cas en présence d'un SIT *versus* une tige normale [47]. En cas d'association du SIT avec des EPM, un déficit hormonal et un phénotype radiologique plus sévères ont été rapportés. Le déficit est plus fréquemment multiple et l'antéhypophyse est très hypoplasique [5, 6].

4.4 Traitement

Le traitement du SIT consiste en une substitution hormonale des lignées atteintes. Comme décrit précédemment, tous les patients présentent un déficit en GH nécessitant un traitement. Celui-ci consiste en l'administration sous-cutanée quotidienne d'hormone de croissance biosynthétique. Ce traitement est très efficace, surtout pendant la première année avec un gain d'1,3 déviation standard (DS) [8]. Le gain à la fin de la croissance était d'environ 3 DS dans cette étude. Les patients présentant un SIT ont une meilleure croissance de rattrapage que ceux ayant une imagerie hypophysaire normale [50]. Les patients ont un déficit persistant à l'âge adulte pour lequel le traitement par GH doit être poursuivi.

En cas de déficit thyroïdienne, une substitution par hormones thyroïdiennes est nécessaire. De même, en cas de déficit corticotrope, un traitement par hydrocortisone est administré.

Concernant le déficit gonadotrope, une androgénothérapie en période néonatale peut être utilisée pour le traitement d'un micropénis. A l'adolescence, une induction pubertaire est généralement débutée à l'âge physiologique de la puberté. Chez les filles, un traitement par 17 β estradiol à faible dose est proposé, avec une augmentation

progressive de la posologie. L'ajout de progestatifs au bout de deux ans de traitement permet l'obtention de cycles menstruels. Chez le garçon, l'administration de testostérone retard est débutée à petites doses avec également une augmentation progressive de la posologie. A l'âge adulte, le traitement de référence reste la supplémentation par oestroprogestatifs chez la femme et par testostérone retard chez l'homme. L'administration pulsatile de GnRH à la pompe permet d'induire une ovulation chez la femme et une croissance testiculaire avec une spermatogenèse chez l'homme [51]. Dans le cas des hypogonadismes congénitaux, les traitements standard ne permettent de corriger que partiellement les anomalies génitales et la spermatogenèse. Des études récentes rapportent des résultats encourageants concernant l'administration de gonadotrophines chez ces patients en période néonatale et pubertaire, avec une augmentation du volume testiculaire et une croissance de la verge. Ces traitements auraient aussi une action sur la lignée Sertolienne sans que l'on sache actuellement quel sera le degré de fertilité de ces patients [52, 53].

4.5 Étiologie

Il a été initialement proposé une origine traumatique au SIT, les patients atteints naissant plus souvent en siège, par césarienne ou dans un contexte de stress néonatal [3, 4]. Cependant, deux tiers des patients ne présentent pas de contexte traumatique à la naissance, des cas familiaux ont été décrits (la prévalence des cas familiaux de déficit hypophysaire multiple avec SIT serait de l'ordre de 6% [5, 6]), et l'association à des malformations extra-hypophysaires est fréquente. Une origine génétique est donc actuellement retenue, même si l'identification d'une mutation n'est retrouvée que dans un très petit nombre de cas. En 2011, Reynaud *et al.* ont rapporté une prévalence de mutations de *HESX1* et *LHX4* inférieure à 5% (retrouvées dans des cas familiaux ou consanguins) et en 2012 une prévalence de mutations de *PROKR2* de 2,8% dans des cohortes de SIT [6, 32]. Les mutations de *GLI2* sont retrouvées chez des patients présentant une posthypophyse ectopique [20]. Une étude hollandaise récente a recherché des mutations de *OTX2* dans une cohorte de 92 patients ayant un déficit hypophysaire multiple et n'a retrouvé qu'une mutation, chez un patient présentant un SIT et une atrophie d'un nerf optique [54]. Une mutation d'*OTX2* a également été retrouvée chez un patient présentant un SIT sans anomalie oculaire [55]. En 2005, des

anomalies de *SOX3* liées à l'X ont été rapportées chez des patients présentant un déficit hypophysaire avec SIT [56].

5. ARTICLE

Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood:
clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation

Céline Bar¹, Charline Zadro², Gwenaëlle Diene¹, Isabelle Oliver¹, Catherine Pienkowski¹, Béatrice Jouret¹, Audrey Cartault¹, Zeina Ajaltouni¹, Jean-Pierre Salles^{1,3}, Annick Sevely², Maithé Tauber^{1,3}, Thomas Edouard^{1,3*}

¹ Endocrine, Bone Diseases, Genetics, Obesity, and Gynecology Unit, Children's Hospital, University Hospital, Toulouse, France

² Neuroradiology Unit, Purpan University Hospital, Toulouse, France

³ INSERM UMR 1043, Center of Pathophysiology of Toulouse Purpan (CPTP), University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

*** Corresponding author:**

Thomas Edouard

Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit

Children's Hospital, Toulouse University Hospital

330 avenue de Grande-Bretagne TSA 70034

31059 Toulouse cedex 9, France

Phone : +33 (0)5 34 55 85 55; Fax : +33 (0)5 34 55 85 58; E-mail: edouard.t@chu-toulouse.fr

Short title: Pituitary stalk interruption syndrome

Keywords: Pituitary stalk interruption - Brain midline anomalies - Anterior pituitary deficiency - Growth response

Word count: 4400/4500 words

Abstract (240 words)

Background: Patients with pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) are initially referred for hypoglycemia during the neonatal period or growth retardation during childhood. PSIS is either isolated (nonsyndromic) or associated with extra-pituitary malformations (syndromic).

Objective: To compare baseline characteristics and long-term evolution in patients with PSIS according to the initial presentation.

Study design: Sixty-seven patients with PSIS were included. Data from subgroups were compared: neonates (n = 10) versus growth retardation patients (n = 47), and syndromic (n = 32) versus nonsyndromic patients (n = 35).

Results: Neonates displayed a more severe hormonal and radiological phenotype than children referred for growth retardation, with a higher incidence of multiple hormonal deficiencies (100% versus 34%; $P = 0.0005$) and a nonvisible anterior pituitary lobe (33% versus 2%; $P = 0.0017$).

Regular follow-up of growth might have allowed earlier diagnosis in the children with growth retardation, as decreased growth velocity and growth retardation were present respectively 3 and 2 years before referral. We documented a progressive worsening of endocrine impairment throughout childhood in these patients.

Presence of extra-pituitary malformations (found in 48%) was not associated with more severe hormonal and radiological characteristics. Growth under GH treatment was similar in the patient groups and did not vary according to the pituitary MRI findings.

Conclusions: PSIS diagnosed in the neonatal period has a particularly severe hormonal and radiological phenotype. The progressive worsening of endocrine impairment throughout childhood justifies periodic follow-up to check for additional hormonal deficiencies.

Introduction

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is characterized by the association of an absent or thin pituitary stalk, an absent or hypoplastic anterior pituitary lobe and/or an ectopic posterior pituitary lobe (1). This syndrome belongs to the spectrum of midline abnormalities and is often associated with other midline extra-pituitary malformations (2-6). PSIS is a frequent cause of congenital hypopituitarism and, although the exact prevalence is unknown, abnormal pituitary development has been reported in about half of the patients with congenital hypopituitarism (7). It is a marker of severe and permanent hormonal impairment (8-11).

To date, the underlying mechanisms involved in PSIS ontogenesis have remained unclear. Perinatal injury was first suspected owing to the high frequency of breech delivery, cesarean section, and neonatal asphyxia in patients with PSIS (12, 13). However, the findings of two thirds of patients without perinatal trauma, familial cases, and the frequent association with extra-pituitary malformations do not fit this hypothesis (5, 6, 14, 15). The hypothesis of abnormal pituitary development during the embryonic period has more recently been proposed, and mutations of the genes involved in early development (the *HESX1*, *LHX4*, *OTX2*, *SOX3*, and *PROKR2* genes) have indeed been found in patients with congenital hypopituitarism and PSIS. Although this genetic hypothesis is attractive, these gene mutations are nevertheless reported in less than 5% of patients with PSIS, suggesting that most of the genes involved have yet to be discovered (4, 14, 16).

Patients with PSIS are most frequently referred for the evaluation of growth retardation in childhood. However, the diagnosis can also be made in neonates presenting with hypoglycemia and also in adults (17). To our knowledge, no study has focused on the neonatal form of PSIS and only a few studies have performed long-term follow-up of the endocrine impairment (18). In the present study, we report the baseline characteristics, growth hormone response, and long-term evolution of patients with PSIS according to the initial presentation.

Subjects and Methods

Patient population

This retrospective longitudinal study comprised all 67 patients (25 females and 42 males) with diagnosed PSIS who were regularly followed in our Endocrinology Unit at the Children's Hospital in Toulouse, France, between 1984 and 2014.

The diagnosis of PSIS was based on pituitary magnetic resonance imaging (MRI) findings of an absent or thin pituitary stalk associated with at least one of the following radiological features: 1) a nonvisible or hypoplastic anterior pituitary lobe and 2) a nonvisible or ectopic posterior pituitary lobe. The data of these patients were obtained by retrospective chart review.

In line with our study objective, the following patient groups were distinguished. The “neonatal group” consisted of 10 children with PSIS diagnosis stemming from neonatal hypoglycemia, whereas the “growth retardation group” consisted of 47 children with diagnosis stemming from growth retardation. The “syndromic group” consisted of 32 children with PSIS associated with extra-pituitary malformations (in cerebral, ocular, dental, craniofacial, cardiac, or digestive systems), whereas the “nonsyndromic group” consisted of 35 children without an associated malformation.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committees of the Purpan University Hospital in Toulouse, France.

Personal history and anthropometric measurements

Family history, perinatal characteristics of the patients (including delivery conditions, gestational age, birth measurements, neonatal hypoxemia, hypoglycemia, jaundice, micropenis, and/or cryptorchidism) and associated malformations (including midline abnormalities) were collected.

Birth length, weight, and head circumference were expressed as standard deviation score (SDS) according to Usher and MacLean's tables (19). Small for gestational age (SGA) was defined as a birth length and/or weight for gestational age below -2 SDS. An Apgar score below 7 was considered as neonatal distress.

Height, weight, and body mass index (BMI) measurements were converted to age- and sex-specific SDS on the basis of published reference data (20, 21).

Biochemical measurements

Hormones were measured using standard procedures and serum insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels were converted to age- and sex-specific SDS, as previously described (22).

Growth hormone deficiency (GHD) was defined as a GH peak of less than 10 $\mu\text{g/L}$ after two stimulation tests. TSH deficiency was defined as a low serum T4 level ($< 9 \text{ pg/ml}$) associated with an inappropriate low or normal serum TSH level ($< 5 \text{ mU/L}$). ACTH deficiency was defined as a serum cortisol level at 08.00 h less than 70 mg/L associated with an inappropriate low or normal ACTH level ($< 60 \text{ pg/ml}$). The gonadotropic axis was tested in patients before 6 months of age (“mini-puberty”) or at postpubertal age (i.e., over 13 years for females and 15 years for males). Gonadotropic deficiency was defined as delayed or absent pubertal development with low serum testosterone or estradiol levels associated with blunted LH/FSH response to a GnRH stimulation test. Prolactin (PRL) deficiency and hyperprolactinemia were defined as basal serum PRL levels less than 5 ng/mL and above 25 ng/mL , respectively. Combined pituitary hormone deficiency (CPHD) was defined as the presence of hormone deficits affecting at least two anterior pituitary hormone lineages, as opposed to isolated GHD (IGHD). When there were clinical findings such as polyuriapolydipsia, a water restriction test was also performed to rule out diabetes insipidus ($n = 3$).

Pituitary and brain MRI

MRI was performed with sagittal and coronal T1-weighted sequences and axial T2-weighted sequences. All MRI results were reviewed by the same investigator (CZ) who was not aware of the clinical or endocrine data. Anterior pituitary height was measured and compared with normal values for age (23). The pituitary stalk was considered to be interrupted when not visible over its entire length, thin when its size was below 1 mm with a very spindly appearance, and absent when not

visible at all. Spontaneous hypersignal of the posterior pituitary determined its presence and location. Associated cerebral malformations and midline abnormalities were also sought.

Follow-up

After starting growth hormone (GH) treatment, children were seen every 6 months for as long as growth continued. Height and weight measurements were obtained at each visit, whereas biochemical measurements were performed every year. Evaluation of the other anterior pituitary functions was performed at diagnosis and repeated during follow-up visits. Twenty-one patients reached their adult height and were reevaluated at completion of growth.

Statistical analyses

Differences between the groups were tested for significance using Mann-Whitney's U-test. Group differences in dichotomous variables were tested for significance using the chi square test. Associations are given as Pearson correlations or Spearman rank correlations, as appropriate.

Multiple regression analysis was used to assess potential predictors of hormonal impairment (coding: IGHD = 1; IGHD and TSH or ACTH deficiency = 2; IGHD and TSH and ACTH deficiency = 3). Gender (coding: male = 1; female = 2), associated extra-pituitary malformations (coding: absence of malformation = 1; presence of malformation = 2), and anterior pituitary abnormality on MRI (coding: anterior pituitary present = 1; anterior pituitary not visible = 2) were introduced as independent variables.

Multiple regression analysis was also used to assess potential predictors of height gain under GH treatment. Age, gender (coding: male = 1; female = 2), height (SDS), hormonal impairment severity (coding: IGHD = 1; IGHD and TSH or ACTH deficiency = 2; IGHD and TSH and ACTH deficiency = 3), and anterior pituitary abnormality on MRI (coding: anterior pituitary present = 1; anterior pituitary not visible = 2) were introduced as independent variables.

The effect of potential predictor variables was assessed in the stepwise mode. All tests were two-tailed and throughout the study $P < 0.05$ was considered significant. These calculations were performed using SPSS software, version 11.5 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

General data

Patients were referred for neonatal hypoglycemia ($n = 10$, 15%), growth retardation ($n = 47$, 70%), or malformation ($n = 10$, 15%). All cases were sporadic. There was no documentation of consanguineous parents and no family history of PSIS or CPHD.

As previously described, there was a male predominance with a sex ratio of 1.7 (42 males / 25 females) without difference between groups. Clinical, biochemical, and radiological characteristics were similar in girls and boys and therefore the results of the patients were analyzed as a single group; these features are summarized in **Table 1**. Median age at diagnosis was 2.5 years (range: from birth to 16.3 years of age) but varied significantly according to the initial presentation, with neonatal and syndromic patients being diagnosed earlier as expected (**Table 1**). Median height was -2.8 SDS (range: -5.8 to 1.1 SDS) with a bone age retardation of 2.1 years (range: -1.8 to 5.1 years). Evaluation of pretreatment growth curves, available in 33 of 47 children with growth retardation, revealed that growth trajectories started to cross the SDS curves in a downward direction at a median age of 1.0 year (range: 0.3 to 6.0 years), reaching -2 SDS at a median age of 2.0 years (range: 0.5 to 10.2 years), that being two years before the diagnosis was made.

Concerning neonatal findings, most patients were born full-term (median: 39.7 weeks of gestational age; range: 27 to 42), with only 7 patients born prematurely (< 37 weeks of gestational age). Birth weight was in the normal range (median: -0.2 SDS; range: -2.8 to 2.6 SDS) and birth length was in the lower normal range (median SDS of -0.9; range -3.8 to 2.7) without difference between groups; SGA

was found in about 10% of patients. The incidences of breech delivery, cesarean section, and neonatal distress were high (respectively 19, 34, and 26%) without difference between groups.

Features suggestive of neonatal hormonal deficiency (hypoglycemia, and/or micropenis/cryptorchidism in males) were found in 28 of 67 patients (42%) among which 14 of the growth retardation group (30%). As expected, male patients with LH/FSH deficiency had a higher incidence of micropenis (60% versus 5%; $P = 0.0004$) and cryptorchidism (45% versus 5%; $P = 0.0067$) than patients with a normal gonadotropic axis.

As all patients had GHD, it was not possible to investigate the respective roles of GH and gonadotropic hormones in the origin of genital abnormalities. All patients with hypoglycemia had GHD and ACTH deficiencies.

Although malformation was the presenting symptom in 10 patients, extra-pituitary malformations were found in 32 patients (48%) after initial evaluation, especially in the central nervous system ($n = 16$, 50%) and the craniofacial structures ($n = 11$, 34%) (**Table 2**).

Genetic screening was performed in 25 syndromic patients (78%) and revealed three chromosomal abnormalities but no genetic abnormalities (**Table 2**); it was also performed in 10 nonsyndromic patients (29%) and was normal in all cases.

Imaging evaluation

The MRI findings showed that neonatal patients more often had no visible (33% versus 2%; $P = 0.0017$) or a smaller (1.5 versus 2.8 mm; $P = 0.0026$) anterior pituitary lobe than patients with growth retardation (**Table 1**). Anterior pituitary height SDS was positively correlated with IGF1 SDS ($R = 0.151$; $P = 0.0143$).

Hormonal status

All patients had GHD at diagnosis. Seventy seven percent of patients had complete GHD and the median GH peak during hypoglycemia or under stimulation test was 1.4 $\mu\text{g/L}$. At diagnosis, GHD was

isolated (i.e., IGHD) in 35 patients (52%) and associated with other hormonal deficiency (i.e., CPHD) in 32 patients (48%).

The frequency of IGHD versus CPHD and the number of hormone deficits did not differ between the syndromic and nonsyndromic patients. In contrast, patients diagnosed in the neonatal period had greater hormonal impairment than growth retardation patients at diagnosis (**Figure 1A**). Thus, CPHD was found in all patients of the neonatal group and 34% of the patients with growth retardation ($P = 0.0005$). Interestingly, we were able to document a progressive worsening of the endocrine impairment in 21 patients of the growth retardation group followed until adult height attainment, with a total follow-up duration ranging from 7.3 years to 16.6 years (median: 11.8 years) (**Figure 1B**). Reevaluation at completion of growth of these 21 patients showed that 17 patients (81%) presented with CPHD (**Figure 1A**); this frequency was no longer different from that of neonatal patients ($P = 0.2043$).

The gonadotropic axis was evaluated in neonates (during “mini-puberty”) and in patients of postpubertal age. LH/FSH deficiency was found in 9 of 10 neonates (90%) and 12 of 21 patients with growth retardation (57%); this was not statistically different ($P = 0.1522$).

Serum prolactin levels were available in 32 patients. They were low in 4 patients (12%) and increased in 14 patients (44%), suggesting a hypothalamic-pituitary disconnection (i.e., loss of normal dopaminergic inhibition of the PRL secretion). Only 3 patients (4%) presented with diabetes insipidus.

Multivariate studies showed that nonvisible anterior pituitary was an independent risk factor in terms of severity of hormonal impairment ($P = 0.0342$), but not gender or associated extra-pituitary malformations.

Response to growth hormone treatment

Growth under GH treatment was similar in the groups with a median height gain SDS of 1.2 (range: -1.4 to 4.4 SDS) after one year and 1.7 (range: -0.4 to 3.0) after 2 years (**Figure 2**). For the 21 patients

who reached their adult height, median height gain SDS was 2.3 (range: 0.7 to 5.4 SDS) with an adult height SDS of -0.3 (range: -2.0 to 1.7 SDS) and a difference from target height SDS of 0.2 (range: -2.7 to 1.4 SDS).

Multivariate studies showed that height SDS at baseline was negatively associated with height gain after 2 years of GH treatment. ($R = -0.590$; $P = 0.0001$), but not other determinants (age, gender, presence of malformation, nonvisible anterior pituitary lobe, and severity of hormonal impairment).

The adult height SDS was positively correlated with the target height ($R = 0.516$; $P = 0.0184$) and the height gain between diagnosis and adult height was negatively correlated with the height at baseline ($R = -0.472$; $P = 0.0998$).

Discussion

In the present study, we described the clinical, hormonal and radiological characteristics at baseline and during long-term follow-up in a large cohort of patients with PSIS according to the initial presentation.

Only a few patients (15%) were referred for hypoglycemia during the neonatal period but interestingly they all presented with a particularly severe form of PSIS. Indeed, CPHD was found in all patients of the neonatal group and it was complete (i.e., associating GH, ACTH, TSH and LH/FSH deficiencies) in 9 of 10 patients. This severe phenotype was related to more severely abnormal pituitary development (i.e., anterior pituitary lobe not visible or smaller) than in patients diagnosed later on the basis of growth retardation. Abnormalities of the hypothalamic–pituitary region have been reported to be related to the severity of anterior pituitary dysfunction (2, 3, 13, 14). Similarly, we demonstrated that anterior pituitary lobe size was correlated with the IGF1 level and that a nonvisible lobe was an independent risk factor in terms of severity of hormonal status. In contrast, we found no correlation between anterior pituitary hormone deficiencies and the abnormality of the pituitary stalk.

As previously reported, most patients (70%) were initially brought to medical attention as children with growth retardation (24, 25). The median age at diagnosis of these patients was about 4 years, which is in accordance with published data (6, 14, 18, 25-27). Regular follow-up of growth might have allowed earlier diagnosis, as decreased growth velocity and growth retardation (i.e., height below -2 SDS) were present respectively 3 and 2 years before the referral. Moreover, features suggestive of neonatal hormonal deficiency (hypoglycemia, jaundice, and micropenis/cryptorchidism in males) were found in about one third of the patients in our study and others (14, 18, 24, 27), and should therefore prompt earlier evaluation of pituitary function and morphology. The later diagnosis could be explained, at least in part, by less severe endocrine impairment. Thus, most patients diagnosed on growth retardation (66%) had isolated GHD at diagnosis. This might have caused moderate and spontaneously reversible hypoglycemia during the neonatal period (found in 14% of patients with growth retardation); however, we could not document the characteristics of hypoglycemia (i.e., severity, duration, and need for a treatment) in these patients.

The frequency of CPHD in PSIS patients varies among reports, ranging from half to all patients (18, 27, 28). These discrepancies may be explained by differences in the age of patients at evaluation. Indeed, in contrast to patients diagnosed in the neonatal period, who present with complete hypopituitarism at diagnosis, most of the patients diagnosed after investigation for growth retardation presented a progressive impairment of the residual pituitary function throughout childhood. One patient in our cohort was diagnosed at the age of 16.3 years owing to moderately short stature (height SDS at -1.9) and delayed puberty. Similarly, Ioachimescu et al. reported the case of a 14-year-old girl diagnosed with PSIS on the basis of delayed puberty with normal height (17). These findings underline the need for periodic follow-up assessment for potential additional hormonal deficiencies in patients with PSIS until adulthood.

Although malformation was the reason for referral in only 15% of patients, we found a high frequency of extra-pituitary malformations, especially in the central nervous system and the craniofacial structures, in accordance with previous reports (2, 25, 29, 30). This finding is in line with the

hypothesis of abnormal pituitary development during the embryonic period and underlines the need for systematic screening for associated malformations. As expected, the presence of extra-pituitary malformations was associated with earlier diagnosis (4.1 years). Contrary to other studies (4, 6), we did not find that the presence of these malformations was associated with more severe hormonal and radiological characteristics. Conversely, the diagnosis of PSIS should be considered in cases of malformation syndrome with short stature.

The male preponderance and the higher occurrence of breech delivery and cesarean section observed in our study are in keeping with other studies (2, 4, 14, 16, 18) and did not differ with the initial presentation.

Interestingly, growth under GH treatment was similar in the patient groups (neonates versus patients with growth retardation, and syndromic versus nonsyndromic patients) and did not vary according to the pituitary MRI findings. The long-term results for adult height were satisfactory with a total height gain SDS of 2.3 and a normalized adult height, which is comparable to the results of other studies (18, 27, 28). As previously described, height SDS at baseline was a significant independent predictive factor of short- and long-term GH response, with short height at baseline showing a better response to treatment (30).

Conclusion

The present study suggests that patients with PSIS diagnosed in the neonatal period have a particularly severe form of PSIS with greater hormonal impairment related to more severely abnormal pituitary development, and they require early diagnosis and treatment.

The high frequency of associated extra-pituitary malformations in patients with PSIS underlines the need for systematic screening for associated malformations. However, the presence of these malformations does not seem to be associated with more severe hormonal and radiological

characteristics. Last, we documented a progressive worsening of endocrine impairment throughout childhood, justifying periodic follow-up to check for additional hormonal deficiencies in patients with PSIS.

Declaration of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Author contributions

Study design and study conduct: TE. Data collection and analysis: CB, CZ, and TE. Data interpretation: CB, TE, and MT. Drafting manuscript: CB, TE, and MT. Revising manuscript content: CB, CZ, GD, IO, CP, BJ, AC, ZA, JPS, AS, MT, and TE. Approving final version of manuscript: CB, CZ, GD, IO, CP, BJ, AC, ZA, JPS, AS, MT, and TE. TE takes responsibility for the integrity of the data analysis.

Acknowledgments

We thank Mrs C. Stott for the review of the manuscript.

References

1. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology*. 1987 Nov;165(2):487-9. PubMed PMID: 3659371.
2. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2408-13. PubMed PMID: 10404812.
3. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998 Oct;19(9):1609-15. PubMed PMID: 9802480.
4. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr;164(4):457-65. PubMed PMID: 21270112.
5. Hellstrom A, Wiklund LM, Svensson E, Stromland K, Albertsson-Wikland K. Midline brain lesions in children with hormone insufficiency indicate early prenatal damage. *Acta Paediatr*. 1998 May;87(5):528-36. PubMed PMID: 9641734.
6. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, Czernichow P, Leger J. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr;64(4):416-22. PubMed PMID: 16584514.
7. Deal C, Hasselmann C, Pfaffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Hormone research in paediatrics*. 2013;79(5):283-92. PubMed PMID: 23689058.
8. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, Tato L, Chaussain JL. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000 Oct;143(4):493-6. PubMed PMID: 11022195.

9. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R, et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012 Jun;15(2):243-50. PubMed PMID: 21667124.
10. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1324-8. PubMed PMID: 10199773.
11. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Gleeson H, Patel L, Banerjee I, et al. Likelihood of persistent GH deficiency into late adolescence: relationship to the presence of an ectopic or normally sited posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):215-9. PubMed PMID: 19226266.
12. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y, et al. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Oct;67(4):817-23. PubMed PMID: 3138279.
13. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res*. 1991;35(3-4):104-8. PubMed PMID: 1806462.
14. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3450-4. PubMed PMID: 9329385.
15. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics*. 1994 Mar;93(3):409-16. PubMed PMID: 8115199.
16. Melo ME, Marui S, Carvalho LR, Arnhold IJ, Leite CC, Mendonca BB, et al. Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):95-102. PubMed PMID: 17201807.

17. Ioachimescu AG, Hamrahan AH, Stevens M, Zimmerman RS. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood. *Pituitary*. 2012 Sep;15(3):405-11. PubMed PMID: 21826468.
18. Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I, et al. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res*. 2005;64(6):266-73. PubMed PMID: 16260897.
19. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969 Jun;74(6):901-10. PubMed PMID: 5781799. Epub 1969/06/01. eng.
20. Masse N, Sempe M. [Somatic growth and development of French children and adolescents. Summary of our knowledge and suggestions for surveys]. *Pediatric*. 1967 Jul-Aug;22(5):593-607. PubMed PMID: 5611130. Croissance et developpement somatiques des enfants et des adolescents francais. Bilan de nos connaissances et suggestions d'enquetes.
21. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991 Jan;45(1):13-21. PubMed PMID: 1855495.
22. Feigerlova E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles JP, Arnaud C, et al. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4600-8. PubMed PMID: 20926543.
23. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1992 Jun;120(6):886-91. PubMed PMID: 1593348.
24. Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan C, Dou J, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. *PloS one*. 2013;8(1):e53579. PubMed PMID: 23341953. Pubmed Central PMCID: 3544917.
25. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, Lahlou N, Teinturier C, Bougneres P, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):105-11. PubMed PMID: 18088398.

26. Gascoïn-Lachambre G, Brauner R, Duche L, Chalumeau M. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society. *PloS one*. 2011;6(1):e16367. PubMed PMID: 21298012. Pubmed Central PMCID: 3029333.
27. Louvel M, Marcu M, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency: comparison of pituitary stalk interruption syndrome and transient GH deficiency. *BMC pediatrics*. 2009;9:29. PubMed PMID: 19419564. Pubmed Central PMCID: 2684107.
28. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):4649-54. PubMed PMID: 11600520.
29. Arrigo T, Wasniewska M, De Luca F, Valenzise M, Lombardo F, Vivenza D, et al. Congenital adenohypophysis aplasia: clinical features and analysis of the transcriptional factors for embryonic pituitary development. *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar;29(3):208-13. PubMed PMID: 16682832.
30. Zenaty D, Garel C, Limoni C, Czernichow P, Leger J. Presence of magnetic resonance imaging abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis is a significant determinant of the first 3 years growth response to human growth hormone treatment in prepubertal children with nonacquired growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):647-52. PubMed PMID: 12699449.

Figures

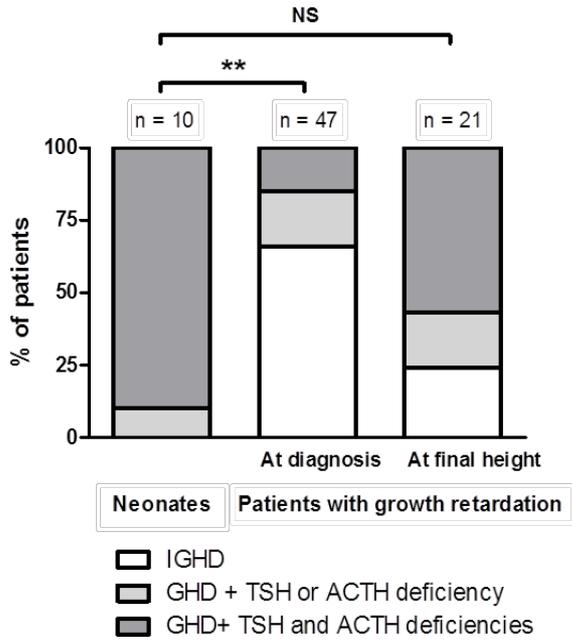


Figure 1A

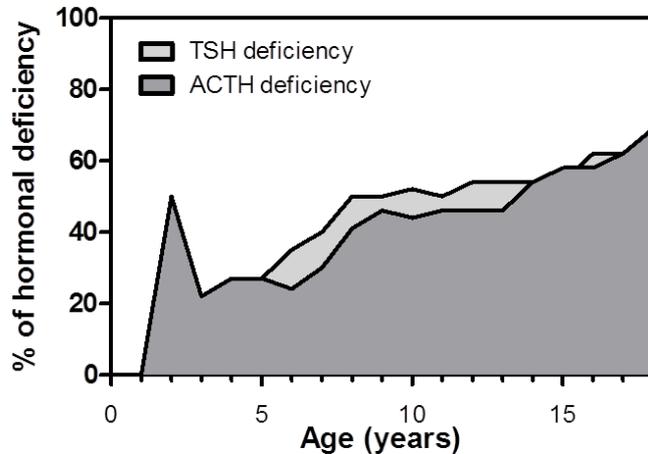


Figure 1B

Figure 1. Evolution of the hormonal impairment according to the initial presentation.

(A) Frequency of GH, ACTH and/or TSH deficiencies in neonates (n = 10) and patients with growth retardation, at baseline (n = 47) and at adult height (n = 21).

Significant statistical difference in the number of cases of combined pituitary hormone deficiency between groups of neonates and patients with growth retardation: ** P < 0.001 (chi square test).

The gonadotropic axis was evaluated in neonates (during “mini-puberty”) and in patients of postpubertal age. LH/FSH deficiency was found in 9 of 10 neonates (90%) and 12 of 21 patients with growth retardation at adult height (57%); this was not statistically different (P = 0.1522).

(B) Evolution of ACTH, and TSH deficiencies throughout childhood in patients with growth retardation who reached their adult height (n = 21). All patients had GHD at diagnosis.

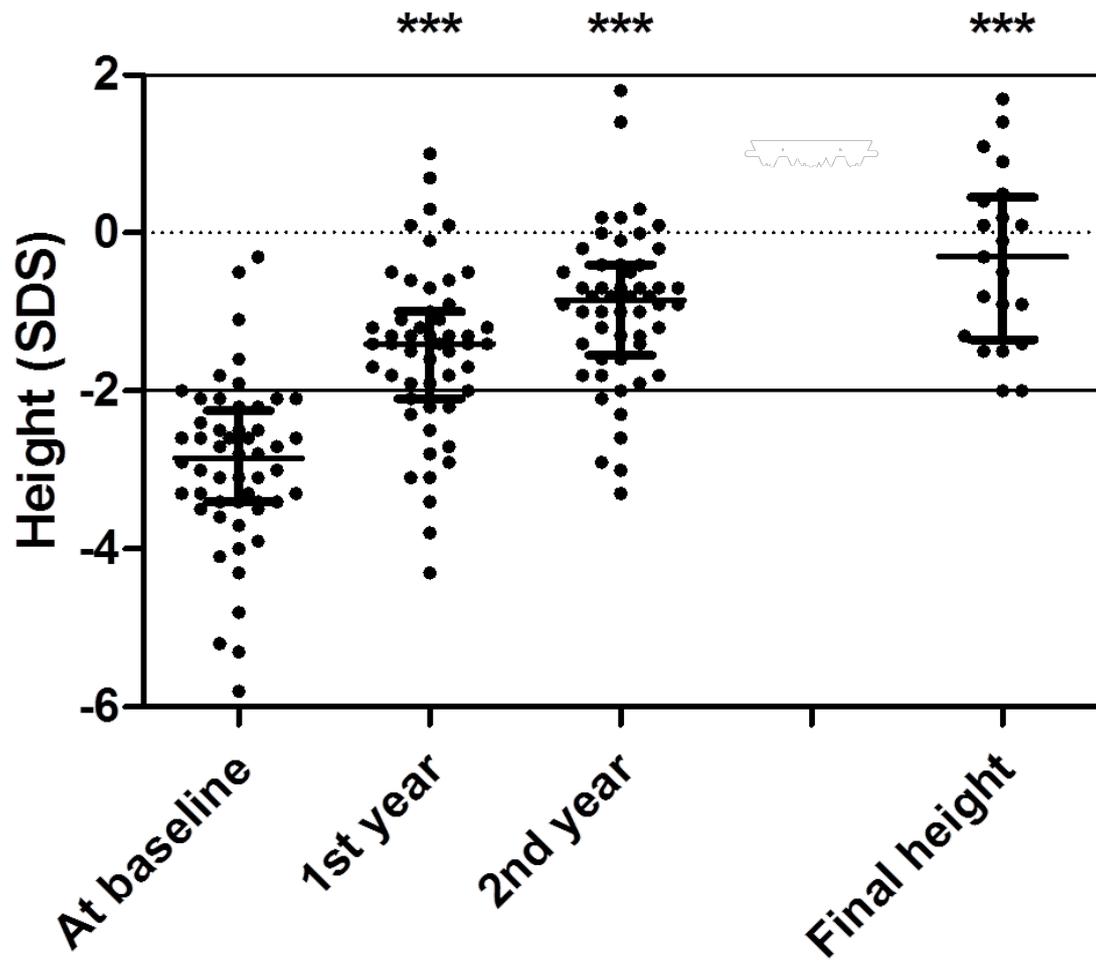


Figure 2. Height SDS during the first 2 years of GH treatment and at adult height.

Error bars are medians with interquartile ranges.

Significant statistical differences between height SDS at baseline and others time points: *** $P < 0.0001$ (2-way repeated-measures ANOVA plus Bonferroni post-test).

Table 1. Clinical and radiological characteristics at baseline of the 67 patients with PSIS and the subgroups.

		PSIS patients (n = 67)	Neonatal (n = 10)	Growth retardation (n = 47)	P	Syndromic (n = 32)	Non-syndromic (n = 35)	P
History	Hypoglycemia (%)	25%	100%	14%	< 0.0001	34%	17%	0.1054
	Jaundice (%)	22%	30%	16%	0.3005	25%	20%	0.6238
	Micropenis (%)	31%	57%	9%	0.0390	42%	22%	0.1553
	Cryptorchidism (%)	24%	14%	26%	0.5176	21%	26%	0.7030
Clinic	Age at diagnosis (years)	2.5 (0.0; 16.3)	0 (0; 0.9)	4.1 (0.7; 16.3)	< 0.0001	1.4 (0; 16.3)	4.1 (0; 13.3)	0.0004
	Gender (%M/%F)	63% / 37%	70% / 30%	61% / 39%	0.6097	59% / 41%	66% / 34%	0.5920
	Height (SDS)	-2.8 (-5.8; 1.1)	-2.2 (-5.2; 1.1)	-2.9 (-5.3; -1.6)	0.1518	-2.9 (-5.8; 0.6)	-2.8 (-5.2; 1.1)	0.7627
	Height -TH (SDS)	-2.8 (-6.1; 1.6)	-3 (-6.1; 1.6)	-2.8 (-5.5; -0.9)	0.9057	-2.7 (-5.5; 0.5)	-2.8 (-6.1; 1.6)	0.5082
	BMI (SDS)	-0.4 (-3.2; 5.7)	0.2 (-1.2; 2.4)	-0.5 (-3.2; 3.3)	0.0881	-0.3 (-3.2; 5.7)	-0.4 (-3.1; 2.6)	0.5762
MRI	Pituitary stalk							
	not visible	6%	10%	2%	0.2428	12%	0%	0.0310
	interrupted	81%	90%	82%	0.5309	72%	89%	0.0843
	thin	13%	0%	16%	0.1764	16%	11%	0.6149
	Anterior pituitary							
	not visible	11%	33%	2%	0.0017	13%	9%	0.5640
	hypoplastic	86%	67%	96%	0.0089	83%	88%	0.5735
	normal	3%	0%	2%	0.6401	4%	3%	0.9283
	Posterior pituitary							
	not visible	12%	20%	7%	0.1942	19%	6%	0.1002
	ectopic	83%	70%	88%	0.1343	81%	86%	0.6222
	normal	5%	10%	5%	0.4967	0%	8%	0.0902

Values are medians (range) or percentages as indicated. P values were calculated using the Mann-Whitney test.

Table 2. Characteristics of patients with extra-pituitary malformations (syndromic group).

Gender	Age at diagnosis (years)	Associated malformations	Molecular analysis
M	0.0	Agenesis of corpus callosum	
M	0.0	ASD	OTX2, LHX4 negative
M	0.1	Incisor agenesis, nasal pyriform aperture stenosis	
M	0.1	ASD	
M	0.1	Incisor agenesis, nasal pyriform aperture stenosis, bicuspidia, iris coloboma, VSD	LHX4, HESX1, PROKR2 negative
M	0.2	Agenesis of corpus callosum, frontal encephalomeningocele, iris coloboma	SOX3, HESX1, LHX4 negative
F	0.4	Right frontal cortical dysplasia, VSD	
M	0.5	Mega cisterna magna	
F	0.5	White matter heterotopia, Chiari I malformation	LHX4 negative
M	0.7	Ventricular dilatation, bifid tongue, frontal angioma	SOX3 negative
F	0.7	Incisor agenesis	LHX4 negative
F	0.8	Lobar holoprosencephaly, absent septum pellucidum, hydrocephalus	HESX1 negative
F	0.8	Optic nerve and chiasm hypoplasia, nodular gray matter heterotopia	HESX1, LHX4, OTX2, SOX2 negative
F	1.2	Optic nerve and chiasm hypoplasia, SOD, gray matter heterotopia, VSD	HESX1 negative
M	1.2	Right optic nerve hypoplasia	HESX1, LHX4, OTX2 negative
F	1.3	Left optic nerve hypoplasia	HESX1 negative
M	1.3	Optic nerve and chiasm hypoplasia	HESX1, SOX2 negative
M	1.4	Ogival palate, ocular hypertelorism	RSK2, SOX3, CGH array negative
M	1.6	Chiari I malformation, incisor agenesis, nasal pyriform aperture stenosis	
M	1.9	Optic nerve and chiasm hypoplasia, arachnoid cyst	HESX1, PIT1, OTX2, FMR1 negative
F	1.9	Chiari I malformation	
F	2.3	Fusion of right lateral semi-circular canal with vestibule	15q24 microdeletion
M	2.4	Rectal duplication	TW1, LHX4, SOX3, HESX1 negative
F	2.5	Transsphenoidal encephalocele, cleft palate	HESX1 negative
F	3.5	VSD, anal stenosis	Tetrasomy 22pter-q11.1
M	3.8	Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome	
M	3.8	Retrocerebellar arachnoid cyst, mammillary tubercle hyperplasia	SOX3, HESX1, LHX4 negative
F	7.8	Incisor agenesis	HESX1, LHX4, OTX2, PIT1 negative
F	8.8	Mega cisterna magna, cerebellar vermian atrophy, atrial septal defect	Trisomy 12 mosaicism
M	11.4	Cleft lip palate, nasal hypoplasia	
M	13.7	Cleft lip palate	
M	16.3	Agenesis of corpus callosum, cortical dysplasia, retrocerebellar arachnoid cyst	CGH array, LHX4, HESX1 negative

SOD: septo-optic dysplasia, ASD: atrial septal defect, VSD: ventricular septal defect

6. DISCUSSION

6.1. Description de la forme néonatale du SIT

A notre connaissance, cette étude est la première à décrire la forme néonatale du SIT. Leur phénotype hormonal était plus sévère que celui des patients diagnostiqués dans l'enfance sur un retard statural. En effet, ils présentaient tous un déficit multiple au diagnostic qui était même complet (déficit en GH, ACTH, TSH et LH/FSH) dans 9/10 cas. En 2009, El Chehadeh *et al.* ont rapporté 14 cas de SIT dont 5 avaient été diagnostiqués dans les 2 premiers mois de vie et tous présentaient un panhypopituitarisme [9].

Ces patients présentaient en outre un phénotype radiologique plus sévère avec une antéhypophyse de taille inférieure et plus souvent non visible que dans les cas diagnostiqués sur retard statural. En 2005, Tauber *et al.* ont rapporté la présence de signes d'hypopituitarisme en période néonatale dans 44% des cas d'hypoplasie antéhypophysaire sévère [8].

Nous avons pu montrer que la non visibilité de l'antéhypophyse était un facteur de risque indépendant du déficit hormonal sévère. D'autres études ont rapporté un lien entre la présence d'anomalies hypothalamohypophysaires et la sévérité du déficit hormonal [5, 49].

En revanche, nous n'avons pas pu établir de lien entre déficit antéhypophysaire et anomalie de la tige pituitaire, contrairement à ce qu'avait rapporté une équipe chinoise en 2012 selon laquelle les patients ayant une anomalie de la tige pituitaire avaient un déficit hormonal plus sévère que ceux ayant une tige normale [47]. En 1999, Chen *et al.* ont comparé 25 patients présentant un déficit en GH avec posthypophyse ectopique en fonction de la visibilité de la tige pituitaire à l'IRM. Les patients dont la tige n'était pas visible présentaient un phénotype plus sévère avec un déficit multiple et une hypoplasie antéhypophysaire plus sévère [57]. Maghnie *et al.* ont décrit en 2001 une réponse plus faible au test de stimulation de la GH par GHRH et arginine chez les patients dont la tige pituitaire n'était pas visible *versus* ceux dont la tige était visible, sous la forme d'un résidu vasculaire [58].

6.2. Signes d'hypopituitarisme en période néonatale et retard au diagnostic

Nous avons mis en évidence un retard important au diagnostic de SIT chez les patients diagnostiqués sur un retard statural. En effet, l'âge médian au diagnostic était de 4 ans dans ce sous-groupe, soit 3 ans après le ralentissement de la vitesse de croissance et 2 ans après le diagnostic de retard statural (taille < -2 DS pour l'âge). L'âge au diagnostic était comparable à celui décrit dans les études précédentes : 3,2 ans pour Arrigo *et al.* [49], 3,6 ans pour Gascoin-Lachambre *et al.* [43], 4 ans pour Rottembourg *et al.* [48] et 4,8 ans pour Tauber *et al.* [8]. Ce retard au diagnostic avait été décrit en 2011 dans une de ces études, qui avait étudié la sensibilité des critères auxologiques de la GHRS (*Growth Hormone Research Society*) dans le SIT. L'écart de 1,5 DS par rapport à la taille cible parentale était apparu comme le critère le plus pertinent, positif chez 90% des patients à un âge médian de 1 an [43]. Dans notre étude, cet écart était de 2,8 DS dans le groupe "retard statural" au diagnostic.

Par ailleurs, nous avons retrouvé qu'environ un tiers des patients diagnostiqués sur un retard statural avait présenté des signes évocateurs de déficit hypophysaire en période néonatale, sans que ceux-ci n'aient conduit à un diagnostic précoce. Cette constatation avait été rapportée antérieurement [5, 8, 9]. Ceci était particulièrement vrai chez les garçons de ce groupe parmi lesquels 41% d'entre eux avaient présenté au moins un signe en période néonatale (hypoglycémie, micropénis, cryptorchidie). Or plusieurs études ont montré un lien entre déficit hypophysaire multiple et signes en période néonatale, que le diagnostic ait été fait à cette période ou non [5, 59].

Les patients qui avaient un déficit gonadotrope avaient plus fréquemment présenté un micropénis et/ou une cryptorchidie en période néonatale que les patients n'ayant pas d'atteinte de cette lignée. Ceci est en accord avec les résultats de l'étude de Rottembourg *et al.* qui ont rapporté que 10/11 des patients avec SIT associé à ces anomalies génitales avaient évolué vers l'hypogonadisme [48].

Il paraît donc important non seulement de diagnostiquer les patients en période néonatale devant des signes évocateurs mais également de rechercher ces signes chez les patients diagnostiqués tardivement sur un retard statural car leur présence témoigne d'un phénotype plus sévère, qu'il faudra donc surveiller étroitement.

6.3. Comparaison des formes syndromiques et non-syndromiques

Nous avons trouvé une fréquence importante de malformations extra-hypophysaires associées au SIT : 48% des patients au diagnostic, siégeant principalement dans le système nerveux central (50%) et au niveau crânio-facial (34%). D'autres études ont retrouvé des taux similaires de malformations associées : 36% dans une cohorte de 11 patients avec SIT pour Chen *et al.* [57], 26% sur 27 SIT pour Rottembourg *et al.* [48], 41% sur 51 SIT pour Pinto *et al.* [5], 50% sur 14 SIT pour El Chehadeh *et al.* [9]. Ceci renforce l'hypothèse d'une anomalie du développement hypophysaire comme étiologie au SIT. Les patients présentant ces malformations étaient diagnostiqués plus précocement que ceux qui n'en avaient pas, à un âge médian de 1,4 ans. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre l'existence de ces malformations et la sévérité de l'atteinte endocrinienne, alors que Pinto *et al.* ont rapporté en 1997 un taux de malformations plus important chez les patients SIT présentant un déficit antéhypophysaire multiple [5]. En 2011, Reynaud *et al.* ont comparé 24 patients avec SIT et malformations versus 59 patients SIT sans malformations et ont retrouvé une proportion plus importante de déficit en GH associé à au moins deux autres déficits dans le premier groupe (87,5% vs 69,5%, $p=0,04$). Cette équipe rapportait également que l'existence de malformations associées au SIT était un facteur de risque indépendant de la sévérité du déficit endocrinien. Une antéhypophyse non visible n'était retrouvée que chez les patients présentant des malformations associées [6]. Il paraît donc important de rechercher ces malformations chez les patients présentant un SIT car elles peuvent être associées à un pronostic plus péjoratif.

6.4. Réponse au traitement par GH

Aucune étude ne s'est intéressée à la réponse au traitement par GH des patients avec SIT et malformations associées. Dans notre étude, cette réponse était comparable entre les patients ayant des malformations et ceux n'en ayant pas, avec une bonne efficacité globale puisque le gain de taille était de 1,7 DS après 2 ans de traitement. Nous avons également montré que le retard de taille initial en DS était associé de façon indépendante au gain statural après 2 ans de traitement. Il a été décrit une meilleure efficacité du traitement par GH chez les patients ayant un SIT par rapport à ceux ayant une imagerie normale, tant sur la croissance de rattrapage que sur la taille adulte [50, 60].

6.5. Evolution de l'atteinte hormonale au cours du temps

Le déficit antéhypophysaire dans le SIT est souvent multiple mais le nombre de déficits varie selon les études, probablement en fonction de l'âge des patients au moment de l'évaluation. Peu d'études ont réévalué les patients à la fin de la croissance afin d'authentifier une évolution vers l'augmentation du nombre de déficits. Tauber *et al.* ont étudié 35 patients avec SIT dont 13 ont atteint la taille adulte et 10 ont été réévalués à la fin de la croissance sur le plan hypophysaire. Un déficit thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope avait été retrouvé chez respectivement 6, 4 et 4 patients sur 13 au diagnostic et chez 7, 7 et 6 patients sur 10 à la fin de la croissance [8]. Notre étude a permis de réaliser un suivi longitudinal de 21 patients avec SIT pendant une durée médiane de 11,8 ans. Nous avons mis en évidence une aggravation progressive du phénotype hormonal avec apparition d'autres déficits avec le temps. A la fin de la croissance, 81% des patients présentaient un déficit hypophysaire multiple, ce qui n'était plus différent du phénotype des patients diagnostiqués en période néonatale. L'évolution de l'apparition du déficit thyroïdienne était comparable à celle de l'apparition du déficit corticotrope. Le déficit gonadotrope n'a été retrouvé que dans 57% de ces patients (12/21) ce qui est bien moins que décrit par Rottembourg *et al.*, qui ont retrouvé 81% de déficit gonadotrope dans une cohorte de 27 adolescents avec SIT [48]. Ces résultats confortent l'idée qu'un suivi à long-terme de ces patients est indispensable.

7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude s'est attachée à décrire les caractéristiques des patients porteurs d'un SIT en fonction de leur présentation clinique initiale. Le phénotype néonatal de ce syndrome est sévère, tant sur le plan clinique qu'hormonal et radiologique. Le diagnostic est fait encore trop tardivement chez les patients se présentant par un retard statural, et ce malgré la présence fréquente de signes évocateurs en période néonatale. Le SIT est souvent associé à des malformations extra-pituitaires, en accord avec l'hypothèse génétique comme étiologie à ce syndrome. Le phénotype hormonal s'aggrave avec le temps et ces patients doivent bénéficier d'un suivi à long terme afin de dépister et traiter au mieux les déficits hypophysaires au fur et à mesure de leur apparition.

L'association d'un retard des apprentissages chez les patients ayant un SIT est peu connue. Par ailleurs, malgré le rôle bien documenté de l'hypothalamus dans la régulation des comportements, aucune étude ne s'est penchée sur le comportement de ces patients et en particulier sur le comportement alimentaire. L'anomalie de développement hypophysaire conduisant au SIT pourrait être associée au moins dans certains cas à des anomalies hypothalamiques entraînant une altération des comportements de ces patients. C'est pourquoi, dans le prolongement de ce travail, nous prévoyons de poursuivre l'étude de cette cohorte en décrivant leurs capacités d'apprentissage et leur comportement, notamment alimentaire. Nous avons donc contacté tous les patients de notre étude par téléphone et avons envoyé des questionnaires standardisés ASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment) sur le comportement en fonction de l'âge. Nous avons recueilli 7 questionnaires d'enfants âgés de 18 mois à 5 ans (module préscolaire, joint en Annexe), 13 questionnaires d'enfants âgés de 6 à 18 ans (module scolaire) et 4 questionnaires d'adultes âgés de plus de 18 ans. Ces données permettront de compléter la description phénotypique de ce syndrome.

8. RÉFÉRENCES

1. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S *et al.* Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology*. 1987;165: 487-9.
2. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R *et al.* Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15: 243-50.
3. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y *et al.* Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67: 817-23.
4. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res*. 1991;35: 104-8.
5. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82: 3450-4.
6. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol*. 2011;164: 457-65.
7. Ioachimescu AG, Hamrahan AH, Stevens M, Zimmerman RS. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood. *Pituitary*. 2012;15: 405-11.
8. Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I *et al.* Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res*. 2005;64: 266-73.
9. El Chehadeh S, Bensignor C, de Monleon JV, Mejean N, Huet F. The pituitary stalk interruption syndrome: endocrine features and benefits of growth hormone therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71: 102-10.
10. Léger J. Hypophyse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2010;Pédiatrie.
11. Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 2003;Tenth Edition.
12. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Buttler HM *et al.* Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med*. 2015;373: 349-56.
13. Touraine P. Physiologie de la prolactine. EMC-Gynécologie. 2008;1-15 (Article 146-G-10).
14. Tauber M, Feigerlova E. [Oxytocin and the central nervous system]. *Arch Pediatr*. 2007;14: 593-5.
15. Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev*. 2012;23: 1-15.
16. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev*. 2009;30: 790-829.
17. Reis LM, Tyler RC, Schilter KF, Abdul-Rahman O, Innis JW, Kozel BA *et al.* BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Hum Genet*. 2011;130: 495-504.

18. Bakrania P, Efthymiou M, Klein JC, Salt A, Bunyan DJ, Wyatt A *et al.* Mutations in BMP4 cause eye, brain, and digit developmental anomalies: overlap between the BMP4 and hedgehog signaling pathways. *Am J Hum Genet.* 2008;82: 304-19.
19. Franca MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Vasques GA, Leite CC *et al.* Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: E384-91.
20. França MM, Jorge AAL, Carvalho LRS, Costalonga EF, Otto AP, Correa FA *et al.* Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. *Clinical Endocrinology.* 2013;78: 551-7.
21. Bertolacini CD, Ribeiro-Bicudo LA, Petrin A, Richieri-Costa A, Murray JC. Clinical findings in patients with GLI2 mutations--phenotypic variability. *Clin Genet.* 2012;81: 70-5.
22. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M *et al.* Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craniofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: E1709-18.
23. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19: 33-9.
24. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Léger J, Camand OJ, Sobrier ML *et al.* Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *American Journal of Human Genetics.* 2001;69: 961-8.
25. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25: 115-24.
26. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev.* 2009;85: 705-12.
27. Kelberman D, Dattani MT. Septo-Optic Dysplasia – Novel Insights into the Aetiology. *Hormone Research.* 2008;69: 257-65.
28. Fantes J, Ragge NK, Lynch S-A, McGill NI, Collin JRO, Howard-Peebles PN *et al.* Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nature Genetics.* 2003;33: 461-3.
29. Alatzoglou KS, Kelberman D, Cowell CT, Palmer R, Arnhold IJ, Melo ME *et al.* Increased transactivation associated with SOX3 polyalanine tract deletion in a patient with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: E685-90.
30. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2011;104: 448-56.
31. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, Bacchelli C, Chanudet E, Lescai F *et al.* ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain.* 2013;136: 3096-105.
32. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, Saveanu A, Bouligand J, Guedj A-M *et al.* PROKR2 Variants in Multiple Hypopituitarism with Pituitary Stalk Interruption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97: E1068-E73.
33. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, Alatzoglou KS, Tziaferi V, Sbai O *et al.* Variations in PROKR2, but not PROK2, are associated with hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: E547-57.
34. Ward RD, Raetzman LT, Suh H, Stone BM, Nasonkin IO, Camper SA. Role of PROP1 in pituitary gland growth. *Mol Endocrinol.* 2005;19: 698-710.
35. De Rienzo F, Mellone S, Bellone S, Babu D, Fusco I, Prodam F *et al.* Frequency of genetic defects in Combined Pituitary Hormone Deficiency: a systematic review and analysis of a multicentre Italian cohort. *Clinical Endocrinology.* 2015.

36. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science*. 1992;257: 1115-8.
37. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Fluck CE *et al*. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97: E486-95.
38. Deal C. MRI in congenital hypopituitarism. 2007;1;18.
39. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1992;120: 886-91.
40. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M *et al*. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics*. 1994;93: 409-16.
41. Deal C, Hasselmann C, Pfaffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ *et al*. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr*. 2013;79: 283-92.
42. Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan C, Dou J *et al*. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. *PLoS One*. 2013;8: e53579.
43. Gascoïn-Lachambre G, Brauner R, Duche L, Chalumeau M. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society. *PLoS One*. 2011;6: e16367.
44. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, Bensignor C, Mejean N, Payet M *et al*. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Med Genet*. 2011;54: 369-73.
45. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S *et al*. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84: 1324-8.
46. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Gleeson H, Patel L, Banerjee I *et al*. Likelihood of persistent GH deficiency into late adolescence: relationship to the presence of an ectopic or normally sited posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71: 215-9.
47. Yang Y, Guo QH, Wang BA, Dou JT, Lv ZH, Ba JM *et al*. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79: 86-92.
48. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, Lahlou N, Teinturier C, Bougneres P *et al*. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69: 105-11.
49. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF *et al*. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 1998;139: 84-8.
50. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 4649-54.
51. Roze C, Touraine P, Leger J, de Roux N. [Congenital hypogonadotropic hypogonadism]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70: 2-13.
52. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E *et al*. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93: 2202-5.

53. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dode C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8: 172-82.
54. Gorbenko Del Blanco D, Romero CJ, Diaczok D, de Graaff LC, Radovick S, Hokken-Koelega AC. A novel OTX2 mutation in a patient with combined pituitary hormone deficiency, pituitary malformation, and an underdeveloped left optic nerve. *Eur J Endocrinol*. 2012;167: 441-52.
55. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. A novel dominant negative mutation of OTX2 associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93: 4351-9.
56. Woods KS, Cundall M, Turton J, Rizotti K, Mehta A, Palmer R *et al*. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet*. 2005;76: 833-49.
57. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84: 2408-13.
58. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M *et al*. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone Plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 1574-9.
59. Pham LL, Lemaire P, Harroche A, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation. *PLoS One*. 2013;8: e53189.
60. Louvel M, Marcu M, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency: comparison of pituitary stalk interruption syndrome and transient GH deficiency. *BMC Pediatr*. 2009;9: 29.

9. ANNEXE



INVENTAIRE DE COMPORTEMENTS POUR LES ENFANTS ÂGÉS DE 1 1/2-5 ANS

Merci de répondre en écrivant en lettres capitales.

NOM DE L'ENFANT Nom Prénoms

SEXE DE L'ENFANT

Masculin Féminin

ÂGE DE L'ENFANT

DATE DE RÉPONSES

Jour ____ Mois ____ Année ____

DATE DE NAISSANCE

Jour ____ Mois ____ Année ____

Répondez à cet inventaire en vous fondant sur votre propre avis au sujet du comportement de votre enfant, même si cet avis n'est pas partagé par d'autres personnes. N'hésitez pas à écrire vos commentaires à côté de chaque question ou dans l'espace réservé pour cela en bas de la page 2. **Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions.**

ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE HABITUELLE DES PARENTS, même si cette profession n'est pas exercée actuellement.

Soyez aussi précis que possible - par exemple spécifiez : mécanicien auto, professeur de collège, ouvrier, tourneur, femme au foyer, vendeur de chaussures, sergent dans l'armée

PROFESSION DU PÈRE : _____

PROFESSION DE LA MÈRE : _____

CET INVENTAIRE EST REMPLI PAR (écrivez votre nom et vos prénoms) : _____

Votre sexe: Masculin Féminin

Votre type de parenté avec l'enfant :

Parent biologique Beau-parent Grands-parents

Parent adoptif Parent de famille d'accueil Autres (spécifiez)

Vous trouverez, ci-dessous, une liste de comportements qui décrivent les enfants. Répondez en vous fondant sur le comportement **actuel** de votre enfant - ou observé **au cours des deux derniers mois**. Pour chaque comportement, entourez la réponse qui correspond le mieux à votre enfant. Si le comportement décrit est **très vrai ou souvent vrai**, entourez le (2). Entourez le (1), si le comportement est **parfois ou un peu vrai**. Si le comportement décrit n'est **pas vrai** pour votre enfant, entourez le (0). Merci de donner une réponse pour tous les comportements, du mieux que vous pourrez, même si certains ne semblent pas s'appliquer à votre enfant.

0 = Pas Vrai (à votre connaissance)

1 = Parfois ou un Peu Vrai

2 = Très ou Souvent Vrai

- 0 1 2 1. A des douleurs diverses (sans cause médicale connue - **sauf** des maux de ventre ou de tête)
- 0 1 2 2. A des comportements trop jeunes pour son âge
- 0 1 2 3. A peur d'essayer de nouvelles choses
- 0 1 2 4. Évite de regarder les autres dans les yeux
- 0 1 2 5. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps
- 0 1 2 6. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, est agité(e) ou hyperactif(ve)
- 0 1 2 7. Ne supporte pas que les choses ne soient pas à leur place
- 0 1 2 8. Ne supporte pas d'attendre; veut tout tout de suite
- 0 1 2 9. Mâchonne des choses qui ne sont pas à manger
- 0 1 2 10. Se cramponne aux adultes ou est trop dépendant(e)
- 0 1 2 11. Demande constamment de l'aide
- 0 1 2 12. Constipé(e), ne va pas à la selle (quand il/elle n'est pas malade)
- 0 1 2 13. Pleure souvent
- 0 1 2 14. Cruel(le) avec les animaux
- 0 1 2 15. Provoquant(e)
- 0 1 2 16. Ses exigences doivent être satisfaites immédiatement
- 0 1 2 17. Détruit ses affaires personnelles
- 0 1 2 18. Détruit des affaires appartenant à sa famille ou à d'autres enfants
- 0 1 2 19. A de la diarrhée ou des selles liquides (en l'absence de maladie)
- 0 1 2 20. Désobéissant(e)
- 0 1 2 21. Perturbé(e) par tout changement de routine
- 0 1 2 22. Ne veut pas dormir seul(e)
- 0 1 2 23. Ne répond pas quand on lui parle
- 0 1 2 24. Ne mange pas bien (décrivez) : _____

- 0 1 2 25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants
- 0 1 2 26. Ne sait pas s'amuser, se conduit en petit adulte
- 0 1 2 27. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)
- 0 1 2 28. Ne veut pas sortir de la maison
- 0 1 2 29. Facilement frustré(e)
- 0 1 2 30. Facilement jaloux(se)
- 0 1 2 31. Mange ou boit des choses qui ne sont pas des aliments - **sauf** les bonbons (décrivez) : _____
- 0 1 2 32. A peur de certains animaux, situations ou lieux (décrivez) : _____
- 0 1 2 33. Se sent facilement peiné(e)
- 0 1 2 34. Se blesse souvent, a tendance à avoir des accidents
- 0 1 2 35. Se bagarre souvent
- 0 1 2 36. Se mêle de tout
- 0 1 2 37. Trop perturbé(e) quand il/elle est séparé(e) de ses parents
- 0 1 2 38. A du mal à s'endormir
- 0 1 2 39. A des maux de tête (sans cause médicale connue)
- 0 1 2 40. Tape les autres
- 0 1 2 41. Retient sa respiration
- 0 1 2 42. Fait mal aux animaux ou aux gens sans en avoir l'intention
- 0 1 2 43. A l'air malheureux(se) sans raison évidente
- 0 1 2 44. De mauvaise humeur, désagréable, hargneux

Assurez-vous d'avoir répondu à toutes les questions. Allez ensuite au verso.

Version 2005-1-5

© 2001 T. Achenbach & L. Rescorla. Reproduced by permission.

Adaptation française : C. Capron, Université de Montpellier III, France

F.C. Verhulst & J. van der Ende, Erasmus MC – Sophia, Nederland

Adresse : Erasmus MC - Sophia, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, Nederland

www.aseba.nl

TOUTE REPRODUCTION SANS AUTORISATION EST INTERDITE

Merci de répondre en écrivant en lettres capitales. Répondez à toutes les questions.

0 = Pas Vrai (à votre connaissance)			1 = Parfois ou un Peu Vrai			2 = Très ou Souvent Vrai		
0	1	2	45. A des nausées, des envies de vomir (sans cause médicale connue)	0	1	2	75. Se barbouille ou joue avec ses selles	
0	1	2	46. A des mouvements nerveux ou des tics (décrivez) : _____	0	1	2	76. A des difficultés d'élocution ou de prononciation (décrivez) : _____	
0	1	2	47. Nerveux(se) ou tendu(e)	0	1	2	77. Regarde dans le vague ou a l'air préoccupé(e)	
0	1	2	48. Fait des cauchemars	0	1	2	78. A des maux de ventre ou des crampes (sans cause médicale connue)	
0	1	2	49. Mange trop	0	1	2	79. Passe rapidement de la tristesse à l'excitation	
0	1	2	50. Excessivement fatigué(e)	0	1	2	80. A un comportement étrange (décrivez) : _____	
0	1	2	51. Pris de panique sans raison	0	1	2	81. Têtu(e), renfrogné(e) ou irritable	
0	1	2	52. A des douleurs quand il/elle va à la selle (sans cause médicale connue)	0	1	2	82. Montre des changements soudains de l'humeur et d'émotions	
0	1	2	53. Agresse physiquement les autres	0	1	2	83. Boude beaucoup	
0	1	2	54. Se met les doigts dans le nez, s'arrache des peaux ou se gratte d'autres parties du corps (décrivez) : _____	0	1	2	84. Parle ou crie pendant son sommeil	
0	1	2	55. Joue beaucoup trop avec ses organes sexuels	0	1	2	85. Fait des crises de colères, s'emporte facilement	
0	1	2	56. A des mouvements mal coordonnés ou est maladroit(e)	0	1	2	86. Trop préoccupé(e) par l'ordre ou la propreté	
0	1	2	57. A des problèmes aux yeux (sans cause médicale connue) (décrivez) : _____	0	1	2	87. Trop peureux(se) ou anxieux(se)	
0	1	2	58. Les punitions ne modifient pas son comportement	0	1	2	88. Peu coopérant(e)	
0	1	2	59. Passe rapidement d'une activité à une autre	0	1	2	89. Peu actif(ve), se déplace lentement ou manque d'énergie	
0	1	2	60. A des éruptions, des rougeurs ou autres problèmes de peau (sans cause médicale connue)	0	1	2	90. Malheureux(se), triste ou déprimé(e)	
0	1	2	61. Refuse de manger	0	1	2	91. Anormalement bruyant(e)	
0	1	2	62. Refuse de participer à des jeux qui demandent un effort physique	0	1	2	92. Mal à l'aise en présence de personnes ou de situations nouvelles (décrivez) : _____	
0	1	2	63. Balance la tête ou le corps de façon répétée	0	1	2	93. A des vomissements (sans cause médicale connue)	
0	1	2	64. Ne veut pas aller au lit le soir	0	1	2	94. Se réveille souvent la nuit	
0	1	2	65. Résiste à l'apprentissage de la propreté (décrivez) : _____	0	1	2	95. S'éloigne ou déambule sans but	
0	1	2	66. Crie beaucoup	0	1	2	96. Demande beaucoup d'attention	
0	1	2	67. Semble indifférent(e) aux marques d'affection	0	1	2	97. Pleurnichard(e)	
0	1	2	68. Gauche, embarrassé(e) ou facilement mal à l'aise	0	1	2	98. Replié(e) sur lui/elle-même, ne se lie pas aux autres	
0	1	2	69. Egoïste ou ne veut pas partager	0	1	2	99. S'inquiète	
0	1	2	70. Montre peu d'affection envers les gens	0	1	2	100. Merci de préciser, ici, toute difficulté présentée par votre enfant et non évoquée dans cette liste : _____	
0	1	2	71. Montre peu d'intérêt pour les objets qui l'entourent	0	1	2	_____	
0	1	2	72. Ne craint pas suffisamment de se faire mal	0	1	2	_____	
0	1	2	73. Trop réservé(e) ou timide	0	1	2	_____	
0	1	2	74. Dort moins que la plupart des enfants durant le jour et/ou la nuit (décrivez) : _____					

Merci de vérifier si vous avez bien répondu à toutes les questions. Soulignez tous les comportements qui vous préoccupent.

Votre enfant a-t-il/elle une maladie ou un handicap [soit physique ou mental(e)] ? Non Oui – Merci de la/le décrire :

Qu'est-ce qui vous préoccupe le plus au sujet de votre enfant ?

Merci d'indiquer les aspects les plus positifs de votre enfant :

INVENTAIRE DU DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE DE 18 MOIS À 35 MOIS

Cet inventaire évalue les combinaisons de mots et le vocabulaire des enfants. En complétant soigneusement l'inventaire, vous pouvez nous aider à obtenir une image précise du langage en développement de votre enfant. **Merci de répondre en écrivant en lettres capitales.**
Assurez-vous d'avoir répondu à toutes les questions.

I. Votre enfant est-il né avant la période habituelle de 9 mois suivant la conception ?

Non Oui – Combien de semaine(s) d'avance ? _____

II. Quel était le poids de naissance de votre enfant ? _____ kg _____ grammes

III. Combien d'infections aux oreilles votre enfant a-t-il eues avant 24 mois ?

0-2 3-5 6-8 9 ou plus

IV. Une autre langue que le français est-elle parlée à la maison ?

Non Oui – merci de préciser la ou les langue(s) : _____

V. Quelqu'un de votre famille a-t-il mis du temps pour apprendre à parler ?

Non Oui – merci de préciser le(s) lien(s) de parenté avec votre enfant – par exemple frère, père :

VI. Êtes-vous inquiet(ète) à propos du développement du langage de votre enfant ?

Non Oui – pourquoi ?

VII. Votre enfant dit-il spontanément des mots dans une langue (pas seulement des mots imités ou compris) ?

Non Oui – si oui, merci de compléter la question VIII et la page suivante.

VIII. Votre enfant combine-t-il 2 ou plusieurs mots dans des phrases ? Par exemple, "plus de gâteaux" "au revoir la voiture"

Non Oui – merci d'écrire en lettres capitales 5 des phrases ou expressions les meilleures ou les plus longues de votre enfant. Pour chaque phrase qui ne serait pas en français, écrivez en lettres capitales le nom de la langue.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Merci d'entourer chaque mot que votre enfant dit SPONTANÉMENT (pas des mots juste imités ou compris). Si votre enfant dit des mots de la liste proposée dans une autre langue que le français, entourez le mot français en ajoutant les deux premières lettres de la langue à côté du mot (par exemple, Ar pour arabe, Es pour espagnol). Sélectionnez les mots même s'ils ne sont pas bien prononcés ou parlés en "langage bébé" (par exemple, "dada" pour cheval).

NOURRITURE	ANIMAUX	ACTIONS	MAISON	ADJECTIFS	AUTRE
1. pomme	55. ours	107. prendre un bain	163. baignoire	216. prêt	264. n'importe quelle(s) lettre(s)
2. banane	56. abeille	108. prendre un petit déjeuner	164. lit	217. bien	265. au loin
3. pain	57. oiseau	109. amener	165. couverture	218. méchant	266. bobo
4. beurre	58. insecte	110. attraper	166. bouteille	219. grand	267. au revoir
5. gâteau	59. lapin	111. applaudir	167. bol	220. noir	268. pardon
6. bonbon	60. chat	112. fermer	168. chaise	221. bleu	269. ici
7. céréale	61. poulet	113. venir	169. horloge	222. cassé	270. bonjour
8. fromage	62. vache	114. tousser	170. berceau	223. propre	271. dans
9. café	63. chien	115. couper	171. tasse	224. froid	272. moi
10. petit gâteau	64. canard	116. danser	172. porte	225. sombre	273. miaou
11. gâteaux apéro	65. éléphant	117. dîner	173. sol	226. sale	274. mon, ma
12. boisson	66. poisson	118. faire caca	174. fourchette	227. sec	275. moi-même
13. œuf	67. grenouille	119. descendre	175. verre	228. bon	276. bonne nuit
14. nourriture	68. cheval	120. manger	176. couteau	229. content	277. non
15. raisin	69. singe	121. nourrir	177. lumière	230. lourd	278. arrêt
16. chewing-gum	70. cochon	122. finir	178. miroir	231. chaud	279. marche
17. sandwich	71. bébé chien	123. fixer	179. oreiller	232. faim	280. dehors
18. hot-dog	72. serpent	124. prendre	180. assiette	233. petit	281. s'il vous/te plaît
19. glace	73. tigre	125. donner	181. pot	234. mien	282. Oui-Oui
20. jus de fruit	74. dindon	126. aller	182. radio	235. plus	283. tais-toi
21. viande	75. tortue	127. avoir	183. chambre	236. mignon	284. merci
22. lait		128. aider	184. lavabo	237. joli	285. là
23. orange	PARTIES DU CORPS	129. frapper	185. savon	238. rouge	286. au-dessus
24. pizza	76. bras	130. prendre dans ses bras	186. cuillère	239. puant	287. bienvenue
25. bretzel	77. nombril	131. sauter	187. escalier	240. ceci	288. quoi
26. raisin sec	78. fesses	132. donner un coup de pied	188. table	241. ça	289. où
27. sirop	79. menton	133. embrasser	189. téléphone	242. fatigué	290. pourquoi
28. soupe	80. oreille	134. taper	190. serviette	243. mouillé	291. oua-oua
29. spaghetti	81. coude	135. regarder	191. poubelle	244. blanc	292. oui
30. thé	82. œil	136. aimer	192. télévision	245. jaune	293. toi/vous
31. toast	83. visage	137. déjeuner	193. fenêtre	246. dégoûtant	294. miam-miam
32. eau	84. doigt	138. fabriquer	ACCESSOIRES		295. n'importe quel(s) nombre(s)
JOUETS	85. pied	139. faire la sieste	194. brosse	VÊTEMENTS	
33. balle	86. cheveux	140. ouvrir	195. peigne	247. ceinture	
34. ballon	87. main	141. être dehors	196. lunettes	248. bottes	
35. cubes	88. genou	142. ainsi font font	197. clé	249. manteau	
36. livre	89. jambe	143. faire coucou	198. argent	250. couche	
37. crayons	90. bouche	144. faire pipi	199. papier	251. robe	
38. poupée	91. cou	145. pousser	200. stylo	252. gants	
39. image	92. nez	146. lire	201. crayon	253. chapeau	
40. cadeau	93. dent	147. faire une promenade	202. euro	254. veste	
41. toboggan	94. pouce	148. courir	203. porte-feuille	255. moufles	
42. balançoire	95. orteil	149. voir	204. mouchoir	256. pyjama	
43. nounours	96. ventre	150. montrer	205. brosse à dents	257. culotte	
EXTÉRIEUR	VÉHICULES	151. fermer	206. parapluie	258. chemise	PERSONNES
44. fleur	97. vélo	152. chanter	207. montre	259. chaussures	296. tante
45. maison	98. bateau	153. s'asseoir	LIEUX	260. chaussons	297. bébé
46. lune	99. bus	154. dormir	208. église	261. baskets	298. garçon
47. pluie	100. voiture	155. arrêter	209. maison	262. chaussettes	299. papa
48. trottoir	101. mobylette	156. prendre	210. hôpital	263. pull	300. docteur
49. ciel	102. avion	157. jeter	211. bibliothèque		301. fille
50. neige	103. poussette	158. chatouiller	212. jardin		302. mamie
51. étoile	104. train	159. monter	213. école		303. papi
52. rue	105. chariot	160. marcher	214. magasin		304. dame
53. soleil	106. camion	161. vouloir	215. zoo		305. homme
54. arbre		162. laver			306. maman

Autres mots que votre enfant dit (inclure les mots non français) :

**LE SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE PITUITAIRE
DE LA NAISSANCE À L'ÂGE ADULTE :
ÉVALUATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE EN FONCTION DE
LA PRÉSENTATION INITIALE**

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Contexte : Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SIT) peut être diagnostiqué pendant l'enfance sur un retard statural mais aussi en période néonatale devant une hypoglycémie. Le SIT peut être isolé ou associé à des malformations extra-hypophysaires (SIT syndromique).

Objectif : Comparer les caractéristiques initiales, la réponse au traitement par hormone de croissance et l'évolution à long terme des patients avec SIT en fonction de leur présentation clinique initiale.

Patients et méthodes : 67 patients avec SIT ont été inclus. Plusieurs groupes ont été comparés : les patients diagnostiqués en période néonatale (n=10) *versus* ceux diagnostiqués pendant l'enfance sur un retard statural (n=47), et les patients présentant un SIT isolé (n=35) *versus* ceux ayant un SIT syndromique (n=32).

Résultats : Les nouveau-nés atteints avaient plus souvent un déficit hypophysaire multiple comparativement aux patients diagnostiqués dans l'enfance sur retard statural (100% vs 34% ; p=0.0005) et plus souvent une antéhypophyse non visible (33% vs 2% ; p=0.0017). Il existe un retard au diagnostic dans l'enfance malgré la présence chez 30% des patients diagnostiqués sur retard statural de signes évocateurs en période néonatale. Les patients avec SIT syndromique n'avaient pas un phénotype hormonal ou radiologique plus sévère que les SIT isolés. La réponse au traitement par GH était comparable dans tous les groupes. Le déficit hormonal s'aggrave avec le temps.

Conclusion : Le phénotype néonatal du SIT est sévère sur le plan hormonal et radiologique et doit être diagnostiqué plus précocement. L'aggravation de l'atteinte hypophysaire justifie un suivi à long terme de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS : Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: clinical, hormonal and radiological assesement according to the initial presentation

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Syndrome d'interruption de la tige pituitaire, malformation extra-pituitaire, retard de croissance, hypoglycémie néonatale, évolution à long terme

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Thomas EDOUARD