



HAL
open science

Obésité, surpoids et syndrome d'interruption de tige pituitaire : étude observationnelle, comparative, monocentrique

Gaëlle Nannette

► **To cite this version:**

Gaëlle Nannette. Obésité, surpoids et syndrome d'interruption de tige pituitaire : étude observationnelle, comparative, monocentrique. Endocrinologie et métabolisme. 2020. dumas-03612365

HAL Id: dumas-03612365

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03612365v1>

Submitted on 17 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2020

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2020ANTI0735

**OBESITE, SURPOIDS ET SYNDROME D'INTERRUPTION DE TIGE
PITUITAIRE**

ETUDE OBSERVATIONNELLE, COMPARATIVE, MONOCENTRIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine
HYACINTHE BASTARAUD

.....
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 23 OCTOBRE 2020

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

NANNETTE Gaëlle

Examineurs de la thèse : M. le Professeur Narcisse ELENGA
Président

Mme le Professeur Maithé TAUBER
Directeur

Mme le Docteur Fritz-Line VELAYOUDOM

M. le Docteur Jean-Christophe HEBERT

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> <i>(Suite)</i>	
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
CORDEL-WATTIER Nadège	Dermato-vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<u>Professeur de Médecine Générale</u>	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

<u>Professeur Associé de Médecine Générale</u>	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

<u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

<u>Maître de Conférence des Université de Médecine Générale</u>	
Philippe CARRERE	Médecine générale

<u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u>	
Franck MASSE	Médecine générale
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	Médecine générale

Remerciements

Au Pr Maithé TAUBER,

Merci de m'avoir ouvert les portes de l'endocrinologie pédiatrique, d'avoir soutenu mon projet professionnel, de m'avoir accompagnée tout au long de ces deux années sur Toulouse et encore aujourd'hui. Plus que ma directrice de thèse, vous avez été un véritable mentor. Je n'aurai de cesse de remercier votre patience, votre disponibilité et votre rigueur.

Au Pr Narcisse ELENGA,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. En tant que coordinateur, vous avez été notre guide durant ces années d'internat. Je vous exprime ma reconnaissance pour avoir permis mon intégration dans le monde de la pédiatrie des Antilles et de la Guyane.

Au Dr Fritz-Line VELAYOUDOM,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Les 6 mois que j'ai passés à vos côtés ont certainement amplifié mon attrait pour l'endocrinologie. Vous savez l'estime que je porte à votre œil expert et à votre justesse. Votre présence dans ce jury revêt une grande importance pour moi.

Au Dr Jean Christophe HEBERT

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. De mon premier semestre, j'ai gardé le souvenir d'une extrême bienveillance, d'une pédagogie et d'une humanité sans égales. C'est un privilège que vous me faites en m'accueillant prochainement dans votre service.

A l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de Toulouse,

Merci pour votre accueil chaleureux. Je salue votre expertise, votre bonté et la richesse de votre savoir. J'espère sincèrement que les liens que nous avons créés perdureront de nombreuses années.

A l'équipe de médecine néonatale de Pointe-à-Pitre

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pour ce dernier semestre. Votre sens de l'abnégation me laisse admirative. Le semestre touche à sa fin, cependant, je pressens le début d'un partenariat fructueux.

A ma mère,

Ce morceau de fer, sans qui rien de cela n'aurait été possible. Ton parcours et ta pugnacité m'ont propulsée. Ton altruisme et ta générosité m'ont inspirée. Ton dévouement et ton amour m'ont portée. Je te dois tout.

A ma sœur,

Ma petite sœur chérie, Claire, tu es devenue cette jeune femme splendide qui n'a de cesse de me rendre fière. Tu es sans conteste le plus beau cadeau que m'ont fait papa et maman.

A mon père,

Peu de mots pour nous dire l'essentiel. Mais dans chaque souvenir, je revois ton regard empli de fierté. De mon premier cartable à mon premier vélo. Tu vois papa, le jour est venu d'utiliser mon stylo.

Aux autres membres de ma famille,

Suzon, ma deuxième maman, pour toutes ces couches que tu as changées avant de partir « pavailler ». Ma marraine, mes taties, mes tontons, mes cousins et cousines, papis et mamies : pour toutes vos petites attentions qui me sont chères.

A mon parrain et ma tatie Juslène,

Je vous sais aux premières loges.

A Guylbert,

Si j'avais un grand frère, ce serait toi. Nous avons dorénavant passé le cap des sept ans. Quoique tu en dises, j'ai bien l'intention de te garder à mes côtés encore longtemps, quel que soit le nombre de kilomètres qui nous séparent.

A Cindy,

Il y a des événements déterminants dans la vie. Le jour où je t'ai rejointe sur ce banc en P1 en était un. Tu as accompagné mes premiers pas dans le monde des adultes. Dix ans plus tard, j'ai hâte de voir ceux de Johan.

A Aurélie,

Et à tout ce qu'on a traversé depuis Lyon. Quelle chance j'ai eue d'avoir croisé ta route et de ne plus l'avoir jamais quittée. Tu es une belle personne. A très bientôt, en Guadeloupe.

A Célia,

Ma Parisienne. Et à ta force de caractère que j'admire. Ma compagne de virées. Le meilleur reste à venir.

A Mama Yaya,

Si peu d'années et déjà tant à partager. Sans aucun doute, la plus belle rencontre de Toulouse.

A Dèdèle,

Mon amie, ma cousine, ma jolie mariée. J'attends donc mes futurs neveux et nièces.

A Anaïs et Eve,

Mes tutrices de Pédiatrie. De belles années nous attendent mes chères collègues.

Pour finir,

Merci à Denis pour son plein de vitamines, à Jocelyn pour son enthousiasme, son tremplin et à tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin durant ces années de dur labeur.

Table des matières

Abréviations	12
I.A. Résumé	13
I.B. Abstract	14
II. Introduction	15
II.1. Développement de l'hypophyse	16
II.2. Description clinique de l'antéhypopituitarisme	16
<i>Déficit somatotrope</i>	16
<i>Déficit corticotrope</i>	16
<i>Déficit thyrotrope</i>	17
<i>Déficit gonadotrope</i>	17
<i>Déficit lactotrope</i>	17
II.3. Mécanisme physiopathologique du syndrome d'interruption de tige pituitaire ..	17
III. Notre étude	19
III.1. Title: Obesity, overweight and Pituitary Stalk Interruption Syndrome in children and young adults	19
III.2. Introduction	19
III.3. Materials and methods	20
<i>Population</i>	20
<i>Data collected</i>	21
<i>Statistical analysis</i>	22
III.4. Results	22
<i>Prevalence of obesity /overweight</i>	22
<i>Characteristics at birth</i>	22
<i>Characteristics at diagnosis</i>	23
<i>Follow-up</i>	25
III.5. Discussion	27
<i>Limits</i>	29
<i>Conclusion</i>	30
IV. Références bibliographiques	31
V. Synthèse de ce travail	35

Table des tableaux

Tableau 1. Phénotypes cliniques, modes de transmission et aspect IRM en fonction des facteurs de transmission hypophysaires impliqués dans le déficit hypophysaire 18

Table 1. Characteristics at birth 23

Table 2. Characteristics at diagnosis 24

Table des illustrations

Figure 1 : Extra-pituitary malformations on cerebral MRI in groups 1 and 2	25
Figure 2: BMI at first and last consultations in groups 1 et 2	26
Figure 3: Rehabilitation and schooling in groups 1 and 2.	27

Abréviations

ACTH = Adreno CorticoTropic Hormone

BMI = Body Mass Index

CDI = Central Diabetes Insipidus

CPHD = Combined Pituitary Hormone Deficiencies

FSH = Follicle Stimulating Hormone

GH = Growth Hormone

GHD =Growth Hormone Deficit

GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone

GPR161 = G Protein-Coupled Receptor 161

HESX1 = Homeobox expressed in Embryonic Stem cells 1

IGF1 = Insulin-like Growth Factor-1

IOTF 25 : International Obesity Task Force 25

LH = Luteinizing Hormone

LHX4 = LIM Homeobox 4

MPHD = Multiple Pituitary Hormone Deficiencies

MRI = Magnetic Resonance Imaging

OTX2 = Orthodenticle Homeobox 2

PITX2 = Pituitary homeobox 2

PROKR2 = Prokineticin Receptor 2

PROP1 = Paired-like homeobox 1

PSIS = Pituitary Stalk Interruption Syndrome

SDS = Standard Deviation Score

SGA = Small for Gestational Age

SIT = Syndrome d'Interruption de Tige pituitaire

SOX3 = Sex-determining Region of Y chromosome-related high mobility group box

T3 = Triiodothyronine

T4 = Thyroxine

TSH = Thyroid-Stimulating Hormone

I.A. Résumé

Introduction : Le syndrome d'interruption de tige pituitaire (SIT) est une entité rare en pédiatrie, qui se définit par l'association d'une post-hypophyse ectopique, une tige pituitaire interrompue et une hypoplasie de l'antéhypophyse, avec des insuffisances hormonales. Le phénotype est très hétérogène, mais la présence d'un surpoids, ou d'une obésité est peu décrite dans la littérature.

Objectif : Identifier les patients atteints de SIT, avec obésité, ou surpoids, décrire leur phénotype et les comparer aux patients atteints de SIT, sans surpoids/obésité.

Méthode : Soixante-quinze enfants et jeunes adultes atteints de SIT dans la cohorte toulousaine de 1984 à 2019 ont été étudiés. Nous avons identifié vingt-six patients en situation d'obésité, ou en surpoids (groupe1) et quarante-neuf patients sans obésité, ni surpoids (groupe 2). Ensuite, les deux groupes ont été comparés.

Résultats: Tous les cas étaient sporadiques. Le sex-ratio était de 1,5.

Le retard de croissance était le motif de consultation le plus fréquent dans les deux groupes (62,5% dans le groupe 1, 73% dans le groupe 2). Le diagnostic était plus précoce dans le groupe 1 ($p < 0.04$). Un antécédent d'hypoglycémie néonatale était plus souvent relevé dans le groupe 1 que dans le groupe 2 ($p < 0.009$), tout comme la notion de malformations extra-pituitaires ($p < 0.002$). L'incidence de la césarienne était plus élevée dans le groupe 1 (54 %) que dans le groupe 2 (20%) ($p < 0.03$).

Conclusion : Les patients présentant un surpoids, ou une obésité, dans le SIT affichent quelques différences phénotypiques intéressantes, qui suggèrent des troubles hypothalamiques, pouvant être en lien avec l'ocytocine et la ghréline. D'autres études sont nécessaires pour la réalisation de ces dosages.

I.B. Abstract

Background: Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a rare entity in the paediatric population, combining ectopic posterior pituitary, stalk interruption and anterior pituitary hypoplasia, with hormonal deficiencies. Phenotype is highly heterogeneous and overweight /obesity seems to be underreported in the literature.

Objective: To identify patients with PSIS and obesity or overweight, to describe their phenotype and compare them with patients with PSIS, without overweight/obesity.

Methods: Seventy-five children and young adults with PSIS in Toulouse cohort from 1984 to 2019 were studied. We identified twenty-six obese or overweight patients (group1) and forty-nine non obese/overweight (group 2). Then, both groups were compared.

Results: All cases were sporadic. The sex ratio was 1.5.

First reason for consultation was growth retardation in two groups (62.5% in group 1, 73% in group 2). Diagnosis was earlier in group 1 ($p<0.04$). History of neonatal hypoglycaemia was most common in group 1 than in group 2 ($p<0.009$), along with extra-pituitary malformations ($p<0.002$). The incidence of cesarean section was higher in group 1 (54%) than in group 2 (20%) ($p <0.03$).

Conclusion: Patients with overweight /obesity and PSIS display some interesting phenotypic differences that suggest hypothalamic defects. Work needs to be done with additional hormonal levels information, particularly regarding oxytocin and ghrelin.

II. Introduction

Le syndrome d'interruption de tige pituitaire (SIT), ou Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS), est une entité radiologique décrite pour la première fois en 1987 par Fujisawa, Kikuchi et al.(1). Il se définit par une triade d'anomalies morphologiques mises en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce tableau, dans sa forme complète, associe une post-hypophyse ectopique, une tige pituitaire non visible ou fine et une hypoplasie hypophysaire.

Le diagnostic peut se faire, en période néonatale devant des signes évoquant des déficits hormonaux anté-hypophysaires : hypoglycémie, ictère prolongé, micropénis, cryptorchidie. Le diagnostic peut être fait pendant l'enfance, devant un retard de croissance lié à un déficit isolé ou combiné en hormone de croissance ou Growth Hormone (GH).

Il s'agit d'une maladie congénitale rare de l'enfant, dont l'incidence est estimée à 0.5/100 000 naissances, avec une fréquence non négligeable dans le cadre des déficits somatotropes (2) (3). La réalisation systématique de l'IRM hypothalamo hypophysaire dans le déficit en GH a d'ailleurs permis de réels progrès diagnostiques, d'où une incidence croissante du PSIS sur les dernières années.

À ce jour, la physiopathologie du PSIS n'est pas clairement élucidée. Alors que les traumatismes périnataux étaient initialement mis en cause dans la survenue de la pathologie pituitaire, les données actuelles orientent d'avantage vers une cause anténatale (4). De fait, des malformations congénitales extra-hypophysaires sont régulièrement décrites en association avec le tableau originel. C'est ainsi que de nombreuses mutations dans les gènes de développement précoce ont été récemment identifiées (PROP1, HESX1, LHX4, OTX2, SOX3, PROKR2, GPR161,...). Néanmoins, ces mutations génétiques ne sont identifiées que dans moins de 5 % des cas de PSIS, ce qui suggère une grande hétérogénéité génétique et une possible étiologie multifactorielle (5).

II.1. Développement de l'hypophyse

Le développement hypophysaire survient au cours d'un processus embryologique complexe impliquant l'épithélium ectodermique et le plancher du neuroépithélium du diencephale, aboutissant à la formation des lobes antérieurs et postérieurs respectivement (5).

Des cascades moléculaires dans les voies de signalisation, impliquant des facteurs de transcription hypophysaires, interviennent ensuite dans la différenciation de trois lignées cellulaires (corticotrope, somatotrope-lactotrope-thyréotrope et gonadotrope). Ceux-ci vont donner les cinq types définitifs de l'antéhypophyse (6).

Le lobe postérieur de l'hypophyse, ou neurohypophyse, reste rattaché au diencephale par la tige pituitaire. Au début de la période fœtale, la neurohypophyse va être envahie par les axones en provenance de l'hypothalamus, qui libèrent la vasopressine et l'ocytocine. C'est ainsi que se forme l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont les anomalies à ces différentes étapes de l'embryogenèse peuvent être à l'origine d'un hypopituitarisme congénital (7).

II.2. Description clinique de l'antéhypopituitarisme (8)

Les déficits hypophysaires ou hypopituitarismes se définissent par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou plusieurs hormones antéhypophysaires. Ils peuvent être congénitaux ou acquis, isolés ou combinés et forment ainsi une entité syndromique.

Déficit somatotrope

Chez l'enfant, le déficit en hormone de croissance (GHD) se traduit par une cassure de la courbe de croissance, avec parfois, chez le jeune enfant, un faciès caractéristique (front bombé, faciès poupin, ensellure nasale large), souvent associé à un taux bas d'IGF1. Il peut être également suspecté en période néonatale devant des hypoglycémies récidivantes et un micropénis chez le garçon.

Déficit corticotrope

Plusieurs signes peuvent faire évoquer l'insuffisance en cortisol. En période néonatale, c'est devant des hypoglycémies persistantes et un ictère néonatal prolongé qu'il faut

être vigilant. Rarement, il existe un tableau plus grave, avec signes de choc, hypotension artérielle réfractaire, douleurs abdominales et déshydratation par perte de sel, à tout âge, mettant alors en jeu le pronostic vital, en l'absence de supplémentation rapide.

Déficit thyroïdienne

L'hypothyroïdie congénitale est une urgence diagnostique en raison de son pronostic neurologique. Ainsi, un ictère et une hypotonie néonatale marqués, doivent faire rechercher une hypothyroïdie centrale, qui n'est pas détectée par le dépistage systématique en raison de l'absence d'élévation de la TSH.

Ce déficit peut aussi, dans l'enfance, alerter devant une cassure de la courbe staturale avec une prise de poids paradoxale, une asthénie et une constipation opiniâtre.

Déficit gonadotrope

Le déficit en LH et FSH s'exprime peu avant la puberté, en dehors d'une cryptorchidie chez le garçon à la naissance. Les explorations se justifient face à des signes de retard pubertaire, avec une aménorrhée primaire chez la fille. A noter que les hormones sexuelles jouent un rôle primordial dans le pic de croissance staturale survenant pendant la puberté.

Déficit lactotrope

Il n'y a aucun retentissement clinique connu chez l'enfant.

II.3. Mécanisme physiopathologique du syndrome d'interruption de tige pituitaire (5)

La mise en évidence de mutations des facteurs de transcription hypophysaires (PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, PITX2, SOX3,...) dans le syndrome d'interruption de tige pituitaire soulève des questionnements multiples. D'une part, les mutations génétiques connues ne sont pas toujours associées à des anomalies phénotypiques, car la pénétrance est variable au sein d'une même famille. Cette pénétrance variable suppose donc une hérédité complexe et l'intervention de facteurs pluriels, notamment environnementaux. Par ailleurs, des associations syndromiques manquent régulièrement de diagnostic génétique.

Tableau 1. Phénotypes cliniques, modes de transmission et aspect IRM en fonction des facteurs de transmission hypophysaires impliqués dans le déficit hypophysaire (8)

Phénotypes cliniques, mode de transmission et aspects IRM en fonction des facteurs de transcription hypophysaires impliqués dans le déficit hypophysaire

Facteur de transcription	Mode de transmission	Déficit GH	Déficit TSH	Déficit LH-FSH	Déficit ACTH	Déficit PRL	Hypophyse	Posthypophyse	Autres
<i>POU1F1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Hypoplasie	Normale	
<i>PROP1</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Variable	Oui	Hyperplasie puis hypoplasie	Normale	
<i>HESX1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Dysplasie septo-optique
<i>LHX3</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Variable	Normale	Anomalie de la rotation de la tête
<i>LHX4</i>	Dominant	Oui	Oui	Variable	Variable	Non	Hypoplasie	Variable	Malformations cérébrales
<i>SOX3</i>	Lié à l'X	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Retard psychomoteur, anomalies du corps calleux

III. Notre étude

III.1. Title: Obesity, overweight and Pituitary Stalk Interruption Syndrome in children and young adults.

Keywords: Pituitary stalk interruption syndrome, children, young adults, overweight and obesity

Gaëlle Nannette¹, Céline Bar², Catherine Pienkowski², Gwenaëlle Diene², Isabelle Oliver-Petit², Béatrice Jouret², Audrey Cartault², Valérie Porquet-Bordes², Jean-Pierre Salles^{2,3}, Solange Grunenwald⁴, Thomas Edouard², Catherine Molinas³, Maithé Tauber^{2,3}

1 Faculty of Medicine West Indies and Guyana, Guadeloupe, France

2 Unité d'endocrinologie, Obésités, Maladies osseuses et Gynécologie médicale, Children's Hospital, University Hospital, Toulouse, France

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

4 Unité d'Endocrinologie, maladies métaboliques et Nutrition, Rangueil Hospital, Toulouse, France

III.2. Introduction

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a rare brain imaging entity, corresponding to a specific anterior pituitary endocrine deficiency and hypothalamic pituitary congenital malformation. It comes in its full form with an ectopic posterior pituitary, hypoplasia of the anterior pituitary and an invisible or thin pituitary stalk.

PSIS was initially described in 1987 by Fujisawa et al. and had a reported incidence increasing because of the routine use of pituitary magnetic resonance imaging (MRI) in patients with hypopituitarism (4).

To date, the pathogenesis of PSIS has not been fully understood yet. If perinatal injury was first believed to be involved (4) (9-12), current data move towards origins in early developmental gene mutations, such as PROP1, HESX1, LHX4, OTX2, SOX3, PROKR2, and GPR161 (5) (13). Nevertheless, gene mutations are reported in less than 5% of PSIS patients, which suggests a multifactorial etiology (5).

The diagnosis is either done in neonatal period, in an infant displaying hypoglycemia, and/or prolonged jaundice, micropenis, and/or cryptorchidism, various congenital abnormalities, or later, during childhood, with growth retardation due to isolated or combined GH deficiency (GHD) (14-19).

Albeit it is considered as a hypothalamic disease, no clinical phenotype has been reported in link with hypothalamic troubles not related to pituitary deficits.

However, in some patients, obesity is present at diagnosis, or subsequently with some behavior troubles and learning disabilities (20).

This study is conducted in order to identify the clinical and biological features of hypothalamic troubles in PSIS. The aims of this study are i) to determine the prevalence of overweight and obesity in children with PSIS; ii) to describe the clinical, endocrine and MRI characteristics of patients with PSIS and obesity, and/or overweight; iii) to compare this group with non-obese/overweight patients with PSIS.

III.3. Materials and methods

Population

For this retrospective longitudinal study, the records of seventy-five children (twenty-nine girls and forty-six boys) with PSIS, followed in the Endocrine Unit at the Children's Hospital in Toulouse, France, between 1984 and 2019 were analyzed.

The study protocol was submitted to the Research Ethics Committees of the Purpan University Hospital in Toulouse, France. An information letter was sent to the children or their parents. Patient data was anonymized and de-identified prior to analysis.

The diagnosis of PSIS had been confirmed by pituitary magnetic resonance imaging (MRI) findings, of a nonvisible or an ectopic posterior pituitary lobe, an absent or thin pituitary stalk, associated with a nonvisible or hypoplastic anterior pituitary lobe. The data of these patients were obtained by retrospective chart review. We included all the patients followed regularly in the children department of endocrinology, some of them are currently followed by adult endocrinologists after transition.

In line with our study objectives, two groups were established concomitantly: one group (the study group) including obese and overweight children with PSIS and a second (the control group) including non-obese children with PSIS.

Data collected

Perinatal characteristics of the patients (gestational age, delivery conditions, birth measurements, hypotonia, hypoglycemia, jaundice, micropenis, and/or cryptorchidism, dysmorphism) and associated malformations (including midline abnormalities) were collected.

Auxology, at both first and last consultations, and ponderal history were described. Measurements were expressed as standard deviation score (SDS), according to Usher and MacLean's tables (21). Small for gestational age (SGA) was defined as a birth length and/or weight for gestational age below -2 SDS, whereas macrosomia was defined as a birth length and/or weight above +2 SDS.

Height, weight, and body mass index (BMI) measurements were converted to age-and-sex-specific SDS on the basis of published reference French data (22).

Hormonal status was determined. GHD was defined as a GH peak of less than 10 $\mu\text{g/L}$ after two stimulation tests. GH peaks were recalculated in order to be expressed in mIU/L of the international reference standard 98/574 (recombinant 22 kDa GH, 1 $\mu\text{g/L}$ = 3 mIU/L). Serum insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels were converted to age- and sex-specific SDS. TSH deficiency was defined as a low serum T4 level (< 9 pg/ml) associated with an inappropriate low or normal serum TSH level (< 5 mIU/L). ACTH deficiency was defined as a serum cortisol level at 08.00 h less than 70 $\mu\text{g/L}$, associated with an inappropriate low or normal ACTH level (< 60 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 deficiency and hyperprolactinemia were defined as basal serum prolactin levels less than 5 ng/mL and above 25 ng/mL, respectively.

MRI data at diagnosis was also collected. MRI, injected with Gadolinium, was performed with sagittal and coronal T1-weighted sequences and axial T2-weighted sequences. Anterior pituitary height was measured and compared with normal values for age. 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.

Psychomotor development was described in order to detect motor delay, behavior troubles and learning disabilities. We collected and described the rehabilitations prescribed to the patients (speech and language therapy, psychomotricity, ergotherapy, physiotherapy, psychotherapy) and the type of schooling.

Statistical analysis

Data were expressed as means, Usher and Mc Lean SDS, percentage, or median. Univariate comparisons between groups were performed by Mann-Whitney's U-test for normally distributed variables, and by the Chi square test for the dichotomous variables.

$P < 0.05$ was considered statistically significant. These calculations were performed using SPSS software, version 11.5 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

III.4. Results

Prevalence of obesity /overweight

The obese and overweight children group consisted of twenty-six patients with PSIS, whose body mass index (BMI) was regularly above +2 SDS for chronological age, during follow-up. On the contrary, "non obese group" consisted of forty-nine PSIS children with BMI under +2 SDS, or equal to + 2 SDS with a waist/height ratio under 0.5. The prevalence of overweight and obesity in our cohort was therefore 35%.

Characteristics at birth

Table 1 summarizes the characteristics at birth. All cases were sporadic. There was no documentation of consanguineous parents and no family history of PSIS or Combined Pituitary Hormone Deficiencies (CPHD). Mean target heights were comparable in both groups: 170.7 cm in group 1 and 169.8 cm in group 2.

There was a male predominance in both groups, with respectively 62% and 61% boys in group 1 and group 2.

Height and weight SDS at birth were similar. The incidence of cesarean section was significantly higher in group 1 (54%) than in group 2 (20%) ($p < 0.03$). Hypoglycemia was more frequent in group 1 (46%) than in group 2 (18%), ($p < 0.009$).

In group 1: Fifteen among twenty-six patients (58%) presented at least one neonatal symptom suggesting hormonal deficiencies (hypoglycemia, jaundice, and/or micropenis/cryptorchidism in males).

In group 2: the most frequent neonatal signs were cryptorchidism (30% among boys) and jaundice (24%).

Table 1. Characteristics at birth

	PSIS patients with obesity/overweight Group 1 (N = 26)	PSIS patients without obesity/overweight Group 2 (N= 49)	P
Term (weeks of amenorrhea)	38.7	38.8 N= 47	0.8814
Caesarean section (%)	54 N= 24	20	0.0174
Gender (%M/%F)	62 /38	61/39	0.9792
Weight (SDS)	-0.7	-0.3	0.1203
Height (SDS)	-1.1	-0.8 N= 48	0.7246
Head circumference (SDS)	0.4 N= 25	-0.1	0.3589
Small for Gestational Age (%)	23	18	0.6355
Macrosomia (%)	3,8	0	0.3269
Target height (SDS)	0.2	-0.1	0.2904
Jaundice (%)	15 N = 20	24 N= 48	0.6561
Hypoglycemia (%)	46 N= 23	18 N= 48	0.0090
Micropenis (%)	25 N=12/16 boys	30 N= 30 boys	0.8426
Cryptorchidism (%)	25 N= 12/16 boys	23 N= 30 boys	0.9012
Orality disorders (%)	4	4	0.9610
Hypotonia (%)	8	4	0.5538

N = number of data if different from total population

Characteristics at diagnosis

Table 2 summarizes the characteristics at diagnosis. Patients with overweight/obesity were significantly younger at diagnosis, with a mean age of 3.3 vs 5.2 years in group 2 ($p < 0.05$).

The first reason for consultation was growth retardation in the two groups (62.5% in group 1, 73% in group 2). There were no differences between endocrine characteristics like GH peak, plasma IGF1, cortisol, LH, FSH, TSH, levels, including serum prolactin concentrations (23,4+/- 16.6 vs 26.6 +/- 36.42 ng/ml).

Only two patients from group 1 (8%) and eight patients from group 2 (16%) presented isolated GH deficiency and 13% in the whole group of seventy-five patients.

Table 2. Characteristics at diagnosis

	PSIS patients with obesity/overweight Group 1 (N=26)	PSIS patients without obesity/overweight Group 2 (N=49)	P
Age (years)	3.4 N=25	5.2	0.03
Growth retardation (%)	58	71	0.2999
Auxology			
Height (SDS)	-2.4	-2.8	0.2503
Weight (SDS)	-0.7	-1.8	0.0537
BMI (SDS)	1	-0.4	0.0172
Polymalformative syndrome	35	24	0.3774
Hormonal deficits			
GH peak (mUI/L)	4.6	6	0.3321
IGF1 serum ZS	-1.8	-2	0.2065
TSH (µUi/mL)	3.1 N=24	2.6 N=44	0.9938
T4/T3 (pg/mL)	8.7/3.5 N= 24	8.7/3.6 N= 44	0.9826/0.6640
LH/FSH (UI/L)	0.5/1.1 N=14	0.1/2.3 N=21	0.4380/0.8470
Testosterone (ng/mL)	10.3 N=10/16	10.9 N=20/30	0.9522
ACTH (pg/mL)	11.7 N=16	16.4 N=33	0.2209
Cortisol (µg/dL)	8.4 N=16	8.4 N= 33	0.9938
Prolactin (ng/mL)	23.4 N=20	26.6 N=30	0.718
Pituitary stalk			
Thin (%)	12 N= 24	12 N=48	0.6511
Interrupted (%)	64 N=24	80 N=48	0.2068
Not visible (%)	16 N=24	6 N=48	0.231
Anterior pituitary			
Normal (%)	11.5	2	0.1481
Hypoplastic (%)	69	86	0.6937
Not visible (%)	4	12	0.2452
Posterior pituitary			
Normal (%)	8	6	0.806
Ectopic (%)	77	84	0.7616
Not visible (%)	12	10	0.8639

N = number of data if different from total population

Concerning radiological features, pituitary abnormalities were almost equivalent in both groups. However, brain MRI from group 1 patients showed extra-pituitary malformations in sixteen patients (62%), against thirteen patients in group 2 (27%) ($p < 0.02$). These anomalies are summarized in figure 1. These twenty-nine patients (39%) displayed syndromic PSIS.

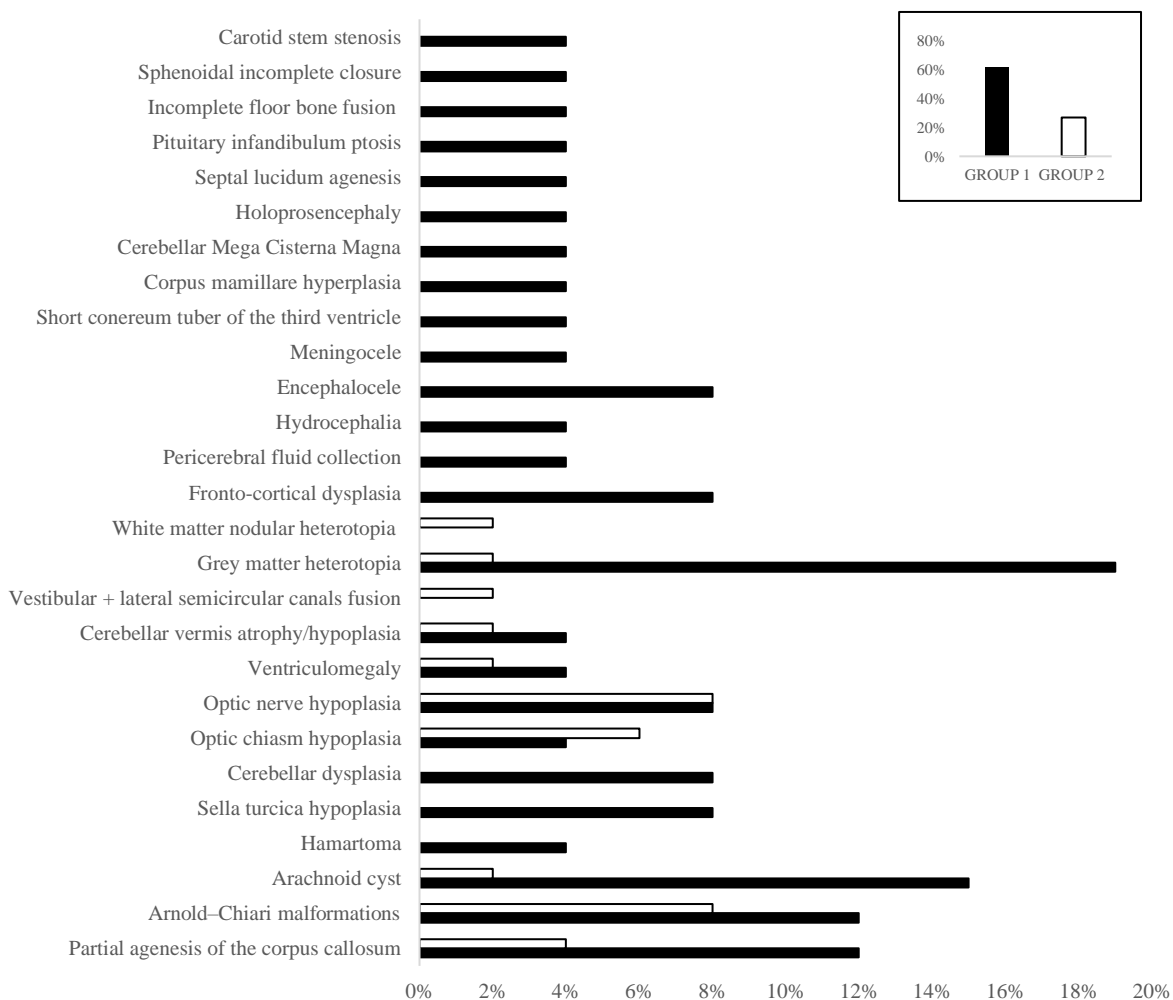


Figure 1. Extra-pituitary malformations on cerebral MRI in groups 1 and 2

Follow-up

BMI were already different at diagnosis (cf. table 3) with an average of 1 SDS in group 1 and -0.4 SDS in group 2 ($p < 0.02$). In group 1, median age at adiposity rebound was 2 years, starting age of overweight was on average 4 years. Figure 2 reports the different BMI at diagnosis and last consultation for group 1 and 2.

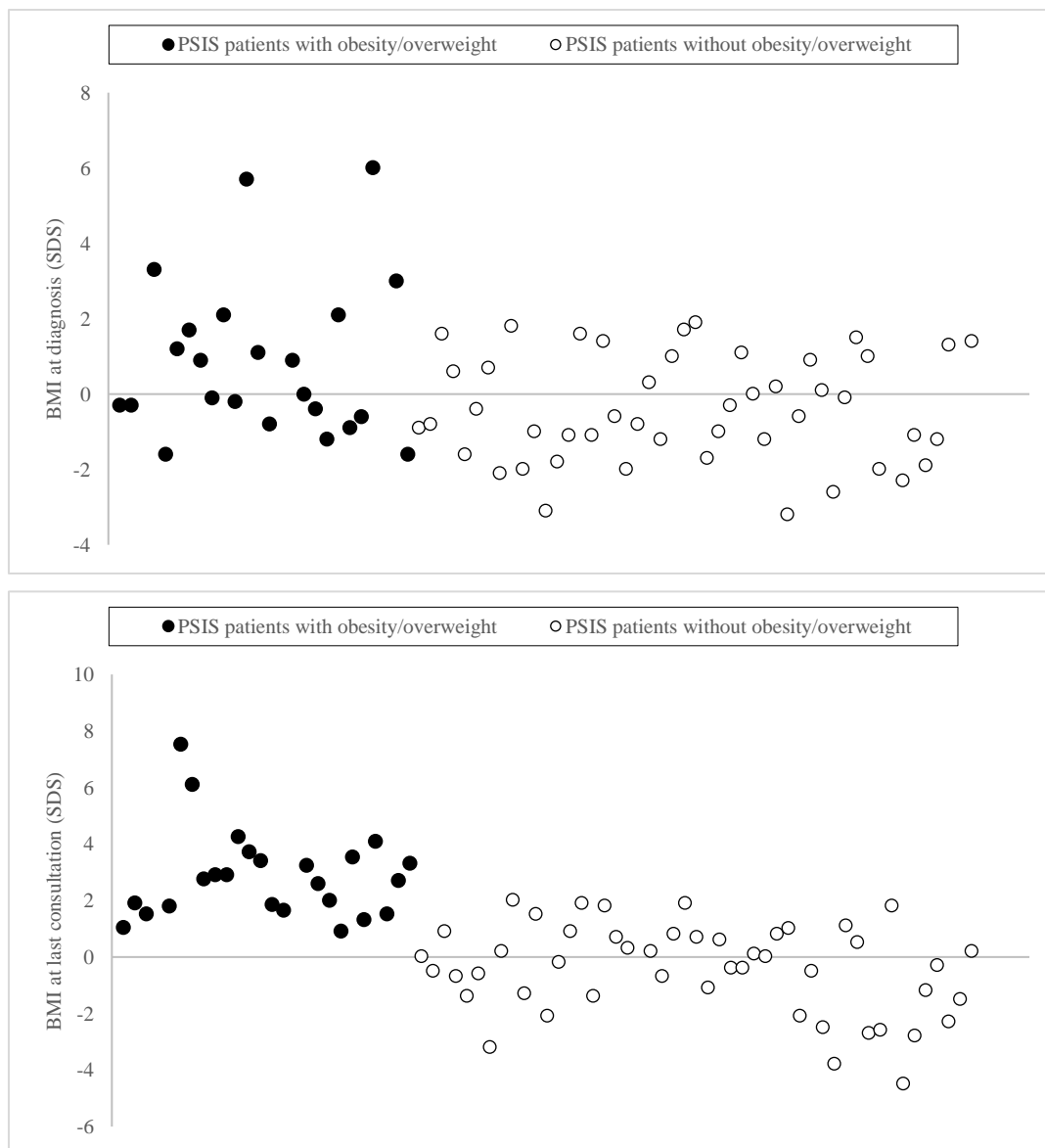


Figure 2. BMI at first and last consultations in groups 1 et 2

Walking delay was seen in 20% from group 1 patients and 16% from group 2, which was not significant.

Overweight and obese patients had more rehabilitations (44% vs 18% in nonobese/overweight group; $p < 0.008$), as it is shown in figure 3. They also had more specialized schooling (15% vs 8%) and school dropout was only seen in group 1 (8%), even if it was not significant.

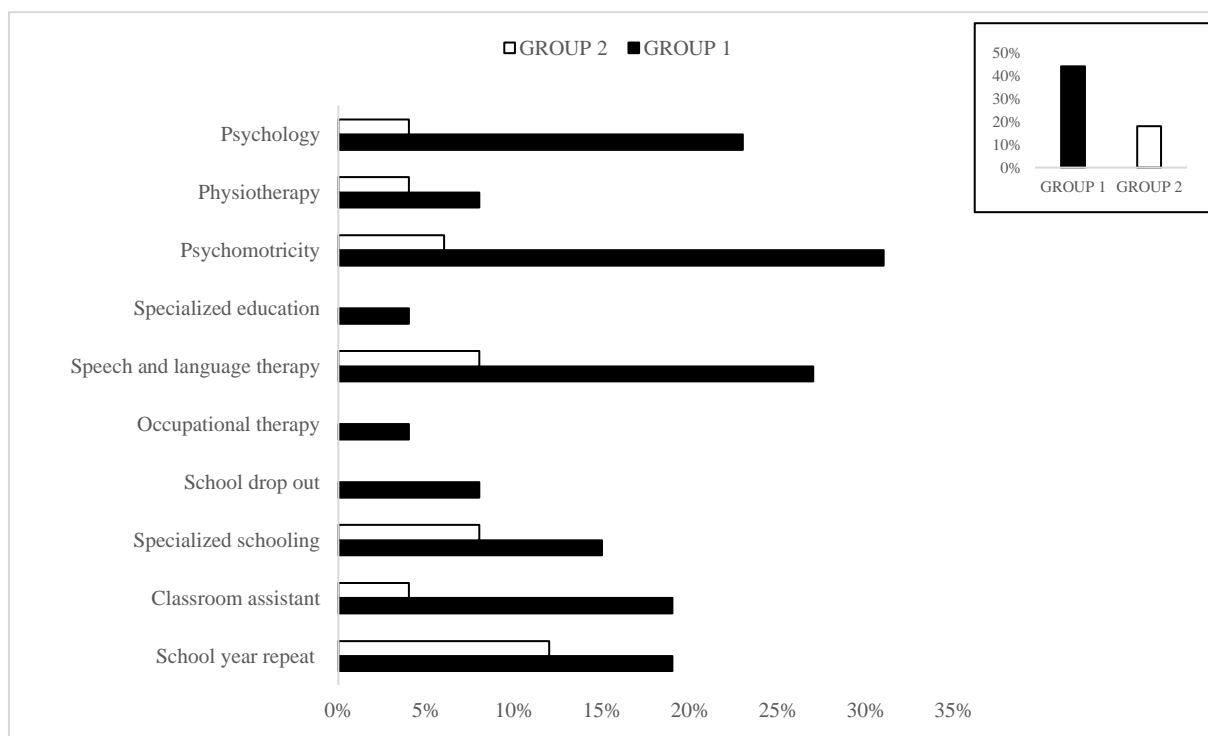


Figure 3. Rehabilitation and schooling in groups 1 and 2.

Only two patients from group 1 presented isolated GH deficiency, one of whom reached adulthood. Including extra-pituitary malformations, polymalformative syndrome was present in 65% from group 1 and 39% from group 2, which was significant ($p < 0.03$). Genetic analyses were performed in sixteen patients in group 1 (62%) and twenty-three patients in group 2 (47%). We found two genetic defects in group 1, comprising one LHX4 mutation and one gene duplication in Xq26.3q27.2 region, and four genetic defects in group 2 (tetrasomy 22, MAMLD1 mutation, trisomy 12, 15q24 micro-deletion), but no mutations in early development gene in this group.

III.5. Discussion

We described in this study the clinical, biological and MRI characteristics of patients with PSIS, divided into two groups, based on the presence or absence of overweight or obesity. To our knowledge, it is the first published study that described patients with PSIS and overweight or obesity and compared them to lean patients with PSIS. We found a prevalence of 35% of obesity and overweight in children with PSIS

Our results on the whole population are in accordance with previous studies, regarding growth retardation (23) (24), neonatal signs (4) (12) (25), male predominance of about 60% (20) (26) (27). In the same way, the mean age at diagnosis varies in our analyze from 3 to 5 years, like in published data (28-31).

Our study brings detailed information on extra-pituitary malformations often seen with PSIS (5) (32-34). The most frequent cerebral malformations were grey matter heterotopia, arachnoid cyst, Arnold-Chiari malformation and partial agenesis of corpus callosum. In Rottembourg et al. series, 26% of the patients had associated brain anomalies (23), that is low compared with our data of 39%.

Thirty-five percent of the patients of our cohort display overweight or obesity and these children differed from the control group for some characteristics. First, the diagnosis is made earlier, possibly in links with developmental delay and rehabilitations needs, that are more frequently associated with this group of PSIS. Moreover, brain anomalies are much more frequent in these children (62% vs 27%). This finding raises the hypothesis that obesity and overweight are more frequently included in a PSIS syndromic entity, with neurodevelopmental disorder, that require multidisciplinary management and a more extensive genetic evaluation besides the pituitary developmental genes (32).

Interestingly, even though it is not statically significant, the pituitary stalk is less frequently seen in this group of children (16 vs 6%), suggesting a more severe hypothalamic defect. Indeed this also suggests that hypothalamic dysfunction is different in patients with PSIS and obesity/overweight and that it may be involved in learning and social disabilities and of course with appetite and metabolic dysregulation.

We found a higher proportion of neonatal hypoglycemia in children with overweight or obesity, albeit comparable frequency and severity of endocrine deficiencies, (GH peaks, cortisol levels) and comparable prevalence of small for gestational age. This suggests that other parameters, may be hypothalamic factors, involved in glycemical regulation, are disturbed in PSIS patients with overweight/obesity (35). We also noted a higher proportion of cesarean sections in patients with overweight or obesity (54% vs 20 %), that may suggest a more severe/frequent oxytocin deficit.

No case of Central Diabetes Insipidus (CDI) was reported in our cohort. On the

contrary, Liu et al. found thirty-three cases of PSIS with multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD), among the forty-four CDI children with hypopituitarism (36). In our study, posterior pituitary is absent in about 10% of PSIS. The absence of posterior pituitary dysfunction is in line with S. El Chehadeh et al., Tauber et al. and Guo et al. (12) (25) (29).

As a whole, patients with PSIS and overweight or obesity display significant higher prevalence of cesarean sections, neonatal hypoglycemia, brain abnormalities including not visible pituitary stalk and developmental delay and rehabilitations. This combination allows us to pose that these children display syndromic PSIS and have a more severe hypothalamic disorder, that is part of a neurodevelopmental trouble explaining overweight and obesity, learning and social disabilities. This requires multidisciplinary and specific management along with a comprehensive genetic approach (37).

Limits

The main limit of our study is the lack of data about social background, which is a well-known factor involved with overweight/obesity (38).

Also, it is a single center cohort. Nevertheless, we have comparable results than in other centers, for many criteria.

Conclusion

PSIS is a congenital developmental defect with various genetic causes.

This study suggests that obesity and overweight in PSIS are more often associated with syndromic forms of neurodevelopmental disorders, with more severe hypothalamic defects and comparable anterior pituitary deficiencies.

Oxytocin defects may explain the occurrence of overweight and obesity. Previous and ongoing studies with oxytocin treatment in hypothalamic disorders, such as Prader-Willi syndrome or craniopharyngioma suggest that oxytocin treatment may improve obesity, behavior and social abilities of children with PSIS and overweight or obesity (39-42). A more comprehensive endocrine and neurodevelopmental approach will optimize the care of these patients.

IV. Références bibliographiques

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*. nov 1987;165(2):487-9.
2. Gosi SK, Kanduri S, Garla VV. Pituitary stalk interruption syndrome. *BMJ Case Rep*. 14 avr 2019;12(4).
3. Arrigo T, Wasniewska M, De Luca F, Valenzise M, Lombardo F, Vivenza D, et al. Congenital adenohipophysisme aplasia: clinical features and analysis of the transcriptional factors for embryonic pituitary development. *J Endocrinol Invest*. mars 2006;29(3):208-13.
4. Barbeau C, Jouret B, Gallegos D, Sevely A, Manelfe C, Oliver I, et al. [Pituitary stalk transection syndrome]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mars 1998;5(3):274-9.
5. Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, Girard N, Brue T, Reynaud R. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations. *Eur J Endocrinol*. nov 2019;181(5):R199-209.
6. Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev*. 2012;23:1-15.
7. Dorton AM. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Netw NN*. mars 2000;19(2):9-17.
8. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Quentien M-H, Albarel F, Barlier A, et al. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. *Ann Endocrinol*. févr 2008;69(1):7-17.
9. Wang Q, Hu Y, Li G, Sun X. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: the value of MRI in assessment of pituitary functions. *Eur J Pediatr*. mai 2014;173(5):589-95.
10. 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.
11. Han B-Y, Zhang Q, Li L-L, Guo Q-H, Wang C-Z, Cang L, et al. Clinical Features of Pituitary Stalk Interruption Syndrome in 114 Cases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 10 2016;38(5):534-8.
12. 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.
13. Yang Y, Guo Q, Wang B, Dou J, Lv Z, Ba J, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 2013;79(1):86-92.

14. Wang G, Fu J, Wang C, Liang L. [Clinical analysis of 13 cases with growth hormone deficiency combined with pituitary stalk interruption]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* avr 2010;48(4):305-7.
15. Boros E, Casimir M, Heinrichs C, Brachet C. Delayed diagnosis of congenital hypopituitarism associated with low socio-economic status and/or migration. *Eur J Pediatr.* janv 2020;179(1):151-5.
16. Despert F, Blond MH, Oliver-Petit I. [Early onset of hypopituitarism with pituitary stalk transection syndrome]. *Arch Fr Pediatr.* avr 1991;48(4):271-4.
17. Dekeyzer S, Herregods N, Meersschaut V, De Schepper J. Pituitary stalk interruption syndrome. *JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR.* déc 2013;96(6):393.
18. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Saran S, Gupta KK. Pituitary stalk interruption syndrome: Case report of three cases with review of literature. *J Pediatr Neurosci.* mai 2014;9(2):188-91.
19. Yoo HW. Growth hormone deficiency associated with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 1:56.
20. Louvel M, Marcu M, Trivin C, Souberbielle J-C, Brauner R. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency: comparison of pituitary stalk interruption syndrome and transient GH deficiency. *BMC Pediatr.* 6 mai 2009;9:29.
21. 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.* juin 1969;74(6):901-10.
22. Heude B, Scherdel P, Werner A, Le Guern M, Gelbert N, Walther D, et al. A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *Lancet Digit Health.* déc 2019;1(8):e413-23.
23. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, Lahlou N, Teinturier C, Bougnères P, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2008;69(1):105-11.
24. Wang C-Z, Guo L-L, Han B-Y, Su X, Guo Q-H, Mu Y-M. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis. *J Neuroendocrinol.* 2017;29(1).
25. El Chehadeh S, Bensignor C, de Monléon J-V, Méjean N, Huet F. The pituitary stalk interruption syndrome: endocrine features and benefits of growth hormone therapy. *Ann Endocrinol.* mars 2010;71(2):102-10.
26. Wang F, Han J, Wang Z, Shang X, Li G. Growth and Adult Height during Human Growth Hormone Treatment in Chinese Children with Multiple Pituitary Hormone Deficiency Caused by Pituitary Stalk Interruption Syndrome: A Single Centre Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2 sept 2019;

27. 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*. 27 janv 2011;6(1):e16367.
28. Bar C, Zadro C, Diene G, Oliver I, Pienkowski C, Jouret B, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142354.
29. 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.
30. Marcu M, Trivin C, Souberbielle J-C, Brauner R. Factors influencing the growth hormone peak and plasma insulin-like growth factor I in young adults with pituitary stalk interruption syndrome. *BMC Endocr Disord*. 11 juill 2008;8:7.
31. 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*. oct 1997;82(10):3450-4.
32. 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*. avr 2011;164(4):457-65.
33. Chen S, Léger 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*. juill 1999;84(7):2408-13.
34. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, Czernichow P, Léger J. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 2006;64(4):416-22.
35. Tauber M, Conte Auriol F, Moulin P, Molinas C, Delagnes V, Salles JP. Hyperghrelinemia is a common feature of Prader-Willi syndrome and pituitary stalk interruption: a pathophysiological hypothesis. *Horm Res*. 2004;62(1):49-54.
36. Liu W, Hou J, Liu X, Wang L, Li G. Causes and Follow-Up of Central Diabetes Insipidus in Children. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:5303765.
37. Haller J, Makara GB, Barna I, Kovács K, Nagy J, Vecsernyés M. Compression of the pituitary stalk elicits chronic increases in CSF vasopressin, oxytocin as well as in social investigation and aggressiveness. *J Neuroendocrinol*. mai 1996;8(5):361-5.
38. Delaveau P. [Management of obesity in the child and adolescent. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, septembre 2003]. *Ann Pharm Fr*. juill 2004;62(4):284.

39. Rice LJ, Einfeld SL, Hu N, Carter CS. A review of clinical trials of oxytocin in Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(2):123-7.
40. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 24 juin 2011;6:47.
41. Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Fichaux-Bourin P, et al. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*. févr 2017;139(2).
42. Hoffmann A, Özyurt J, Lohle K, Reichel J, Thiel CM, Müller HL. First experiences with neuropsychological effects of oxytocin administration in childhood-onset craniopharyngioma. *Endocrine*. avr 2017;56(1):175-85.

V. Synthèse de ce travail

Le syndrome d'interruption de tige pituitaire se distingue par une grande variabilité phénotypique.

Des associations malformatives à type d'anomalies de la ligne médiane, cérébrales et extra-cérébrales ainsi que des dysmorphies faciales sont identifiées dans plusieurs séries de patients. Parmi ces anomalies, l'atteinte hypothalamique, pourtant au cœur de la pathologie, est peu décrite cliniquement.

Or, dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence une prévalence de l'obésité et du surpoids de 35%.

En outre, dans cette population, des particularités phénotypiques sont relevées, pouvant s'inscrire dans une description syndromique de la maladie inédite.

De fait, il est intéressant de constater que même en l'absence de disparité à l'évaluation biologique, ou hypophysaire par imagerie, des perturbations se majorent chez les patients en situation de surpoids, ou d'obésité. C'est le cas du taux de naissance par césarienne, de la fréquence de l'hypoglycémie néonatale, des malformations extra-cérébrales et cérébrales extra-hypophysaires, ou encore de la nécessité de rééducation. Ces particularités expliquent probablement le diagnostic plus précoce dans cette tranche de population.

Nous avons par conséquent émis l'hypothèse que d'autres facteurs, probablement hormonaux et génétiques, interviennent dans la survenue de l'obésité et des autres atteintes associées dans le syndrome d'interruption de tige pituitaire.

Des études approfondies, incluant des dosages hormonaux hypothalamiques, notamment celui de l'ocytocine, pourraient préciser notre hypothèse, ainsi que la réalisation d'études génétiques plus complètes chez ces patients. L'impact en terme de thérapeutique pourrait être une avancée considérable.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

NOM ET PRENOM : NANNETTE Gaëlle

SUJET DE LA THESE : OBESITE, SURPOIDS ET SYNDROME D'INTERRUPTION DE TIGE PITUITAIRE

THESE : MEDECINE

Qualification : PEDIATRIE

Médecine Spécialisée □

ANNEE : 2020

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2020ANTI0735

MOTS CLEFS : syndrome d'interruption de tige pituitaire, enfants, jeunes adultes, surpoids, obésité

Le syndrome d'interruption de tige pituitaire (SIT) est une entité rare en pédiatrie, qui se définit par l'association d'une post-hypophyse ectopique, une tige pituitaire interrompue et une hypoplasie de l'antéhypophyse, avec des insuffisances hormonales. Le phénotype est très hétérogène, mais la présence d'un surpoids, ou d'une obésité est peu décrite dans la littérature.

Objectif : Identifier les patients atteints de SIT, avec obésité, ou surpoids, décrire leur phénotype et les comparer aux patients atteints de SIT, sans surpoids/obésité.

Méthode : Soixante-quinze enfants et jeunes adultes atteints de SIT dans la cohorte toulousaine de 1984 à 2019 ont été étudiés. Nous avons identifié vingt-six patients en situation d'obésité, ou en surpoids (groupe1) et quarante-neuf patients sans obésité, ni surpoids (groupe 2). Ensuite, les deux groupes ont été comparés.

Résultats: Tous les cas étaient sporadiques. Le sex-ratio était de 1,5.

Le retard de croissance était le motif de consultation le plus fréquent dans les deux groupes (62,5% dans le groupe 1, 73% dans le groupe 2). Le diagnostic était plus précoce dans le groupe 1 ($p < 0.04$). Un antécédent d'hypoglycémie néonatale était plus souvent relevé dans le groupe 1 que dans le groupe 2 ($p < 0.009$), tout comme la notion de malformations extra-pituitaires ($p < 0.002$). L'incidence de la césarienne était plus élevée dans le groupe 1 (54 %) que dans le groupe 2 (20%) ($p < 0.03$).

Conclusion : Les patients présentant un surpoids, ou une obésité, dans le SIT affichent quelques différences phénotypiques intéressantes, qui suggèrent des troubles hypothalamiques, pouvant être en lien avec l'ocytocine et la ghréline. D'autres études sont nécessaires pour la réalisation de ces dosages.

JURY : Président : Pr Narcisse ELENGA

Juges : Pr Maithé TAUBER

: Dr Fritz-Line VELAYOUDOM

: Dr Jean-Christophe HEBERT
