UNE HYPONATRÉMIE SÉVÈRE RÉVÉLATRICE D'UN SYNDROME DE SHEEHAN

E. JOUSTEN (1), J.J. LEGROS (2)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté une hyponatrémie sévère dans un contexte d'insuffisance hypophysaire secondaire à un syndrome de Sheehan méconnu. Le syndrome de Sheehan est une pathologie rare. Il est dû à une nécrose ischémique de l'hypophyse survenant dans un contexte d'hémorragie obstétricale. Le plus souvent, le début de la maladie est insidieux et le diagnostic est posé tardivement. Plus rarement, les manifestations apparaissent de façon aiguë dans le post-partum immédiat. Une hyponatrémie parfois sévère est fréquente. Elle est principalement liée à l'insuffisance corticosurrénalienne secondaire.

MOTS-CLÉS : *Hyponatrémie - Hypopituitarisme - Sécrétion inappropriée d'ADH - Syndrome de Sheehan*

CAS CLINIQUE

Une patiente de 29 ans est admise à l'hôpital pour hyperthermie, nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée d'apparition brutale 24 heures auparavant. Dans ses antécédents, on note une maladie de Crohn avec atteinte gastrique, colique et anorectale, deux interventions pour fistule anale ainsi qu'une pyélonéphrite aiguë. Elle est mère de 2 enfants (1 et 5 ans).

Le diagnostic de gastro-entérite virale est évoqué. Il n'y a pas de signe de poussée de maladie de Crohn. Malgré les mesures de réhydratation, la patiente développe une hyponatrémie sévère et son état général s'altère progressivement.

Elle est transférée dans le Centre Hospitalier Régional de Liège au 9^{ème} jour de son hospitalisation. L'examen clinique à l'admission montre une hypotension artérielle à 70/50 mmHg, une tachycardie régulière à 105/min. La patiente est afebrile et la saturation en oxygène normale à 99%. Elle pèse 42 kg pour 153 cm correspondant à un indice de masse corporelle de 17,9 kg/m². On note une légère déshydratation ainsi qu'une dépigmentation cutanée. L'auscultation cardio-pulmonaire et l'examen de l'abdomen sont normaux. La palpation de la thyroïde est sans particularité.

La prise de sang réalisée le jour de son transfert montre une hyponatrémie sévère à 118 mmol/l, puis à 112 mmol/l le lendemain, raison pour laquelle la patiente est transférée aux soins intensifs. Malgré les mesures de réanimation

SEVERE HYPONATREMIA UNCOVERS SHEEHAN'S SYNDROME

SUMMARY : We describe the case of a young woman admitted for severe hyponatremia due to hypopituitarism caused by a Sheehan's syndrome. Sheehan's syndrome is a rare disorder. It develops after obstetrical hemorrhage that causes ischemic necrosis of the pituitary gland. In most cases, illness appears progressively and diagnosis is made after variable delay. Acute syndrome may develop immediately after delivery in some rare cases. Hyponatremia is a frequent manifestation and may be severe. It is principally caused by secondary adrenal failure.

KEYWORDS : *Hyponatremia - Hypopituitarism - Inappropriate ADH secretion - Sheehan's Syndrome*

hydro-électrolytique, une hyponatrémie moins sévère, mais toujours significative, à 125 mmol/l persiste. Une mise au point biologique plus complète est réalisée. Les résultats sont indiqués dans le tableau I.

Ces analyses confirment la présence d'une hyponatrémie hypo-osmolaire modérée, une osmolalité urinaire et une natriurie anormalement élevées. L'hormone antidiurétique (ADH) est détectable malgré la présence d'une hypo-osmolalité plasmatique. La kaliémie et la fonction rénale sont normales. La glycémie à jeun est à la limite inférieure de la normale. On met en évidence une perturbation de l'axe corticosurrénalien. La concentration plasmatique du cortisol du matin ainsi que la cortisolurie sont abaissées alors que le taux d'ACTH est normal, mais de façon inappropriée car il devrait être augmenté au vu de la cortisolémie basse. Une insuffisance corticotrope est dès lors suspectée et la patiente est adressée pour bilan endocrinien complémentaire et prise en charge.

En reprenant l'histoire clinique de la patiente depuis le début, nous apprenons qu'elle a subi une césarienne 5 ans auparavant, compliquée d'une hémorragie grave ayant nécessité des transfusions. Après l'accouchement, l'allaitement est impossible devant l'absence de montée laiteuse. Plusieurs mois plus tard, la patiente garde une asthénie importante ainsi qu'une aménorrhée secondaire. Elle présente une perte de poids attribuée à un trouble alimentaire du post-partum. Elle se plaint d'orthostatisme et de frilosité. Elle est incapable de reprendre son travail. Une mise au point thyroïdienne réalisée 2 ans après son accouchement montre une hypothyroïdie centrale. Un traitement substitutif par L-thyroxine est mal supporté et interrompu rapidement. Environ 4 ans après le premier accouchement, une FIVETE (Fécondation In vitro Et

(1) Assistante en Endocrino-Diabétologie, Service d'Endocrinologie, CHR Citadelle.

(2) Chargé de cours honoraire, Endocrinologie, Université de Liège.

TABLEAU I. BILANS SANGUIN ET URINAIRE (VALEURS ANORMALES EN GRAS)

Paramètre	Valeur	Norme	Unité
Urée	20	15-45	mg/dl
Créatinine	0,53	0,50-0,98	mg/dl
MDRDA	146	>60	ml/min
Acide urique	2,7	2,0-6,0	mg/dl
Sodium	125	135-145	mmol/l
Potassium	3,9	3,5-4,9	mmol/l
Chlore	91	96-108	mmol/l
Glycémie à jeun	70	70-100	mg/dl
Cortisol 8.00h	2,3	5,0-26,0	µg/dl
ACTH 8.00h	15,5	10,0-80,0	pg/ml
DHEA sulfate	< 150	500-4300	ng/ml
Rénine debout	11,4	5,0-33,0	pg/ml
Aldostérone debout	579	35-300	pg/ml
Osmolalité plasmatique	250	285-305	mOsm/kg
ADH	5,3	< 15,0	pmol/l
Diurèse/24h	600		ml
Natriurie	83		mmol/l
	50	50-220	mmol/24h
Kaliurie	24		mmol/l
	14	25-130	mmol/24h
Osmolalité urinaire	481	500-900	mOsm/kg
Cortisol urinaire	8	10-85	µg/24h
Aldostérone urinaire	3,4	2,8-30,0	µg/24h

Tansfert d'Embryon) est réalisée avec succès. Après son deuxième accouchement, les symptômes ont tendance à s'aggraver.

Tous ces éléments font suspecter une insuffisance hypophysaire. Le diagnostic est confirmé biologiquement. Les résultats du bilan hormonal complémentaire sont indiqués dans le tableau II. On met en évidence une leucopénie ainsi qu'une anémie. L'hormonémie thyroïdienne libre est basse en présence d'une TSH normale traduisant l'hypothyroïdie centrale. La prolactine est basse. Les gonadotrophines sont normales basses en présence d'un taux d'oestradiol et oestrone effondré, ce qui reflète une insuffisance gonadique secondaire. L'IGF-1 est également fortement abaissé. Un test à l'insuline est réalisé sous substitution par hydrocortisone. L'hormone de croissance reste effondrée malgré la présence d'une hypoglycémie sévère. Ce test confirme donc l'insuffisance somatotrope (Tableau III). La réponse en ACTH n'a pas été évaluée puisque le diagnostic d'insuffisance corticotrope avait déjà été posé sur le bilan hypophysaire de base. Le test à l'insuline a par ailleurs été réalisé principalement pour l'obtention du remboursement du traitement substitutif en hormone de croissance. Le CT scan de l'hypophyse montre un aspect de selle turque vide. Au vu de l'ensemble de l'histoire clinique, des résultats de l'exploration endocrinienne et de l'imagerie médicale, il est vraisemblable que la patiente a présenté un syn-

TABLEAU II. HÉMOGRAMME ET BILAN HYPOPHYSAIRE DE BASE (VALEURS ANORMALES EN GRAS)

Paramètre	Valeur	Norme	Unité
Globules blancs	2,96	4,00-10,00	103/mm ³
Neutrophiles	1,39	1,50-8,00	103/mm ³
Lymphocytes	1,15	1,50-7,00	103/mm ³
Hémoglobine	9,5	12,0-16,0	g/dl
Glycémie à jeun	74	70-100	mg/dl
T3 libre	2,0	2,4-5,1	pg/ml
T4 libre	6,3	7,0-17,4	pg/ml
TSH	1,37	0,10-3,50	µUI/l
Prolactine	64	150-750	mU/l
Oestradiol	< 20	5-400	pg/ml
Oestrone	< 6	50-280	pg/ml
Progesterone	0,4	< 1 phase foll.; > 3,4 phase lut.	ng/ml
FSH	3,4	2,0-9,0	U/l
LH	1,8	1,0-12,0	U/l
HGH	< 0,1	< 5,6	ng/ml
IGF-1	35	130-400	ng/ml

TABLEAU III. ABSENCE TOTALE DE RÉPONSE EN HORMONE DE CROISSANCE (HGH) LORS DU TEST D'HYPOLYCEMIE PROVOQUÉE (TEST À L'INSULINE, RÉALISÉ AVEC 0,05 U/KG)

Temps (min)	Glycémie (mg/dl)	HGH (ng/ml)
0	76	< 0,1
15	40	< 0,1
30	22	< 0,1
60	63	< 0,1
90	71	< 0,1
120	76	< 0,1

drome de Sheehan après son premier accouchement.

DISCUSSION

Le syndrome de Sheehan est décrit pour la première fois en 1937 par H.L. Sheehan. Il s'agit d'un hypopituitarisme qui apparaît en période post-partale suite à l'infarctus de l'hypophyse (1, 2).

PATHOGÉNIE

Pendant la grossesse, le volume de l'anté-hypophyse augmente progressivement à cause d'une hyperplasie des cellules lactotropes (3). Ceci peut mener à une compression de l'artère hypophysaire supérieure contre le diaphragme sellaire et entraîner un certain degré d'ischémie (2). En cas de chute brutale de la pression artérielle pendant ou après l'accouchement, un spasme ou une thrombose des petites artères peut survenir et être responsable d'une nécrose ischémique de l'hypophyse fragilisée (1, 3). Il s'agit en général de la conséquence d'une hémorragie obstétricale massive (3). Le rôle de l'autoimmu-

nité dans la pathogénie du syndrome de Sheehan reste indéterminé (1).

EPIDÉMIOLOGIE

La fréquence du syndrome de Sheehan a graduellement diminué, depuis que la prise en charge obstétricale, notamment des complications hémodynamiques au moment de l'accouchement, s'est améliorée (1). L'incidence de cette pathologie reste cependant sous-estimée puisque le diagnostic est souvent tardif. Le délai entre le début du trouble et le diagnostic est de 7 ans en moyenne. Dans 50% des cas, le diagnostic est posé après 10 ans (3, 4). Dans notre observation, le diagnostic a été posé après 5 ans d'évolution.

SYMPTOMATOLOGIE

Le spectre des manifestations cliniques du syndrome de Sheehan est très large. Le tableau peut être tout à fait aspécifique avec des symptômes tels qu'une asthénie, faiblesse ou anémie. Dans d'autres cas, les symptômes sont ceux d'une insuffisance hypophysaire sévère responsable de coma ou décès (1). Dans une minorité des cas, les manifestations d'hypopituitarisme apparaissent brutalement dans le post-partum immédiat. Le tableau est alors dominé par une hypotension et une hyponatrémie parfois sévères. Chez la majorité des patientes, de même que dans notre observation, l'hypopituitarisme apparaît progressivement. Le diagnostic reste longtemps obscur et le traitement inapproprié (1, 2).

Notre patiente a présenté un tableau clinique assez complet. L'incapacité d'allaiter était présente après les deux accouchements, résultant du déficit en prolactine.

Il existait une aménorrhée secondaire ainsi qu'une infertilité secondaire due à l'insuffisance gonadotrope. Ce sont les deux symptômes les plus classiques du syndrome de Sheehan. La survenue d'une grossesse spontanée n'est cependant pas un argument contre le diagnostic de syndrome de Sheehan. La fonction hypophysaire résiduelle, et en particulier la fonction gonadotrope, peut, en effet, être suffisante pour induire une ovulation (1).

Le déficit en hormone de croissance se manifeste par une asthénie, un mal-être général et une perte de masse musculaire, symptômes peu spécifiques, qui étaient présents chez notre patiente (5). L'hormone somatotrope est, en général, une des premières hormones déficitaires (1). Dans ce cas particulier, le déficit en hormone de crois-

sance a été objectivé par une absence de réponse à une hypoglycémie provoquée par un test à l'insuline (réalisé prudemment, en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne, avec une dose de 0,05 U/kg, plutôt qu'avec la dose classique de 0,1 U/kg). Par ailleurs, le taux d'IGF-1 était effondré.

Les symptômes de l'hypothyroïdie secondaire sont identiques à ceux de l'hypothyroïdie primaire, mais parfois moins sévères. La patiente se plaignait de frilosité, de fatigue et de sécheresse cutanée, manifestations cliniques rentrant dans le contexte de déficit thyroïdienne.

L'insuffisance corticotrope constitue l'atteinte la plus dangereuse du syndrome de Sheehan à cause du risque d'insuffisance cortico-surrénalienne aiguë. Les symptômes associent hypotension à l'orthostatisme, asthénie et dépigmentation cutanée. L'hypoglycémie résulte également, pour la majeure partie, de l'insuffisance corticotrope (5). Parfois un stress mineur, ou, infection, peut provoquer une crise addisonienne (2). Celle-ci se manifeste par une hyperthermie, une anorexie, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une asthénie majeure, une hypotension artérielle et une déshydratation globale. L'ionogramme montre une hyponatrémie en général modérée. L'insuffisance rénale fonctionnelle est un signe tardif. Dans notre observation, le diagnostic de syndrome de Sheehan a été posé dans le décours d'une crise addisonienne dont le facteur déclenchant était probablement une gastro-entérite. Le diagnostic d'insuffisance cortico-surrénalienne a été suspecté devant une hyponatrémie et une hypotension persistante malgré réhydratation adéquate.

L'hyponatrémie, parfois sévère, est une manifestation fréquente du syndrome de Sheehan. Différents mécanismes entrent en jeu (6). Le cortisol est un inhibiteur physiologique de la libération d'ADH (7, 8). L'hypocorticisme entraîne une perte de cette inhibition sur la sécrétion de vasopressine. L'ADH plasmatique augmente et est responsable d'une rétention d'eau libre par l'intermédiaire de son action sur le tube collecteur du rein via le récepteur V2. Dans notre observation, on constate effectivement une hyponatrémie hypo-osmolaire, accompagnée d'une osmolalité urinaire et d'une natriurie élevées. La vasopressine est détectable alors qu'elle devrait être effondrée face à une hypo-osmolalité plasmatique. Ces éléments confirment que l'un des mécanismes d'hyponatrémie dans l'insuffisance cortico-surrénalienne est bien une sécrétion inappropriée d'ADH (9). Une sensation de soif inadéquate malgré le développement d'un état hypo-osmolaire ainsi que la stimulation de la

sécrétion de vasopressine par différents facteurs (hypoglycémie, infection, nausées et vomissements) peuvent aggraver l'hyponatrémie (7). En cas d'hypotension associée, la sécrétion de vasopressine est accrue suite à la stimulation des barorécepteurs (8). De plus, l'excrétion d'eau libre est réduite en cas d'insuffisance glucocorticoïde. L'hypothyroïdie contribue à la stimulation de sécrétion de vasopressine et donc au développement de l'hyponatrémie à cause d'une diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne (8). A noter que, dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, la kaliémie reste normale puisque la production surrénalienne d'aldostérone n'est pas affectée par le déficit corticotrope.

Une insuffisance hypophysaire devrait être recherchée chez tout patient présentant un tableau clinique «SIADH-like» sans cause évidente, et peut-être également chez tout patient hyponatrémique légèrement déshydraté (7).

La situation inverse, à savoir un diabète insipide, ne survient que rarement dans le syndrome de Sheehan. La nécrose est étendue alors à la post-hypophyse (3). Le tableau clinique est celui d'un syndrome polyuro-polydipsique. Il existe une impossibilité de concentrer les urines secondairement au déficit en ADH.

DIAGNOSTIC

Comme évoqué plus haut, le diagnostic du syndrome de Sheehan est souvent posé après plusieurs années d'évolution. Une anamnèse soignée concernant les antécédents obstétricaux ainsi qu'un examen clinique détaillé permettent cependant de faire le diagnostic, même chez les patientes paucisymptomatiques (1). Les dosages hormonaux à l'état basal (prolactine, T3 et T4 libres, TSH, cortisol et ACTH, oestradiol et LH, FSH, IGF-1) peuvent suffire pour le confirmer, dans les cas où l'histoire est classique et le tableau clinique évocateur (1). Dans d'autres cas, des tests dynamiques hypophysaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Le test à l'insuline permet d'évaluer la réserve en hormone de croissance et ACTH, le test au TRH celle en TSH et prolactine, et le test au LHRH la réserve en LH et FSH. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est également évalué par le test au CRH et à l'ACTH (1).

L'imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire par IRM (ou CT scan) fait également partie de la démarche diagnostique (1). L'image radiologique de l'hypophyse dépend du stade de la maladie. Pendant la phase aiguë, il existe un élargissement non hémorragique de l'hypo-

physe. Plus tard, l'hypophyse s'atrophie progressivement et on retrouve alors une image de selle turcique partiellement ou totalement vide (1, 5).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une insuffisance hypophysaire apparaissant en période post-partale peut avoir différentes causes. Dans de rares cas, le syndrome de Sheehan se présente sous une forme d'insuffisance hypophysaire aiguë dans le postpartum immédiat. La présentation clinique peut alors être similaire à une nécrose hémorragique aiguë d'un adénome hypophysaire silencieux préexistant (1, 2). Dans le dernier cas, également appelé apoplexie hypophysaire, le tableau clinique est dominé par des céphalées violentes, un syndrome méningé et des signes de compression avec troubles visuels et oculo-moteurs (2, 3). La présentation clinique et l'imagerie permettent, en général, de faire le diagnostic différentiel. Ceci est très important parce qu'une chirurgie décompressive peut être nécessaire dans l'apoplexie hypophysaire due à un adénome, mais elle est contre-indiquée dans le syndrome de Sheehan (1). L'hypophysite lymphocytaire est une atteinte auto-immune de l'hypophyse, survenant dans la majorité des cas pendant ou après la grossesse. La présentation clinique peut ressembler à celle du syndrome de Sheehan, mais il n'y a pas d'histoire d'hémorragie obstétricale. Sur le plan iconographique, l'hypophyse apparaît élargie et la tige pituitaire épaissie dans l'hypophysite. Plus rarement et à un stade avancé, la selle turcique apparaît vide.

TRAITEMENT

En aigu, le traitement vise à corriger les troubles hydro-électrolytiques, notamment l'hyponatrémie sévère comme celle présentée par la patiente illustrant ce cas clinique. Comme rappelé précédemment (10), l'objectif principal est de prévenir les séquelles neurologiques, en évitant à la fois l'évolution vers une hyponatrémie extrême ou prolongée et la correction trop rapide, elle aussi délétère sur le plan cérébral, du trouble ionique. Dans le cas particulier, l'administration d'hydrocortisone en urgence joue un rôle essentiel dans la correction de l'hyponatrémie (voir ci-dessous).

Le but du traitement endocrinien est le remplacement des hormones déficitaires. Il ne s'agit pas uniquement de corriger des perturbations endocriniennes, mais de diminuer la morbi-mortalité due à l'insuffisance hypophysaire. L'insuffisance corticotrope, qui est responsable de

la plupart des situations d'urgence, est traitée par glucocorticoïdes (hydrocortisone). Chez les patients présentant un hypopituitarisme sévère avec déshydratation, le traitement est celui de la crise addisonienne : l'hydrocortisone est d'abord donnée à fortes doses par voie intraveineuse (dose de départ de 100 mg toutes les 6-8 heures), avec, secondairement, un relais *per os* à une posologie usuelle de 30 mg par jour (en l'absence de stress). La substitution en fludrocortisone n'est pas nécessaire parce qu'il n'existe pas de déficit minéralocorticoïde (1). L'hypothyroïdie secondaire est traitée par de la L-thyroxine. Si une déficience en ACTH et TSH coexiste, il est important de débiter le traitement par la substitution glucocorticoïde. Dans le cas contraire, la L-thyroxine peut précipiter une crise addisonienne. Rappelons également qu'on ne peut pas se baser sur le taux de TSH pour l'adaptation de la dose de L-thyroxine dans l'hypothyroïdie secondaire. On se base essentiellement sur la réponse clinique, sur l'hormonémie thyroïdienne libre ainsi que les marqueurs indirects de l'équilibration thyroïdienne. Le traitement de l'hypogonadisme est important chez la patiente non ménopausée, notamment pour prévenir l'ostéoporose (1, 5). Un traitement substitutif en hormone de croissance est indiqué chez les patientes présentant des symptômes cliniques sévères et des tests biologiques univoques.

CONCLUSION

Le syndrome de Sheehan est une cause fréquente d'hypopituitarisme. Le diagnostic est cependant souvent posé tardivement parce que les symptômes sont aspécifiques et le début insidieux. Des complications létales peuvent cependant survenir si le diagnostic est méconnu. Une hyponatrémie parfois sévère est fréquemment associée à l'insuffisance hypophysaire et notam-

ment au déficit corticotrope. Une mise au point cortico-surrénalienne devrait faire partie du bilan d'une hyponatrémie, notamment chez le patient normovolémique ou légèrement déshydraté présentant un tableau de sécrétion inappropriée d'ADH dont l'origine n'est pas évidente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kelestimir F.— Sheehan's Syndrome. *Pituitary*, 2003, **6**, 181-188.
2. Bunch TJ, Dunn WF, Basu A, et al.— Hyponatremia and hypoglycemia in acute Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2002, **16**, 419-423.
3. Conreux F, Granry JC, Poirier N, et al.— Sheehan's syndrome : a recurrent obstetrical complication. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1999, **18**, 430-435.
4. Catinois ML, Chabre O, Chirossel C, et al.— Sheehan's syndrome : an erratic diagnosis in the early post-partum. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2004, **38**, 224-226.
5. Dökmetas HS, Kiliçli F, Korkmaz S, et al. — Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2006, **22**, 279-283.
6. Thielen V, Legros JJ.— Comment j'explore ... une hyponatrémie. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 534-536.
7. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, et al.— Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol*, 2003, **148**, 609-617.
8. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ.— Hyponatremia. *Clin Endocrinol*, 2000, **52**, 667-678.
9. Schleich F, Krzesinski JM, Legros JJ.— Comment j'explore ... un syndrome polyuropolydipsique insipide. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 664-668.
10. Thielen V, Legros JJ.— Comment je traite ... une hyponatrémie. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 537-540.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Jousten, Service d'Endocrino-Diabétologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.