



Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/06/2014

PAR

Mlle. **Wafaa DAHBI SKALI**

Née le 16/11/1987 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de Sheehan – Hémorragie obstétricale grave
Hypopituitarisme – Fréquence

JURY

Mr. **H. ASMOUKI**

Professeur de Gynécologie-obstétrique

PRESIDENT

Mr. **A.R. EL ADIB**

Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

RAPPORTEUR

Mme. **L. CHABAA**

Professeur de Biochimie

Mme. **N. EL ANSARI**

Professeur agrégée d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

JUGES

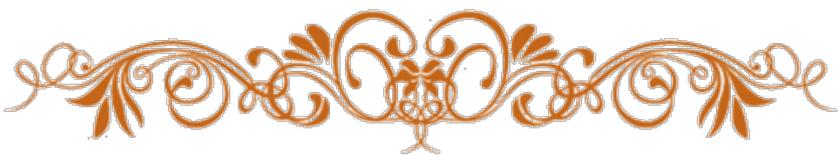
Mr. **M. AMINE**

Professeur agrégé d'Epidémiologie Clinique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ
أَدْخِلْنِي مَدْخَلَ صِدْقِي
وَأَخْرِجْنِي مَخْرَجَ صِدْقِي
وَأَجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا

صِدْقِ وَاللَّهُ الْعَظِيمُ





Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal (Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique

BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour
le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à

... ✍️

*Au bon Dieu, Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

A mes très chers parents :

A mon très cher père DAHBI SKALI MUSTAPHA

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je me rappelle de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir. J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité, de ta bonté et de ta générosité infinie. J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et mon amour le plus profond.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Merci, je t'aime PAPA

A ma très chère mère BENOMAR NADIA

Ni ce travail, ni ce qu'il y'a plus cher dans cette vie, ne pourra réaliser ce que t'as fait pour moi, ce que t'as fait de moi et ce que t'as sacrifié pour moi. Tu m'as toujours soutenu, encouragé et servi avec dévouement durant les périodes les plus difficiles de ma vie. Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance, mon attachement et de mon amour profond que j'éprouve pour toi.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Merci, je t'aime MAMAN.

"ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا"

A mon cher frère DAHBI SKALI MEHDI

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour que je te porte. J'ai grandi en suivant tes pas. Tu m'as épaulé durant les épreuves de la vie. Je n'aurais rêvé d'un meilleur frère.
Que Dieu t'apporte le bonheur que tu mérites et t'aide à réaliser tous tes vœux incha'allah .
Je t'aime fréro.*

A ma petite sœur adorée DAHBI SKALI LAILA

*Ce travail est un petit témoignage de l'amour que je te porte. Plus ce qu'une sœur, tu es ma meilleure amie, ma confidente et bien plus. On a traversé les épreuves de la vie main dans la main.
Je suis fière de toi
Que Dieu nous garde ensemble et nous apporte le bonheur incha'allah
Je t'aime p'tite sœur.*

Aux familles DAHBI SKALI , BENOMAR, BENIHIMA et à tous mes oncles, mes tantes, cousins et cousines

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que j'ai à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais de vous honorer. Avec ma gratitude et mon profond respect je vous dédie cette thèse,
Puisse Dieu vous comble de bonheur et de réussite.*

Une Dédicace Spéciale à mes très chères amies JIHANE

ACHRANE ET AABIR MAROURI

*Vous étiez dans les moments les plus importants de ma vie. Vous savez su me consoler quand je pleurais, m'encourager quand je doutais, me conseiller quand j'hésitais....Vous avez essuyé mes larmes, partager mes sourires. Votre amitié m'est tellement précieuse. J'espère être digne de cette
amitié
Je prie Dieu que vous soyez toujours présentes dans ma vie
Je vous aime les filles*

À tous mes amis:

KARIMA CHGOURA, HANANE ABOUFARAH, ABIR TARRAQ, FATIMATA DIA
ABBAS, ARSENE NTINI, ABDESSAMAD EL AZHAR.....

*Veillez accepter l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre
amitié, compréhension et encouragements.
Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.*

A la mémoire de mes grands parents maternels, paternels, ma
cousine IMANE DAHBI SKALI

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout
mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueille dans son
saint paradis...*

A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai
involontairement omis de citer



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ASMOUKI
Professeur de Gynécologie-Obstétrique
CHU MOHAMED VI MARRAKECH

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Veuillez, Cher Maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.R. EL ADIB
Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation
CHU Mohammed VI-Marrakech

Vous nous avez fait un très grand honneur de nous avoir confié ce travail, qui n'aurait pu être achevé sans votre appui.

Vous nous avez aidé, guidé et éclairé par vos précieux conseils dans son élaboration de la manière la plus utile, la plus pertinente, avec patience et compréhension, ne ménageant ni votre temps ni vos efforts.

Nous vous portons une grande considération pour votre humilité, votre générosité et votre compétence professionnelle.

Soyez assuré, cher maître, de notre admiration et notre sincère estime

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR L. CHABAA
Professeur agrégée de Biochimie
CHU Mohamed VI Marrakech

*Nous saurons trouver les mots qu'il faut pour vous remercier pour votre collaboration. Sans vous, ce travail n'aurait pas vu le jour.
Nous sommes aussi reconnaissant de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR N. EL ANSARI
Professeur agrégée d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
CHU Mohammed VI-Marrakech

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et
Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
Lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande
admiration et un profond respect.
Nous vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage
de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AMINE
Professeur agrégé d'Epidémiologie Clinique
CHU Mohammed VI-Marrakech

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Vous aviez eu l'amabilité de nous accompagner durant la conception de ce travail par vos conseils valeureux et votre temps précieux.

Permettez-nous de vous exprimer nos plus vifs remerciements, notre profond respect et nos sentiments les plus sincères.

A Dr. SALWA BAKI Résidente de service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques CHU Mohammed VI Marrakech

Merci beaucoup pour ta disponibilité. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Tes qualités humaines ont rendu ce travail plus aisé. Bon rétablissement et Bonne continuation dans tous les domaines de ta vie.

Au personnel du service de réanimation gynécologique

Ce fut un honneur et un plaisir de travailler avec vous.

Autant qu'étudiante, vous m'avez accueilli comme une des vôtres et

J'ai gagné des amis pour la vie.

Des années plus tard, ce ne fut une surprise pour personne que j'ai choisi de

Mener ma thèse dans votre service.

Et là encore, vous étiez d'une grande aide.

Ce travail est tant le mien que le votre.

Merci pour tout.

A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail...



PLAN

Introduction	1
Patientes et méthodes :	4
I. Critères d'inclusion	5
II. Critères d'exclusion	5
III. Déroulement de l'étude	5
IV. Traitement des prélèvements hormonaux	6
V. Analyse statistique	10
VI. Considération éthiques	10
Résultats :	11
I. Fréquence	12
II. Caractéristiques sociodémographiques des patientes :	13
1. Age	13
2. Origine	13
3. Gestité-Parité	14
III. Caractères de l'accouchement :	15
1. Lieu d'accouchement	15
2. Voie d'accouchement	17
IV. Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale.	18
1. Moment de l'hémorragie	18
2. Critères de gravité	20
V. Anamnèse	26
VI. Examen physique	27
VII. Bilan biologique	28
Discussion	40
I. Généralités	41
II. Historique	41
III. Rappel :	43
1. Rappel anatomique	43
2. Rappel physiologique	49
IV. Physiopathologie	54
V. Epidémiologie	58
VI. Tableau clinique:	60
1. Hémorragie obstétricale grave	60
2. Insuffisance antéhypophysaire	64
VII. Explorations biologiques	68
VIII. Exploration radiologique	70
IX. Diagnostic positif	72
X. Diagnostic différentiel	73
XI. Traitement	76
XII. Recommandations	80

XIII. Limites de l'étude	84
Conclusion	86
Résumés	88
Annexes	92
Bibliographie	98



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

TSH	:	Thyréostimuline
T4	:	Thyroxine
T3	:	Triiodothyronine
FSH	:	Hormone follico-stimulante
LH	:	Hormone lutéinisante
GH	:	Hormone de croissance
Prl	:	Prolactine
Hb	:	Hémoglobine
Grsse IIaire	:	Grossesse secondaire
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
ACTH	:	Adrénocorticotrophine
GHRH	:	Hormone de libération de l'hormone de croissance
IGF1	:	Insulin like growth factors 1
IGF2	:	Insulin like growth factors 2
TRH	:	Thyréolibérine
POMC	:	Pro-opiomélanocortine
MSH	:	Mélanotropine
LPH	:	Lipotrophine
CRH	:	Corticolibérine
PitAb	:	Auto-anticorps anti-hypophyse
CIVD	:	Coagulation intravasculaire disséminée
TP	:	Taux de prothrombine
INR	:	International Normalized Ratio
HPP	:	Hémorragie du post-partum

SS	:	Syndrome de Sheehan
Tb	:	Trouble
Hgie	:	Hémorragie
ATCDS	:	Antécédents
SA	:	Semaine d'aménorrhée
CG	:	culot globulaire
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
DHEA	:	Déhydroépiandrostérone
PSL	:	Produit sanguin labile



INTRODUCTION

Le syndrome de Sheehan est une nécrose ischémique de l'hypophyse antérieure secondaire à un état de choc brutal et/ou prolongé au cours d'une hémorragie de la délivrance, il s'agit d'une complication rare mais potentiellement grave du post-partum, initialement décrit en 1937 par Sheehan [1]. Le mécanisme physiopathologique de cette ischémie est mal élucidé, mais on considère actuellement l'hypotension en association avec un vasospasme des artères hypophysaires comme étant à l'origine de ce syndrome [2].

En raison de l'amélioration des soins de santé, en particulier la disponibilité des produits sanguins, le nombre de femmes ayant survécu à l'hémorragie grave du post-partum a augmenté ce qui prédirait une augmentation dans l'incidence de ce syndrome [3]. Notamment dans les pays en voie de développement, où le risque d'hémorragie obstétricale entraînant une hypotension importante est beaucoup plus grand [4].

L'incidence de cette pathologie est sous-estimée car le diagnostic est souvent tardif, effectué plus de dix ans après l'événement obstétrical dans 50 % des cas [5]. Le délai écoulé entre l'accident primitif et le diagnostic du syndrome, peut aller de quelques heures à plusieurs années avec une moyenne entre six et dix ans. Cette variabilité du délai associée à la diversité des tableaux cliniques explique la difficulté diagnostique de cette affection [6].

Sur le plan clinique, après une hémorragie obstétricale avec hypotension et collapsus, le syndrome de Sheehan est marqué par une absence de montée laiteuse, de retour des couches et l'apparition de malaises hypoglycémiques en post-partum [6]. Il s'agit classiquement d'une insuffisance antéhypophysaire touchant à des degrés variables les axes lactotrope, corticotrope, thyrotrope, somatotrope et gonadotrope. Peu de cas dans la littérature rapportent l'association à un diabète insipide [7]. Par ailleurs, le déficit est le plus souvent définitif, mais certaines formes de déficits transitoires avec récupération spontanée ont été rapportées [8], voire même quelques cas exceptionnels de grossesse spontanée chez des patientes porteuses d'un authentique Syndrome de Sheehan [9].

Problématique :

Plusieurs études attestent de la mauvaise qualité de vie des patientes qui souffrent d'un hypopituitarisme non traité [10]. D'autres ont démontré une augmentation de la mortalité chez ces patientes, due en particulier à des causes cardiovasculaires, respiratoires et cérébrovasculaires [11]. De ce fait, il est important d'identifier cliniquement ces patientes, porteuses de ce syndrome, pour instaurer un traitement adapté le plus tôt possible [3].

Malgré le fait que le Sheehan est une entité bien définie, il n'y a que des spéculations quant à son incidence avec aucune enquête officielle publiée dans les 40 dernières années. Il est donc difficile d'estimer la fréquence et la sévérité de la maladie en obstétrique moderne [3].

D'autre part, L'hémorragie du post-partum complique 5 % des accouchements [12.13], avec un taux d'admission de 18 à 20 % en réanimation [14]. Au Maroc, selon l'étude menée au CHU IBN ROCHD (Casablanca) en 2001, la prévalence de l'hémorragie du post-partum a été estimée à 1.35% [15].

Devant ce constat, nous avons menée cette étude pour :

- Déterminer **la prévalence du syndrome de Sheehan** chez les patientes présentant **une hémorragie obstétricale grave**.
- Etablir des **recommandations** pour le **dépistage** du syndrome de Sheehan dans les **suites précoces** d'hémorragie obstétricale grave.



PATIENTES & METHODES

Il s'agit d'une étude transversale menée dans le service de réanimation gynécologique, en collaboration avec les services d'endocrinologie, de biochimie et d'épidémiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, portant sur l'ensemble des femmes ayant été reçues aux urgences gynécologiques pour accouchement, au cours de la période allant de Janvier 2009 à Décembre 2012.

I. Critères d'inclusion :

Nous avons colligé toutes les femmes dont l'événement obstétrical a été marqué par la survenue d'une hémorragie obstétricale grave selon les critères suivants :

- Hémoglobine de l'admission ≤ 7 g/dl.
- Saignement ≥ 11 (VB), 1.5 (césarienne)
- Troubles d'hémostase
- Transfusion sanguine
- Etat de choc pérennisé (> 30 min)
- Instabilité hémodynamique
- Utilisation de drogues vaso-actives

Toute femme ayant réuni deux de ces critères était incluse.

II. Critères d'exclusion :

Toute femme enceinte ou qui présente une pathologie endocrinienne ou psychiatrique rendant l'interrogatoire difficile était exclue.

III. Déroulement de l'étude :

Les dossiers du service de réanimation de l'hôpital mère enfant au CHU Mohamed VI ont été exploités afin de retirer les patientes répondant aux critères d'inclusion.

Les données concernant les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques de l'accouchement et ceux de l'hémorragie ont été notées sur une fiche d'exploitation (Voir Annexe 1).

Les patientes répondant aux critères d'inclusion et dont on disposait d'un numéro de téléphone ont été contactées et convoquées au service d'endocrinologie de l'Hôpital Ibn Tofail.

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique après une anamnèse détaillée relevant les différents signes fonctionnels et physiques d'insuffisance antéhypophysaire notamment : aménorrhée ou irrégularité du cycle, asthénie, agalactie, atrophie des seins, sècheresse de la peau, perte de pilosité axiale ou pubienne , grossesse secondaire, modification de la distribution des graisses, baisse de la libido, troubles psychiques.

Des prélèvements ont été réalisés chez toutes les patientes comprenant en plus de la numération formule sanguine, les paramètres de l'ionogramme sanguin notamment la glycémie à jeun, la natrémie et la kaliémie ainsi que l'hypophysogramme (T4,T3,TSH. FSH, LH, Oestadiol. Cortisolémie de 8h, prolactine).

Toutes les patientes ont bénéficié d'un test de stimulation de la cortisolémie sous synacthène avec mesure de la cortisolémie après 60 minutes d'injection intramusculaire de 250mg de synacthène.

IV. Traitement des prélèvements hormonaux :

Tous les prélèvements ont été recueillis par l'unité d'hormonologie au service de biologie. L'analyse hormonale a été faite par immunoanalyse sur un automate Beckman Coulter Access 2.

➤ Cortisolémie de 8h et après stimulation au Synacthène :

Le test Access Cortisol utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage du cortisol. Il s'agit d'un test immunoenzymatique de liaison par compétition. Un échantillon est déposé dans un réacteur avec des anticorps (lapin) anti-cortisol, un conjugué cortisol-phosphatase alcaline et des particules paramagnétiques sensibilisées avec des anticorps de capture (chèvre) anti-souris. Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus fort (approximativement 0,4-60,0 µg/dL [11-1655 nmol/L]).

➤ TSUus :

Le test Access HYPERsensitive hTSH utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) dans le sérum ou le plasma humain à l'aide des Systèmes d'Immunoanalyse Access. C'est un test immunoenzymatique à deux sites (type "sandwich"). Un échantillon est ajouté dans un récipient à réaction avec un conjugué phosphatase alcaline-anticorps de chèvre anti-TSH, solution tamponnée de protéines, et des particules paramagnétiques sensibilisées avec des anticorps monoclonaux de souris anti-TSH immobilisés. L'intervalle non paramétrique des concentrations en TSH est de 0,34 à 5,60 µIU/mL (mIU/L).

➤ T3 libre:

Le test Access Free T3L utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de la triiodothyronine libre. C'est un test immunoenzymatique de liaison par compétition. Un échantillon est ajouté dans une cuvette réactionnelle avec un anticorps monoclonal anti-T3 conjugué à de la phosphatase alcaline. Au cours de l'incubation, la T3 libre présente dans l'échantillon réagit avec l'anticorps anti-T3. Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite

inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus fort (approximativement 0,88–30 pg/mL [1,4–46 pmol/L]).

➤ T4 libre :

Le test Access Free T4 L utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de la thyroxine libre. Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus fort (approximativement 0,25–6,0 ng/dL [3,2–77,2 pmol/L]).

➤ Prolactine :

Le test Access Prolactin utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de prolactine (PRL). C'est un test immunoenzymatique simultané en une étape (type "sandwich"). Un échantillon est déposé dans une cupule avec le conjugué (anticorps polyclonaux de chèvre anti-PRL-phosphatase alcaline) et les particules magnétiques sensibilisées par un complexe anticorps monoclonaux de souris anti-PRL. Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus fort (approximativement 0,25–200 ng/mL [μ g/L]).

➤ FSH :

Le test Access hFSH utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage l'hormone follico-stimulante (FSH). C'est un test immunoenzymatique séquentiel en deux étapes (type "sandwich"). L'échantillon est déposé dans un réacteur avec les particules magnétiques sensibilisées par des anticorps de chèvre anti-souris: complexes anticorps de souris anti-FSH et solution saline tamponnée par du TRIS contenant des protéines. La FSH se fixe sur les anticorps de souris anti-FSH immobilisés sur la phase solide.

➤ LH:

Le test Access hLH utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de l'hormone lutéinisante (LH). C'est un test immunoenzymatique séquentiel en deux étapes (type "sandwich"). L'échantillon est déposé dans un réacteur avec les particules magnétiques sensibilisées par des anticorps de chèvre anti-souris: complexes anticorps de souris anti-LH et solution saline tamponnée par du TRIS contenant des protéines. La LH se fixe sur les anticorps de souris anti-LH immobilisés sur la phase solide. Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus fort (approximativement 0,2-250 mIU/mL [IU/L]).

➤ Œstradiol :

Le test Access Œstradiol utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour le dosage de l'œstradiol. C'est un test immuno-enzymatique de compétition. Un échantillon est déposé dans une cuvette réactionnelle avec des particules magnétiques sensibilisées avec des complexes anticorps de chèvre anti-lapin-anticorps de lapin anti-œstradiol et une solution de protéines tamponnée par du TRIS.

Les valeurs normales du bilan hormonal chez la femme en activité génitale sont citées dans les tableaux ci-dessous (tableau I) :

Tableau I : Ensembles des valeurs normales de l'hypophysogramme chez la femme en activité génitale.

Axe gonadotrope	Phase folliculaire	Milieu du cycle	Phase lutéale
FSH (mUI/mL)	3,85-8,78	4,54-22,51	1,79-5,12
LH (mIU/mL)	2,12-10,89	19,18-103,03	1,20-12,86
Oestadiol (pg/mL)	27 -122	95- 433	49-291

Axe thyroïdienne	Valeurs normales
TSH us (µIU/mL)	0,34 à 5,60
T3 (pg/mL)	2,5 à 3,9
T4 (ng/dL)	0,61-1,12

Axe corticotrope	Valeurs normales
Cortisol de 8h(µg/dL)	6, 7 à 22,6
Cortisol post-stim (µg/dl)	> 20

Axe lactotrope	Valeurs normales
Prolactine (ng/mL)	3,34-26,72

V. Analyse statistique :

L'ensemble des données ont été traitées par un logiciel SPSS 10.0. Les valeurs quantitatives ont été exprimées en valeurs moyennes et écart type et les variables qualitatives ont été rapportées en pourcentage. Des corrélations ont été conduites si besoin pour les variables qualitatives en utilisant le test de Khi2 et le test de student pour les variables quantitatives. Un seuil de $p < 0.05$ a été retenu comme seuil de significativité.

VI.Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patientes avec confidentialité des infos fournies.

Le consentement éclairé et informé des patientes a été obtenu durant toutes les étapes de l'étude.



RESULTATS

I. Fréquence :

Durant la période de notre étude qui était du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2012, on a compté 182 cas d'hémorragie obstétricale grave sur un nombre totale d'accouchement de 47.969 soit une fréquence de **0.38 %**.

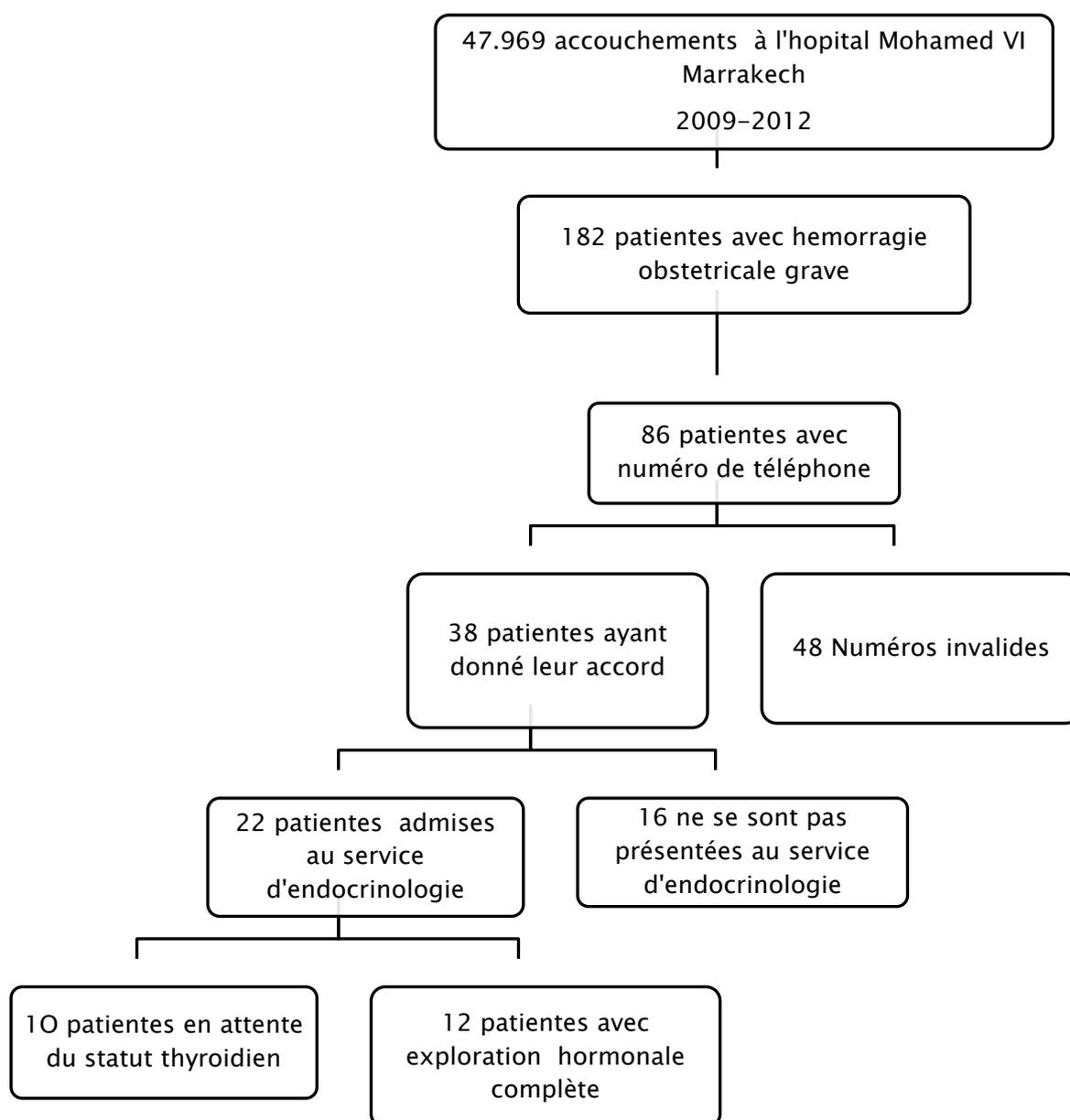


Figure 1: Schéma des étapes de l'étude.

II. Caractéristiques sociodémographiques des patientes:

1. Age :

La moyenne d'âge était 30 ± 7 ans avec des extrêmes allant de 17 à 50 ans pour la population totale (182) et 31 ± 6.9 ans avec des extrêmes allant de 22 à 44 ans pour l'échantillon examiné.

2. Origine :

2.1. Population totale :

La plupart de nos patientes colligées était d'origine rurale (67%) (Figure 2).

L'étude des corrélations a trouvé une relation significative entre l'origine des patientes et le caractère du saignement ($p : 0.002$) d'une part et la voie d'accouchement d'autre part ($p : 0.013$).

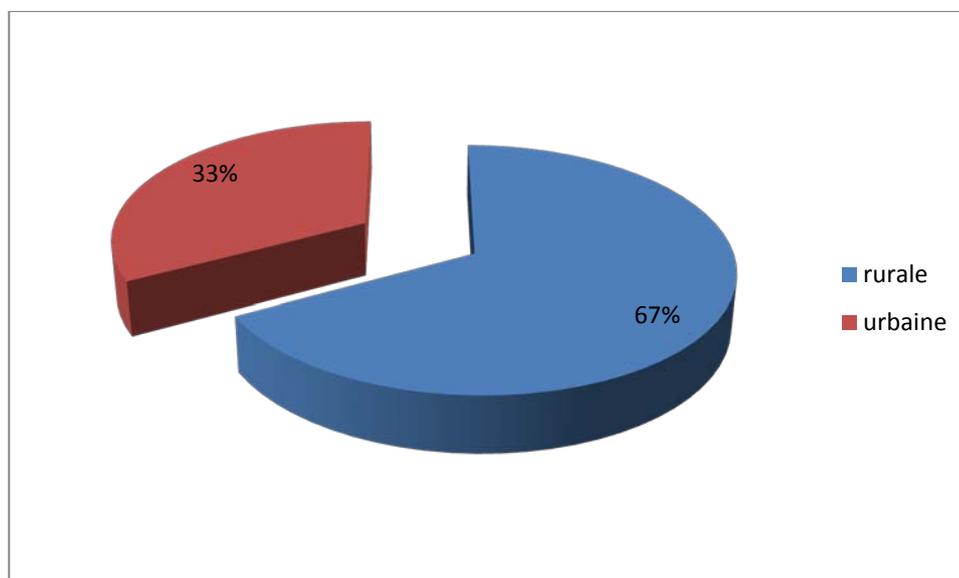


Figure 2: Répartition des patientes colligées avec hémorragie obstétricale grave selon l'origine.

2.2. Echantillon examiné :

59% des patientes examinées étaient d'origine rurale, contre 41% d'origine urbaine. (Figure 3).

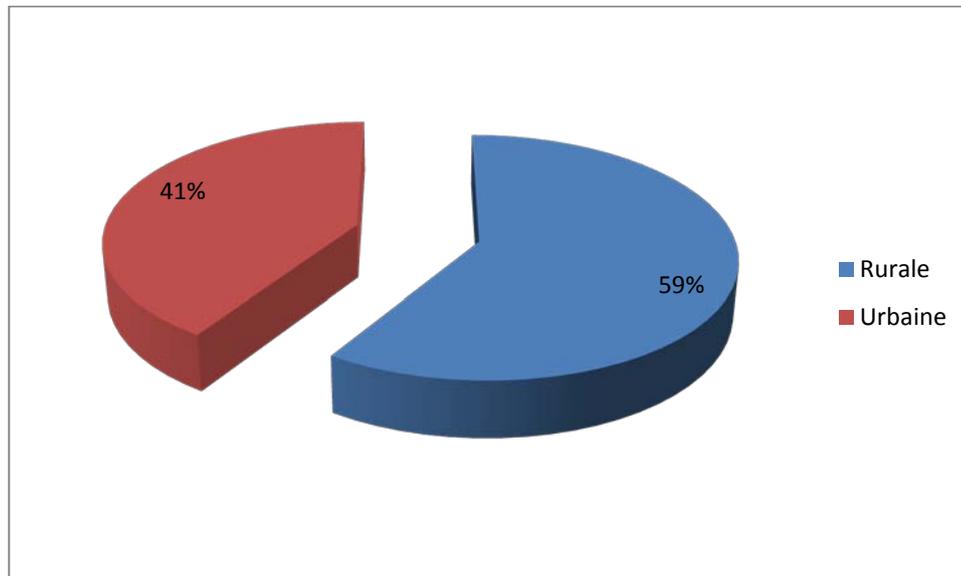


Figure 3: Répartition des patientes examinées selon l'origine.

3. Gestité-Parité :

Pour la population totale, la parité moyenne était de 2 ± 1 enfants allant de la nulliparité à 11 enfants. La gestité moyenne était de 3 ± 2 gestes avec des extrêmes allant d'un à 11 gestes.

Pour l'échantillon examiné, la parité moyenne des patientes était 2 ± 1.4 enfants avec des extrêmes allant d'un à 7 enfants. La gestité moyenne des patientes était 2 gestes ± 1.8 avec des extrêmes allant de 1 à 8 gestes.

III. Caractères de l'accouchement :

1. Lieu d'accouchement :

1.1. Population totale :

88% des patientes colligées ont accouché à l'hôpital, contre seulement 12% qui ont accouché à domicile (Figure 4).

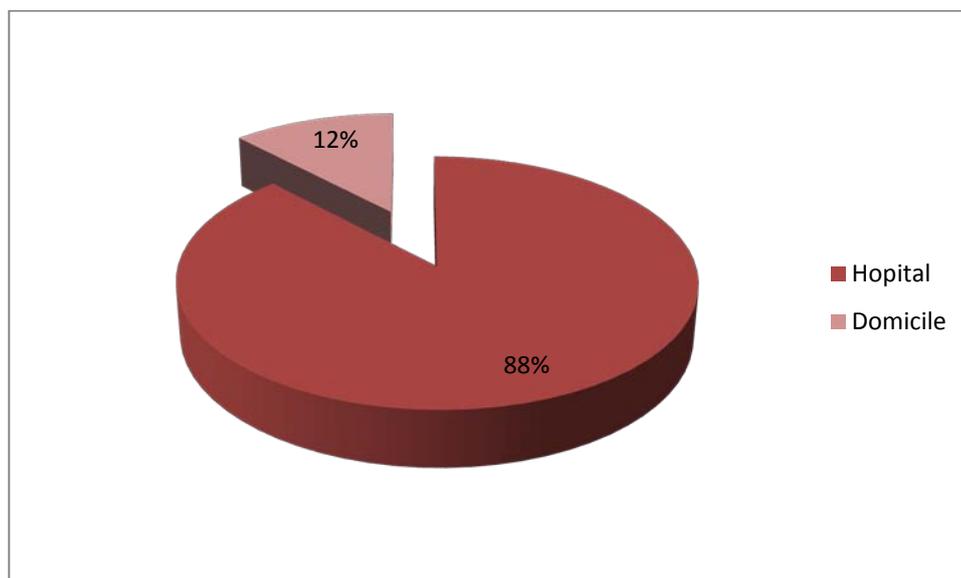


Figure 4 : Répartition des patientes colligées selon le lieu d'accouchement.

1.2. Echantillon examiné :

La majorité des patientes examinées ont accouché à l'hôpital, ce qui représente 86.4% contre seulement 13.6% qui ont accouché à domicile (Figure 5).

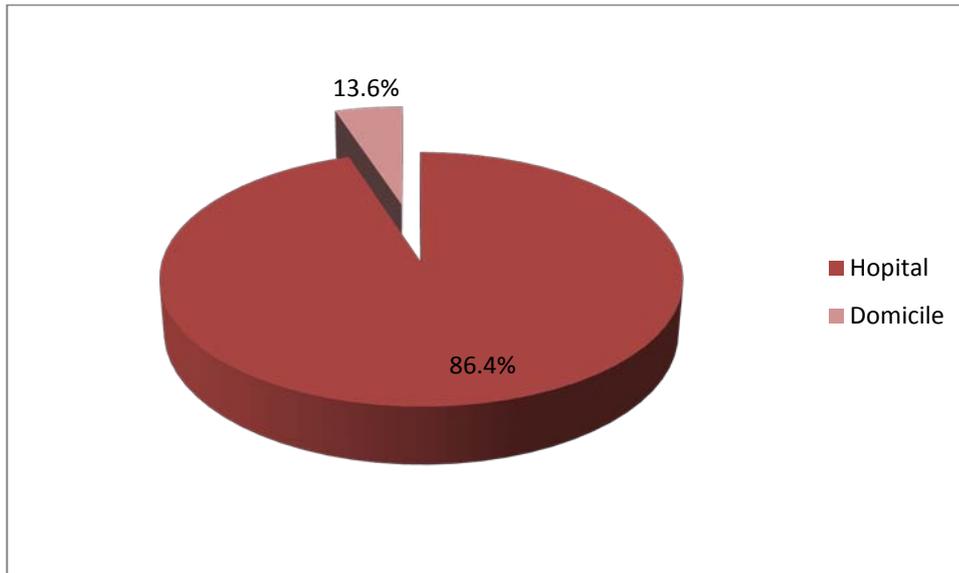


Figure 5: Répartition des patientes examinées selon le lieu d'accouchement.

Par ailleurs, la majorité des patientes examinées ont accouché au centre hospitalier universitaire Mohamed VI (67%), contre seulement 33% des patientes référées (Figure6).

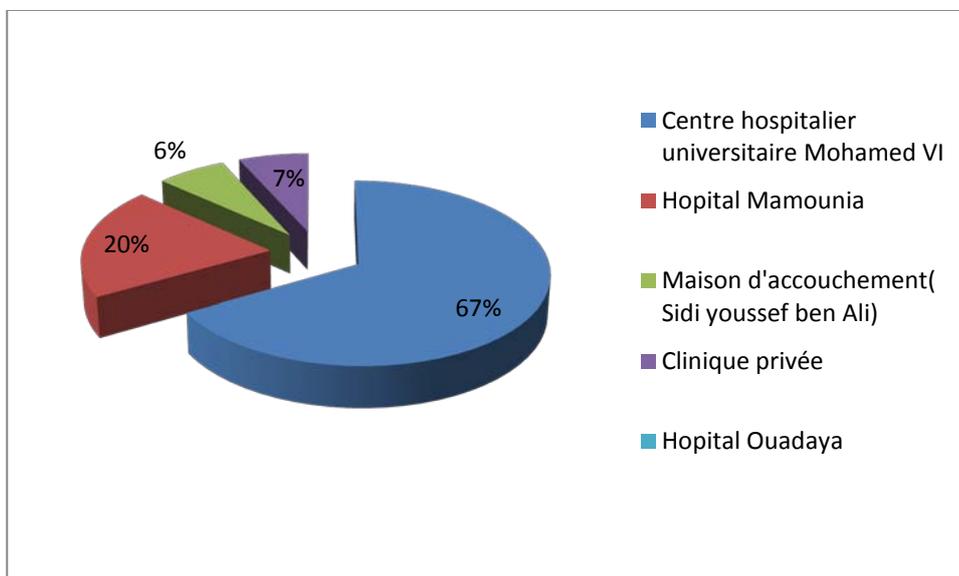


Figure 6 : Répartition des patientes examinées ayant accouché en milieu hospitalier selon l'établissement.

2. Voie d'accouchement :

2.1. Population totale :

60 % des patientes colligées ont accouchée par voie basse (figure 7).

L'étude des corrélations a révélé une relation significative entre la voie d'accouchement et le recours à une chirurgie d'hémostase (p:0.015).

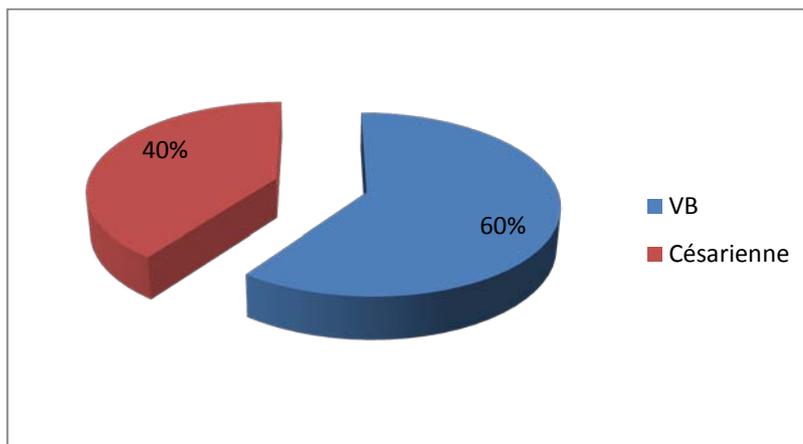


Figure 7: Répartition des patientes colligées selon la voie d'accouchement.

2.2. Echantillon examiné :

Presque la moitié des patientes examinées ont accouché par voie basse (Figure 8).

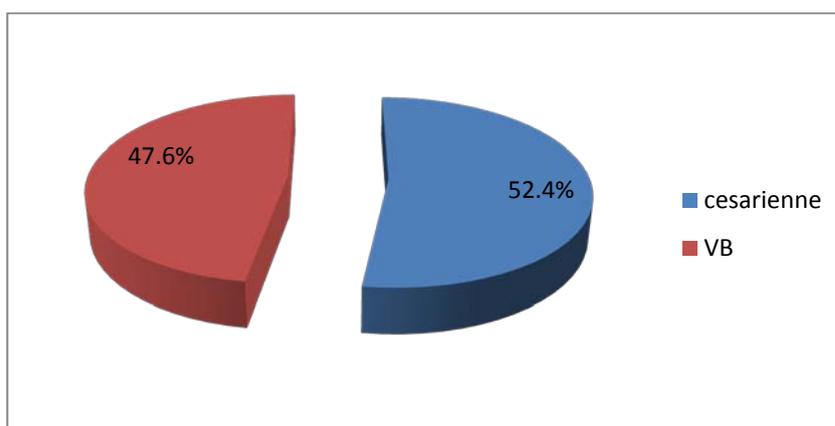


Figure 8: Répartition des patientes examinées selon la voie d'accouchement.

IV. Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale grave :

1. Moment de l'hémorragie :

1.1. Population totale :

L'hémorragie du post-partum représentait 60% de l'ensemble des hémorragies obstétricales retrouvées (Figure9).

Pour l'hémorragie du péri-partum, L'âge gestationnel moyen au moment de l'hémorragie était de $33,8 \pm 4,8$ SA avec des extrême de 20 à 40 SA.

Par ailleurs, la majorité des patientes ont présenté l'hémorragie à terme (Figure 10).

L'étude des corrélations a révélé une relation significative entre le moment de l'hémorragie et l'utilisation de drogues vaso-active d'une part ($p : 0.016$) et avec la survenue d'état de choc pérennisé d'autre part ($p : 0.046$).

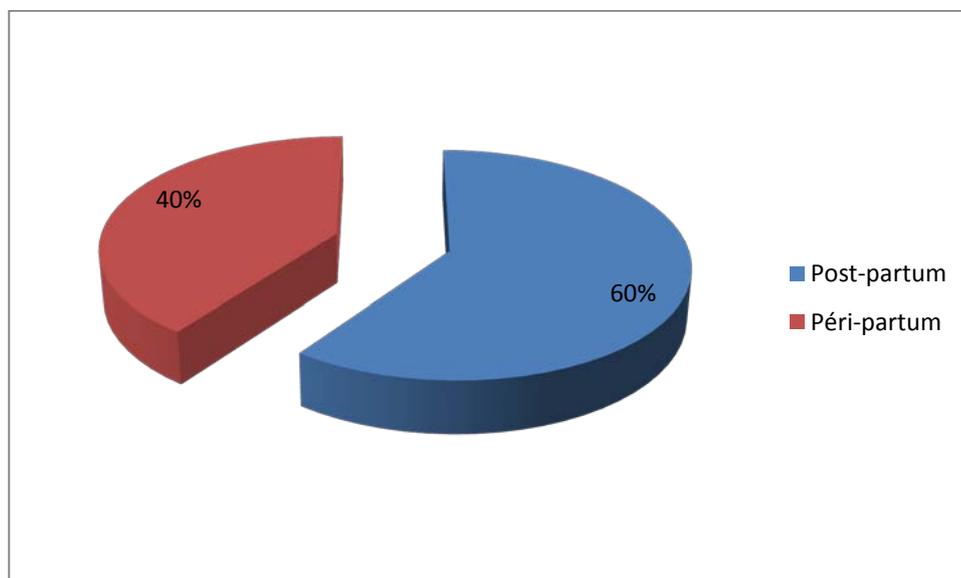


Figure 9: Répartition des hémorragies chez la population totale selon leur moment de survenue.

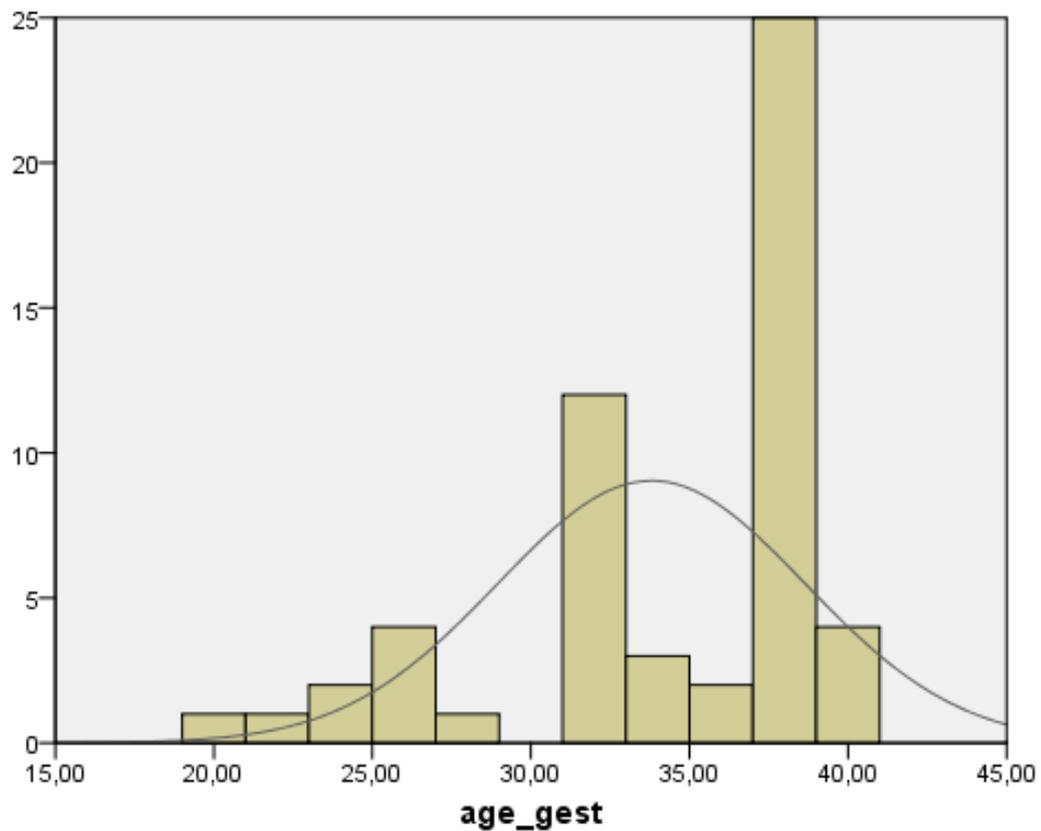


Figure 10: Répartition des hémorragies chez la population totale selon l'âge gestationnel.

1.2. Echantillon examiné :

L'hémorragie du post-partum représentait 53 % des hémorragies (figure 11).

Pour l'hémorragie du péri-partum, l'âge gestationnel moyen était 32 ± 5.28 SA avec des extrêmes allant de 23 à 37 SA.

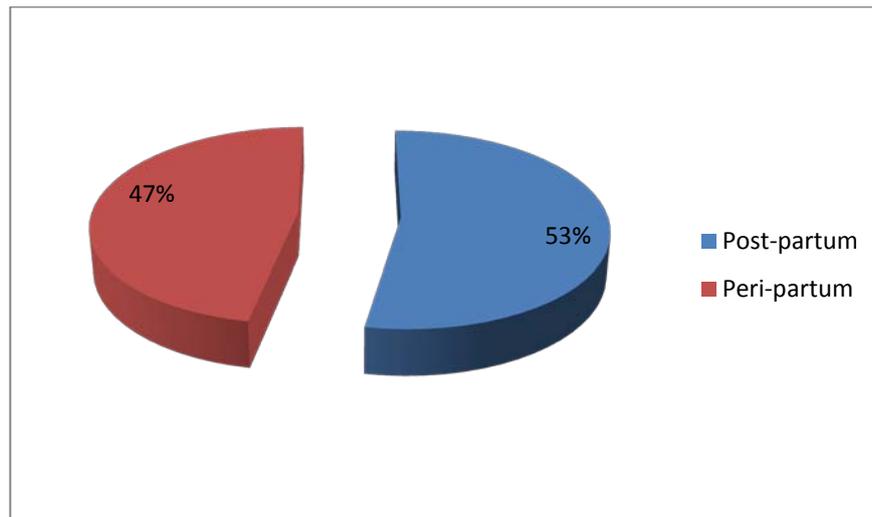


Figure 11: Répartition des hémorragies chez l'échantillon examiné, selon leur moment de survenue.

2. Critères de gravité :

2.1. Population totale :

Les critères de gravité les plus retrouvés étaient : la transfusion (94.5%), le saignement (89%), un taux d'hb<7 (81.3%), les troubles d'hémostase (62.1%) (Figure 12).

Les autres critères à savoir la chirurgie d'hémostase (38.5%), l'instabilité hémodynamique (28%), état de choc pérennisé (25.8%), Utilisation de drogues vaso-actives (15.4%) concernaient moins d'un tiers de nos malades (Figure 12).

Par ailleurs, l'étude des corrélations a montré une relation significative entre l'utilisation de drogues vaso-active et la présence de troubles d'hémostase ($p : 0.012$) d'une part et l'instabilité hémodynamique d'autre part ($p : 0.009$) mais aussi avec le recours à une chirurgie d'hémostase ($p : 0.002$).

La corrélation était aussi positive entre la présence de troubles d'hémostase et la survenue d'état de choc pérennisé ($p : 0.012$).

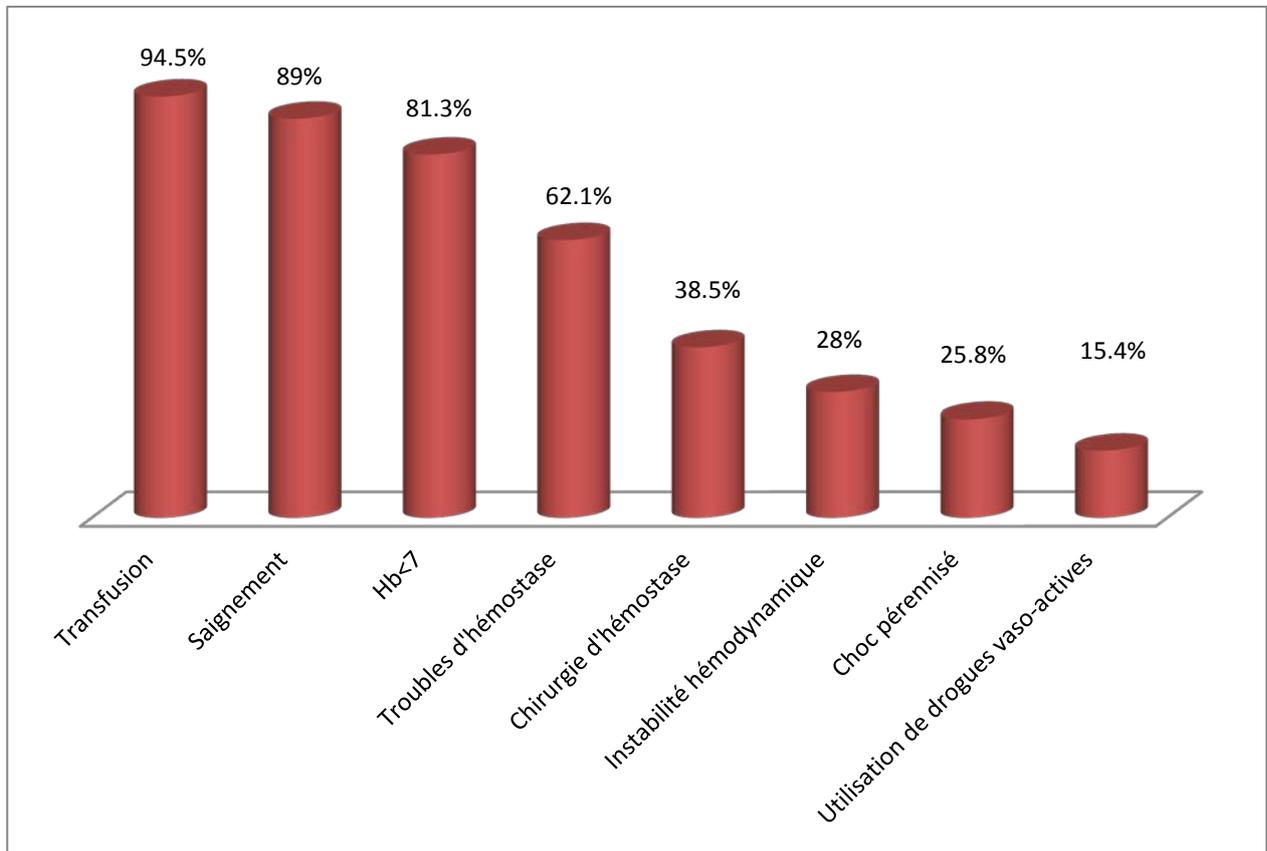


Figure 12: Répartition des critères de gravité de l'hémorragie obstétricale selon leur fréquence chez la population totale.

- **Caractères de la transfusion :**

Une moyenne de 4 culots globulaire \pm 2.2 a été transfusée avec des extrêmes allant de 0 à 15 CG.

Par ailleurs, la plupart de nos patientes(129) ont reçu entre 2 a 4 CG (Figure 13).

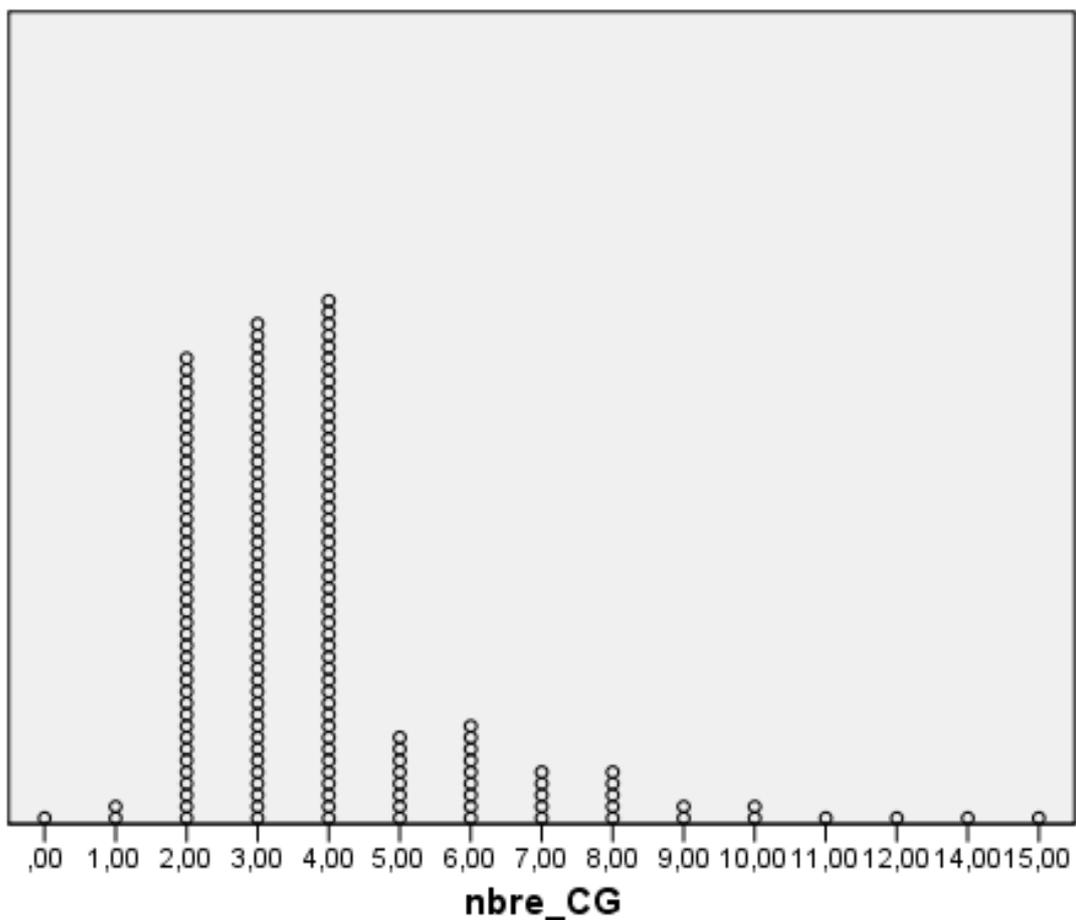


Figure 13: Répartition des patientes colligées selon le nombre de culots globulaires reçus.

- Comparaison entre l'origine le nombre de CG transfusés :

Les patientes d'origine rurale ont saigné plus que les patientes d'origine urbaine, et ont donc reçu plus de CG (Figure 14).

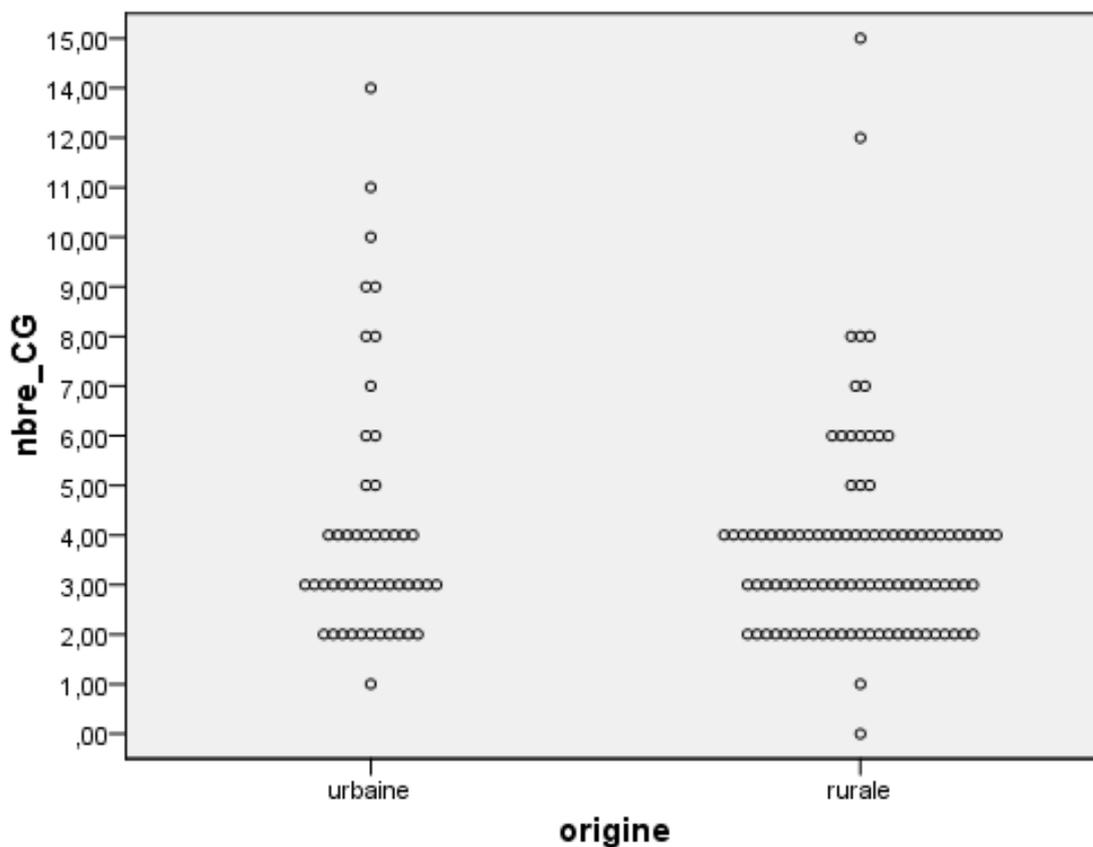


Figure 14 : Comparaison entre le nombre de CG reçus et l'origine chez la population totale.

- Comparaison entre le nombre de CG transfusés et la voie d'accouchement :

Les malades qui ont accouché par VB ont saigné plus que les patientes césarisées (figure 15).

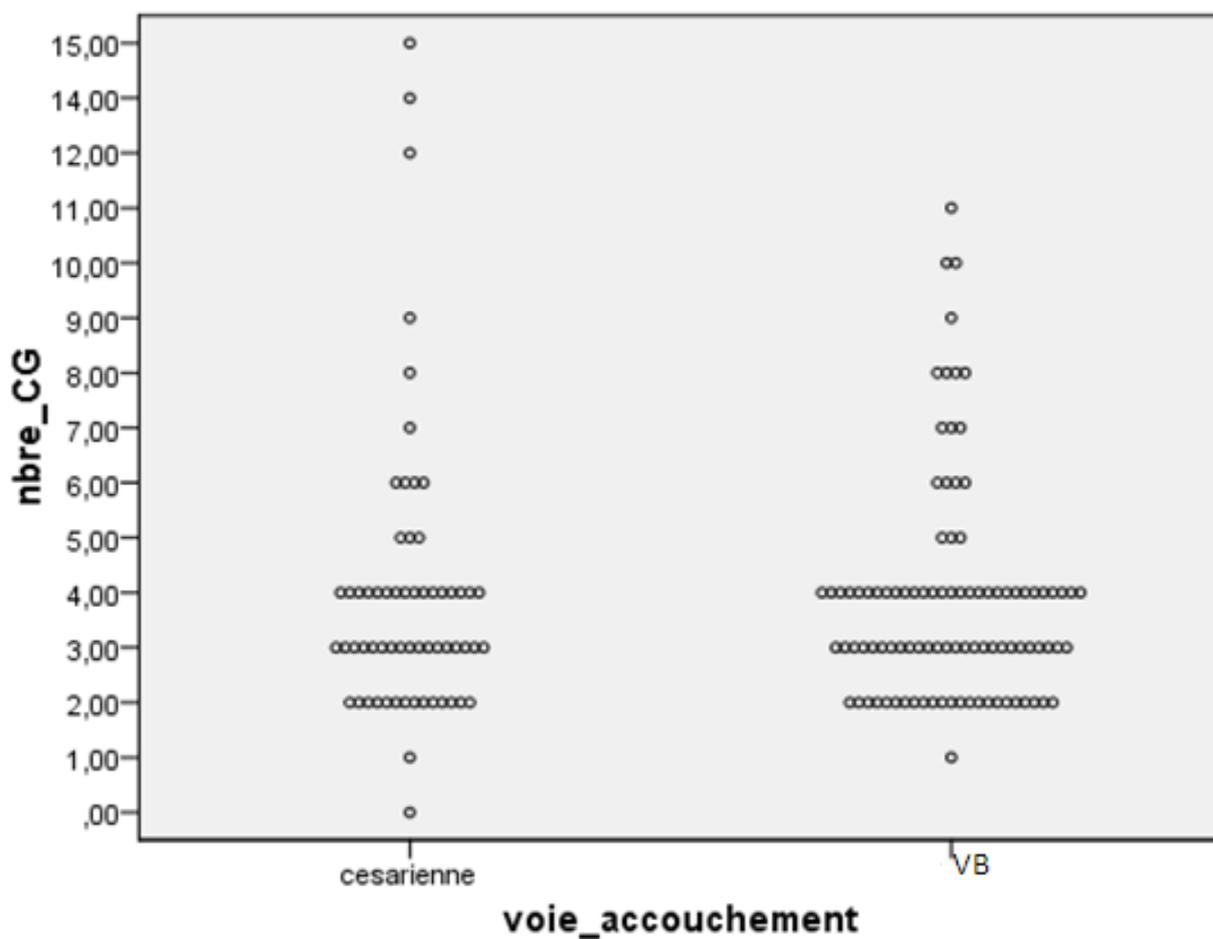


Figure 15 : Comparaison entre le nombre CG transfusés et la voie d'accouchement chez la population totale.

2.2. Echantillon examiné :

Les critères de gravité les plus retrouvés étaient : un taux d'hémoglobine <7 (100%), transfusion (100%), Saignement (86.3%), troubles d'hémostase (45.5%) (Figure 16).

Les autres critères étaient faiblement représentés et sont : instabilité hémodynamique (36%), chirurgie d'hémostase (18%), état de choc pérennisé (22.7%), utilisation de drogues vaso-actives (0%) (Figure 16).

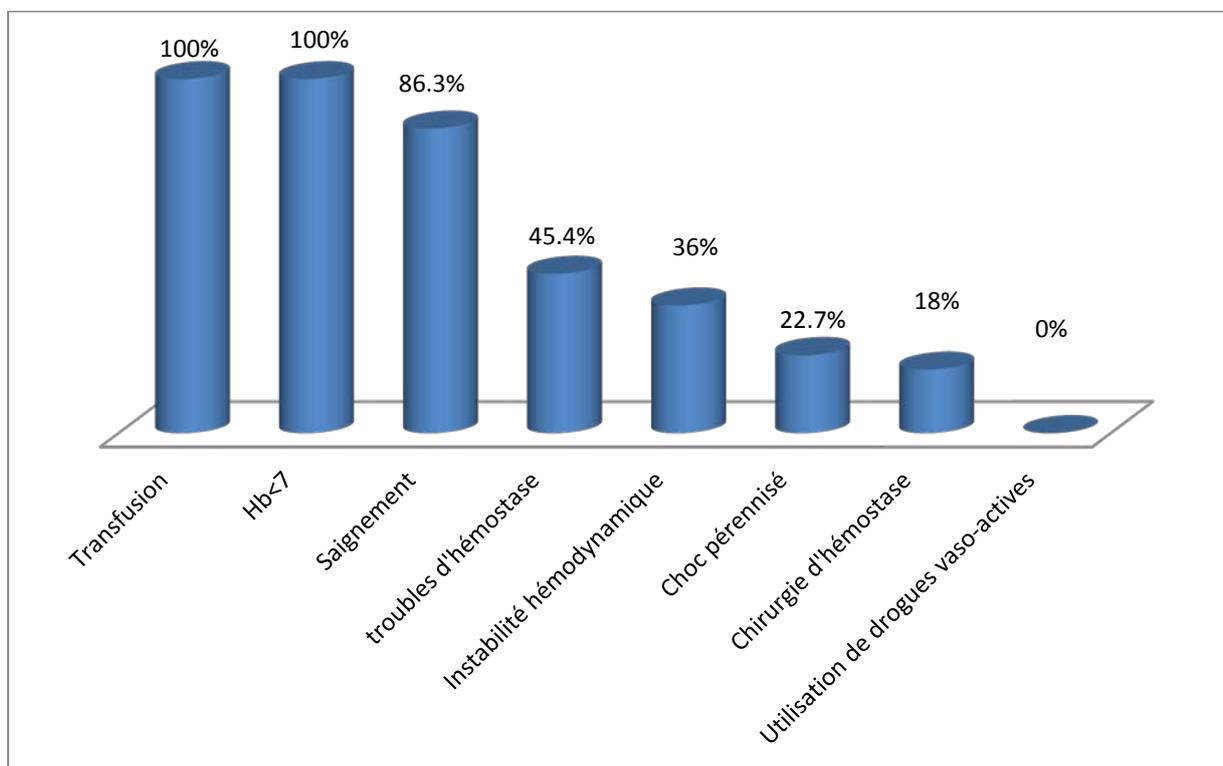


Figure 16: Répartition des critères de gravité de l'hémorragie obstétricale selon leur fréquence chez l'échantillon examiné.

• **Caractères de la transfusion :**

Les patientes examinées ont reçu une moyenne de 3.4 ± 1.5 CG avec des extrêmes allant de 2 à 8 CG.

V. Anamnèse:

A l'interrogatoire, les symptômes les plus retrouvés étaient : l'asthénie (12 malades), troubles psychiques (12), baisse libido (9), troubles du cycle (5) (figure 17).

Les troubles menstruels en question étaient : l'aménorrhée pour 4 malades hystrectomisées et la spanioménorrhée rapportée par une seule malade.

Par ailleurs, parmi les 12 malades qui se plaignaient de troubles psychiques, 9 rapportaient une dépression et une malade l'anxiété. Aucune malade n'avait de troubles psychotiques.

Les autres symptômes relevés étaient : l'anorexie, la constipation et la frilosité qui ont concerné 3 malades chacune (figure 17).

D'autre part, 5 de nos malades ont présenté une grossesse secondaire après l'évènement hémorragique. (figure17)

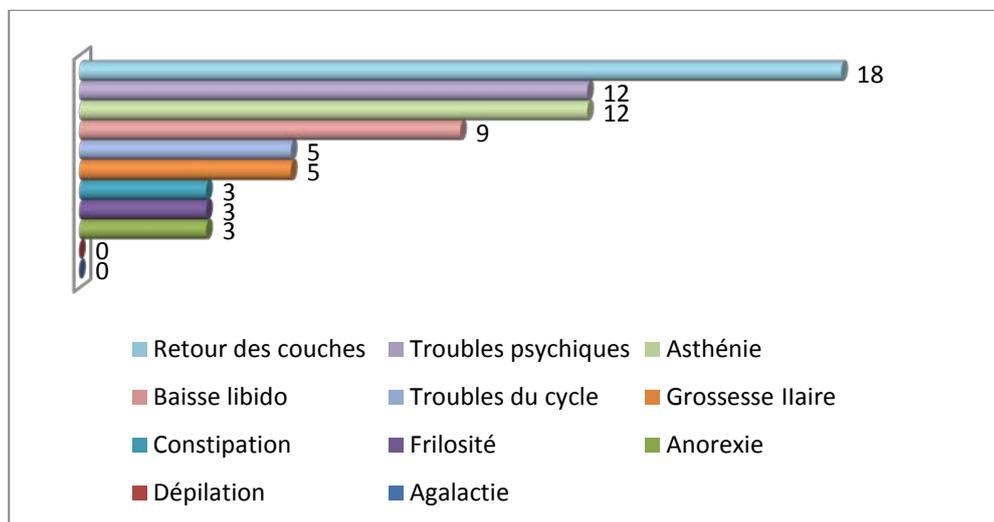


Figure 17: Ensemble des symptômes retrouvés à l'interrogatoire chez les patientes examinées.

VI. Examen physique :

1. Examen général :

Toutes nos malades avaient un état hémodynamique stable avec une tension artérielle moyenne à $121/69 \pm 10$ mmhg et une fréquence cardiaque moyenne à 83 ± 6 bat/min.

Nos patientes avaient un poids moyen de 71,7 kg, une taille moyenne : 160,6 cm, un tour de taille moyen : 86,36 cm.

L'Indice de masse corporelle moyen de nos malades est de **28**, ce qui correspond à un surpoids de 3kg.

2. Signes physiques d'insuffisance antéhypophysaire :

A l'examen physique, 3 malades avaient une pâleur cutanée, 2 avec atrophie mammaire et 6 malades avec troubles des phanères, répartis entre 5 malade avec chutes des cheveux, et 1 malade avec fragilité des ongles. Par contre, aucune malade n'avait d'épaississement cutané, d'hypopigmentation, de raucité de la voix, de galactorrhée ou de dépilation (figure 18).

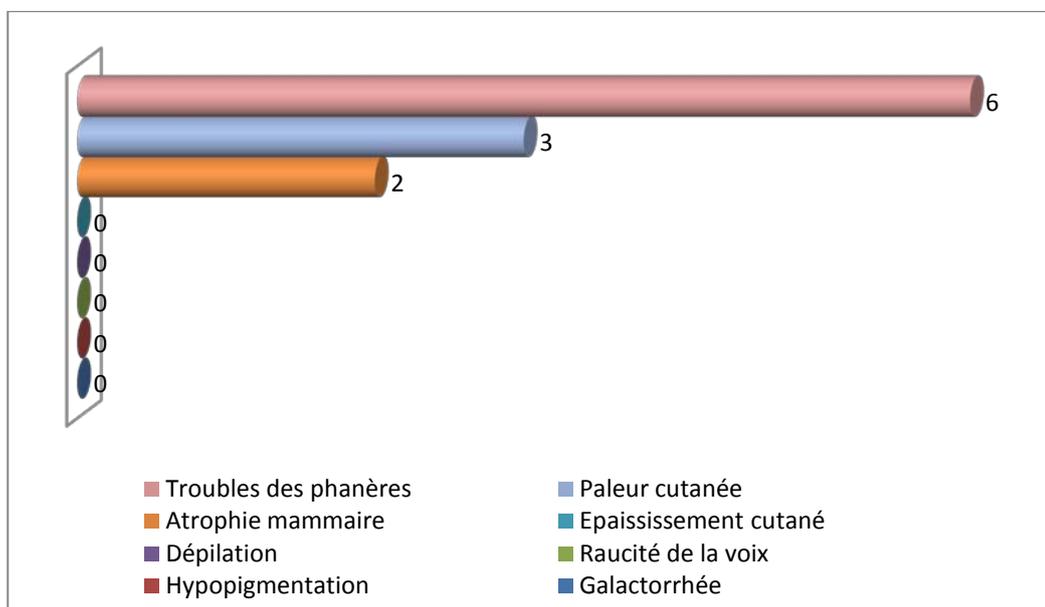


Figure 18: Résultats de l'examen physique chez les patientes examinées.

VII. Bilan biologique :

Le délai moyen entre l'accouchement et l'exploration biologique était de $2,1 \pm 0,6$ ans avec des extrêmes allant de 9 à 42 mois.

1. Bilan standard :

▪ NFS :

On note que toutes nos patientes avaient un hémogramme correct avec une hémoglobine moyenne : 12,7 g/dl, un taux de plaquettes moyen : 240.000/mm³, un taux de globules blancs moyen : 6839/mm³.

▪ Ionogramme sanguin :

• Kaliémie :

22 malades avaient une kaliémie correcte entre [3.5–4.5mmol/l], une hyperkaliémie dépassant 5.5mmol/l (figure 19).

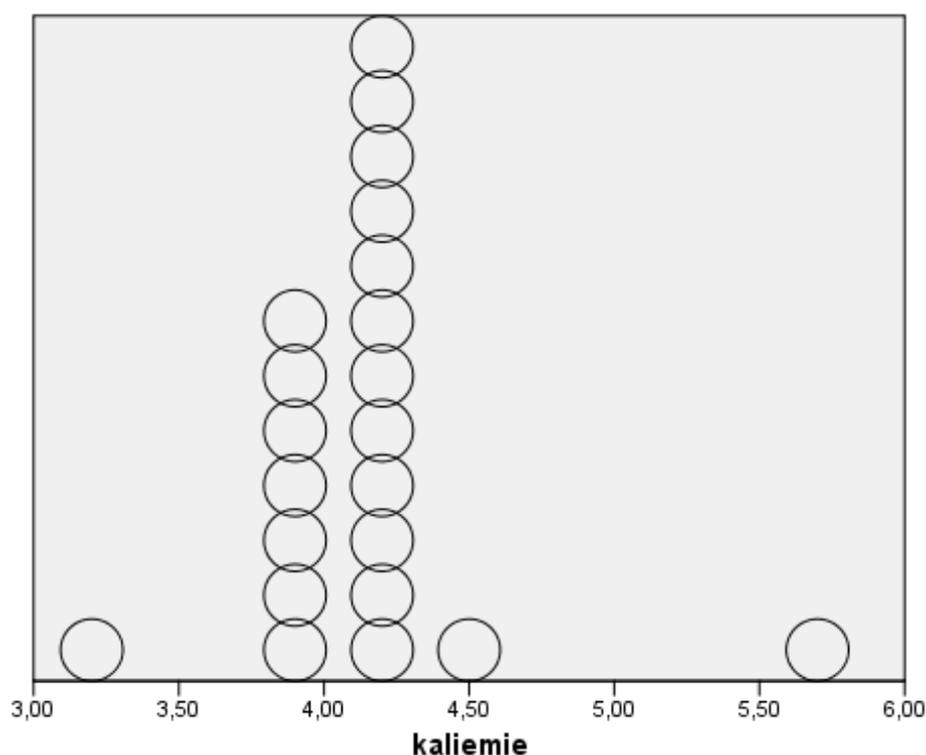


Figure 19: Répartition des patientes examinées selon la kaliémie.

- **Natrémie :**

Toutes nos malades avaient une natrémie correcte entre [135–145 mmol/l] (figure 20).

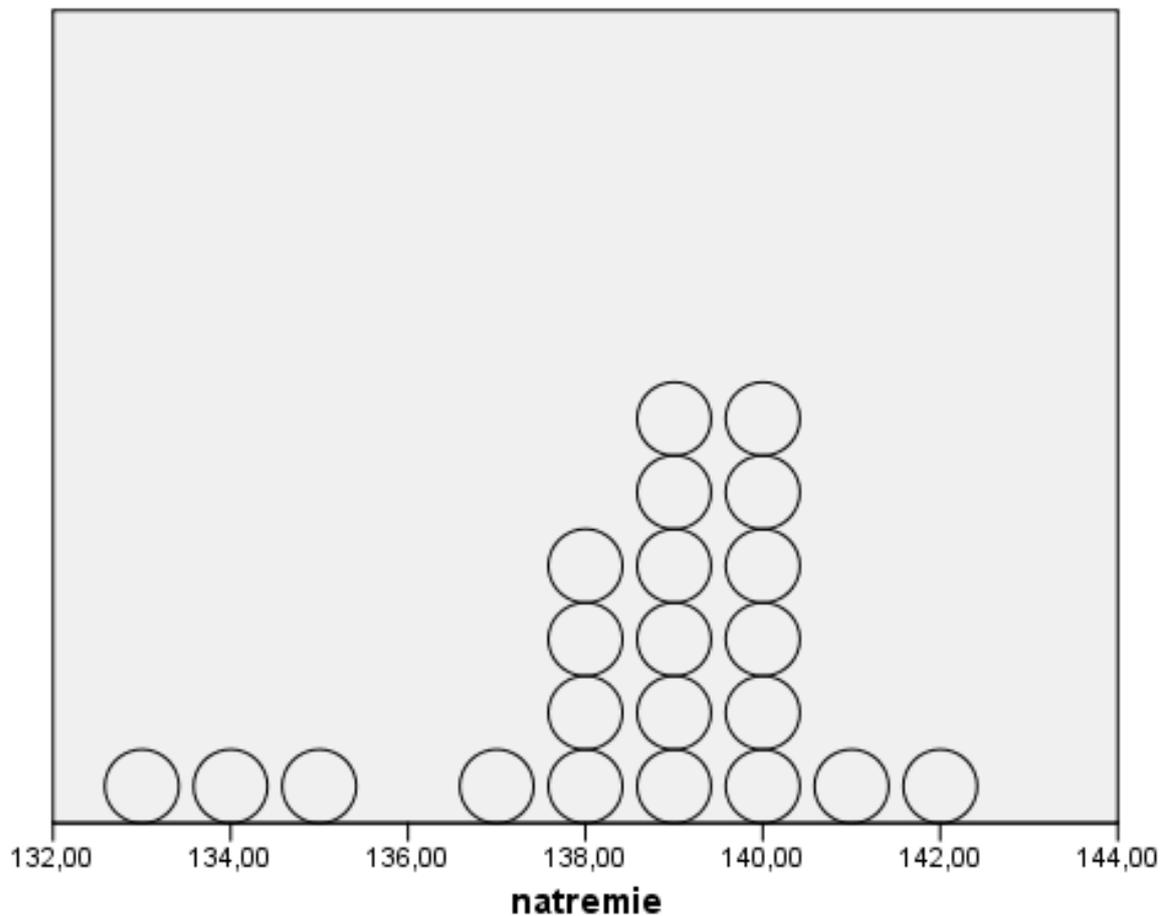


Figure 20 : Répartition des patientes examinées selon la natrémie.

- Glycémie :

3 malades avaient une hypoglycémie < 0.8 g/l. Le reste des malades avait une glycémie correcte (figure 21).

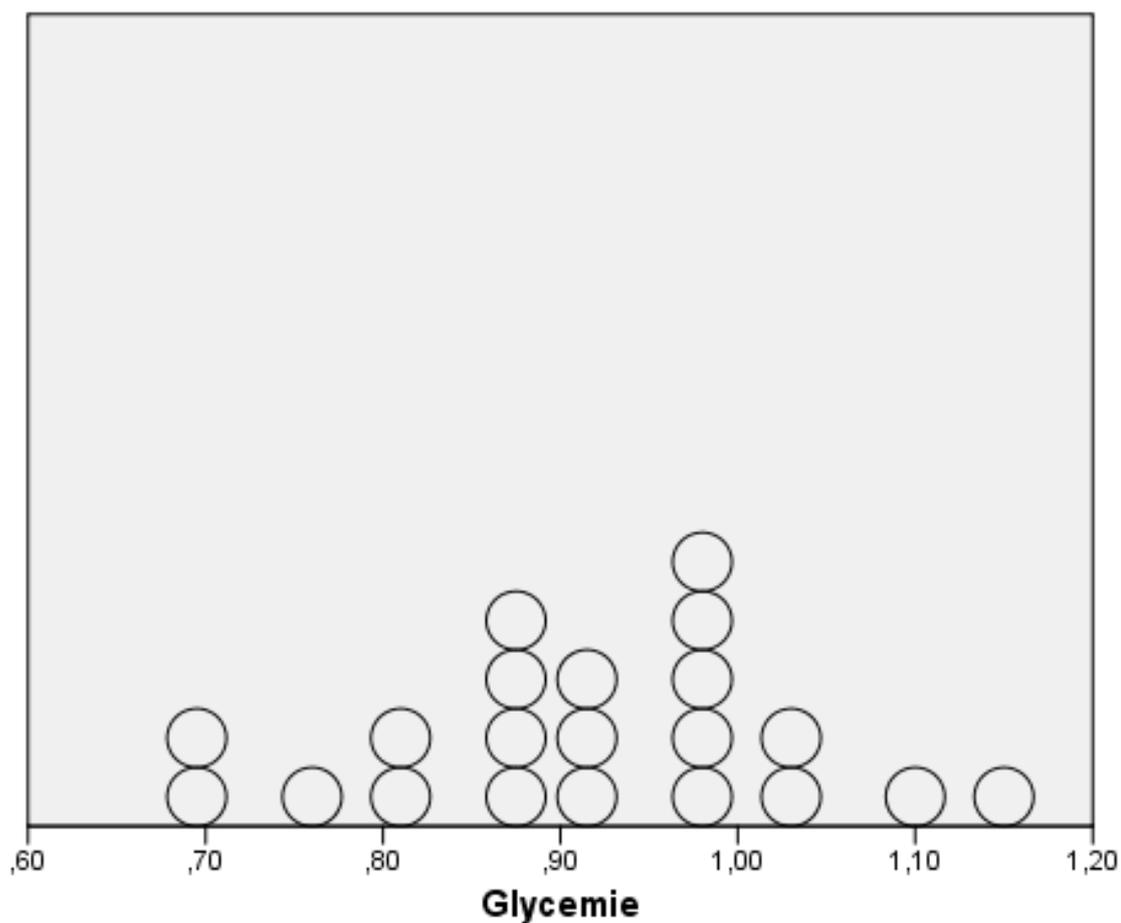


Figure 21: Répartition des patientes examinées selon la glycémie.

2. Bilan hormonal :

➤ **Axe thyroïdienne :**

Toutes les malades explorées (12 malades) avaient un bilan thyroïdienne correct avec un taux moyen de TSH us de 1.12 ± 0.3 μ IU/mL et des extrêmes allant de 0.69 à 1.67 μ IU/mL, un taux moyen de T4I de 0.86 ng/dL ± 0.105 et des extrêmes allant de 0.70 à 1 ng/dL , un taux moyen de T3I de 3.07 ± 0.19 pg/mL et des extrêmes allant de 2.80 à 3.37 pg/mL.

➤ **Axe corticotrope :**

Toutes nos malades avaient un bilan corticotrope normal avec un taux moyen de cortisolémie de 8H de 20.47 ± 8.24 μ g/dL avec des extrêmes allant de 8.04 à 36 μ g/dL, un taux moyen de cortisol après stimulation de 31.12 ± 8.16 μ g/dL avec des extrêmes allant de 8.59 à 45.01 μ g/dL.

➤ **Axe lactotrope :**

Toutes nos malades avaient une prolactinémie normale avec un taux moyen de 7.3 ± 3.8 ng/mL et des extrêmes allant 2.33 de à 18.42 ng/mL

➤ **Axe gonadotrope :**

L'exploration biologique de l'axe gonadotrope a montré que 19 malades avaient un bilan gonadotrope correct avec un taux d'œstradiol moyen de 51.8 ± 54.1 pg/mL et des extrêmes allant de 10 à 228 pg/mL, un taux de FSH moyen 7.8340 ± 8.9 mUI/mL et des extrêmes allant de 98 à 42.2 mUI/nl, un taux de LH moyen 8.5 ± 15.2 mUI/mL et des extrêmes allant de 11 à 63.4 mUI/nl.

Par ailleurs, le bilan a objectivé une insuffisance gonadotrope chez 3 malades, dont nous rapportons les observations cliniques avec les résultats du bilan biologique :

- **Patiente 1 :**

Patiente âgée de 24 ans, 2 gestes 1 part, sans ATCDS pathologiques particuliers, d'origine rurale, ayant présenté l'hémorragie à 32 SA, il y a 60 mois, avec un saignement estimé à 1.5 L / césarienne, occasionnant chez elle une baisse de l'hémoglobine < 7 g/dl avec transfusion de 4 CG et des troubles d'hémostase. A l'interrogatoire, la patiente se plaignait d'asthénie, et de dépression sans agalactie ni aménorrhée, avec notion de grossesse secondaire. L'examen physique était sans particularités.

- **Patiente 2 :**

Patiente âgée de 29 ans, 2 gestes 2 parts, sans ATCDS pathologiques particuliers, d'origine rurale, ayant présenté l'hémorragie à 26 SA, il y a 45 mois, occasionnant chez elle une baisse de l'hémoglobine <7 g/dl avec transfusion de 2CG, des troubles d'hémostase, une instabilité hémodynamique et une chirurgie d'hémostase. A l'interrogatoire, la patiente se plaignait d'asthénie et d'aménorrhée suite à l'hystérectomie sans d'autres symptômes en faveur d'insuffisance antéhypophysaire. L'examen physique était sans particularité.

- **Patiente 3 :**

Patiente âgée de 31 ans, 1 geste 1 part, sans ATCDS pathologiques particuliers, d'origine urbaine, ayant accouché à l'hôpital par voie basse compliqué d'hémorragie du post-partum, survenant il ya 23 mois, avec un saignement estimé à > 1l, compliquée d'une baisse d'hémoglobine <7 g/dl et transfusion de 8 CG. A l'interrogatoire, la patiente rapportait les symptômes suivants : l'asthénie, la baisse de la libido, la dépression, la constipation. L'examen physique était sans particularités.

Nous résumons dans les tableaux ci-dessous les caractéristiques de ces patientes ainsi que les résultats de leur bilan hormonal :

Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques et caractères de l'accouchement des 3 patientes présentant l'insuffisance gonadotrope.

	Patiante 1	Patiante 2	Patiante 3
Age (ans)	24	29	31
Délai post-hémorragie (ans)	60	45	23
Parité	2	2	1
Gestité	1	2	1
Origine	Rurale	Rurale	Urbaine
AG (SA)	32	26	ND
Lieu d'accouchement Domicile Hôpital	+ +	ND	+ +
Voie d'accouchement Voie basse Césarienne	+ +	ND	+ +

ND : non disponible. AG : âge gestationnel. SA : semaines d'aménorrhée

Tableau III : Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale grave des 3 patientes présentant l'insuffisance gonadotrope.

	Patiante 1	Patiante 2	Patiante 3
Saignement	+	+	+
Hb<7	+	+	+
Troubles d'hémostase	+	+	
Transfusion	+	+	+
Nombre de CG transfusés	4	2	8
Instabilité hémodynamique	-	+	-
Etat de choc pérennisé	-	-	-
Utilisation de drogues vaso-actives	-	-	-
Chirurgie d'hémostase	-	+	-

Hb : hémoglobine. CG : culot globulaire

Tableau IV : Ensemble des symptômes et signes de l'insuffisance antéhypophysaire des 3 patientes présentant l'insuffisance gonadotrope.

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3
Agalactie			
Aménorrhée		+*	
Asthénie	+	+	+
Anorexie			
Dépression	+		+
Baisse libido			+
Perte de pilosité			
Grossesse secondaire	+		
Constipation			+
Frilosité			
Pâleur cutanée			
Dépilation			
Hypopigmentation			
Atrophie mammaire			
Epaississement cutané			
Troubles des phanères			
Raucité de la voix			

*Malade ayant subi une hystérectomie d'hémostase

Tableau V : Caractéristiques hormonales autres que gonadotropes des 3 patientes présentant l'insuffisance gonadotrope.

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3
Axe gonadotrope			
*FSH (mIU/mL)	0.98	2.47	2.20
*LH (mIU/mL)	0.11	0.14	0.88
*Œstradiol (pg/mL)	19	19	10
Axe thyroïdienne			
*TSH (µIU/mL)	ND	1.20	1.67
*T4I (pg/mL)	ND	1	0.92
*T3 (pg/mL)	ND	3.20	2.8
Axe lactotrope			
*Prolactine (ng/mL)	9.74	6	5.45
Axe corticotrope			
*Cortisol de 8H (µg/dL)	20.3	23.6	19.16
*Cortisol post-stim(µg/dl)	45.01	29.46	23.4

ND : non disponible. Stim : Stimulation

Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

• Tableaux récapitulatifs :

Nous résumons dans les tableaux ci-dessous les résultats des 22 patientes examinées

Tableau VI : Caractéristiques sociodémographiques et caractères de l'accouchement des 22 patientes examinées.

Cas	Age (ans)	Délai (mois) *	Origine		Gestité moyenne	Parité moyenne	AG (SA)	Lieu d'accouchement		Voie d'accouchement	
			R	U				Hôpital	Domicile	VB	VH
1	42	14		+	ND	ND	ND	+			+
2	30	52	+		2	2	37	+			+
3	27	23	+		2	2	PP	+		+	
4	28	14		+	3	3	ND	+		+	
5	27	9		+	1	1	PP	+		+	
6	29	45	+		1	1	26	ND	ND	ND	ND
7	39	12		+	4	4	34	+			+
8	22	12	+		1	1	37	+			+
9	31	29		+	3	3	PP	+		+	
10	39	46	+		1	1	37	+			+
11	40	18		+	8	7	32	+			+
12	23	54	+		1	1	PP	ND	ND	+	
13	31	52			2	2	ND	+		+	
14	23	33		+	1	1	ND	ND	ND	+	
15	32	13	+		3	3	ND		+	+	
16	40	45	+		4	4	ND	+			+
17	44	35	+		6	4	23	+			+
18	31	52	+		3	3	ND	+			+
19	40	34		+	2	2	ND	+		+	
20	31	23		+	1	1	ND	ND	ND	+	
21	24	25	+		1	1	ND	+			+
22	24	60	+		2	2	32	+			+

* Délai entre l'évènement hémorragique et l'exploration hormonale.

AG : âge gestationnel. PP : post-partum. U : urbaine. R : rurale. ND : non disponible.. SA : semaines d'aménorrhée

Tableau VII : Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale grave des 22 patientes examinées.

Cas	Saignement	Hb<7	Troubles d'hémostase	Transfusion	Nombre de CG transfusés	Instabilité HD	Choc pérennisé	Utilisation Drogues vaso-active	Chirurgie d'hémostase
1	+	+	+	+	3	-	-	-	+
2	+	+		+	4	+	-	-	-
3	+		+	+	4	-	+	-	-
4	+	+	+	+	3	-	-	-	+
5	+	+	-	+	2	-	-	-	
6	+	+	+	+	2	+	-	-	+
7	+	+	+	+	2	+	+	-	
8	+	+	+	+	6	-	-	-	+
9	+	+	-	+	3	-	-	-	
10	+	+	-	+	2	-	-	-	+
11	+	-	-	+	3	-	+	-	+
12	+	-	-	+	2	-	-	-	-
13	+	+	+	+	4	-	-	-	-
14	+	+	-	+	3	+	+	-	-
15	+	+	+	+	3	-	+	-	-
16	+	+	-	+	4	-	-	-	-
17	+	+	-	+	2	-	-	-	+
18	+	+	-	+	3	+	-	-	
19	+	-	-	+	2	+	-	-	+
20	+	+	-	+	8		-	-	-
21	+	+	+	+	6	+	-	-	-
22	+	+	+	+	4	+	-	-	-

HD : instabilité hémodynamique .Hb : hémoglobine. CG :culots globulaires

Tableau VIII : Ensemble des symptômes de l'insuffisance antéhypophysaire retrouvés à l'interrogatoire des 22 patientes examinées.

Cas	Aménorrhée	agalactie	Asthénie	Anorexie	Dépilation	Baisse libido	Dépression	Grossesse II	Frilosité	Constipation
1	+									
2			+							
3			+			+	+			
4			+				+			
5			+			+	+			+
6			+							
7			+			+	+			
8			+	+						
9								+		
10										
11	+					+				
12						+				
13										
14								+		
15							+	+		+
16				+		+	+	+		
17	+		+	+						
18			+				+		+	
19	+		+						+	
20			+			+			+	+
21						+	+			
22			+			+	+	+		

Tableau IX : Ensemble des signes de l'insuffisance antéhypophysaire retrouvés à l'examen physique des 22 patientes examinées.

Cas	Pâleur cutanée	Hypopigmentation	Dépilation	Atrophie mammaire	Tr. Des phanères	Raucité de la voix	Epaississement de la peau
1				+			
2							
3	+						
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11	+			+	+		
12							
13					+		
14					+		
15					+		
16				+			
17							
18					+		
19							
20	+						
21					+		
22							

Tr : troubles

Tableau X : Résultats du bilan hormonal des 22 patientes examinées.

	Axe thyroïdienne			Axe lactotrope	Axe gonadotrope			Axe corticotrope	
	TSH μIU/mL	T4L ng/dL	T 3 (pg/mL)	Prolactine(ng/mL)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Œstradiol (pg/mL)	Cortisol de 8H (μg/dL)	Cortisolémie après stimulation (μg/dl)
1	1.20	0.83	2.9	4.50	42.2	63.4	ND	19.73	23.6
2	0.93	1	3.1	3.7	7.73	3.59	ND	21.83	29.7
3	1.5	0.84	3.37	3.53	2.28	0.99	28.7	12.75	30
4	0.80	0.75	3.11	2.33	5.53	9.16	ND	36	39
5	1.26	0.89	ND	4.6	5.69	1.56	27	8.59	8.59
6	1.2	1	3.2	6	2.47	0.14	19	23.6	29.46
7	1.34	0.7	3.2	6.3	4.88	1.4	27	19.3	32.68
8	ND	ND	ND	4.6	3.44	2.56	24	30.54	33.6
9	0.83	0.85	3.31	3.78	7.73	3.59	ND	20.43	32.12
10	ND	ND	ND	9.61	7.6	9.82	81	10.83	22.53
11	ND	ND	ND	11.16	ND	ND	ND	29.61	ND
12	ND	ND	ND	6,87	3,74	1,87	108	10,35	36,97
13	ND	ND	ND	13,08	3,61	1,97	30	24,3	41,17
14	ND	ND	ND	18,42	5,34	5,63	26	27,65	42,29
15	ND	ND	ND	10.6	4.43	2.88	76	19.3	25.4
16	1.22	0.7	2.9	4.4	14.58	36.76	228	8.04	27
17	0.9	0.91	2.8	7.33	ND	ND	ND	34.83	37.9
18	ND	ND	ND	8.69	14.45	10.88	59	10.87	33.38
19	0.69	0.97	3.18	9.88	9.77	7.59	32.00	21.94	30.5
20	1.67	0.92	2.8	5.45	2.2	0.88	10	19.16	23.4
21	ND	ND	ND	6.8	8.03	5.9	34	ND	29.27
22	ND	ND	ND	9.74	0.98	0.11	19	20.3	45.01



DISCUSSION

I. Généralités :

La nécrose ischémique de l'antéhypophyse consécutive à un bas débit sanguin aussi appelé syndrome de sheehan représente la cause la plus anciennement connue d'insuffisance antéhypophysaire décrite en 1939 par Sheehan [16]. Elle survient classiquement dans les suites d'accouchement hémorragique avec collapsus cardiovasculaire.

Le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire peut être rapidement évoqué devant l'absence de montée laiteuse et de retour des couches avec des crises d'hypoglycémie [17]. Cependant, l'hypopituitarisme est le plus souvent dissocié et les signes cliniques volontiers discrets aboutissent à une méconnaissance du diagnostic. Certaines nécroses hypophysaires partielles s'expriment par des formes frustes, des manifestations endocriniennes dissociées et rendent le diagnostic difficile [18].

Les investigations hormonales sont d'importance majeure et permettent de confirmer l'insuffisance antéhypophysaire et repose sur l'exploration des 5 axes : corticotrope, lactotrope, thyrotrope, gonadotrope et somatotrope.

L'IRM prend une place importante dans le diagnostic positif du Syndrome de Sheehan, vu sa sensibilité à explorer la région hypothalamo-hypophysaire. Elle montre une selle turcique vide ou partiellement vide.

Une fois le diagnostic du Syndrome de Sheehan est retenu, un traitement hormonal substitutif est mis en route et a pour but de remplacer les hormones déficientes avec un suivi régulier pour améliorer la qualité de vie des patientes et éviter la survenue de complications.

II. Historique :

Les patientes ayant un hypopituitarisme du post-partum, ont été essentiellement rapportées dans le 19^{ème} siècle. Cependant, la compréhension de la pathologie hypophysaire était encore à ses débuts à cette époque et l'interprétation de ces premiers cas était difficile.

En 1914, Morris Simmonds (1855–1925), un pathologiste intéressé par la glande pituitaire, sa morphologie et la pathogenèse de ses maladies, a décrit les résultats de l'autopsie d'une patiente âgée de 46 ans [19.20]. Des années plus tôt, après la naissance de son cinquième enfant, elle avait présenté une infection puerpérale grave qui l'a rendue faible, amaigrie et aménorrhéique, longtemps après son rétablissement. 2 jours avant sa mort, elle est tombée dans le coma et est décédée. A l'autopsie, son hypophyse était sévèrement atrophiée, pesant 0.3g. Le lobe antérieur était nettement rétréci et presque tout indiquait le diagnostic d'infarctus de l'hypophyse suite à une embolie mycotique bactérienne. Simonds a continué à étudier l'histologie des glandes pituitaires obtenues à partir des patientes qui avaient eu une septicémie en post-partum et a noté que la nécrose focale aiguë suite à une embolie bactérienne était commune.

Toutefois, il est douteux que Simmonds a été le premier à faire un tel diagnostic, car Glinski, un pathologiste polonais, avait rapporté, 1 an plus tôt, deux patientes avec une vaste nécrose de la glande hypophysaire en 1913 [21]. La première était une femme de 37 ans qui a eu une hémorragie de délivrance massive et décédée 9 jours plus tard suite à une infection puerpérale. La seconde était âgée de 33 ans et est morte d'une insuffisance cardiaque congestive après un avortement tardif dans le 6ème mois de grossesse. Une nécrose étendue a été retrouvée dans les glandes pituitaires des deux femmes. Glinski a alors attribué la nécrose à une thrombose des artères hypophysaires, et a conclu que si le processus était plus extensif, la fonction de l'hypophyse serait touchée. Ces cas étaient publiés dans une Revue médicale polonaise en 1913 [22] et dans un journal allemand de grande renommée la même année [23].

Plus tard, Simmonds a souligné que la cachexie est un symptôme majeur chez les patientes avec une involution hypophysaire [23], et a appelé la maladie « la cachexie hypophysaire », ce fut le terme utilisé pour décrire l'hypopituitarisme du post-partum pour plusieurs années. L'importance de la cachexie a été notée par Zondek, un endocrinologue de renommée, dont la photographie d'une de ses patientes cachectiques a été reproduite dans

plusieurs manuels. Ironiquement, il semble que lorsque cette patiente est morte, son autopsie a montré une hypophyse normale, la patiente souffrait plutôt d'une anorexie mentale.

Ce fut Sheehan qui apporta à la pathologie son cadre nosologique précis. Il a enregistré de nombreux cas de nécrose hypophysaire aiguë du post partum et a décrit en détails les modifications histologiques précoces et tardives dans les 2 lobes de l'hypophyse et de l'hypothalamus [1.20.24]. Il a établi la chronologie de la maladie et a souligné que de nombreuses patientes n'avaient pas forcément de cachexie. Sheehan a conclu que la nécrose pituitaire est un infarctus provoqué par un arrêt de l'écoulement du sang vers l'hypophyse et a précisé aussi que l'ischémie, plutôt que l'infection puerpérale ou l'embolie mycotique bactérienne, était à l'origine de la nécrose. Il a corrélié les résultats cliniques et morphologiques et a évalué l'incidence de la maladie. De ce fait, il convient d'appeler la nécrose de l'hypophyse du post-partum « syndrome de Sheehan », malgré les conclusions de Glinski et Simmonds [25.26]

III. Rappels :

1. Rappel Anatomique :

L'hypophyse comprend le lobe antérieur prédominant, le lobe postérieur, et un lobe intermédiaire résiduel (voir figure 23). La glande est située dans la selle turcique osseuse et est recouverte par le diaphragme sellaire, à travers lequel la tige se connecte à l'éminence médiane de l'hypothalamus. L'hypophyse adulte pèse environ 600 mg (400 à 900 mg) et mesure environ 13 mm au plus long diamètre transversal, 6 à 9 mm de hauteur verticale, et environ 9 mm en antéropostérieur. Des variations structurelles peuvent se produire chez les femmes multipares, le volume de la glande change également avec le cycle menstruel. Pendant la grossesse, la taille peut être augmentée dans toutes les dimensions et le poids de l'hypophyse augmente jusqu'à 1g [27].

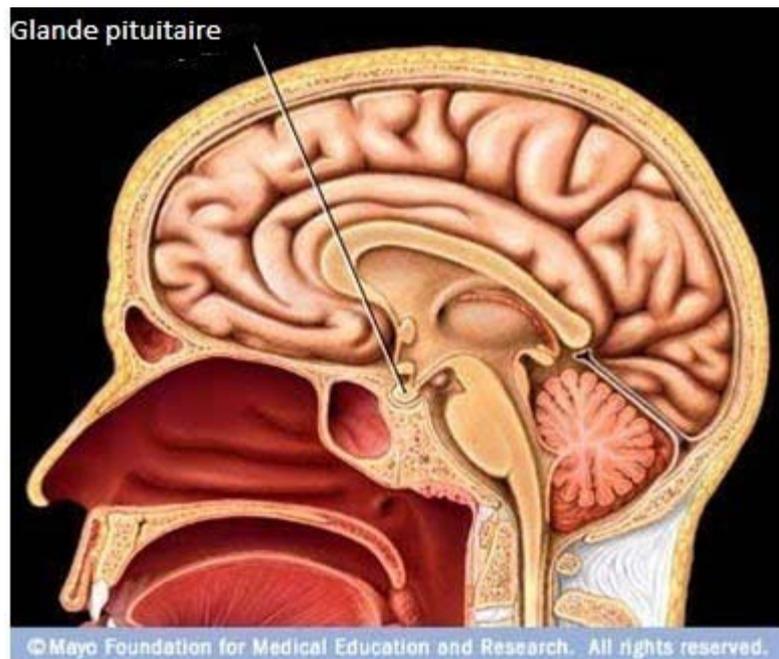


Figure 22: Situation anatomique de la glande hypophysaire.

1.1. Rapports de l'hypophyse : [28] (figure 23)

Les rapports inférieurs se font essentiellement de haut en bas :

- avec le sinus sphénoïdal.
- avec la voûte du rhinopharynx occupée chez l'adulte par la bourse pharyngienne de Luschka.

Les rapports antérieurs se font soit avec la partie supérieure du sinus sphénoïdal lorsqu'il est très développé, soit avec l'arrière-fond des fosses nasales, la gouttière optique, limite antérieure de la loge, répond en avant directement au limbus sphenoidalis (crête osseuse transversale tendue entre les bords supérieurs des deux trous optiques) et de façon moins directe, au jugum sphénoïdal situé en arrière des gouttières olfactives.

Les rapports postérieurs se font, par l'intermédiaire de la lame quadrilatère, avec la fosse cérébrale postérieure occupée par la protubérance annulaire.

Les rapports supérieurs se font par l'intermédiaire du diaphragme sellaire et concernent en fait la région suprasellaire.

Les rapports latéraux se font avec la partie supérieure du sinus caverneux.

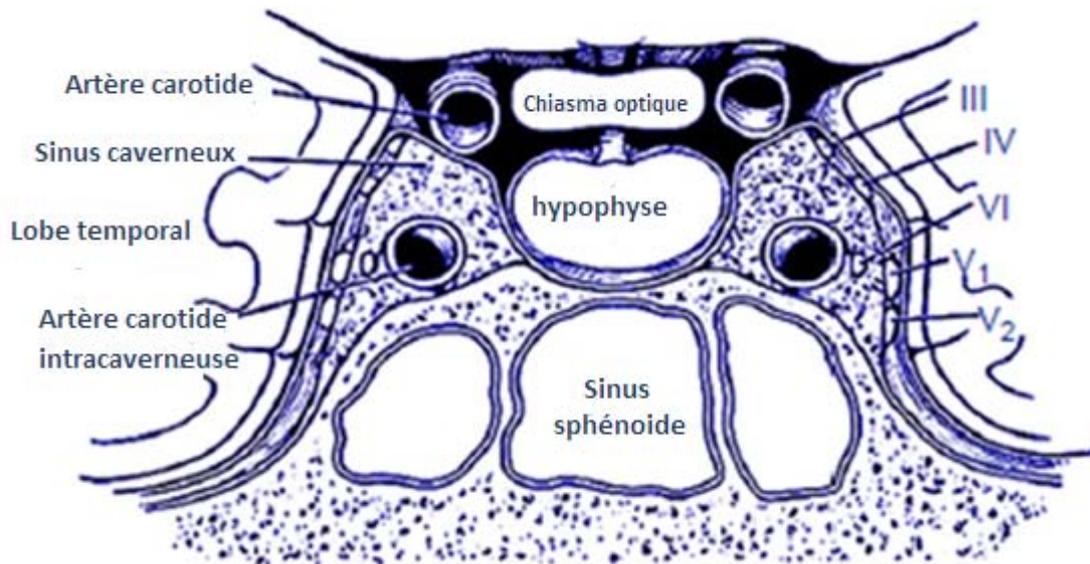


Figure 23: Vue coronale de la glande pituitaire et ses rapports [29].

1.2. Vascularisation de l'hypophyse : (figure 24)

L'hypophyse humaine possède une vascularisation originale, présentée très approximativement dans beaucoup de traités d'anatomie. Pourtant, des descriptions précises de la vascularisation artérielle avaient été fournies, en particulier par l'école de Harold Leeming Sheehan (1900–1988) [30], puis elles ont été reprises et complétées ultérieurement par divers auteurs [31–32].

➤ Artères hypophysaires :

Le sang artériel parvient à l'hypophyse par plusieurs voies. Deux systèmes artériels assurent la vascularisation hypophysaire :

➤ Artères hypophysaires supérieures :

Au nombre de trois ou quatre de chaque côté, les artères hypophysaires supérieures sont des branches de la carotide interne, nées juste à la sortie du sinus caverneux. Ces vaisseaux

grêles se dirigent en haut et en arrière pour constituer un plexus annulaire à la partie supérieure de la tige hypophysaire. De ce plexus partent :

- des artéριοles infundibulaires, très nombreuses, regroupées sous le terme « d'artères courtes de la tige ». Ces vaisseaux ou bien pénètrent directement dans l'épaisseur de la tige, ou bien contournent latéralement la tige et atteignent la paroi postérieure de l'éminence médiane.
- deux artères descendantes (l'une droite, l'autre gauche), ce sont les « artères locales » ou « artères hypophysaires moyennes », elles atteignent la partie inférieure de la tige, y pénètrent, se dirigent d'avant en arrière, détachent un ou deux rameaux cheminant dans l'épaisseur de la capsule et se divisent pour former d'une part, les « artères longues de la tige » qui remontent dans l'épaisseur de la tige infundibulaire et d'autre part « l'artère du fibrous core » qui se résout rapidement en de nombreuses branches à la zone de jonction supérieure des lobes antérieur, cystiforme et postérieur. Quelques rameaux de petit calibre naissent de cette artère dans la région du noyau fibreux et parcourent les cloisons conjonctives à l'intérieur de la pars distalis. Dans le syndrome de Sheehan, il se produirait, parallèlement au collapsus circulatoire général, un spasme des artères locales. La circulation dans les artères longues de la tige et dans l'artère du noyau fibreux serait interrompue, cette perturbation vasculaire locale serait responsable de la nécrose hypophysaire.

➤ **Artères hypophysaires inférieures :**

Au nombre de deux (une droite, une gauche), les artères hypophysaires inférieures sont également des branches de la carotide interne, nées dans le sinus caverneux, elles se rejoignent pour constituer un « arc hypophysaire inférieur », d'où se détachent cinq à dix rameaux destinés au lobe postérieur où ils se capillarisent rapidement. De l'arc hypophysaire inférieur prennent naissance diverses collatérales :

- Une ou deux petites branches ont un trajet superficiel et leurs subdivisions ascendantes et descendantes participent à la constitution d'un « cercle artériel » répondant à peu près à la limite entre lobes antérieur et postérieur.

- De chaque côté de l'hypophyse intrasellaire, une artère interlobaire se détache du cercle artériel superficiel, pénétrant rapidement en profondeur, elle suit un trajet ascendant à la limite de la jonction des lobes antérieur et postérieur. Elle se divise en une « artère génuale » et une « artère communicante » qui se dirigent vers le territoire de division des artères locales.

Des voies anastomotiques existent entre les territoires des artères hypophysaires supérieures et inférieures. Les anastomoses s'effectuent entre les artères longues et courtes de la tige, entre les ramifications initiales des artères locales et des rameaux de l'artère communicante, entre l'artère génuale et l'origine des artères longues de la tige.

1.3. Vascularisation veineuse : (figure 24)

Si la description du système artériel est très documentée, l'organisation d'un système veineux est peu étudiée. Antunes et Muraszko [31], à la suite de recherches chez le singe, concluent : « L'adénohypophyse n'a pas de drainage veineux direct dans le sinus caverneux. Cependant, ses veines rejoignent des veines similaires de la neurohypophyse pour former des veines confluentes qui se drainent dans le sinus caverneux.

Chez l'homme, on a décrit des veines hypophysaires visibles à la surface du lobe postérieur, ce qui conduirait à penser que la voie sanguine centrifuge du lobe antérieur passerait par le lobe postérieur. Ces petites veines superficielles, appelées « veines adénohypophysaires latérales », rassemblent le sang efférent. Il n'y a pas d'anastomoses entre les veines des côtés droit et gauche. Ce système est en continuité avec le sinus pétreux inférieur [33].

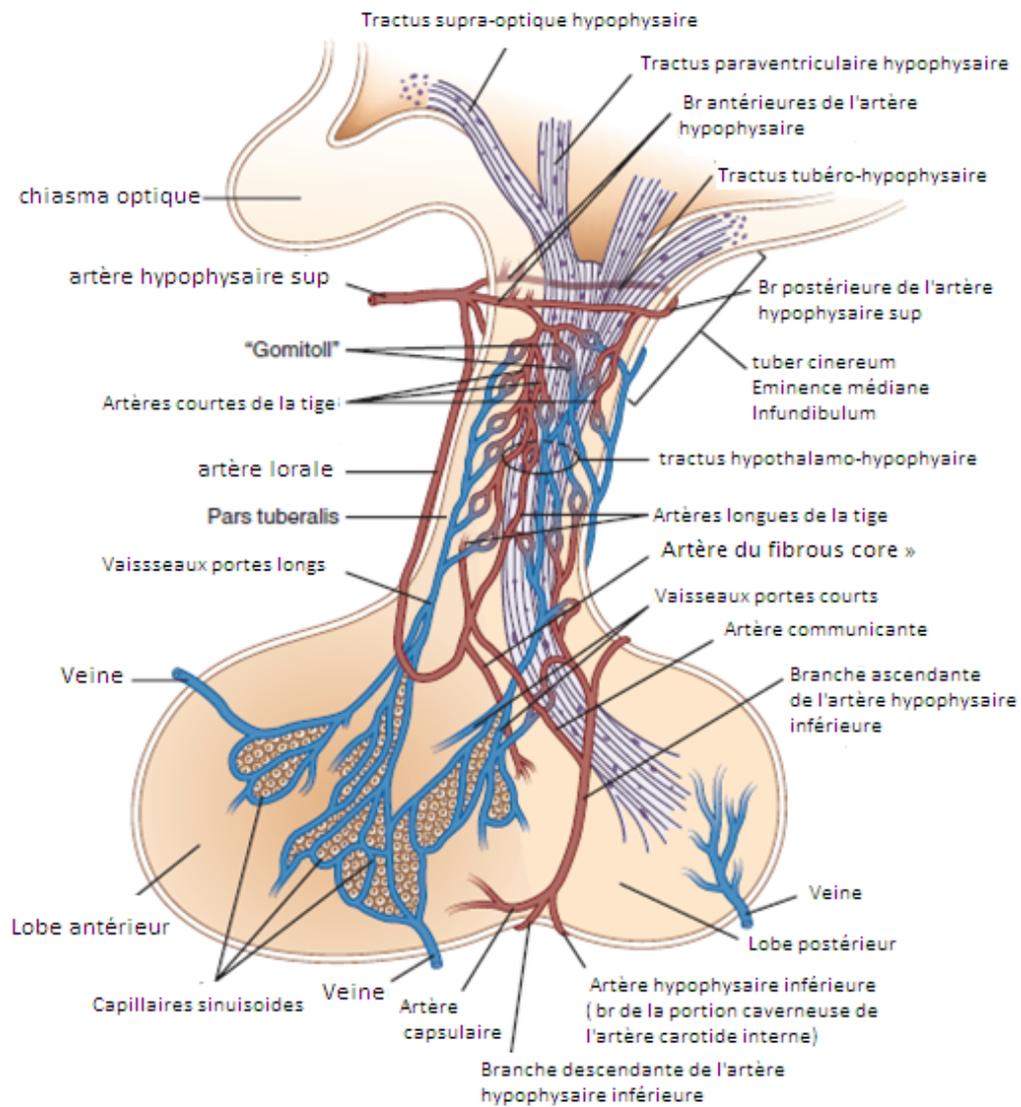


Figure 24 : Schéma de la vascularisation de l'hypophyse [34].

2. Rappel physiologique :

□ Contrôle de la sécrétion hypophysaire :

Trois niveaux interviennent dans le contrôle de la sécrétion de la glande hypophysaire :

D'abord Le contrôle hypothalamique, qui se fait par les hormones hypophysiotropes sécrétées dans le système porte qui stimulent directement les récepteurs des cellules de la surface antérieure de l'hypophyse .Les G protein-linked qui sont des protéines de liaison situées au niveau de la membrane cellulaire sont très sélectives et spécifiques pour chacune des hormones hypothalamiques, ils émettent des signaux positifs ou négatifs qui interviennent dans la transcription génique et donc la sécrétion des hormones hypophysaires.

Ensuite Les hormones périphériques participent également à la médiation de la fonction hypophysaire, principalement par un effet feedback négatif.

Enfin, par leurs hormones cibles respectives, les paracrines et l'autocrines intra hypophysaires, ainsi que des cytokines solubles agissent localement en influençant le développement et le fonctionnement des cellules hypophysaires [34]. (Voir figure 25).

Le résultat net de ces trois niveaux de signaux intracellulaires complexes est la sécrétion pulsatile contrôlée des six hormones trophiques hypophysaires (l'ACTH, GH, PRL, TSH, FSH, LH).

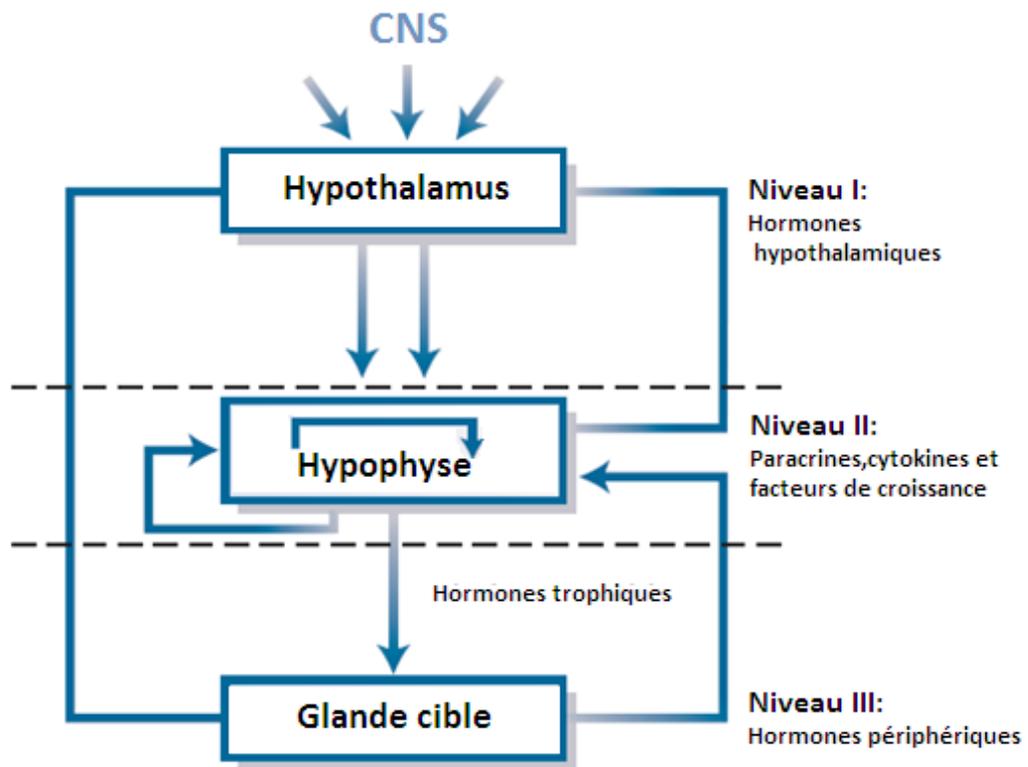


Figure 25 : Schéma illustrant les 3 niveaux de contrôle hypophysaire [35].

Nous décrivons ici la physiologie de chaque hormone [36,37,38,39] (figure 27) :

➤ **Hormone de croissance :**

La GH humaine est un polypeptide comprenant 191 acides aminés avec deux ponts disulfures.

La sécrétion de GH varie au cours du cycle nyctémère. Elle est pulsatile et intermittente au cours de la journée, des pics de sécrétion spontanés sont observés. Ils sont liés au stress et aux repas. Les pics sécrétoires sont plus nombreux et plus intenses pendant la nuit et corrélés aux stades III et IV du sommeil (voir figure 26).

La sécrétion de GH est contrôlée par des hormones, essentiellement hypothalamiques stimulatrices (growth hormone releasing hormone [GHRH]) ou inhibitrices (somatostatine).

D'autres hormones, comme les stéroïdes sexuels, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes influencent la sécrétion de GH.

La plupart des actions anaboliques de la GH fait intervenir les facteurs de croissance, insulin like growth factors (IGF1 et IGF2), polypeptides structurellement apparentés à l'insuline et impliqués dans la croissance staturale, la différenciation et la prolifération cellulaire, le contrôle de l'apoptose, ainsi que dans différents métabolismes.

Les effets métaboliques de la GH sont nombreux et certains d'entre eux paraissent indépendants de la production des IGF.

Les sites d'action de la GH sont essentiellement les épiphyses (stimulation de la croissance épiphysaire), l'os (stimulation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes, stimulation de l'activité ostéoblastique, augmentation de la masse osseuse par la formation d'os endochondral), le tissu adipeux (augmentation de la lipolyse, diminution de la lipogenèse) et les muscles (augmentation du transport des acides aminés, augmentation de la rétention azotée, augmentation de la masse maigre, augmentation de la force musculaire).

Les effets sur l'homéostasie glucidique interviennent essentiellement chez le jeune enfant chez qui des hypoglycémies peuvent être associées à une insuffisance somatotrope sévère. L'administration de GH diminue la sensibilité à l'insuline.

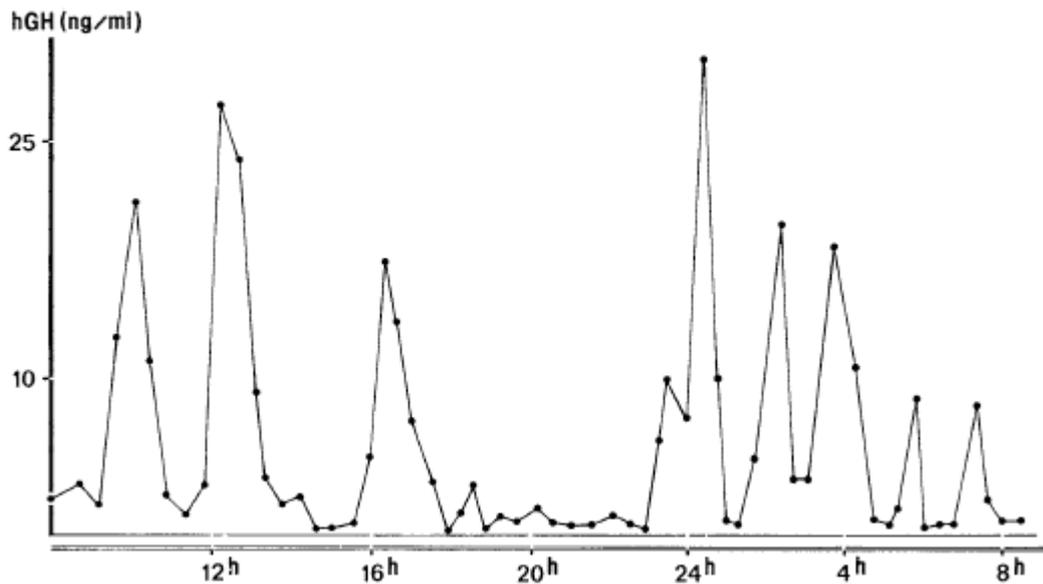


Figure 26: Profil de la sécrétion sérique sur 24 heures d'hormone de croissance chez un garçon de 10 ans de taille normale [40].

➤ **Thyréostimuline :**

La TSH est une glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques (a et b).

La TSH stimule toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Elle agit également sur le développement, la morphologie et la vascularisation de la glande thyroïde.

La sécrétion de TSH est régulée par rétrocontrôle négatif avec les hormones thyroïdiennes circulantes, thyroxine (T4) libre et triiodothyronine (T3) libre. Le releasing factor hypothalamique (TRH) stimule la synthèse et la sécrétion de TSH via son récepteur (récepteur à la TRH).

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le développement du système nerveux central, la croissance, ainsi que sur de nombreux métabolismes.

➤ **Prolactine :**

La PRL est synthétisée par les cellules lactotropes qui forment 10 à 25 % de la totalité de l'antéhypophyse.

Le nombre de ces cellules est augmenté chez le fœtus et la femme enceinte. La PRL agit directement sur la glande mammaire en provoquant et en maintenant la lactation par l'intermédiaire des récepteurs de la PRL.

La sécrétion de PRL est sous la dépendance d'un mécanisme inhibiteur d'origine hypothalamique.

➤ **Corticotrophine :**

L'ACTH est un peptide de 39 acides aminés dérivé d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). La POMC est clivée pour donner l'ACTH, la MSH, la lipotrophine (LPH) et la b-endorphine.

L'ACTH agit sur la stéroïdogénèse surrénalienne et stimule la synthèse des hormones glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels. Elle a une plus faible action sur le contrôle de la sécrétion d'aldostérone. Elle a également un effet extra-surrénalien mélanotrope de par une séquence commune avec la MSH.

La régulation de la sécrétion s'exerce par rétrocontrôle. Ainsi, une diminution de la production du cortisol par déficit dans la biosynthèse des hormones surrénaliennes entraîne une diminution de la production du cortisol avec une hypersécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie des surrénales. La sécrétion d'ACTH est contrôlée par l'hormone peptidique hypothalamique CRH et, à moindre degré et par un mécanisme différent, par la vasopressine.

Le CRH agit par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique au niveau hypophysaire (récepteur au CRH).

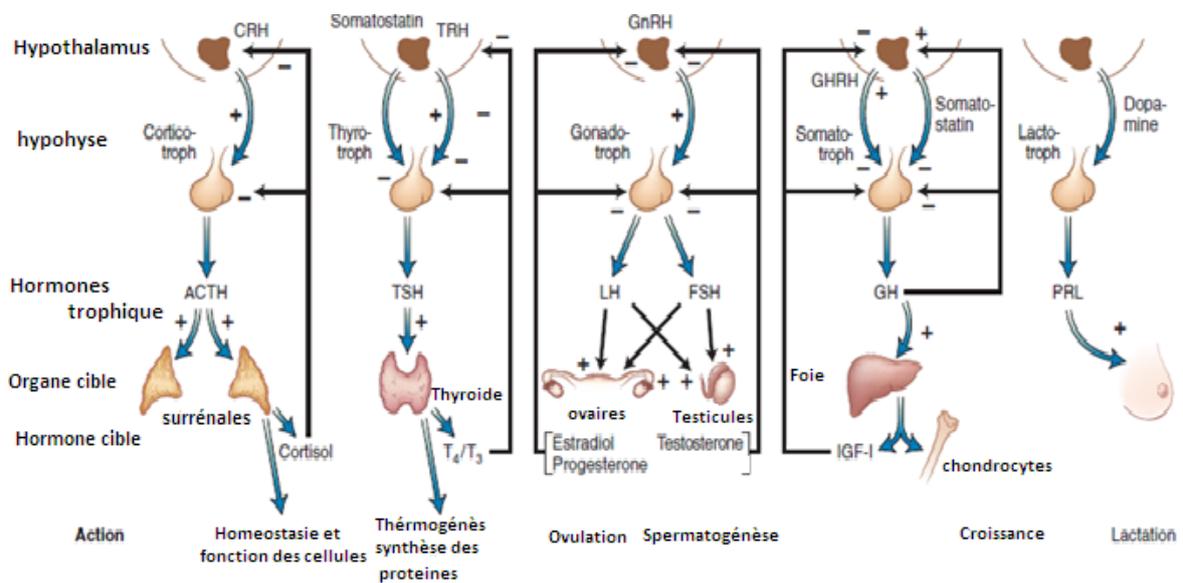


Figure 27: Schéma de la physiologie de la glande hypophysaire [34].

IV. Physiopathologie:

Bien que la physiopathologie du syndrome de Sheehan ne soit pas totalement élucidée, le processus de base est connu. Il s'agit, en effet, d'un infarctus secondaire à un arrêt de l'écoulement du sang vers le lobe antérieur de l'hypophyse, qui peut être dû à un vasospasme, une thrombose ou une compression vasculaire [41].

Il est bien connu que l'hypophyse est physiologiquement hypertrophiée pendant la grossesse en raison de l'hyperplasie nodulaire et diffuse des cellules lactotropes stimulées par les œstrogènes placentaires [42.43]. Cette hyperplasie des cellules lactotropes qui sont nommées «cellules de grossesse » se poursuit tout au long de la gestation et peut être responsable d'une augmentation de 30 à 100 pour cent du poids de la glande pituitaire[44-45] .En IRM, une augmentation globale de 136 % du volume de la glande pituitaire par rapport à celle d'un groupe de contrôle a été rapportée [46].

L'hypophyse élargie peut entraîner la compression de l'artère hypophysaire supérieure et par conséquent, une ischémie légère. Si pendant la délivrance, des changements brusques de la pression artérielle se produisent, soient qu'il s'agit d'une hypotension sévère ou d'un état de choc après une hémorragie massive, il peut survenir un spasme artériel dans les petits vaisseaux et donc une nécrose [47]. (figure 28)

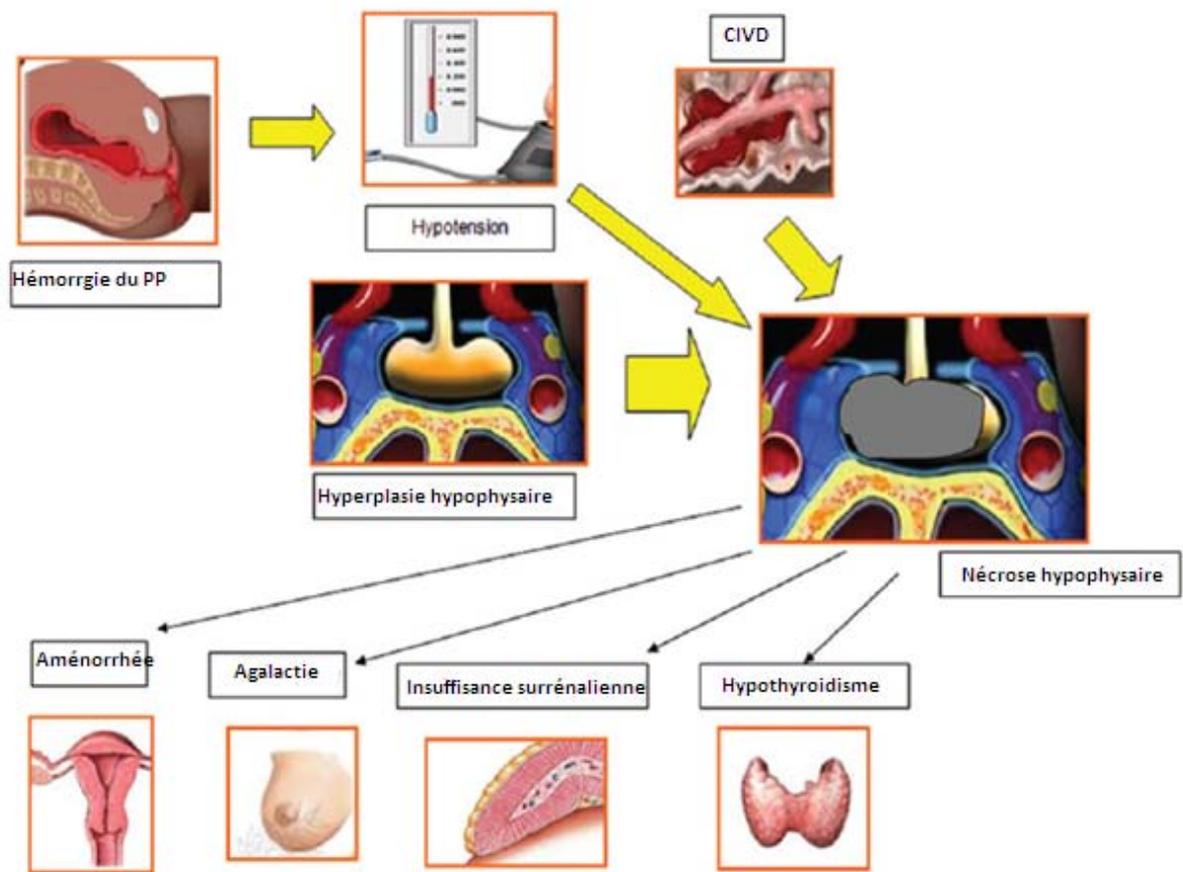


Figure 28 : Schéma simplifié de la physiopathologie du Syndrome de Sheehan [48].

Le rôle de l'auto-immunité est toujours controversé. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données, aucune association du syndrome de Sheehan avec des troubles auto-immuns n'a été signalée. La positivité des auto anticorps anti microsme de la thyroïde était similaire entre les patientes atteintes du syndrome de Sheehan et un groupe témoin [49] . Par contre, la positivité des auto-anticorps anti-hypophyse (PitAb) était significativement plus élevée chez les patientes avec le syndrome de Sheehan [49] . On peut en déduire que certaines patientes atteintes du syndrome de Sheehan ont des anticorps anti- hypophysaires [50-51] . Pourtant, Otsuka F n'ont pas détecté d'anti-corps chez les 6 patientes atteintes du Syndrome de Sheehan qui ont fait l'objet de leur étude [52] . Il n'est pas encore clair si la positivité accrue des auto-anticorps PitAb est la cause de la nécrose hypophysaire du post-partum ou qu'elle soit due à une libération de l'antigène hypophysaire par les tissus nécrosés. Le rôle de l'auto-immunité dans la pathogenèse du syndrome de Sheehan reste à établir.

La taille de la selle turcique peut aussi jouer un rôle dans la pathogenèse du Syndrome Sheehan. Une taille relativement petite a été même suggérée comme facteur de risque [53]. Bien que dans des radios du crane réalisées chez certaines patientes atteintes de ce syndrome, aient montré une selle turcique de taille réduite [54]. La plupart des patientes ont une selle turcique de taille normale [55.56]. Il est évident qu'une hypophyse élargie et comprimée dans un espace restreint, se nécroserait plus facilement suite à une hypotension sévère lors d'une hémorragie du post-partum [57]. Ainsi, la petite taille de la selle turcique n'est pas une condition indispensable à la survenue du syndrome de Sheehan mais peut être, quand elle existe, un facteur contribuant chez une partie des patientes.

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont souligné la participation de la CIVD dans la nécrose antéhypophysaire. Yamauchi et al ont publié le cas d'une patiente atteinte de stéatose hépatique aiguë gravidique compliquée d'hypercoagulabilité par CIVD et qui a développé une insuffisance antéhypophysaire du post-partum sans hémorragie massive ni hypovolémie [57]. GOKALP et al ont comparé 40 patientes porteuse de SS versus un groupe témoin, ils ont noté

une élévation du taux du TP et de l'INR dans le groupe malade [58]. De ce fait, il a été suggéré que la CIVD, lorsqu'elle survient chez une femme enceinte pourrait produire une ischémie ou une hémorragie dans la glande pituitaire et conduire à son hypofonctionnement [59]. Comme pour l'auto-immunité, d'autres études sont nécessaires pour comprendre le rôle de la CIVD dans la pathogenèse du Syndrome de Sheehan.

L'ensemble des facteurs suggérés dans la pathogenèse du syndrome de Sheehan sont résumés dans la figure 29 :

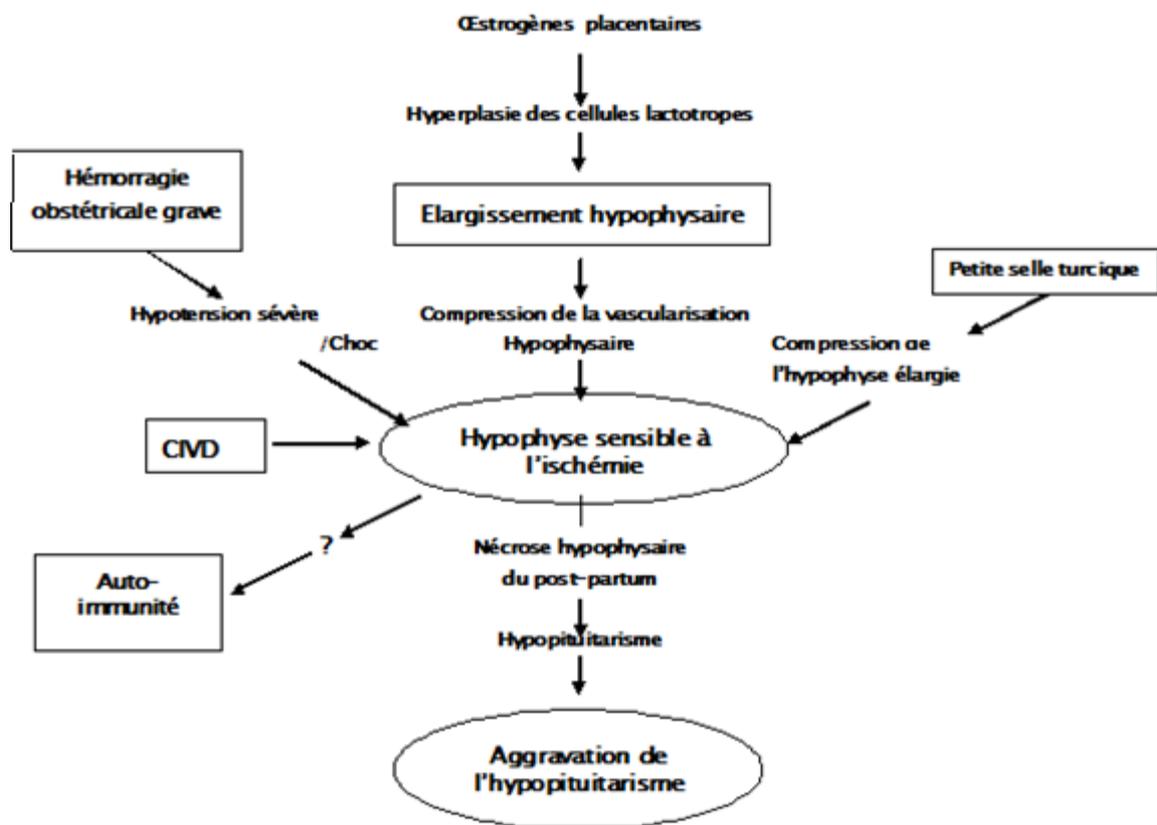


Figure 29: Schéma illustrant l'ensemble des facteurs intervenant Dans la physiopathologie du SS [60].

V. Epidémiologie :

Bien que le Syndrome de Sheehan fut décrit initialement en 1937 [1], Il n'y a pas de données claires sur l'incidence ou la prévalence de cette maladie, essentiellement parce qu'il a presque disparu dans les pays développés.

1. Incidence :

Sheehan quand il a décrit l'hypopituitarisme du post-partum, Il a suggéré que plus de 50% des patientes ayant connu un état de choc suite à une hémorragie du post-partum pourraient nécroser leur antéhypophyse et développer, éventuellement, une insuffisance hypophysaire [61].

Hornabrook et Caughey ont suivi 70 accouchements compliqués par une hémorragie du post-partum en Nouvelle-Zélande et ont découvert un seul cas d'hypopituitarisme [62].

En 1960, Schneeberg et al ont évalué 35 femmes ayant survécu à une hémorragie du post-partum et ont diagnostiqué seulement 4 cas de Syndrome de Sheehan [63].

Dans deux autres études prospectives, dont le but était d'évaluer l'incidence de ce syndrome, la première en 2005, menée par Feinberg et al qui ont suivi 200 patientes ayant une histoire d'accouchement hémorragique sur une durée de 12 à 40 mois sans pouvoir trouver d'hypopituitarisme [3]. Par contre, dans une étude plus récente publiée en 2013, T. Matsuwaki et al ont suivi 9 patientes pendant une durée allant jusqu'à 80 mois et ont retrouvé 3 cas de sheehan [64].

Tableau XI : Incidence du Syndrome de Sheehan selon les différentes séries.

	T. Matsuwaki et al. (Japon)	Hornabrook et Caughey (Nouvelle Zélande)	Schneeberg et al (USA, Philadelphia)	Feinberg et al (USA, Chicago)
HPP	9	70	35	55
Suivi (mois)	80	-	-	12-40
SS	3	1	4	0

On remarque une différence marquée entre les résultats de ces études (en dehors de celle de T. Matsuwaki et al) et l'incidence suggérée par Sheehan. Ceci peut être expliqué d'abord par l'amélioration des conditions obstétricales et une meilleure prise en charge des hémorragies obstétricales dans les pays développés. Ensuite, on estime que cette affection est largement sous diagnostiquée parce que ses symptômes sont subtils et non astreignants pour les malades qui ne consultent pas le plus souvent.

Par ailleurs, dans l'étude de T. Matsuwaki et al, ils ont diagnostiqué 3 cas de ce syndrome sur seulement 9 malades avec antécédent d'hémorragie du post-partum. Ceci s'explique par la durée de suivi qui s'est étendu sur 80 mois, mais aussi par le fait que ces 9 malades ont présenté des états de choc hémorragique très graves avec altération de la conscience et troubles de l'hémostase marqués.

2. Prévalence

A travers le monde, peu d'études ont été menées pour évaluer la prévalence du syndrome de Sheehan. On suppose qu'il est une cause commune d'hypopituitarisme dans les pays sous développés du fait de la fréquence des hémorragies obstétricales graves.

C'est le cas en Inde ou, en 1996, Zagar et al ont publié une série de 86 cas de syndrome de Sheehan durant une décennie allant de janvier 1985 à décembre 1994 [65]. Des années plus tard (2005) , la même équipe a mené une étude pour évaluer la prévalence de cette affection dans la vallée de Kashmir et avait retrouvé 149 cas de syndrome de Sheehan sur un total de 196 participantes [66].

En Afrique, par contre, seules quelques Observations ont été rapportées : 14 cas au Sénégal et 2 cas au Nigéria selon Cénac et al [67]. Famuyiva et al ont rapporté sur une période de 5 ans (Décembre 1979 à Décembre 1984), seulement 11 cas de SS diagnostiqués dans un hôpital universitaire à Nigeria [68]. Ceci s'explique par la difficulté de réaliser les dosages

hormonaux dans le continent africain, mais aussi par une certaine méconnaissance de la maladie.

Dans notre région, F. BenKhalife et al ont souligné que le syndrome de Sheehan est une affection relativement fréquente, où elle représente 80 % des causes d'hypopituitarisme de la femme [69].

Aucune étude nationale n'a relevé une prévalence du syndrome de sheehan comme cause d'insuffisance antéhypophysaire. Néanmoins des séries locales ont été communiquées au cours des congrès nationaux et internationaux. Ainsi l'équipe du Centre hospitalier universitaire de Rabat a rapporté une série de 42 cas sur une période allant de 1984 à 2004 [70]. L'équipe du centre hospitalier universitaire de Casablanca a rapporté une série de 20 cas diagnostiqués durant la période du janvier 2000 à Décembre 2011 [71].

Dans notre étude, aucun cas de Sheehan n'a été retrouvé (les 3 cas d'insuffisance gonadotrope étant à confirmer par un suivi à long terme). Ceci peut s'expliquer par le taux de non réponse important (22 malades seulement ont été évaluées sur les 182 colligées initialement). D'autre part, le diagnostic de ce syndrome est souvent tardif fait après un délai moyen de 6 à 10 ans. Dans notre étude, le délai moyen était seulement de 2 années. D'où l'intérêt de suivre nos malades au long cours.

VI. Tableau clinique :

1. Hémorragie obstétricale :

Dans notre étude, on a sélectionné 182 patientes ayant présenté une hémorragie obstétricale grave dont 22 étaient examinées. Nous avons trouvé les mêmes résultats chez les 2 populations (tableau XII), nous discuterons ainsi ceux de la population totale.

Tableau XII: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, caractères de l'accouchement et de l'hémorragie obstétricale grave entre la population totale et l'échantillon examiné.

	Age	Origine		Gestité Moyenne	Parité moyenne
		Rurale	urbaine		
Echantillon examiné (22)	31	59%	41%	2	2
Population totale (182)	30	67%	33%	3	2

	HPP	Moment de l'hémorragie
Echantillon examiné(22)	53%	32 SA
Population totale (182)	60%	33.8 SA

	Lieu de l'accouchement		Voie d'accouchement	
	Domicile	Hôpital	VB	VH
Echantillon examiné (22)	13.6%	86.4%	47.6%	52.4%
Population totale (182)	12%	88%	60%	40%

1.1. Caractéristiques sociodémographiques des patientes :

L'Age moyen (30 ans) dans notre série rejoint celui décrit dans la littérature. En effet, La majorité des auteurs considère que les états de choc hémorragique surviennent le plus souvent chez les patientes âgées de 30 à 40 ans [72.73.74].

La multiparité a été toujours considérée comme facteur de risque des hémorragies obstétricales. Cependant, dans notre étude, la parité moyenne était de 2 enfants. Ce constat est partagé avec DERBAL [75], qui a noté dans une série de 145 cas d'hémorragie de la délivrance, une prédominance des primipares avec un taux de 38.6%.

La majorité de nos patientes sont d'origine rurale (67%), ce qui s'explique par l'absence de suivi prénatal.

Tableau VII : Répartition des patientes selon les caractéristiques sociodémographiques en comparaison avec la série de KODJO

(étude portant sur la prise en charge des hémorragies du péripartum en réanimation sur la période allant de 2009 à 2012).

	Nbre d'accouchements	Nbre d'hémorragie	Age moyen	Parité moyenne	Origine	
					Rurale	Urbaine
KODJO	22.962	96	30.26	3	73.8%	26.2%
Notre série	47.969	182	30.4	2	67%	33%

1.2. Caractères de d'accouchement :

L'influence du lieu d'accouchement dans la survenue d'hémorragie obstétricale grave n'a pas été rapportée dans la littérature probablement car toutes les femmes accouchent dans un milieu médicalisé. Dans notre série, 89.59% de nos patientes ont accouché à l'hôpital. Cette fréquence pourrait être expliquée par le fait que notre service recrute les grossesses à haut risque et parce que certaines patientes arrivent en deuxième main d'un hôpital périphérique ou d'une maison d'accouchement ou même de leur domicile après plusieurs heures de travail inefficace.

La voie d'accouchement joue aussi un rôle important dans la survenue de l'hémorragie obstétricale. Certains auteurs incriminent l'accouchement par césarienne dans la survenue du choc hémorragique du postpartum par l'hypotonie utérine occasionnée par l'anesthésie générale comportant les halogénés [74.76.77.78]. Cependant dans notre étude, 60% de nos patientes ont accouché par voie basse.

Tableau XIII: Répartition des patientes selon le mode et le lieu d'accouchement en comparaison avec la série de KODJO.

	Lieu d'accouchement		Voie d'accouchement	
	Domicile	Hôpital	VB	VH
KODJO	10.41%	89.59 %	40%	60%
Notre série	12%	88%	60%	40%

1.3. Caractéristiques de l'hémorragie obstétricale grave:

L'hémorragie obstétricale se définit, en théorie, comme étant une perte sanguine supérieure à 500 ml lors d'un accouchement par voie basse ou supérieure à 1 000 ml au cours d'une césarienne. Cette définition est en réalité délicate à appliquer car l'hémorragie d'origine obstétricale est toujours difficile à quantifier : mélange avec le liquide amniotique, saignement sous-estimé, soit du fait de son caractère insidieux, soit au contraire du fait de sa brutalité.

Dans notre étude, bien que l'âge gestationnel soit de 33SA, la plupart de nos patientes ont présenté l'hémorragie à terme. L'HPP représente 60% de l'ensemble des hémorragies, ce qui rejoint les résultats de la littérature [76.79. 80.81.82].

Tableau XIV: Répartition des patientes selon le moment de survenue de l'hémorragie en comparaison avec la série de Kodjo.

	Moment de l'hémorragie	HPP
KODJO	37 SA	61.49%
Notre série	33SA	60

SA : semaines d'aménorrhée

En outre, il est tout aussi difficile d'évaluer la gravité d'une hémorragie obstétricale, du fait de l'absence de consensus qui définit les critères de gravité. La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini une hémorragie obstétricale grave sur un ou plusieurs des critères suivants : (a) un saignement extériorisé persistant spontanément ou lors de l'expression utérine, (b) la persistance d'un collapsus malgré une expansion volémique, le recours à des sympathomimétiques de type éphédrine, puis la transfusion, (c) un mauvais rendement transfusionnel, ou (d) l'apparition ou l'aggravation de troubles de l'hémostase [83]. Les Anglo-Saxons ont rajouté un 5ième critère : la nécessité d'un traitement « radical » immédiat (qu'il soit chirurgical ou médical : ligature(s) chirurgicale(s), hystérectomie, embolisation) [13.84].

L'ensemble des critères cités dans la littérature ont été utilisés comme critère d'inclusion dans notre étude. Mais aussi dans d'autres, Hornabrook et Caughey, en suivant 70 accouchements compliqués par une hémorragie du post-partum, n'ont trouvé aucune corrélation entre la gravité de l'hémorragie et le choc et l'apparition ultérieure d'une insuffisance hypophysaire [62]. Ce constat est confirmé par notre étude, où nous avons noté 3 cas d'insuffisance gonadotrope qui n'étaient pas considérées comme ayant survécu aux hémorragies les plus graves.

2. Insuffisance antéhypophysaire:

2.1. Circonstances de découverte :

Le spectre clinique du syndrome de Sheehan est très large allant des plaintes non spécifiques telles l'asthénie, la fatigue et l'anémie aux signes sévère d'insuffisance hypophysaire [85].

Classiquement Les patientes présentent une agalactie avec absence de retour des couches [86]. Cependant, si l'hystérectomie a été réalisée lors la prise en charge de l'hémorragie du post-partum, ces symptômes peuvent être facilement négligés. Par exemple, il n'est pas rare que les femmes qui ont connu un état de choc hémorragique ou septique, ne parviennent pas à allaiter pendant leur séjour en soins intensifs. En outre, l'aménorrhée qui suit hystérectomie est toujours considérée normale, à la fois par la patiente ainsi que par le médecin praticien [87].

Par conséquent, la plupart des patientes développent une forme latente de la maladie et ne sont diagnostiquées qu'après une longue période d'évolutivité. Dans une étude portant sur 60 patientes le délai moyen entre l'évènement obstétrical et le diagnostic du SS était de 13 ans [88]. Dans les séries marocaines citées précédemment, le délai diagnostique était de 4 à 30 ans avec une moyenne de 14 ans pour la série de Casablanca [71] et 7,01 +/- 6,75 ans pour celle de Rabat [70].

À côté des formes cliniques habituelles classiques et tardives, l'insuffisance antéhypophysaire peut se déclarer brutalement en quelques heures, jours ou semaines ou tardivement après l'accouchement sous des formes graves qui relèvent d'une prise en charge en milieu de réanimation, notamment l'insuffisance surrénalienne aiguë, le coma hypoglycémique, myxœdémateux ou hypophysaire et l'hyponatrémie [89].

2.2. Manifestations cliniques de l'insuffisance antéhypophysaire :

Les manifestations cliniques de l'hypopituitarisme dépendent du type et du degré de déficience de l'hormone en question et la rapidité de son apparition. Généralement, la sécrétion des gonadotrophines et de l'hormone de croissance GH est plus susceptible d'être affectée que celle des hormones ACTH et TSH bien que des exceptions peuvent se produire [90].

D'autre part, la non spécificité de la symptomatologie fonctionnel et le caractère insidieux de cette pathologie rendent difficile le diagnostic positif pour un clinicien non averti.

Nous citons l'ensemble symptômes et signes cliniques de l'insuffisance antéhypophysaire [91] :

➤ **Insuffisance corticotrope :**

Chez l'adulte, les manifestations cliniques sont discrètes. Elles sont presque exclusivement la traduction du déficit en cortisol. On peut retrouver une asthénie physique et psychique plus ou moins marquée, une anorexie, une perte pondérale modérée. Peuvent s'y associer des crampes musculaires et une opsiurie. L'examen clinique retrouve une hypotension artérielle, essentiellement posturale et une dépigmentation cutanée caractéristique notamment des aréoles mamelonnaires et des organes génitaux externes.

➤ **Insuffisance thyroïdienne :**

La symptomatologie est exclusivement liée au déficit en thyroxine. Chez l'adulte, cette atteinte est rarement au premier plan. L'association de certains symptômes incluant frilosité, apathie, constipation, bradycardie est assez évocatrice. Il n'y a habituellement pas d'infiltration

myxoedémateuse, hormis une discrète bouffissure du visage. La peau est sèche et on note une dépilation plus ou moins importante des aisselles, du pubis et des sourcils.

➤ **Insuffisance gonadotrope :**

Chez l'adulte, les signes d'insuffisance gonadotrope sont les plus constants et les plus précoces.

Chez la femme en période d'activité génitale, la symptomatologie est dominée par l'aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur. Elle s'accompagne d'une frigidité, d'une dépilation axilopubienne et d'une atrophie vulvovaginale.

➤ **Insuffisance somatotrope :**

Chez l'adulte, l'insuffisance somatotrope isolée était classiquement considérée comme asymptomatique.

Il semble que le déficit somatotrope de l'adulte participe à l'asthénie physique et psychique de l'insuffisance antéhypophysaire et favorise des modifications de la composition corporelle : augmentation de l'adiposité, réduction de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse [92.93].

➤ **Insuffisance lactotrope :**

Le déficit en prolactine est très rare, apanage de la destruction complète de l'hypophyse. Sa traduction clinique est l'absence de montée laiteuse.

Dans notre étude, nos patientes ont rapporté une symptomatologie riche mais non spécifique. En effet, aucune malade n'avait d'agalactie et les 4 cas d'aménorrhée étaient dus à l'hystérectomie.

Les autres symptômes, notamment l'asthénie, l'anorexie, baisse de la libido, troubles psychiques, constipation et frilosité, rapportés plus fréquemment par nos patientes n'étaient pas corrélés à un déficit hormonal biologique.



Figure 30: Aspect clinique d'un syndrome myxœdémateux compliquant un syndrome de Sheehan connu. (Image prêtée par le service de réanimation gynécologique)

VII. Explorations biologiques [94] :

La suspicion d'insuffisance antéhypophysaire doit faire pratiquer l'exploration de tous les axes. En outre, on recherchera des signes biologiques non spécifiques (anémie et hypercholestérolémie liée à l'insuffisance thyroïdienne, hypoglycémie en cas d'insuffisance corticotrope ou somatotrope et hyponatrémie liée à l'insuffisance corticotrope). Puis, l'exploration spécifique des différentes fonctions sera réalisée à l'aide de différents tests statiques et dynamiques de stimulation à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire. L'interprétation des dosages hormonaux spécifiques s'appuiera sur le rapport entre la concentration diminuée des hormones périphériques et le niveau normal ou bas des hormones d'origine hypophysaire.

➤ **Axe corticotrope :**

Les tests statiques montrent une cortisolémie basse et une ACTH basse ou normale, évocatrices d'insuffisance corticotrope ainsi qu'un test au synacthène ordinaire négatif lié à une inertie surrénalienne.

Les tests dynamiques à la métopirone et au CRH sont négatifs marquant l'origine hypophysaire de l'insuffisance.

➤ **Axe lactotrope :**

Le dosage de la prolactinémie de base est toujours possible avec une normale inférieure à 20 ng/ml, mais il est très dépendant du mode de prélèvement. Les dosages dynamiques après métoclopramide et TRH permettent une exploration plus précise et montrent normalement un doublement du taux de prolactine en 15 à 30 minutes après l'injection, mais ne sont plus réalisés en routine.

➤ **Axe thyroïdote :**

La TSHus est basse ou « anormalement » normale, ne s'élevant pas lors de la stimulation par la TRH. La T4 libre est basse. Le taux de T3 libre peut être normal par augmentation de l'activité de desiodase.

➤ **Axe somatotrope :**

Il peut être exploré en premier lieu par le dosage des IGF1 qui peut être bas. Des valeurs normales pour l'adulte ont été rapportées dans la littérature. Le diagnostic de certitude est posé par les tests de stimulation (perfusion d'acides aminés, bolus de GHRH). Le test d'hypoglycémie insulinique provoquée est, quant à lui, peu adapté à la femme dans le post-partum, mais peut être réalisé avec un dosage concomitant de GH.

L'axe somatotrope n'a pas été exploré dans notre étude par non disponibilité de l'IGF1 et par l'intérêt limité de substitution par hormone de GH chez l'adulte en cas de déficit somatotrope.

➤ **Axe gonadotrope :**

L'insuffisance gonadotrope est diagnostiquée sur la base d'un taux bas d'œstradiol associé à des taux de FSH/LH bas ou normaux. Le test à la GnRH n'est indiqué que dans les cas douteux.

L'exploration gonadotrope dans notre étude a relevé 3 cas d'insuffisance gonadotrope dont 2 présentant une discordance clinico-biologique (cycles réguliers et une grossesse secondaire). L'aménorrhée suite à l'hystérectomie d'hémostase chez la troisième malade, rend difficile de juger cliniquement d'une éventuelle insuffisance gonadotrope. Il devient nécessaire d'envisager chez ces 3 malades un test de stimulation à la GnRH ultérieurement ainsi qu'un suivi à long terme.

Tableau XV: Explorations biologiques d'une insuffisance antéhypophysaire [94].

Axe	Tests statiques	Tests dynamiques
Corticotrope	Cortisolémie basse ACTH normale ou basse	Test au synacthène négatif
Lactotrope	Prolactinémie basse	Test à la métopirone négatif Test au CRH négatif Test au métopropramide négatif
Thyréotrope	TSH normale ou basse T4 libre basse	Test au TRH négatif
Somatotrope	IGF 1 basse	Test d'hypoglycémie insulinique avec GH négatif
Gonadotrope	E 2 basse FSH-LH basse	Test à la GnRH négatif

VIII. Exploration radiologique : [95]

La principale constatation radiologique dans le syndrome de Sheehan est l'image d'une selle turcique vide (environ 70% des patientes) (figure 33) ou partiellement vide (30%).

Suivant les conclusions obtenues en IRM, une évolution en fonction du temps a été décrite dans le syndrome de Sheehan. Dans la phase Aiguë, l'IRM révèle une hypophyse élargie avec une zone centrale en hyposignal en T1 et hypersignal sur les images pondérées en T2. C'est la zone de nécrose hypophysaire. Après injection du Gadolinium, ces zones de nécrose présumées se rehaussent de façon irrégulière (figure 32).

Au bout de quelques semaines, la glande pituitaire gonflée régresse et est confinée à la fosse pituitaire, s'en suit une atrophie de la glande pendant plusieurs mois. Le résultat final est une selle turcique vide de taille normale (figure 32).

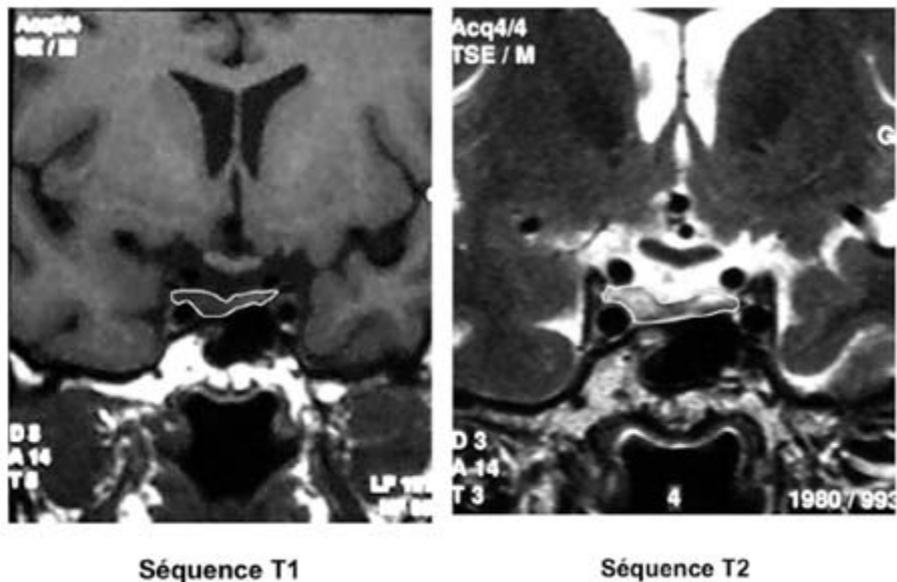


Figure 31: Image d'IRM d'une nécrose hypophysaire à la phase aiguë (1 mois, 1/2) [7].

Séquence T1 : atrophie du parenchyme hypophysaire diffuse avec hypo-signal latéralisé à droite, témoin d'un aspect compatible avec une nécrose liquidienne.

Séquence T2 : atrophie du parenchyme hypophysaire diffuse avec hyper-signal bilatéral témoin d'un aspect compatible avec une nécrose liquidienne.

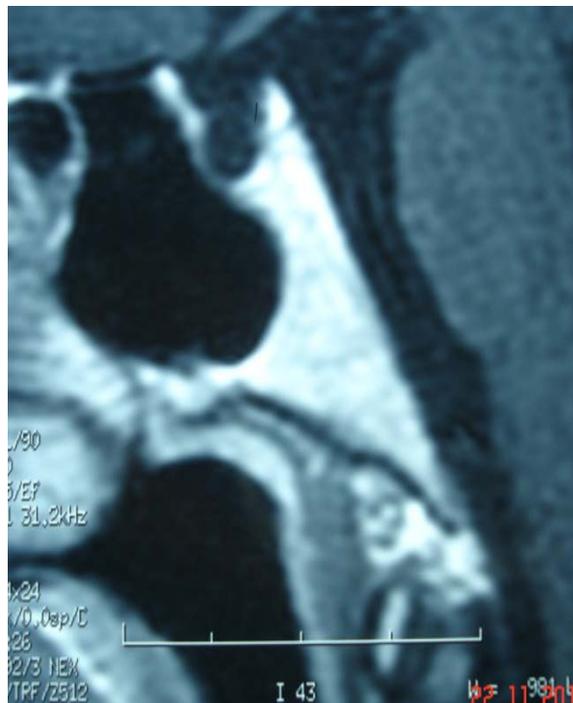


Figure 32: Image d'IRM montrant une selle turcique vide [96].

IX. Diagnostic positif :

Les critères permettant de retenir le diagnostic du Syndrome de Sheehan proposés dans la littérature sont :

Tableau XVI: Les critères diagnostiques du Syndrome de Sheehan [48] .

- 1- ATCDs d'hémorragie grave du post-partum.
- 2- Hypotension sévère ou état de choc ayant nécessité une transfusion ou expansion volémique.
- 3- Agalactie en post-partum.
- 4- Absence de retour des couches.
- 5- Divers degrés d'insuffisance antéhypophysaire, partielle ou totale.
- 6- Image de selle turcique vide à l'IRM ou au Scanner.

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous l'ensemble des éléments diagnostiques du syndrome de Sheehan selon les différentes séries publiées dans la littérature :

Tableau XVII : Ensembles des manifestations cliniques, biologiques, hormonales et radiologiques selon les 5 séries publiées sur le Syndrome de Sheehan.

	Banzal [97]	Sert [98]	Dokmetas [99]	Ozkan [100]	Gei-Guardia [88]
Nbre de patientes	30	28	20	20	60
Age moyen lors du Dg(an)	38.5 ± 9.5	48.2±10.5	60.15 ± 3.4	51.1 ± 9.4	45.8 ± 10.6
Délai entre le diagnostic et l'incident hémorragique (an)	<5: 33% 5-10: 40% >10: 27%	13.9 ± 6.1	26.8 ± 2.5	16.4 ± 4.7	13
Histoire d'HPP (%)	96.7	100	100	100	82
Agalactie (%)	100	93	70	100	67
Aménorrhée (%)	100	86	100	100	73
Anémie (%)	ND	32	45	30	63.8
Hyponatrémie (%)	ND	32	35	ND	21
Hypopituitarisme					
Insuffisance lactotrope(%)	93.3	95-100	100	65	69.2
Hypothyroïdie (%)	96.7	100	90	75-100	80
Insuffisance somatotrope(%)	ND	100	100	100	100
Insuffisance corticotrope (%)	90	100	55	100	96.6
Diabète insipide	3	0	0	0	0
Image de selle turcique (%)	23.3	28	75%: complète 25%: partielle	55%:complète 45%: partielle	ND

On Remarque en comparant toutes les séries que le diagnostic du SS est souvent tardif, fait après l'âge de 39 ans chez toutes les séries avec un délai diagnostique au delà de 10 ans. L'antécédent d'hémorragie du post-partum est retrouvé dans toutes les séries, ainsi que les signes classiques d'hypopituitarisme du post-partum, à savoir l'agalactie et l'aménorrhée. Le bilan hormonal a objectivé une insuffisance somatotrope et lactotrope presque constante, les autres axes sont touchés à degré divers. Le diabète insipide n'est pas une manifestation habituelle du syndrome de Sheehan, ceci est confirmé par les différentes séries. En radiologie, l'image de selle turcique vide est le constat le plus retrouvé à travers les séries.

X. Diagnostic différentiel:

L'hypophysite du post-partum a été décrite pour la première fois en 1962 lors de l'autopsie d'une patiente dans le post-partum, puis a été décrite sur des biopsies transsphénoïdales [101,102]. La relation avec la grossesse est significativement très forte. Asa et al. [103] retrouvaient 120 patientes ayant développé une hypophysite lors de la grossesse sur 200 cas étudiés de femmes atteintes de cette pathologie. Le pic d'incidence se situe autour de l'accouchement, en général dans le dernier mois de la grossesse ou dans les deux mois suivant l'accouchement.

La physiopathologie consiste en une infiltration cellulaire diffuse et destructrice de l'hypophyse par des lymphocytes T et B associés dans 53 % des cas à des plasmocytes et plus rarement à des polynucléaires éosinophiles, des macrophages, polynucléaires neutrophiles ou des histiocytes. Il en résulte une fibrose dans 47 % des cas mais rarement une nécrose (6 % des cas). La présence d'anticorps antihypophyse a été mise en évidence mais n'est en rien spécifique de la pathologie et ne permet pas de faire la différence avec une apoplexie hypophysaire qui serait liée à un syndrome de Sheehan, il n'est donc pas indiqué de les rechercher [104].

L'hypophysite lymphocytaire du post-partum se manifeste par quatre catégories de symptômes : syndrome tumoral, insuffisance antéhypophysaire, hyperprolactinémie et diabète

insipide. Le syndrome tumoral de compression sellaire est le plus fréquent, le plus précoce et se manifeste cliniquement par des céphalées rétro-orbitaires avec parfois par une amputation du champ visuel [105].

Le syndrome d'insuffisance antéhypophysaire apparaît secondairement, il concerne initialement les axes corticotrope et thyroïdienne, puis progressivement les autres axes à l'exception de l'axe somatotrope, ce qui peut être un moyen de la différencier d'un syndrome de Sheehan [106]. L'hyperprolactinémie se manifeste par une galactorrhée persistante et une aménorrhée ayant pour origine une compression de la tige pituitaire avec une diminution de l'apport en dopamine de l'hypophyse antérieure [107]. Un diabète insipide peut apparaître mais il est plus rare et signe une atteinte post-hypophysaire [108].

Le bilan d'imagerie consiste en une IRM hypophysaire qui montrera un élargissement symétrique de l'hypophyse, amincissement de la tige pituitaire sans atteinte du plancher sellaire et un hypersignal net et précoce du lobe antérieur de l'hypophyse après injection de gadolinium. Ces images permettent dans la majorité des cas de faire la différence avec un macro-adénome (image d'élargissement asymétrique de l'hypophyse avec des signes de compression : déviation de la tige pituitaire ou déformation du plancher sellaire) [102].

Le traitement de l'hypophysite du post-partum est symptomatique. Il consiste à réduire la masse pituitaire, d'une part, et à compenser les éventuelles insuffisances, d'autre part. Les traitements médicamenteux de la réduction du volume hypophysaire doivent être mis en place en première intention : glucocorticoïdes et immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) ont été utilisés avec succès [109,110]. Concernant la supplémentation hormonale, elle est fréquemment nécessaire et souvent prolongée. La chirurgie par voie trans-sphénoïdale n'est pas systématique et doit être réservée aux formes menaçantes pour la fonction visuelle ou échappant au traitement médical [111]. Par ailleurs, il existe des hypophysites spontanément résolutive, laissant penser que la prévalence réelle de cette pathologie est donc probablement sous évaluée [111].

Tableau XVIII: Caractéristiques respectives du Syndrome de Sheehan et de l'hypophysite lymphocytaire [112].

	Syndrome de Sheehan	Hypophysite lymphocytaire
Présentation	IAH	IAH Diabète insipide Signes de compression
Atcds d'HPP	+	-
Atcds de troubles auto-immuns	-	±
Agalactie	+	-
Hypopituitarisme	IAH complète généralement Déficit en GH généralement sévère Déficit en PRL et gonadotrophines toujours présents	Divers degrés d'IHA possibles Hyperprolactinémie n'est pas rare ACTH est la 1 ^{ère} hormone touchée
Posthypophyse	Troubles mineurs Diabète insipide rare	Diabète insipide possible
Constats radiologiques	-Initialement : hypophyse élargie -Tardivement ; image de selle turcique vide ou partiellement vide, de taille réduite ou normale	-Initialement : élargissement de l'hypophyse+amincissement de la tige pituitaire + hypersignal net et précoce du lobe antérieur après injection du gadolinium -Tardivement : Image de selle turcique vide possible
Physiopathologie	Elargissement de l'hypophyse lors de la grossesse Hypotension/ choc suite à une HPP CIVD Selle turcique de petite taille Auto-immunité	Auto-immunité
Traitement	Traitement hormonal substitutif	Traitement hormonal substitutif Corticoïdes/ immunosuppresseurs Traitement chirurgical rarement indiqué

XI. Traitement :

Le traitement d'une insuffisance hypophysaire multiple est la somme des traitements de chacune des déficiences hormonales, en tenant compte des interactions connues entre les diverses hormones administrées.

Le traitement des déficiences en ACTH, en TSH et en gonadotrophines est de manière générale fort similaire à celui des insuffisances primaires de leur glande cible respective.

Le traitement par hormone de croissance est particulier à l'hypopituitarisme, ce traitement hormonal substitutif doit être optimal pour espérer corriger au long cours l'excès de mortalité cardio- et cérébro-vasculaire lié à l'insuffisance hypophysaire [113-114]. Néanmoins la substitution en GH dans un cadre d'insuffisance antéhypophysaire n'est pas fréquente et reste controversée dans la littérature.

➤ Insuffisance en ACTH :

Ce traitement est le plus important sur le plan vital et doit toujours être commencé en premier lieu lorsqu'il est indiqué. Il peut aussi occasionnellement démasquer un diabète insipide jusque là peu symptomatique et méconnu. Ce traitement consiste essentiellement en l'administration de glucocorticoïdes visant à mimer la production normale du cortisol, tout en essayant d'éviter à la fois le risque d'insuffisance aiguë et celui d'un surdosage chronique [115].

Des études récentes ont montré que notre production physiologique de cortisol est de l'ordre de 8 à 11 mg/m² de surface corporelle/jour, la majeure partie étant sécrétée entre 5h et 18h [116].

La préférence est donnée à l'hydrocortisone (=cortisol), directement active, plutôt qu'à l'acétate de cortisone, inactive, qui doit être encore métabolisée en cortisol par l'activité variable de la 11 β -déshydrogénase hépatique.

La dose quotidienne habituellement nécessaire en hydrocortisone est un peu plus basse que celle utilisée traditionnellement : 15 à 20 mg/jour chez la femme. Cette dose est donnée le plus souvent en deux prises (2/3 de la dose dès le lever et le tiers restant entre 13h et 16h). La dose et son fractionnement sont adaptés en fonction de l'état général, du poids, de la compliance de la patiente et des taux en cortisol obtenus sous traitement.

Il est capital de bien informer la patiente de la nécessité d'augmenter cette dose d'hydrocortisone en cas de "stress" intercurrent. Ainsi, la dose sera doublée ou triplée pendant trois à quatre jours en cas de stress mineur (état fébrile, gastro-entérite, extraction dentaire, ...). En cas de stress majeur (opération, accident de la route, maladie grave), il sera nécessaire d'administrer de l'hydrocortisone par voie parentérale, à la dose de 2 x 100 mg/jour.

Contrairement à la maladie d'Addison, l'insuffisance en ACTH ne requiert pas de traitement en minéralocorticoïdes (fludrocortisone). L'administration de DHEA à faibles doses (20 à 30 mg par jour) peut être bénéfique, surtout chez la femme, pour améliorer le manque d'énergie et la baisse de libido liés à la carence en androgènes [117].

➤ **Insuffisance en LH et FSH :**

Le traitement substitutif varie l'éventuel désir de fertilité.

En l'absence de désir de grossesse, les femmes avec insuffisance gonadotrope sont traitées par œstrogènes, associés à un progestatif (sauf antécédents d'hystérectomie). Il peut s'agir d'un des nombreux traitements hormonaux substitutifs classiques de type « ménopause », ou d'une pilule faiblement dosée chez la femme jeune. Ces traitements comportent les mêmes risques que chez la femme normale, pré- ou post-ménopausée et doivent toujours être discutés et surveillés en collaboration avec le gynécologue [118].

Lorsqu'il existe un désir de fertilité, le traitement comprendra l'administration de gonadotrophines.

➤ **Insuffisance en TSH :**

Le traitement consiste à administrer de la L-thyroxine, à des doses similaires à celles données dans l'hypothyroïdie primaire, soit de l'ordre de $1.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, le matin à jeun.

Ces doses sont un peu plus élevées chez les patientes avec un plus grand nombre d'autres déficits hormonaux [119].

La titration du traitement est plus difficile que dans l'hypothyroïdie primaire car le taux de TSH ne peut pas être utilisé ici comme paramètre pour ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes. Ce taux est en effet systématiquement bas sous traitement adéquat par thyroxine : il est inférieur à $0.2 \mu\text{U}/\text{mL}$ chez la majorité des patients dont les concentrations en T4L sont normalisées [120].

Il faut donc se baser surtout sur l'évaluation clinique des patientes et sur la concentration en T4L. Celle-ci est en effet le meilleur marqueur biologique du traitement hormonal substitutif [121 ,120]. Ce taux de T4L doit se situer idéalement dans la moitié supérieure de l'intervalle normal pour éviter un sous-dosage en hormones thyroïdiennes.

Il faut en effet tenir compte de l'absence de production thyroïdienne directe de T3 (qui contribue pour 20% des taux circulants en T3) et d'une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 en cas d'insuffisance hypophysaire [121].

Notons enfin que les effets bénéfiques éventuels d'un traitement combinant L-thyroxine et faibles doses de triiodothyronine (T3) n'ont pas été évalués dans l'insuffisance thyroïdienne, alors qu'ils sont largement contestés dans l'hypothyroïdie primaire [122].

➤ **Insuffisance en GH :**

Le traitement de l'insuffisance en GH doit aussi être envisagé chez l'adulte car il peut entraîner divers bénéfices principalement sur le plan métabolique [123]. Plusieurs hormones de croissance recombinantes humaines sont disponibles dans cette indication : (Genotonorm®, Humatrope®, Norditropine SimpleXx®, Nutropin AQ®).

Les bénéfices démontrés du traitement par GH chez l'adulte [123] sont : des modifications positives de la composition corporelle (gain de la masse musculaire, perte de masse adipeuse de l'ordre de 3 à 5 kg), une amélioration de la capacité physique à l'effort, une amélioration du profil lipidique, souvent défavorable chez ces patientes, un gain de la masse osseuse (après deux ans de traitement) et une amélioration de la qualité de vie qui peut parfois être très significative.

Ces effets bénéfiques se maintiennent au cours du temps mais sont fort variables de patiente à patiente. Ils sont d'autant plus importants que le syndrome de déficience en GH est marqué au départ.

La dose de GH administrée varie en fonction de divers facteurs, en particulier l'âge (doses plus élevées chez les patientes jeunes) et le sexe (doses plus élevées chez les femmes, qui sont plus résistantes aux effets de l'hormone de croissance). Elle est adaptée en fonction de la réponse clinique et du taux en IGF-I qui doit se situer aux environs de la médiane normale pour l'âge [123]. Cette dose de GH, administrée au moyen d'un stylo injecteur, est en moyenne de 0,4 à 0,8 mg/jour chez la femme.

Des effets secondaires peuvent survenir, surtout en début de traitement (œdèmes des membres inférieurs, canal carpien, arthralgies...), et sont liés à la rétention hydro-saline. Ils sont réversibles après diminution des doses de GH.

Lorsque ces divers traitements hormonaux sont administrés conjointement, des interactions existent entre eux, qu'il faut connaître pour adapter le traitement en conséquence :

- L'administration de GH ou d'œstrogènes augmente les besoins en L-thyroxine d'environ 25% [119].
- L'instauration d'un traitement par GH ou par L-thyroxine accroît les besoins en hydrocortisone [124].

- Les œstrogènes administrés par voie orale mais pas par voie transdermique induisent une résistance à l'hormone de croissance et la dose de GH devra souvent être adaptée en fonction de ce traitement [125].

Tableau XIX: Récapitulatif du traitement administré dans l'IAH [34].

Hormone	Traitement	Remarques
ACTH	Hydrocortisone : 10-20 mg/jr Acétate de cortisone : 15-25mg/jr	Les doses sont augmentées en période de stress, chirurgie, grossesse....
TSH	L-thyroxine : 0.05-0.2mg/jr	Ajuster les doses selon le taux de la T4I
FSH/LH	Œstrogènes conjuguées : 0.3-0.625 mg/jr 17 b-œstradiol micronisé : 1mg/jr Valérate d'estrone : 2mg Sulfate d'estrone ; 1.25 mg Patchs cutanés d'œstradiol : 4-8mg/sem	Les œstrogènes sont administrés avec la progestérone sauf hystérectomie Si désir de grossesse : Gonadotrophines et HCH ou GnRH
GH	Somatotropine : 0.2- 1 mg/jr SC	

XII. Recommandations :

La nécrose hypophysaire du post-partum se produit en raison de la sensibilité de l'hypophyse hypertrophiée à l'ischémie pendant la grossesse. Il faut donc, pour prévenir ce syndrome, éviter la survenue de tout état de collapsus ou de choc après tout accouchement hémorragique. Ceci sous entend une meilleure connaissance des facteurs de risque de l'hémorragie obstétricale, l'amélioration de sa prise en charge et surtout mettre en place les mesures préventives nécessaires.

Les facteurs de risque de l'hémorragie obstétricale, établis par l'HAS, sont : les grossesses multiples, les cicatrices utérines, les hématomes rétro-placentaires, les césariennes, une situation sociale défavorable et l'absence de suivi prénatal. Bien que la majorité des hémorragies surviennent sans que l'on puisse retrouver de facteur de risque maternel sur lequel on puisse agir préventivement, il existe en revanche des arguments en faveur du rôle bénéfique de facteurs organisationnels, sur lesquels il est possible d'envisager des actions. Parmi ces facteurs organisationnels, on cite : le lieu d'accouchement, la taille et le statut de la maternité, la présence d'une unité de réanimation et/ou d'une structure transfusionnelle sur place, la

présence d'un obstétricien et/ ou d'un anesthésiste sur place, l'existence de guides de prise en charge pour l'hémorragie... Dans ce cadre, la HAS a établi un ensemble de recommandations : [83]

- Dans chaque maternité, il est préconisé de décrire les modalités de prise en charge de l'hémorragie obstétricale dans un protocole adapté aux conditions locales d'exercice qui doit être régulièrement réactualisé, ainsi que de faire figurer la liste téléphonique de tous les acteurs potentiellement impliqués.
- En plus des consultations prénatales, chaque femme enceinte sera adressée en consultation d'anesthésie. La collaboration avec l'équipe d'anesthésie aura pour objet de mettre en place des mesures minimales nécessaires à la prise en charge de l'ensemble des patientes en cas de survenue d'une HPP (accord professionnel).
- Les consultations prénatales et d'anesthésie permettent en outre d'identifier le plus précocement possible les patientes à risque très élevé d'HPP et de planifier leur prise en charge. Il s'agit essentiellement des patientes présentant un placenta recouvrant, une suspicion de placenta accreta ou des troubles sévères de l'hémostase (accord professionnel). Lorsque le diagnostic est posé, il est recommandé :
 - d'orienter la patiente vers un centre comportant un plateau médico-technique adapté (accord professionnel).
 - de réaliser une numération formule sanguine (NFS) afin de dépister une anémie et de prescrire, dans ce cas, une supplémentation en fer et en folates. Ce traitement améliore les paramètres biologiques (grade A) et pourrait permettre de diminuer la nécessité de transfusion en cas d'hémorragie (grade C).
- Il est recommandé que chaque maternité dispose d'un praticien, dont les compétences chirurgicales sont suffisantes, pour l'exécution des gestes d'hémostase en cas d'hémorragie obstétricale sévère (accord professionnel).

- Envisager une surveillance régulière en salle de naissance pendant les deux heures qui suivent l'accouchement. Celle-ci portera sur l'importance des pertes sanguines, la qualité du globe utérin, la fréquence cardiaque et la mesure de la pression artérielle. Ces données seront consignées dans le dossier de la patiente.
- Le facteur temps étant primordial, il est important de noter l'heure initiale du diagnostic de l'hémorragie, d'évaluer quantitativement les pertes sanguines, et de débiter un relevé chronologique des éléments de surveillance et de prise en charge sur une feuille spécifique.
- **Modalités d'un transfert maternel dans le cadre d'une hémorragie obstétricale :**
Lors d'une hémorragie obstétricale, la décision du transport médicalisé est consensuelle entre les différents praticiens (service demandeur, SAMU-SMUR, service receveur) (accord professionnel).

Le choix de la structure d'accueil tient compte du plateau technique, des possibilités d'hospitalisation sur place et du facteur temps (accord professionnel).

Un état hémodynamique instable contre-indique le transfert inter-hospitalier et conduit à une chirurgie d'hémostase sur place (accord professionnel).

Pendant le transport, seules des techniques de réanimation peuvent être envisagées, les gestes endo-utérins ne sont pas réalisables (accord professionnel).

Dès la décision de transfert de la patiente, les documents immuno-hématologiques et les informations nécessaires afin d'anticiper l'obtention des produits sanguins seront communiqués au service d'accueil. La malade doit être transférée avec ses documents originaux ou des copies de ceux-ci (accord professionnel).

- **Gestion des produits sanguins labiles :**

La prise en charge de la thérapeutique transfusionnelle est multidisciplinaire : obstétricien et anesthésiste dans l'établissement de santé, responsable de la distribution des

produits sanguins labiles (site transfusionnel ou dépôt de sang), biologiste du laboratoire d'Immuno-Hématologie Clinique et transporteur prestataire

Il est recommandé que tout établissement prenant en charge des accouchements organise les modalités d'approvisionnement et d'acheminement des produits sanguins labiles de telle sorte que leur délai d'obtention soit inférieur à 30 minutes. Une procédure décrivant cette organisation sera établie entre la maternité et le site transfusionnel dont elle dépend (accord professionnel).

Les documents transfusionnels doivent être disponibles à l'entrée en salle de travail. Ils doivent comporter les deux déterminations de groupage sanguin ABO RHI 1 (D) et phénotypage RH KEL1 valides et le résultat d'une RAI de moins d'un mois. En leur absence, ces examens doivent être prélevés et acheminés dans les plus brefs délais (accord professionnel).

En prévoyant les difficultés transfusionnelles : en cas de diagnostic d'un haut risque hémorragique (pathologie de l'hémostase ou obstétricale) ou d'une difficulté immuno-hématologique (femme immunisée ou groupe rare), il est nécessaire d'identifier et de quantifier les besoins en PSL, d'établir un protocole et de réserver les PSL auprès de la structure transfusionnelle (accord professionnel). En cas d'hémorragie importante, prévenir immédiatement la structure transfusionnelle pour organiser le réapprovisionnement du dépôt ou la mise à disposition de produits spécifiques si nécessaire.

▪ **Dépistage :**

A la lumière de nos résultats, on estime qu'il devient nécessaire d'envisager un dépistage systématique, au moins clinique, chez les patientes ayant survécu à l'hémorragie obstétricale grave et ce dans le post-partum précoce, en prévoyant un suivi au long cours chez les cas douteux.

Par ailleurs, on devrait sensibiliser les cliniciens sur la particularité du syndrome de sheehan, notamment au service de gynécologie, où les patientes sont hospitalisées en post

accouchement. Un intérêt doit être porté à l'absence de montée laiteuse chez une femme ayant eu une hémorragie obstétricale. La patiente doit être référée à l'endocrinologue dans ce cas. Il faudra aussi sensibiliser les médecins généralistes et d'autres spécialistes, sur l'intérêt de demander la notion d'accouchement hémorragique dans un contexte clinique d'hypothyroïdie, d'aménorrhée, d'hypoglycémie et d'hypotension.

▪ **Education des patientes :**

Un travail de sensibilisation a été conduit auprès des patientes ayant fait partie de l'étude, d'abord par téléphone, puis à l'occasion de leur hospitalisation au service d'endocrinologie. En effet, nous avons expliqué aux malades l'importance du suivi de la grossesse et de la médicalisation de l'accouchement afin d'éviter la survenue de ce genre d'hémorragies dont les conséquences sont lourdes, tant à court qu'à long terme. D'autre part, nous avons sensibilisé les patientes sur tous les symptômes évoquant ce syndrome, notamment la dépilation, la raucité de la voix...et ne pas hésiter à consulter devant le moindre doute, d'autant plus que ces symptômes sont subtils et peuvent passer inaperçus.

XIII. Limites de l'étude :

Durant la réalisation de ce travail, nous avons rencontré certaines difficultés, ce qui a réduit considérablement le nombre des malades de 182 patientes ayant présenté une hémorragie obstétricale grave à seulement 22 qui ont bénéficié du bilan hormonal.

Nous détaillons dans ce chapitre l'ensemble de ces difficultés :

L'exploitation des dossiers n'était pas une étape facile dans notre étude, essentiellement parce que les dossiers n'étaient pas complets, surtout pour les critères d'inclusion. En effet, en l'absence de quantification objective du saignement, nous étions obligés de considérer toute femme ayant été hospitalisée au service de réanimation gynécologique pour hémorragie obstétricale, comme ayant saigné au-delà de 1 l par voie basse et 1.5L par césarienne. Pour les autres critères concernant l'état hémodynamique de nos patientes, notamment l'utilisation de

drogues vaso-actives, l'instabilité hémodynamique ou la survenue d'état de choc pérennisé, nous avons eu recours aux fiches d'anesthésie du bloc opératoire. Nous avons aussi utilisé les fiches de transfusion pour préciser le nombre exact des CG transfusés.

Le recueil des numéros de téléphone des malades s'est fait à partir du système informatique de l'hôpital. Cependant, nous avons pu obtenir que 38 numéros, ceci peut s'expliquer par le fait qu'une bonne partie des malades n'ont pas donné leur numéro à leur admission ou ont fourni un faux numéro, de peur d'être contactées en vue de paiement des factures d'hospitalisation. Ceci met le point sur l'importance d'avoir un système informatique performant ou sont enregistrées toutes les données des malades, les rendant ainsi accessibles à tout le personnel de l'hôpital.

Bien que toutes les malades que nous ayons contactées, fussent sensibilisées sur l'importance du dépistage de l'insuffisance antéhypophysaire, seulement la moitié de ces patientes se sont présentées au service d'endocrinologie. Ceci est du d'abord aux frais d'hospitalisation qui étaient parfois nécessaires, sachant que la plupart de nos malades étaient de bas niveau socio-économique. Ensuite, la majorité de ces patientes étaient marquées par leur séjour en réanimation, surtout celles qui ont subi une chirurgie d'hémostase et ont refusé de revenir à l'hôpital. Enfin, toutes les malades contactées se disaient asymptomatiques et ne voyaient pas l'intérêt de consulter.

Grace à la collaboration du laboratoire de biologie, nous avons pu réaliser l'hypophysogramme chez 22 malades. Cependant en fin d'étude, le laboratoire était à cours de réactifs et 10 de nos malades n'ont pas bénéficié du bilan thyroïdien.

On a noté une discordance clinico-biologique chez des malades qui ont rapporté une symptomatologie riche et dont le bilan était normal d'une part, et chez 3 de nos malades dont le bilan a objectivé une insuffisance gonadotrope sans symptomatologie évocatrice, en effet, 2 de ces malades avaient un cycle régulier avec une grossesse secondaire et la troisième, étant hystrectomisée, n'avait pas de menstruations d'autre part.



CONCLUSION

Le syndrome de Sheehan reste une cause fréquente d'hypopituitarisme dans les pays sous développés. Notre étude s'inscrit comme la première étude à travers le monde, qui a pour but d'évaluer la fréquence de ce syndrome dans les suites précoces d'hémorragie obstétricale grave.

A travers ce travail nous avons mis en lumière certains points qui font la particularité de ce syndrome :

L'absence de corrélation entre la gravité de l'hémorragie obstétricale et l'éventuelle survenue d'insuffisance antéhypophysaire, ce qui rend difficile l'identification des femmes qui devront faire l'objet d'un éventuel dépistage.

La difficulté diagnostique de cette affection, qui se pose d'abord à l'étape clinique ou toutes les études ont relevé l'absence de spécificité des symptômes relatifs à l'insuffisance antéhypophysaire, en dehors de l'agalactie qui peut parfois passer inaperçue ou l'aménorrhée qui peut survenir suite à une hystérectomie d'hémostase rendant difficile l'estimation clinique d'une éventuelle insuffisance gonadotrope. Ensuite, le bilan hormonal qui reste le seul moyen pour confirmer l'IAH, reste toujours difficile à réaliser et à interpréter dans notre contexte.

Le délai diagnostique long de ce syndrome rend difficile un dépistage systématique chez les patientes ayant survécu à l'hémorragie obstétricale grave. Par contre, il serait plus réaliste de mener un travail de sensibilisation auprès de ces femmes sur les symptômes évoquant cette affection d'une part, et auprès des médecins généralistes pour chercher l'ATCDS d'accouchement hémorragique chez des femmes consultant pour une IAH d'autre part.



RESUMES

Résumé

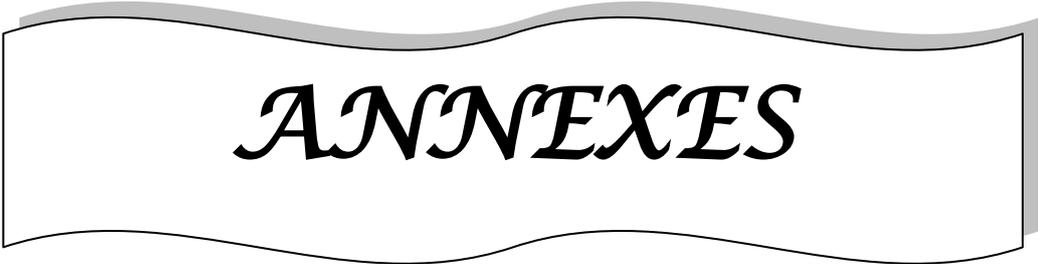
Le syndrome de Sheehan est une nécrose de l'hypophyse survenant en post-partum suite à un accouchement hémorragique, réalisant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire dans un délai moyen de 6 à 10 ans. Nous avons mené cette étude, la première dans le monde, pour évaluer la fréquence de cette affection dans les suites précoces d'hémorragie obstétricale grave. Durant les 4 ans de l'étude (2009–2012), Nous avons colligé 182 hémorragies obstétricales graves sur un total de 47.969 accouchements (0,38 %). La moyenne d'âge était de 30 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 50 ans, 67% des patientes étaient d'origine rurale, avec une parité moyenne de 2 enfants (0–11) et une gestité moyenne de 3 gestes (1–11).L'HPP consistait 60% de l'ensemble des hémorragies. Pour le reste, l'âge gestationnel moyen était de 33SA (20–40SA). 126 patientes ont accouché en milieu surveillé (88%), De l'ensemble de 182 patientes, 22 seulement se sont présentées au service d'endocrinologie pour examen et bilan, A l'interrogatoire, aucune malade n'avait d'agalactie ni d'aménorrhée (en dehors des 4 patientes hystérectomisées). Les autres symptômes retrouvés étaient : l'asthénie(12), l'anorexie(3), baisse de la libido (9), troubles psychiques(12), constipation(3) frilosité(3). 5 de nos patientes avaient eu une grossesse secondaire. A l'examen, 2 patientes avaient une atrophie mammaire ,6 des troubles des phanères, 3 une pâleur cutanée. Seulement 22 de nos patientes ont bénéficié d'un bilan hormonal complet dont 3 ont présenté un déficit gonadotrope isolé sans SS complet. A travers les résultats de ce travail, on réalise la difficulté à estimer la prévalence réelle de cette affection dans notre contexte et on suppose qu'elle est largement sous-estimée, nous insistons, de ce fait, sur sa prévention par l'amélioration de la prise en charge de l'hémorragie obstétricale grave.

Abstract

Sheehan's syndrome is a pituitary necrosis occurring after postpartum hemorrhage, it manifests as hypopituitarism in an average of 6 to 10 years. We conducted this study, the first in the world, to assess the frequency of this disease in the early aftermath of severe obstetric hemorrhage. During the 4 years of the study (2009–2012), we collected 182 severe obstetric hemorrhage from a total of 47,969 deliveries (0.38 %). The average age was 30 years, with extremes ranging from 17 to 50 years, 67% of patients were from rural areas, with an average parity were 2 children (0–11) and the mean gestures were 3 (1–11). The post partum hemorrhage consisted 60% of all bleeding. For the rest, the mean gestational age was 33 weeks (20–40). 126 gave birth in the hospital (88%), Of all 182 patients, only 22 were presented to the endocrinology department for examination and report. No patient had agalctia or amenorrhea (outside the 4 patients who had hysterectomy). Other symptoms found were: asthenia (12), anorexia (3) , decreased libido (9) , psychiatric disorders (12), constipation (3) nervousness (3). 5 of our patients had a second pregnancy. Therefore, 2 patients had breast atrophy, 6 appendages disorders, 3 pale skin. Only 22 of our patients underwent a complete hormonal balance and 3 patients were diagnosed with gonadotrop insufficiency without any case of complete SS. Through this work, we conclude at the difficulty to estimate the true prevalence of this affection in our context and we assumed it to be largely underestimated. We insist, therefore, on its prevention by improving the management of severe obstetric hemorrhage.

ملخص

متلازمة شيهان هي تنخر الغدة النخامية التي تحدث بعد نزيف الولادة، وذلك ما يترتب عنه قصور في إفرازات هذه الغدة في متوسط من 6 إلى 10 سنوات. أجرينا هذه الدراسة، الأولى في العالم، لتقييم تردد هذا المرض في وقت مبكر بعد نزيف الولادة الحاد. خلال مدة الدراسة (2009-2012)، أحصينا 182 مريضات عانين من نزيف الولادة الحاد من إجمالي 47969 ولادة (0.38%). وكان متوسط العمر 30 سنة، مع النقيضين من 17 إلى 50 سنة، 67% من المرضى من المناطق الريفية، بمتوسط التكافؤ طفلين (0 إلى 11) والحمول ثلاث (1 إلى 11). شكل النزيف بعد الولادة 60% من جميع الحالات. بالنسبة للبقية، كان عمر الحمل 33 أسبوع (20 إلى 40). 126 مريضة أنجبت في مؤسسة صحية (88%) تقدمت 22 مريضا إلى قسم أمراض الغدد للفحص الطبي، لم تعاني أي مريضة من انقطاع اللبن، أما أربع حالات انقطاع الطمث فيرجع سببها إلى عملية استئصال الرحم. الأعراض الأخرى التي ذكرت: الوهن (21)، وفقدان الشهية (3)، وانخفاض الرغبة الجنسية (9)، واضطرابات نفسية (12)، والإمساك (3) العصبية (3). 5 مريضات تمكن من الحمل للمرة الثانية. أثناء الفحص السريري، توصلنا إلى النتائج التالية: ضمور الثدي لدى مريضتين، اضطرابات الشعر والأظافر لدى 6 مريضات، شحوب الجلد لدى 3 مريضات. فقط 12 من مرضانا خضعن للتحليل الهرموني وتم تشخيص 3 حالات قصور في إفرازات الهرمونات التناسلية الأنثوية بدون أي حالة إصابة كاملة بمتلازمة شيهان. هذه الدراسة تؤكد صعوبة تقييم التردد الحقيقي لهذا المرض في سياقنا. ويفترض أنه مستخف به إلى حد كبير. وبالتالي يجب التأكيد على ضرورة الوقاية منه عن طريق تحسين علاج نزيف الولادة الحاد.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Détection des cas d'hémorragie grave :

Identité :

Age

Parité Gestité

Age gestationnel

Origine : -urbaine -rurale

Tel :

Adresse :

NE :

Circonstances d'accouchement :

-Accouchement :

*à domicile : Oui Non

*à l'hôpital : Oui Non

*Césarienne : Oui Non

*Voie basse : Oui Non

-Hémorragie obstétricale grave :

* Saignement : $\geq 1\text{l}$ par VB : Oui Non

$\geq 1.5\text{l}$ par césarienne : Oui Non

* Hb ≤ 7 : Oui Non

*Troubles d'hémostase : Oui Non

Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

*Transfusion : Oui Non

Si oui, nombre de CG :

*Instabilité hémodynamique : Oui Non

*Utilisation de drogues vaso-actives : Oui Non

*Etat de choc pérennisé : Oui Non

*Chirurgie d'hémostase : Oui Non

Questionnaire :

symptômes:

- Troubles du cycle : Oui Non

Si oui, type : -spanioménorrhée

-Oligoménorrhée

-Aménorrhée

-Autres :

- Agalactie : Oui Non

- Si allaitement, durée :jrs ,mois

-Asthénie Oui Non

-Anorexie Oui Non

-Retour de couches : Oui Non

Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

-Perte de pilosité : Oui Non
Si oui : *pubienne *axillaire

-Baisse du libido : Oui Non

-Troubles psychiques : Oui Non
Si oui, type : Dépression
Anxiété
Troubles psychotiques
Autres

-Grossesse IIaire : Oui Non

-Constipation : Oui Non

-Frilosité : Oui Non

Si \geq 2 symptômes : consultation endocrinologique :

Examen physique :

- TA :mmhg - FC : bat/mn
- Poids :kg -Taille :cm -IMC :
-Tour de taille :cm

- Pâleur cutanée : Oui Non

Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

-hypopigmentation : Oui Non

-Dépilation : axillaire pubienne Sourcils

-Examen des seins : normal
Atrophie Galactorrhée

-Troubles des phanères : Oui Non

Si oui , type : Troubles des cheveux
Unguéaux

-Raucité de la voix : Oui Non

-Épaississement de la peau : Oui Non

Tests biologiques:

Standard :

-NFS : *Hb *GB...../mm³ * Pq..... /mm³

- Glycémie :.....g /l

-Natrémie :mmol/l

-Kaliémie :mmol/l

_Hormonologie :

Fréquence du Syndrome de Sheehan dans les suites d'hémorragie obstétricale grave

*Cortisolémie de 8h :nmol/j

*Test de stimulation au synacthène :

– Cortisol de base : µg/dL

– Cortisol après stimulation :µg/dl

*TSH : µIU/mL

*T4I : pg/mL

*T 3I : ng/dL

*Prolactine : ng/l

*FSH : mUI/mL

*LH : mUI/mL

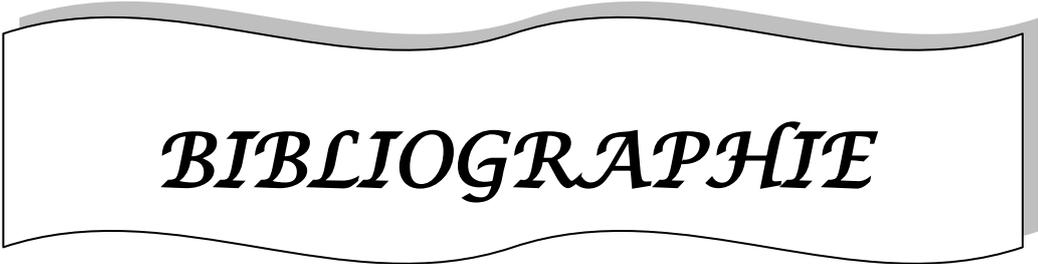
*Oestadiol :pg/ml

Syndrome de sheehan :

Oui

Non

IRM H-H :



BIBLIOGRAPHIE

1– Sheehan HL.

Post-partum necrosis of the anterior pituitary.
J Pathol Bacteriol 1937; 45:189.

2– Sheehan HL, Murdoch R (1938)

Postpartum necrosis of the anterior pituitary: Pathological and clinical aspects
J Obstet Gynecol Br Empire 45:456–488

3– Feinberg C. et al ,

The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage
Fertil Steril Vol. 84, No. 4, October 2005

4– Barbieri et al.

Endocrine disorders in pregnancy. Reproductive endocrinology.
4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999:785– 811.

5– Nader S.

Pituitary disorders and pregnancy.
Semin Perinatol 1990;14: 24–33.

6– Molitch ME.

Pituitary disorders during pregnancy.
Endocrinol Metab Clin N Am 2006;35:99–116.

7– Catinois M.L. et al.

Sheehan's syndrome: an erratic diagnosis in the early postpartum :
Ann Fr Anesth. et de Réanim 23 (2004) 508–512

8– Grimes HG, Brooks MH

Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review.
Obstet Gynecol Surv 35:4818

9– Ting–Ting S, Siu–Pak L, Hua–Fen C

Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan's syndrome.
J Chin Med Assoc 68(4):187–90

10– Stabler B et al .

Reactivity to stress and psychological adjustment in adults with pituitary insufficiency.
Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:467–73

11– Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN.

The effect of hypopituitarism on life expectancy.
J Clin Endocrinol Metab 1996;81: 1169–72.

12– Goffinet F et al.

Utilisation pratique du sulprostone dans le traitement des hémorragies de la délivrance.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995 ; 24 : 209–16.

13– Drife J.

Management of primary postpartum haemorrhage.
Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 275–7.

14– Bouvier–Colle M.H. et al ,

Intensive care of pregnant and puerperal women. Characteristics of patients and health management structures,
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 26(1997), pp. 47–56.

15– Aouina Y.

thèse en médecine : Hémorragie du post-partum immédiat à propos de 138 cas 2001 à la faculté de médecine et de pharmacie de casablanca

16– Perraudin V, Lefebvre H, Kuhn JM .

Insuffisance antehypophysaire.
Encycl Med Chir (Paris), Endocrinologie Nutrition 10-019-A-10, 1 -12, 1992

17– Assan R.

Urgences métaboliques et endocriniennes
Principes de réanimation médicale, 3 e ed. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1984:292–326

18– Merger R, Levy J, Melchior J.

Precis d'obstetrique, 4ième edition. Paris : Masson, 1974:321–31

19– Simmonds M.

Über hypophysisschwund mit todlichem ausgang.
Dtsch Med Wschr 1914; **40**: 322–23.

20– Sheehan HL, Stanfield JP.

The pathogenesis of post-partum necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland.
Acta Endocrinol 1961; **37**: 479–510.

21- Glinski LK.

Z kazuistyki zmian anatomo-patologicznych w przysadce mozgowej.
Przeegl Lekarski 1913; 52: 13-14.

22- Glinski LK.

Anatomische veränderungen der hypophyse.
Dtsch Med Wschr 1913; 39: 473

23- Simmonds M.

Über kachexie hypophysären ursprungs.
Dtsch Med Wschr 1916; 42: 190-91.

24- Sheehan HL, Davis JC.

Post-partum hypopituitarism.
Springfield: Thomas, 1982: 1-453

25- Kovacs K.

Necrosis of anterior pituitary in humans (part I).
Neuroendocrinology 1969; 4: 170-99.

26- Kovacs K.

Necrosis of anterior pituitary in humans (part II).
Neuroendocrinology 1969; 4: 201-04.

27- Chanson P, Daujat F, Young J, et al.

Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3009-3015

28- Trouillas J., Catala M., Girod C.

Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine
EMC Endocrinologie-nutrition 10-017-B 10

29- In Thapar et al,

Diagnostic and management of pituitary tumors
Humana Press, 2001 pp 173-200

30- Stanfield JP.

The blood supply of the human pituitary gland.
J Anat 1960;94:257-73

31– Antunes JL, Muraszko K.

The vascular supply of the hypothalamus pituitary axis.

Acta Neurochir (Wien) 1990;47:42–7

32– Leclercq TA, Grisoli F.

Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. An anatomical study.

J Neurosurg 1983;58:678–81.

33– Bessac L, et al.

Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs. Sa place dans le diagnostic du syndrome de Cushing. Expérience de 23 explorations.

Ann Endocrinol (Paris) 1992;53:16–27.

34– MELMED S. KLEINBERG D. • KEN HO,

Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation,

WILLIAMS Textbook of Endocrinology 12th EDITION

35– Ray D. Melmed S.

Pituitary cytokine and growth factor expression and action.

Endocr Rev. 1997;18:206–228)

36– Sperling MA.

Pediatric endocrinology.

Philadelphia: WB Saunders; 2002

37– DeGroot LJ, Jameson JL.

Endocrinology

Philadelphia: WB Saunders; 2001

38– Lifshitz F.

Pediatric endocrinology

New York: Marcel Dekker; 2003

39– Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR.

Williams textbook of endocrinology Philadelphia: WB Saunders; 1998.

40– Léger J., Czernichow P.,

Hypophyse

EMC-Pédiatrie 1 (2004) 232–257

41– Kovacs K.

Sheehan syndrome

Lancet 2003;361:520–522.

42– Comte L.

Contribution a l'étude de l'hypophyse humaine.

Doctoral thesis, Lausanne, Switzerland, 1898.

43– Goluboff LG, Ezrin C.

Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J*

Clin Endocrinol Metab 1969;29:1533–1538.

44– Molitch ME.

Pituitary diseases in pregnancy.

Semin Perinatol 1998;22:457–470.

45– Bergland RM, Ray BS, Torack RM.

Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases.

J Neurosurg 1968;28:93–99.

46– Gonzalez JG et al.

Pituitary gland growth during normal pregnancy: An in vivo study using magnetic resonance imaging.

Am J Med 1988;85:217–220.

47– Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G.

Sheehan's syndrome: Differential diagnosis in the acute phase.

J Intern Med 1998;244:261–266.

48– Shivaprasad C.

Sheehan's syndrome: Newer advances

Indian J Endocrinol Metab/ 2011 / Vol 15

49– Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N,

Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4137–4

50– Engelberth O, Jezkova Z.

Autoantibodies in Sheehan's syndrome.

Lancet 1965;i:1075 .

51- Patel MC, Guneratne N, Hag N et al.

Peripartum hypopituitarism and lymphocytic hypophysitis.

QJ Med 1995;88:571- 580.

52- Otsuka F, Kageyama J, Ogura T, Hattori T, Makino H.

Sheehan's syndrome of more than 30 years duration: An endocrine and MRI studies of 6 cases.

Endocr J 1998;45:451-458.

53- Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosain S.

Sella size and contents in Sheehan's syndrome.

Clin Endocrinol 1989;30:613-618.

54- Meador CK, Worrell JL.

The sella turcica in postpartum pituitary necrosis (Sheehan's syndrome).

Ann Intern Med 1966;65:259-264.

55- 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 1991;14:193- 196.

56- Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleicher N.

Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome.

Am J Med 1983;75:585-591.

57- Yamauchi T, Yoshio N, Mizuguchi T, Negoro E, Kamitani N, Ueda T.

Acute fatty liver of pregnancy complicated with anterior pituitary insufficiency.

Intern Med 2001;40:1227- 1231.

58- GOKALP D. et al,

Assessment of bleeding disorders in Sheehan's syndrome: Are bleeding disorders the underlying cause of Sheehan's syndrome?

Platelets, March 2011; 22(2): 92-97

59- Leroy R, Leroy-Billiard M, Bauters C, Puech F.

Syndromes endocriniens du post-partum. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)

Gynecol Obstet, 5-114-G-10, 1996.

60- Karaca Z. et al,

Pregnancy and pituitary disorders

Eur J Endocrinol (2010) 162 453-475

61– Sheehan H, Davis J.

Pituitary necrosis.

Br Med Bull 1968;24:59 –70

62– Hornabrook R. W., Caughey J. E.

Hypopituitarism Following Post-partum Necrosis of Anterior Pituitary

New Zealand M. J. 53:210–216 (June) 1954.

63– Schneeberg et al.

INCIDENCE OF UNSUSPECTED "SHEEHAN'S SYNDROME"

J.A.M.A Jan 1960,vol 172,N1

64– Matsuwaki et al.

Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 40, No. 1: 46-52, January 20104

65– Zargar AH et al.

Clinical spectrum of Sheehan's syndrome.

Ann Saud Med 1996;16:338–41

66– Zargar et al,

Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome)

Fertil Steril_ Vol. 84, No. 2, August 2005

67– CENAC A et al

Le syndrome de Sheehan en République du Niger. 19 observations.

Méd. Trop., 1987, 47, 1, 17-22.

68– Famuyiva OO, Bella AF, Akanji AO.

Sheehan's syndrome in a developing country, Nigeria: a rare disease or problem of diagnosis.

East Afr Med J 1992;69:40 –3.

69– BEN KHALIFA F., BEN AYED H., BOUKHRIS R.

Le syndrome de Sheehan en Tunisie. A propos de 46 observations.

Ann Endocrinol 1975, 36, 6, 341–342.

70– Chana M., Doghmi Y., Gharbi M. H., Chraïbi A. , Kadiri A.

LE SYNDRÔME DE SHEEHAN : UNE EXPÉRIENCE MAROCAINE (À PROPOS DE 42 CAS)

Ann Endocrinol Vol. 66, n° 5, 2005

71- Moutaouakil A., Chadli A. , El Aziz S., El Ghomari H. , Farouqi A.

Syndrome de Sheehan : à propos de 20 cas

Ann Endocrinol 73 (2012) 147-153

72- Bonnar J.

Massive obstetric haemorrhage Baillieres Best Pract

Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2000 ; 14 : 1 18

73- SEKHRI.R.

Les hémorragies obstétricales graves en réanimation

Thèse médicale. Casa 1999,N° 274.

74- STONES.R.W et al.

Risk factors for major obstetric hemorrhage

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.1993,Vol 48

75- DERBAL.S et al.

Les HDD : à propos de 145 cas observés à la maternité de BIZERTE et le nouveau CHU HABIB THAMEUR.

Tunisie médicale 1993, Vol 71,N°12.

76- BARBARINO M. P., BAYOUMEN F., BONNENFANT M.

Les hémorragies graves au cours de la grossesse et du post partum. Choc hémorragique.

Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), obstétrique, 5-082-A 10 , 1998

77- AFLAK .N et al.

Hémorragies du post partum.

Revue du praticien1999; 49

78- WANGALA.P.

Hémorragies méconnues de la délivrance.

Rev Fr Gynecol Obstet 1995,Vol 90 ,N°4.

79- FERNANDEZ.H

Les hémorragies en obstétrique.

Reproduction humaine et hormones 1995, Vol 8, N° 1-2 ,39-46.

80- MANTZ.J.M.

Urgences maternelles périnatales.

Presse med 1996, Vol 25 ,N°36.

81– Hayashi.R.H.

Hemorrhagic shock in obstetrics
Clinics in perinatology 1986, Vol 13, N° 4.

82– PHILIPPE.H.G et al.

Vaginal ligation of uterine arteries during post partum hemorrhage
Int J Gynecol Obstet 1997, 56 ,267–270

83– Recommandations pour la pratique clinique HÉMORRAGIES DU POST-PARTUM IMMÉDIAT
Novembre 2004.

84– Waterstone M, Bewley S, Wolfe C.

Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study.
BMJ 2001; 322: 1089–94

85– Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS.

Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage.
Gynecol Endocrinol 2000;14:99–104

86– Fahrettin K.

Sheehan's Syndrome
Pituitary 6: 181–188, 2003

87– Johan M. Van Der klooster .

A delayed diagnosis of Sheehan's syndrome after postpartum hemorrhage and subsequent hysterectomy
Acta Obstet Gynecol Scand Volume 85, Issue 11, pages 1401–1403, November 2006

88– Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, Chen-Ku CH.

Sheehan's Syndrome in Costa Rica: Clinical experience on 60 cases
Endocr Pract 2010;1:1–27.

89– El Ansari N. , El Adib A.R., Younous S.

Manifestations clinicobiologiques aiguës du syndrome de Sheehan
Rev. Méd. Périnat. (2011) 3:189–193

90– Popovic V, Aimaretti G, Casanueva FF, Ghigo E.

Hypopituitarism following traumatic brain injury
Growth Horm IGF Res 2005;15: 177–84.

91– Kuhn J.M. , Lefebvre H., Folope V.

Insuffisance antéhypophysaire

EMC-Endocrinologie 2 (2005) 148-170

92– De Boer H, Block GJ, Voerman HJ, De Vries PM, Van der Veen EA.

Body composition in adult growth hormonedeficient men, assessed by anthropometry and bioimpedence analysis.

J Clin Endocrinol Metab 1992;75:833-7.

93– Rosen T, Wiren L, Wilhemsen L, Wiklund I, Bengtsson BA.

Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency

Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:111-6.

94– Ducarme G., Châtel P., Luton D.

Syndromes endocriniens du post-partum

J Gynecol Obstet Biol Reprod (2008) 37, 223-228

95– Kaplun J, Fratila C, Ferenczi A, Yang WC, Lantos G, Fleckman AM et al.

Sequential pituitary MR imaging in Sheehan syndrome: Report of 2 cases

AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:941-3.

96– El Aassri H. , Hassi A. , El Mghari G. , Ouali Idrissi M. , Cherif El Idrissi Gennouni N. , El Ansari N.

Crises convulsives révélant un Syndrome de Sheehan

North African and Middle East Epilepsy Journal. Vol 2. N 5. Sept-Oct.2013

97– Banzal S, Ayoola EA, Banzal S.

Sheehan's syndrome in Saudi Arabia

Int J Gynaecol Obstet 1999;66:181-2

98– Sert M, Tetik T, Kirim S, Kocak M.

Clinical report of 28 Patients with Sheehan's syndrome

Endocr J 2003;50:297-301

99– Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O.

Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome

Gynecol Endocrinol 2006;22:279-83.

100– Ozkan Y, Colak R.

Sheehan syndrome: Clinical and laboratory evaluation of 20 cases

Neuroendocrinol Lett 2005;26:257-60

101– Goudie RB, Pinkerton PH.

Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman
J Pathol Bacteriol 1962;83:584–5.

102– Quencer RM.

Lymphocytic adenohypophysitis: autoimmune disorder of the pituitary gland
Am J Neuroradiol 1980;1:343–5.

103– Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Josse RG, Kreines K.

Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: a distinct clinicopathologic entity
Ann Intern Med 1981;95:166–71

104– Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR.

Autoimmune hypophysitis
Endocr Rev 2005;26:599–614.

105– Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ.

Pituitary volume and headache: size is not everything
Arch Neurol 2004;61:721–5.

106– Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL.

Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature
Medecine 1989;68:240–56.

107– Portocarerro CJ, Robinson AG, Taylor AL, Klein I.

Lymphoid hypophysitis. An unusual cause of hyperprolactinemia and enlarged sella turcica.
JAMA 1981;246:1811–2.

108– Ober KP, Elster A.

Spontaneously resolving lymphocytic hypophysitis as a cause of post-partum diabetes insipidus.
The Endocrinologist 1994;4:107–11.

109– Kristof RA, Van Roost D, Klingmuller D, Springer W, Schramm J.

Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy ?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:398–402.

110– Lecube A, Francisco G, Rodriguez D, Ortega A, Codina A, Hernandez C, et al.

Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1581–3

111– Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, Hensen J, Buchfelder M, Muller M, et al.
Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases
Neurosurgery 1997;40:713–22.

112– Zuleyha K. , Fahrettin K.
Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency)
Best Pract Res Clin End 25 (2011) 897–910

113– Rosen T, Bengtsson BA :
Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism
Lancet. 1990 ; 336 : 285– 288.

114– Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS et al.
Association between premature mortality and hypopituitarism
Lancet. 2001 ; 357 : 425–431.

115– Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R et al
Glucocorticoid replacement therapy : are patients over treated and does it matter ?
Clin Endocrinol. 1997; 46 : 255–261.

116– Kraan GPB, Dullaart RPF, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R
The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different
J Clin Endocrinol Metab.1998 ; 83 : 1247–1252.

117– Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M et al.
Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency
N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1013–1020.

118– Mah PM, Webster J, Jonsson P, Feldt–Rasmussen U, Koltowska– Haggstrom M, Ross RJ :
Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism
J Clin Endocrinol Metab. 2005 ; 90 : 5964–5969

119– Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer Ph, Maiter D
Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients
Eur J Endocrinol. 2004 ; 150 : 1–8.

120– Carozza V, Pharm d, Csako G et al.
Levothyroxine therapy in central hypothyroidism: a practice report.
Pharmacotherapy. 1999 ; 19 : 349–355.

121– Rose S

Isolated central hypothyroidism in short stature.

Pediatr Res. 1995 ; 38 : 967–973.

122– Escobar–Morreale H, Botella–Carretero J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G

Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine

J Clin Endocrinol. 2005 ; 90 : 4946–4954.

123– Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM

Optimizing GH therapy in adults and children.

Endocr Rev. 2001 ; 22 : 425– 450.

124– Waterhouse M, Monson JP

Safety aspects of growth hormone replacement

Front Horm Res. 2005; 33: 209–221.

125– Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK

Estrogen regulation of growth hormone action.

Endocr Rev. 2004; 25 : 693–721.



أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنِ وَسْعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ

بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسَجَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

سنة 2014

أطروحة رقم 44

تردد متلازمة "شيهان"
في أعقاب نزيف الولادة الحاد

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/06/26

من طرف

الآنسة وفاء الذهبي الصقلي

المزداة في 16 نونبر 1987 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

متلازمة شيهان - نزيف الولادة الحاد - قصور الغدة النخامية - تردد

اللجنة

الرئيس

السيد ح. أسموكي

أستاذ في طب أمراض النساء والتوليد

المشرف

السيد أ.ع. الأديب

أستاذ مبرز في طب الإنعاش و التخدير

السيدة ل. شابعي

أستاذة في طب الكيمياء الإحيائية

السيدة ن. الأنصاري

أستاذة مبرزة في طب السكري والغدد

السيد م. أمين

أستاذ مبرز في علم الأوبئة السريرية

الحكام