

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le syndrome de Sheehan existe-t-il encore ?  
Evaluation de la prévalence et des facteurs prédictifs d'hypopituitarisme  
après hémorragie du post-partum sévère.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 novembre 2020 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Lucile SZUWARSKI**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Sophie VANDERSTICHELE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Emilie MERLEN**

---

## Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.



# Table des matières

Liste des abréviations.....	11
I. Introduction.....	12
A. Généralités sur l'hypophyse.....	12
1. Anatomie et physiologie.....	12
2. Modifications physiologiques au cours de la grossesse.....	16
a) Modifications morphologiques et histologiques.....	16
b) Modification de la régulation hormonale.....	17
3. Déficits hypophysaires.....	20
a) Insuffisance antéhypophysaire.....	20
b) Insuffisance post-hypophysaire.....	21
c) Complications de l'hypopituitarisme.....	22
d) Traitements.....	23
B. Hémorragie du post-partum.....	24
1. Définition et physiopathologie.....	24
2. Prise en charge.....	25
C. Hémorragie du post partum et hypopituitarisme : le syndrome de Sheehan.....	27
1. Définition et physiopathologie.....	27
2. Epidémiologie.....	29
3. Caractéristiques cliniques.....	31
4. Imagerie.....	34
5. Critères diagnostiques.....	35
6. Diagnostics différentiels.....	36
II. Objectifs de l'étude.....	38
III. Matériel et méthode.....	39
IV. Résultats.....	43
A. Etude descriptive de la population totale.....	43
1. Caractéristiques initiales de la population.....	43

2.	Caractéristiques des grossesses étudiées.....	45
3.	Hémorragie du post-partum.....	47
4.	Evaluation endocrinienne en post-partum.....	48
B.	Etude descriptive de la population évaluée à distance de l'accouchement.....	51
1.	Caractéristiques générales.....	51
2.	Evaluation endocrinienne.....	52
a)	Signes cliniques.....	52
b)	Déficits hypophysaires.....	52
c)	Imagerie.....	57
3.	Comparaison des deux groupes déficitaires et non déficitaire.....	57
a)	Données générales.....	57
b)	Prise en charge de l'hémorragie du post-partum.....	58
c)	Dosages hormonaux et cinétique d'évolution.....	58
V.	Cas particulier de la patiente présentant un panhypopituitarisme.....	60
VI.	Discussion.....	64
A.	Prévalence du SS.....	64
B.	Prévalence des déficits par axe.....	66
C.	Dosages hormonaux en post-partum.....	70
D.	Imagerie.....	73
E.	Facteurs prédictifs.....	74
F.	Limites de l'étude.....	75
G.	Perspectives.....	76
VII.	Conclusion.....	78
	Références bibliographiques.....	79
	Annexes.....	84

## Liste des abréviations :

ACTH : adrenocorticotropie hormone

ADH : antidiurétique hormone

bpm : battements par minute

CGR : concentrés de globules rouges

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CRH : corticotropin releasing hormone

ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ou oxygénation par membrane extra-corporelle

FSH : follicle stimulating hormone

GH : growth hormone

GHRH : growth hormone releasing hormone

GnRH : gonadotropin releasing hormone

HPP : hémorragie du post-partum

IAH : insuffisance antéhypophysaire

IGF1 : insulin growth factor 1

IRM : imagerie par résonance magnétique

LH : luteinizing hormone

ml : millilitre

SA : semaines d'aménorrhée

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SS : syndrome de Sheehan

SSR : soins de suite et de réadaptation

TSH : thyroid-stimulating hormone

# **I. Introduction**

## **A. Généralités sur l'hypophyse**

### **1. Anatomie et physiologie du complexe hypothalamo-hypophysaire**

#### **a) Anatomie (1,2)**

L'hypophyse est une glande endocrine mesurant environ 5x15x10mm et pesant en moyenne 600mg. Elle se situe dans la selle turcique, gouttière concave vers le haut formée au sein de l'os sphénoïdal. Ses rapports anatomiques sont constitués par : en avant le tubercule de la selle turcique et la gouttière optique, en arrière l'os sphénoïde surmonté par les apophyses clinoides postérieures, en inférieur le plancher de la selle turcique et en latéral les parois internes du sinus caverneux. La partie supérieure de la selle turcique est délimitée par le diaphragme sellaire, constitué d'un feuillet de dure-mère, centré par un orifice laissant passer la tige pituitaire.

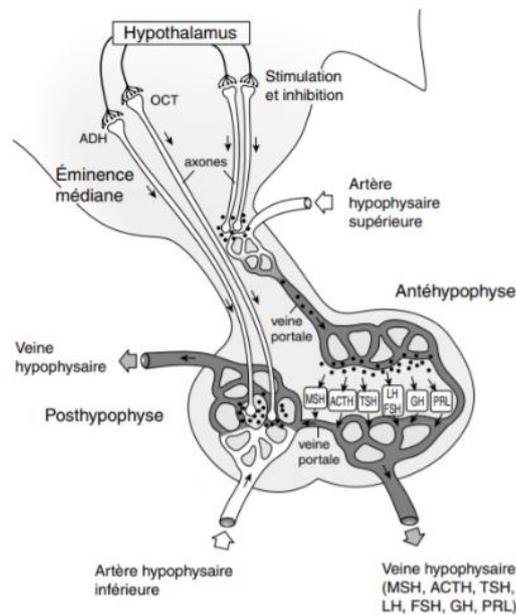
La glande hypophysaire est formée de deux structures divergeant par leurs origines embryologiques et leurs fonctions. Le lobe antérieur, ou anté-hypophyse, dérive du tissu ectoblastique et est à l'origine de la synthèse de six hormones : l'ACTH, la LH, la FSH, la prolactine, la GH et la TSH.

La post-hypophyse ou neurohypophyse est quant à elle d'origine neuroblastique et a un rôle de réservoir aux neuropeptides synthétisés dans l'hypothalamus, l'ADH et l'ocytocine, qui sont véhiculés via la tige pituitaire par voie axonale vers la post-hypophyse.

L'hypothalamus est une structure diencephalique formant le plancher du troisième ventricule, reliée à l'hypophyse par la tige pituitaire. Elle est organisée en plusieurs noyaux, produisant des peptides chargés de réguler la synthèse hormonale hypophysaire.

## b) Vascularisation

La vascularisation artérielle de l'hypophyse provient des artères hypophysaires inférieures et supérieures issues de l'artère carotide interne et comportant plusieurs anastomoses entre elles. Les artères hypophysaires inférieures se destinent majoritairement à la post-hypophyse. Les artères hypophysaires supérieures forment des réseaux capillaires au niveau de l'éminence médiane et autour de la tige hypophysaire, appelés plexus porte primaire. Une des branches de l'artère hypophysaire supérieure descend le long de la tige pituitaire afin de former un deuxième réseau capillaire, le plexus porte secondaire, vascularisant l'anté-hypophyse. Ce système porte répond aux fonctions hypothalamo-hypophysaires en permettant une bonne diffusion des hormones secrétées par les cellules antéhypophysaires.



**Figure 1** Représentation schématique de l'axe hypothalamohypophysaire et de sa vascularisation.

ADH : hormone antidiurétique ; OCT : ocytocine ; MSH : hormone mélanocytaire ; ACTH : corticotrophine ; TSH : hormone thyroïdostimulante ; LH : hormone lutéinisante hypophysaire ; FSH : hormone folliculostimulante hypophysaire ; GH : growth hormone ; PRL : prolactine.

Figure 1 : Vascularisation hypothalamo-hypophysaire (2)

### c) Organisation fonctionnelle

L'antéhypophyse se compose de cinq types de cellules glandulaires organisés en cordons au sein du parenchyme glandulaire, correspondant sur le plan fonctionnel aux cinq axes hypothalamo-hypophysaires (somatotrope, lactotrope, corticotrope, thyrotrope et gonadotrope).

#### - Les cellules somatotropes :

Elles constituent le plus important contingent cellulaire avec 50% des cellules glandulaires, qui sont aussi les plus volumineuses. Elles se situent dans toute l'anté-hypophyse en dehors de la région médiane. Les cellules somatotropes sont à l'origine de la synthèse et de la sécrétion de GH (growth hormone), sous la stimulation de la GHRH hypothalamique (growth hormone releasing hormone) et inhibée par la somatostatine.

La GH a des actions variées au sein de l'organisme, soit par l'intermédiaire de l'IGF1 produite dans le foie, soit une action directe de l'hormone sur les différents tissus. Ses sites d'action sont notamment : l'os et les épiphyses, le tissu adipeux, les muscles. Elle a aussi un rôle dans l'homéostasie glucidique.

#### - Les cellules lactotropes :

Elles représentent 15 à 30% du parenchyme glandulaire, mais sont plus nombreuses chez la femme que chez l'homme. Elles sont dispersées dans l'ensemble de l'antéhypophyse, pouvant aussi être regroupées vers le lobe postérieur. Les cellules lactotropes augmentent en nombre et en taille pendant la grossesse.

La synthèse et la libération de la prolactine (PRL) par les cellules lactotropes est régulée par un contrôle hypothalamique de type inhibiteur via la dopamine. La prolactine a une action sur la trophicité de la glande mammaire et induit la lactation.

- Les cellules corticotropes :

Celles-ci composent 10% des cellules glandulaires hypophysaires. Elles se situent à la partie antéro-médiale et inférieure de l'anté-hypophyse.

La production d'ACTH (adrenocorticotropie hormone) résulte en la protéolyse de son précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) au sein de la cellule corticotrope, sous action stimulatrice de la CRH hypothalamique.

L'ACTH va à son tour stimuler la stéroïdogénèse surrénalienne et donc la sécrétion de cortisol.

- Les cellules thyroïotropes :

Ce sont les cellules les moins nombreuses de l'anté-hypophyse, représentant 2 à 5% du contingent glandulaire, localisées à la partie antéro-médiane de l'adénohypophyse.

Elles produisent la thyroïostimuline (TSH), qui a pour rôle le développement de la glande thyroïde et la synthèse des hormones thyroïdiennes.

- Les cellules gonadotropes :

Elles constituent 10 à 20% des cellules, et se différencient des autres lignées par la synthèse de deux hormones différentes, la LH (ou hormone lutéinisante) et la FSH (ou hormone folliculostimulante). Ces hormones sont dépendantes de la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique.

La LH agit chez la femme sur la fonction lutéotrope. Le pic de LH survenant au cours du cycle menstruel est à l'origine de l'ovulation. La FSH aura une action sur la folliculogénèse.

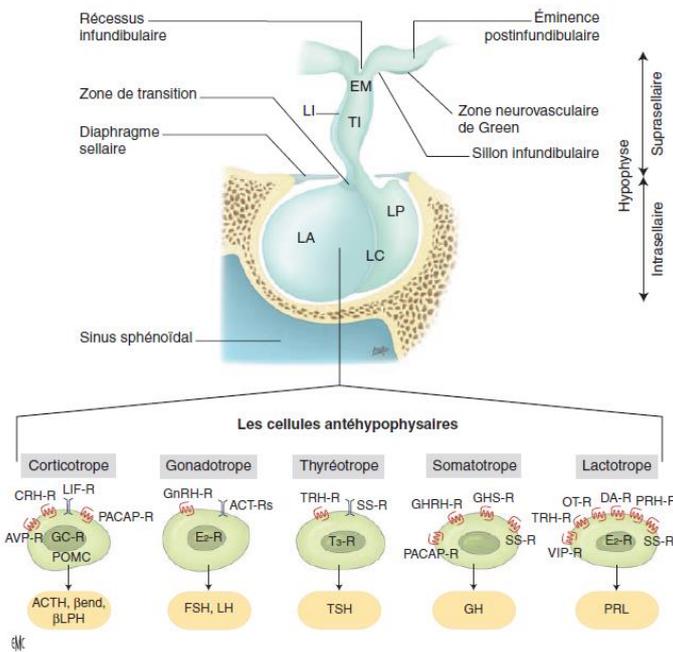


Figure 2 : Schéma de l'hypophyse et des différentes lignées hypophysaires. LA : lobe antérieur, LP : lobe postérieur, LC : lobe cystiforme, EM : éminence médiane, TI : tige infundibulaire, LI : lobe infundibulotubéral (1).

## 2. Modifications physiologiques de l'hypophyse au cours de la grossesse

### a) Morphologiques et histologiques

Les modifications physiologiques de l'hypophyse au cours de la grossesse sont de nos jours bien connues, avec de nombreuses études anatomo-pathologiques et d'imagerie (3,4).

La glande hypophysaire augmente de taille progressivement au cours de la grossesse jusqu'à un maximum à trois jours du post-partum. Cette augmentation a été évaluée en IRM à 2,6mm en moyenne en longueur, largeur et épaisseur, correspondant à une augmentation de 136%. Une deuxième étude par IRM objectivait une augmentation de volume mesurée à 120% à trois jours du post-partum, avec un retour à la normale à 6 mois de l'accouchement. Il existe de plus une bonne corrélation entre la hauteur hypophysaire et le terme.

Cet élargissement de l'hypophyse est expliqué par les modifications histologiques survenant au cours de la gestation. Les études anatomopathologiques d'hypophyses sur des

séries autopsiques de femmes décédés lors de leur grossesse ou en post-partum a permis d'objectiver ces phénomènes (5).

Les cellules lactotropes augmentent en nombre et en taille au cours de la gestation, phénomène visible dès le premier mois, avec un maximum atteint au moment de l'accouchement. Chez les patientes non-allaitantes, ces modifications semblent se normaliser à 1 mois du post-partum en moyenne. Ce processus semble ralenti chez les patientes allaitantes.

Il est objectivé une diminution de la réactivité immunohistochimique des cellules gonadotropes au cours de la grossesse, visible à partir de deux mois et demi, jusqu'à un plateau à 6 mois, avec un retour à la normale un mois après l'accouchement.

Par ailleurs le nombre de cellules somatotropes diminue.

Il ne semble pas y avoir de modifications significatives des cellules thyroïdiques et corticotropes au cours de la grossesse.

#### b) Modification de la régulation hormonale

##### - Axe corticotrope (6) :

Il existe lors de la grossesse un état d'hypercortisolisme modéré, physiologique. Le cortisol plasmatique augmente progressivement à partir de la onzième semaine de gestation jusqu'à atteindre une phase de plateau au troisième semestre. Il en découle une augmentation du cortisol libre urinaire des 24h, jusque 180% en comparaison à des femmes non enceintes. Les taux d'ACTH sont progressivement croissants pendant la grossesse jusqu'à un maximum lors du travail. La synthèse hépatique de cortisol binding protein (CBG) est par ailleurs augmentée par stimulation des œstrogènes placentaires. Le cycle circadien reste dans la plupart des cas conservé malgré des valeurs plus élevées de cortisol plasmatique.

Le placenta humain produit du CRH de manière exponentielle pendant la grossesse avec un pic au moment de l'accouchement. Contrairement au CRH hypothalamique maternel, le CRH placentaire va être directement stimulé par les glucocorticoïdes, et va à son tour stimuler l'ACTH hypophysaire participant à l'hypercortisolisme (7). Au troisième trimestre, il semblerait que la stimulation de l'axe corticotrope dépende essentiellement du CRH placentaire (8).

Plusieurs autres pistes ont été avancées pour expliquer cet état d'hypercortisolisme modérée durant la grossesse : une résistance à l'action du cortisol, l'action anti-cortisolique de la progestérone placentaire, l'augmentation de la synthèse du CBG, un set point hypophysaire pour la sécrétion d'ACTH altéré, ou une sécrétion autonome d'ACTH par le placenta, directement ou via la production de POMC (9,10).

- Axe lactotrope (11) :

La sécrétion de prolactine augmente de manière linéaire jusqu'à dix fois la sécrétion d'une femme non enceinte, en parallèle à la sécrétion d'œstrogène et de progestérone. Par ailleurs, la production de prolactine reste stimulée par la TRH, l'arginine, les repas et le sommeil.

- Axe gonadotrope (12) :

Comme dit précédemment, il existe une diminution de l'immunomarquage de la LH et de la FSH dans les cellules gonadotropes pendant la grossesse, correspondant à une diminution de production des gonadotrophines. Les taux plasmatiques de LH et FSH diminuent dès la septième semaine de gestation et sont indétectables à partir du deuxième trimestre. Ceci est la conséquence du rétrocontrôle réalisé par les œstrogènes et progestérone placentaires et la diminution de réponse à la stimulation des gonadotrophines par la GnRH.

- Axe thyroïdienne (13,14) :

Au premier trimestre de grossesse, l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) a une action semblable à celle de la TSH, de par leurs structures proches. Sa sécrétion est maximale entre 9 et 13 SA, entraînant une augmentation modérée de la T4 libre, qui reste cependant dans les normes. Celle-ci va réaliser un rétrocontrôle négatif sur la TSH au premier trimestre. Le taux plasmatique de T4L va par la suite se normaliser.

Il existe parallèlement une augmentation de la thyroxine binding globulin (TBG) sous l'effet des œstrogènes, par stimulation de la production et diminution de la clairance hépatique, avec un plateau à 12-14 SA. De façon concomitante, on observe donc une augmentation des T3 et T4 totales.

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent pendant la grossesse. Plusieurs pistes ont été avancées pour expliquer ce phénomène : une dégradation placentaire des hormones thyroïdiennes, une augmentation physiologique de la clairance rénale, ou lié au transfert des hormones maternelles au fœtus.

En effet le fœtus est dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'à la fin du premier trimestre, date à laquelle son axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien devient fonctionnel.

- Axe somatotrope (15-17) :

La grossesse est décrite comme un état d'acromégalie modérée physiologique, permettant une bonne croissance foeto-placentaire.

Le placenta est à l'origine d'un variant placentaire de GH (GH-V), détectable à partir de la cinquième semaine, et augmentant de manière exponentielle jusqu'à un pic entre la 35<sup>ème</sup> et 37<sup>ème</sup> semaine. La sécrétion de GH-V semble continue, non médiée par la GHRH ou la ghréline contrairement à la GH hypophysaire. La GH-V possède une affinité pour le récepteur hépatique

de GH comparable à la GH hypophysaire, entraînant une stimulation de l'IGF1 qui va à son tour exercer un rétrocontrôle sur la GH hypophysaire. Celle-ci devient indétectable au bout de quelques semaines de gestation, au profit du variant placentaire.

### **3. Déficiences hypophysaires**

Selon une étude épidémiologique espagnole, l'insuffisance hypophysaire, quel qu'en soit l'étiologie avait une prévalence estimée à 45,5 cas pour 100 000 habitants et une incidence de 4,21 cas/100 000 habitants/an en 1999. L'étiologie la plus fréquente était les tumeurs intrasellaires et leurs traitements, correspondant à 60% des causes d'hypopituitarisme (18).

Le déficit peut concerner un ou plusieurs axes antéhypophysaires et peut atteindre la posthypophyse. Selon l'étiologie, la profondeur de l'atteinte et le nombre d'axes concernés, la présentation clinique peut différer.

#### **a) Insuffisance antéhypophysaire (19)**

La présentation clinique est liée à la diminution ou l'absence de sécrétion des différentes hormones antéhypophysaires et peut associer un ou plusieurs déficits.

L'insuffisance corticotrope correspond à un déficit en sécrétion d'ACTH, partiel ou complet, à l'origine d'une diminution de la sécrétion de cortisol par absence de stimulation des surrénales. Les signes cliniques sont peu spécifiques : asthénie physique et psychique, pâleur, anorexie, tendance à l'hypotension et à l'hypoglycémie. Même en cas d'atteinte brutale, la traduction clinique est moins sévère que lors d'une insuffisance surrénalienne aiguë car l'axe minéralo-corticoïde est conservé. Cependant l'insuffisance corticotrope est l'atteinte avec le risque de mortalité le plus important par la perte de réponse à un stress physiologique.

L'insuffisance thyroïdienne se manifeste cliniquement par des signes d'hypothyroïdie : frilosité, ralentissement du transit, asthénie physique et psychique avec ralentissement psychomoteur, une peau sèche, une diminution de la transpiration. Les signes sont souvent moins francs que dans les hypothyroïdies d'origine périphérique.

L'insuffisance somatotrope présente une symptomatologie moins franche, pouvant se manifester par une diminution de la masse musculaire avec une répartition abdominale des graisses, une fatigue, un manque de motivation, des troubles de l'humeur, de la mémoire et de la concentration. Il existe de plus une tendance à l'hypoglycémie lorsqu'elle est associée à l'insuffisance corticotrope, mais plus fréquente chez l'enfant.

L'insuffisance gonadotrope chez la femme se traduit par une aménorrhée ou des troubles du cycle pouvant entraîner une infertilité, une dépilation axilo-pubienne, associée à une sécheresse vaginale et des troubles de la libido. A long terme, l'insuffisance gonadotrope entraîne une déminéralisation osseuse avec un risque d'ostéoporose.

Le déficit en prolactine n'a pas de conséquence clinique en dehors du post-partum, où l'on observe une absence de montée de lait.

#### b) Insuffisance post-hypophysaire (20)

L'insuffisance de sécrétion de vasopressine ou ADH (hormone anti-diurétique) par la post-hypophyse se traduit cliniquement par la présence d'un diabète insipide. L'organisme sera dans l'incapacité de retenir l'eau libre, entraînant une polyurie et nycturie supérieure à 50ml/kg/24h ainsi qu'une polydipsie réactionnelle.

Cette atteinte est relativement rare, avec une prévalence de 1/25 000 toute étiologie confondue. L'étiologie la plus fréquente est le diabète insipide idiopathique, puis les complications des neurochirurgies, traumatismes crâniens ou hémorragies sous-

arachnoïdiennes. Elle peut aussi survenir dans les suites d'une pathologie infiltrative (histiocytose, sarcoïdose).

### c) Complications de l'hypopituitarisme

De nombreuses études ont mis en évidence une mortalité plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire. La méta-analyse de Jasim et al en 2017 rapporte un excès de mortalité toute cause de 1,55 en cas d'hypopituitarisme. Les facteurs de risque retrouvés étaient : un jeune âge au diagnostic, le sexe féminin, les antécédents de radiothérapie, la présence d'un diabète insipide et la présence d'un hypogonadisme (21).

Par ailleurs, une étude prospective a été réalisée en Grande-Bretagne sur une cohorte de 1 014 patients avec un hypopituitarisme, objectivant à nouveau une mortalité observée plus importante que la mortalité attendue. Cet excès de mortalité était attribué à des causes cardiovasculaires, cérébrovasculaires et pulmonaires en premier lieu (22).

Une partie de la surmortalité cardiovasculaire est attribuée à l'insuffisance somatotrope, même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairement identifiés. Les anomalies lipidiques, la modification de la composition corporelle, une augmentation du fibrinogène, une athérosclérose précoce avec altérations endothéliales pourraient constituer des mécanismes entraînant cette surmortalité (23).

Enfin une altération de la qualité de vie est souvent décrite chez les patients porteurs d'un hypopituitarisme, amélioré après supplémentation des déficits (24).

#### d) Traitements (25,26)

Le traitement de l'insuffisance anté et post-hypophysaire repose sur la supplémentation en hormones déficitaires.

L'insuffisance corticotrope est supplémenteée de manière systématique, dès le diagnostic du déficit, par la prise d'Hydrocortisone per os, répartie en une à trois fois par jour, entre 10 et 20mg par jour selon le caractère complet ou partiel du déficit. Une dose plus élevée est prise le matin afin de reproduire le cycle circadien du cortisol. L'ajustement des doses est clinique (asthénie, tension artérielle).

Il est important d'éduquer le patient au risque de décompensation aiguë, nécessitant une majoration de dose dans les situations de stress physique ou organique.

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne repose sur la prise de L-thyroxine. L'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux de T4L dans la moitié supérieure de la valeur normale.

L'insuffisance gonadotrope n'est pas systématiquement substituée selon l'âge de la patiente. L'intérêt du traitement est de diminuer les effets de l'hypogonadisme notamment sur le risque fracturaire et d'améliorer la qualité de vie. Il y aura de plus des bénéfices sur la morbidité cardio-vasculaire. Le schéma thérapeutique utilisé est adapté au cas par cas.

Chez la femme, le traitement associe de la progestérone per os à des œstrogènes sous forme de patch ou transdermiques. Les œstrogènes ne doivent pas être administrés seuls chez les femmes non hystérectomisées afin d'éviter le risque d'hyperplasie endométriale. La supplémentation est poursuivie jusqu'à l'âge théorique de la ménopause.

La supplémentation en hormone de croissance n'est pas systématique chez l'adulte. Son remboursement en France ne s'effectue qu'en présence d'un déficit somatotrope complet associé à un autre déficit bien supplémenteé depuis deux à trois mois, autre qu'un déficit lactotrope, en cas de persistance d'une altération de la qualité de vie. Le traitement par hormone

de croissance se fait par injection sous-cutanée quotidienne, initié à la dose de 0,2 mg/j, avec une augmentation par palier tous les 3 à 6 mois.

Il n'existe pas de supplémentation de l'axe lactotrope, devant l'absence de retentissement clinique en dehors des grossesses

Le diabète insipide se traite par administration de DDAVP ou desmopressine, sous forme sublinguale. La posologie dépend du caractère partiel ou complet du déficit et peut aller jusqu'à cinq prises par jour. L'adaptation se fait sur la clinique, en fonction de l'équilibre entre les boissons et la diurèse, sous surveillance de la natrémie.

## **B. Hémorragie du post-partum**

### **1. Epidémiologie (27,28)**

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie par des pertes sanguines supérieures à 500 ml lors de l'accouchement. Elle est considérée comme sévère en cas de saignements supérieurs à 1000 ml quel que soit la voie d'accouchement.

Le seuil d'intervention dépend non seulement du volume, mais aussi de la présentation clinique et du débit de l'hémorragie. En cas de césarienne, les pertes sanguines sont souvent plus importantes du fait du geste chirurgical.

L'incidence de l'hémorragie du post-partum est de 5-10%, et de 2% pour les hémorragies sévères. La mortalité est en diminution de nos jours, évaluée à 1,6/100 000 naissances, même si l'HPP constitue toujours la première cause de mortalité maternelle en post-partum.

Les principales causes d'hémorragie du post-partum sont l'atonie utérine, la rétention placentaire et les plaies, qu'elles soient causées par déchirure lors des accouchements par voie basse ou liées à l'hystérotomie en cas de césarienne.

Le risque de récurrence lors d'une seconde grossesse est trois fois plus élevé en cas d'antécédent d'HPP et augmente en fonction du nombre de grossesses hémorragiques.

## 2. **Prise en charge (29)**

La prise en charge de l'hémorragie du post-partum en France est bien codifiée et s'appuie sur les recommandations pour la pratique clinique élaborées par le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

En prévention de l'hémorragie du post-partum il est recommandé l'administration de manière systématique d'utérotonique, l'Oxytocine, au dégageant des épaules ou juste après la naissance. En cas de césarienne, l'administration de 5 à 10 UI d'Oxytocine est poursuivie de manière systématique par une perfusion en continue au moins deux heures, et sera interrompue qu'en cas de tonicité utérine satisfaisante et en l'absence de saignement.

Lors de la survenue d'une hémorragie du post-partum, la prise en charge par les obstétriciens et les anesthésistes doit être concomitante.

La première étape est la réalisation par les obstétriciens d'une délivrance artificielle s'il n'y a pas eu de délivrance dans les trente à soixante premières minutes, ou d'une révision utérine en cas de délivrance préalable, associée à une révision de la filière sous valve et d'un massage utérin. Ces gestes sont réalisés sous couvert d'une antibioprophylaxie.

S'il s'agit d'une césarienne, une hémostase chirurgicale avec hystérorraphie et suture des plaies doit être entreprise rapidement.

L'équipe anesthésique met en place le traitement médicamenteux par Oxytocine, puis Sulprostone en cas d'échec. Un bilan biologique avec numération formule sanguine et bilan de coagulation est prélevé. En parallèle, un remplissage par cristalloïdes est débuté, associé à une transfusion de concentrés de globules rouges selon la clinique, sans attendre le résultat de la

biologie. Il est parfois nécessaire de recourir à l'utilisation de plasma frais congelé et de fibrinogène afin de limiter la coagulopathie.

Si le saignement persiste malgré cette première prise en charge, ou dans l'attente d'un traitement invasif, un ballon de tamponnement peut être utilisé.

Parmi les techniques dites invasives, l'embolisation sélective des artères utérines pourra être envisagée en première intention en cas d'atonie utérine, hémorragie cervico-utérine ou déchirure cervico-vaginale, si la patiente est stable et si la technique est disponible sans délai. Elle peut aussi être réalisée en deuxième intention après échec du traitement chirurgical.

La prise en charge chirurgicale sera à privilégier en cas d'instabilité hémodynamique ou l'absence d'embolisation disponible. Il existe deux techniques conservatrices, la ligature des artères utérines ou hypogastriques et le capitonnage. En l'absence d'étude montrant la supériorité d'une des techniques, aucune des deux n'est à privilégier. En cas d'échec d'une des deux techniques, l'autre peut être réalisée, sans retarder l'hystérectomie, qui constitue le traitement de dernière ligne.

Les algorithmes de prise en charge proposés par le CNGOF sont disponibles en annexe.

## **C. Hémorragie du post partum et hypopituitarisme : le syndrome de Sheehan**

### **1. Définition et physiopathologie**

Le syndrome de Sheehan est défini par une nécrose hypophysaire dans les suites d'une hémorragie du post-partum, à l'origine d'un hypopituitarisme plus ou moins prononcé.

Il a été décrit pour la première fois en 1937 par Harold Leeming Sheehan (30), pathologiste anglais, sur des séries d'autopsie de femmes décédées en post-partum. Dans sa publication de 1948, Sheehan rapporte 41 cas de nécroses hypophysaires sur les 167 morts en post partum, visibles seulement si le décès survenait à plus de 12 heures après la délivrance. Les hypothèses physiopathologiques de l'époque reposaient déjà la présence d'un collapsus important au moment de l'accouchement, à l'origine de l'infarctus hypophysaire (31).

L'élément causal de l'apparition du syndrome de Sheehan est bien connu et consiste en un infarctus de l'hypophyse secondaire à un arrêt de la vascularisation hypophysaire, causé par une hémorragie sévère. Cependant, les phénomènes physiopathologiques à l'origine de cette ischémie ne sont pas clairement élucidés à ce jour (32).

La taille de l'hypophyse augmente progressivement au cours de la grossesse jusqu'à atteindre plus de 130% de sa taille initiale en fin de grossesse. La vascularisation de l'anté-hypophyse dépend des artères hypophysaires supérieures, qui pénètrent l'hypothalamus pour former un système porte descendant à destination de l'anté-hypophyse. La vascularisation de l'anté-hypophyse est donc un système veineux à basse pression. La majoration en taille de la glande hypophysaire dans l'espace restreint qu'est la selle turcique pourrait avoir deux conséquences favorisant l'apparition d'une ischémie. Premièrement une augmentation de la pression intrasellaire entraînant une diminution du gradient de pression hypothalamo-

hypophysaire, avec un risque plus important d'ischémie en cas d'hypotension. Deuxièmement, l'élargissement hypophysaire pourrait directement comprimer les vaisseaux hypophysaires au sein de la selle turcique, favorisant les phénomènes ischémiques (33).

Toute cause de bas débit en fin de grossesse semble pouvoir entraîner un hypopituitarisme, qu'il s'agisse d'une hémorragie du post-partum ou d'autres étiologies. En effet d'autres cas d'hypopituitarismes secondaires à des saignements importants ont été rapportés dans la littérature, confirmant que les modifications de l'hypophyse au cours de la grossesse jouent un rôle prépondérant dans le syndrome de Sheehan (34,35). Ceci est renforcé par le fait qu'une hémorragie massive en dehors de la grossesse n'engendre pas d'insuffisance antéhypophysaire.

Cependant toute patiente présentant une hémorragie du post-partum sévère avec choc hémorragique ne développe pas systématiquement de syndrome de Sheehan, et certains cas ont été rapportés dans la littérature après une hémorragie du post-partum modérée, laissant penser que d'autres phénomènes sont en jeu.

Un vasospasme des petits vaisseaux réactionnel au choc hémorragique est une hypothèse fréquemment avancée, dès l'époque de Sheehan, mais reste difficilement objectivable en pratique.

Les anomalies thrombotiques constitutionnelles ou acquises ont été évaluées dans plusieurs études. Il est bien connu que l'accouchement et l'hémorragie du post-partum sont des états pro-thrombotiques (36). Lors d'un accouchement hémorragique, la présence d'une CIVD était significativement plus élevée chez les patientes ayant présenté un syndrome de Sheehan dans une étude de faible effectif, nécessitant une confirmation avec une étude de plus grande amplitude (37).

Les anomalies génétiques de coagulation restent un facteur prédictif incertain, avec des études contradictoires (38,39).

Les patientes atteintes d'un syndrome de Sheehan ont une selle turcique significativement plus petite que les contrôles, pouvant contribuer à la compression artérielle et donc à l'ischémie hypophysaire, bien que ce facteur ne soit pas observé chez l'ensemble des patientes (40,41) .

La figure 3 représente les mécanismes physiopathologiques connus et présumés à l'origine du syndrome de Sheehan.

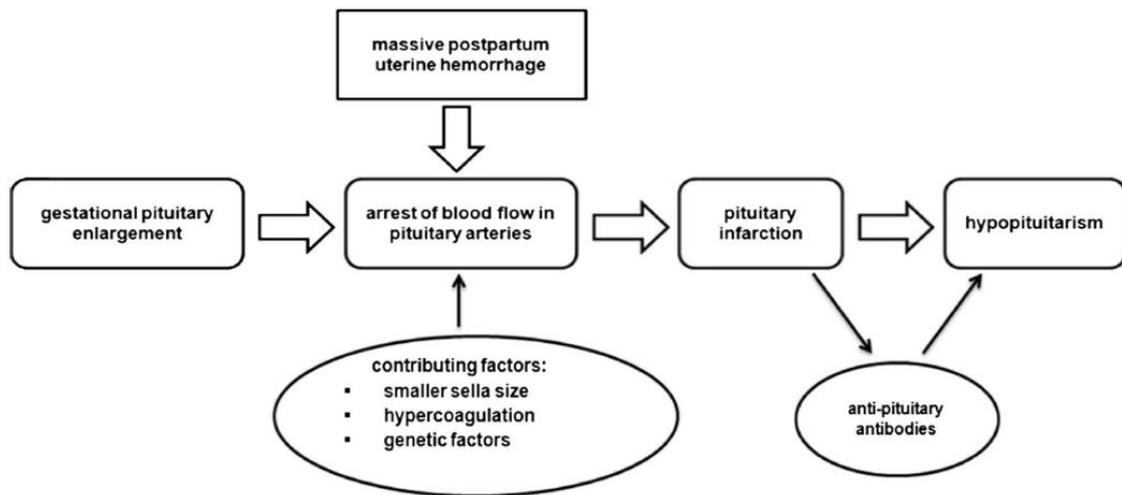


Figure 3 : Physiopathologie du syndrome de Sheehan (les flèches épaisses correspondent aux mécanismes connus, les fines flèches correspondent aux probables facteurs contributifs) (32).

## 2. Épidémiologie

En 1939, Sheehan estimait que 41% des patientes ayant survécu à une hémorragie du post-partum sévère présentait un hypopituitarisme partiel à sévère, contre 15% des patientes ayant présenté une HPP modérée (42). En 1965, dans une revue de la littérature, il estimait la proportion de SS en vie à 100 cas pour un million d'habitants, avec une incidence de 4 nouveaux cas par million d'habitants par an (43). Cette estimation concernait les patientes ayant survécu à l'hémorragie du post-partum, et reposait seulement sur la présence de signes cliniques

d'hypopituitarisme. La prévalence était donc probablement fortement sous-évaluée car les hypopituitarismes cliniquement peu parlants n'étaient pas considérés.

De nos jours, le syndrome de Sheehan est peu fréquent dans les pays développés du fait d'une amélioration des techniques obstétricales, permettant une diminution de la prévalence des hémorragies du post-partum. Cependant il s'agit d'une des premières causes d'hypopituitarisme dans les pays en voie de développement, qui n'ont pas accès aux progrès obstétricaux et où les accouchements à domicile sont encore très fréquents (44).

Dans une large étude de cohorte espagnole, le syndrome de Sheehan représentait 6% des hypopituitarismes (18). Parallèlement, en Islande, Kristjansdottir et al estimait la prévalence du syndrome de Sheehan dans leur pays à 5,1 pour 100 000 femmes(45).

Une autre étude réalisée sur l'ensemble de la population de la vallée du Kashmir en Inde estimé la prévalence à 3,1% des femmes de plus de 20 ans dans cette région, dont un tiers des accouchements étaient à domicile (46).

Les études de prévalence réalisées par des équipes de nationalités diverses permettent de mettre en exergue cette disparité entre pays développés et sous-développés (tableau 1). Cependant l'incidence du syndrome de Sheehan reste difficile à évaluer précisément car peu d'études prospectives de cohorte de patientes ayant présenté une hémorragie du post-partum sont disponibles. Le diagnostic est souvent réalisé des années après l'accouchement, laissant penser qu'il existe une sous-évaluation de ce syndrome.

Tableau 1: Prévalence du syndrome de Sheehan

Etude	Méthode	Résultats
<b>Etudes en population générale</b>		
Zargar et al, 2005 Inde (46)	Etude de prévalence sur l'ensemble de la population d'une région.	SS estimé à 3,1% des femmes en âge de procréer de plus de 20 ans dans la région.
Kristjansdottir et al, 2011 Islande (45)	Etude nationale de prévalence, rétrospectif, entre 1985 et 2008	Prévalence du SS en Islande : 5,1 pour 100 000 femmes.
<b>Etudes sur des cohortes d'hémorragie du post-partum</b>		
Asaoka et al, 1977 Japon (47)	Rétrospectif, sur questionnaire, entre 1961 et 1970 dans une population d'HPP	Aucun SS diagnostiqué sur les 126 femmes prélevées
Feinberg et al, 2005 USA (48)	Rétrospectif, sur questionnaire systématique dans une population d'HPP entre 1998 et 2002	Aucun SS diagnostiqué sur les 8 patientes testées (Dosages hormonaux réalisés seulement si $\geq 2$ déficits cliniques)
<b>Etude sur des cohortes de patients insuffisants hypophysaires</b>		
Abs et al, 1999 Europe (49)	Cohorte multinationale KIMS, patients avec déficit somatotrope	SS chez 3,1% des patients avec déficit somatotrope
Regal et al, 2002 South Galicia, Espagne (18)	Etude dans la population générale des causes d'hypopituitarisme de 1992 à 1999	SS dans 6% des hypopituitarismes
Chatterjee et al, 2008 Inde (51)	Etude rétrospective de 82 patients avec hypopituitarisme	27/82 patients avait un syndrome de Sheehan (32,9%)
Tanriverdi et al, 2014 Turquie (50)	Rétrospectif, cohorte de patients hypopituitaires	SS est la 1 <sup>e</sup> étiologie d'hypopituitarismes chez la femme (27,6%)

### 3. Caractéristiques cliniques

Le syndrome de Sheehan se traduit cliniquement par un tableau d'insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complet et sévère selon l'étendue de la nécrose hypophysaire. Il semblerait que le fonctionnement hypophysaire soit maintenu jusqu'à une atteinte de 50% de la glande mais qu'une atteinte à 75 et 90% entraîne respectivement un déficit partiel et complet (52). L'étendue du déficit dans les séries est en général d'environ 55% de panhypopituitarisme et 45% de formes partielles (53).

Les atteintes des lignées somatotropes et lactotropes sont souvent décrites dans la littérature comme préférentielles, du fait de leur localisation plus externe au sein de l'hypophyse (44). Cependant les lignées atteintes sont très variables selon les séries (tableau 2).

Tableau 2 : Prévalence des déficits dans les différentes études

Etude	Nombre de patientes	Insuffisance somatotrope	Insuffisance lactotrope	Insuffisance corticotrope	Insuffisance thyroïdienne	Insuffisance gonadotrope	Diabète insipide
Ozbey et al, 1994 (54)	40	93%	100%	93%	76%	43%	NR
Zargar et al, 2005 (46)	149	59,7%	85,2 %	53,7%	57,7%	80,5%	NR
Ramiandrasoa et al, 2013 (55)	28	95,6%	58%	83%	92%	80%	NR
Diri et al, 2014 (53)	114	100%	71,4%	71,9%	90,4%	100%	4,4%
Kelestimir et al, 2005 (56)	91	100%*	NR	87,1%	86,2%	79,6%	4,3%
Du et al, 2015 (57)	97	NR	57,3%	76,6%	82,8 %	88%	0,9%
NR : non rapporté							
* Incluses sur déficit en GH							

Il semblerait que les manifestations cliniques diffèrent parfois des autres causes d'hypopituitarisme. En effet, les patientes présentant un déficit somatotrope dans les suites d'un syndrome de Sheehan auraient une qualité de vie significativement plus altérée que les patientes porteuses d'un adénome non fonctionnel (56).

L'atteinte de la post-hypophyse est peu fréquente dans le syndrome de Sheehan. La prévalence du syndrome polyuro-polydipsique est d'environ 5% (56), alors que Sheehan décrivait dans ses séries d'autopsies des lésions de la post-hypophyse dans 90% des cas d'hypopituitarisme secondaire à une HPP (58).

Des études systématiques de la fonction post-hypophysaire dans le syndrome de Sheehan ont mis en évidence une altération de l'osmorégulation de la sécrétion de la vasopressine ainsi

qu'une modification du seuil de perception de la soif chez ces patientes (59). Par ailleurs, Atmaca et al ont mis en évidence dans leur cohorte qu'un diabète insipide partiel, sans manifestation clinique, était retrouvé dans 29% des cas (60). De plus, l'état d'hypocortisolisme initial masque souvent un diabète insipide peu sévère, qui peut se révéler qu'après supplémentation en Hydrocortisone.

La présentation la plus fréquente du syndrome de Sheehan est chronique, avec des signes peu spécifiques, expliquant un diagnostic souvent porté des années après l'accouchement en cause. Dans l'étude de Ramiandrasoa et al (55) portant sur une cohorte française, le délai diagnostique moyen était de 9 ans, allant de 3 jours en post-partum à 36 ans après l'accouchement hémorragique. Dans une étude turque, le délai diagnostique moyen était de 20,37 ans (61).

L'absence de montée de lait ou de retour de couches sont des signes classiquement décrits dans le syndrome de Sheehan pouvant permettre un diagnostic plus précoce dans le post-partum, mais ces signes ne sont pas toujours présents ou parfois ignorés. Par ailleurs l'asthénie physique et mentale ou l'anorexie sont des signes fréquents en post-partum, ne permettant pas d'orienter le clinicien.

L'évolution naturelle de la maladie tendrait vers une possible aggravation dans le temps sans régression possible. En effet, l'hypophyse après s'être en partie nécrosée n'est pas capable de se régénérer. Les tissus nécrosés vont progressivement laisser place à des tissus fibreux, entraînant une atrophie de la glande plus ou moins importante (44).

Des phénomènes auto-immuns vont s'installer dans les suites de l'atteinte hypophysaire, avec notamment l'apparition d'anticorps anti-hypophyses objectivés dans 30 à 60% des syndromes de Sheehan. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que ces anticorps pouvaient être à l'origine

d'une aggravation du syndrome de Sheehan dans les années suivant l'accouchement. Cependant aucune étude n'a permis de démontrer si ces anticorps étaient en cause dans la pathogénèse du syndrome de Sheehan ou seulement la conséquence d'une exposition antigénique lors de la nécrose hypophysaire (62,63).

De rares cas de survenue brutale en post-partum ont été décrits. Le syndrome de Sheehan aigu peut se manifester par une hypotension, des hypoglycémies, une hyponatrémie, une absence de montée laiteuse, des céphalées, un diabète insipide, voire un coma ou un décès dans des cas extrêmes. Dans une revue de la littérature, Matsuzaki (64) rapporte 21 cas de syndrome de Sheehan aigu, apparaissant dans les six semaines suivant l'accouchement, publiés entre 1990 et 2014. Le volume des saignements lorsqu'il était renseigné était compris entre 500ml et 5000ml. La notion de choc hémorragique au moment de l'accouchement n'était pas toujours présente. La majorité des cas était diagnostiquée devant une hyponatrémie sévère ou des hypotensions dans un contexte d'insuffisance corticotrope. Quatre cas présentaient un syndrome polyuro-polydipsique. Six des vingt-et-unes patientes ont présenté des céphalées en post-partum, attribuées au syndrome de Sheehan. Treize diagnostics ont été confirmés par la réalisation d'une IRM à la phase aiguë. Quatre études ont rapporté des imageries normales à J6, J15 et J19, avec un contrôle plusieurs mois après objectivant une selle turcique vide, témoignant des modifications progressives du tissu hypophysaire.

#### **4. Imagerie**

L'IRM est l'imagerie de choix dans l'évaluation d'un syndrome de Sheehan et la recherche de diagnostic différentiel. A la phase aiguë, la présentation la plus fréquente est un élargissement non hémorragique de la glande, avec un centre hypointense en T1 et hyperintense

en T2, et un rehaussement périphérique après injection de gadolinium. Il arrive cependant que l'IRM soit normale en phase aiguë (64).

Lors de la phase chronique, suite à l'atrophie de l'hypophyse, l'image caractéristique est une selle turcique partiellement ou totalement vide. Diri et al objectivait dans une évaluation de 114 patientes atteintes de SS, 75,4% de selles turciques totalement vides contre 24,6 % de selles turciques partiellement vides (53).

Même s'il s'agit de l'image la plus fréquemment objectivée, l'IRM ne montre parfois pas de modification à distance de l'hémorragie, comme rapporté par Du et al dont 18,5% des patientes n'avaient pas d'atteinte visualisée à l'IRM, contre 74,1% de selles partiellement ou totalement vides et 7,4% de légères involutions (57).

Plusieurs études ont évalué l'association entre selle turcique vide et importance de l'hypopituitarisme, sans mettre en évidence de corrélation significative (53,55).

## **5. Critères diagnostiques**

Afin de faciliter le diagnostic de syndrome de Sheehan, l'équipe de Kelestimur et al (65) en 2003 a défini des critères diagnostiques . En 2016, Diri et al ont repris ces critères en distinguant les critères essentiels au diagnostic et ceux non essentiels mais fortement suggestifs de syndrome de Sheehan (32) (Tableau 3).

Tableau 3 : Critères diagnostiques proposés

<i>Kelestimur et al, 2003</i>	<i>Diri et al, 2016</i>
	<b>Critères essentiels au diagnostic</b>
Histoire typique d'HPP	Histoire typique d'HPP, particulièrement au dernier accouchement
Degré variable d'insuffisance antéhypophysaire, de partielle à complète	Au moins un déficit antéhypophysaire
Une selle turcique partiellement ou totalement vide en TDM ou IRM	Une selle turcique partiellement ou totalement vide en IRM à la phase chronique
	<b>Critères non essentiels mais si présents fortement évocateurs</b>
Hypotension sévère ou choc ayant nécessité une transfusion ou un remplissage	Hypotension sévère ou choc lors de la grossesse en cause
Absence de retour de couche	Aménorrhée en post-partum
Absence de montée de lait en post-partum	Absence de montée de lait en post-partum

La prise en charge thérapeutique des hypopituitarismes par nécrose hypophysaire ne diffère pas de la prise en charge des autres causes d'hypopituitarisme, et consiste en la substitution des axes atteints.

## 6. **Diagnostiques différentiels (66–68)**

En phase aiguë, le syndrome de Sheehan peut avoir une présentation proche de l'apoplexie hypophysaire, avec une insuffisance corticotrope aiguë, des céphalées, un trouble de la conscience voire même des troubles de la vision. Le diagnostic d'apoplexie doit être évoqué, même en l'absence d'adénome hypophysaire connu, car les adénomes constituent la première cause d'hypopituitarisme dans les pays développés. L'IRM permettra de distinguer les deux diagnostics, notamment par la présence d'une déviation de la tige hypophysaire. Une érosion ou un élargissement de la selle turcique pourra faire évoquer un adénome ancien.

L'hypophysite lymphocytaire est un deuxième diagnostic à évoquer en présence de céphalées, d'altération du champ visuel et d'hypopituitarisme en post-partum. Il s'agit d'une atteinte hypophysaire par infiltration diffuse de l'hypophyse et/ou de la tige hypophysaire par des lymphocytes T et B. Elle peut apparaître de novo chez des patientes en fin de grossesse ou dans les deux mois du post-partum, mais peut aussi survenir en dehors des grossesses. Les déficits les plus fréquents sont le déficit corticotrope (80%) et gonadotrope (50%) et l'hypopituitarisme peut être complet ou partiel. Un rétablissement des fonctions hypophysaires est observé dans un tiers des cas.

Le diagnostic se fait sur un ensemble d'arguments, facilité par l'IRM. En phase aiguë, l'hypophysite lymphocytaire aura un aspect de pseudo-tumeur, souvent iso-intense en T1, homogène, avec extension supra-sellaire pouvant être à l'origine d'une compression chiasmatique. La tige pituitaire pourra présenter un aspect épaissi. L'évolution se fera vers une régression avec parfois un aspect de selle turcique vide, rendant le diagnostic différentiel avec le syndrome de Sheehan difficile à distance.

L'antécédent d'hémorragie du post-partum sera un argument fort pour s'orienter vers un syndrome de Sheehan, alors qu'un terrain d'auto-immunité, une hyperprolactinémie de déconnexion, et un diabète insipide seront des éléments en faveur de l'hypophysite lymphocytaire.

Le diagnostic entre ces différentes pathologies est important à la phase aiguë car la prise en charge peut varier. En effet dans certains cas d'hypophysite lymphocytaire ou d'apoplexie, une chirurgie trans-sphénoïdale ou une corticothérapie à haute dose peuvent se discuter en cas d'atteinte visuelle. Il n'existe pas de prise en charge étiologique du syndrome de Sheehan, dont le traitement repose seulement sur la supplémentation de l'hypopituitarisme.

## II. Objectifs

De nos jours, il existe une forte diminution des cas d'hypopituitarisme secondaires à une hémorragie du post-partum, par l'amélioration de la prise en charge obstétricale. Du fait de sa raréfaction et de signes peu spécifiques, le syndrome de Sheehan tend à être moins reconnu par le monde médical à l'origine d'un retard diagnostique important, pouvant entraîner une sous-estimation de sa fréquence.

L'incidence actuelle est difficilement quantifiable en l'absence d'études prospectives avec évaluation hypophysaire systématique chez ces patientes.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence du syndrome de Sheehan dans une cohorte de patientes ayant présenté une hémorragie du post-partum sévère. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la corrélation entre les dosages hormonaux en post-partum immédiat et à distance de l'accouchement, et d'identifier des facteurs prédictifs de survenue des déficits hypophysaires.

Ces objectifs ont pour but de déterminer des modalités de dépistage et de suivi des patientes ayant présenté un accouchement hémorragique, afin de réduire le délai diagnostique et diminuer les comorbidités et l'altération de la qualité de vie d'un hypopituitarisme non connu.

### **III. Matériels et méthodes**

Nous avons conduit une étude rétrospective de janvier 2016 à avril 2020, dans le service d'obstétrique de Jeanne de Flandre au CHU de Lille. Les patientes incluses dans l'étude ont été prises en charge dans le service d'obstétrique pour une hémorragie du post-partum avec des pertes sanguines estimées supérieures à 2500 ml, que l'accouchement ait eu lieu à la maternité de Jeanne de Flandre ou dans un autre hôpital de la région avec un transfert secondaire au CHRU. Ce seuil à 2500ml de pertes sanguines avait été fixé après discussion avec l'équipe d'obstétrique afin d'étudier les patientes les plus sévères.

La prise en charge de l'hémorragie du post-partum suivait les recommandations du CNGOF et le protocole du service d'obstétrique du CHU (en annexe).

Les critères d'exclusion étaient les antécédents de pathologie hypophysaire, les antécédents de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée et la présence de céphalées en péri-partum, afin d'éliminer de potentiels diagnostics différentiels (hypophysite lymphocytaire, apoplexie hypophysaire).

Les informations concernant les antécédents, la prise en charge obstétricale, les données cliniques et biologiques et les traitements introduits ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patientes.

Le protocole de la maternité prévoit un dosage de TSH, T3L, T4L et de cortisol plasmatique à 8h à toutes les patientes présentant une hémorragie du post-partum supérieure à 2,5 litres avant la sortie de la maternité. Un traitement par Hydrocortisone et/ou lévothyroxine était introduit à la sortie de la maternité en cas de déficit corticotrope ou thyrotrope sur avis endocrinologique.

Avant mars 2019, seules les patientes présentant des perturbations du bilan corticotrope ou thyrotrope en post-partum étaient réévaluées en endocrinologie à distance de

l'accouchement. Après mars 2019, de manière systématique, les patientes ayant présenté une HPP étaient convoquées pour la réalisation d'un hôpital de jour entre 3 et 6 mois après l'accouchement afin de réaliser un bilan hypophysaire complet avec test de stimulation adapté selon les cas.

Le bilan réalisé en hôpital de jour consistait en une biologie standard (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatinine, urée) ainsi qu'une évaluation de l'axe corticotrope par un dosage du cortisol et de l'ACTH à 8h et réalisation systématique d'un test dynamique, de l'axe thyroïdienne par un dosage de TSH, T3L et T4L, de l'axe gonadotrope par un dosage de FSH, LH, œstradiol et progestérone en l'absence de prise de contraception oestro-progestative, de l'axe lactotrope par un dosage de prolactine et d'un test dynamique au Primperan et de l'axe somatotrope par un dosage de l'IGF1 et d'un test dynamique.

Le test dynamique de référence est l'hypoglycémie insulinique, qui permet d'évaluer conjointement les axes corticotrope et somatotrope. Il était réalisé en l'absence de contre-indication (antécédent de comitialité, affection cardiologique ou cérébro-vasculaire).

Lorsqu'il n'était pas réalisable, un test au Synacthène low dose permettait d'évaluer l'axe corticotrope et la fonction somatotrope était évaluée par le test à l'Arginine-GHRH.

L'insuffisance corticotrope était confirmée en cas de cortisolémie inférieure à 5 µg/dl à 8h en regard d'une ACTH normale ou basse. En cas de valeur de cortisol intermédiaire entre 5 et 13µg/dl, le test d'hypoglycémie insulinique écartait le diagnostic d'insuffisance corticotrope si le pic de cortisol lors de l'épreuve était supérieur à 18 µg/dl. Le test était considéré comme interprétable qu'en cas d'hypoglycémie inférieure à 0,40g/L. En cas de diagnostic avéré, un traitement par Hydrocortisone était introduit.

Lors de l'hypoglycémie insulinique, l'insuffisance somatotrope était écartée en cas de GH supérieure à 10 ng/ml. Entre 3 et 10 ng/ml il s'agit d'un déficit partiel, et si la GH est inférieure à 3 ng/ml il s'agit d'un déficit somatotrope complet.

L'interprétation du test Arginine-GHRH est dépendante de l'IMC de la patiente. La réponse est normale si la GH est supérieure à 11,5 ng/ml pour un IMC inférieur à 25, si supérieure à 8 ng/ml pour un IMC entre 25 et 30, et supérieure à 4,5 ng/ml pour un IMC supérieur à 30. Dans le cas contraire, il existe un déficit somatotrope.

Un traitement par hormone de croissance était introduit en cas d'insuffisance somatotrope complète confirmée, si la patiente présentait un autre déficit associé bien supplémenté pendant au moins trois mois, avec une persistance de l'altération de la qualité de vie.

La présence d'un déficit thyroïdote était confirmée en cas de T4L en dessous des normes du laboratoire en regard d'une TSH normale ou basse. Dans ce contexte, un traitement par Levothyroxine était introduit.

Le déficit gonadotrope était défini par un œstradiol abaissé, avec FSH et LH basses en regard. Une supplémentation par pilule oestro-progestative contenant 30µg d'éthinylestradiol, ou par œstrogène per cutané associé à un progestatif en l'absence d'hystérectomie, était introduit après discussion avec la patiente.

Le déficit lactotrope était établi en cas de prolactine basse, inférieure à 5,2 ng/ml. En cas de test au Primperan, le déficit lactotrope était écarté si la valeur stimulée de prolactine était trois fois plus élevée que la valeur basale. Aucune supplémentation n'était réalisée en cas de déficit confirmé.

Le diagnostic de syndrome de Sheehan était posé en cas de confirmation de l'atteinte d'une ou plusieurs lignées antéhypophysaires.

Une ordonnance pour une IRM hypophysaire était remise aux patientes en cas de déficit confirmé.

Tous les dosages hormonaux ont été réalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

### *Analyse statistique*

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Chez les patientes ayant été évaluées à distance du post partum, les potentiels facteurs de risque de déficit hypophysaire ont été comparés entre les patientes présentant un déficit et celles n'en présentant pas par le test exact de Fisher pour les facteurs qualitatifs et par le test t de Student, ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne, pour les facteurs quantitatifs. La relation entre la valeur de cortisol en post-partum et la valeur en cortisol lors de l'évaluation à distance a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **IV. Résultats**

### **A. Etude descriptive de la population totale**

#### **1. Caractéristiques initiales de la population**

Entre le 1<sup>e</sup> janvier 2016 et le 30 avril 2020, il y a eu 23 887 naissances à la maternité de Jeanne de Flandre, dont 828 hémorragies du post-partum sévères (supérieures à 1000ml), soit 3,4% des accouchements. Après discussion avec l'équipe obstétricale, il a été décidé de réaliser un dosage de cortisol à 8h et un bilan thyroïdien chez toutes les patientes ayant présenté des saignements de plus de 2500ml, dans le cadre d'un protocole de service. Pendant la période de l'étude, 103 patientes ayant saigné plus de 2500ml ont été prises en charge à Jeanne de Flandre et ont bénéficié d'un bilan hormonal. Parmi elles, 70 patientes remplissaient les critères d'inclusion de l'étude, dont 15 (17,5%) avaient accouché dans un autre centre et avaient été transférées secondairement à Jeanne de Flandre pour prise en charge de l'hémorragie du post-partum (HPP).

Des 70 patientes de l'étude, 25 d'entre elles ont été convoquées en hôpital de jour d'Endocrinologie pour des explorations hypophysaires complètes. Huit patientes ne se sont pas présentées à leur convocation et étaient perdues de vue.

Au total, 17 patientes (24,3%) ont bénéficié d'une évaluation endocrinienne complète à distance de l'accouchement.

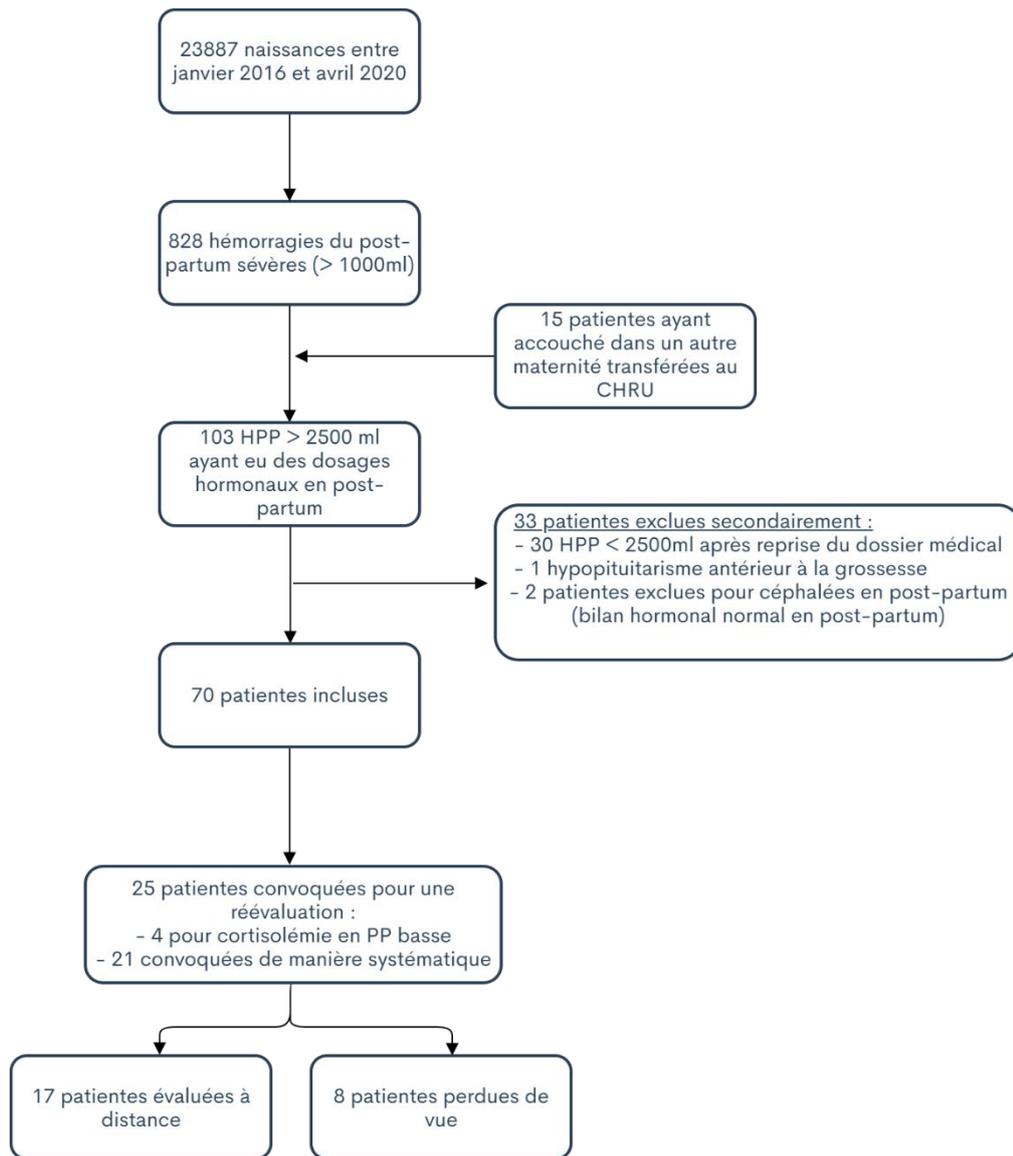


Figure 4: flow chart

L'âge moyen des patientes au moment de l'accouchement était de 31,8 ans ( $\pm 5,4$ ). La parité moyenne était de 2,2 enfants ( $\pm 1,1$ ), 30% des patientes étaient primipares. 17 patientes (24,3%) présentaient au moins un antécédent de fausse couche spontanée.

On retrouvait un antécédent d'hémorragie du post-partum chez 7 des 49 multipares, soit 14,3%. Les antécédents de césarienne étaient retrouvés chez 55,3% des multipares.

Les caractéristiques de la population initiale sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : caractéristiques générales de la population

Variables	Résultats
Age (années)	31.8 ± 5.4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 5.6
Gestation N (%)	
1	20 (28.6)
2	17 (24.3)
3	16 (22.9)
4	9 (12.9)
≥ 5	8 (11,4)
Parité N (%)	
1	21 (30.0)
2	25 (35.7)
3	15 (21.4)
≥ 4	9 (12.8)
Antécédents césarienne N (%)	
0	28 (57.1)
1	14 (28.6)
≥ 2	7 (14.3)
Antécédents d'HPP N (%)	7 (14.3)

## 2. Caractéristiques des grossesses étudiées

La grossesse était spontanée dans 82,9% des cas. Il s'agissait d'une grossesse multiple dans 18,5% des cas. Le terme à l'accouchement était en moyenne de 37,9 semaines d'aménorrhée (± 2,5). Le poids de naissance moyen était de 2983 grammes (± 581).

Les différentes complications présentes lors de la grossesse sont résumées dans le tableau 5.

Dix-sept patientes (24,3%) ont eu une ou deux cures de corticothérapie par bétaméthasone dans un contexte de menace d'accouchement prématuré, avec un délai variant entre 2 mois et moins de 24h avant l'accouchement.

Tableau 5 : Complications lors de la grossesse

Complications	N(%)
HTA	3 (4,3%)
Prééclampsie	11 (15,9%)
Diabète gestationnel	16 (22,9%)
Rupture prématurée des membranes	13 (18,6%)
Menace d'accouchement prématuré	15 (21,4%)
Prématurité	15 (21,4%)
Placenta prævia	16 (22,9%)
Placenta accréta	8 (11,4%)

La figure 5 représente la répartition des différentes voies d'accouchement au sein de la cohorte.

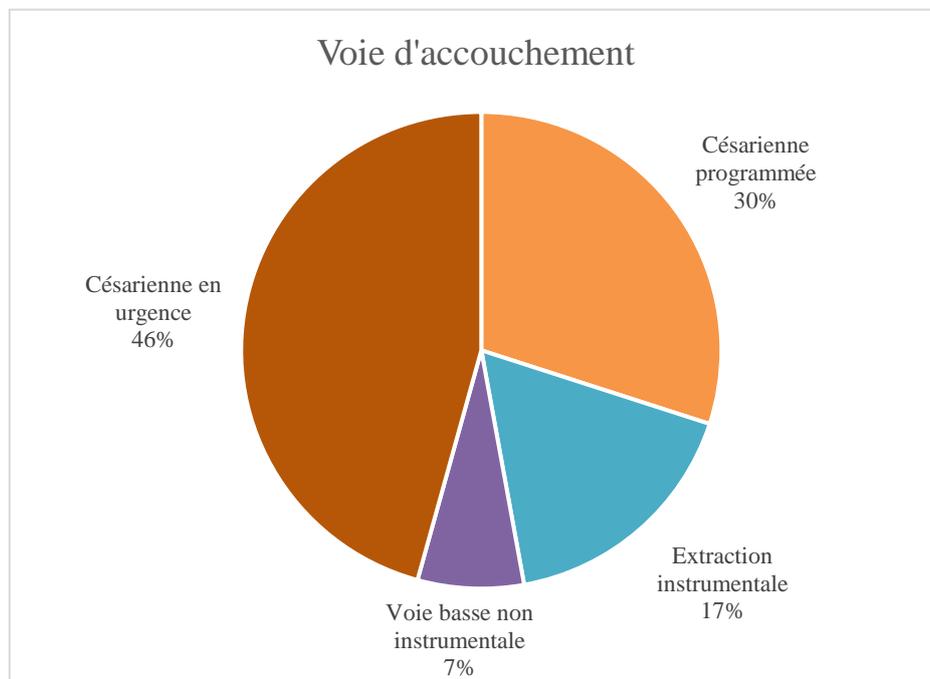


Figure 5 : répartition des voies d'accouchement

### 3. Hémorragie du post partum

Le volume médian de l'hémorragie du post-partum était de 3185ml (2700 ; 4200), avec un minimum à 2 500ml et un maximum à 10 760 ml.

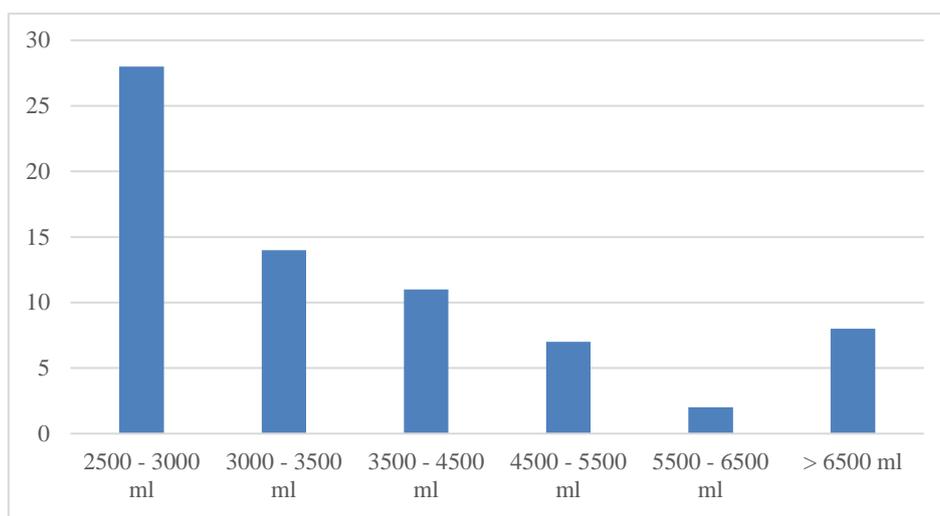


Figure 6 : Répartition du volume des saignements

L'étiologie principale d'HPP était l'atonie utérine, retrouvée de manière isolée dans 37,7% des cas, puis les plaies vaginales et utérines dans 10,1% des cas et la rétention placentaire dans 5,8% des cas. Dans 17,4% des cas les causes étaient multiples, et dans 21,7%, la cause n'était pas détaillée dans le dossier médical ou inconnue.

Concernant la prise en charge obstétricale de l'hémorragie, un arrêt des saignements par manœuvres obstétricales simples (révision utérine, massage utérin...) a été observé dans 21,4% des cas. Un ballon de tamponnement intra-utérin a été posé chez 39 patientes (55,7%), avec un arrêt des saignements ne nécessitant pas de prise en charge invasive complémentaire chez 10 d'entre elles. Un geste invasif a dû être réalisé secondairement après échec du ballon de tamponnement chez 29 patientes, et a été réalisé d'emblée chez 16 patientes.

Une ligature des trompes seule ou associée à un capitonnage a permis un arrêt des saignements chez 29 patientes, et a dû être complétée par une hystérectomie d'hémostase chez 7 patientes.

Une hystérectomie a été réalisée d'emblée chez 7 patientes (10%). Cinq patientes ont nécessité une embolisation artérielle. Elles ont toutes été réalisées en deuxième ligne après échec des techniques chirurgicales, ou en cas de reprise des saignements à distance du bloc opératoire.

Une patiente a présenté une nécrose utérine après ligature des artères utérines puis embolisation, nécessitant une hystérectomie.

D'un point de vue réanimatoire, 65 patientes (92,8%) ont été transfusées, avec une médiane de culots globulaires transfusés à 5 et un maximum de 25 culots. Des amines vasoactives ont été introduites dans 26,1% des cas et un transfert en réanimation a été nécessaire dans 42,9% des cas. Une embolie du liquide amniotique a été diagnostiquée chez 5 patientes.

#### **4. Evaluation endocrinienne en post-partum**

En post-partum immédiat, trois patientes ont présenté une absence de montée de lait. Deux patientes ont rapporté une montée laiteuse insuffisante rendant l'allaitement difficile.

Les dosages hormonaux ont été effectués entre le 2<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour après l'accouchement, sur prescription médicale. Les résultats sont détaillés dans le tableau 6.

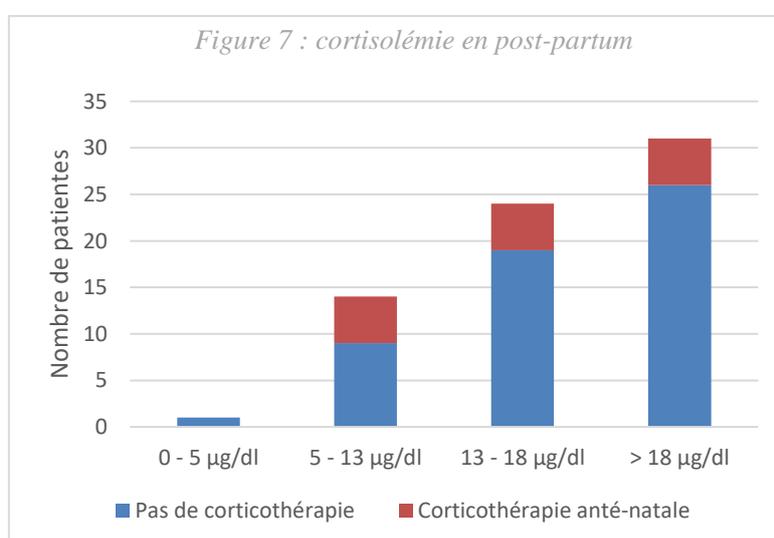
Quatre patientes n'ont pas de dosage de LT3 et T4L et deux patientes n'avaient pas de dosage de TSH en post-partum. Un déficit thyroïdote a été mis en évidence chez une patiente en post-partum avec introduction d'un traitement par Levothyrox. Par ailleurs une thyroïdite d'Hashimoto a été mise en évidence en post-partum. Le bilan thyroïdien en post-partum était normal chez 64 patientes sur les 66 testées, soit chez 97% des patientes.

Tableau 6 : dosages hormonaux en post-partum

<b>Cortisol (en µg/dl)</b>	<b>N</b>	<b>70</b>
	Moyenne ± écart-type	17,2 ± 6,4
	Médiane (Q1 ;Q3)	16,7 (13,3 ; 21,2)
	Minimum   Maximum	1,6   32,1
<b>T3L (pmol/L)</b>	<b>N</b>	<b>66</b>
	Moyenne ± écart-type	4,2 ± 1,2
	Médiane (Q1 ;Q3)	4,2 (3,6 ; 4,5)
	Minimum   Maximum	< 2,3   11,3
<b>T4L (pmol/L)</b>	<b>N</b>	<b>66</b>
	Moyenne ± écart-type	9,7 ± 2,2
	Médiane (Q1 ;Q3)	9,6 (8,2 ; 11,0)
	Minimum   Maximum	4,1   16,8
<b>TSH (µUI/ml)</b>	<b>N</b>	<b>68</b>
	Moyenne ± écart-type	3,4 ± 2,0
	Médiane (Q1 ;Q3)	2,9 (1,8 ; 4,9)
	Minimum   Maximum	0,7   9,1

La figure 7 reprend les valeurs de cortisolémies en post-partum, en détaillant si la patiente avait reçu de la bétaméthasone pendant la grossesse ou non.

Dans le groupe cortisol supérieur à 18 µg/dl, deux patientes avaient reçu de la Bétaméthasone dans les trois jours précédents l'accouchement, et une trois semaines avant. Le délai entre injection de Bétaméthasone et accouchement n'est pas connu pour les deux autres patientes.



Quinze patientes avaient un cortisol inférieur à 13 µg/dl en post-partum. Un traitement par Hydrocortisone a été introduit chez 8 patientes de ces patientes à la sortie de la maternité, sur avis endocrinologique. Parmi elles, deux patientes étaient perdues de vue après la sortie de la maternité.

Sept patientes avec un cortisol à 13 µg/dl n'ont pas reçu de traitement par Hydrocortisone à la sortie de la maternité. Trois de ces patientes avait eu une injection de Bétaméthasone avant l'accouchement. Une d'entre elles a été réévaluée à distance et ne présentait pas de déficit corticotrope, une autre ne s'est pas présentée à la consultation programmée. La troisième patiente avait un cortisol à 8h à 11,9 µg/dl. Trois autres patientes avaient un cortisol à 8h supérieur à 11 µg/dl et n'avaient a priori pas bénéficié d'avis endocrinologique ni de réévaluation. Une dernière patiente présentant un cortisol à 6,90 µg/dl en post-partum, sans contexte d'injection de Bétaméthasone, a été perdue de vue par la suite car il n'y a pas de notion de traitement par Hydrocortisone ni de suivi à distance dans son dossier.

## **B. Etude descriptive de la population évaluée à distance de l'accouchement**

### **1. Caractéristiques générales**

Parmi les 70 patientes de l'étude, 17 patientes (23,9%) ont bénéficié d'un bilan hypophysaire complet à distance de l'accouchement, sur les 25 convoquées initialement. Elles avaient toutes bénéficié d'un bilan en post-partum immédiat. Le délai moyen entre l'accouchement et l'évaluation en HDJ était de 4 mois.

Tableau 7 : caractéristique des patientes évaluées à distance

Variable	Résultats
Age (années)	32,5 (± 3,9)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,3 (± 5,0)
Primipare N(%)	4 (23,5%)
Multipare N(%)	13 (76,5%)
Antécédent d'HPP N(%)	1 (9,1%)
Grossesse multiple	4 (23,5%)
Terme (semaines d'aménorrhée)	37,3 (± 2,2)
Lieu d'accouchement N(%)	
- CHRU de Lille	13 (76,5%)
- Hors CHRU	4 (23,5%)
Voie d'accouchement N(%)	
- Voie basse	4 (23,5%)
- Césarienne en urgence	10 (58,8%)
- Césarienne programmée	3 (17,6%)
Poids de naissance (grammes)	2900(± 601)

## 2. Evaluation endocrinienne

### a) Signes cliniques

Les signes fonctionnels recueillis lors de l'évaluation en hôpital de jour sont rapportés dans le tableau 8. Le signe le plus fréquent était la fatigabilité physique (64,7%), suivi des troubles de concentration et des troubles de mémoire (35,3%). Deux patientes n'ont pas présenté de montée laiteuse. Au moment de la réévaluation, 12 patientes avaient eu un retour de couche. Deux patientes décrivaient des ménométrorragies sous pilule microprogestative, et trois patientes décrivaient la présence de spotting, l'une sous implant, une sous microprogestatif et une en l'absence de contraception.

Tableau 8 : Signes cliniques à la réévaluation à distance

Signe clinique	N(%)
Absence de montée de lait	2 (11,8%)
Lactation insuffisante pour allaitement	2 (11,8%)
Aménorrhée	0/15 (2 hystérectomies)
Fatigabilité physique	11 (64,7%)
Fatigabilité intellectuelle	5 (29,4%)
Trouble de la concentration	6 (35,3%)
Troubles de mémoire	6 (35,3%)
Troubles de libido	2 (11,8%)
Frilosité	2 (11,8%)
Syndrome polyuro-polydipsique	1 (5,9%)

b) Déficits hypophysaires

Chez les patientes ayant bénéficié d'une évaluation hypophysaire complète, **la prévalence globale d'un déficit hypophysaire après hémorragie du post-partum est de 47,1%**, dont 17,6% de déficits multiples (3 patientes) et 29,4% de déficits isolés (5 patientes). Parmi les déficits isolés, on notait 4 déficits somatotropes partiels et un déficit corticotrope partiel.

Chez les 3 patientes présentant plusieurs déficits, une patiente présentait un panhypopituitarisme avec diabète insipide (cf partie V), une patiente présentait une atteinte de trois lignées (thyrotrope, lactotrope et somatotrope partielle), et une patiente présentait une insuffisance somatotrope et corticotrope partielle.

Tableau 9: prévalence des déficits par axe

Déficit	Nombre	Pourcentage
Somatotrope	Complet : 1 Partiel : 6	75%
Corticotrope	Complet : 1 Partiel : 2	37,5%
Thyréotrope	2	25%
Lactotrope	1	12,5%
Gonadotrope	1	12,5%
Diabète insipide	1	12,5%

- Axe somatotrope :

L'atteinte somatotrope est l'atteinte la plus fréquemment retrouvée dans notre étude. Trois patientes n'ont pas eu d'évaluation de l'axe somatotrope en l'absence de test dynamique et une patiente n'a pas eu de dosage d'IGF1. Une patiente a eu un test Arginine-GHRH seul et une patiente a eu une hypoglycémie insuliniq ue puis un test à l'arginine à distance afin de confirmer le déficit partiel.

Parmi les 7 patientes présentant un déficit somatotrope, 4 avaient une IGF1 dans les normes basses et 1 patiente avait une IGF1 basse. Une seule patiente présentait un déficit somatotrope complet confirmé par deux tests dynamiques, associé à des déficits d'autres lignées, motivant l'introduction d'un traitement par hormone de croissance.

- Axe corticotrope :

Un déficit corticotrope est retrouvé chez trois patientes de la cohorte. Un déficit partiel a été confirmé par un test au Synacthène et deux déficits ont été confirmés par hypoglycémie

insulinique. Chez ces trois patientes, un traitement par Hydrocortisone avait été débuté dès le post-partum devant des cortisolémies basses.

Un déficit corticotrope avait pu être éliminé après réalisation d'un test dynamique chez deux patientes présentant une cortisolémie basse en post-partum, permettant un arrêt de l'Hydrocortisone. Les résultats de ces cinq patientes sont détaillés ci-dessous.

*Tableau 20 : Evolution du bilan cortisolique*

<b>Cortisol (µg/dl)</b>	<b>Patiente 1</b>	<b>Patiente 2</b>	<b>Patiente 3</b>	<b>Patiente 4</b>	<b>Patiente 5</b>
<b>En post-partum à 8h</b>	7,90	7,40	10,80	1,6	8,5
<b>En hôpital de jour à 8h</b>	10,5	4,8	10,90	< 1	14,9
<b>Pic après synacthène</b>	17,5	13,6	21,1	NR	NR
<b>Pic lors de l'hypoglycémie insulinique</b>	NR	16	NR	4,1	20,2
<b>Poursuite de l'Hydrocortisone</b>	Oui	Oui	Non	Oui	Non

- Axe thyroïdienne :

Les 17 patientes évaluées en HDJ ont bénéficié d'un dosage de TSH et T4L. Le dosage de T3L est disponible chez 15 patientes. Deux patientes présentent une insuffisance thyroïdienne, avec des dosages de T4L et T3L diminués et une TSH inadaptée en regard. Une des deux patientes présentait une TSH légèrement supérieure à la norme en post-partum, avec des hormones libres dans les normes. Les bilans thyroïdiens initiaux et à distance chez ces deux patientes sont détaillés ci-dessous (tableau 11). Les bilans en post-partum avaient été réalisés à J7 de l'accouchement chez les deux patientes. Un traitement par Levothyroxine a été introduit chez ces deux patientes.

Tableau 11: Evaluation thyroïdienne chez les patientes présentant une insuffisance thyroïdienne

Norme hors grossesse	Post-partum			HDJ		
	TSH	T4L	T3L	TSH	T4L	T3L
	0,4-3,6 µUI/ml	8,6-16,6 pmol/L	3,8-5,8 pmol/L	(0,4-3,6 µUI/ml)	(8,6-16,6 pmol/L)	(3,8-5,8 pmol/L)
3 <sup>e</sup> trimestre	0,3-3 µUI/ml	6,1-12,2 pmol/L	3,8-5,8 pmol/L			
<b>Patiente 1</b>	0,74	6,5	< 2,3	1,55	7,0	3,6
<b>Patiente 2</b>	4,31	10,1	4,7	0,57	7,5	4,9

- Axe lactotrope :

Un dosage de prolactine était disponible pour les 17 patientes évaluées. Six patientes ont de plus bénéficié d'un test au Primpéran. Cinq patientes allaitaient encore lors de l'évaluation.

La prolactinémie était basse à 4 ng/ml chez une patiente (N : 5,2 – 26,5), en faveur d'un déficit lactotrope. Le test au Primpéran n'avait pas été réalisé.

Le test au Primpéran mettait en évidence une réponse physiologique chez 5 patientes sur les 6 évaluées, malgré une absence de montée laiteuse chez l'une d'entre elle, permettant d'éliminer une insuffisance lactotrope.

Deux patientes présentaient une hyperprolactinémie. La première s'inscrivait dans un contexte d'allaitement. Chez la deuxième patiente, il a été mis en évidence à plusieurs reprises une hyperprolactinémie entre 30 et 40 ng/ml avec une réponse altérée au test au Primpéran (cf partie V).

- Axe gonadotrope :

Une évaluation de l'axe gonadotrope était disponible et interprétable chez 11 patientes. Parmi elles, deux patientes présentaient des perturbations du bilan gonadotrope.

Le retour de couche n'avait pas pu être évalué chez la première patiente qui avait subi une hystérectomie. Elle présentait cependant des signes d'insuffisance gonadotrope avec une dépilation axilo-pubienne et des troubles de la libido. L'œstradiolémie était effondré en regard de gonadotrophines basses (LH à 1,8 UI/L et FSH à 5,1 UI/L). Un traitement substitutif par patch oestrogénique a été introduit chez cette patiente.

La deuxième patiente a présenté un retour de couche environ 3 mois après l'accouchement. L'examen clinique ne mettait pas en évidence de signes d'hypogonadisme. Elle présentait cependant une hyperprolactinémie à 87 ng/ml dans un contexte d'allaitement, pouvant expliquer la freination de l'axe gonadotrope.

Cinq patientes n'étaient pas évaluables sur le plan gonadotrope du fait d'une contraception hormonale. Une patiente était sous macroprogestatif, une patiente portait un implant et trois patientes avait une pilule microdosée Desogestrel.

- Atteinte de la neurohypophyse :

Parmi les patientes évaluées à distance du post-partum, une patiente présentait cliniquement un syndrome polyuro-polydipsique évalué à 7 litres par jour. Le test de restriction hydrique n'était pas indiqué dans le contexte. La patiente a été améliorée après l'introduction de desmopressine, permettant de confirmer le diagnostic de diabète insipide.

### c) Imagerie

Quatre patientes parmi celles présentant un syndrome de Sheehan ont bénéficié d'une IRM hypophysaire. Deux IRM étaient sans particularité. Une IRM mettait en évidence une discrète hétérogénéité de rehaussement en T1 après injection de gadolinium au sein du lobe droit pouvant correspondre à une séquelle en lien avec le syndrome de Sheehan. L'IRM réalisée chez la patiente présentant un panhypopituitarisme retrouvait une antéhypophyse de taille réduite, plaquée au fond de la selle turcique avec petite arachnoïdocèle intra-sellaire (aspect de pseudo selle turcique vide), compatible avec un syndrome de Sheehan.

## 3. Comparaison des groupes déficitaire et non déficitaire

### a) Données générales

Parmi les 17 patientes réévaluées à distance, nous avons comparé différents facteurs entre les 8 patientes présentant un syndrome de Sheehan (groupe déficit), et les 7 patientes ne présentant pas de déficit. Devant de faibles effectifs, les analyses statistiques réalisables étaient limitées.

Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes pour l'âge et le terme de l'accouchement. Parmi les patientes ayant accouché hors CHRU, 50% ont présenté un déficit.

Chez les patientes déficitaires, 37,5% avait eu un accouchement par voie basse, et 62,5% par césarienne en urgence. Il n'y avait pas d'accouchement par césarienne programmée.

### b) Prise en charge de l'hémorragie du post-partum

Chez les patientes ayant présenté une CIVD, 55,7% d'entre elles étaient déficitaires, sans différence significative retrouvée ( $p=0,63$ ).

La présence d'un choc ou d'un transfert en réanimation concernait dans 60% des cas des patientes ne développant pas de déficit, et dans 40% des cas des patientes développant un syndrome de Sheehan sans que la différence soit significative entre les deux groupes ( $p=0,63$ ). De la même manière, le volume médian des saignements était plus élevé dans le groupe non déficitaire, à 5000ml (Q1 : 3200ml ; Q3 : 5350ml), contre 3300ml dans le groupe déficitaire (Q1 : 2800ml ; Q3 : 4250ml).

Le nombre de culots globulaires transfusés était plus élevé chez les patientes déficitaires que chez les non déficitaires, avec en moyenne 6,6 CGR pour les patientes non déficitaires et 8,1 CGR dans le groupe déficitaire, mais avec de grandes variations dans les deux groupes (écart-type à 3,5 dans le groupe non déficitaire et 6,5 dans le groupe déficitaire). La différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,87$ ).

### c) Dosages hormonaux et cinétique d'évolution

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la médiane du cortisol en post-partum entre les deux groupes, malgré une médiane à 16,1  $\mu\text{g/dl}$  chez les non déficitaires et une médiane à 10,9  $\mu\text{g/dl}$  chez les déficitaires ( $p=0,14$ ). Cependant le groupe des patientes déficitaires prend aussi en compte des patientes ne présentant pas de déficit corticotrope.

Si l'on étudie le groupe de patientes présentant un déficit corticotrope, comparé aux autres patientes, on remarque que les patientes présentant un déficit corticotrope confirmé lors de la réévaluation avaient toutes une cortisolémie inférieure à 8  $\mu\text{g/dl}$  en post-partum, alors que les patientes ne présentant pas d'atteinte de cet axe avaient toutes un cortisol supérieur à 8  $\mu\text{g/dl}$ .

Par ailleurs, le coefficient de corrélation entre la cortisolémie en post-partum et celle à la réévaluation est de 0,497 ( $p=0,0501$ ), montrant une bonne corrélation positive entre ces deux dosages, avec une p-value à la limite de la significativité.

Tableau 12 : Cortisolémie en post-partum selon la présence d'un déficit corticotrope ou non après réévaluation

Cortisol en post-partum (µg/dl)	Présence d'un déficit corticotrope confirmé	Absence de déficit corticotrope
<b>Médiane</b>	7,4	16,4
<b>Minimum</b>	1,6	8,5
<b>Maximum</b>	7,9	24,5

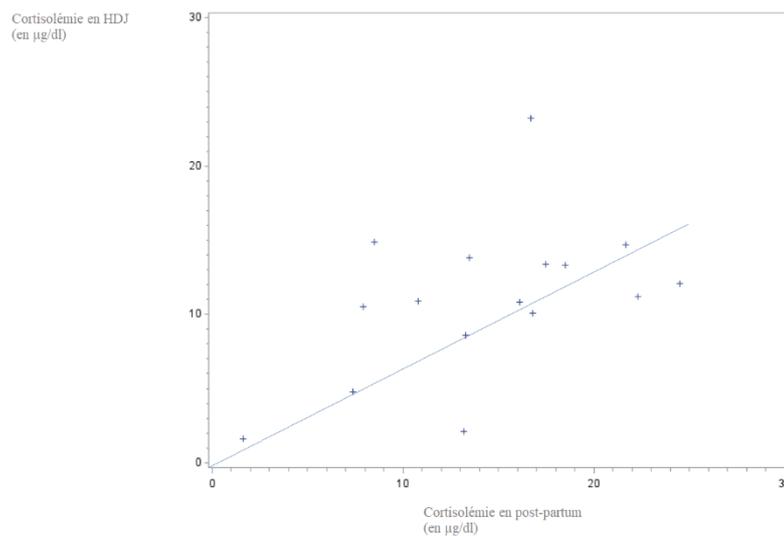


Figure 8 : Diagramme de corrélation entre la cortisolémie de 8h en post-partum et la cortisolémie de 8h en HDJ.

## **V. Cas particulier de la patiente présentant un panhypopituitarisme**

Il s'agit d'une patiente de 38 ans, 5<sup>e</sup> geste et 3<sup>e</sup> pare, dont la grossesse s'est déroulée sans évènement particulier. Les deux accouchements précédents avaient été réalisés par voie basse, sans complication. La patiente s'est présentée à la maternité au terme de 41 semaines d'aménorrhée pour travail spontané. En salle de travail, la patiente a présenté un épisode de détresse respiratoire associé à une crise tonico-clonique, spontanément résolutive. Dans la suite de la crise, devant la présence d'une bradycardie fœtale à 60 bpm et une forte présomption d'embolie amniotique, une césarienne en urgence est réalisée, permettant la naissance d'un garçon de 4,650 kg.

La césarienne s'est compliquée d'une hémorragie de la délivrance par atonie utérine et CIVD. Une révision utérine est réalisée et un traitement par Nalador est mis en place. Une triple ligature est réalisée, avec des saignements estimés à 1400ml à la fin du geste. Devant la persistance de saignements diffus en nappe, une hystérectomie d'hémostase est réalisée suivi d'un packing. Parallèlement les troubles de coagulation sont pris en charge par plasma frais congelé et facteurs de coagulation, associé à la transfusion de 12 CGR. L'hémorragie du post-partum est alors estimée à 4000ml.

En post-opératoire immédiat, la patiente a présenté un arrêt cardio-respiratoire. Une ECMO a été mise en place, suivi d'un transfert en réanimation. A 24h de l'accouchement, la patiente a présenté à nouveau un choc hémorragique. Le scanner abdomino-pelvien met en évidence un volumineux hématome inguinal droit et pariétal antérieur avec fuite active de produit de contraste. Une prise en charge par radio-embolisation est alors réalisée permettant un arrêt des saignements.

Lors de son séjour en réanimation, la patiente présente de nombreuses complications avec notamment la mise en place transitoire de dialyses devant une nécrose tubulaire aiguë, la survenue d'une neuropathie de réanimation, et une colite ischémique. Elle est transférée en SSR après 1 mois de réanimation.

En SSR, un avis endocrinologique est demandé devant l'absence de montée de lait rapportée par la patiente et une asthénie marquée, associées à un syndrome polyuro-polydipsique. Le bilan réalisé en SSR met en évidence une insuffisance corticotrope avec un cortisol à 8h à 2,1 µg/dl en regard d'une ACTH à 9 pg/ml. La TSH est à 0,74 µUI/ml, inadaptée devant une T4L basse à 6,5 pmol/L et une T3L effondrée, inférieure à 2,3 pmol/L. L'IGF1 est basse, à 36 ng/ml, l'œstradiol est effondré sans élévation des gonadotrophines. Le tableau étant fortement évocateur d'un syndrome de Sheehan, la patiente est transférée en endocrinologie après supplémentation par Hydrocortisone et Levothyrox. A noter que la patiente avait eu un premier dosage de cortisolémie en réanimation, qui était à 42,7 µg/dl. Cependant la patiente était sous seringue électrique d'Hydrocortisone dans le contexte de choc.

Dans notre service, l'examen clinique met en évidence une asthénie marquée, des hypotensions orthostatiques, une frilosité, un ralentissement psychomoteur, des troubles de la concentration et de la mémoire, une dépilation axilo-pubienne, une baisse de libido, ainsi qu'un syndrome polyuro-polydipsique évalué à 7L par jour. L'absence de retour de couche n'a pas pu être évaluée devant l'hystérectomie. Les dosages statiques confirment la présence de déficits gonadotrope et thyroïdienne. Le dosage de prolactine n'a pas été réalisé. Le test d'hypoglycémie insulinique confirme la présence d'une insuffisance somatotrope avec un pic de GH à 0,15 ng/ml, et d'une insuffisance corticotrope avec un cortisol maximal à 4,1 µg/dl en regard d'une hypoglycémie à 0,21 g/l. Les traitements par Hydrocortisone et Levothyrox ont été poursuivis et un traitement par Desmopressine a été mis en place dans le contexte de diabète insipide.

Lors de la réévaluation à 8 mois de l'accouchement, les dosages hormonaux sont toujours en faveur d'un panhypopituitarisme, à l'exception de la prolactine qui est augmentée à 42 ng/ml, sans antécédent connu. L'IRM confirme l'aspect de pseudo selle turcique vide, avec une anté-hypophyse plaquée au fond de la selle turcique, compatible avec un syndrome de Sheehan. La tige présente un aspect grêle.



Figure 9: Imagerie en résonance magnétique en T1, coupe coronale

Au cours des différents suivis, un traitement par œstrogènes en patch puis par hormone de croissance ont été introduits devant la persistance d'une altération de la qualité de vie.

Le contrôle de la prolactine à 6 mois est à nouveau élevé à 44 ng/ml. Il existe par ailleurs une galactorrhée provoquée. Le profil chromatographique est normal, écartant une BIG prolactine.

Le test au Primperan est altéré avec une prolactine passant de 44 ng/ml à 77ng/ml.

A noter que les différentes évaluations endocriniennes ont été réalisées sous Pregabaline, traitement antiépileptique que la patiente prenait pour des douleurs neuropathiques, pouvant dans de rares cas être pourvoyeur d'écoulement mammaire.

Le contrôle à 6 mois était par ailleurs réalisé sous Sertraline, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, pouvant avoir comme effet indésirable une hyperprolactinémie avec une fréquence indéterminée. Lors de la dernière évaluation, la patiente était toujours sous Sertraline et Pregabaline à la même posologie. La prolactine était néanmoins légèrement plus basse que précédemment, à 33ng/ml, et la patiente ne présentait plus de galactorrhée provoquée.

Une deuxième hypothèse évoquée, en dehors de l'hyperprolactinémie médicamenteuse, est une hyperprolactinémie de déconnexion par nécrose de la tige hypophysaire dans les suites de l'HPP.

## **VI. Discussion**

### **A. Prévalence du syndrome de Sheehan**

Depuis le début du XXIème siècle, peu d'études ont cherché à déterminer l'incidence du syndrome de Sheehan en évaluant de manière systématique les patientes ayant présenté une hémorragie du post-partum. Les études de prévalence en population générale ou au sein des cohortes de patients insuffisants hypophysaires ne prennent en compte que les cas diagnostiqués. Cependant du fait de symptômes peu spécifiques, il est possible qu'il existe un sous-diagnostic du syndrome de Sheehan, à l'origine d'une sous-évaluation de l'incidence de ce syndrome.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence la présence d'une insuffisance antéhypophysaire chez 8 des 17 patientes évaluées à distance du post-partum, correspondant donc à une prévalence de 47,1% au sein de notre cohorte. Cette incidence est largement supérieure à celles trouvées dans la littérature, parmi les études réalisées dans les pays développés.

Les principales études de suivi de patientes après accouchement hémorragique datent des années 1950 et 1960. Dans une étude néo-zélandaise de 1954, Hornabrook et al (69) ont suivi 70 accouchements hémorragiques, avec un diagnostic d'hypopituitarisme sévère posé chez une seule patiente et deux patientes présentant un hypopituitarisme modéré. De manière semblable, l'équipe de Schneeberg aux Etats-Unis ont suivi pendant 8 ans 35 patientes ayant subi une HPP. Dans leur cohorte, quatre patientes présentaient un hypopituitarisme. Cependant à l'époque la confirmation biologique n'était pas toujours faite sur le dosage direct de l'hormone impliquée mais plutôt par des dosages ou tests indirects, comme la réponse des éosinophiles à l'injection d'ACTH pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope, pouvant être à l'origine d'erreur diagnostique (70).

Plus récemment, Zargar et al (46) ont entrepris d'estimer la prévalence du syndrome de Sheehan dans une région d'Inde en réalisant de manière systématique un bilan hormonal chez les patientes ayant présenté un accouchement hémorragique. Le bilan comportait un dosage basal des hormones hypophysaires, la réalisation de tests de stimulation (hypoglycémie insulinique, test au Primperan, et test au Clomifène) et une imagerie par scanner ou IRM. Parmi les 175 patientes évaluées, 139 patientes (79,4%) présentaient un syndrome de Sheehan.

Parallèlement dans les pays développés, l'équipe d'Asaoka et al (47) au Japon et de Feinberg et al (48) aux Etats-Unis, ne retrouvaient pas de syndrome de Sheehan parmi leur cohorte d'HPP.

Cette différence peut s'expliquer en partie par la différence de méthodologie des études. En effet, les études japonaise et américaine se basaient sur l'évaluation des symptômes par questionnaires envoyés chez les patientes, avec une évaluation hormonale seulement en présence de symptômes et non de manière systématique. Le taux de réponse était très bas avec donc de petits effectifs étudiés.

Ces résultats semblent donc confirmer que lorsque le dépistage du syndrome de Sheehan ne s'appuie que sur la présence de signes cliniques, celui-ci est très rarement diagnostiqué.

La prévalence de notre étude est cependant inférieure à l'étude indienne, pouvant s'expliquer par les différences de prise en charge obstétricales entre les deux pays. L'Inde est un pays en voie de développement, où toutes les femmes n'ont pas accès à une maternité au moment de l'accouchement. Dans leur étude, l'équipe de Zargar (46) notent que 94 des 149 patientes présentant un syndrome de Sheehan ont accouché au domicile.

## **B. Prévalence des déficits par axe**

### **1. Panhypopituitarisme**

Dans notre étude, une seule patiente présentait un panhypopituitarisme complet alors que 7 patientes présentaient des formes partielles avec dans 62% des cas un déficit isolé d'une lignée. Cette observation n'est pas concordante avec la majorité des études de cohorte. En effet dans l'étude de Diri et al (53) sur 114 patientes présentant un syndrome de Sheehan, 55% des patientes ont un panhypopituitarisme. De manière similaire, une grande majorité des patientes présentées dans l'article de Ramiandrasoa et al (55) ont une atteinte des 5 axes. Cependant le diagnostic de Sheehan avait été porté chez ces patientes devant des signes d'hypopituitarisme, laissant supposer une atteinte plus profonde que dans notre cohorte, où les patientes étaient dépistées de manière systématique.

En effet dans l'étude de Zargar dont la méthodologie est proche de celle de notre étude, la fréquence de panhypopituitarisme est de 22,8% contre 77,2% de déficits partiels.

### **2. Axe somatotrope**

L'axe le plus fréquemment atteint dans notre étude est l'axe somatotrope, chez 75% des patientes présentant un syndrome de Sheehan, ce qui est concordant avec la littérature, où le déficit en GH est souvent décrit comme le déficit le plus fréquent avec le déficit en prolactine. Cependant seulement une patiente dans notre cohorte présentait une insuffisance somatotrope sévère associée à des déficits d'autres lignées, ayant nécessité une supplémentation par hormone de croissance. Parmi les 6 autres patientes, quatre présentaient seulement un déficit somatotrope partiel isolé, avec peu de retentissement clinique et sans indication à l'introduction d'un traitement.

### **3. Axe corticotrope**

La fréquence d'insuffisance corticotrope est basse dans notre étude, avec 37,5% d'atteinte, alors qu'on observe des fréquences dans la littérature de 53,7 à 93% selon les séries. Il est possible que cette différence provienne en partie des seuils utilisés pour les tests dynamiques. En effet dans notre étude nous avons utilisé un seuil de cortisol à 18 µg/dl pour écarter un déficit corticotrope, en accord avec les recommandations de la SFE (71). Cependant le seuil de 20 µg/dl était retenu dans certains articles, comme c'est le cas dans l'étude française de Ramiandrasoa. Trois patientes de notre cohorte présentaient un pic de cortisol entre 18 et 20 µg/dl et ont été considérées comme ne présentant pas de déficit corticotrope. Cependant, elles présentaient toutes les trois au moins un autre déficit, les classant dans le groupe Sheehan.

### **4. Axe lactotrope**

Nous avons mis en évidence une insuffisance lactotrope seulement chez une patiente de la cohorte alors qu'il constitue un des déficits les plus fréquemment décrit dans la littérature (54). Cependant la fréquence du déficit lactotrope est très variable selon les séries, allant de 57,3 à 100%.

Cette différence pourrait être expliquée par l'absence de test dynamique systématique sur la lignée lactotrope dans notre cohorte. Dans leur article, Diri et al (53) ont mis en évidence que certaines patientes présentaient une réponse inadéquate de la prolactine au test au TRH, confirmant la présence d'une insuffisance lactotrope malgré une prolactine basale normale. Un seuil de prolactine basale supérieur à 10,84 ng/ml était proposé pour écarter une insuffisance lactotrope sans réalisation de test dynamique. Dans notre cohorte, 6 patientes avec une prolactinémie inférieure à ce seuil n'ont pas bénéficié de test dynamique. Toutes ces patientes rapportaient une montée de lait en post-partum.

Par ailleurs, une hyperprolactinémie a été mise en évidence chez une patiente à plusieurs reprises. Cette patiente était traitée par un antiépileptique lors des évaluations, pouvant rarement être à l'origine d'une galactorrhée. De plus lors de sa dernière évaluation, la patiente prenait un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine, parfois pourvoyeur d'hyperprolactinémie. Dans le contexte de nécrose hypophysaire, l'hyperprolactinémie est probablement d'origine hypothalamique associée à un effet modérément hyperprolactinémiant du traitement par Sertraline.

De rares cas d'hyperprolactinémie dans un contexte de Sheehan sont rapportés dans la littérature. En 1992, Kelestimur rapporte le cas d'une patiente dont le diagnostic de syndrome de Sheehan a été fait devant des signes d'hypothyroïdie à l'âge de 55 ans. La patiente avait présenté une hémorragie sévère lors de sa dernière grossesse mais avait pu allaiter son enfant pendant 18 mois. Au diagnostic, elle présentait une insuffisance corticotrope, thyrotrope et gonadotrope. La prolactine était initialement élevée à 43,9 ng/ml. Après introduction d'une supplémentation en Levothyroxine, la prolactine s'est normalisée. Cependant, à l'occasion d'un nouveau passage en hypothyroïdie par sous-dosage, la prolactine était à nouveau augmentée à 41,4 ng/ml. L'hypothèse de l'auteur était un effet de l'hypothyroïdie centrale sur l'axe lactotrope à l'origine de cette hyperprolactinémie, comparable à ce qui peut être observé dans les hypothyroïdie périphériques (72).

Une deuxième observation publiée en 1983 par Stacpoole rapportait le cas d'une patiente de 19 ans ayant présenté un tableau d'insuffisance corticotrope dans les suites d'un accouchement hémorragique. Les explorations réalisées ne retrouvaient pas d'autre déficit antéhypophysaire mais la présence d'une hyperprolactinémie non expliquée, associée à une selle turcique vide en imagerie (73).

## **5. Axe gonadotrope**

En comparaison aux autres études de la littérature, la fréquence du déficit gonadotrope était faible dans notre étude, avec seulement une patiente atteinte. Cette différence peut être liée au faible effectif étudié pour cette lignée. En effet, l'évaluation de l'insuffisance gonadotrope n'était pas possible chez 6 de nos patientes qui bénéficiaient d'une contraception hormonale.

Il s'agissait majoritairement d'une contraception par Desogestrel, une pilule microprogestative ayant aussi une faible action antigonadotrope. Par ailleurs une autre patiente était traitée pour une endométriose par Acétate de chlormadinone, un macroprogestatif. Ces molécules peuvent être à l'origine de perturbation du bilan gonadotrope du fait de leur action anti-gonadotrope, plus importante pour l'Acétate de chlormadinone que pour le Desogestrel (74).

## **6. Axe thyroïdienne**

Enfin, la fréquence de l'insuffisance thyroïdienne dans notre étude était de 25%, bien inférieure aux chiffres retrouvés dans la littérature. En effet selon les séries, un déficit thyroïdienne était présent entre 57% et 92% des patientes ayant un syndrome de Sheehan. Cependant, l'interprétation du bilan thyroïdienne est toujours délicate, devant l'absence de valeurs seuils et la présence d'une grande variabilité des dosages inter et intra-individuelle, pouvant expliquer cette différence.

Cette variabilité inter et intra-individuelle a été explorée dans l'étude d'Andersen et al en 2002 réalisée sur 16 sujets sains (75). Il a été mis en évidence que chaque individu dans l'étude avait une fonction thyroïdienne propre, appelé « set point », ou point d'équilibre de la T4L, vers laquelle convergeaient les différents dosages de T4L répétés. Un dosage unique de T4L correspondait au set point avec une précision de +/- 25%, et de +/- 50% pour la TSH. Ce

set point est par ailleurs très variable entre les individus de l'étude et ne correspond pas toujours aux normes du laboratoire.

Ainsi il est difficile d'affirmer ou d'exclure une insuffisance thyroïdienne sur un résultat unique du bilan thyroïdien.

### **C. Dosages hormonaux en post-partum**

Initialement, notre étude s'intéressait aux seuls dosages hormonaux en post-partum immédiat pour évaluer l'apparition d'un syndrome de Sheehan. Les lignées corticotropes et thyroïdienne étaient les seules explorées car elles peuvent être à l'origine de complications graves en cas d'insuffisance et nécessiter l'introduction d'un traitement en urgence, contrairement aux autres lignées.

Cependant les valeurs des dosages hormonaux sont très variables en post-partum, sans normes établies pour cette période particulière. Par ailleurs il existe très peu de documentation sur l'évaluation hormonale à la phase aiguë du syndrome de Sheehan.

L'insuffisance thyroïdienne peut difficilement être écartée en post-partum immédiat en cas de normalité du bilan thyroïdien. En effet la T4L a une demi-vie de 7 jours, et peut donc être normale au moment du bilan malgré l'installation d'une insuffisance, surtout si celui-ci est réalisé dans les tous premiers jours du post-partum. Les normes des hormones libres de fin de grossesse pourraient par ailleurs être plus représentatives en post-partum immédiat du fait de cette longue durée de vie.

On observe dans notre série des TSH en post-partum immédiat majoritairement élevées. En effet, la TSH moyenne en post-partum est à 3,4  $\mu$ UI/ml dans notre travail, avec un minimum à 0,74  $\mu$ UI/ml et un maximum à 9,1  $\mu$ UI/ml. Cependant une TSH haute en post-partum n'élimine

pas la possibilité d'un déficit thyroïdote à distance. C'est en effet le cas d'une de nos patientes qui présente un déficit thyroïdote malgré une TSH à 4,31  $\mu\text{UI/mL}$  en post-partum.

Cependant devant une tendance à être plutôt élevée en post-partum, une TSH basse pourrait attirer l'attention sur une possible évolution vers une insuffisance thyroïdote. Une étude comparative des bilan thyroïdote post-partum et à distance sur une plus grande cohorte serait nécessaire pour vérifier cette hypothèse.

Le bilan corticotrope peut aussi être pris à défaut en post-partum immédiat. Lors de la mise en travail, le cortisol, l'ACTH et le CRH sont très élevés en réponse au stress de l'accouchement. Le CRH va vite chuter une fois l'accouchement terminé entraînant une freination de l'axe corticotrope. Le cortisol pourra donc être en dessous des normes en post-partum immédiat (6).

Cependant lors d'une hémorragie du post-partum, il existe normalement une stimulation du cortisol en réponse à cette situation de stress. Un syndrome de Sheehan pourrait donc être évoqué chez des patientes présentant un cortisol bas ou non augmenté dans les suites d'une hémorragie du post-partum (76).

Cette observation est concordante avec les résultats observés dans notre étude. En post-partum immédiat, 77% des patientes présentaient un cortisol plasmatique normal voire élevé en réponse au stress de l'HPP.

Nous avons de plus mis en évidence que les patientes chez qui une insuffisance corticotrope avait été confirmée à distance, avaient une cortisolémie en post-partum plus basse. Un seuil à 8  $\mu\text{g/dl}$  en post-partum semblerait être prédictif de la survenue d'une insuffisance corticotrope. Cependant ce résultat n'est pas significatif, probablement par manque de puissance du fait du faible effectif. Une étude sur un plus grand effectif serait nécessaire afin de voir si ce seuil se confirmait.

Un deuxième facteur pouvant perturber l'interprétation du cortisol en post-partum est l'utilisation de bétaméthasone les jours précédents l'accouchement. En effet la bétaméthasone est un corticoïde utilisé en obstétrique en cas de menace d'accouchement prématuré avant 34 SA afin de diminuer la morbi-mortalité néonatale et notamment l'incidence de la maladie des membranes hyalines (77). Sa demi-vie biologique est de 36 à 54 heures. Comme tout corticoïde, elle peut être à l'origine d'une freination de l'axe corticotrope.

Son utilisation les jours précédents l'accouchement pourra être à l'origine d'un cortisol bas en post-partum, avec normalisation du bilan à distance de l'injection.

Deux patientes de notre cohorte présentaient une cortisolémie basse en post-partum immédiat, respectivement à 2,3 et 6,5 µg/dl, dans un contexte d'administration de bétaméthasone moins de 36h avant l'accouchement. Le contrôle réalisé quelques jours plus tard mettait en évidence une normalisation de la cortisolémie, respectivement à 16,1 et 19,4 µg/dl.

Dans notre étude, les patientes ne bénéficiaient pas de tests de stimulation de l'axe corticotrope en post-partum immédiat. Cependant ces tests peuvent être aussi pris à défaut. En effet, la réalisation d'un test au synacthène rapidement après l'accouchement ne permet pas d'éliminer une insuffisance corticotrope dans le contexte de syndrome de Sheehan, car il repose sur la réponse des surrénales à une stimulation. En cas de déficit corticotrope d'apparition récente, l'atrophie des surrénales consécutive à l'absence de stimulation par l'ACTH n'a pas le temps de se mettre en place, et la réponse au test au synacthène peut être normale (71).

La réalisation d'une hypoglycémie insulinique permettrait de confirmer la présence d'un déficit corticotrope et somatotrope en post-partum immédiat en l'absence d'élévation du cortisol et de la GH (78). Cependant il a été observé qu'il existait chez les femmes allaitantes, une altération de la réponse au stress de l'axe corticotrope (79). Il est donc possible que l'hypoglycémie insulinique soit faussement perturbée en cas d'allaitement.

Par ailleurs, il s'agit d'un test contraignant, avec de nombreuses contre-indications, pouvant être mal toléré sur le plan clinique et nécessitant des équipes paramédicales formées. Il semble donc difficile de le proposer de manière systématique en post-partum, chez des patientes ayant subi un accouchement souvent traumatique et pouvant être hospitalisées en réanimation.

Catinois et al propose dans leur article la réalisation en post-partum d'un dosage statique de prolactine afin de dépister les syndromes de Sheehan (76). L'interprétation en post-partum est plus simple que les autres axes car on s'attend à une élévation majeure de la prolactine à plus de 500 ng/ml, avec un retour à la normale dans les six semaines chez une femme non-allaitante. Ainsi un dosage de prolactine bas en post-partum signerait une atteinte lactotrope. Cependant l'insuffisance lactotrope n'est pas une condition sine qua none au diagnostic de syndrome de Sheehan. Selon les études elle est présente entre 57 et 100% des cas et était présente chez seulement une de nos patientes. Une prolactinémie élevée en post-partum ne permettrait donc pas d'écarter un syndrome de Sheehan.

## **D. Imagerie**

Dans notre étude, les résultats d'une IRM hypophysaire étaient disponibles chez 4 des 8 patientes atteintes d'insuffisance antéhypophysaire. Ceci peut être expliqué d'une part par le fait que l'IRM n'était pas directement programmée mais qu'une ordonnance était remise aux patientes. Certaines patientes n'auraient donc pas fait la démarche de réaliser l'IRM, ou les résultats auraient pu ne pas être transmis à notre service. Par ailleurs, la fin de notre étude s'est déroulée pendant la crise sanitaire de la COVID-19, rendant l'accès aux imageries non urgentes difficile.

Parmi les 4 patientes ayant réalisé une IRM hypophysaire, deux d'entre elles ne présentaient pas d'anomalie. Ces résultats n'écartent pas le diagnostic de syndrome de Sheehan

et restent concordants avec les données de la littérature. En effet, dans la cohorte de Du et al, 5 patientes ne présentaient pas d'anomalie hypophysaire en IRM (57). Un résultat semblable est retrouvé dans l'article de Gokalp, dans lequel l'IRM était sans particularité chez deux patientes (61).

## **E. Facteurs prédictifs**

Comme discuté précédemment, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre une cortisolémie basse en post-partum et la présence d'un déficit corticotrope à distance, avec une p-value à la limite de la significativité ( $p=0,0501$ ).

Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives parmi les autres facteurs étudiés, notamment la CIVD, l'âge de la patiente, le terme d'accouchement.

Par ailleurs, le volume des saignements était moins important dans le groupe Sheehan que dans l'autre groupe, sans pour autant que la différence soit significative. De même, il y avait une proportion plus importante de choc et de transfert en réanimation chez les patientes non déficitaires que dans le groupe Sheehan, avec encore une fois des résultats non significatifs.

A l'heure actuelle, aucune publication n'a pu mettre en évidence de seuil de saignement à partir duquel le risque d'hypopituitarisme est présent. Ce risque est présent dès la survenue d'une hémorragie du post-partum, sans corrélation avec l'importance du volume saigné.

Dans la publication de Matsuwaki et al (37) qui évaluait les facteurs obstétricaux dans le syndrome de Sheehan, il n'avait pas été mis en évidence de différence significative concernant le volume du saignement et la gravité du choc entre le groupe Sheehan et non Sheehan.

Cependant ils ont pu mettre en évidence une différence significative concernant la fréquence de la CIVD chez les patientes avec insuffisance antéhypophysaire, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Plusieurs facteurs n'ont pas pu être analysés dans notre étude du fait d'un trop faible effectif dans chacun des groupes, notamment l'antécédent d'HPP, l'influence de l'administration de bétaméthasone, la voie d'accouchement et le type de prise en charge de l'hémorragie du post-partum.

## **F. Limites de l'étude**

La principale limite de notre étude est le faible effectif ayant bénéficié d'une analyse complète en hôpital de jour. Le manque de puissance en découlant n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs de l'apparition d'un syndrome de Sheehan.

Initialement, les patientes n'étaient pas systématiquement convoquées en endocrinologie, entraînant une grande perte de données sur la cohorte.

En outre, parmi les patientes convoquée, le nombre de perdues de vue est important (29%). Plusieurs éléments peuvent expliquer ce nombre. Premièrement les patientes incluses sont des patientes ayant souvent vécu un accouchement traumatique avec une hospitalisation prolongée, ne souhaitant pas être à nouveau hospitalisée. Parallèlement, nous pouvons supposer que les patientes n'ayant pas de plainte clinique ne voient pas l'intérêt de réaliser un bilan endocrinologique. Ce deuxième point peut de plus être à l'origine d'un biais de sélection expliquant la fréquence élevée de déficit retrouvée dans notre cohorte.

Enfin, certains bilans n'ont pu être réalisés ou ont dû être décalés du fait de la crise sanitaire actuelle.

Par ailleurs, notre étude s'intéressait aux HPP très sévères avec des volumes de saignements supérieurs à 2500ml, correspondant au seuil défini par le service d'obstétrique pour prélever les dosages hormonaux. Cependant comme vu précédemment, il n'a jamais été démontré de corrélation linéaire entre le volume de saignement et l'apparition d'un syndrome

de Sheehan. Ainsi, en étendant l'analyse à toutes les hémorragies du post-partum quelque soit le seuil, cela permettrait d'éliminer ce biais de recrutement et d'inclure plus de patientes pour une future étude.

D'autre part, l'IRM hypophysaire n'a pas pu être réalisée chez l'ensemble des patientes présentant une insuffisance antéhypophysaire. De ce fait, les diagnostics différentiels tel qu'un adénome non sécrétant n'ont pas pu être écartés, pouvant être à l'origine d'un biais de classement.

## **G. Perspectives**

L'intérêt principal de notre étude est de mettre en évidence que le syndrome de Sheehan est une pathologie encore présente dans notre pays, avec une prévalence relativement élevée dans notre cohorte.

La cortisolémie à 8h en post-partum semble être un bon indicateur d'insuffisance corticotrope à distance. Ainsi un cortisol à  $8\mu\text{g/dl}$  doit faire débiter un traitement par Hydrocortisone et prévoir une réévaluation à distance. Cependant l'interprétation de la cortisolémie reste difficile en post-partum devant de nombreux facteurs confondants. De plus elle ne permet pas de prédire l'atteinte des autres axes et ne suffit donc pas à elle seule à infirmer ou confirmer la présence d'un syndrome de Sheehan.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'autres facteurs prédictifs de la survenue d'un syndrome de Sheehan en post-partum immédiat, afin de permettre un dépistage simple en ciblant une sous-population à tester. Néanmoins il s'agit d'une étude préliminaire, et une étude de plus grande envergure sur la même méthodologie serait nécessaire afin de confirmer nos résultats et de mettre en évidence d'autres facteurs prédictifs d'hypopituitarisme dans les suites d'une hémorragie du post-partum.

Devant une fréquence de déficits non négligeable et l'absence de facteurs prédictifs, une évaluation endocrinologique à distance de l'accouchement semble indispensable actuellement pour dépister le syndrome de Sheehan. Néanmoins il est difficile à mettre en place en pratique, chez des patientes qui souvent ne souhaitent pas retourner à l'hôpital après avoir vécu une hospitalisation prolongée dans les suites d'un accouchement compliqué.

Cette évaluation endocrinienne pourrait s'intégrer au sein d'un hôpital de jour dans le cadre du suivi gynécologique post-hémorragie du post-partum afin de ne pas multiplier les convocations à l'hôpital. Il pourrait aussi s'agir d'une ordonnance pour réaliser un hypophysioGramme en externe, remise à la sortie de la maternité systématiquement après une HPP, avec les coordonnées du service d'endocrinologie afin que les patientes soient orientées au mieux en cas d'anomalie. A défaut d'une évaluation systématique, tout signe pouvant faire évoquer une insuffisance antéhypophysaire dans cette population, malgré le caractère aspécifique, doit mener à une consultation endocrinologique pour rechercher un syndrome de Sheehan.

Enfin, il est nécessaire de suivre l'évolution du bilan hypophysaire chez les patientes présentant des déficits, notamment partiels, afin d'observer s'il existe une progression de l'atteinte dans le temps, comme décrit par plusieurs auteurs. Dans leur cohorte, l'équipe de Diri rapporte une augmentation du nombre d'axes atteints chez 19,5% de leurs patientes sur un suivi de 13 ans, illustrant l'aggravation possible du syndrome de Sheehan au fil des années (53).

## VII. Conclusion

A notre connaissance, ce travail constitue la plus grande cohorte de suivi hypophysaire après hémorragie du post-partum des dix dernières années, malgré un effectif limité.

La prévalence observée dans notre étude est plus élevée que dans la littérature, avec 47,1% de syndrome de Sheehan mis en évidence. Il s'agissait majoritairement de déficits isolés. La lignée la plus touchée était la lignée somatotrope (75%), suivi de la lignée corticotrope (37,5%), thyroïdienne (25%) et enfin lactotrope et gonadotrope (12,5%).

Néanmoins une majorité de ces atteintes étaient partielles, et ne nécessitaient pas d'introduction de traitement.

Il n'a pas été mis en évidence au sein de notre cohorte de facteurs prédictifs de survenue d'un syndrome de Sheehan. Cependant au vu de la fréquence de l'insuffisance antéhypophysaire et de l'absence de signes spécifiques, il semble nécessaire de dépister largement ce syndrome en cas d'hémorragie du post-partum.

## Références :

1. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2007;4(2):1-16.
2. Léger J, Czernichow P. Hypophyse. EMC - Pédiatrie. mai 2004;1(2):232-57.
3. Dinç H, Esen F, Demirci A, Sari A, Gümele HR. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment. Acta Radiol. janv 1998;39(1):64-9.
4. Gonzalez J g., Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: An in Vivo study using magnetic resonance imaging. Am J Med. août 1988;85(2):217-20.
5. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. The Pituitary Gland in Pregnancy: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 69 Cases. Mayo Clin Proc. avr 1990;65(4):461-74.
6. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes During Pregnancy and Postpartum. Ann N Y Acad Sci. nov 2003;997(1):136-49.
7. King BR, Nicholson RC, Smith R. Placental Corticotrophin-releasing Hormone, Local Effects and Fetomaternal Endocrinology. Stress. janv 2001;4(4):219-33.
8. Goland RS, Wardlaw SL, Blum M, Tropper PJ, Stark RI. Biologically active corticotropin-releasing hormone in maternal and fetal plasma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. oct 1988;159(4):884-90.
9. Jeske W, Soszyński P, Rogoziński W, Lukaszewicz E, Latoszevska W, Snochowska H. Plasma GHRH, CRH, ACTH,  $\beta$ -endorphin, human placental lactogen, GH and cortisol concentrations at the third trimester of pregnancy. Acta Endocrinol (Copenh). juin 1989;120(6):785-9.
10. Petraglia F, Sawchenko PE, Rivier J, Vale W. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. Nature. août 1987;328(6132):717-9.
11. Rigg LA, Lein A, Yen SSC. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am J Obstet Gynecol. oct 1977;129(4):454-6.
12. Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Pituitary Gonadotropin Function During Human Pregnancy: Serum FSH and LH Levels Before and After LHRH Administration. J Clin Endocrinol Metab. mars 1976;42(3):590-2.
13. Glinoe D, Nayer PD, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Steirteghem AV, et al. Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. août 1990;71(2):276-87.
14. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. N Engl J Med. 20 oct 1994;331(16):1072-8.
15. Verhaeghe J. Does the Physiological Acromegaly of Pregnancy Benefit the Fetus? Gynecol Obstet Invest. 2008;66(4):217-26.
16. Eriksson L, Frankenne F, Eden S, Hennen G, Schoultz B. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy-lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. BJOG Int J Obstet Gynaecol. août 1989;96(8):949-53.
17. Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The Physiology of Growth Hormones (GHs) in Pregnant Women and Partial Characterization of the Placental GH Variant\*. J Clin Endocrinol Metab. juin 1988;66(6):1171-80.
18. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain: Epidemiology of hypopituitarism in Spain. Clin Endocrinol (Oxf). déc 2001;55(6):735-40.
19. Kuhn J-M, Lefebvre H, Folope V. Insuffisance antéhypophysaire. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2005;2(3):1-17.
20. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. mars 2016;30(2):205-18.

21. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine. avr* 2017;56(1):33-42.
22. Tomlinson J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton R, Bates A, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *The Lancet. févr* 2001;357(9254):425-31.
23. Colao A, Somma CD, Savanelli MC, Leo MD, Lombardi G. Beginning to end: Cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm IGF Res. juill* 2006;16:41-8.
24. Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol. juill* 2006;155(1):109-19.
25. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;101(11):3888-921.
26. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol. févr* 2018;79(1):1-22.
27. Deneux-Tharaux C, Bonnet M-P, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc* 2014;43(10):936-50.
28. Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Almqvist C, Bateman BT. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort. *Am J Obstet Gynecol. mars* 2014;210(3):229.e1-229.e8.
29. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet M-P, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mars* 2016;198:12-21.
30. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol. juill* 1937;45(1):189-214.
31. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Ir J Med Sci. juin* 1948;23(6):241-55.
32. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine. janv* 2016;51(1):22-31.
33. Tessnow AH, Wilson JD. The Changing Face of Sheehan's Syndrome. *Am J Med Sci. nov* 2010;340(5):402-6.
34. Díaz-Gómez JL, Seigel T, Schmidt U, Pino RM, Bittner EA. Acute hypopituitarism in a pregnant patient after cardiac gunshot injury. *J Clin Anesth. août* 2011;23(5):414-7.
35. Agostinis G. [Sheehan's syndrome due to very grave hemorrhagic shock caused by rupture of the splenic artery in pregnancy: pathogenetic and resuscitatorial therapeutic considerations]. *Acta Anaesthesiol. févr* 1969;20(1):187-93.
36. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics: *Obstet Gynecol. nov* 2015;126(5):999-1011.
37. Matsuwaki T, Khan KN, Inoue T, Yoshida A, Masuzaki H. Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome: Clinical factors in Sheehan syndrome. *J Obstet Gynaecol Res. janv* 2014;40(1):46-52.
38. Diri H, Sener EF, Bayram F, Tascioglu N, Simsek Y, Dundar M. Etiopathogenesis of Sheehan's Syndrome: Roles of Coagulation Factors and TNF-Alpha. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-6.
39. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Ayyildiz O, Yurt M, Celik Y, et al. Analysis of thrombophilic genetic mutations in patients with Sheehan's syndrome: is thrombophilia responsible for the pathogenesis of Sheehan's syndrome? *Pituitary. juin* 2011;14(2):168-73.
40. Bakiri F, Bendib S-E, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest. mars* 1991;14(3):193-6.
41. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. SELLA SIZE AND CONTENTS IN SHEEHAN'S SYNDROME. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 1989;30(6):613-8.

42. Sheehan HL, Murdoch R. Post-partum Necrosis of the Anterior Pituitary; Pathological and Clinical Aspects. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 1938;45(3):456-87.
43. Sheehan HL. THE FREQUENCY OF POST-PARTUM HYPOPITUITARISM. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* févr 1965;72(1):103-11.
44. Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2016;2(1):16092.
45. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol.* mars 2011;164(3):349-54.
46. Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril.* août 2005;84(2):523-8.
47. Asaoka K. A Study on the Incidence of Post-partum Hypopituitarism (Sheehan's Syndrome). *Folia Endocrinol Jpn.* 1977;53(7):895-909.
48. Feinberg E, Molitch M, Endres L, Peaceman A. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril.* oct 2005;84(4):975-9.
49. Abs R, Bengtsson B-Å, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber J-P, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety: Adult GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 1999;50(6):703-13.
50. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine.* sept 2014;47(1):198-205.
51. Chatterjee P, Mukhopadhyay P, Pandit K, Roychowdhury B, Sarkar D, Mukherjee S, et al. Profile of hypopituitarism in a tertiary care hospital of eastern India--is quality of life different in patients with growth hormone deficiency? *J Indian Med Assoc.* juin 2008;106(6):384-5, 388.
52. Kovacs K. Sheehan syndrome. *The Lancet.* févr 2003;361(9356):520-2.
53. Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z, Senol S, Unluhizarci K, Durak AC, et al. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. *Eur J Endocrinol.* sept 2014;171(3):311-8.
54. Ozbey N, Inanc S, Aral F, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci.* nov 1994;30(11):826-9.
55. Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingard I, Fenichel P, Chabre O, Brue T, et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* oct 2013;169(4):431-8.
56. Keleştimur F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, et al. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS – Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol.* avr 2005;152(4):581-7.
57. Du G, Liu Z, Chen M, Ma R, Jiang S, Shayiti M, et al. Sheehan's syndrome in Xinjiang: Clinical characteristics and laboratory evaluation of 97 patients. *HORMONES [Internet].* 25 oct 2015 [cité 16 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.hormones.gr/8589/article/sheehan%E2%80%99s-syndrome-in-xinjiang:-clinical-characteristics%E2%80%A6.html>
58. Sheehan HL, Whitehead R. The neurohypophysis in post-partum hypopituitaris. *J Pathol Bacteriol.* janv 1963;85(1):145-69.
59. Arnaout M, Ajlouni K. Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol (Copenh).* déc 1992;127(6):494-8.
60. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, Kelestimur F. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol.* mai 2007;156(5):563-7.
61. Gokalp D, Alpagat G, Tuzcu A, Bahceci M, Tuzcu S, Yakut F, et al. Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol Endocrinol.* 1 nov 2016;32(11):904-7.

62. De Bellis A, Kelestimir F, Agostino Sinisi A, Ruocco G, Tirelli G, Battaglia M, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol.* févr 2008;158(2):147-52.
63. González-González JG, Borjas-Almaguer OD, Salcido-Montenegro A, Rodríguez-Guajardo R, Elizondo-Plazas A, Montes-de-Oca-Luna R, et al. Sheehan's Syndrome Revisited: Underlying Autoimmunity or Hypoperfusion? *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1-8.
64. Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* déc 2017;17(1):188.
65. Keleştimur F. Sheehan's Syndrome. *Pituitary.* 2003;6(4):181-8.
66. Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome. *Minerva Endocrinol.* déc 2018;43(4):465-75.
67. Chanson P. Other Pituitary Conditions and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2019;48(3):583-603.
68. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev.* 1 déc 2015;36(6):622-45.
69. Hornabrook RW, Caughey JE. Hypopituitarism following post-partum necrosis of the anterior pituitary. *N Z Med J.* juin 1954;53(295):210-6.
70. Roche M, Thorn GW, Hills AG. The Levels of Circulating Eosinophils and Their Response to ACTH in Surgery: Their Use as an Index of Adrenocortical Function. *N Engl J Med.* 2 mars 1950;242(9):307-14.
71. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol.* déc 2017;78(6):495-511.
72. Kelestimir F. Hyperprolactinemia in a Patient With Sheehan's Syndrome: *South Med J.* oct 1992;85(10):1008-10.
73. Stacpoole PW, Kandell TW, Fisher WR. Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. *Am J Med.* mai 1983;74(5):905-8.
74. Amand G, Plu-Bureau G. Contraception et traitements hormonaux en gynécologie. *Presse Médicale Form.* mars 2020;1(1):42-51.
75. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2002;87(3):1068-72.
76. Catinois M-L, Chabre O, Chirossel C, Pellat J-M, Payen J-F. Le syndrome de Sheehan : un diagnostic difficile en post-partum immédiat. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mai 2004;23(5):508-12.
77. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 29 août 2013 [cité 8 nov 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006764.pub3>
78. Dizerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol.* oct 1978;132(4):348-53.
79. Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold PW. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1995;80(10):2954-9.

# **ANNEXES**

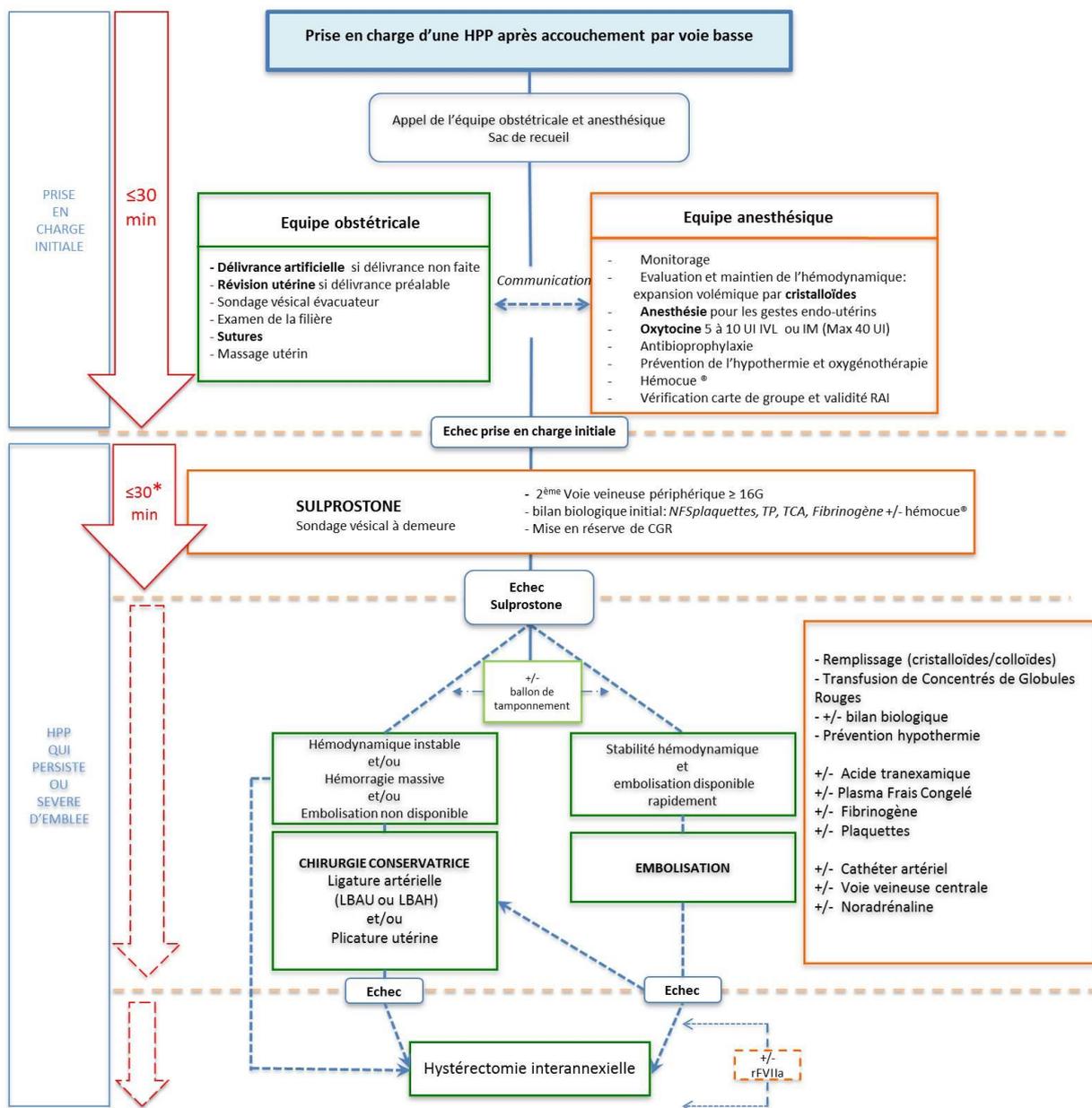


Figure 1. Algorithme de prise en charge d'une hémorragie du post-partum après accouchement par voie basse. *Algorithm for the management of postpartum hemorrhage following a vaginal delivery*

\*A titre indicatif et sera adapté en fonction de l'importance des saignements

IVL : Intra veineux lent ; IM : Intramusculaire ; UI : Unité internationale ; RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières ; LBAU : Ligature bilatérale des artères utérines ; LBAH : Ligature bilatérale des artères hypogastriques ; rFVIIa : Facteur VII activé recombinant

# Prise en charge d'une HPP *en cours* de césarienne

## Diagnostic d'HPP:

Mesure du volume aspiré  
(sans liquide amniotique)  
+ pesée des champs } ≥ 500 ml  
  
+/- altération des constantes maternelles

### Equipe obstétricale

**Hémostase chirurgicale rapide**  
(hystérorraphie, suture des plaies)

### Equipe anesthésique

- Oxytocine 5 à 10 UI IV Lente (40 UI au max)
- Feuille de surveillance HPP
- Maintien de l'hémodynamique  
(expansion volémique par cristalloïdes)

Communication

**HPP persistante et/ou avec troubles hémodynamiques**  
(échec de la prise en charge initiale)

### Utérotoniques (Sulprostone)

- 2<sup>ème</sup> voie veineuse périphérique ≥ 16G
- bilan biologique initial: NFSp, TP, TCA, Fibrinogène +/- hémocue<sup>®</sup>
- Mise en réserve de culots de globules rouges

Echec

**Hémostase chirurgicale conservatrice :**  
capitonnage ou compression  
et/ou ligatures vasculaires (LBAU ou )

- **Oxygène**
- **Prévention de l'hypothermie**
- **Maintien de la pression artérielle**  
remplissage cristalloïdes +/- colloïdes  
+/- vasopresseurs

Echec

- **Conversion éventuelle en AG,**  
si instabilité hémodynamique
- **Limiter la concentration des halogénés,**  
notamment si atonie

**Hystérectomie inter-annexielle**  
(totale ou subtotale)

- +/- Acide Tranéxamique
- +/- Transfusion de culots de globules rouges
- +/- Plasma frais congelé
- +/- Fibrinogène
- +/- Plaquettes

+/- rFVIIa



Pôle Femme Mère  
Nouveau-Né  
Clinique  
d'Obstétrique

## HEMORRAGIE DU POST PARTUM

Code du document :  
[P\_TYPE] / [P\_UNIT] / [P\_REF]

Date d'application :  
[P\_APPLICATION\_DATE]

Version :  
[P\_REVISION] 14/02/2020 V5

Page 2 sur 4

### CONDUITE A TENIR

- 1 - Appel de l'obstétricien 30837/30838, anesthésiste 32629/32628, IADE 31151 et une sage-femme supplémentaire
- 2 - Mettre une **deuxième voie veineuse** (+vérification de la 1<sup>ère</sup> voie veineuse)
- 3 - **Parallèlement**, mise en route de la **feuille de réanimation** des hémorragies de la délivrance, noter l'heure du début de l'HPP

GESTES TECHNIQUES (par ordre chronologique si l'hémorragie persiste) :

- 1 - DA- RU
- 2 - Sondage urinaire à demeure
- 3 - Vérification de la **rétraction utérine + massage utérin**
- 4 - Vérification du **col** et des **voies génitales** sous valves

#### MOYENS MEDICAMENTEUX UTEROTONIQUES

**1 - Ocytocine (= Syntocinon®)**: 5U IVD (délivrance dirigée)  
En cas de diagnostic d'HPP : 5U IVD à répéter 1 fois (5 UI) puis 20U en IV rapide (4 ampoules dans 250 mL de sérum physiologique en 20 minutes : utiliser la pompe à Syntocinon à un débit de 760 mL/h)  
Si échec à 20 minutes, ou après une dose totale d'ocytocine > 35 U (après fin de la perfusion des 4 ampoules de Syntocinon dans 250 mL de sérum physiologique): atonie, passer au Nalador

#### **2 – Sulprostone (= Nalador®) :**

- 1<sup>ère</sup> ampoule 500µg qsp 60 mL SSI, SAP :  
250 µg (1/2 ampoule) sur 20min = 90 mL/h puis  
250 µg (1/2 ampoule) sur 40min = 45 mL/h puis
- 2<sup>ème</sup> ampoule 500 µg /12h = 5 mL/h (max 20 mL/h)
- si nécessaire 3<sup>ème</sup> ampoule 500 µg / 12h = 5 mL/h  
(**au total maxi 3 ampoules/24h**)
  - Sous surveillance continue SpO<sub>2</sub> et scope
  - Respect CI : sauf urgence vitale
  - Si persistance de l'hémorragie à 30 minutes = échec du Nalador®

#### REANIMATION

- 1- Vérifier la validité de la carte de **groupe** et du **phénotype**  
**Envoyer les RAI si pas encore fait;**
- 2 - Prélever et envoyer une **numération globulaire** et un **bilan de coagulation** au laboratoire. Ne pas attendre le résultat pour traiter.  
Appel du laboratoire d'hématologie pour résultat au **30124** ou au **46411**
- 3 - Surveillance : TA automatique, scope, SpO<sub>2</sub>  
+ réchauffement, O<sub>2</sub> au masque
- 4 - Contrôle de la volémie: **Ringer®**, **macromolécules (compenser les pertes sanguines volume à volume)**
- 5 - Contrôle de l'anémie : faire un **Hémocue**.  
*But : maintenir une Hb > 8g/dL tant que l'hémorragie est active.*  
**Concentrés érythrocytaires** : délivrance pour urgence vitale au 21750, fax du bloc : raccourci touche « VITALE » ou 0.03.28.54.20.25
- 6 - Contrôle de la CIVD :  
Faire un **temps de coagulation** sur tube sec +/- **ROTEM**  
*Seuils : TC < 8mn, A15FIBTEM < 12mn*
  - **Fibrinogène** : 3 à 6 g soit 2 à 4 flacons
  - **Exacyl®** : 2 g puis 0,5 g/h jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
  - Si plaquettes < 50 000 : 1 **CPA**
  - 1 **PFC** pour 1 CG transfusé
- 7- **Novoseven®** 60µg/kg = 5 à 7,5 mg si hypocoagulabilité persistante, après correction du pH, de la Numération Plaquettaire, de Ca<sup>+</sup>, de la T<sup>°</sup> et du fibrinogène plasmatique.



Pôle Femme Mère  
Nouveau-Né  
Clinique  
d'Obstétrique

## HEMORRAGIE DU POST PARTUM

Code du document :  
[P\_TYPE] / [P\_UNIT] / [P\_REF]  
Date d'application :  
[P\_APPLICATION\_DATE]  
Version :  
[P\_REVISION] 14/02/2020 V5  
Page 3sur 4

### RESSOURCES ULTIMES

Après un accouchement par voie basse, la **plicature des artères utérines** (2 à 4 pinces de Duval sur le col, torsion à 180°) ou une **compression utérine** entre une main vaginale et une main abdominale permettent parfois de gagner quelques minutes (par exemple le temps d'attendre l'efficacité du Nalador®, ou encore le temps du transfert en salle d'opération)

#### 1 – Après un accouchement par voie basse (ou à distance d'une césarienne) et si l'hémodynamique est stable, en tenant compte du débit de saignement\*

##### ☞ EMBOLISATION

Le plus souvent Hôpital Salengro, parfois hôpital Cardio

Tenir compte du délai nécessaire à l'organisation et la réalisation du geste (minimum 45 minutes entre la décision et l'embolisation effective)  
→ pour les HPP < 150 mL/10 minutes

##### Qui contacter :

Pendant les heures ouvrables (lundi → vendredi, 8-18h) :

**Secrétariat du service de radiologie interventionnelle : poste 45207**

Si pas de réponse (exceptionnel) : joindre l'interne de radiologie de l'hôpital cardio (TSI : 32469) qui se chargera de prévenir un des radiologues interventionnels

En dehors des heures ouvrables : le **radiologue vasculaire d'astreinte (Radio-cardio CHRU)** est joignable par l'intermédiaire d'une messagerie Kobby: **06 57 47 75 38**

Le radiologue vasculaire se chargera de prévenir le manipulateur radio de Salengro pour la préparation de la salle

Liste des astreintes médecins radio vasculaires et autres numéro utiles affichés au PC sage-femme du bloc obstétrical

- Prévoir l'accompagnement de la patiente pendant le transport et toute la procédure par un gynécologue obstétricien, un anesthésiste et/ou un IADE au bloc de radiologie interventionnelle de l'hôpital Salengro

- Après embolisation : pansement compressif à laisser en place 12 h, surveillance du point de ponction toutes les 6 h/24h. L'interne de radiologie vasculaire passe à J1 pour vérifier le point de ponction et les suites du geste.

OU

##### ☞ MISE EN PLACE D'UN BTIU

**Contre-indication :** infection intra utérine  
NB : la césarienne ou l'utérus cicatriciel n'est pas une contre indication. Néanmoins, s'assurer de l'absence de rupture utérine lors de la RU.

##### **Pose :**

Ballon inséré in utero manuellement, rempli avec du sérum physiologique (maximum 500 mL)

##### **Surveillance :**

Contrôle échographique régulier du bon positionnement et de l'absence d'accumulation de sang au dessus du ballon.

##### **Critères de surveillance à 10 minutes dans le sac de recueil:**

- Efficacité certaine : < 50 ml
- 200ml : seuil d'alarme
- 250ml : changer de stratégie

##### **Retrait :**

Le ballon est laissé en place au maximum 24 heures. Si possible, éviter de retirer le ballon le soir (effectifs restreints en cas de reprise de l'hémorragie).

#### 2 – Techniques chirurgicales :

- si l'hémorragie survient en cours de césarienne
- ou si l'état hémodynamique est instable
- ou si le débit du saignement ne permet pas de tolérer un délai trop long\* (HPP massive ou persistance d'un saignement > 250 mL/10 minutes après pose de BTIU)

☞ Utiliser le **Cell Saver** si le délai le permet. Mettre en place un cathéter artériel pour la surveillance de la pression invasive dans la mesure du possible.

##### ☞ Types de gestes :

☐ En première intention, ligatures vasculaires :

- soit pédicules utérins +/- ronds et utéro ovariens en complément
- soit hypogastriques en tenant compte de la nécessité d'être formé à ce geste et de l'impossibilité d'embolisation par cette voie par la suite (possibilité de joindre un chirurgien cardio-vasculaire d'astreinte : aux heures ouvrables tél. de la cadre de CCV : 31551 ou 45312 ou bloc CCV 45375; NWEJF : liste des CCV d'astreinte disponible via les urgences chirurgicales de Salengro 46157 / 46143)



 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille  <u>Endocrinologie,</u> <u>Diabétologie,</u> <u>Métabolisme</u>	PROCÉDURE	
	HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE	PR/END- HYP/02-006
		Février 2010 Version 1 Page 1 sur 2 <u>VALIDATION</u> Dr Cortet

## **BUT**

Recherche d'un déficit corticotrope et/ou somatotrope

## **PRINCIPE**

Exploration de la fonction corticotrope :

L'hypoglycémie secondaire à une injection d'insuline rapide stimule la production hypothalamique de CRF (Corticotropin Releasing Hormone) et donc la production hypophysaire d'ACTH puis surrénalienne de cortisol.

Exploration de la fonction somatotrope :

L'hypoglycémie stimule la production hypothalamique de GHRH qui stimule la production de GH par l'hypophyse.

## **MODE OPERATOIRE**

- ⇒ Un médecin référent doit être joignable et disponible
- ⇒ Patient à jeun
- ⇒ Temps **T 0** :
  - Glycémie capillaire
  - Prélèvements pour **glycémie veineuse, Cortisol, ACTH, GH**
- ⇒ Injection IVD d'insuline rapide (Novorapid®) diluée dans 3 cc de sérum salé isotonique
  - Dose fixée par une prescription médicale (le plus souvent 0,1 UI/kg, mais la dose peut varier de 0,05 à 0,15 UI/KG)
- ⇒ Surveillance des glycémies capillaires
  - Toutes les 5 minutes du temps 15 minutes au temps 45 min (avec contrôle intermédiaire en fonction des signes cliniques) puis toutes les 15 minutes jusqu'à normalisation de la glycémie.
- ⇒ L'obtention d'une hypoglycémie significative (<0,4 g/L ou 2 mmol/L) est nécessaire pour pouvoir interpréter les résultats du test. En l'absence d'obtention d'une hypoglycémie satisfaisante, appel du médecin pour nouvelle injection d'insuline. Reprendre alors le test à son début.
- ⇒ Prélèvements pour dosages de **Glycémie, cortisol, ACTH, GH** aux temps
  - **T 30, T 45, T 60, T 75, T 90, T 120**

## **EFFETS INDESIRABLES**

- ⇒ Symptômes cliniques liés à l'hypoglycémie (sueurs, pâleur, tremblements, tachycardie, asthénie, sensation de faim, troubles visuels)
- ⇒ Surveillance de l'état de conscience
- ⇒ Injection immédiate de 1 à 2 ampoules de glucosé à 30 % en IVD si hypoglycémie sévère avec troubles de la conscience et/ou crise convulsive et poursuite des prélèvements sanguins

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</p> <p><b><u>Endocrinologie,</u></b> <b><u>Diabétologie,</u></b> <b><u>Métabolisme</u></b></p>	<p>PROCÉDURE</p> <p><b>HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE</b></p>	 <p><b>PR/END- HYP/02-006</b></p> <p>Février 2010 Version 1</p> <p>Page 2 sur 2 <b><u>VALIDATION</u></b> Dr Cortet</p>
--	---	--

- ⇒ Appel du médecin en cas d'absence de correction spontanée de l'hypoglycémie 30 minutes après son obtention ou en cas d'hypoglycémie mal tolérée par le patient.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- ⇒ Epilepsie
- ⇒ Age > 70 ans
- ⇒ Cardiopathie ischémique
- ⇒ Insuffisance cérébro-vasculaire
- ⇒ Grossesse
- ⇒ Hyponatrémie

### **INTERPRETATION**

- ⇒ Un pic de GH < 3,3 µg/L (10 MUI/L) est en faveur d'un déficit sévère en hormone de croissance.



 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</p> <p><u>Endocrinologie,</u> <u>Diabétologie,</u> <u>Métabolisme</u></p>	<p>PROCÉDURE</p> <p><b>TEST COUPLE ARGININE-GHRH</b></p>	<p><b>PR/END- HYP/03-001</b></p> <p>Février 2010 Version 1</p> <p>Page 1 sur 1 <u>VALIDATION</u> Dr Cortet</p>
---	--	--

### **BUT**

Recherche d'un déficit somatotrope

### **PRINCIPE**

Le GHRH est un peptide hypothalamique qui stimule la production hypophysaire de GH.

L'Arginine est un acide aminé qui inhibe le tonus somatostatinergique.

### **MODE OPERATOIRE**

- ⇒ Patient à jeun
- ⇒ Mise en place de 2 voies d'abord
- ⇒ Temps **T -15** et **T 0** : Prélèvements pour GH
- ⇒ **T 0** : Injection IVD d'un bolus de 1 µg/kg de GHRH (stimu-GH)
  - Puis perfusion en 30 minutes d'arginine (0,5 g/kg de poids sans dépasser 30 g) (Solution d'Arginine pour perfusion, flacon de 500 ml, L Arginine base 24,94 g/500 ml, UFCH LIBOURNE))
- ⇒ Prélèvements pour dosages de **GH** aux temps
  - **T15, T30, T45, T60, T90, T120**

### **EFFETS INDESIRABLES**

- ⇒ Nausées, flushs
- ⇒ Plus rarement, légers troubles de l'odorat et du goût

### **CONTRE-INDICATIONS**

- ⇒ Insuffisance hépatique sévère
- ⇒ Insuffisance rénale sévère
- ⇒ Grossesse

### **INTERPRETATION**

- ⇒ Un pic de GH < 9 µg/L (27 MUI/L) est en faveur d'un déficit sévère en hormone de croissance.



**AUTEUR : Nom : SZUWARSKI**

**Prénom : Lucile**

**Date de soutenance : 30 novembre 2020**

**Titre de la thèse : Le syndrome de Sheehan existe-t-il encore ? Evaluation de la prévalence et des facteurs prédictifs d'hypopituitarisme après hémorragie du post-partum sévère.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Endocrinologie**

**DES + spécialité : Endocrinologie - diabétologie - nutrition**

**Mots-clés : hypopituitarisme, syndrome de Sheehan, hémorragie du post-partum**

**Résumé :**

**Contexte :** L'insuffisance antéhypophysaire après hémorragie du post-partum, ou syndrome de Sheehan, semble devenu rare de nos jours, notamment par l'amélioration de la prise en charge obstétricale. Néanmoins, peu d'études récentes évaluent l'incidence et les facteurs prédictifs de cette pathologie. Il existe un retard diagnostique important du fait de l'absence de dépistage précoce et d'une symptomatologie peu spécifique. L'hypopituitarisme qui en résulte peut être à l'origine de comorbidités, notamment cardiovasculaires et osseuses, et d'une altération de la qualité de vie.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective de janvier 2016 à avril 2020, sur une cohorte de patientes prises en charge au CHRU de Lille pour une hémorragie du post-partum supérieure à 2500ml. L'objectif principal était d'évaluer la prévalence du syndrome de Sheehan au sein de notre cohorte. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la concordance entre les dosages hormonaux en post-partum immédiat et à distance de l'accouchement, ainsi que d'identifier des facteurs prédictifs de la survenue de déficits hypophysaires.

**Résultats :** 70 patientes ont bénéficié d'un dosage de cortisol à 8h, de TSH, T4L et T3L en post-partum immédiat et parmi elles, 17 patientes ont bénéficié d'une évaluation endocrinologique complète à distance de l'accouchement.

Après évaluation complète, 8 patientes sur 17 (47,1%) présentaient un déficit d'au moins une lignée hypophysaire dans les suites d'une hémorragie du post-partum. Une seule patiente présentait un panhypopituitarisme. Le déficit le plus fréquent était le déficit somatotrope (75% des patientes déficitaires), puis corticotrope (37,5%), thyrotrope (25%), gonadotrope (12,5%) et lactotrope (12,5%). Un diabète insipide était présent chez une seule patiente.

La cortisolémie à 8h en post-partum semble être bien corrélée à la cortisolémie à distance de l'accouchement (coefficient de corrélation à 0,497,  $p=0,0501$ ), laissant penser qu'une cortisolémie basse, inférieure à 8  $\mu\text{g/dl}$  en post-partum, serait prédictive d'un déficit corticotrope.

**Conclusion :** Le syndrome de Sheehan est une entité encore présente de nos jours, avec cependant une majorité de formes partielles, notamment de déficit somatotrope isolé ne nécessitant pas de traitement substitutif. Un dépistage systématique et complet de cette population semble difficile mais la présence de signes évoquant un hypopituitarisme, malgré le caractère non spécifique, doit amener à une évaluation endocrinienne complète.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM**

**Asseseurs : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Sophie VANDERSTICHELE**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie MERLEN**