



Intérêt des séquences 3D T2 HR et sagittale T1 pour l'exploration des pathologies de l'axe hypothalamohypophysaire de l'enfant

Marion Mercier

► To cite this version:

Marion Mercier. Intérêt des séquences 3D T2 HR et sagittale T1 pour l'exploration des pathologies de l'axe hypothalamohypophysaire de l'enfant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932404

HAL Id: hal-01932404

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932404>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième
cycle de Médecine Spécialisée

par

Marion MERCIER

le 16 avril 2018

**Intérêt des séquences 3D T2 HR et sagittale T1 pour
l'exploration des pathologies de l'axe hypothalamo-
hypophysaire de l'enfant.**

Membres du jury :

Président : Mr le Professeur Serge BRACARD

Juges : Mr le Professeur René ANXIONNAT
Mr le Professeur Bruno LEHEUP
Mme le Docteur Emmanuelle SCHMITT

Année 2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième
cycle de Médecine Spécialisée

par

Marion MERCIER

le 16 avril 2018

**Intérêt des séquences 3D T2 HR et sagittale T1 pour
l'exploration des pathologies de l'axe hypothalamo-
hypophysaire de l'enfant.**

Membres du jury :

Président : Mr le Professeur Serge BRACARD

Juges : Mr le Professeur René ANXIONNAT
Mr le Professeur Bruno LEHEUP
Mme le Docteur Emmanuelle SCHMITT



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Faculaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert

GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (*Disciplines du Conseil National des Universités*)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*) Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-

BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET **3^{ème}**

sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*) Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*) Professeur Roger JANKOWSKI -

Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)
Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN - Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT -
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*) Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALABERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 3^{ème}

sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur
Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A) Professeur
Mashaki KASHIWARA (1996) *Research*
Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Serge BRACARD

Professeur de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous vous serons toujours reconnaissante pour les enseignements que vous nous avez transmis, avec bienveillance.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée en acceptant que nous poursuivions notre formation dans votre service.

Merci pour votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre profond respect et notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT

Professeur de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

C'est comme toujours avec gentillesse et spontanéité que vous avez accepté de juger notre travail et nous vous en remercions.

Merci pour votre disponibilité et vos conseils.

Veillez recevoir le témoignage de notre profonde estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous fait en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude, et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Mme le Docteur Emmanuelle SCHMITT

Docteur en Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Merci pour l'honneur que vous nous avez fait de diriger et juger
cette thèse.

Merci pour votre sympathie, votre soutien et votre présence
rassurante, plus particulièrement ces derniers mois.

Merci pour vos enseignements, et ceux à venir.

Vos qualités tant sur le plan humain que professionnel font de
vous un exemple à suivre pour notre pratique future.

Veuillez accepter le témoignage de notre affection, et de notre
gratitude.

A mes Maîtres d'internat, ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont fait partager leur savoir et leurs expériences.

Plus particulièrement **au Professeur Denis Régent**, pour ses enseignements, et pour essayer de nous pousser à l'excellence.

A mes anciens et actuels chefs de Neuroradiologie, et notamment au Professeur Marc Braun, Marie-Alexia, Florence, Anne-Laure, Jean Even, Romain, Grégory, Liang, Rémi, merci de m'avoir fait découvrir et apprécier la Neuroradiologie.

A ma PhieSo, pour avoir essayé de m'apprendre un peu de tout ce que tu sais.

A Laure, tu as toujours été un modèle.

A mes anciens ACC d'ailleurs, Clémence, Isabelle, Xavier, J-B, Anne-Sophie F, Chloé, merci pour vos conseils et votre gentillesse.

A mes co-internes, certain(e)s devenu(e)s chefs à leur tour (les veinards...), Anne-Sophie, Auréline, Caroline (vive la méd nuc !), Charles, Christophe, Guillaume, Julia, Mathieu, Muhammed, Pierre, Romain, Sophie, Waled.

Plus particulièrement à Alexia, Marie et Mélanie, nos soirées filles et ragots.

A Laureline, ma camarade de galère dans cette dernière ligne droite.

A Naïla, et nos soirées révisions interminables depuis la P2. Je vous souhaite le meilleur avec Romain, et beaucoup de joie dans cette nouvelle aventure qui vous attend.

A toutes les équipes de médecins, manipulateurs, secrétaires et infirmières des services de Neuroradiologie, Guilloz, Brabois, Maternité, Radiologie Mercy, HIA Legouest, Neurologie et Médecine nucléaire Mercy.

A Mr le Dr BAUMANN et Mme LUC de la PARC, pour leur aide précieuse dans l'élaboration de l'analyse statistique, et leur réactivité.

A Adèle, la vie est bien plus belle depuis que tu es là.

A Lucas, pour ton soutien au quotidien dans tous les aspects de ma vie, ta bonne humeur, presque tous les jours. Tout est plus drôle avec toi (sauf tes blagues). J'ai bien conscience de la chance que nous avons d'être ensemble.

A mes parents, pour vos sacrifices, vos encouragements, et votre soutien infailible. Je ne vous dirai jamais assez merci.

A Florian, mon grand frère adoré. T'avoir à mes côtés est une grande chance. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi (et pas que pour réparer mon ordinateur).

A Sandrine, toute mon affection sincère (même si je ne comprendrai peut-être jamais ton goût pour la salade sans sauce).

A ma famille,

A Gisèle et Pascal, merci pour votre soutien, et pour avoir essayé de m'inculquer quelques règles essentielles de savoir-vivre (« pas les mains sur les murs ! »).

A Cathy et Michel, merci de croire en moi et de m'appeler docteur depuis ma première année de médecine.

A Isabelle et Patrick, vous côtoyer est toujours un plaisir.

A Thérèse, pardon de ne pas te voir plus souvent.

A Lauranne, Julien, Joanne, Mégane, Damien, Christophe, Aurélie, Stéphanie, mes cousin(e)s adoré(e)s.

A Manon, Arthur, Juliette, Galliane, la belle relève.

A ma belle-famille, en particulier **Gérard, Nicolas et Sacha, Noëlle et Ghislain**, pour votre accueil chaleureux.

A mes nenettes, mes Célines, vous m'êtes essentielles.

A Juliane, pour nos années de colloc, à deux puis trois, nos fous rires, nos pâtes au Maggi, et pour tout le reste. Les moments passés ensemble sont précieux. Merci de rire de tout. Je t'aime bien, même si tu es un ours.

A Margaux, ma plus vieille amie. Pour tout ce qu'on a traversé ensemble depuis toutes ces années. Tu auras toujours une place spéciale. Merci de prendre tellement à cœur ton nouveau rôle de marraine.

A Gladys, ma deuxième plus vieille amie. Les virées en pétrolette me manquent. Tu me manques. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, malgré la distance (pour m'emmener courir un semi-marathon).

A Fanny, tu es vraiment une belle personne. Merci pour ta présence, ton sourire, tes attentions et tes réflexions toujours très profondes et spirituelles.

A Emmanuelle, parce que tu as toujours eu le rythme dans la peau. Ton énergie et ton optimisme sans faille sont un exemple. Je suis heureuse que nous soyons à nouveau réunies.

A Allison. Ta force et ta capacité à toujours aller de l'avant sont admirables, tout comme tes talents culinaires. Désolée, je n'ai pas trouvé de citation qui regroupe tout ça.

A Stéphanie, pour ta gentillesse, ton côté un peu hypochondriaque, et surtout ton légendaire mouvement de cheveux (tu remarques que je n'ai pas fait de blague sur ton âge avancé).

A Amandine, pour ta simplicité, ton grand cœur (et ton amour parfois incompris pour les chats).

A Pauline, un petit mot pour la nouvelle recrue. Pour ta spontanéité et ton naturel. Tu resteras notre « Miss Nénette ».

A Justine, pour ton enthousiasme, ta douceur et ta générosité. Pour ta passion pour le vin rouge (j'ai pas dit addiction !). Je vous souhaite le meilleur à toi et Vincent, et de concrétiser tous vos projets.

A mes Tchouchs. Julie, Sandra, Elodie, Laure, Mélissa, Sandy, Hélène, Bérangère, Laurène. Pour tous ces moments partagés depuis déjà plus de 4 ans. Votre amitié m'est précieuse. Mariel, Manon, je me réjouis de pouvoir apprendre à vous connaître.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des 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 les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	21
2	BASES EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES.....	23
2.1	EMBRYOGENESE.....	23
2.2	ASPECTS GENETIQUES ⁽⁵⁻⁷⁾	25
2.3	ANATOMIE ⁽⁴⁾	33
3	BASES PHYSIOLOGIQUES	36
4	IMAGERIE	38
4.1	SCANNER.....	38
4.2	IRM	39
4.3	ASPECTS NORMAUX EN IRM	43
5	PATHOLOGIE.....	46
5.1	DEFICITS ENDOCRINIENS ANTE-HYPOPHYSAIRES	46
5.2	HYPERSECRETION HORMONALE.....	54
5.3	DIABETE INSIPIDE CENTRAL	57
5.4	INCIDENTALOMES : KYSTES DE LA POCHES DE RATHKE.....	60
6	MATERIEL ET METHODES	62
6.1	PATIENTS.....	62
6.2	IRM	62
6.3	PARAMETRES RECUEILLIS	63
6.4	ANALYSE STATISTIQUE.....	66
7	RESULTATS.....	67
7.1	POPULATION	67
7.2	PROTOCOLES.....	68
7.3	PATHOLOGIES.....	69
7.4	COMPARAISON DES FICHES DE LECTURE.....	78
8	DISCUSSION	86
9	CONCLUSION	99
	ANNEXE 1.....	100
	BIBLIOGRAPHIE	101
	ARTICLE SOUMIS EN ANGLAIS	106

1 INTRODUCTION

L'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire est essentielle dans la population pédiatrique pour la prise en charge diagnostique des pathologies endocriniennes, devant des signes d'appel d'hypo ou d'hypersécrétion hormonale ou de désordre hypothalamique, mais également devant une épilepsie particulière caractérisée par des crises gélastiques (rires spasmodiques). Elle repose aujourd'hui sur l'imagerie par résonnance magnétique, qui s'est imposée comme modalité de référence, grâce à sa grande sensibilité pour l'étude des tissus et à son approche tridimensionnelle⁽¹⁾.

Toutefois, malgré les nombreux avantages de l'IRM et l'évolution des antennes et des séquences, l'étude de la région sellaie reste complexe et nécessite d'utiliser un protocole adapté, devant tenir compte des spécificités liées à la population pédiatrique.

En effet, la pathologie hypothalamo-hypophysaire est dominée chez l'enfant par les lésions tumorales et par la pathologie malformative. Les adénomes hypophysaires, fréquents chez l'adulte, sont en revanche très rares chez l'enfant.

Le protocole d'exploration est cependant variable selon les institutions, notamment en ce qui concerne l'injection de gadolinium. Aux vues des récentes investigations suggérant une possible toxicité jusqu'alors sous-estimée de ces agents de contraste^(2,3), il est nécessaire de rappeler qu'elle ne doit pas être systématique et que l'on doit limiter son utilisation aux seules situations qui l'imposent, notamment pour la caractérisation de lésions tumorales. Elle doit toujours dépendre du contexte, ainsi que des résultats obtenus en l'absence d'injection.

Dans notre pratique quotidienne, nous avons recours à la séquence FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition, General Electrics Healthcare), qui fournit une imagerie 3D avec un contraste liquide/tissu et un rapport signal/bruit excellent. Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de cette séquence dans le cadre de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Pourtant, elle fournit des informations précises et fiables sur l'ensemble de ces structures.

Nous avons analysé de manière rétrospective 100 IRM hypothalamo-hypophysaires réalisées chez des enfants. L'objectif principal de ce travail était de montrer qu'un protocole composé d'une séquence sagittale T1 et d'une séquence sagittale 3D FIESTA reconstruite dans les 3 dimensions était suffisant en 1^{ère} intention pour détecter une anomalie, et que lorsque ces deux séquences étaient de bonne qualité et normales, on ne mettait pas plus de lésion en évidence grâce à des séquences complémentaires, et notamment des séquences injectées. L'objectif secondaire était d'évaluer le niveau de concordance entre des observateurs junior et sénior pour l'analyse des séquences T1 et FIESTA.

2 BASES EMBRYOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

2.1 EMBRYOGENESE

L'hypophyse fait partie d'un ensemble anatomo-fonctionnel : l'appareil hypothalamo-hypophysaire, formé de l'hypothalamus, et de l'hypophyse.

L'hypothalamus se différencie à partir de la lame alaire sous-thalamique et à partir du plancher du diencephale (Fig. 1.). Il donne naissance aux noyaux hypothalamiques incluant les tubercules mamillaires et la neurohypophyse. Ces noyaux sont des centres régulateurs des fonctions végétatives (réactions émotionnelles, comportements alimentaires, sommeil, température corporelle, équilibre hydrique etc.).

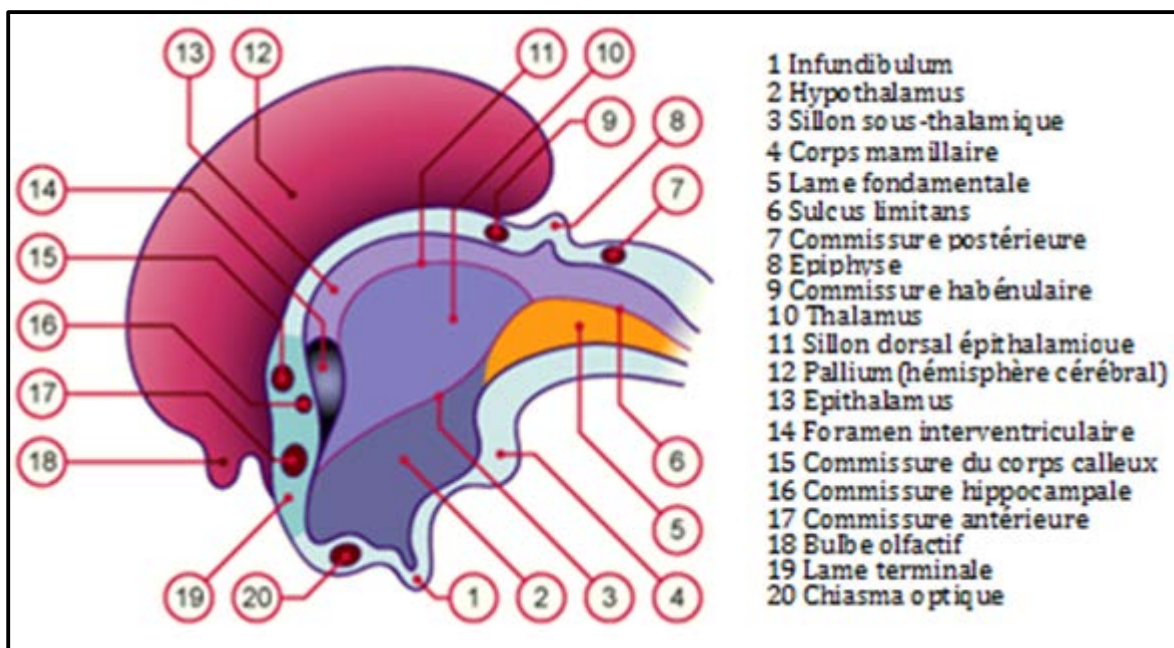


Fig. 1 : Vue médiane schématique du cerveau antérieur vers 8 semaines (d'après le site embryology.ch).

Le terme hypophyse correspond à deux parties distinctes, à la fois par leur embryologie et leur anatomie, mais également par leur organisation microscopique et leurs fonctions : l'adénohypophyse, dérivant de l'ectoderme oral, et la neurohypophyse, d'origine neuroectodermique (Fig. 2.)⁽⁴⁾.

L'ébauche glandulaire ou adénohypophyse apparaît sous la forme d'un épaissement localisé de l'épithélium ectodermique provenant de la cavité buccale primitive, le stomodeum situé en avant de la membrane buccopharyngée. Elle se développe au contact immédiat du plancher du diencéphale, juste en avant de la notochorde. L'ébauche initialement plane s'invagine, formant un diverticule appelé poche de Rathke, qui s'enfonce dans le mésenchyme situé juste en avant de l'ébauche nerveuse. La poche de Rathke s'allonge et ne reste rattachée au stomodeum que par le pédicule pharyngo-hypophysaire, qui se résorbe par la suite. Ce pédicule passe au travers des centres de chondrification du futur os sphénoïdal. Après le troisième mois, les cellules de la face antérieure de la poche prolifèrent pour former le lobe antérieur (pars distalis) de l'hypophyse, ainsi qu'une extension entourant la tige pituitaire vers le haut, constituant le lobe tubéral (pars tuberalis). Le lobe intermédiaire (pars intermedia) ne se développe pas chez l'Homme.

L'ébauche nerveuse ou lobe postérieur provient d'une évagination ventrale du plancher du neuroépithélium du diencéphale. Cette dépression, appelée infundibulum, s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent à la rencontre de la poche de Rathke. L'infundibulum va former un diverticule qui s'épaissit : il s'agit du lobe postérieur de l'hypophyse (neurohypophyse) qui va s'accoler à la face postérieure de la poche de Rathke. Ce lobe reste rattaché au diencéphale par la tige pituitaire, visible à partir de la 6^{ème} semaine. Au début de la période fœtale, la neurohypophyse va être colonisée par les

axones en provenance de l'hypothalamus et formera l'axe hypothalamo-hypophysaire, vecteur d'une neurosécrétion d'hormones dans le sang.

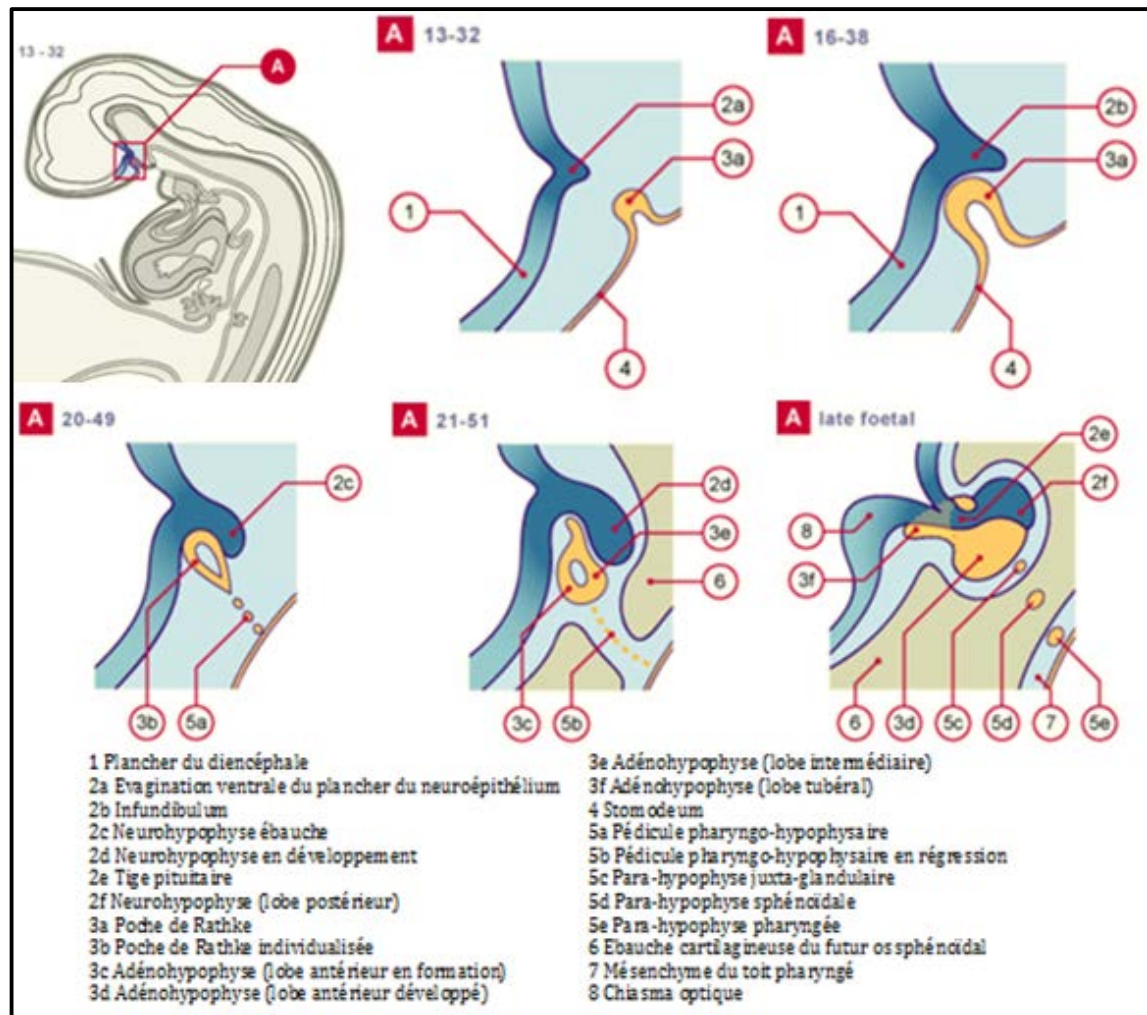


Fig. 2 : Développement de l'hypophyse au cours de l'embryogenèse (d'après le site embryology.ch).

2.2 ASPECTS GENETIQUES ⁽⁵⁻⁷⁾

On sait aujourd'hui que de nombreux gènes et facteurs de transcription ont un rôle primordial dans l'ontogenèse hypophysaire, dans le développement, la croissance et la différenciation des lignées cellulaires anté-hypophysaires. (Fig. 3).

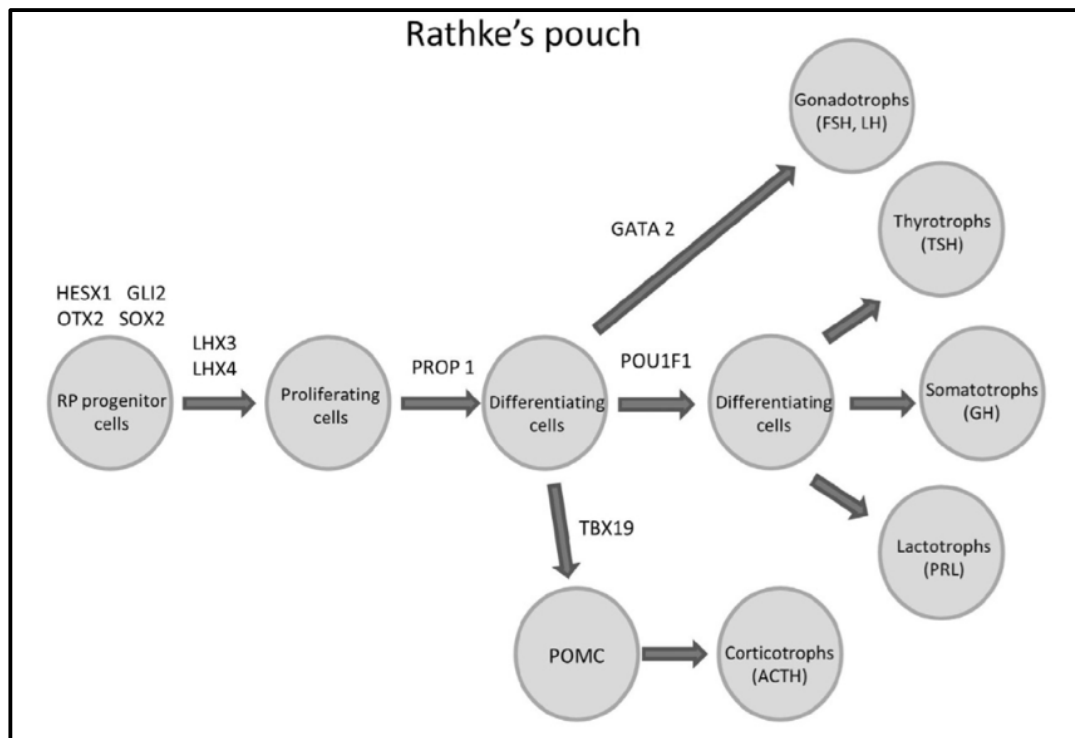


Fig. 3 : Représentation schématique des facteurs de transcription impliqués dans le développement de la poche de Rathke, des cellules progénitrices aux cellules des différentes lignées sécrétoires (d'après McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol* 2014).

2.2.1 FACTEURS IMPLIQUES DANS LA FORMATION DE LA GLANDE

PITUITAIRE

La protéine Bmp4 (Bone morphogenetic protein 4) est la première molécule de signalisation détectée et joue un rôle important pour l'induction initiale de la poche de Rathke et son maintien. La perte de Bmp4 par délétion se traduit par une létalité embryonnaire précoce. Elle s'exprime au niveau de la cupule optique, dans le diencephale ventral, et dans l'éminence ganglionnaire médiane. Diverses mutations ont été détectées à l'origine de phénotypes variés incluant une anophtalmie ou

microphthalmie, un glaucome congénital, une dilatation ventriculaire latérale, une hypoplasie du corps calleux, une hydrocéphalie, un retard de développement et de croissance. Peu de données existent sur les patients présentant une atteinte hypophysaire en rapport avec une mutation isolée de ce gène.

Bmp4 et le facteur de croissance FGF8 (Fibroblast Growth Factor 8) sont impliqués dans la distribution du morphogène SHH (Sonic HedgeHog) dans l'ectoderme oral. Ce dernier est responsable de l'activation des facteurs de transcriptions GLI exprimés au sein de la poche de Rathke. Des mutations de SHH sont à l'origine d'une holoprosencéphalie, souvent accompagnée de malformations crânio-faciales et le plus souvent d'un retard de développement. Les patients atteints de mutations de GLI2 présentent également une holoprosencéphalie associée à des anomalies médianes (agénésie partielle du corps calleux, dysfonctionnement de la glande pituitaire).

FGF8 a une expression infundibulaire et possède un rôle dans l'expansion de la poche de Rathke, en induisant l'expression des gènes Lhx3 (LIM Homeobox 3) et Lhx4 (LIM Homeobox 4).

Lhx3 est exprimé fortement et uniformément dans la poche de Rathke, et est également détectée dans le cerveau postérieur et la moelle épinière. Son expression persiste chez l'adulte, suggérant son rôle dans le maintien d'au moins un des types de cellules de l'anté-hypophyse. Des mutations de Lhx3 sont à l'origine d'un déficit hypophysaire combiné multiple, ainsi que d'anomalies cervicales. L'anté-hypophyse peut être hypoplasique. Lhx4 est étroitement lié à Lhx3 et est également exprimé dans la poche de Rathke. Des mutations hétérozygotes de Lhx4 sont à l'origine de phénotypes hormonaux variables, notamment des déficits en hormone de croissance,

une atteinte thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope variable. Il peut exister une post-hypophyse ectopique.

HESX1 (Homeobox Expressed in ES cells 1) est un gène omniprésent dans l'endoderme viscéral antérieur et l'ectoderme adjacent. Il joue un rôle inhibiteur et permet de réguler la prolifération cellulaire et la structuration au sein de la poche de Rathke. Son expression diminue au cours du développement hypophysaire. Les anomalies hormonales sont variables en cas de mutation de HESX1, allant du déficit isolé en hormone de croissance au déficit combiné multiple. Elles sont souvent associées à une dysplasie septo-optique. Les phénotypes hypophysaires sont variables, allant d'un aspect normal de la glande, à des formes plus sévères d'hypoplasie ou d'aplasie anté-hypophysaire, associées ou non à une ectopie de la post-hypophyse.

Les protéines SOX (Sex Determining Region Y-Box) sont des facteurs de transcription et des marqueurs précoces des cellules progénitrices. Leur expression diminue à mesure que les cellules se différencient. Une forte expression est détectée dans la poche de Rathke au début du développement embryonnaire, et est maintenue tout au long du développement de l'anté-hypophyse. On la retrouve également dans le diencéphale. Des mutations de SOX2 peuvent être à l'origine d'une anophtalmie ou d'une microophtalmie, ainsi que d'une hypoplasie anté-hypophysaire, d'anomalies de l'hippocampe, d'une agénésie du corps calleux, d'une atrésie œsophagienne, d'hamartomes hypothalamiques et d'une surdité neurosensorielle. L'anté-hypophyse est généralement hypoplasique.

De même, la protéine SOX3 joue un rôle crucial pour le développement hypothalamo-hypophysaire et une sur- ou sous-expression de cette dernière peut entraîner un hypopituitarisme ou une hypoplasie

infundibulaire. Les phénotypes hormonaux sont variables, incluant le déficit isolé en hormone de croissance, ou un pan-hypopituitarisme. La post-hypophyse est souvent ectopique et une dysgénésie du corps calleux peut être associée.

Otx2 (Orthodenticle Homeobox 2) est un facteur de transcription dont le rôle dans le développement hypothalamo-hypophysaire reste peu connu. Toutefois, des mutations ont pu être mises en évidence, à l'origine de phénotypes hormonaux variables, le plus souvent associés à des anomalies sévères de l'œil, y compris l'anophtalmie et la microphthalmie.

2.2.2 FACTEURS REGULANT LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

Le gène Prop1 (Homeobox Protein Prophet of Pit-1) agit comme activateur transcriptionnel pour stimuler la différenciation de chaque lignée cellulaire sécrétant des hormones. Des mutations de Prop1 sont associées à des hyposécrétions hormonales anté-hypophysaires. Elles sont la cause la plus fréquente de déficit hypophysaire combiné multiple, représentant jusqu'à 50% des cas familiaux. La post-hypophyse est structurellement normale. L'antéhypophyse peut être normale ou hypoplasique. En ce qui concerne les lignées somatotrope, lactotrope et thyroïdienne, Prop1 active le facteur de transcription du domaine POU de classe 1 (Pou1F1 ou Pit1). En conséquence, des mutations dans POU1F1 sont associées à des déficits hormonaux concernant ces trois types cellulaires. POU1F1 agit en synergie avec le facteur de transcription PITX1 (Paired-like Homeodomain Transcription factor 1) pour augmenter l'expression du gène de la prolactine et dans une moindre mesure du gène de l'hormone de croissance. GATA2 (GATA binding protein 2) est un facteur de transcription possédant un double rôle : il agit sur les lignées gonadotrope et thyrotrope

comme un facteur de maintien des cellules souches dans certains tissus, et comme un promoteur de la différenciation cellulaire dans d'autres tissus. Cependant, malgré ces rôles, les mutations de PITX1 et GATA2 n'ont pas été associées à un hypopituitarisme.

TBX19 (T-Box 19) est un facteur de transcription jouant un rôle dans la différenciation des cellules de l'axe corticotrope ainsi que des mélanocytes. Des mutations autosomiques récessives de TBX19 sont à l'origine d'un déficit en ACTH isolé, les patients présentant une hypoglycémie potentiellement mortelle en période néonatale.

2.2.3 FACTEURS IMPLIQUES DANS LA FORMATION

HYPOTHALAMIQUE

La compréhension des voies de développement de l'hypothalamus est plus limitée. Il apparaît toutefois que les voies génétiques impliquées dans la formation hypothalamique peuvent chevaucher celles impliquées dans l'organogenèse hypophysaire.

Les principales voies de signalisation telles que SHH, Bmp et les facteurs de transcription Lhx jouent un rôle dans l'induction et la structuration hypothalamique.

Les facteurs de transcription appartenant à la famille des protéines de structure hélice-boucle-hélice (bHLH) semblent jouer un rôle majeur dans la neurogenèse hypothalamique. Un de ces facteurs, Sim1 (Single-minded Family BHLH Transcription Factor 1), est exprimé dans les noyaux paraventriculaires, les noyaux supra-optiques et les noyaux péri-ventriculaires antérieurs.

L'expression du gène Brn2 (POU classe 3 Homeobox 2) code pour un facteur de transcription du domaine POU, nécessaire pour la différenciation

des neurones des noyaux paraventriculaires sécrétant l'ocytocine et l'arginine vasopressine.

Il existe d'autres facteurs de transcription jouant un rôle important dans le développement des noyaux para-ventriculaires, supra-optiques, péri-ventriculaires antérieurs, tels que Otp, Nkx2.1, Mash1, Lhx1, Lhx8 et Sox3.

Les gènes Hmx2 (H6 Family Homeobox 2) et Hmx3 (H6 Family Homeobox 3) semblent importants pour la différenciation des neurones sécréteurs de GHRH.

2.2.4 HYPOPITUITARISME CONGENITAL ET DEFAUTS ASSOCIES

Le Tableau 1 résume les différentes endocrinopathies et les phénotypes associés aux mutations des principaux facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire.

Les anomalies du développement hypophysaire peuvent avoir des répercussions sur le développement d'autres structures médianes associées, avec des phénotypes variables incluant l'holoprosencéphalie et la dysplasie septo-optique.

L'holoprosencéphalie est une malformation cérébrale complexe due à un défaut de clivage médian du prosencéphale. Elle touche le cerveau antérieur et la face à des degrés variables. Les malformations faciales sont classiquement médianes : cyclopie, anophtalmie, hypoplasie médio-faciale, fente labio-palatine. Les facteurs génétiques impliqués dans la maladie incluent les membres de la voie de signalisation de Sonic Hedgehog, mais également des facteurs tels que FGF8.

La dysplasie septo-optique est caractérisée par une hypoplasie des nerfs optiques, des anomalies de la ligne médiane telles que l'agénésie du corps calleux et du septum pellucidum, et une hypoplasie antéhypophysaire. Elle

est principalement sporadique, mais peut également être induite par des facteurs environnementaux tels que le tabagisme, l'abus d'alcool ou de drogues. L'association d'anomalies du prosencéphale est susceptible de refléter une anomalie précoce de son développement survenant à 4-6 semaines de gestation, une période critique de la morphogenèse de la plaque neurale antérieure. Les gènes HESX1 et SOX2 ont été incriminés dans le développement de la SOD.

Gène	Transmission	Types	Endocrinopathies	Phénotypes
GLI2	Haplo-insuffisance	Faux-sens, insertion ou délétion	CPHD (GH, TSH, LH, FSH, ACTH)	HPE, anomalies crânio-faciales, polydactylie, HH
FGF8	AR, AD	Faux-sens, délétion chromosomique	LH, FSH, diabète insipide	HH, anosmie, HPE, SOD, syndrome de Moebius
LHX3	AR	Faux-sens, non-sens, insertion ou délétion, épissage	CPHD (GH, TSH, LH, FSH, PRL, ACTH)	Rotation cervicale limitée, surdité
LHX4	AD	Faux-sens, insertion ou délétion	CPHD (GH, TSH, ACTH), GnD variable	Anomalies cérébelleuses
HESX1	AR, AD	Faux-sens, délétion ou insertion	IGHD ou CPHD	SOD
SOX2	AD	Faux-sens, non-sens, insertion ou délétion	LH, FSH, GHD variable	Anophtalmie, microphthalmie, atrésie œsophagienne, hamartome, surdité, diplégie
SOX3	Liée à l'X	Duplication chromosomique, variation de longueur de la voie polyalanine	IGHD ou CPHD	Retard mental, hypoplasie infundibulaire, PPE, anomalies de la ligne médiane
OTX2	AD	Faux-sens, non-sens, micro délétion	IGHD ou CPHD	Anophtalmie, microphthalmie, colobome, retard de développement
PROP1	AR	Faux-sens, non-sens, insertion ou délétion, épissage	CPHD (GH, TSH, LH, FSH, PRL), ACTH	Hyperplasie antéhypophysaire transitoire
POU1F1	AR, AD	Faux-sens, non-sens, insertion ou délétion, épissage	CPHD (GH, TSH, PRL)	Hypoplasie antéhypophysaire
TBX19	AR	Faux-sens, non-sens, insertion ou délétion, épissage	ACTH	Hypoglycémie néonatale, ictère néonatal

ACTH : hormone adrénocorticotrope ; AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif ; CPHD : déficit hypophysaire combiné multiple ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance ; GHD : déficit en hormone de croissance ; GnD : déficit en gonadotrophine ; HH : hypogonadisme hypogonadotrope ; HPE : holoprosencéphalie ; IGHD : déficit isolé en GH ; LH : hormone lutéinisante ; PPE : post-hypophyse ectopique ; PRL : prolactine ; SOD : dysplasie septo-optique ; TSH : thyro stimuline.

Tableau 1 : Endocrinopathies et phénotypes liés aux mutations des principaux facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire (d'après McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol* 2014).

2.3 ANATOMIE⁽⁴⁾

La loge hypophysaire est constituée d'éléments anatomiques différents. La paroi inférieure correspond au plancher de la selle turcique du sphénoïde. La paroi antérieure correspond à la gouttière optique et au tubercule de la selle. La paroi postérieure correspond à la lame quadrilatère du sphénoïde, dont les angles postéro-supérieurs constituent les apophyses clinoides postérieures. Les faces antérieure et postérieure sont plus ou moins rapprochées, permettant de distinguer des selles « fermées » et des selles « ouvertes ». La face supérieure correspond au diaphragme sellaire. Il s'agit d'une formation dure-mérienne percée d'un orifice pour le passage de la tige pituitaire. Les faces latérales sont également de nature dure-mérienne et correspondent aux parois internes des sinus caverneux. Au sein de la loge se situe la glande pituitaire, constituée des lobes antérieur, cystiforme et postérieur.

La tige hypophysaire relie l'hypophyse intra-sellaire à l'hypothalamus. Elle est formée de deux éléments : la tige infundibulaire étendue de l'éminence médiane au lobe postérieur de l'hypophyse, et le lobe infundibulotubéral (ou pars tuberalis), fine lame de tissu glandulaire enveloppant la tige. L'hypothalamus forme les parois latérales et le plancher du 3^{ème} ventricule. Il est constitué de plusieurs noyaux, qui sont des ensembles anatomiquement indépendants de neurones (Fig. 4).

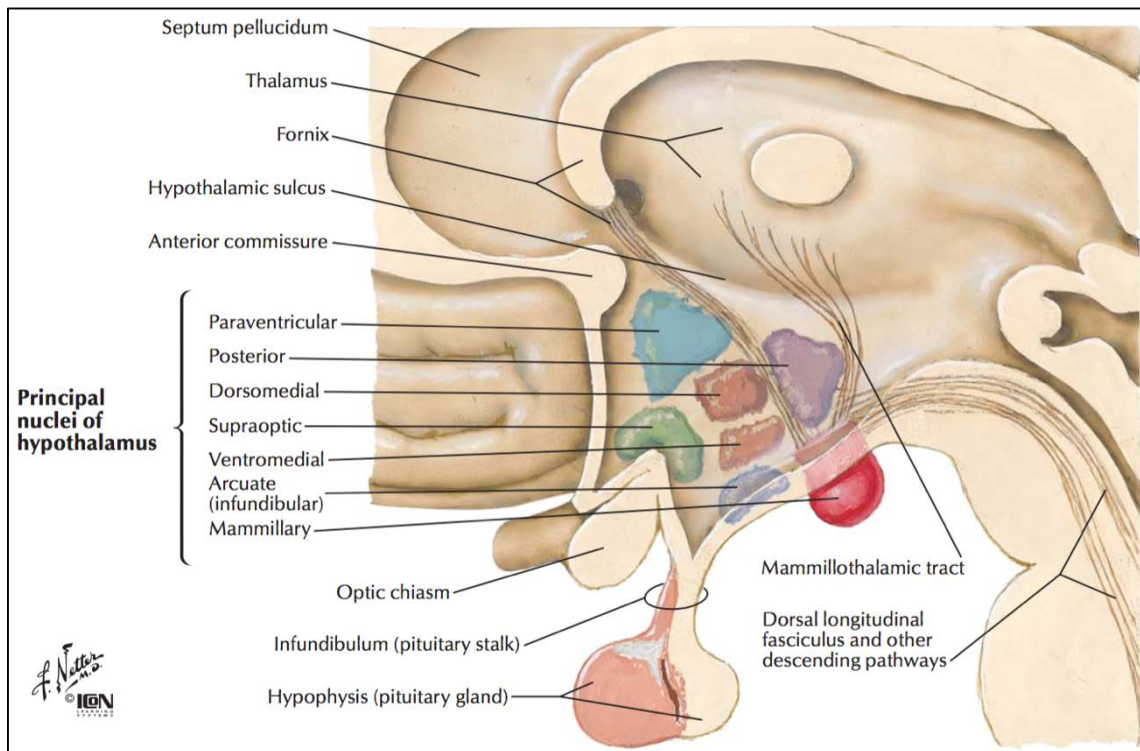


Fig. 4 : Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (d'après Netter).

La vascularisation de l'hypophyse est assurée par le système artériel carotidien via les artères hypophysaires supérieures et inférieures, issues des carotides internes, ainsi que par le système porte artériel hypothalamo-hypophysaire (Fig. 5). Le système veineux efférent est mal connu. Des veines superficielles appelées veines adénohypophysaires latérales rassemblent le sang efférent, sans anastomose entre les veines droites et gauches. Elles ne s'ouvrent pas dans les sinus caverneux, mais forment un treillis périartériel, en continuité avec le sinus pétreux inférieur.

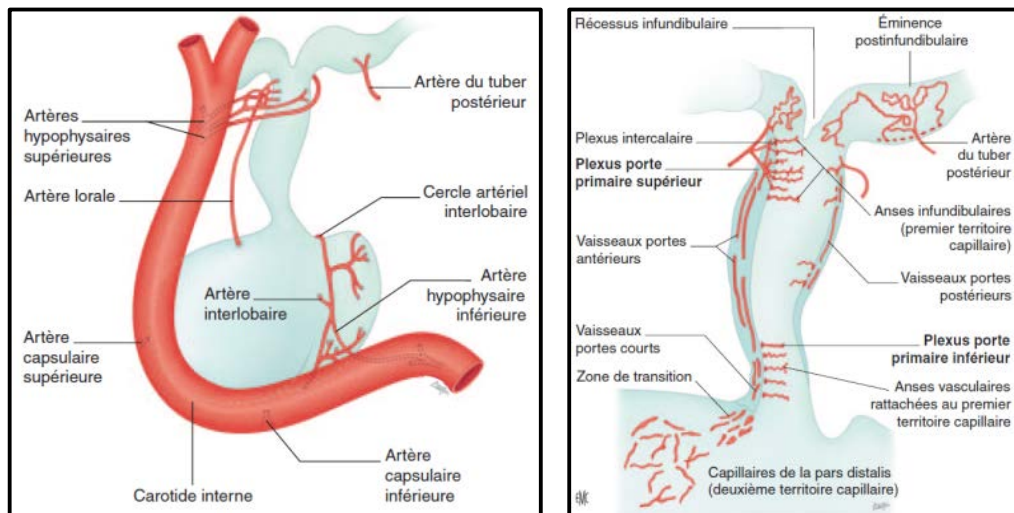


Fig. 5 : Vascularisation de l'hypophyse (d'après EMC).

3 BASES PHYSIOLOGIQUES

La fonction principale de l'hypothalamus est l'homéostasie.

L'hypothalamus régule trois fonctions interdépendantes : les sécrétions endocrines, le système nerveux autonome, et les émotions. Il contrôle la libération d'hormones par l'hypophyse.

La sécrétion de la neurohypophyse fait suite à une stimulation neuronale directe via l'infundibulum, le précurseur de la vasopressine (ADH : hormone anti-diurétique) étant synthétisé dans l'hypothalamus et stocké dans des vésicules au sein de la neurohypophyse. Elle sécrète également l'ocytocine.

La sécrétion de l'adénohypophyse est sous la dépendance d'un système porte hypothalamo-hypophysaire, véhiculant les différents releasing factors.

L'adénohypophyse est composée de cellules mésenchymateuses (folliculo-stellaires) et de différentes cellules glandulaires produisant des hormones possédant des fonctions trophiques vis-à-vis d'autres organes: les cellules somatotropes, les plus nombreuses (50%), qui sécrètent l'hormone de croissance (GH) ; les cellules qui sécrètent la prolactine (15 à 30%) ; les cellules corticotropes, qui sécrètent la pro-opiomélatonocortine, précurseur de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la β -endorphine, la β -lipotrophine (β -LPH) et la β -melanocyte stimulating hormone (β -MSH) ; les cellules gonadotropes libérant l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) ; et les cellules thyrotropes, les moins nombreuses (moins de 5%), sécrétant la thyroestimuline (TSH). (Fig. 6)

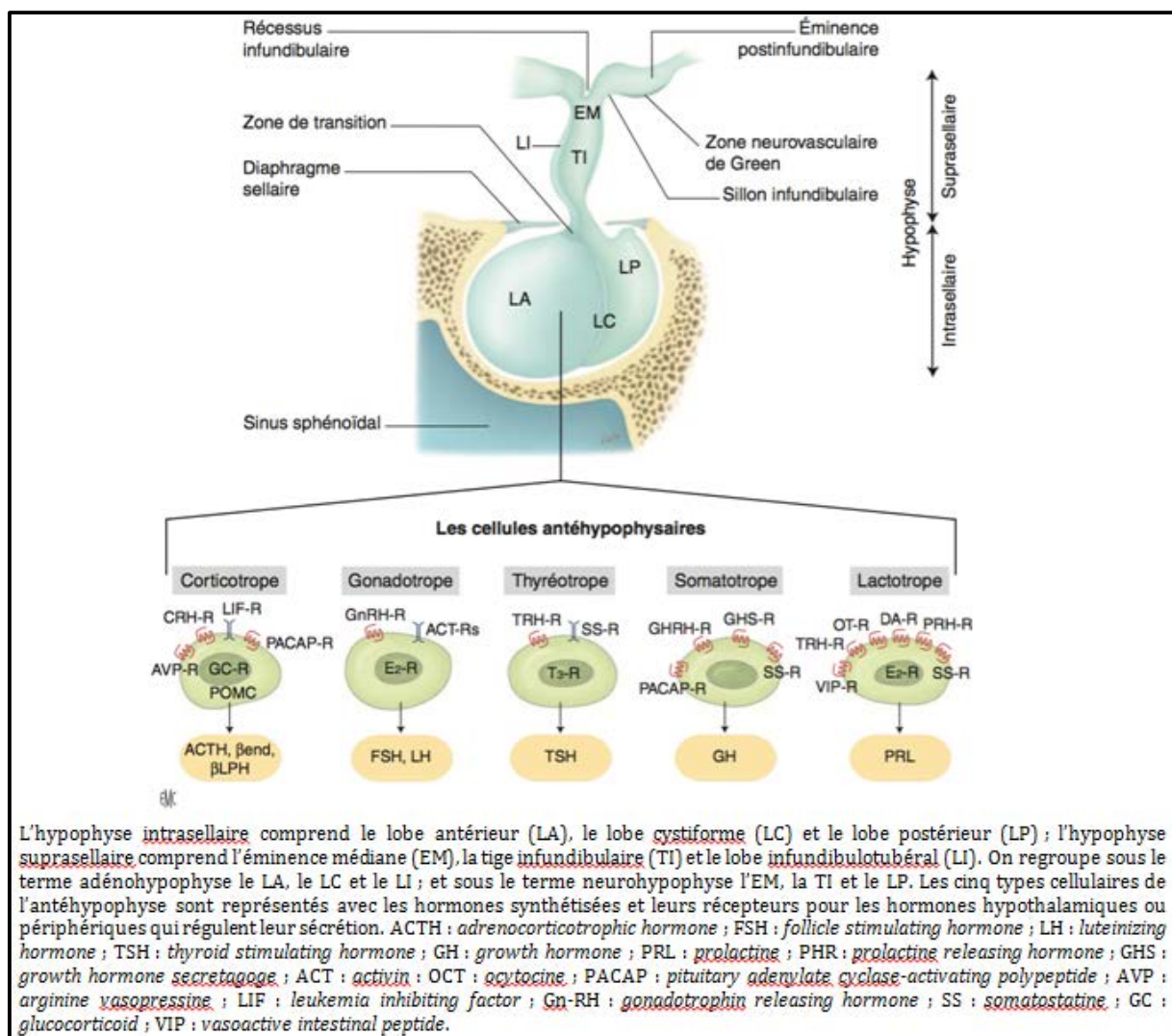


Fig. 6 : Schéma théorique de l'hypophyse humaine (d'après J. Trouillas, M. Catala, C. Girod. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2007).

4 IMAGERIE

L'IRM a remplacé le scanner comme modalité de référence pour l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire⁽⁸⁾.

4.1 SCANNER

Le scanner est réalisé en coupes fines infra millimétriques avant et après injection de produit de contraste iodé, et reconstruit dans les plans axial, coronal et sagittal. Il existe quelques avantages de la tomодensitométrie, y compris sa résolution spatiale, ainsi que la détection précise des calcifications et des lésions ostéolytiques. Elle permet la cartographie de l'anatomie osseuse dans le cadre des bilans pré-chirurgicaux⁽⁹⁾.

L'une des limitations principales de la technique scanographique reste l'irradiation, notion importante en particulier dans la population pédiatrique. Les images tomодensitométriques sont également dégradées en raison des artéfacts de durcissement des faisceaux par les structures osseuses adjacentes.

Par conséquent, les indications de la tomодensitométrie se posent en cas d'urgence lorsque l'IRM n'est pas disponible, en cas de contre-indication à l'IRM (implant cochléaire par exemple), ou en complément de l'IRM (étude des calcifications, bilan pré-thérapeutique).

4.2 IRM

4.2.1 PROTOCOLE D'EXPLORATION

Le protocole d'exploration est variable selon les institutions. Le choix des séquences dépend de la force du champ magnétique utilisé, des particularités de la machine, mais également des habitudes du radiologue.

4.2.1.1 Séquences centrées sur la région sellaire

L'exploration de la région hypothalamo-hypophysaire nécessite l'utilisation d'un champ de vue réduit, adapté aux structures sellaires, ainsi que des coupes fines (1,5 à 3 mm) pour limiter au maximum les effets de volume partiel.

Le protocole comprend des séquences en pondération T1 centrées sur la région d'intérêt, au minimum selon les plans sagittal et coronal. Des coupes coronales en pondération T2 permettent d'explorer la région hypothalamo-hypophysaire mais également les bulbes olfactifs et les sillons corticaux.

4.2.1.2 Séquence FIESTA

La séquence 3D FIESTA (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) est une séquence en écho de gradient, avec état d'équilibre et gradients équilibrés.

L'état d'équilibre est perturbé par le déplacement des spins lié aux flux rapides. Ce déplacement induit une erreur de codage par la phase et altère la qualité de l'image. L'application de gradients équilibrés et symétriques dans les 3 directions de l'espace permet de s'affranchir des déphasages des flux à vitesse constante, en re-phasant la magnétisation transversale à la fin de chaque intervalle TR. Le signal enregistré cumule de façon simultanée le signal de précession libre et celui d'écho de spin/écho

stimulé. Le contraste varie en fonction du rapport T2/T1. La séquence accentue le contraste des spins avec des rapports T2/T1 élevés (LCR, tissus gras), et supprime le signal des tissus avec un rapport T2/T1 bas (muscle).

Grâce à cette séquence, on obtient une imagerie rapide (proche de la seconde pour une coupe), robuste avec un très bon rapport signal / bruit. Elle fournit un excellent contraste entre les tissus mous et les liquides. Elle possède une excellente résolution spatiale et permet notamment de s'affranchir des artéfacts de flux. La durée de répétition réduite permet également de minimiser les artéfacts de mouvement. De plus, il s'agit d'une séquence volumique, permettant la reconstruction de multiples plans à partir de l'acquisition d'un seul volume, contribuant ainsi à une diminution du temps d'examen. Afin de conserver une durée d'acquisition acceptable, tout l'encéphale ne peut pas être exploré par cette séquence, et le volume exploré doit couvrir la région sellaire, d'un sinus caverneux à un autre.

4.2.1.3 Séquences sur l'ensemble de l'encéphale

L'ensemble du cerveau doit être examiné de principe chez l'enfant en raison de la fréquence des anomalies associées à la pathologie hypophysaire, notamment malformatives. Dans ce but, une séquence axiale FLAIR peut être réalisée.

4.2.1.4 Séquences injectées

L'injection de produit de contraste ne doit pas être systématique. Elle dépend du contexte clinique ainsi que des résultats obtenus en l'absence d'injection⁽¹⁾. Lorsque la glande pituitaire est de morphologie normale, elle a pour objectif essentiellement de mettre en évidence un éventuel micro-adénome, dont la prévalence est très rare chez l'enfant. Elle est également

utile pour l'exploration fine de la tige pituitaire, en cas d'hypopituitarisme sans visualisation spontanée de la tige pituitaire, et en cas de diabète insipide⁽¹⁰⁾. Elle sera par contre nécessaire si les premières séquences mettent en évidence une anomalie, pour la caractérisation des lésions. Lorsqu'elles sont réalisées, on utilise des séquences en pondération T1 après injection de Gadolinium, en coupes fines (1,5 à 3 mm) dans les plans sagittal et frontal. On pourra éventuellement réaliser en complément notamment dans les pathologies tumorales une séquence axiale 3D T1 après injection de Gadolinium sur l'ensemble de l'encéphale.

4.2.2 LIMITES DE L'IRM

4.2.2.1 Artéfacts⁽¹¹⁾

Il existe plusieurs types d'artéfacts susceptibles d'altérer la qualité des images dans l'exploration de la région sellaïre de l'enfant.

Ils sont liés notamment à l'environnement anatomique complexe de la glande pituitaire, qui comporte les éléments vasculaires du sinus caverneux, les parois osseuses de la selle turcique, et la cavité aérienne du sinus sphénoïdal.

Tous les artéfacts sont majorés à 3 Teslas.

Les artéfacts d'origine vasculaire sont liés au flux pulsatile des siphons carotidiens. Ils se manifestent par des images fantômes dans le sens du codage de phase.

Les artéfacts de susceptibilité magnétique apparaissent à l'interface de structures possédant une capacité d'aimantation différente. Ils sont fréquents surtout dans les séquences en écho de gradient et sont à l'origine de signaux aberrants tels que le « spot artefact » en regard de l'insertion de la cloison du sinus sphénoïdal ou sous la forme d'un hypersignal d'intensité et de forme variable au contact du plancher sellaïre. Ils peuvent également

être à l'origine d'artéfacts en bande à l'interface avec les structures osseuses de la lame criblée de l'éthmoïde.

Les artéfacts de flux du liquide céphalo-rachidien s'observent essentiellement sur les séquences en écho de spin turbo T2 en regard de la citerne opto-chiasmatique, surtout si cette dernière est large. Ils peuvent créer de fausses images de masse au sein de la citerne, ou d'élargissement de la tige pituitaire.

Les effets de volume partiel sont liés à l'épaisseur des coupes utilisées, pouvant faire apparaître sur une même image deux structures qui ne le sont pas. Sur les coupes coronales les plus antérieures, un effet de volume partiel peut donner l'illusion d'une lésion intra-hypophysaire en hyposignal avec l'air du sinus sphénoïdal. Sur les coupes coronales les plus postérieures, des effets de volume partiel peuvent résulter de la post-hypophyse ou du dorsum sellae. Sur les coupes sagittales, il peut exister un effet de volume partiel avec l'hyposignal des siphons carotidiens.

Les artéfacts de mouvement peuvent être à l'origine d'images fantômes pouvant créer de fausses images anatomiques se projetant sur la glande pituitaire ou la citerne supra-sellaire.

4.2.2.2 Limites spécifiques à la population pédiatrique

Les artéfacts de mouvement sont majorés dans la population pédiatrique. Ils rendent d'autant plus complexe l'interprétation des images que l'enfant est jeune et que les structures étudiées sont de petite taille. La durée de l'examen, le bruit occasionné, ainsi que la nécessité de rester immobile tout au long des acquisitions avec parfois le recours à des méthodes de contentions sont autant de facteurs qui vont rendre difficile la réalisation d'un examen de qualité. Chez le tout petit, la phase de sommeil post-prandial peut être utilisée. En fonction de l'âge, de l'indication, du type

d'appareil et selon les centres, l'immobilité peut être obtenue soit par une sédation, soit par une anesthésie générale, non dénuées de risque pour l'enfant, et qui vont nécessiter également une surveillance rapprochée, et majorer les coûts de réalisation de l'examen⁽¹²⁾.

Chez l'adolescent, des artéfacts métalliques peuvent être induits par la présence des appareils d'orthodontie, pouvant créer des zones d'hyposignal et des distorsions de l'image. L'impact varie en fonction de la force du champ magnétique utilisé, des séquences et du plan de coupe.

Un autre facteur limitant à prendre en compte est l'injection de produit de contraste gadoliné, d'une part en raison de la nécessité de la pose d'une voie veineuse qui peut s'avérer difficile chez l'enfant, mais également en raison de récentes investigations suggérant une toxicité jusqu'alors sous-estimée de ces agents de contraste avec la mise en évidence de dépôts de Gadolinium dans les tissus et notamment intra-cérébraux après la répétition des examens injectés, bien que les effets à long terme et cumulatifs de ces dépôts restent inconnus⁽¹³⁾.

4.3 ASPECTS NORMAUX EN IRM

L'anté-hypophyse présente un signal homogène, identique à celui de la substance blanche sur les pondérations T1 et T2⁽¹⁴⁾. Ce signal est variable avec l'âge : elle apparaît hyperintense en pondération T1 par rapport à la partie postérieure de la protubérance (déjà myélinisée à la naissance) de la naissance à 2 mois, puis devient iso-intense. Chez les nouveaux-nés prématurés, on retrouve un hypersignal de l'adénohypophyse jusqu'à un âge corrigé de 2 mois⁽¹⁵⁾. Son rehaussement après Gadolinium est homogène.

La neurohypophyse est spontanément en hypersignal en pondération T1, plaquée à la face postérieure de la selle, parfois mieux identifiable sur une séquence T1 avec saturation de graisse (effaçant ainsi l'hypersignal graisseux de la médullaire osseuse de la lame quadrilatère). L'origine de l'aspect hyperintense T1 est maintenant admise comme étant liée aux vésicules neurosécrétoires contenant l'ADH⁽¹⁶⁾. La post-hypophyse est difficile à identifier dans les deux premiers mois de vie du fait de l'hypersignal de l'antéhypophyse. Toutefois, l'hypersignal T1 de la posthypophyse n'est pas identifié à l'état physiologique dans 10% des cas de la population générale, et apparaît variable dans le temps, notamment au cours de la première année de vie⁽¹⁵⁾. Après injection de produit de contraste, le rehaussement est intense du fait de l'absence de barrière hémato-encéphalique au niveau de l'hypophyse, de la tige pituitaire, et du tuber cinereum.

La taille et la forme de l'hypophyse sont variables en fonction de l'âge et du sexe⁽¹⁷⁾. Globalement, celle-ci est toujours un peu plus volumineuse dans le sexe féminin. Il a été montré que la hauteur hypophysaire représente une valeur simple, fiable et reproductible pour l'évaluation de la taille de la glande⁽¹⁸⁾. La plus grande hauteur de la glande va en augmentant de la naissance (3 à 4 mm) à la puberté (moyenne de 7 à 8 mm et pouvant atteindre 10 mm), où l'hypophyse présente alors une augmentation importante de volume. Après la puberté, l'hypophyse diminue progressivement de taille (environ 5 à 6 mm de hauteur après 20 ans). Le Tableau 2 donne des points de repère selon l'âge^(9,17,19). En général, la glande est convexe vers le haut et présente un aspect concave au moment de la puberté. Toutefois, la forme de l'hypophyse dépend aussi de la morphologie de la selle turcique^(20,21).

L'épaisseur de la tige pituitaire généralement admise est de 1 à 2 mm. On parle d'hypoplasie en dessous de 1 mm et d'épaississement au-delà de 2 mm. Au niveau de l'éminence médiane, une largeur de 3 à 4 mm est acceptée⁽⁹⁾.

Age	Hauteur de l'hypophyse	Signal de l'anté-hypophyse	Forme du diaphragme sellaire
< 6 semaines	4,5 +/- 2 mm	Hyper-intense / tronc	Bombant
6 semaines – 2 ans	3,5 +/- 1,2 mm	Iso-intense / tronc	Plat
2 ans – 5 ans	4 +/- 0,7 mm	Iso-intense / tronc	Plat
5 – 10 ans	4,5 +/- 0,6 mm	Iso-intense / tronc	Plat
10 – 15 ans	5 +/- 2 mm	Iso-intense / tronc	Bombant chez la fille
15 – 20 ans	5,5 +/- 1,5 mm	Iso-intense / tronc	Bombant chez la fille

Tableau 2 : Mesure et aspects normaux de l'antéhypophyse en T1 en fonction de l'âge (d'après Dietrich AJNR 1995, Argyropoulou Ped Radiol 1991, Kato J Clinical Neuroscience 2002, Tien AJR 1992).

5 PATHOLOGIE

5.1 DEFICITS ENDOCRINIENS ANTE-HYPOPHYSAIRES

5.1.1 DEFICIT SOMATOTROPE

L'incidence du déficit en hormone de croissance est estimée entre 1/4000 et 1/10000 naissances⁽⁹⁾. Il peut être idiopathique, génétique, ou secondaire à une lésion de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les tests biologiques statiques et dynamiques confirment le déficit hormonal. L'IRM joue un rôle important dans le bilan diagnostique et doit rechercher une cause tumorale ou malformative. Elle permet également d'évaluer la morphologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de mesurer la hauteur de la glande pituitaire, qui semble corrélée à la sécrétion de GH⁽²²⁾.

5.1.1.1 Retard de croissance idiopathique sporadique ou familial génétique

Le déficit isolé en hormone de croissance est le plus fréquemment idiopathique. Le déficit isolé en hormone de croissance d'origine génétique est principalement causé par des phénomènes de mutation ou délétion sur le cluster des gènes codant pour la GH sécrétée par les cellules somatotropes⁽²³⁾.

Il existe quatre types de déficit :

- Le type IA est autosomique récessif, en général dû à de larges délétions du gène GH-1.
- Le type IB est autosomique récessif, dû à des mutations sur le gène GH-1 et sur le gène du récepteur à la growth hormone releasing hormone (GHRH).

- Le type II est autosomique dominant. Il est également dû à des mutations du gène GH-1.
- Le type III est lié à l'X et implique le gène SOX3.

Lorsque le déficit est idiopathique, l'axe hypothalamo-hypophysaire est le plus souvent de morphologie normale. La hauteur de la glande hypophysaire peut être normale, ou diminuée^(14,24). De même, la morphologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la hauteur de la glande sont normales chez la plupart des patients présentant un déficit isolé en hormone de croissance d'origine génétique^(25,26). Cependant, quelques cas ont pu être rapportés d'hypoplasie hypophysaire associée ou non à une post-hypophyse ectopique⁽²⁴⁾. Dans le cas des déficits de type IB, il existe une hypoplasie anté-hypophysaire sévère, qui s'explique par une diminution de la population des cellules somatotropes, la GH-RH jouant un rôle non seulement dans la synthèse et la sécrétion de GH, mais également dans la prolifération et la différenciation terminale des cellules somatotropes⁽²⁷⁾.

5.1.1.2 Causes tumorales

Craniopharyngiome

Le craniopharyngiome est une tumeur bénigne épithéliale. Dans la population pédiatrique, elle représente 5 à 13% des tumeurs cérébrales et 60% des lésions de la région sellaire. Il naît des reliquats du canal craniopharyngien, et peut se localiser jusqu'au plancher du IIIème ventricule, en situation intra-sellaire, supra-sellaire ou une combinaison des deux. La plupart des cas surviennent entre 5 et 14 ans⁽²⁸⁾. Le tableau clinique initial est le plus souvent dominé par le syndrome de masse (céphalées et troubles visuels), mais près de 80% des patients présentent également des signes en rapport avec un dysfonctionnement endocrinien

(surtout déficit en hormone de croissance, moins fréquemment diabète insipide et puberté précoce). Le type adamantin est le plus fréquent chez l'enfant. Il se manifeste par une masse supra-sellaire avec des composantes kystiques, calciques et tissulaires. La composante kystique peut être en hypersignal T1 et T2 en raison de son contenu hyper protidique et/ou de la présence de méthémoglobine. De fines calcifications murales peuvent être présentes. La composante tissulaire peut être porteuse de calcifications en amas, elle se présente en iso-signal T1 et souvent en hyposignal relatif T2 et se rehausse après injection de Gadolinium. L'engainement des artères adjacentes est un signe caractéristique et représente le principal obstacle à la chirurgie radicale⁽²⁸⁾.

Gliome du chiasma optique et du plancher du IIIème ventricule

Le gliome du chiasma optique et du plancher du IIIème ventricule est une tumeur maligne qui touche préférentiellement les enfants âgés entre 2 et 4 ans, sans sex ratio. Dans un tiers des cas, il s'agit d'enfants porteurs d'une Neurofibromatose de type I. La lésion est en hyposignal T1, hypersignal T2, et se rehausse après injection de produit de contraste. Il se manifeste préférentiellement par une cachexie diencéphalique dont les principaux signes sont l'amaigrissement massif malgré un apport calorique normal, et un aspect alerte. L'hypopituitarisme est au second plan. Il peut être lié à la localisation de la lésion elle-même, mais est plus souvent d'origine iatrogène, en rapport avec une irradiation cérébrale, ou des stigmates de chirurgie^(29,30).

5.1.1.3 Origine malformative

Agénésie hypophysaire

L'aplasie ou agénésie hypophysaire est extrêmement rare, sans loge sellaie individualisable au sein du sphénoïde⁽⁹⁾.

Post-hypophyse ectopique et syndrome d'interruption de la tige pituitaire

La post-hypophyse ectopique est due à une anomalie de migration des neurones hypothalamiques. Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire se caractérise par l'absence ou l'hypoplasie de la tige pituitaire, associée à une ectopie de la post-hypophyse. Dans les cas où la tige est absente, la post-hypophyse est localisée au niveau de l'éminence médiane, tandis que lorsqu'elle est hypoplasique, la post-hypophyse peut être retrouvée à n'importe quel niveau le long de la tige. La tige pituitaire peut être extrêmement fine⁽⁹⁾. La post-hypophyse est repérée en IRM grâce à son hypersignal sur les séquences T1 non injectées.

Ces anomalies peuvent s'accompagner d'un aspect hypoplasique de l'adénohypophyse, retrouvé plus fréquemment dans les cas où la tige est absente (91%) comparé aux cas où elle est fine, mais présente (91 % vs 50%, $p < 0,05$)⁽⁹⁾.

L'origine de ces anomalies restent inconnue, il existe plusieurs théories plus ou moins controversées : une théorie traumatique, une théorie ischémique ou hypoxique et enfin une origine malformative, qui est la plus communément acceptée de nos jours⁽³¹⁾.

Dysplasie septo-optique

La dysplasie septo-optique est une anomalie de la commissuration définie par la triade : hypoplasie des nerfs optiques, déficits hormonaux hypophysaires et malformations cérébrales de la ligne médiane. La majorité des dysplasies septo-optiques sont sporadiques, mais des cas familiaux ont été décrits, avec notamment une implication du gène HESX1, ou des facteurs de transcription SOX2, SOX3 ou OTX2⁽⁷⁾. L'hypoplasie du nerf optique peut être uni ou bilatérale. L'hypopituitarisme est présent chez 62-80% des patients, et l'anomalie la plus fréquente est un déficit en hormone de croissance. Les anomalies possibles de la ligne médiane sont l'agénésie du septum pellucidum et du corps calleux.

L'IRM peut mettre en évidence une hypoplasie anté-hypophysaire. La post-hypophyse est en place, et la tige pituitaire est continue⁽⁹⁾.

Holoprosencéphalie

L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale complexe due à un défaut de clivage médian du prosencéphale touchant le cerveau antérieur et la face. Il existe trois formes par ordre de sévérité croissante : l'HPE lobaire, semi-lobaire et alobaire. Il existe plusieurs étiologies : chromosomique (trisomie 13), syndrome polymalformatif, facteurs environnementaux (diabète ou hypocholestérolémie maternelle). Dans les formes non chromosomiques et non syndromiques, plusieurs gènes ont été incriminés tels que SHH (sonic hedgehog)⁽⁷⁾. L'IRM permet de faire le diagnostic et la classification. La forme la plus sévère est l'HPE alobaire. Elle se caractérise par un ventricule unique rudimentaire avec expansion kystique postérieure de la cavité ventriculaire, la fusion des thalami, une dysmorphie faciale (hypotélorisme voire cyclopie, fente labio-palatine) et

l'absence de structures médianes notamment d'hypophyse et de bulbe olfactif.

5.1.1.4 Origine traumatique

L'atteinte hypophysaire après un traumatisme crânien est souvent partielle, parfois multiple. Elle survient le plus souvent après un traumatisme sévère ou modéré. Ces déficits sont décrits parfois en phase aiguë, dans les mois qui suivent et évoluent à distance du traumatisme. Les données les plus récentes font état d'une prévalence variable suivant les séries, de 30 à 50%. Les atteintes les plus fréquentes sont l'atteinte somatotrope et gonadotrope⁽³²⁾. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Des études autopsiques ont montré de fréquentes lésions hypothalamiques hémorragiques ou nécrotiques (23,2 à 59 % des patients). Les atteintes de la tige pituitaire (5,9 à 27,4 %) ou du lobe antérieur de l'hypophyse (3,8 à 22 %) sont plus rares. Cependant 14 à 74 % des patients n'ont pas d'anomalie morphologique hypothalamo-hypophysaire évidente⁽³³⁾. Les données concernant l'IRM hypothalamo-hypophysaire sont rares. Le plus souvent, l'IRM est normale. Le volume hypophysaire peut être augmenté, et il peut exister des anomalies de signal de la glande hypophysaire compatibles avec des lésions hémorragiques (signal variable selon le délai entre la réalisation de l'IRM et le traumatisme) ou nécrotiques (hyposignal T1 et hypersignal T2)⁽³²⁾.

5.1.1.5 Insensibilité à la GH (syndrome de Laron)

Il s'agit d'une maladie congénitale caractérisée par une très petite taille, due à des mutations du gène GHR codant pour le récepteur de l'hormone de croissance, responsables d'une diminution du taux de GHBP (Growth Hormone Binding Protein) et de la production d'IGF-1 (Insulin-like Growth

factor 1) par le foie. Les taux de GH sont normaux ou élevés, mais les taux d'IGF-1 sont bas et ne répondent pas à une administration de GH. L'IRM hypophysaire est normale^(34,35).

5.1.2 AUTRES DEFICITS ISOLEES

Les déficits isolés en TSH et ACTH sont exceptionnels. L'hypogonadisme gonadotrope est plus fréquent.

5.1.2.1 Hypogonadisme hypogonadotrope idioopathique

L'IRM ne met pas en évidence d'anomalie morphologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La hauteur de l'hypophyse peut être normale, ou diminuée⁽⁹⁾.

5.1.2.2 Syndrome de Kallmann

Le syndrome de Kallmann se caractérise par un hypogonadisme hypogonadotrope associé à un déficit olfactif. Il existe trois modes de transmission : lié à l'X (KAL1), autosomique récessif (KAL2) ou dominant (KAL3). Le gène KAL1 est impliqué dans la migration des cellules neuronales à gonadotrophin releasing hormone (GnRH), de la placode olfactive vers les structures hypothalamiques. D'autres anomalies peuvent être associées : fente labiale et/ou palatine, agénésie dentaire, anomalies rénales. L'hypophyse peut être normale ou hypoplasique. Il s'y associe une aplasie ou une hypoplasie des bulbes ainsi que des sillons olfactifs ⁽³⁶⁾.

5.1.2.3 Syndrome de Prader Willi

Le syndrome de Prader Willi se caractérise par une hypotonie infantile, un retard mental, une petite taille, un hypogonadisme, une obésité précoce,

une hyperphagie et un phénotype clinique caractéristique. Il existe chez ces patients une hypoplasie du parenchyme hypophysaire, pouvant être associée à une forme irrégulière de la glande, et une tige pituitaire plus longue que la normale. Par ailleurs, il n'y a pas d'augmentation du volume pituitaire au cours de la puberté⁽³⁷⁾. Une inflation volumétrique ventriculaire et un corps calleux mince peuvent également être rencontrés.

5.1.2.4 B-thalassémie majeure

Il s'agit d'une anémie hémolytique d'origine héréditaire, nécessitant un traitement par de multiples transfusions, pouvant être à l'origine d'une surcharge en fer responsable d'un effet cytotoxique aboutissant à la mort cellulaire, et à des dysfonctionnements d'organes. L'hémochromatose hypophysaire peut être visualisée en IRM par la baisse du signal du parenchyme hypophysaire sur les séquences T1, T2 et T2*⁽³⁸⁾. Il a également été mis en évidence une diminution de la hauteur de la glande pituitaire chez les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope⁽³⁹⁾.

5.1.3 DEFICITS HYPOPHYSAIRES MULTIPLES

Le déficit hypophysaire combiné multiple se caractérise par l'association de déficits hormonaux de plusieurs des lignées antéhypophysaires. Il peut être secondaire (étiologies similaires à celle du déficit somatotrope isolé), ou génétique, lié à des anomalies des facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire. Dans la majorité des cas, les gènes impliqués sont Pit-1 et Prop-1⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Les mutations de Pit-1 sont responsables de déficits en hormone de croissance, prolactine et TSH. L'anté-hypophyse est de taille normale ou hypoplasique. La post-hypophyse est toujours en place,

sans interruption de la tige. Les mutations de Prop-1 peuvent être à l'origine en plus de déficits en LH, FSH et parfois ACTH. La glande hypophysaire peut être normale ou hypoplasique^(14,41). Une hypoplasie hypophysaire a également été retrouvée dans le cadre des mutations des facteurs de transcription LHX3 et LHX4. Des anomalies du gène HESX1 sont décrites dans des cas d'hypopituitarisme avec dysplasie septo-optique⁽⁷⁾.

5.2 HYPERSECRETION HORMONALE

5.2.1 PUBERTE PRECOCE

5.2.1.1 Puberté précoce idiopathique

La puberté précoce centrale est idiopathique dans 80% des cas chez la fille, et 50% des cas chez le garçon. Il existe plusieurs cas de figure parmi lesquels la thélarche précoce, qui correspond à un développement précoce et isolé des seins, que l'on distingue de la puberté précoce centrale progressive, qui peut aboutir à terme à une plus petite taille. La morphologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire est le plus souvent normale. Dans la puberté précoce centrale progressive, la hauteur hypophysaire est augmentée et correspond à celle attendue en période pubertaire. En revanche, dans les cas de thélarche précoce, la hauteur de la glande est normale pour l'âge⁽⁴³⁾.

5.2.1.2 Puberté précoce neurogénique

Duplication de l'hypophyse

La duplication de l'hypophyse et de la tige pituitaire est une malformation rare. La plupart des cas est associée à des anomalies telles qu'une agénésie

ou une hypoplasie du corps calleux, une hypoplasie cérébelleuse, une hydrocéphalie... L'IRM objective la présence de deux tiges pituitaires paramédianes, issues de l'hypothalamus et connectées à deux lobes antérieurs et postérieurs distincts⁽⁴⁴⁾.

Hamartomes

Les hamartomes hypothalamiques sont des anomalies congénitales du développement. Ils sont constitués de substance grise hétérotopique et se présentent sous la forme d'une masse accolée au tuber cinereum, aux corps mamillaires, ou parfois à la tige pituitaire⁽⁹⁾. On distingue deux entités anatomo-cliniques : les hamartomes para-hypothalamiques, sous la forme d'une masse pédiculée sur le versant inférieur de l'hypothalamus, plus souvent associés à une puberté précoce, et les hamartomes intra-hypothalamiques, sous la forme d'une masse sessile, avec une large base au niveau de l'hypothalamus, et plus souvent associés à des crises gélastiques. En IRM, la masse est isointense voire discrètement hypointense en T1, isointense voire hyperintense en T2, sans rehaussement, ni calcification. La hauteur hypophysaire peut être normale, ou augmentée⁽⁴⁵⁾.

Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est incriminée dans plus de 10% des pubertés précoces neurogènes organiques. Il peut exister dans les cas d'hydrocéphalie congénitale une augmentation des niveaux hypothalamiques de GnRH, à l'origine d'une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonade^(46,47). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles mettent en jeu les forces de compression, ainsi que des

modifications des cellules synthétisant la GnRH⁽⁴⁶⁾. En IRM, la hauteur de l'hypophyse peut être augmentée.

Kyste arachnoïdien supra-sellaire

Un kyste arachnoïdien supra-sellaire peut être associé à une puberté précoce centrale. On peut observer un élargissement pituitaire, ainsi qu'un déplacement antérieur de la tige par le kyste⁽⁴⁸⁾.

5.2.2 ADENOME HYPOPHYSAIRE

Les adénomes hypophysaires sont rares chez l'enfant, et représentent moins de 3% des tumeurs supra-tentorielles. La majorité des cas survient chez les adolescents⁽⁴⁹⁾. Les macroadénomes sont plus fréquents que les microadénomes, et les lésions sécrétantes plus fréquentes que les adénomes non sécrétants. Les adénomes corticotropes sont plus fréquents chez l'enfant prépubère, tandis que les prolactinomes sont plus fréquents en période post-pubertaire.

5.2.2.1 Prolactinome

Cliniquement, les filles présentent une aménorrhée primaire et une galactorrhée, tandis que les garçons présentent une gynécomastie et un hypogonadisme⁽⁵⁰⁾.

En IRM, l'adénome est le plus souvent en hyposignal T1 par rapport au parenchyme hypophysaire sain, hyposignal plus marqué après injection de Gadolinium. Le signal en T2 est variable, selon la cellularité.

5.2.2.2 Maladie de Cushing

Les enfants atteints ont une taille subnormale, mais un poids supérieur à la normale, avec une obésité facio-tronculaire. Des signes de virilisation excessive sont présents, ainsi que des vergetures et une hypertension artérielle dans la moitié des cas.

Les adénomes corticotropes sont fréquemment de petite taille (<4 mm), avec un signal proche de celui du parenchyme hypophysaire normal.

5.3 DIABETE INSIPIDE CENTRAL

Le diabète insipide central est caractérisé par l'absence de sécrétion d'ADH.

5.3.1 DIABETE INSIPIDE CENTRAL FAMILIAL

Le diabète insipide central familial représente environ 5% des cas. Il est dû à des mutations ou délétions sur le cluster des gènes codant pour le précurseur de la vasopressine. En IRM, la tige pituitaire est normale. En revanche, on note l'absence d'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse. La taille de l'anté-hypophyse est le plus souvent normale, mais peut être diminuée⁽⁵¹⁾.

5.3.2 DIABETE INSIPIDE CENTRAL IDIOPATHIQUE

Le diabète insipide central idiopathique représente 30-50% des cas. L'IRM peut montrer une tige pituitaire normale ou épaissie. L'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse est absent. L'anté-hypophyse peut être de petite taille chez les patients présentant une tige épaissie, souvent associée à un déficit hormonal anté-hypophysaire⁽⁵¹⁾.

5.3.3 DIABETE INSIPIDE CENTRAL NEUROGENIQUE

5.3.3.1 Germinomes

Les germinomes sont des tumeurs malignes rares, représentant 0.5 à 2% des tumeurs intra-crâniennes primitives, mais 50 à 60% des tumeurs germinales du système nerveux central. L'âge au diagnostic varie de 3 à 21 ans, avec une moyenne à 12.5 ans. Les localisations peuvent être pinéales, supra-sellaires, ou toucher les noyaux gris centraux. Des lésions bipolaires (topographie pinéale et supra-sellaire) synchrones peuvent se rencontrer dans 20% des cas. L'expression clinique la plus fréquemment retrouvée est celle du diabète insipide central, qui peut être associé à des syndromes d'hyper ou d'hyposécrétion adéno-hypophysaire.

Selon l'origine de la lésion, l'IRM peut mettre en évidence une lésion intra-sellaire, une tige pituitaire épaissie, une masse en regard de l'éminence médiane, ou une masse post-hypophysaire. La lésion se présente en iso-hyposignal T1, iso-hypersignal T2, avec un rehaussement hétérogène⁽⁵²⁾.

La confirmation du diagnostic de germinome est apportée par le dosage des marqueurs tumoraux dans le LCR : alpha-foeto-protéine, B HCG.

Parfois, un épaississement isolé de la tige pituitaire peut être la première manifestation d'un germinome. Le dosage de l'HCG sérique est impératif, devant être répété tous les 3-6 mois durant les trois premières années, avec contrôle morphologique annuel pendant deux ans puis tous les 2-5 ans suivant la taille et l'éventuelle progression volumétrique lésionnelle.

5.3.3.2 Neuro-hypophysite lymphocytaire

L'hypophysite lymphocytaire est une maladie inflammatoire rare qui peut être exceptionnellement rencontrée chez l'enfant. Elle peut être à l'origine d'un diabète insipide central et d'une insuffisance anté-hypophysaire⁽⁵³⁾.

L'IRM peut montrer une masse, ou un élargissement homogène de l'hypophyse avec une possible extension supra-sellaire, et un épaissement diffus de la tige pituitaire non déviée. Il peut s'y associer la perte de l'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse chez les patients atteints de diabète insipide.

5.3.3.3 Histiocytose Langerhansienne

L'histiocytose est une affection du système réticulo-endothélial, classée dans le groupe des granulomatoses à cellules géantes, se manifestant dans l'enfance sous la forme d'une lésion osseuse unique ou multiple, avec parfois une atteinte associée multi-viscérale. L'atteinte infiltrative hypothalamique et infundibulaire est présente chez 5 à 50% des patients. Le trouble endocrinien le plus fréquemment associé est le diabète insipide. Il se développe lorsque plus de 80% des neurones des noyaux paraventriculaires et supra-optiques sont détruits. Sa fréquence est d'environ 30%, et augmente à 40% en cas d'atteinte multi-viscérale. L'atteinte anté-hypophysaire est moins fréquente, et se manifeste le plus souvent par un déficit en hormone de croissance⁽⁵⁴⁾. L'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse peut être absent. Il peut exister une infiltration et un épaissement de l'infundibulum et de la tige pituitaire, modéré ou marqué, avec un rehaussement franc après injection de Gadolinium.

5.3.3.4 Neuro-sarcoïdose

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multi-systémique d'étiologie inconnue, exceptionnelle chez l'enfant. La glande pituitaire, l'infundibulum ou l'hypothalamus sont touchés chez 18% des patients qui présentent une atteinte neurologique. La présentation clinique est dominée par le diabète insipide central. L'IRM objective des infiltrations dure-

mériennes, un épaississement nodulaire de l'infundibulum et du chiasma, un épaississement de la tige pituitaire. L'hypersignal physiologique de la post-hypophyse est absent⁽⁵⁵⁾.

5.3.3.5 Tuberculose

L'hypersignal de la post-hypophyse est absent chez la moitié des patients pédiatriques atteints de méningite tuberculeuse. La localisation sellaire des tuberculomes n'est pas fréquente⁽⁵⁶⁾.

5.4 INCIDENTALOMES : KYSTES DE LA POCHE DE RATHKE

Les kystes de la poche de Rathke sont des lésions bénignes intra et/ou supra-sellaires développées à partir de reliquats épithéliaux de la poche de Rathke, extrêmement fréquentes (13 à 22% lors de séries autopsiques)⁽⁵⁷⁾. Les kystes asymptomatiques mesurent habituellement moins de 10 mm⁽⁵⁸⁾. Leur découverte fortuite est de plus en plus fréquente en IRM. Les formes symptomatiques mesurent entre 10 et 20 mm. Ils peuvent être responsables de troubles endocriniens (50%), de céphalées (30%) et de troubles visuels (20%)⁽⁵⁸⁾. Parmi les atteintes endocriniennes, on peut retrouver une hyperprolactinémie, un hypogonadisme, moins fréquemment un déficit en GH et de manière encore plus rare un diabète insipide. Ils sont localisés sur la ligne médiane, sous la tige, entre l'anté et la post-hypophyse. Le signal IRM varie en T1 et T2 en fonction du contenu biochimique du kyste (contenu séreux en hyposignal T1 et hypersignal T2, contenu mucoïde en hypersignal T1 et hyposignal T2). Une association entre kyste de la poche de Rathke et adénome n'est pas rare⁽⁵⁹⁾. L'apoplexie d'un kyste de la poche de Rathke est rapportée exceptionnellement dans la littérature. Elle se manifeste par un tableau brutal marqué par ces

céphalées violentes, des troubles de l'oculomotricité. Le contenu du kyste peut être hétérogène ou avoir un signal évoquant un saignement aigu⁽⁶⁰⁾.

6 MATERIEL ET METHODES

6.1 PATIENTS

Cette étude rétrospective portait sur des enfants ayant bénéficié d'une IRM dans le cadre de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire entre Janvier 2013 et Juillet 2016 au centre hospitalo-universitaire de Nancy.

La recherche des patients était effectuée par mots clés par l'intermédiaire du logiciel Xplore Exploitation (EDL, la Seyne-sur-Mer, FR) regroupant les comptes rendus d'imageries.

Les critères d'inclusion étaient : un âge supérieur à 1 mois et inférieur à 18 ans, une IRM réalisée pour suspicion d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, basée sur des critères cliniques (puberté précoce, retard pubertaire ou statural, syndrome poly-uro polydipsique) et/ou biologiques (déficit ou hypersécrétion hormonale), et un protocole comportant au minimum une séquence en pondération T1 et une séquence sagittale 3D FIESTA avec ses reformations multiplanaires.

6.2 IRM

L'ensemble des IRM étaient réalisées au moyen d'un imageur 1,5T, à l'aide d'une antenne matricielle tête à 8 éléments (General Electrics Healthcare, Milwaukke, USA).

Le protocole d'exploration comportait une séquence réalisée en pondération T1. Il pouvait s'agir d'une séquence sagittale T1 spin écho (SE) (temps de répétition (TR)/temps d'écho (TE) = 400/20 ms ; matrice = 224 x 384 ; épaisseur de coupe = 3 mm ; espace inter-coupe = 3,30 ; field of view (FOV) = 20 x 20 cm) ou d'une séquence 3D T1 en écho de gradient (EG) de

type BRAVO (TR/TE = 12,90/5,30 ; matrice = 256 x 256 ; épaisseur de coupe = 1,2 mm ; espace inter-coupe = 0,6 mm ; FOV = 24 x 24 cm).

La séquence FIESTA était réalisée dans le plan sagittal, et couvrait la région sellaire, d'un sinus caverneux à un autre, et tout l'encéphale dans le plan antéro-postérieur (TR/TE = 4,35/1,70 ; matrice = 288 x 256 ; épaisseur de coupe = 1mm ; espace inter-coupe = 0,5mm, FOV = 22 x 22 cm). Des reformations étaient réalisées dans les plans sagittal, coronal et axial.

Les autres séquences réalisées étaient des séquences coronales en pondération T1 (TR/TE = 520/21,65 ms ; matrice = 320 x 256 ; épaisseur de coupe = 2 mm ; espace inter-coupe = 2,2 mm, FOV = 20 x 20 cm), sagittales et coronales en pondération T1 après injection de Gadolinium, coronales en pondération T2 (TR/TE = 7900/99ms ; matrice = 320 x 768 ; épaisseur de coupe = 3 mm ; espace inter-coupe = 3,30 mm, FOV = 24 x 24 cm), axiales en pondération FLAIR (TR/TE = 10002/158 ms ; matrice = 224 x 288 ; épaisseur de coupe = 5 mm ; espace inter-coupe = 5,5 mm, FOV = 41 x 24 cm).

6.3 PARAMETRES RECUEILLIS

Les IRM étaient analysées par deux lecteurs, un junior et un sénior qui possédaient respectivement 1 an et 15 ans d'expérience en neuroradiologie. Ces lectures étaient effectuées en aveugle, en analysant dans un premier temps uniquement les séquences T1 et 3D FIESTA reconstruites dans les 3 plans. Dans un second temps, une deuxième lecture était réalisée grâce à l'ensemble des séquences disponibles.

Afin de standardiser l'analyse des examens entre les observateurs, une fiche de lecture était préparée au préalable, comportant l'ensemble des items à évaluer (Tableau en annexe 1). Les premiers items portaient sur la glande

pituitaire. L'observateur devait renseigner sa présence et sa hauteur. Celle-ci était jugée normale si elle était comprise entre 2 et 10 mm^(9,17,19). L'observateur devait ensuite renseigner la présence, la position normale ou ectopique (et le cas échéant la localisation exacte) et le signal de la post-hypophyse. Il devait évaluer la présence, la continuité et l'épaisseur de la tige pituitaire. L'épaisseur normale était comprise entre 1 et 2 mm. Au-delà de 2 mm, on considérait la tige comme épaissie. L'item suivant portait sur la recherche d'un syndrome de masse, intra ou supra sellaire, ou de la glande pinéale. L'aspect du plancher du 3^{ème} ventricule était ensuite analysé. Les derniers items recherchaient une anomalie associée des bulbes olfactifs, du chiasma et des nerfs optiques intra-crâniens, ainsi que du septum pellucidum.

Enfin, l'observateur concluait sur la présence ou non d'une pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La qualité des séquences réalisées était jugée par les deux observateurs comme satisfaisante ou artéfactée en cotant les artéfacts de une à trois croix.

Pour permettre la comparaison des différentes fiches de lecture, elles étaient ensuite classées en plusieurs catégories.

Les fiches issues de la première lecture à partir de l'analyse des séquences T1 et 3D FIESTA étaient classées en 3 catégories (Tableau 3).

<i>Catégorie 1</i>	Absence d'anomalie
<i>Catégorie 2</i>	Présence d'au moins une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire
<i>Catégorie 3</i>	Les séquences T1 et 3D FIESTA seules ne permettent pas de répondre à un ou plusieurs items de la fiche

Tableau 3 : catégories associées aux fiches issues de la première lecture (séquences T1 et FIESTA).

Les fiches obtenues au cours de la seconde lecture en analysant l'ensemble des séquences étaient également classées en 3 catégories (Tableau 4).

<i>Catégorie 1</i>	Absence d'anomalie
<i>Catégorie 4</i>	Présence d'une anomalie, mais pas d'information supplémentaire apportée par le protocole complet
<i>Catégorie 5</i>	Le protocole complet apporte des informations supplémentaires (confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion)

Tableau 4 : catégories associées aux fiches issues de la seconde lecture (protocole complet).

6.4 ANALYSE STATISTIQUE

La saisie des données était effectuée sur tableur Excel (Microsoft).

Le niveau de concordance entre les fiches obtenues à partir des deux lectures était évalué à la fois chez l'observateur junior et chez l'observateur sénior.

Le niveau de concordance des fiches « T1 + FIESTA » entre les deux observateurs était également évalué à l'aide d'un test Kappa de Cohen.

Les résultats obtenus par les deux observateurs au cours de la seconde lecture, chez les sujets qui n'avaient pas d'anomalie à la première lecture étaient comparés au moyen d'un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ était utilisée comme seuil de significativité pour les mesures comparatives.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée par la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique du CHU de Nancy.

7 RESULTATS

7.1 POPULATION

100 patients ont été inclus dans notre étude (57 filles et 43 garçons), dont l'âge moyen était de $9 \pm 4,6$ (déviation standard) ans. La répartition des patients selon les indications des IRM réalisées, le sexe et l'âge au moment de la réalisation de l'examen est donnée dans le Tableau 5.

Il existait une suspicion d'hyposécrétion hormonale (touchant une ou plusieurs lignées anté-hypophysaires) chez 54 patients, 21 filles (39%) et 33 garçons (61%). La moyenne d'âge était de 11 ans (12 mois – 17 ans). L'atteinte somatotrope isolée était la plus fréquente, présente chez 24 patients, suspectée cliniquement par un retard de croissance statural ou avérée biologiquement par un déficit en hormone de croissance. 17 patients présentaient une atteinte gonadotrope isolée avec un retard pubertaire, confirmée ou non sur le plan biologique. 13 patients présentaient une atteinte combinée de plusieurs lignées anté-hypophysaires avec un retard statural et pubertaire dans 8 cas, un déficit somatotrope associé à une atteinte de l'axe corticotrope, un cas d'hypogonadisme gonadotrope associé à une atteinte thyroïdienne centrale et enfin 3 cas de pan-hypopituitarisme.

Il existait une suspicion d'hypersécrétion hormonale chez 43 patients, 34 filles (79%) et 9 garçons (21%). La moyenne d'âge était de 7,5 ans (7 mois – 16 ans). 40 patients présentaient une puberté précoce, suspectée sur le plan clinique, ou confirmée biologiquement par un test à la LHRH mettant en évidence une activation prématurée de l'axe gonadotrope. 3 autres patients présentaient une hypersécrétion hormonale : une hyperprolactinémie dans deux cas, et un hypercorticisme dans le dernier cas.

Enfin, chez 3 patients était suspecté un diabète insipide devant la présence d'un syndrome poly-uro polydipsique. Il s'agissait de 2 filles (67%) et d'un garçon (33%). L'âge moyen était de 4 ans (16 mois – 8 ans).

	N total	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)	Age moyen (min - max)
Hyposécrétion hormonale	54	21 (39)	33 (61)	11 ans (12 mois - 17 ans)
Atteinte somatotrope isolée	24	11	13	8 ans (18 mois - 16 ans)
Atteinte gonadotrope isolée	17	4	13	14 ans (12 mois - 17 ans)
Atteinte combinée	13	5	8	6 ans (17 mois - 17 ans)
Retard statural et pubertaire	8	2	6	14 ans (13 ans - 17 ans)
Déficit somatotrope et corticotrope	1	1	0	17 mois
Atteinte gonadotrope et thyroïdienne	1	0	1	2 ans
Pan-hypopotuitarisme	3	2	1	7 ans (3 ans - 11 ans)
Hypersécrétion hormonale	43	34 (79)	9 (21)	7,5 ans (7 mois - 16 ans)
Puberté précoce	40	31	9	7,5 ans (7 mois - 16 ans)
Hypeprolactinémie	2	2	0	12 ans (8 ans - 16 ans)
Hypercorticisme	1	1	0	8 mois
Diabète insipide	3	2 (67)	1 (33)	4 ans (16 mois - 8 ans)

Tableau 5 : Répartition des patients selon les indications des IRM.

7.2 PROTOCOLES

Nous avons retrouvé une grande diversité dans les protocoles utilisés pour l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire, dépendant surtout de la question posée, mais également des habitudes de chaque radiologue.

Tous les examens comportaient une séquence sagittale 3D FIESTA, et une séquence réalisée en pondération T1. Il s'agissait soit d'une séquence sagittale T1 spin écho centrée, soit d'une séquence 3D T1 en écho de gradient (type BRAVO).

La plupart des examens comportaient en sus une séquence coronale T2 en coupes fines de 3 mm centrées sur la région sellaie et les bulbes olfactifs, ainsi que des séquences explorant la totalité de l'encéphale (93/100). Les

plus fréquemment utilisées étaient les séquences axiale FLAIR, 3D T1 écho de gradient, ou des séquences 3D T1 écho de gradient après injection de produit de contraste. L'injection de Gadolinium n'était pas systématique. Elle était toutefois réalisée chez presque 3 patients sur 4 (72%).

Le protocole le plus souvent retrouvé comprenait une séquence 3D FIESTA, des séquences centrées sagittales et coronales en pondération T1 SE avant et après injection de produit de contraste, une séquence coronale en pondération T2, et une séquence axiale FLAIR sur l'ensemble de l'encéphale.

7.3 PATHOLOGIES

On mettait en évidence une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez 27 patients : dans 14 cas sur 54 (26%) de suspicion d'hyposécrétion hormonale, et dans 13 cas sur 43 (33%) d'hypersécrétion hormonale.

Aucune anomalie n'était mise en évidence chez les 3 patients qui bénéficiaient d'une IRM dans le cadre de l'exploration d'un diabète insipide. La répartition des IRM pathologiques en fonction des troubles endocriniens explorés est donnée dans le Tableau 6.

Le détail des pathologies retrouvées est listé dans le Tableau 7.

	N total	N IRM pathologique (%)
Hyposécrétion hormonale	54	14 (26)
Atteinte somatotrope isolée	24	7
Atteinte gonadotrope isolée	17	1
Atteinte combinée	13	6
Retard statural et pubertaire	8	2
Déficit somatotrope et corticotrope	1	0
Atteinte gonadotrope et thyroïdienne	1	1
Pan-hypopotuitarisme	3	3
Hypersécrétion hormonale	43	13 (33)
Puberté précoce	40	14
Hypeprolactinémie	2	0
Hypercorticisme	1	0
Diabète insipide	3	0 (0)

Tableau 6 : Répartition des IRM pathologiques en fonction des troubles endocriniens explorés.

<i>Trouble endocrinien</i>	<i>Pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire</i>	<i>N</i>	<i>Sexe(F/H)</i>	<i>Age moyen (années)</i>
Hyposécrétion hormonale	Post-hypophyse ectopique, sans anomalie de l'anté-hypophyse	6	2/4	6,5
	Hypoplasie anté-hypophysaire isolée	4	2/2	11
	Post-hypophyse ectopique et hypoplasie anté-hypophysaire	2	1/1	6
	Morphologie normale de l'axe HH, mais absence d'hypersignal de la post-hypophyse	1	0/1	6
	Post-hypophyse ectopique et hypoplasie anté-hypophysaire avec dysplasie septo-optique	1	1/0	8
Hypersécrétion hormonale	Hamartome	6	5/1	4
	Kyste de la poche de Rathke	3	2/1	8
	Petit nodule à la partie haute de la tige, prenant le contraste.	1	1/0	8
	Syndrome de masse hypothalamo-chiasmatique, contexte de gliome du NO.	1	0/1	10
	Hypertrophie de la glande. Malformations de la base du crâne et cérébrale majeure.	1	0/1	3
	Hypoplasie anté-hypophysaire	1	1/0	8

Tableau 7 : Détail des anomalies mises en évidence selon les indications d'examens.

7.3.1 HYPOSECRETION HORMONALE

En cas d'atteinte somatotrope isolée, une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire était mise en évidence chez 7 patients sur 24, tandis qu'en cas d'atteinte gonadotrope isolée, l'IRM était pathologique dans un seul cas sur 17. Dans les cas de pan-hypopituitarisme, l'IRM était toujours anormale.

Les pathologies les plus fréquemment retrouvées étaient une ectopie de la post-hypophyse, associée ou non à une hypoplasie anté-hypophysaire dans 9 cas (Fig. 7), une hypoplasie isolée de l'anté-hypophyse dans 4 cas. Chez une des patientes, l'ectopie de la post-hypophyse était associée à une dysplasie septo-optique (Fig. 8). Enfin, dans un cas la morphologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire était normale, mais on ne visualisait pas l'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse.

Aucune lésion tumorale, et notamment aucun craniopharyngiome n'a été rapporté dans notre série.

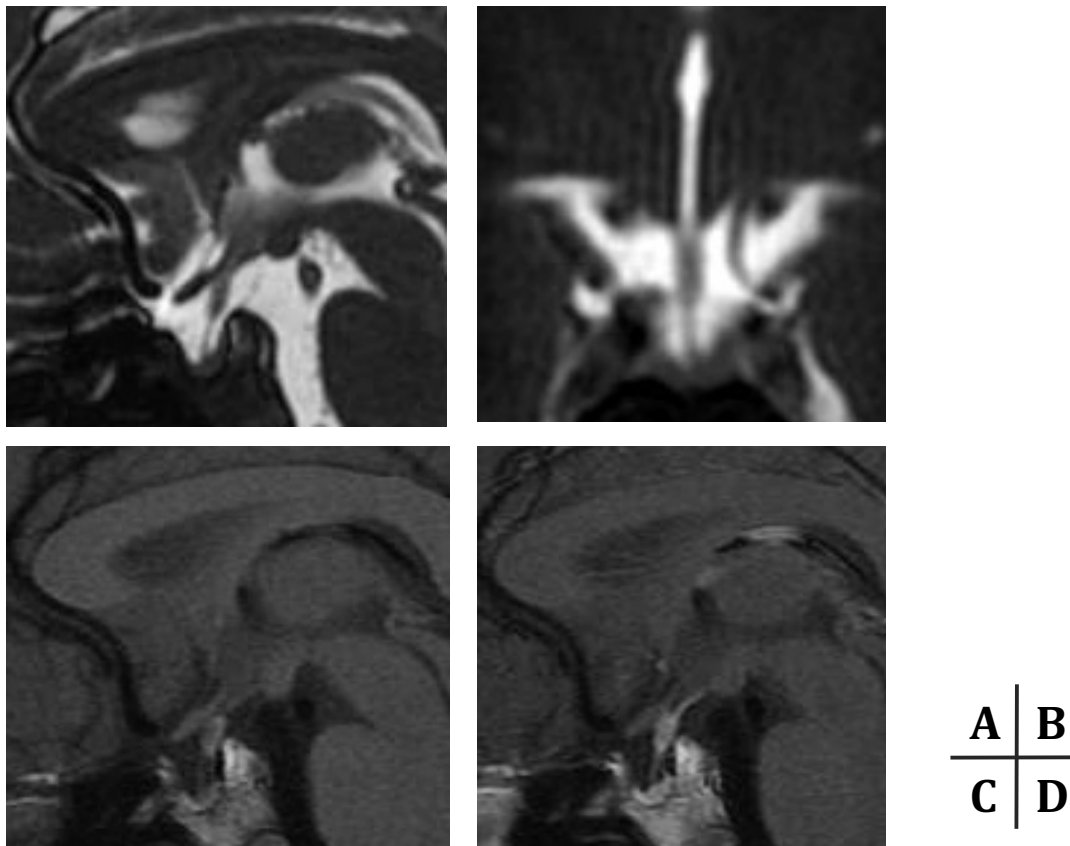


Fig. 7 : Déficit somatotrope isolé chez un enfant de 11 ans.

A et B : reconstructions sagittale et coronale de la séquence 3D FIESTA.

C et D : séquences sagittales T1 et T1 Gadolinium.

Anté hypophyse de taille normale. Post-hypophyse ectopique avec épaissement et hypersignal T1 spontané de la partie proximale de la tige et de l'infundibulum. Anté-hypophyse de taille normale. Tige pituitaire continue. Pas d'anomalie associée.

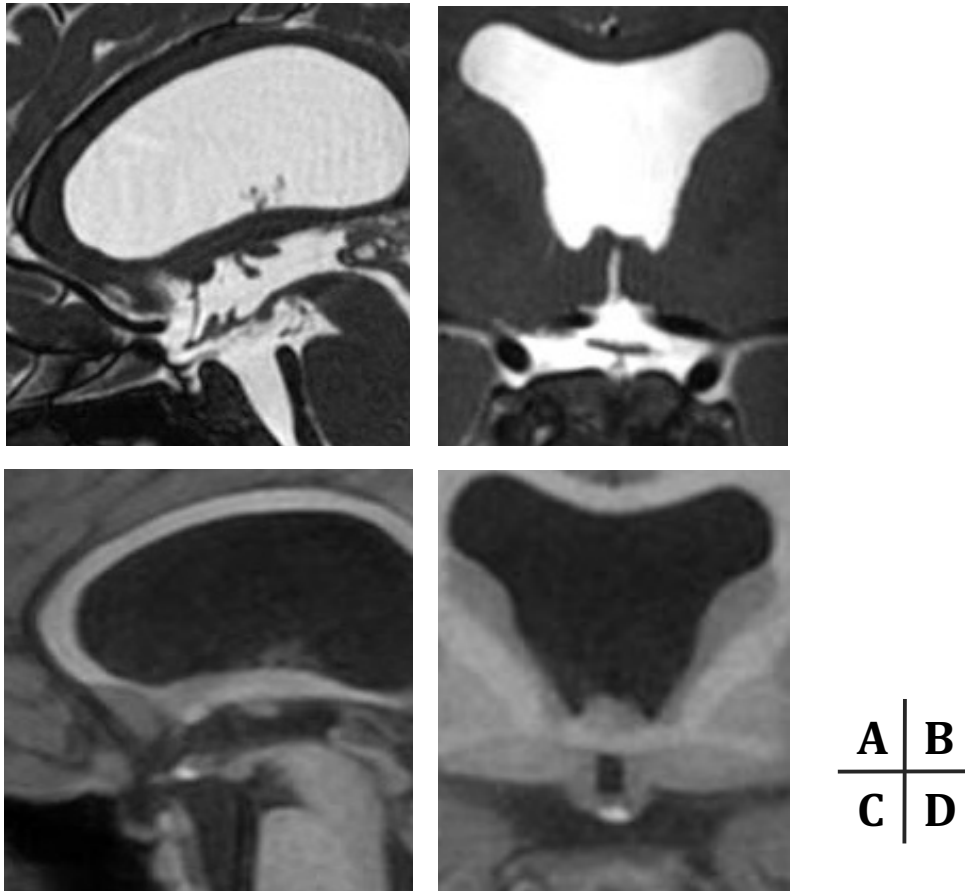


Fig. 8 : Pan-hypopituitarisme chez un enfant de 8 ans.

A et B : reconstructions sagittale et coronale de la séquence 3D FIESTA.

C et D : reconstructions sagittale et coronale de la 3DT1 écho de gradient.

Post-hypophyse ectopique en hypersignal T1 spontané au niveau de l'infundibulum/plancher du V3. Anté-hypophyse de petite taille. Agénésie de la tige pituitaire. Agénésie du septum avec ventriculomégalie, chiasma fin et nerf optique droit mal vu : dysplasie septo-optique.

7.3.2 HYPERSECRETION HORMONALE

Dans les cas d'hypersécrétion hormonale, des anomalies n'ont été décrites que pour des patients qui présentaient une puberté précoce. Dans les cas d'hyperprolactinémie ou d'hypercorticisme, aucune anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été décelée, et notamment pas d'adénome.

Les lésions les plus fréquemment retrouvées étaient des hamartomes hypothalamiques, dans 6 cas (Fig. 9 et 10). Chez 3 patients ont été décrits des kystes infra-centimétriques de la poche de Rathke, qui mesuraient entre 2 et 3 mm, correspondant vraisemblablement à des incidentalomes.

Ont également été décrits une hypoplasie anté-hypophysaire isolée chez un patient, une hypertrophie de la glande pituitaire associée à des malformations cérébrales majeures, une lésion hypothalamo-chiasmatique dans un contexte de gliome du nerf optique, et une lésion nodulaire rehaussée à la partie haute de la tige pituitaire, dont l'origine exacte n'était pas précisée.

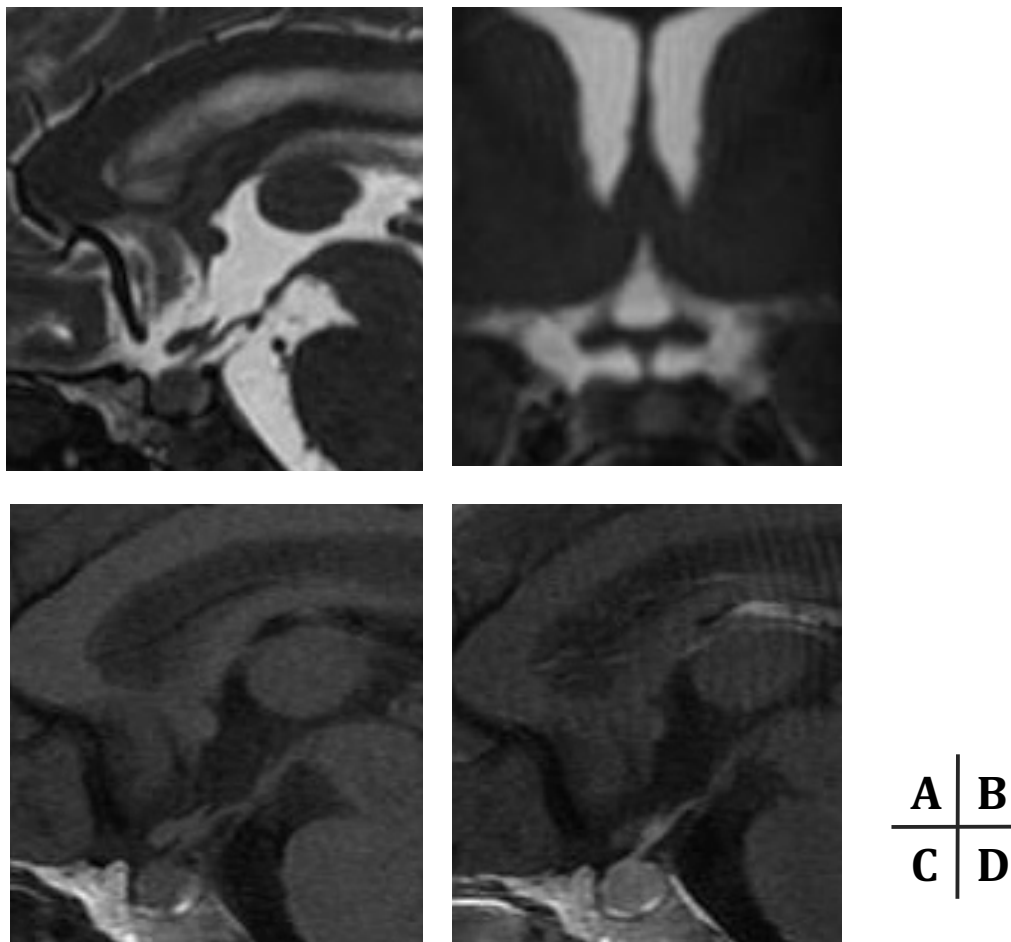


Fig. 9 : Puberté précoce chez une enfant de 7 ans.

A et B : reconstructions sagittale et coronale de la séquence 3D FIESTA.

C et D : séquences sagittales T1 et T1 Gadolinium.

Lésion tissulaire appendue au planchez du V3, non rehaussée après injection de Gadolinium, correspondant à un hamartome hypothalamique. Morphologie normale de la glande pituitaire par ailleurs.

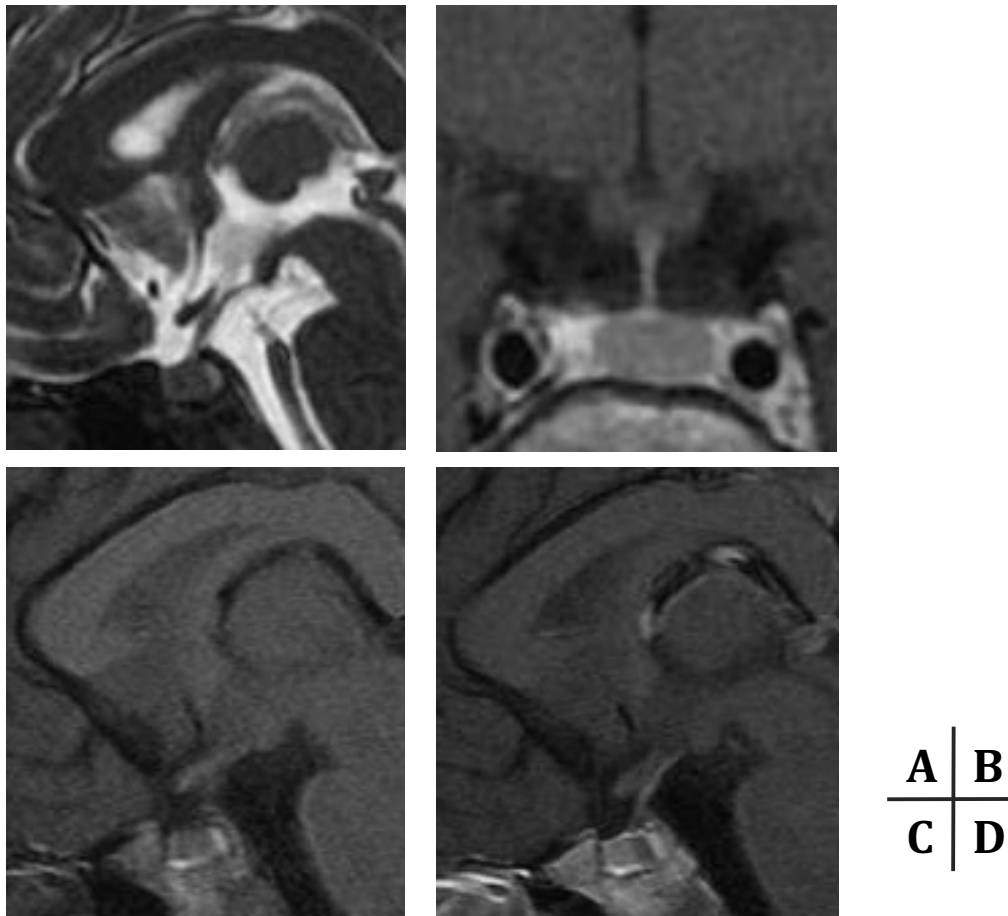


Fig. 10 : Puberté précoce chez une enfant de 6 ans.

A : reconstruction sagittale de la séquence 3D FIESTA.

B : séquence coronale T1 Gadolinium

C et D : séquences sagittales T1 et T1 Gadolinium.

Découverte fortuite d'un petit kyste de la poche de Rathke, identifiée grâce à un défaut de rehaussement en arrière du pied de la tige.

7.3.3 BULBES OLFACTIFS

Il existait une anomalie des bulbes olfactifs pour 6 patients. Dans 4 cas, il s'agissait de garçons qui présentaient un retard somatotrope isolé ou associé à un retard statural. Dans deux cas, il existait une hypoplasie des bulbes olfactifs isolée. Dans un cas on mettait en évidence une agénésie du bulbe olfactif droit et une hypoplasie du bulbe olfactif gauche, associées à une hypoplasie anté-hypophysaire. Dans un dernier cas, l'hypoplasie des bulbes olfactifs était associée à l'absence d'hypersignal T1 spontané de la post-hypophyse. Les deux derniers cas d'hypoplasie des bulbes olfactifs concernaient des filles atteintes de puberté précoce. Elle était isolée pour la première, et associée à la présence d'un hamartome hypothalamique pour la seconde.

7.3.4 GLANDE PINEALE

Nous avons constaté la présence d'un kyste épiphysaire de taille centimétrique chez 7 enfants. Aucun de ces kystes ne présentaient de critère morphologique péjoratif. Ils n'étaient pas rehaussés après injection de Gadolinium. Deux enfants présentaient une puberté précoce. Les 5 autres présentaient un retard statural ou pubertaire. Dans 6 cas, le kyste pinéal était la seule anomalie mise en évidence. Dans un cas, il était associé à une dysplasie septo-optique et à une post-hypophyse ectopique.

7.4 COMPARAISON DES FICHES DE LECTURE

7.4.1 DESCRIPTIF DES DONNEES (Tableau 8)

7.4.1.1 Lecteur junior (J)

Au cours de la première lecture (L1) réalisée à partir des séquences T1 et FIESTA, l'observateur junior (J) concluait à l'absence de pathologie pour 64 enfants. Chez 30 patients, il décrivait une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans 6 cas, les séquences T1 et FIESTA seules ne permettaient pas de répondre à un des items de la fiche de lecture.

Lors de la seconde lecture (L2) réalisée à partir de l'ensemble des séquences acquises, 68 IRM étaient finalement considérées comme normales. Lorsqu'une anomalie avait été mise en évidence sur les séquences T1 et FIESTA, la conclusion de la seconde lecture était identique dans 17 cas, et les séquences du protocole complet n'apportaient pas d'information supplémentaire au diagnostic. Pour les 13 autres enfants, elles fournissaient des renseignements complémentaires et permettaient de confirmer ou infirmer un diagnostic, et/ou de caractériser une lésion.

7.4.1.2 Lecteur sénior (S)

Pour 69 enfants, l'observateur sénior (S) concluait à l'absence de pathologie lors de la 1^{ère} lecture. Il décrivait une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez 27 patients. Dans 4 cas, les séquences T1 et FIESTA seules ne permettaient pas de répondre à un des items de la fiche de lecture.

Lors de la seconde lecture, 65 IRM étaient finalement considérées comme normales. Lorsqu'une anomalie avait été mise en évidence à la première

lecture, la conclusion de la seconde lecture était identique dans 13 cas, et les séquences du protocole complet n'apportaient pas d'information supplémentaire au diagnostic. Pour les 22 autres patients, elles fournissaient des renseignements complémentaires et permettaient de confirmer ou infirmer un diagnostic, et/ou de caractériser une lésion.

	N	%
J = 1^{ère} lecture		
Pas d'anomalie	64	64,0
Anomalie en T1 et FIESTA	30	30,0
Les séquences T1 et FIESTA seules ne permettent pas de répondre à un item	6	6,0
S = 1^{ère} lecture		
Pas d'anomalie	69	69,0
Anomalie en T1 et FIESTA	27	27,0
Les séquences T1 et FIESTA seules ne permettent pas de répondre à un item	4	4,0
J = 2^{nde} lecture		
Pas d'anomalie	68	68,0
Anomalie mais pas d'information supplémentaire apportée par le protocole complet	17	17,0
Le protocole complet apporte des informations supplémentaires : confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion	15	15,0
S = 2^{nde} lecture		
Pas d'anomalie	65	65,0
Anomalie mais pas d'information supplémentaire apportée par le protocole complet	13	13,0
Le protocole complet apporte des informations supplémentaires : confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion	22	22,0
Consultation de Méthodologie et Statistiques, AL, 26/10/2017		
J : lecteur junior.	1 ^{ère} lecture : séquences T1 et FIESTA.	
S : lecteur sénior.	2 ^{nde} lecture : protocole complet.	

Tableau 8 : Descriptif des données.

7.4.2 EVALUATION DU NIVEAU DE CONCORDANCE ENTRE LES RESULTATS DES DEUX LECTURES

7.4.2.1 Lecteur junior (Tableau 9)

Pour 6 patients, soit 6% des cas, la qualité de la séquence FIESTA était insuffisante, et il existait au moins un item de la fiche de lecture pour lequel le junior ne pouvait pas répondre. Pour tous ces examens, il existait des artéfacts de mouvement sur la séquence FIESTA qui ne lui permettaient pas de conclure avec certitude à une épaisseur normale de la tige, ou à l'absence d'anomalie du plancher du 3^{ème} ventricule. Les séquences coronales T2 et les séquences injectées (sagittales T1 SE ou axiale 3D T1 EG) permettaient de mieux visualiser ces structures et de conclure à l'absence d'anomalie. Dans 1 cas, les bulbes olfactifs étaient mal visualisés sur la séquence FIESTA, en raison des artéfacts de mouvement et de susceptibilité liés aux structures osseuses adjacentes. Ils étaient normaux sur la séquence coronale T2.

Les séquences T1 et FIESTA étaient normales pour 64 enfants. La seconde lecture ne révélait pas non plus de pathologie dans 62 cas (96,9%). Pour les 2 autres patients (3,1%), il existait un kyste infra-centimétrique de la poche de Rathke (mesurant entre 2 et 3 mm), qui était mis en évidence grâce aux séquences injectées.

On décrivait une anomalie chez 30 patients au cours de la première lecture. Pour 17 d'entre eux (56,7%), les séquences T1 et FIESTA seules permettaient de poser un diagnostic suffisant et les autres séquences n'apportaient pas d'information supplémentaire utile au diagnostic. Il s'agissait d'une hypoplasie anté-hypophysaire isolée dans 6 cas, d'une ectopie de la post-hypophyse, associée ou non à une anomalie anté-hypophysaire dans 8 cas, d'une hypoplasie des bulbes olfactifs dans 1 cas,

d'un kyste de la poche de Rathke dans 1 cas et enfin d'une hypertrophie de l'anté-hypophyse dans 1 cas.

En revanche, les séquences complémentaires permettaient de compléter le diagnostic en infirmant, confirmant ou en caractérisant une lésion dans 13 cas (43,3%) : caractérisation d'une lésion kystique pinéale dans 3 cas, confirmation d'une hypoplasie des bulbes olfactifs dans 2 cas, caractérisation de lésions suspectes d'hamartomes dans 7 cas et d'une lésion tissulaire hypothalamique dans 1 cas.

Lorsque la seconde lecture concluait à une pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire, celle-ci avait toujours été détectée lors de la première lecture, à l'exception des 2 patients (6 %) pour lesquels on mettait en évidence un kyste infra-centimétrique de la poche de Rathke.

Table de ficheL1_Junior par ficheL2_Junior				
ficheL1_Junior (T1 + Fiesta)	ficheL2_Junior (Protocole complet)			
	Pas d'anomalie	Anomalie mais pas d'information supplémentaire apportée par le protocole complet	Le protocole complet apporte des informations supplémentaires : confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion	Total
Pas d'anomalie	62 96.88	0 0.00	2 3.13	64
Anomalie en T1 et FIESTA	0 0.00	17 56.67	13 43.33	30
Les séquences T1 et FIESTA seules ne permettent pas de répondre à un item	6 100.00	0 0.00	0 0.00	6
Total	68	17	15	100

Consultation de Méthodologie et Statistiques, AL, 26/10/2017

Tableau 9 : Evaluation du niveau de concordance entre les résultats des deux lectures chez l'observateur junior.

Il existait une anomalie des bulbes olfactifs sur 6 IRM, suspectée lors de la première lecture, et confirmée par la seconde lecture. Pour 1 patient, les bulbes olfactifs étaient non ou mal visualisés sur la séquence FIESTA et la séquence coronale T2 concluait à l'absence d'anomalie.

7.4.2.2 Lecteur sénior (Tableau 10)

Pour 5 patients, soit 5% des cas, la qualité de la séquence FIESTA était insuffisante et l'association T1/FIESTA ne permettait pas de répondre à un des items de la fiche de lecture. Dans un cas, on mettait en évidence sur les séquences injectées une formation nodulaire à la partie haute de la tige, non vue sur la séquence FIESTA en raison des artéfacts de mouvement. Dans un autre cas, le septum pellucidum était mal visualisé sur la séquence FIESTA, et les séquences axiale et coronale T2 concluait à une dysplasie. Pour un enfant, il existait un doute sur le plancher du 3^{ème} ventricule, et la seconde lecture n'objectivait aucune anomalie. Pour deux patients, les bulbes olfactifs étaient non ou mal visualisés. Dans un cas, il n'y avait pas d'anomalie sur la séquence coronale T2, et dans le second cas, il existait une agénésie d'un bulbe olfactif et une hypoplasie du bulbe olfactif controlatéral.

Les séquences T1 et FIESTA étaient normales pour 68 patients, et la seconde lecture concluait également à l'absence d'anomalie chez 64 patients (94%). 4 patients étaient reclassés au cours de la seconde lecture (6%), pour lesquels une anomalie n'avait pas été mise en évidence en T1 et FIESTA : dans 3 cas, il s'agissait d'un kyste infra-centimétrique de la poche de Rathke (mesurant entre 2 et 3 mm), et dans un cas il existait une variante anatomique avec la présence d'un septum fibreux ou osseux au

sein de la selle turcique. Ces anomalies étaient mises en évidence grâce aux séquences injectées.

On décrivait une anomalie chez 27 patients au cours de la première lecture. Pour 13 d'entre eux (48,1%), les séquences T1 et FIESTA seules permettaient de poser un diagnostic suffisant et les séquences complémentaires réalisées n'apportaient pas d'information supplémentaire au diagnostic posé. Il s'agissait dans 3 cas d'une hypoplasie anté-hypophysaire isolée, dans 8 cas d'une ectopie de la post-hypophyse, associée ou non à une anomalie anté-hypophysaire et dans 1 cas d'une hypertrophie anté-hypophysaire.

En revanche, la seconde lecture permettait de compléter le diagnostic dans 14 cas (51,9 %) : caractérisation d'une lésion kystique pinéale dans 4 cas, confirmation ou infirmation d'une hypoplasie des bulbes olfactifs dans 2 cas, caractérisation de lésions suspectes d'hamartomes dans 7 cas et d'une lésion tissulaire hypothalamique dans 1 cas.

Lorsque la seconde lecture concluait à une pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire, celle-ci avait été détectée lors de la première lecture, à l'exception des 4 patients décrits précédemment.

Il existait une anomalie des bulbes olfactifs sur 6 IRM. Dans 5 cas, une hypoplasie était suspectée lors de la première lecture, et confirmée par la seconde lecture. Pour 2 patients, les bulbes olfactifs étaient non ou mal visualisés sur la séquence FIESTA, et la séquence coronale T2 concluait à l'absence d'anomalie pour un patient, et pour le second à la présence d'une agénésie d'un bulbe olfactif associée à une hypoplasie du bulbe olfactif controlatéral.

Table de ficheL1_Senior par ficheL2_Senior				
ficheL1_Sénior (T1 + Fiesta)	ficheL2_Sénior (Protocole complet)			
	Pas d'anomalie	Anomalie mais pas d'information supplémentaire apportée par le protocole complet	Le protocole complet apporte des informations supplémentaires : confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion	Total
Pas d'anomalie	64 94,10	0 0.00	4 5,90	68
Anomalie en T1 et FIESTA	0 0.00	13 48.15	14 51.85	27
Les séquences T1 et FIESTA seules ne permettent pas de répondre à un item	1 20.00	0 0.00	4 80.00	5
Total	65	13	22	100

Consultation de Méthodologie et Statistiques, AL, 26/10/2017

Tableau 10: Evaluation du niveau de concordance entre les résultats des deux lectures chez l'observateur sénior.

7.4.3 EVALUATION DU NIVEAU DE CONCORDANCE INTER-

OBSERVATEURS POUR L'ANALYSE DES SEQUENCES T1 ET FIESTA

La lecture des séquences T1 et FIESTA amenait au même résultat pour les deux observateurs dans 95% des cas. Pour 3 patients, l'anomalie décrite par le junior n'était pas confirmée par le sénior. Il décrivait à tort un kyste de la poche de Rathke chez un patient, et une hypoplasie anté-hypophysaire isolée dans deux autres cas.

Dans 2 cas, il existait une anomalie mise en évidence par le sénior qui n'avait pas été décrite par le junior. Il s'agissait dans un cas d'une lésion tissulaire située au niveau du plancher du 3^{ème} ventricule, suspecte

d'hamartome. Dans un autre cas, il s'agissait d'une dysplasie du septum pellucidum.

Il existait une concordance forte (Kappa compris entre 0.60 et 0.80) entre les résultats des observateurs junior et sénior pour l'analyse des séquences T1 et Fiesta avec un Kappa = 0.72 [0.57-0.88] ($p < 0,0001$).

Lorsque la première lecture ne montrait pas d'anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire, il n'existait pas de différence significative entre la proportion de patients pour lesquels la seconde lecture apportait des informations complémentaires chez le junior (3,1%) et chez le sénior (7,2%), $p=0,4428$ (Tableau 11).

	Junior			Sénior			p**
	N=64 (48,1%)			N=69 (51,9%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Protocole complet							0,4428
Pas d'anomalie	62	96,9		64	92,8		
Le protocole complet apporte des informations supplémentaires : confirme ou infirme un diagnostic et/ou caractérise une lésion	2	3,1		5	7,2		

* écart-type

** Test exact de Fisher

Consultation de Méthodologie et Statistiques, AL, 26/10/2017

Tableau 11 : Comparaison entre les observateurs chez les patients n'ayant pas d'anomalie sur les séquences T1 et FIESTA.

8 DISCUSSION

Résultats de notre étude

Grâce aux résultats de notre étude, nous avons pu montrer qu'un protocole comportant une séquence sagittale T1 et une séquence sagittale 3D FIESTA reconstruite dans les 3 dimensions était suffisant en 1^{ère} intention pour détecter une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant, et que lorsque ces séquences étaient normales et de bonne qualité, il n'était pas nécessaire de réaliser d'autres séquences complémentaires centrées sur la région sellaire, et notamment pas de séquences injectées.

2 patients présentaient une anomalie qui n'avait pas été mise en évidence en T1 et FIESTA par l'observateur junior. Il s'agissait dans les deux cas d'un kyste infra-centimétrique de la poche de Rathke. Pour le senior, une anomalie non détectée par les séquences T1 et FIESTA était mise en évidence chez 4 patients au cours de la seconde lecture. Il s'agissait d'un kyste infra-centimétrique de la poche de Rathke dans 3 cas, et d'une variante anatomique avec la présence d'un septum fibreux ou osseux au sein de la selle turcique dans un cas. La différence entre les observateurs s'explique par le fait que le junior n'avait pas décelé une partie de ces anomalies.

Les kystes de la poche de Rathke infra-centimétriques sont le plus souvent asymptomatiques⁽⁵⁹⁾. Ce sont des incidentalomes de plus en plus fréquents lors des IRM hypophysaires. Ils peuvent être symptomatiques lorsqu'ils sont suffisamment volumineux pour être à l'origine d'une compression de la glande ou de la tige pituitaire⁽⁵⁸⁾. Tous les kystes de la poche de Rathke non mis en évidence sur les séquences T1 et FIESTA mesuraient entre 2 et 3 mm. On peut ainsi considérer leur découverte comme fortuite. L'évolution

naturelle de la taille des kystes de la poche de Rathke n'est pas connue. Aucun des patients dans notre série n'a bénéficié d'une IRM de contrôle.

Lorsque la première lecture ne mettait pas en évidence de pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire, dans plus de 90% des cas, les séquences complémentaires n'étaient pas utiles au diagnostic puisque la seconde lecture ne montrait pas non plus d'anomalie chez le sénior, comme chez le junior. Lorsque la première lecture mettait en évidence une anomalie, dans la moitié des cas, les séquences réalisées en plus des séquences T1 et FIESTA n'apportaient pas d'information complémentaire utile au diagnostic dans la mesure où la conclusion des deux lectures était la même. Il s'agissait des patients pour lesquels il existait une hypoplasie isolée de l'anté-hypophyse, ou une ectopie de la post-hypophyse associée ou non à une anomalie de l'anté-hypophyse. Dans moins de 20% des cas, les séquences qui avaient été réalisées en plus des séquences T1 et FIESTA permettaient de fournir des informations nécessaires pour poser un diagnostic final, car elles permettaient de caractériser des lésions.

Il existait une forte concordance entre les observateurs pour l'analyse des séquences T1 et FIESTA ($\kappa = 0.72$), ce qui en fait un protocole robuste et fiable, qu'il soit interprété par un junior ou par un sénior. Il n'existait pas de différence significative entre la proportion de patients pour lesquels la seconde lecture apportait des informations supplémentaires chez le junior et chez le sénior ($p=0,4428$).

La séquence FIESTA possède d'excellentes performances diagnostiques pour l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire lorsqu'elle est de bonne qualité. Dans notre étude, la qualité de la séquence FIESTA était insuffisante chez 5 patients pour le senior, et chez 6 patients pour le junior ; l'association T1/FIESTA ne permettait alors pas de répondre à un des items de la fiche de lecture. En effet, il s'agit d'une séquence qui reste sensible à

certain types d'artéfacts, et notamment aux artéfacts de mouvements, qui peuvent être plus marqués chez l'enfant. Certaines structures comme le plancher sellaire et les bulbes olfactifs peuvent alors être plus difficiles à analyser. Concernant les bulbes olfactifs, leur analyse peut également être gênée par la présence d'artéfacts de susceptibilité magnétique liés à l'interface osseuse avec la lame criblée de l'éthmoïde. En effet, chez 3 patients, ils étaient mal visualisés sur la séquence FIESTA, et la séquence coronale T2 montrait un aspect normal pour deux d'entre eux. Pour le troisième cas, la séquence coronale T2 concluait à la présence d'une agénésie d'un bulbe olfactif associée à une hypoplasie du bulbe olfactif controlatéral. Pour ce patient, l'anomalie des bulbes olfactifs n'avait pas été décrite par le junior. Dans 5 cas, une hypoplasie des bulbes olfactifs était suspectée lors de la première lecture, et confirmée par la séquence coronale T2.

Pathologies hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant et l'adolescent

Si un grand nombre d'affections existe chez l'enfant, à la différence de la population adulte, seules quelques-unes sont fréquentes, et la pathologie hypothalamo-hypophysaire va être dominée dans la population pédiatrique par les lésions tumorales, incluant le craniopharyngiome, et par la pathologie malformative⁽⁹⁾, avec notamment l'hamartome hypothalamique. Quant aux adénomes hypophysaires, fréquents chez l'adulte, ils sont en revanche très rares chez l'enfant et l'adolescent puisqu'ils représentent seulement 3% des tumeurs supra-tentorielles, et se manifestent le plus souvent sous la forme de macro-adénomes⁽⁴⁹⁾.

Dans notre étude, lorsqu'il existait une hyposécrétion hormonale, la plupart des anomalies étaient mises en évidence chez les patients qui présentaient une atteinte isolée de l'axe somatotrope, une atteinte combinée des axes somatotrope et gonadotrope ou un pan-hypopituitarisme. Les lésions les plus fréquemment retrouvées étaient une hypoplasie isolée de l'antéhypophyse (8%), ou une post-hypophyse ectopique associée ou non à une hypoplasie antéhypophysaire (22%). Ce sont également les anomalies les plus fréquemment décrites dans la littérature dans les cas de déficit isolé en GH ou de déficit hypophysaire combiné multiple^(14,24), bien qu'il soit parfois fait mention de la présence d'une post-hypophyse ectopique dans 80% des déficits somatotropes congénitaux⁽⁹⁾. La différence entre ces résultats et les nôtres s'explique d'une part par le faible échantillonnage de population inclus, mais également par un biais de sélection car certains de nos patients présentaient un retard statural pour lequel un déficit en GH n'était pas toujours avéré sur le plan biologique. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données sur la prévalence de l'hypoplasie antéhypophysaire isolée dans les cas d'hyposécrétion hormonale antéhypophysaire que ce soit pour l'axe somatotrope ou les autres lignées.

Bien que les craniopharyngiomes, qui représentent 5 à 13% des tumeurs chez l'enfant, puissent être à l'origine d'un dysfonctionnement endocrinien, aucun cas n'a été rapporté dans notre série. Ceci peut s'expliquer par un effectif de patients trop faible, mais également par un biais de sélection lié au choix des mots clés utilisés pour la sélection des patients, puisque nous avons privilégié dans notre recherche l'atteinte endocrinienne, alors que le mode de révélation de ces lésions est plutôt en rapport avec le syndrome de masse et les signes de compression⁽²⁸⁾.

Dans les cas d'hypermécrétion hormonale, l'ensemble des anomalies étaient mises en évidence chez les patients qui présentaient une puberté précoce.

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée était la présence d'un hamartome (16%). La plupart des anomalies étaient décrites chez des filles, alors qu'une origine neurogénique est habituellement associée au sexe masculin, à la différence de la puberté précoce d'origine idiopathique, plus fréquente chez les filles⁽⁴⁵⁾. On peut expliquer ce résultat par un biais de recrutement puisque la majorité des patients qui présentaient une puberté précoce étaient de sexe féminin. Bien qu'une puberté précoce soit décrite chez 30 à 40% des patients présentant un hamartome hypothalamique responsable de crises gélastiques⁽⁶¹⁾, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature la prévalence de ces lésions chez les enfants présentant une puberté précoce. Chez 3 patients, on mettait en évidence un kyste infracentimétrique de la poche de Rathke, dont la valeur pathologique reste très incertaine⁽⁵⁸⁾. Pour les trois autres patients qui présentaient une hypersécrétion hormonale (deux cas d'hyperprolactinémie, et un cas d'hypercorticisme), aucune anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été mise en évidence. Dans les deux cas d'hyperprolactinémie, des séquences injectées ont été réalisées, permettant d'éliminer l'hypothèse d'un adénome à prolactine. Dans le cas de l'hypercorticisme, il s'agissait d'un nourrisson de 7 mois qui présentait une hyperphagie et une prise de poids importante. L'injection de gadolinium n'a pas été réalisée. Pour autant, on recherchait une pathologie tumorale plutôt qu'adénomateuse, jamais décrite à cet âge dans la littérature. L'évolution clinique au long terme était satisfaisante, et l'enfant a bénéficié d'une imagerie de contrôle qui était également normale.

Nous n'avons que 3 cas de suspicion de diabète insipide, probablement en raison d'un biais de recrutement, mais également car il s'agit d'une affection rare chez l'enfant, la prévalence étant estimée à 1/25000 cas⁽⁶²⁾. L'IRM était normale chez ces 3 patients. La post-hypophyse était toujours présente, en

position normale, et en hypersignal T1. Dans 2 cas, une injection de gadolinium a été réalisée, qui permettait d'éliminer une infiltration et une prise de contraste pathologique de la tige pituitaire. Dans un cas, il n'y a pas eu de séquence injectée réalisée, toutefois les séquences 3D FIESTA et coronale T2 ne montraient pas d'épaississement pathologique de la tige.

Exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant et l'adolescent

La Société Française d'Imagerie Pédiatrique recommande d'utiliser des séquences en coupes fines pour limiter les effets de volume partiel, avec un champ de vue réduit centré sur la région hypothalamo-hypophysaire, dans les plans sagittal et coronal en pondération T1, et dans le plan coronal en pondération T2, complétées par une séquence explorant la totalité de l'encéphale. L'injection de produit de contraste gadoliné n'est pas systématique et doit être évaluée au cas par cas⁽¹⁾.

Les séquences hyper-pondérées T2 sont également recommandées dans certains cas, permettant entre autres, d'apprécier le calibre réel de la tige.

La séquence 3D FIESTA (General Electric Healthcare) est une séquence en écho de gradient avec état d'équilibre et gradients équilibrés. C'est une séquence d'imagerie rapide (proche de la seconde pour une coupe), qui fournit une imagerie haute résolution avec un contraste liquide/tissu et un rapport signal/bruit excellent. Elle permet de s'affranchir des artéfacts de flux du liquide céphalo-rachidien. Il s'agit en outre d'une séquence volumique, permettant la reconstruction de multiples plans à partir de l'acquisition d'un seul volume, contribuant ainsi à une diminution du temps d'examen.

Dans notre pratique quotidienne, nous réalisons cette séquence en coupes fines de 1 mm, avec une acquisition d'environ 56 coupes couvrant la région sellaie d'un sinus caverneux à un autre, et une FOV couvrant la totalité du crâne dans l'axe antéro-postérieur. La durée d'acquisition est de moins de 3 minutes. Des reconstructions sont ensuite réalisées dans les 3 dimensions. Nous avons pu constater que cette séquence fournit des informations précises et fiables sur la morphologie de la glande pituitaire et permet de distinguer clairement l'anté de la posthypophyse. Elle permet également de s'assurer de la continuité de la tige pituitaire, et d'en mesurer le calibre de manière très précise. Grâce à sa haute résolution spatiale, on peut étudier le plancher du 3^{ème} ventricule et mettre en évidence des hamartomes de très petite taille. Il est important de se servir des reconstructions multiplanaires, qui permettent également d'apprécier l'anatomie de la glande et de la tige dans le plan coronal, ainsi que les bulbes olfactifs et le septum pellucidum. En raison de la taille des éléments étudiés, et de l'environnement anatomique complexe des structures sellaires et supra-sellaires, leur étude peut s'avérer délicate, et ce d'autant plus qu'il existe plusieurs types d'artéfacts pouvant dégrader la qualité des images, parmi lesquels on peut citer les artéfacts de susceptibilité magnétiques, les artéfacts de flux du liquide céphalo-rachidien, les effets de volume partiel, mais aussi et surtout les artéfacts de mouvements, qui sont très souvent chez l'enfant à l'origine des difficultés d'interprétation⁽¹¹⁾. Certaines sources d'artéfacts sont plus spécifiques de la population pédiatrique, notamment la présence du matériel d'orthodontie, qui peut être à l'origine d'importantes distorsions de l'image, et qui vont parfois nécessiter de reporter l'exploration une fois le matériel retiré.

L'injection des chélates de gadolinium est également un facteur limitant à prendre en compte chez l'enfant. Elle pose le problème d'une part de la

mise en place d'une voie veineuse, qui peut parfois s'avérer difficile chez l'enfant, et ce malgré les prémédications et d'autre part en raison des récentes investigations suggérant une toxicité jusqu'alors sous-estimée de ces agents de contraste⁽³⁾. En effet, depuis plusieurs années, de nombreuses études chez l'animal et chez l'Homme ont permis de mettre en évidence des dépôts tissulaires et notamment intra-cérébraux de gadolinium, après la réalisation répétée d'IRM injectées chez des sujets indemnes de toute altération de la fonction rénale. Ils se manifestent au niveau cérébral sous la forme d'une augmentation du signal sur les séquences T1 des globus pallidum, des thalami, des noyaux dentelés et du pont^(2,13,63). Bien que ces dépôts semblent différents selon les classes d'agents de contraste utilisées, certaines données restent contradictoires. Les produits de type linéaire auraient une structure plus favorable à une accumulation dans les tissus organiques, tandis que les produits de type macrocycliques seraient plus stables, avec une propension inférieure à libérer le gadolinium. Malgré un faible échantillon de patients, une étude réalisée sur 24 enfants et adolescents rapportait des conclusions similaires, et ne montrait pas de modification significative du signal des noyaux dentelés, du pont, des globus pallidum et des thalami après la réalisation de plus de 9 IRM injectées avec des chélates de type macrocycliques⁽²⁾. Si l'existence des dépôts de gadolinium est maintenant admise, les données sur les effets à longs termes et cumulatifs de ces dépôts notamment intra-cérébraux restent limitées. Bien qu'une relation de cause à effet soit difficile à prouver, un groupe de soutien pour les effets toxiques causés par le gadolinium a été créé. Ce groupe a rapporté dans un sondage effectué sur 17 patients des symptômes qui ont été considérés comme compatibles avec ce qui est connu sur les effets toxiques du gadolinium⁽⁶⁴⁾. Même si aucune conclusion spécifique ne peut être tirée de cette enquête, les résultats indiquent que

certaines symptômes sont apparus dans le mois après la réalisation d'une IRM, parmi lesquels des douleurs chroniques, qui étaient rapportées chez tous les sujets⁽⁶⁴⁾. Bien que d'autres études soient nécessaires pour évaluer les éventuels effets neurotoxiques à long terme de ces dépôts de gadolinium, des recommandations sont émises à titre de précaution, et plus particulièrement chez les enfants dont le cerveau en développement pourrait être plus vulnérable. Il est donc nécessaire d'évaluer pour chaque enfant la nécessité d'injecter des produits de contraste et de les réserver aux seuls cas où ils pourront fournir des informations supplémentaires et pertinentes pour le diagnostic et la prise en charge.

Limites de l'étude et biais

Notre étude a porté sur la séquence 3D FIESTA réalisée sur une IRM 1,5T du constructeur GE (General Electrics Healthcare, Milwaukee, USA). Des séquences similaires existent chez les autres constructeurs (3D CISS chez Siemens, Balanced-FFE chez Philips). Les paramètres d'acquisitions peuvent varier, ainsi que les performances diagnostiques, que ce soit pour l'étude de la région hypothalamo-hypophysaire, mais également des autres structures telles que les bulbes olfactifs. Les résultats que nous avons obtenus sont probablement généralisables aux autres séquences de mêmes caractéristiques, mais nous n'en avons pas l'expérience.

Il existe un biais de sélection dans le recrutement de la population, puisque le protocole d'exploration devait comporter au moins une séquence sagittale T1 et une séquence 3D FIESTA, qui n'est pas utilisée de manière systématique par tous les radiologues de notre centre.

Le mode de recherche rétrospectif et par mots clés dans la base de données restreint la recherche aux termes employés dans les comptes rendus et peut également être à l'origine d'un biais de sélection.

De plus, il existe également un biais de recrutement dans le choix des patients puisque les mots clés choisis portaient sur les troubles endocriniens, tandis que certaines pathologies, notamment tumorales peuvent se révéler par d'autres signes, par exemple compressifs.

Enfin, le caractère uni centrique et le faible effectif de cette étude en limitent la puissance.

En pratique :

Devant un enfant chez lequel on suspecte une pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire, nous proposons de réaliser en première intention un protocole simple constitué de deux séquences :

- une séquence sagittale en pondération T1 spin écho, en coupes fines de 3 mm d'épaisseur maximale, avec une FOV adaptée, couvrant la région sellaire la totalité de la tête dans l'axe antéro-postérieur, et la région sellaire d'un sinus caverneux à un autre.
- une séquence sagittale 3D FIESTA en coupes fines de 1 mm, avec une FOV couvrant la totalité de la tête en antéro-postérieur, et la région sellaire d'un sinus caverneux à un autre, reconstruite et analysée dans les 3 dimensions. On pourra également réaliser une séquence axiale en pondération FLAIR sur l'ensemble de l'encéphale, afin de ne pas méconnaître une pathologie associée.

La séquence en pondération T1 permet l'analyse de la selle, de l'antéhypophyse, et surtout du signal de la post-hypophyse, qui doit être hyper intense dès la naissance. La séquence FIESTA dans le plan sagittal permet l'analyse de l'anté et de la posthypophyse, de la tige pituitaire, du plancher du 3^{ème} ventricule, du chiasma optique, ainsi que de la glande pinéale et des structures médianes du cerveau. Dans les plans axial et coronal, on analyse la selle turcique et l'hypophyse, la tige pituitaire, les

sinus caverneux, mais également les structures médianes, le septum pellucidum, les bulbes olfactifs, les nerfs optiques (Fig. 11).

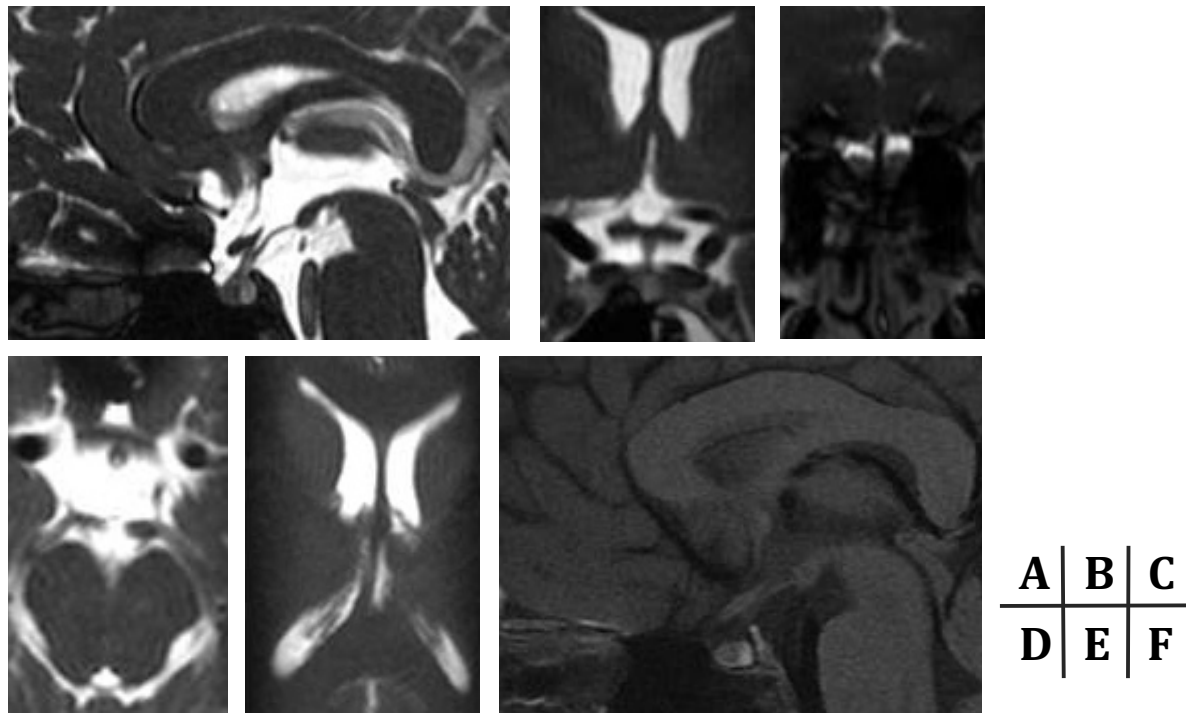


Fig. 11 : Coupes utiles pour l'analyse des séquences T1 et FIESTA.

A : reconstruction sagittale de la séquence 3D FIESTA.

B et C : reconstructions coronales de la séquence 3D FIESTA.

D et E : reconstructions axiales de la séquence 3D FIESTA.

F : séquence sagittale T1 SE.

Le plan sagittal permet l'analyse de l'hypophyse, de la tige, du plancher du V3, de la glande pinéale et des structures médianes. Les plans axial et coronal permettent l'analyse de la selle turcique, des sinus caverneux, de la tige, du chiasma et des nerfs optiques, des bulbes olfactifs et du septum pellucidum. La séquence sagittal T1 permet l'analyse de la selle turcique, de l'anté-hypophyse et surtout du signal de la post-hypophyse.

Si aucune anomalie n'est décelée par ces séquences, et si les bulbes olfactifs sont bien individualisés, l'observateur pourra conclure à l'absence de pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une séquence couvrant la totalité de l'encéphale (type axiale T2 ou FLAIR) pourra néanmoins être réalisée en complément, compte tenu de la fréquence des pathologies malformatives.

En revanche, si une anomalie est mise en évidence, ou si certaines structures sont mal visualisées, des séquences complémentaires devront être réalisées. Une séquence coronale T2 pourra être réalisée pour mieux analyser les bulbes olfactifs si ces derniers sont mal individualisés sur la séquence FIESTA. L'injection de gadolinium sera réservée en seconde intention pour caractériser une lésion. Cette injection pourra être réalisée soit dans un même temps, soit au cours d'un second examen.

Nous proposons également une grille de lecture afin de faciliter l'interprétation des examens, comportant l'ensemble des items à analyser pour une étude exhaustive de la région hypothalamo-hypophysaire, et la recherche de pathologies associées (Tableau 12).

Glande pituitaire	Présente	Oui	Non
	Si présente : taille (hauteur)	Normale (2 – 10 mm)	Anormale Hypoplasie Hypertrophie
	Post-hypophyse	Présente	Absente
	Si présente	Position normale Hypersignal T1 spontané	Position ectopique Absence d'hypersignal T1 spontané
Tige pituitaire	Présente	Oui	Non
	Si présente	Continue Epaisseur normale (1 – 2 mm)	Non continue Epaisie (>2 mm)
Syndrome de masse	Intra-sellaire	Oui	Non
	Supra-sellaire	Oui	Non
	Glande pinéale	Oui	Non
Plancher du V3		Normal	Anormal
Bulbes olfactifs	Présents	Oui	Non
	Si présents	Morphologie normale	Hypoplasie
Chiasma et nerfs optiques intra-crâniens		Morphologie normale	Morphologie anormale
Septum pellucidum	Présent	Oui	Non
	Si présent	Normal	Anormal (dysplasie, hypoplasie)
Conclusion	Pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire ?	Non	Oui (hypothèse)

Tableau 12 : grille de lecture à l'usage des radiologues juniors et seniors proposée pour l'interprétation des IRM de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

9 CONCLUSION

L'exploration IRM de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant ne doit pas être abordée de la même manière que chez l'adulte, puisqu'elle doit tenir compte des spécificités liées à la population pédiatrique, que ce soit dans le spectre des pathologies recherchées, mais également dans les modalités de réalisation de l'examen en lui-même. Nous pensons qu'un protocole composé d'une séquence sagittale en pondération T1 SE et d'une séquence sagittale 3D FIESTA centrées sur la région sellaie doit être réalisé en première intention. Si ces séquences sont de qualité suffisante et normales, alors aucune séquence complémentaire ne semble nécessaire. Il faut pour chaque enfant évaluer la nécessité de l'injection de Gadolinium, qui ne doit pas être réalisée à tort. Toutefois, il ne faudra pas hésiter à compléter l'examen dans le même temps ou dans un second temps par des séquences injectées si l'on estime qu'elles apporteront des informations supplémentaires utiles au diagnostic.

ANNEXE 1.

Fiche de lecture

Qualité de l'examen		Satisfaisante		Artefacts	
Item				La séquence ne permet pas de répondre	
Glande pituitaire	Présente	Oui		Non	
	Si présente : taille / hauteur	Normale (2-10 mm)		Anormale	
				Hypoplasie	
				Hypertrophie	
	Post-hypophyse	Présente		Absente	
	Si présente	Position normale		Position ectopique	
		Hypersignal spontané		Absence d'hypersignal spontané	
Tige pituitaire	Présente	Oui		Non	
	Si présente	Continue		Non continue	
		Epaisseur normale (1-2 mm)		Epaissie (> 2 mm)	
Syndrome de masse	Intra sellaie	Oui		Non	
	Supra sellaie	Oui		Non	
	Glande pinéale	Oui		Non	
Plancher du V3		Normal		Anormal	
Bulbes olfactifs	Présents	Oui		Non	
	Si présents	Morphologie normale		Hypoplasie	
Chiasma et nerfs optiques intra-crâniens		Normal		Anormal	
Septum pellucidum	Présent	Oui		Non	
	Si oui	Normal		Hypoplasique	
Conclusion : pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire ?			Non	Oui	Ne se prononce pas
Hypothèse ?					

BIBLIOGRAPHIE

1. Husson B. Imagerie de la pathologie hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant : bonnes pratiques. *J Radiol.* 2009;90(10):1491.
2. Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, et al. Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology.* 2017;285(1):223–230.
3. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564–570.
4. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 2007;4:1–16.
5. Dattani M, Robinson I. The molecular basis for developmental disorders of the pituitary gland in man. *Clin Genet.* 2000;57(5):337–346.
6. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(1):191–206.
7. McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:3–15.
8. Bou-Ayache JM, Delman BN. Advances in Imaging of the Pediatric Pituitary Gland. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):443–452.
9. Pineau S, Girard N, Scavarda D, Chapon F, Combaz X, Brunel H. Imagerie de la région sellaire normale et pathologique de l'enfant. 2009.
10. Garel C, Léger J. Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non-Tumoral Hypopituitarism in Children. *Horm Res Paediatr.* 2007;67(4):194–202.
11. Bonneville F, Cattin F, Bonneville J-F. Imagerie normale de la région hypothalamohypophysaire. *Feuill Radiol.* 2015;55(1):13–30.
12. Edwards AD, Arthurs OJ. Paediatric MRI under sedation: is it necessary? What is the evidence for the alternatives? *Pediatr Radiol.* 2011;41(11):1353–1364.
13. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2015;275(3):772–782.
14. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol.* 2005;35(11):1045–1055.
15. Argyropoulou MI, Xydis V, Kiortsis DN, et al. Pituitary gland signal in pre-term infants during the first year of life: an MRI study. *Neuroradiology.* 2004;46(12):1031–1035.

16. Lee MH, Choi HY, Sung YA, Lee JK. High signal intensity of the posterior pituitary gland on T1-weighted MR images. Correlation with plasma vasopressin concentration to water deprivation. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2001;42(2):129–134.
17. Kato K, Saeki N, Yamaura A. Morphological changes on MR imaging of the normal pituitary gland related to age and sex: main emphasis on pubescent females. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2002;9(1):53–56.
18. Lurie SN, Doraiswamy PM, Husain MM, et al. In vivo assessment of pituitary gland volume with magnetic resonance imaging: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):505–508.
19. Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, Brauner R, Rappaport R. Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol*. 1991;21(4):247–249.
20. Fink AM, Vidmar S, Kumbha S, et al. Age-related pituitary volumes in prepubertal children with normal endocrine function: volumetric magnetic resonance data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3274–3278.
21. Takano K, Utsunomiya H, Ono H, Ohfu M, Okazaki M. Normal development of the pituitary gland: assessment with three-dimensional MR volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(2):312–315.
22. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr*. 1997;156(10):758–763.
23. Phillips JA, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease. 6. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(1):11–16.
24. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1992;120(6):886–891.
25. Binder G, Nagel BHP, Ranke MB, Mullis PE. Isolated GH deficiency (IGHD) type II: imaging of the pituitary gland by magnetic resonance reveals characteristic differences in comparison with severe IGHD of unknown origin. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(6):755–760.
26. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Josefsberg Z, Pertzalan A. MR findings in hereditary isolated growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(9):1743–1747.
27. Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, Baumann G. Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):685–689.
28. Morana G, Maghnie M, Rossi A. Pituitary tumors: advances in neuroimaging. *Endocr Dev*. 2010;17:160–174.
29. Collet-Solberg PF, Sernyak H, Satin-Smith M, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):79–85.

30. Martínez R, Honegger J, Fahlbusch R, Buchfelder M. Endocrine findings in patients with optico-hypothalamic gliomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2003;111(3):162–167.
31. Hamilton J, Chitayat D, Blaser S, Cohen LE, Phillips JA, Daneman D. Familial growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. *Am J Med Genet.* 1998;80(2):128–132.
32. Aimaretti G, Ambrosio MR, Benvenga S, et al. Hypopituitarism and growth hormone deficiency (GHD) after traumatic brain injury (TBI). *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2004;14 Suppl A:S114-117.
33. Delemer B, Touraine P. Traumatisme crânien et insuffisance hypophysaire. *Ann Endocrinol.* 2006;67(4):310–315.
34. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1031–1044.
35. Kornreich L, Horev G, Schwarz M, Karmazyn B, Laron Z. Pituitary size in patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity). *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):339–341.
36. Madan R, Sawlani V, Gupta S, Phadke RV. MRI findings in Kallmann syndrome. *Neurol India.* 2004;52(4):501–503.
37. Lukoshe A, Dijk SE van, Bosch GE van den, Lugt A van der, White T, Hokken-Koelega AC. Altered functional resting-state hypothalamic connectivity and abnormal pituitary morphology in children with Prader-Willi syndrome. *J Neurodev Disord.* 2017;9(1):12.
38. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol.* 2007;17(12):3025–3030.
39. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Metafratzi Z, Bitsis S, Tsatoulis A, Efremidis SC. Pituitary gland height evaluated by MR in patients with beta-thalassemia major: a marker of pituitary gland function. *Neuroradiology.* 2001;43(12):1056–1058.
40. Osorio MGF, Marui S, Jorge AAL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):5076–5084.
41. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2200–2206.
42. Ward RD, Raetzman LT, Suh H, Stone BM, Nasonkin IO, Camper SA. Role of PROP1 in pituitary gland growth. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2005;19(3):698–710.
43. Sharafuddin MJ, Luisiri A, Garibaldi LR, et al. MR imaging diagnosis of central precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland. *Am J Roentgenol.* 1994;162(5):1167–1173.

44. Akin L, Kendirci M, Doğanay S, Kurtoğlu S, Tucer B, Coskun A. Pituitary duplication: a rare cause of precocious puberty. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(7):1157–1160.
45. Faizah M, Zuhanis A, Rahmah R, et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomed Imaging Interv J.* 2012;8(1):e6.
46. McAllister JP, Abdolvahabi RM, Walker ML, Mitchell JA, Jones HC. Effects of congenital hydrocephalus on the hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone system. *Neurosurg Focus.* 2007;22(4):E4.
47. Abdolvahabi RM, Mitchell JA, Diaz FG, McAllister JP. A brief review of the effects of chronic hydrocephalus on the gonadotropin releasing hormone system: implications for amenorrhea and precocious puberty. *Neurol Res.* 2000;22(1):123–126.
48. Huang H-P, Tung Y-C, Tsai W-Y, Kuo M-F, Peng S-F. Arachnoid cyst with GnRH-dependent sexual precocity and growth hormone deficiency. *Pediatr Neurol.* 2004;30(2):143–145.
49. Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence with a focus on intratumoral hemorrhage. *Pituitary.* 2014;17(1):1–6.
50. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary.* 2009;12(3):186–189.
51. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000;343(14):998–1007.
52. Kilday J-P, Laughlin S, Urbach S, Bouffet E, Bartels U. Diabetes insipidus in pediatric germinomas of the suprasellar region: characteristic features and significance of the pituitary bright spot. *J Neurooncol.* 2015;121(1):167–175.
53. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary.* 2016;19(6):625–642.
54. Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, Yarman S. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine.* 2015;48(3):949–956.
55. Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:15.
56. Andronikou S, Toorn R van, Boerhout E. MR imaging of the posterior hypophysis in children with tuberculous meningitis. *Eur Radiol.* 2009;19(9):2249–2254.
57. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994;193(1):161–164.
58. Isono M, Kamida T, Kobayashi H, Shimomura T, Matsuyama J. Clinical features of symptomatic Rathke's cleft cyst. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103(2):96–100.

59. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JAH, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):151–160.
60. Chaiban JT, Abdelmannan D, Cohen M, Selman WR, Arafah BM. Rathke cleft cyst apoplexy: a newly characterized distinct clinical entity. *J Neurosurg*. 2011;114(2):318–324.
61. Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:31–34.
62. Aloulou H, Triki S, Ahmed A, Kammoun T, Hachicha M. Le diabète insipide central chez l'enfant: étude de six observations. *J Pédiatrie Puériculture*. 2007;20(7):289–294.
63. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev*. 2016;38(3):331–336.
64. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(7):1192–1198.

ARTICLE SOUMIS EN ANGLAIS

3D T2-weighted high-resolution and T1-weighted sequences are sufficient for the initial exploration of hypothalamic-pituitary axis pathologies in pediatrics

M. Mercier¹, E. Schmitt¹, R. Anxionnat^{1,2}, B. Gory^{1,2}, S. Planel¹, C. Baumann³, B. Leheup⁴, S. Bracard^{1,2}

1 Department of Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology, University Hospital of Nancy, France.

2 IADI, INSERM U1254, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

3 Clinical Research Support platform, University Hospital of Nancy, France.

4 Department of Clinical Genetics and Pediatrics, University Hospital of Nancy, France.

Abstract

Purpose

Assess the sufficiency of a protocol comprising only sagittal T1-weighted sequences and 3D T2-weighted high-resolution (3D FIESTA) reconstructions (T1/FIESTA) for the detection of hypothalamic-pituitary axis abnormalities in children.

Patients and methods

A junior and senior reader retrospectively assessed MRI images of 100 children aged 7 months to 17 years. They performed a first reading using only the T1/FIESTA association, and thereafter a second reading incorporating other available sequences. Agreement between readers and readings was calculated.

Results

There were five cases for which the quality of the 3D FIESTA sequences was insufficient. In the remaining cases, the first reading enabled the detection of 27 cases with abnormalities, all of which were confirmed in the second reading (100% positive predictive value), and, 64 cases without abnormalities, all of which were confirmed in the second reading (100% specificity). In the remaining four cases, the first reading missed minor, non-pathological abnormalities that were detected in the second reading (87% sensitivity, 94% positive predictive value).

Using the T1/FIESTA association, the junior and senior readers drew the same conclusions for 95% of the cases.

Conclusion

When sagittal T1-weighted and 3D FIESTA sequences are of sufficient quality, their association is sufficient to rule out hypothalamic-pituitary axis abnormalities in children. Other sequences and gadolinium contrast are useful only in follow-up MRIs to characterize any discovered lesions.

Keywords

MRI; Pediatrics; Pituitary gland; Hamartoma; Ectopic posterior pituitary.

In pediatrics, assessment of the hypothalamic-pituitary axis is essential for the diagnosis of endocrinal pathologies when in the presence of signs suggestive of hormonal hypo or hypersecretion or hypothalamic dysfunction. Today, with its tissue differentiation and 3D reconstruction capacities, magnetic resonance imaging (MRI) has become the gold standard for this assessment(1). Nonetheless, the study of the sellar region remains complex, and, in pediatrics, requires protocols coherent with the specificities of that population.

Sellar-region-centered T1-weighted (T1) sequences in the sagittal and coronal planes and T2-weighted (T2) sequences in the coronal plane are generally recommended(2–6). Furthermore, some authors report that gadolinium-enhanced T1 sequences are also necessary(2,3,5). In contrast, three-dimensional T2 high-resolution (3D T2 HR) sequences have garnered little attention in the pediatric literature. However, in our daily practice, these sequences have appeared to be robust and reliable for the assessment of the hypothalamic-pituitary axis.

Thus, our objective for the present work was to assess the sufficiency of a protocol comprising a sagittal T1 sequence and multiplanar reconstructions from a sagittal 3D T2 HR sequence for the initial detection of abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis in pediatric patients.

Patients and methods

Patients

We performed a retrospective study on 100 consecutively included pediatric patients (57 girls, 43 boys) aged seven months to seventeen years (mean 9 years (standard deviation 4.6 years)) who underwent MRI assessment of the hypothalamic-pituitary axis at the Nancy University Teaching Hospital between January 2013 and July 2016. Inclusion criteria were age >1 month and <18 years, MRI for clinical and/or biological suspicion of a hypothalamic-pituitary axis disorder (precocious puberty, delayed puberty, delayed growth, polyuria-polydipsia syndrome, hormonal hypo or hypersecretion), and an MRI protocol with at least one sagittal T1 sequence and at least one sagittal 3D T2 HR sequence with its multiplanar reconstructions. Table 1 summarizes the indications for MRI.

Abnormalities were detected in 14 of the 54 patients (26%) with hormonal hyposecretion. The most frequent were ectopic posterior pituitary with or without anterior pituitary hypoplasia (Figure 1), and isolated anterior pituitary hypoplasia. As concerns the 43 patients with hormonal hypersecretion (40 cases of precocious puberty), 14 had abnormalities (33%), the most frequent of which was hypothalamic hamartoma (Figure 2). No abnormalities were detected in patients who underwent MRI for suspicion of diabetes insipidus. Table 2 summarizes the abnormalities detected in the study population.

MRI protocol

All MRI studies were done on a 1.5-Tesla scanner, using an 8-channel head coil (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA). The MRI protocol comprised a T1 sequence, either a sagittal spin-echo (SE) sequence (repetition time (RT)/echo time (ET) = 400/20 ms; matrix = 224 x 384; slice thickness = 3 mm; interslice gap = 3.3 mm; field of view (FOV) = 20 x 20 cm), or a 3D gradient echo (BRAVO-type) (RT/ET = 12.90/5.30 ms; matrix = 256 x 256; slice thickness = 1.2 mm; interslice gap = 0.6 mm; FOV = 24 x 24 cm).

The sagittal 3D T2 HR sequence was specifically a 3D fast imaging with steady state acquisition (3D FIESTA; General Electric). It covered the sellar region from one cavernous sinus to the other and the full anterior-posterior depth of the brain (RT/ET = 4.35/1.70 ms; matrix = 288 x 256; slice thickness = 1 mm; interslice gap = 0.5 mm, FOV = 22 x 22 cm). Reconstructions were done in the sagittal, coronal and axial planes.

Other sequences were coronal T1 (RT/ET = 520/21.65 ms; matrix = 320 x 256; slice thickness = 2 mm; interslice gap = 2.2 mm, FOV = 20 x 20 cm), sagittal and coronal gadolinium-enhanced T1, coronal T2 (RT/ET = 7900/99ms; matrix = 320 x 768; slice thickness = 3 mm; interslice gap = 3.30 mm, FOV = 24 x 24 cm), and axial FLAIR (RT/ET = 10002/158 ms; matrix = 224 x 288; slice thickness = 5 mm; interslice gap = 5.5 mm, FOV = 41 x 24 cm).

Image analysis

MR images were read by a junior and a senior reader, with respectively one and fifteen years in neuroradiology, both blinded to patient data. They performed a first reading using strictly the T1 sequences and 3D FIESTA planar reconstructions (T1/FIESTA) (Figure 3). Thereafter, the cases showing no abnormalities in the first reading were subjected to a second reading incorporating the other available sequences.

The readers were furnished with a reading sheet (Annex 1) to ensure the systematic analysis of the hypothalamic-pituitary axis, the olfactory bulbs, the optic chiasm and other median structures. The quality of the T1 and 3D Fiesta sequences in terms of artifacts was evaluated beforehand.

Statistical analysis

Agreement between the findings of the two readers was evaluated by the senior reader using a Cohen's kappa for the first readings and the Fisher's exact test for the second readings. For all comparisons, statistical significance was set at $p < 0.05$. SAS v9.4 software was used.

Results

Diagnostic capacities of associated T1-weighted and FIESTA sequences

The FIESTA sequences of five patients (5%) were of insufficient quality due to movement and/or magnetic susceptibility artifacts. Thus, in those cases, one of the items on the reading sheet could not be addressed with the T1/FIESTA association.

The quality of all other T1 and FIESTA sequences was acceptable. The first readings associating only those two sequences detected no abnormalities for 68 patients. The second readings, incorporating other sequences, confirmed the absence of abnormalities for 64 of those patients (94%). Thus the second readings enabled the detection of abnormalities in four patients (6%) judged normal in the initial T1/FIESTA readings. In three of these cases, the T1/FIESTA association did not show sub-centimeter Rathke's cleft cysts and in one an anatomic variation involving the presence of a fibrous or bony septum within the sella turcica. As concerns the Rathke's cleft cysts, when sufficiently large, this type of cyst can compress the pituitary gland or stalk and thus become symptomatic(7). In our cases, the cysts measured only two to three millimeters and thus we consider their discovery fortuitous.

The sensitivity of the T1/FIESTA association for the detection of abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis was 87% [71 - 95]. Its negative predictive value was 94%. In 27 patients, abnormalities were detected with the T1/FIESTA association and confirmed with the other sequences (100% positive predictive value). For 13 of these 27 patients (48%), the T1/FIESTA association was independently sufficient, i.e., the complementary sequences contributed no additional diagnostically-useful information. For the other 14 patients (52%), the complementary sequences were contributive, enabling the characterization of the lesion.

All cases determined to be normal in the second reading had also been determined normal in the first reading (100% specificity).

Interobserver agreement

In the first reading with the T1/FIESTA association, the junior and senior readers drew the same conclusions for 95% of the cases. In three cases (3%), abnormalities described by the junior reader, specifically two cases of anterior pituitary hypoplasia and one of a 1-mm Rathke's cleft cyst, were not confirmed by the senior reader, and in two cases (2%), abnormalities detected by the senior reader, specifically one case of a lesion suggestive of hypothalamic hamartoma and one abnormality of the septum pellucidum, were not detected by the junior reader.

There was strong agreement between the T1/FIESTA association analytical data of the junior reader and those of the senior reader, with a Kappa of 0.72 [0.57-0.88]. In the cases for which the first reading detected no abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis, the junior and senior readers did not differ significantly in their proportions of patients for which the second reading contributed complementary information: respectively 3.1% and 7.2%, $p=0.44$.

Discussion

The habitually-recommended protocol for the exploration of the hypothalamic-pituitary axis in pediatrics comprises thin-slice sagittal and coronal T1 sequences and coronal T2 sequences, with the field of view limited to and centered on the sellar region. A number

of authors have also advised systematic gadolinium-enhanced T1 sequences in this setting(2,3,5). The results of our study suggest that these complementary sequences may not be necessary. Indeed, we found that when good-quality sagittal T1 and 3D FIESTA sequences were obtained, and they showed no abnormalities, complementary sellar region sequences, and notably contrast-enhanced ones, provided no additional information genuinely contributive to the diagnosis.

3D FIESTA is a volumetric sequence that provides excellent contrast between soft tissues and liquids, and excellent spatial resolution. However, few studies have been done on its use for sellar region structures. Yakamura et al. showed that another 3D T2 HR modality, 3D-CISS (Siemens Healthineers), was useful for the detection of small hamartomas, underling particularly the technology's spatial resolution and its reduction of flow artifacts (8). In our study, we showed that a 3D T2 HR modality is also suitable for analyzing the anterior and posterior pituitary, the pituitary stalk, the floor of the third ventricle, the optic chiasm, the olfactory bulbs and other median structures in the brain. Thus, when associated with a sagittal T1 sequence, 3D FIESTA enables an exhaustive and reliable analysis of the hypothalamic-pituitary axis.

However, the diagnostic performance of 3D FIESTA could be limited by its susceptibility to artifacts, notably those due to movement, which may prove to be a particular problem in children. When present, these artifacts may make it more difficult to analyze certain structures, particularly the sellar floor and the olfactory bulbs. In three of our cases, on the FIESTA sequences, the olfactory bulbs were difficult to assess due to these movement artifacts or to magnetic susceptibility artifacts stemming from the bony interface with the cribriform plate of the ethmoid bone. For these cases, the coronal T2 sequence was necessary to rule agenesis either out, as it did for two patients, or in, as it did for one patient who had one agenetic bulb associated with a hypoplastic contralateral bulb.

In our study, we found strong interobserver agreement for the T1/FIESTA association ($\kappa = 0.72$), suggesting a reliable protocol independent of the reader's experience. The abnormalities missed by the junior reader were a lesion suggestive of hypothalamic hamartoma and an abnormality of the septum pellucidum.

Our study used General Electric's 3D FIESTA sequence specifically, but its results can surely be extended to other, similar sequences such as Siemens' 3D CISS or Philips' Balanced-FFE.

Of course, our study does have several weaknesses. First, it is subject to the usual limits associated with retrospective works. Also, our population was relatively small and limited to a single center. And finally, a selection bias was present in our work, as it required all patients to have at least one sagittal T1 sequence and one 3D FIESTA sequence.

To conclude, our results lead us to think that an MRI protocol comprising a sagittal T1-weighted sequence and a sagittal 3D FIESTA sequence both centered on the sellar region is sufficient for first-line exploration of the hypothalamic-pituitary axis in the pediatric setting. If the quality of these sequences are sufficient and their results normal, other

sequences do not appear necessary. Should they show abnormalities, gadolinium enhancement can be employed in follow-up studies to characterize lesions.

Tables

Table 1 Indications for pituitary MRI in the 100 included patients.

Indication	N
Hormonal hyposecretion	54
Isolated growth hormone deficiency	24
Isolated gonadotropin deficiency	17
Combined deficiency	13
<i>Delayed growth and puberty</i>	<i>8</i>
<i>Growth hormone and corticotropin deficiency</i>	<i>1</i>
<i>Gonadotropin and thyrotropin deficiency</i>	<i>1</i>
<i>Panhypopituitarism</i>	<i>3</i>
Hormonal hypersecretion	43
Precocious puberty	40
hyperprolactinemia	2
Hypercortisolism	1
Diabetes insipidus	3

Table 2 Pathologies identified as a function of indications.

	N pathological/total MRIs (%)	Details on pathologies	N
Hormonal hyposecretion	14 / 54 (26)	Ectopic posterior, normal anterior pituitary	6
		Isolated hypoplastic anterior pituitary	4
		Ectopic posterior, hypoplastic anterior pituitary	2
		No T1 hyperintensity in the posterior pituitary	1
		Ectopic posterior pituitary and septo-optic dysplasia	1
Hormonal hypersecretion	14 / 43 (33)	Hamartoma	7
		Rathke's cleft cyst	3
		Nodular lesion on the superior pituitary stalk	1
		Hypothalamic lesion (context: optic nerve glioma)	1
		Hyperplastic anterior pituitary	1
		Hypoplastic anterior pituitary	1

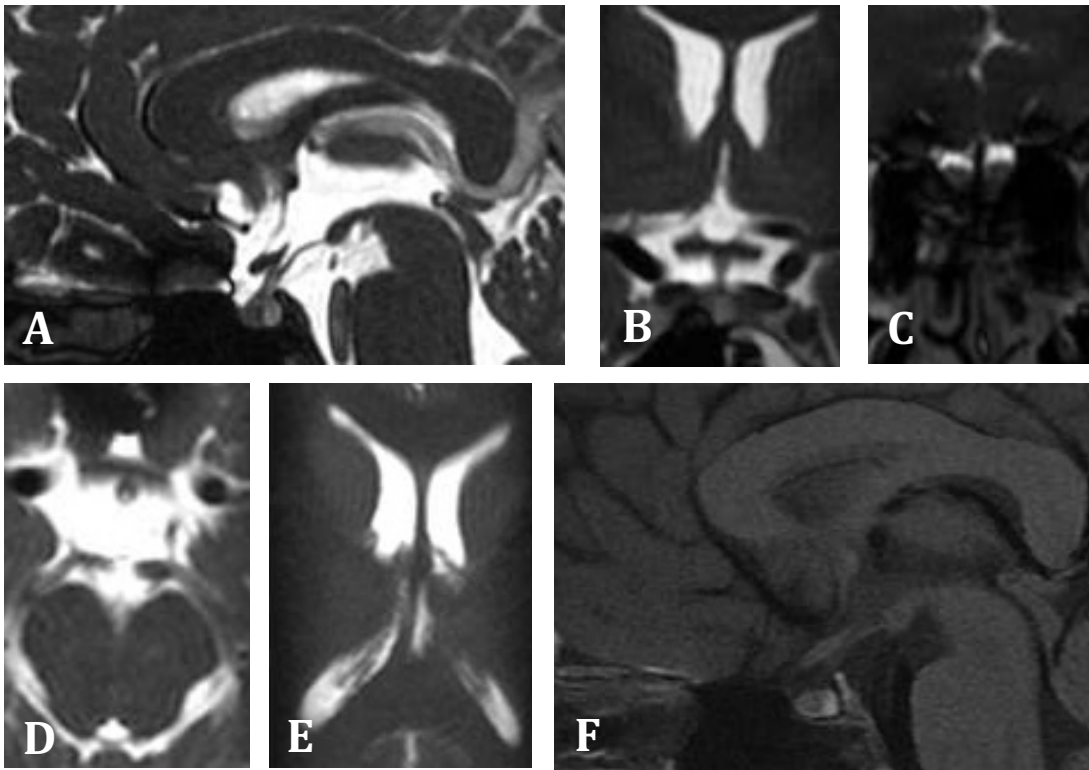


Figure 3: Slices useful for the analysis of T1-weighted and FIESTA sequences.

A: Sagittal reconstruction of the 3D FIESTA sequence.

B and C: Coronal reconstructions of the 3D FIESTA sequence.

D and E: Axial reconstruction of the 3D FIESTA sequence.

F: Sagittal T1-weighted spin-echo sequence.

Sagittal views enable the analysis of the pituitary gland and its stalk, the V3 floor, the pineal gland, and other median structures. Axial and coronal views enable the analysis of the sella turcica, the cavernous sinuses, the pituitary stalk, the optic nerves and chiasma, the olfactory bulbs and the septum pellucidum. The sagittal T1-weighted sequence enables the analysis of the sella turcica, the anterior pituitary and especially the signal off of the posterior pituitary.

Annex 1

Pituitary gland	Present	Yes	No
	If present: size (height)	Normal (2–10 mm)	Abnormal Hypoplastic Hyperplastic
	Posterior pituitary	Present	Absent
	If present	Normal position Spontaneous T1 hyperintensity	Ectopic No spontaneous T1 hyperintensity
Pituitary stalk	Present	Yes	No
	If present	Continuous Normal thickness (1–2 mm)	Non-continuous Thickened (>2 mm)
Mass effect	Intrasellar	Yes	No
	Suprasellar	Yes	No
	Pineal gland	Yes	No
V3 floor		Normal	Abnormal
Olfactory bulbs	Present	Yes	No
	If present	Normal morphology	Hypoplastic
Chiasma and intracranial optic nerves		Normal morphology	Abnormal morphology
Septum pellucidum	Present	Yes	No
	If present	Normal	Abnormal (dysplastic, hypoplastic)
Conclusion	Hypothalamic-pituitary axis pathology?	No	Yes (hypothesis)

References

1. Husson B. Imagerie de la pathologie hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant : bonnes pratiques. *J Radiol.* 2009;90(10):1491.
2. Chaudhary V, Bano S. Imaging of pediatric pituitary endocrinopathies. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(5):682–691.
3. Bou-Ayache JM, Delman BN. Advances in Imaging of the Pediatric Pituitary Gland. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):443–452.
4. Garel C, Léger J. Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non-Tumoral Hypopituitarism in Children. *Horm Res Paediatr.* 2007;67(4):194–202.
5. Pineau S, Girard N, Scavarda D, Chapon F, Combaz X, Brunel H. Imagerie de la région sellaire normale et pathologique de l'enfant. 2009.
6. Bonneville F, Cattin F, Bonneville J-F. Imagerie normale de la région hypothalamohypophysaire. *Feuill Radiol.* 2015;55(1):13–30.
7. Isono M, Kamida T, Kobayashi H, Shimomura T, Matsuyama J. Clinical features of symptomatic Rathke's cleft cyst. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103(2):96–100.
8. Yamura M, Hirai T, Korogi Y, et al. Evaluation of small hypothalamic hamartomas with 3D constructive interference in steady state (CISS) sequence. *Neuroradiology.* 2005;47(3):204–208.

VU

NANCY, le **14 mars 2018**

Le Président de Thèse

Professeur Serge BRACARD

NANCY, le **16 mars 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10217

NANCY, le **20 mars 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Titre : Intérêt des séquences 3D T2 HR et sagittale T1 pour l'exploration des pathologies de l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'enfant.

Objectif. Montrer qu'un protocole comportant deux séquences sagittales T1 et 3D T2 HR est suffisant pour détecter une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez l'enfant.

Patients et méthodes. Les IRM de 100 enfants, âgés de 7 mois à 17 ans, ont été analysées rétrospectivement par un lecteur junior et un lecteur senior. La première lecture a porté uniquement sur les séquences T1 et 3D T2 HR reconstruite dans les 3 plans, et la seconde a associé les autres séquences disponibles. La concordance entre les deux lectures a été évaluée, ainsi que la concordance entre les deux observateurs.

Résultats. Dans 5% des cas, la qualité de la séquence 3D T2 HR était de qualité insuffisante pour conclure. Lorsque la qualité était jugée suffisante, l'association T1/FIESTA a permis la détection d'une anomalie dans 27 cas, confirmés par les autres séquences (valeur prédictive positive = 100%). Dans 64 cas, l'association T1/3D T2 HR et l'analyse des autres séquences concluaient à l'absence d'anomalie (spécificité = 100%). Dans 4 cas une anomalie mineure sans conséquence pathologique, non décrite sur l'association T1/3D T2 HR, était visible sur les autres séquences (sensibilité=87% et la valeur prédictive négative de 94%)

Dans 95% des cas, la lecture de l'association T1/3D T2 HR amenait au même résultat pour les deux observateurs.

Conclusion. Lorsque les séquences sagittale T1 SE et sagittale 3D T2 HR sont de bonne qualité, leur association est suffisante pour éliminer une pathologie hypothalamo-hypophysaire de l'enfant. Les autres séquences et l'injection de Gadolinium sont utiles uniquement pour la caractérisation d'une éventuelle lésion.

TITRE EN ANGLAIS

3D T2-weighted high-resolution and T1-weighted sequences are sufficient for the initial exploration of hypothalamic-pituitary axis pathologies in pediatrics.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS CLES : IRM; Enfant; Hypophyse; Hamartome; Post-hypophyse ectopique.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
