

M. Babacar
M. Saïd Nour

TOURE
TOURE

Odontologie Cons. Endodontie
Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Abdoulaye
Mme Bineta Cathérine GASSAMA
M. Alpha
M. Oumar Harouna
M. El Hadj Babacar
Melle Fatou

DIOUF
BARRY
KOUNTA
SALL
MBODJ
LEYE

Parodontologie
Chirurgie Buccale
Chirurgie Buccale
Matières Fondamentales
Prothèse Dentaire
O.C.E.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET GENERALITES

I. STRUCTURE DE L'HYPOPHYSE 3

I.1.1.1. I.1

EMBRYOLOGIE 3

I.1.1 Organogenèse..... 4

I.1.2 Histogénèse 5

I.1.3. Valeur fonctionnelle des hormones 7

I.1.1.2. I.2

ANATOMIE DE LA LOGE HYPOPHYSAIRE 8

I.2.1 Parois de la loge 8

I.2.2. Contenu de la loge hypophysaire : l'hypophyse..... 9

I.2.3 Rapports de la loge 11

I.1.1.3. I.3

HISTOLOGIE 12

I.3.1 Architecture générale..... 12

I.3.2 Cellules glandulaires..... 13

II. PHYSIOLOGIE DE L'ANTEHYPOPHYSE 14

I.1.1.4. II.1.

BIOGENESE DES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES..... 15

II.1.1 Hormone somatotrope..... 15

II.1.2 Hormone corticotrope 15

II.1.3 Hormones gonadotropes 16

II.1.4 Hormone thyroïdienne 16

II.1.5 La prolactine 17

I.1.1.5. II.2

METABOLISME DES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES 17

II.2.1 Hormone somatotrope..... 17

II.2.2	Hormone corticotrope	18
II.2.3.	Hormones gonadotropes.....	18
II.2.4	Hormone thyroïdienne.....	19
II.2.5	La prolactine	19
I.1.1.6.....		II.3
	LA REGULATION HORMONALE.....	19
II.3.1	Hormone somatotrope.....	19
II.3.2	Hormone corticotrope	20
II.3.3	Hormones gonadotropes	20
II.3.4	Hormone thyroïdienne.....	21
II.3.5	La prolactine	21
I.1.1.7.....		II.4
	ROLE PHYSIOLOGIQUE.....	21
II.4.1	Hormone somatotrope.....	22
II.4.2	Hormone corticotrope	23
II.4.3	Hormones gonadotropes	23
II.4.4	Hormone thyroïdienne.....	24
II.4.5	La prolactine	24
III.	PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE SHEEHAN.....	25
I.1.1.8.....		III.1
	FACTEURS PATHOGENIQUES	25
I.1.1.9.....		III.2
	MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	26
I.1.1.10.....		III.3.
	CORRELATION ENTRE LES ALTERATIONS FONCTIONNELLES ET L'IMPORTANCE DE LA DESTRUCTION ANTEHYPOPHYSIAIRE	27
IV.	SYMPTOMATOLOGIE	29
I.1.1.11.....		IV.1
	SIGNES CLINIQUES.....	29
IV.1.1	Type de description : syndrome de Sheehan dans sa forme complète 29	
IV.1.2	Formes cliniques.....	33
I.1.1.12.....		IV.2
	SIGNES BIOLOGIQUES	35
IV.2.1	Anomalies biologiques non spécifiques.....	35
IV.2.2	Investigations hormonales	36
I.1.1.13.....		IV.3
	IMAGERIE.	37
V.	DIAGNOSTIC	38
I.1.1.14.....		V.1
	DIAGNOSTIC POSITIF	38
I.1.1.15.....		V.2.
	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	39
V.2.1	Hypophysite lymphocytaire	39
V.2.2	Tumeurs hypophysaires	40

I.1.1.16.....	V.3
FACTEURS ETIOLOGIQUES	40
VI. TRAITEMENT	41
I.1.1.17.....	VI.1
BUTS	41
I.1.1.18.....	VI.2.MO
YENS	41
VI.2.1 Hormones surrénaliennes	41
VI.2.2 Hormones thyroïdiennes	42
VI.2.3 Hormones gonadiques	42
I.1.1.19.....	VI.3
INDICATIONS	43
VI.3.1 Traitement hormonal substitutif	43
VI.3.2 Coma hypopituitaire	45
I.1.1.20.....	VI.4
SURVEILLANCE [81, 103].....	46
 DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	
I. CADRE D'ETUDE.....	48
II. MALADES ET METHODES	48
I.1.1.21.....	II.1
MALADES	48
II.1.1 Critères d'inclusion.....	48
II.1.2 Critères d'exclusion.....	49
I.1.1.22.....	II.2
METHODE D'ETUDE.....	49
III. RESULTATS	51
I.1.1.23.....	III.1
DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	51
III.1.1 Fréquence	51
III.1.2 Profession et origine géographique	52
III.1.3 Age des patientes.....	54
III.1.4 Parité et devenir du dernier enfant	56
III.1.5 Les conditions d'accouchement	57
III.1.6 Le délai entre l'accouchement hémorragique et la première consultation	58
I.1.1.24.....	III.2
ETUDE CLINIQUE.....	59
III.2.1 Les circonstances du diagnostic	59
III.2.2 Les signe cliniques	59
I.1.1.25.....	III.3. LES
EXAMENS PARACLINIQUES	63
III.3.1 Les examens biologiques non spécifiques	63
III.3.2 Les explorations spécifiques	64
III.3.3 Electrocardiogramme	65

III.3.4 Bilan radiologique	65
I.1.1.26.	III. 4
TRAITEMENT.....	67
III.4.1 Les buts.....	67
III.4.2 Les moyens thérapeutiques	67
III.4.3 Conduite pratique de l'hormonothérapie substitutive.....	67
III.4.4 L'évolution	69

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSION

I ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	70
I.1.1.27.	I.1
FREQUENCE	70
I.1.1.28.	I.2
ORIGINE SOCIALE ET GEOGRAPHIQUE.....	71
I.1.1.29.	I.3 AGE
DES PATIENTES	72
I.1.1.30.	I.4
STATUT MATERNEL ET PRONOSTIC INFANTILE	73
I.1.1.31.	I.5
CIRCONSTANCES DE L'ACCOUCHEMENT	74
I.1.1.32.	I.6
DELAI DE DEPISTAGE.....	75
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES	77
I.1.1.33.	II.1
LES MOTIFS DE CONSULTATION.....	77
I.1.1.34.	II.2
LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	78
II.2.1 Les signes fonctionnels.....	78
II.2.2 Les signes généraux	80
II.2.3. Les signes physiques	81
III. ARGUMENTS PARACLINIQUES	82
I.1.1.35.	III.1.LES
SIGNES BIOLOGIQUES D'ORIENTATION.....	82
I.1.1.36.	III.2
LES STIGMATES BIOLOGIQUES HORMONAUX.....	84
I.1.1.37.	III.4
L'ELECTROCARDIOGRAMME.....	86
I.1.1.38.	III.3
LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES.....	87
IV. TRAITEMENT.....	88
I.1.1.39.	IV.1
LES DONNEES THERAPEUTIQUES.....	88

I.1.1.40.....	IV.2
L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	90
CONCLUSIONS.....	93
BIBLIOGRAPHIE	97
ANNEXE	

1.1.1.2 Introduction

Le syndrome de Sheehan est la nécrose de l'antéhypophyse d'origine ischémique, observée lors de certains chocs et hémorragies du post-partum.

Il représente la forme classique d'insuffisance antéhypophysaire, qui servit en 1937 de description princeps à SHEEHAN. C'est lui qui a donné son nom à cette entité anatomoclinique [91]

Les signes cliniques sont ceux d'une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète, apparue dans les semaines ou mois faisant suite à l'accouchement.

La symptomatologie clinique varie d'intensité, suivant le caractère plus ou moins massif de la nécrose, et donc du déficit hormonal [96].

Le syndrome de Sheehan est rare en occident de nos jours, du fait des progrès techniques obstétricaux.

En 1977, SHEEHAN estimait son incidence globale à 1 pour 10 000 délivrances [94]. En France en 1985, 20 cas ont été décrits par HAZAD sur une période de 10 ans [54].

Dans ces pays disposant d'infrastructures adéquates, la recherche de la maladie tend à devenir systématique, chez toute femme victime d'une hémorragie de la parturition.

Le syndrome de Sheehan, reste de prévalence sous estimée dans nos pays en voie de développement. TROWELL [87] en 1960, signalait qu'à cette date, aucun cas de maladie de Sheehan n'avait été décrit, chez les africains vivant au Sud du Sahara.

En Afrique Noire, les hémorragies du post-partum sont fréquentes. Les parturientes sont souvent débilitées par la multiparité, la tachyparité et diverses affections anémiantes. Du fait du nombre élevé d'accouchements pratiqués en milieu traditionnel, loin de toute structure sanitaire, on peut donc s'attendre à une plus grande fréquence du syndrome de Sheehan [26, 87].

Au Sénégal, peu de publications ont été faites sur le syndrome de Sheehan.

En 1969, SANKALE et collaborateurs publiaient le premier cas dakarois. CORREA et collaborateurs publiaient en 1975, un nouveau cas à Dakar [96].

En 1976, SANKALE [87] rapportait en 8 ans 5 cas personnels. DANO et collaborateurs rapportaient en 1982, 5 cas à l'hôpital Principal de Dakar [96]. En 1995, SIDIBE [97] publiait 24 cas à l'hôpital Abass Ndao, sur une période de 13 ans.

Faisant suite à ces publications faites au Sénégal sur le syndrome de Sheehan, il nous a paru utile de colliger, dans une étude rétrospective multicentrique, l'ensemble des observations sur ce syndrome, en milieu hospitalier dakarois.

Ainsi, l'objectif de notre travail était d'étudier, dans un cadre plus global, les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du syndrome de Sheehan.

Ce travail comporte trois parties :

- la première est consacrée à un rappel sur le syndrome de Sheehan (revue de la littérature) ;
- dans la deuxième partie, nous présentons les résultats de notre étude rétrospective ;
- dans la troisième, nous discutons et commentons les résultats de notre étude, à la lumière des données de la littérature avant de tirer quelques conclusions essentielles.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET GENERALITES

1.1.1.3 I. STRUCTURE DE L'HYPOPHYSE [49, 79]

Le terme hypophyse, correspond à un ensemble hétérogène de formations ; qui diffèrent entre elles, aussi bien par leur embryologie et leur anatomie, que par leur organisation microscopique et leurs fonctions. C'est ainsi qu'on peut reconnaître à l'hypophyse humaine deux parties :

- l'adénohypophyse subdivisée en trois portions :
 - le lobe antérieur ou antéhypophyse ;
 - le lobe intermédiaire ;
 - le lobe infandibulolateral ;
- la neurohypophyse subdivisée également en trois régions qui sont de haut en bas :
 - l'éminence médiane ;
 - la tige infandibulaire ;
 - le lobe postérieur ou posthypophyse.

I.1 EMBRYOLOGIE [5, 48, 56, 79]

L'hypophyse provient de deux ébauches : l'une épiblastique d'origine ectodermique à l'origine de l'adénohypophyse ; l'autre neurectoblastique d'origine neurectodermique, à partir de laquelle se différencie la neurohypophyse.

I.1.1 Organogenèse

I.1.1.1 Formation et évolution des deux ébauches

□ L'ébauche épiblastique

L'ébauche épiblastique se reconnaît dès la fin de la quatrième semaine de la vie intra-utérine, sous la forme d'un épaississement. Il se développe à partir d'une invagination du pharynx primitif, appelée poche de RATHKE composée de deux feuillets :

- *le feuillet antérieur* : siège d'une activité mitotique importante, tend à se développer latéralement pour voir apparaître à la fin de la sixième semaine, trois diverticules : deux latéraux et un antéromédian.

La prolifération généralisée du feuillet antérieur au cours du troisième mois, constitue un lobe antérieur dont le prolongement au niveau de la tige infandibulaire constitue le lobe tubéral. Ainsi, l'adénohypophyse se différencie en trois lobes : antérieur (antéhypophyse, pars distalis), tubéral (pars tubéralis) et intermédiaire (pars intermédia).

- *Le feuillet postérieur* : au voisinage immédiat de l'ébauche neurectoblastique se développe peu et reste pratiquement quiescent. Il forme le lobe intermédiaire. L'accolement étroit à l'ébauche neurectoblastique, ne s'effectue pas avant la 21^{ème} semaine du développement.

□ *L'ébauche neurectodermique*

L'ébauche neurectodermique, apparaît au milieu de la cinquième semaine à partir d'une invagination du tube neural, sous la forme d'un diverticule du plancher de la vésicule diencéphalique. Il s'étend en direction de la poche de RATHKE. Au fur et à mesure de son allongement, l'extrémité distale s'élargit et prend contact, avec les masses cellulaires latérales développées à partir du feuillet antérieur de la poche de RATHKE. Ce qui donnera la tige infandibulaire et l'éminence médiane ; l'ensemble formant avec la pars tubéralis de l'adénohypophyse la tige hypophysaire.

Le développement des ébauches hypophysaires, sera particulièrement net au delà de la 10^e semaine de la vie fœtale. On estime que le poids de l'hypophyse est multiplié par trente ou quarante, entre cette période et le terme de la grossesse.

I.1.2 Histogénèse [5]

I.1.2.1 Transformation de l'ébauche épiblastique

Initialement (cinquième semaine du développement), les feuillets de la poche de RATHKE, apparaissent avec un aspect pseudostratifié. Ils se révèlent constitués, de trois à quatre assises de cellules indifférenciées à disposition columnaire.

- *Le feuillet antérieur* : dans sa partie à l'origine du lobe antérieur, est le siège à la fois d'une intense activité mitotique et d'une différenciation cellulaire, s'effectuant suivant une chronologie actuellement bien établie.

Dès les sept - huitième semaines de la vie intra-utérine, un type cellulaire localisé en bordure immédiat du mésenchyme réagit avec des anticorps anti- ACTH. En cette période, d'autres cellules localisées dans les régions latérales de l'ébauche du lobe antérieur réagissent avec un anticorps anti-ACTH.

Plus tard entre les douzième et seizième semaines, des cellules réagissent avec l'anticorps anti-hbêtaTSH. A partir des quinzième - seizième semaines chez le fœtus féminin, mais à partir de la vingtième semaine chez le fœtus masculin ; des cellules dispersées, de la portion médiane aux portions latérales du lobe antérieur, contiennent un matériel reconnu par des anticorps anti-hbêtaFSH et anti-hbêtaLH.

Enfin aux alentours des seize – dix huitième semaines, des cellules marquées par des anticorps anti-PRL sont bien reconnaissables.

- *Le feuillet postérieur* : siège d'une activité mitotique beaucoup moins importante, conserve un aspect épithélial constitué d'un nombre réduit d'assises cellulaires. Très précocement (huitième semaine), ces cellules réagissent fortement avec des anticorps dirigés contre les différentes peptides de l'opiocorticomélanotropine; y compris avec un anticorps anti-alphaMSH.

I.1.2.2 Transformation de l'ébauche neurectoblastique

Elles sont plus tardives que celles de l'ébauche épiblastique. On peut les résumer schématiquement de la façon suivante :

- *Le processus infandibulaire* présente une densité cellulaire élevée et homogène jusque vers la onzième semaine. Des ébauches vasculaires se différencient à partir de la douzième semaine.
- *Des fibres nerveuses* correspondant à l'extension d'axones de neurone hypothalamiques, envahissent progressivement le processus infandibulaire. C'est seulement à partir de la dixième semaine, que les fibres nerveuses sont abondantes et qu'elles atteignent l'extrémité de l'ébauche neurectoblastique.
- *L'éminence médiane* est pratiquement non organisée jusqu'à la douzième semaine. Elle est en fait réduite à une paroi mince occupée par des prolongements de cellules épendymaires.

I.1.3. Valeur fonctionnelle des hormones [42, 45]

Il est amplement démontré que l'hypophyse fœtale est fonctionnelle. Grâce tout spécialement aux expériences d'« hypophysectomie » et d'« hypothalamectomie » bien codifiées. Mais avec l'avènement des méthodes de dosage radio-immunologiques et des possibilités d'analyse *in vitro* ; des notions précises concernant les élaborations hormonales hypophysaires chez le fœtus humain ont été fournis.

I.1.3.1 Hormones adénohypophysaires

- *L'hormone somatotrope* est dosable par dosages radio-immunologiques dans l'hypophyse à la dixième semaine du développement. Dans le plasma, le taux de GH augmente de la dixième semaine à la période des vingt - vingt quatrième semaine, puis décroît jusqu'aux premières semaines après la naissance.
- *La prolactine* est dosable dans l'hypophyse foetale par dosages radio- immunologiques dès la dixième semaine. Dans le plasma fœtal, le taux de PRL s'élève d'abord lentement jusqu'à la vingt neuvième semaine, puis fortement. De telle sorte qu'au moment du terme, le taux plasmatique fœtal est de seize à vingt fois plus élevé que chez l'enfant prépubère.
- *Des peptides dérivés de la proopiomélanocortine (POMC)* sont présents très précocement dans l'ébauche hypophysaire ; présence attestée par immunocytochimie. L'ACTH, la bêtaLPH et la gamaLPH sont dosables chez les fœtus de douze à vingt deux semaines.

- *Les hormones gonadotropes*: la LH est décelable, par dosages radio- immunologiques dans l'ébauche antéhypophysaire, dès la quinzième semaine chez le fœtus féminin et seulement à partir de la vingtième semaine chez le fœtus masculin. La FSH est décelable, par dosages radio-immunologiques vers la dixième semaine dans l'ébauche hypophysaire ; où sa concentration augmente jusque vers les vingt cinq-trentième semaines avant de subir une réduction. On observe que les taux plasmatiques sont beaucoup plus élevés chez le fœtus féminin que chez le fœtus masculin.
- *L'hormone thyroïdienne* est identifiable par dosages radio-immunologiques dans l'ébauche hypophysaire à partir de la douzième semaine. Elle demeure à un taux faible jusque vers la vingtième semaine, puis augmente régulièrement jusqu'au voisinage du terme.

I.2 ANATOMIE DE LA LOGE HYPOPHYSAIRE [19, 48]

I.2.1 Parois de la loge [48]

La loge hypophysaire, de forme parallélipédique, de nature ostéofibreuse, à peu près inextensible, est constituée par des éléments anatomiques hétérogènes. On peut décrire :

- *La face inférieure*, correspondant au fond ou plancher de la selle turcique du sphénoïde. Il présente en avant le sillon du sinus coronaire antérieur et la crête synostosique.
- *la face antérieure*, correspondant à la gouttière optique et au « pommeau » ou tubercule de la selle. Aux angles supéro-externes, se trouvent les apophyses clinoides antérieures.
- *la face postérieure*, correspondant à la lame quadrilatère du sphénoïde, dont le bout supérieur forme le « troussequin » de la selle et dont les angles postéro-supérieurs constituent les apophyses clinoides postérieures.
- *La face supérieure*, correspond au « diaphragme sellaire » ou « tente » de l'hypophyse. C'est une formation dure-mérienne pratiquement horizontale, percée d'un orifice livrant passage à la tige pituitaire et parfois à un diverticule arachnoïdien, rempli de liquide céphalorachidien.
- *les faces latérales*, sont également de nature dure-mérienne. Elles unissent la tente de l'hypophyse aux bords latéraux de la selle turcique. Elles correspondent aux parois internes des sinus caverneux.

I.2.2. Contenu de la loge hypophysaire : l'hypophyse [19]

Ovoïde et médiane, appendue à la tige pituitaire, l'hypophyse est logée dans la selle turcique, rattachée à ses parois par des tractus fibreux.

I.2.2.1 Morphologie

De teinte grisâtre, elle a la forme et le volume d'un poids chiche. Elle pèse 0,60g et mesure 8 mm dans le sens sagittal, 15 mm dans le sens transversal et 6mm dans le sens vertical.

I.2.2.2 Constitution

A la loupe, on constate que la glande n'est pas homogène et qu'elle est composée de deux parties :

- *Le lobe antérieur (adénohypophyse)* : rougeâtre, assez volumineux, d'aspect réniforme à concavité postérieure, il est formé de tissu glandulaire.
- *Le lobe postérieur (neurohypophyse)* : blanc-jaunâtre beaucoup plus petit, compris dans la gouttière du lobe antérieur et se rattachant au plancher du 3^{ème} ventricule par la tige pituitaire, il est formé de tissus nerveux.

I.2.2.3 Vascularisation [19, 79]

- **Artères** : toutes issues de la carotide interne, elles sont au nombre de trois de chaque côté :
 - L'artère hypophysaire inférieure, la plus importante, elle naît de la portion horizontale de la carotide intra-caverneuse. Elle est destinée surtout au lobe postérieur.
 - L'artère hypophysaire moyenne, elle naît un peu plus haut et est destinée surtout au lobe antérieur ;
 - L'artère hypophysaire supérieure, elle naît au dessus du sinus caverneux, renforçant l'irrigation du lobe antérieur et vascularisant le tuber.

Toutes ces artères, sont richement anastomosées sous la capsule de la glande. Les capillaires qui leur font suite, forment un premier réseau (d'où partent des vaisseaux portes longs) capillaire ; où les terminaisons des axones provenant des noyaux hypothalamiques déversent les neurohormones contrôlant l'antéhypophyse. De ce même réseau capillaire

naissent des veinules appelées vaisseaux portes longs, qui descendent le long du lobe tubéral jusqu'à l'antéhypophyse ; où elles se résolvent en un réseau capillaire secondaire irrigant l'antéhypophyse.

- **Veines** : elles correspondent à deux systèmes :
 - L'un extrinsèque, rejoignant le sinus caverneux par l'intermédiaire des sinus coronaires ;
 - L'autre intrinsèque, suivant la tige pituitaire et gagnant la veine Sylvienne profonde

I.2.2.4 Innervation

L'innervation de l'hypophyse provient de deux sources :

- *une périphérique* : par les filets sympathiques du plexus péri-carotidien et parasympathique du ganglion sphéno-palatin ;
- *une centrale* : par les connexions nerveuses avec les noyaux de l'hypothalamus.

I.2.3 Rapports de la loge [19, 48]

Ils se superposent aux différentes parois.

I.2.3.1 Rapports inférieurs

Ils se font essentiellement de haut en bas : avec les sinus sphénoïdaux (ce qui explique l'utilisation de la voie transsphénoïdale dans la chirurgie hypophysaire) ; avec la voûte du rhinopharynx.

I.2.3.2 Rapports antérieurs

Dans la portion endocrânienne, ils sont limités aux rapports du rebord antérieur de la selle turcique avec d'arrière en avant : le limbus sphénoïdalis, le jugum sphénoïdal, les gouttières olfactives, la partie antérieure de l'os frontal. Dans la portion exocrânienne, ils se font par l'intermédiaire de la voûte des sinus sphénoïdaux, avec l'arrière-fond des fosses nasales.

I.2.3.3 Rapports postérieurs

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

I.2.3.4 Rapports supérieurs

Ils se font par l'intermédiaire du diaphragme sellaire et concernent la région suprasellaire subdivisée en région médiane et latérale :

- *région médiane* avec de bas en haut : le chiasma optique sur lequel repose la citerne opto-chiasmatique, le losange opto-pédonculaire ;
- *région latérale*, en dehors du chiasma, les rapports se font avec la terminaison de l'artère carotide interne et l'espace perforé antérieur.

I.2.3.5 Rapports latéraux

La loge hypophysaire est en rapport de chaque côté, par l'intermédiaire des lames sagittales dure-mériennes, avec l'étage supérieur du sinus caverneux ; qui contient dans sa lumière : les lacs veineux du sinus, la carotide interne, le nerf moteur oculaire externe (VI).

Dans sa paroi externe dédoublée circulent : les lacs veineux superficiels, les autres nerfs oculaires : moteur oculaire commun (III), pathétique (IV), Ophtalmique (du V).

I.3 HISTOLOGIE [19]

I.3.1 Architecture générale

I.3.1.1 Le lobe antérieur de l'hypophyse

Il comprend :

- *une capsule conjonctive* : plus ou moins épaisse renfermant des fibres de collagène, des cellules de divers types (fibroblastes, fibrocytes, histiocytes, mastocytes et des cellules pigmentaires). Elle est parcourue par un réseau vasculaire peu développé. Elle envoie de fins prolongements à l'intérieur du lobe antérieur qui convergent vers la portion médiane et vers le lobe cystiforme ;
- *un parenchyme glandulaire* : fait de cellules de divers types, agencées en cordons plus ou moins épais (deux à quatre assises de cellules), tortueux et anastomosés. Ils sont limités par une membrane basale parenchymateuse ou péricordonale ; avec parfois un agencement pseudo-vésiculaire ;

- *des capillaires sanguins* : avec tout autour de fins espaces péricapillaires avec fibres de collagène ;
- *des capillaires lymphatiques* : de 5 à 6 μ de diamètre, ils sont en contact même de la paroi des cellules nobles ;
- *des kystes microscopiques* : inconstants plus ou moins larges, dont la cavité refermant un matériel de type « colloïde » est limitée par un épithélium cilié et mucipare ;
- *des ramifications nerveuses sécrétoires* font défaut dans le lobe antérieur, on observe les fibres vasomotrices.

1.3.1.2 Le lobe postérieur

A première vue, le lobe postérieur ne ressemble ni à une glande endocrine, ni à un centre nerveux. Il est entouré par une capsule conjonctive sauf à sa partie antérieure accolée au lobe cystiforme.

Il est constitué par l'association complexe de fibres nerveuses amyéliniques, de cellules névrogliales dont une variété est appelée pituicytes, aussi qu'un riche réseau de capillaires sanguins. Ainsi est réalisé un « élément neuroglionvasculaire ».

1.3.2 Cellules glandulaires

Les cordons du parenchyme antéhypophysaire sont constitués, par divers types de cellules glandulaires, qui diffèrent les unes des autres, tant au niveau de leurs caractères morphologiques que de leur signification fonctionnelle. Ainsi, on distingue :

- *des cellules somatotropes* : ce sont les plus nombreuses du lobe antérieur (de l'ordre de 50% de l'ensemble des cellules glandulaires) et également les plus volumineuses avec des aspects sphérique, ovoïde ou polygonal ;
- *des cellules à prolactine* : plus ou moins nombreuses (de l'ordre de 15 à 20-30 % de l'ensemble des cellules glandulaires), de forme et de taille hétérogènes : allongées, voire polygonales ou globuleuses ;
- *des cellules dites « corticotropes »* : relativement abondantes (de l'ordre de 15 à 20 % de l'ensemble des cellules glandulaires). Ce sont des éléments globuleux, parfois ovalaires ou à contours angulaires ;

- *des cellules gonadotropes* : assez peu nombreuses (de l'ordre de 10 à 20 % de l'ensemble des cellules glandulaires). Elles sont d'aspect plus ou moins globuleux ;
- *des cellules thyrotropes* : ce sont les moins nombreuses (de l'ordre de 2 à 5 % de l'ensemble des cellules glandulaires). Elles sont de forme étirée et anguleuse avec parfois de fins prolongements ; et apparaissent isolées ou regroupées en petits îlots ;
- *des cellules folliculostellaires* : de fonction encore discutée ; elles représentent 1 à 6 % de l'ensemble des cellules antéhypophysaires.

1.1.1.4 II. PHYSIOLOGIE DE L'ANTEHYPOPHYSE [23, 40, 50, 52, 55, 79, 85, 88]

L'antéhypophyse est une glande complexe qui contrôle les différentes glandes endocrines périphériques (thyroïde, surrénales, ovaires et testicules), ainsi que les fonctions de croissance, de reproduction et de lactation.

L'antéhypophyse synthétise et secrète 6 hormones différentes : l'hormone de croissance (GH), la corticotrophine (ACTH), la thyrostimuline (TSH), la luteotropine (LH), la folliculostimuline (FSH), et la prolactine (PRL) qui sont contrôlées par un ensemble de neurofacteurs hypothalamiques définissant l'axe hypothalamo-hypophysaire.

II.1. BIOGENESE DES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES.

II.1.1 Hormone somatotrope

L'hormone somatotrope (GH) est un polypeptide constitué de 191 acides aminés, réunis par deux ponts disulfures, de poids moléculaire 22000 daltons.

Cette forme moléculaire n'est pas la seule produite par l'hypophyse, puisque la GH circulante consiste en une mixture complexe de formes moléculaires ; certaines dérivées de l'hypophyse, d'autres formées de novo dans le plasma. Les cellules somatiques représentant 35 à 45 % des cellules hypophysaires, sont principalement localisées dans les ailerons latéraux. La quantité de GH contenue dans l'hypophyse représente 1/10 % du poids de la glande, soit 2 à 3 mg.

II.1.2 *Hormone corticotrope*

La corticotrophine ou ACTH, polypeptide comprenant 39 acides aminés dont le poids moléculaire est de 45000 daltons, est synthétisée à partir d'un précurseur polypeptidique de haut poids moléculaire, la proopiomélanocortine (POMC) .

Dans les conditions physiologiques, l'hypophyse est la source principale sinon exclusive de l'ACTH circulante. Deux types de cellules hypophysaires expriment le gène de la POMC : les cellules mélanotropes du lobe intermédiaire (vestigial chez l'homme) et les cellules corticotropes de l'antéhypophyse.

Le clivage protéolytique et les transformations chimiques (glycosylation, phosphorylation, amidation, ...) de la POMC libèrent outre l'ACTH, d'autres fragments parmi lesquels les lipotrophines (bêta et gammaLPH) et la bêta – endorphine.

II.1.3 *Hormones gonadotropes*

Les gonadotrophines hypophysaires sont deux hormones glycoprotéiques, formées de 2 sous-unités alpha et bêta, reliées par des liaisons non covalentes. La masse moléculaire de LH est de 27 Kda, celle de FSH est de 32 Kda.

La sous-unité alpha formée de 92 acides aminés (aa), est commune non seulement à LH et FSH, mais aussi à l'hormone thyroïdostimulante et à l'hormone gonadotrophique (HCG).

La sous-unité bêta confère la spécificité biologique et immunologique ; elle compte 121 aa pour LH et 118 aa pour FSH.

Les gonadotrophines sont sécrétées par les cellules gonadotropes du lobe antérieur et tubéral de l'hypophyse dont elles représentent 10 à 20 % de la masse cellulaire.

II.1.4 *Hormone thyroïdienne*

La TSH est un dimère ayant un poids moléculaire de 28000 daltons constitué de deux sous-unités glycoprotéiques alpha et bêta liées de façon non covalente. La sous-unité alpha, commune à la TSH, LH, FSH et HCG comporte 92 aa tandis que la sous-unité bêta, spécifique de la TSH, comporte 112 aa.

La TSH synthétisée par les cellules thyroïdennes de localisation antéromédiane dans l'hypophyse antérieure, représentent environ 5% des cellules endocrines de l'hypophyse. Le contenu hypophysaire en TSH immunoréactive est de 80 à 200 mUI.

II.1.5 La prolactine

La prolactine humaine est une hormone peptidique de poids moléculaire d'environ 22000 Da, dépourvue de fraction glucidique et comportant 198 ou 199 aa selon les espèces. Il semble que l'hypophyse secrète de la prolactine essentiellement dans sa forme monomérique.

Cependant certains auteurs évoquent la possibilité d'une sécrétion de prolactine dans sa forme dimérique ou même dans sa forme agrégée. Les cellules lactotropes représentent 20 à 40 % du contingent cellulaire de l'antéhypophyse ; où elles sont localisées dans les zones latérales. Le contenu hypophysaire en prolactine est d'environ 100 à 200 µg

II.2 METABOLISME DES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

II.2.1 Hormone somatotrope

Après sa libération dans le plasma selon un mode épisodique dite pulsatile, avec un certain nombre de bouffées sécrétoires diurnes, liées à la nutrition, l'activité physique ou l'émotion et nocturnes, plus constantes dans leur chronologie ; la GH subit des transformations liées en particuliers :

- à sa liaison aux protéines qui influent sur la distribution de GH la confinant au secteur intravasculaire, la protégeant de la dégradation ;
- à des récepteurs membranaires spécifiques au niveau des cellules cibles, avec activation d'une tyrosine Kinase.

La demi-vie de la GH est d'environ 20 minutes et la clairance métabolique est de 45 ml/m² de surface corporelle .Ces données sont semblables chez l'homme et chez la femme et différentes dans certaines conditions pathologiques telles que l'obésité, l'hypothyroïdie et le diabète.

II.2.2 Hormone corticotrope

Après sa synthèse, l'ACTH est sécrétée de façon pulsatile (pics de 5 à 10 minutes toutes les 25 minutes) et selon un rythme circadien. Les taux circulants d'ACTH sont faibles, de l'ordre de 10 à 50 pg/ml à 8 heures du matin. La demi-vie de la molécule est de 20 à 25 minutes. Les concentrations circulantes sont minimales entre 22 heures et 2 heures du matin (les taux plasmatiques sont alors indétectables), puis s'élèvent, induisant la sécrétion du cortisol. Le maximum de sécrétion se fait vers 6 à 8 heures du matin, avant de

décroître dans la journée. Le catabolisme est mal connu mais il semble qu'une partie de l'ACTH soit captée par le rein.

II.2.3. Hormones gonadotropes

La pulsatilité est l'amplitude de sécrétion de LH et FSH, varient au cours du cycle menstruel. En phase folliculaire précoce, la fréquence des pulses de LH est d'environ un pulse toutes les 90 minutes, puis elle s'accélère pour atteindre un pulse toutes les 70 minutes au moment du pic ovulatoire. La fréquence s'allonge ensuite en phase lutéale, d'environ un pulse toutes les 100 minutes en phase précoce, jusqu'à un pulse toutes les 200 minutes.

La pulsatilité de la sécrétion de FSH est difficilement mesurable en raison de la faible amplitude de ses pulses.

La demi-vie plasmatique des gonadotrophines hypophysaires est courte : 20 minutes pour LH et 60 minutes pour FSH. Le métabolisme se fait par catabolisme hépatique après désialylation, par élimination urinaire et par internalisation au niveau des organes cibles du complexe hormone-récepteur, puis dégradation lysosomiale.

II.2.4 Hormone thyroïdienne

La sortie cellulaire de la TSH et de la sous-unité alpha libre, se fait par exocytose de façon pulsatile (en moyenne 13 pulses/24 heures). L'augmentation du calcium cytosolique favorise cette sécrétion. Le temps nécessaire pour la sortie est plus long pour la TSH, que pour la sous-unité alpha libre (respectivement 3 heures et 1 heure 20 minutes).

La TSH est une molécule hydrosoluble, qui circule dans le sang sous forme libre. Elle agit sur ses récepteurs thyroïdiens et est métabolisée dans le foie et le rein.

La clairance métabolique de la TSH est de 40 à 60 ml/minute. Sa demi-vie est de 45 à 80 minutes, pouvant être modifiée par l'état hormonal de l'individu (augmentation dans l'hypothyroïdie, diminution dans l'hyperthyroïdie).

II.2.5 La prolactine

Le taux de sécrétion chez le sujet normal est d'environ 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$. IL est un peu plus élevé chez la femme que chez l'homme. Il est augmenté en cas d'hyperthyroïdie, diminué en cas de d'hypothyroïdie.

La demi-vie est de 10 à 45 minutes. La clairance est de 45ml/mn/m². Le rein est le principal responsable de l'extraction de la prolactine plasmatique ; alors que le foie extraîrait moins de 10 % de la quantité éliminée par le rein.

II.3 LA REGULATION HORMONALE

II.3.1 Hormone somatotrope

La genèse du rythme sécrétoire de GH, est sous la dépendance de deux facteurs hypothalamiques ; un facteur spécifique de l'inhibition : somatostatine = SRIH et un facteur spécifique de la stimulation : somatocrine = GRH ou GH-RH. En outre, le taux de sécrétion d'hormone de croissance augmente et diminue en quelques minutes, en relation avec l'état de nutrition ou de stress du sujet, comme le jeûne, l'hypoglycémie, l'effort, l'émotion et le traumatisme.

II.3.2 Hormone corticotrope

L'hypothalamus contrôle la sécrétion d'ACTH par l'intermédiaire du CRF, libérée au niveau de l'éminence médiane, véhiculée jusqu'à l'hypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire. C'est par l'intermédiaire de l'hypothalamus que s'établit le rythme circadien et que s'effectue la réponse aux stress nerveux. L'amplitude de la sécrétion d'ACTH étant adaptée à tout moment par rétrocontrôle négatif du cortisol agissant au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

II.3.3 Hormones gonadotropes

Leur régulation s'effectue par l'intermédiaire :

- de la gonadolibérine (GH-RH) hypothalamique qui déclenche la sécrétion et active la synthèse des gonadotrophines, ainsi que leur glycosylation.
- de rétrocontrôles hypothalamo-hypophysaires avec l'oestradiol qui exerce un effet biphasique : rétrocontrôle négatif de manière tonique ; à l'exception du pic ovulatoire où il est positif. La progestérone qui en période préovulatoire, augmente l'amplitude du pic des gonadotrophines, pour la diminuer lors de la 2^{ème} phase du cycle menstruel.
- Il existe aussi deux peptides différents synthétisés et sécrétés par l'ovaire que sont l'inhibine exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et l'activine ayant un effet opposé.

II.3.4 *Hormone thyroïdienne*

La synthèse et la sécrétion de la TSH sont, principalement sous la dépendance de deux systèmes antagonistes. L'action inhibitrice des hormones thyroïdiennes qui s'exerce sur l'hypophyse et l'hypothalamus et la thyrotropin releasing hormon (TRH), qui stimule la sécrétion de la TSH.

A côté de ces deux systèmes antagonistes, existent d'autres facteurs telles que la noradrénaline et les oestrogènes qui ont une action stimulatrice. A l'opposé de la somatostatine, du cortisol, de la dopamine, des glucocorticoïdes et de la progestérone, qui eux inhibent la sécrétion de la TSH.

II.3.5 *La prolactine*

Les facteurs contrôlant la sécrétion-libération de prolactine sont multiples, d'importance relative et de modes d'actions très variables.

Ils peuvent être classés en :

- *facteurs directs inhibiteurs*, dénommés PIFs (prolactin inhibiting factors) que sont la dopamine, l'acide gamma-aminobutyrique, l'histidyl-proline dikétopipérazine ;
- *facteurs directs stimulateurs*, dénommés PRFs (prolactin realising factors) : que sont la TRH, le peptide vasoactif intestinal, la neurotensine, les oestrogènes.

II.4 *ROLE PHYSIOLOGIQUE*

Toutes les hormones de l'hypophyse antérieure, mise à part l'hormone de croissance, ont pour effet de stimuler les glandes-cibles : la thyroïde, le cortex surrénalien, les ovaires, les testicules et les glandes mammaires. L'hormone de croissance à l'encontre des autres hormones n'agit pas sur une glande-cible mais possède un effet sur la plupart des tissus de l'organisme.

II.4.1 *Hormone somatotrope*

L'effet le plus spectaculaire de GH est exercé sur la croissance du squelette et des tissus. Tous les effets liés à la croissance sont indirects, médiés par la somatomédine IGF-I. Les effets exercés par la GH sur le métabolisme des lipides et des glucides sont directs, par des récepteurs au sein des organes cibles.

Ainsi, l'hormone de croissance est un agent régulateur principal de la croissance staturale post-natale, en stimulant la croissance du cartilage et de l'os. En outre, elle agit

sur la croissance et le développement de nombre de tissus tels que le rein, les glandes génitales et les cellules sanguines.

Ses activités métaboliques s'exercent :

- *sur le métabolisme protéique* : en favorisant la mise en réserve des différents acides aminés, et la synthèse protéique au niveau des cellules. Elle provoque en même temps une réduction de la dégradation des protéines.
- *sur le métabolisme lipidique* : en favorisant la libération des acides gras à partir du tissu adipeux ; augmentant ainsi leur concentration dans les liquides de l'organisme. De plus au niveau des tissus, elle favorise la conversion des acides gras en acétyl-COA avec utilisation ultérieure de celui-ci comme matériel énergétique, de préférence aux hydrates de carbone et aux protéines. Enfin la GH a un effet cétogène ;
- *sur le métabolisme des hydrates de carbone* : elle diminue l'utilisation du glucose pour donner de l'énergie, l'hormone de croissance favorise nettement les réserves de glycogène dans les cellules et enfin, elle diminue l'utilisation du glucose par les cellules et augmente ainsi la concentration en glucose du sang.

II.4.2 *Hormone corticotrope*

L'ACTH contrôle la stéroïdogenèse des zones fasciculées et réticulées de la surrénale. Elle participe à la régulation de la zone glomérulée. Elle induit de façon aiguë la sécrétion de cortisol, d'androgènes et d'aldostérone.

L'ACTH stimule l'étape limitante de la stéroïdogenèse : la conversion du cholestérol en pregnénolone et augmente l'expression de plusieurs enzymes clés de la stéroïdogenèse [61].

L'action de l'ACTH, par l'intermédiaire des hormones cortico-surrénaliennes, s'exerce essentiellement par le cortisol qui favorise la néoglucogenèse protidique. Par ses propriétés immunologiques, il entraîne une dépression de la réponse immunitaire. Il a une action anti-allergique et anti-inflammatoire (effet recherché au cours de la prescription de synacthène).

Les androgènes sont responsables de la pilosité ambo-sexuelle. Les actions extra-surrénaliennes s'exercent sur la mélanogenèse, action commune avec la MSH, sur le métabolisme lipidique, par augmentation de la teneur en acides gras des

cellules et du sérum, sur le métabolisme des glucides par activation de la glycogénolyse par l'intermédiaire de l'AMP cyclique.

II.4.3 Hormones gonadotropes

Chez la femme la FSH stimule la croissance folliculaire.

Au niveau cellulaire, en phase folliculaire précoce, la FSH intervient directement, exclusivement sur les cellules de la granulosa. Elle active : l'expression du gène de l'aromatase responsable de la conversion des androgènes d'origine thécales en oestrogènes ; la synthèse de l'activine inhibitrice de la synthèse des androgènes ; la multiplication des cellules de la granulosa ; la formation de ses propres récepteurs.

La LH active en permanence les cellules thécales, alors que son effet sur les cellules de la granulosa, n'est perçu qu'en deuxième partie de la phase folliculaire, où sous l'effet même de faible concentration, la thèque sécrète de plus grande quantité d'androgènes.

En phase lutéale, la LH participe au maintien du corps jaune. Elle contrôle : la synthèse de progestérone par les cellules dérivées de la granulosa, la synthèse d'oestrogènes par les cellules dérivées de la thèque.

II.4.4 Hormone thyroïdienne

La TSH agit presque exclusivement sur les thyrocytes [17]. Son rôle éventuel sur le métabolisme des adipocytes n'est pas clairement établi.

Au niveau des thyrocytes, la TSH contrôle l'activité spécifique des cellules (synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes), ainsi que leur métabolisme général (métabolisme glucidique, lipidique et protidique, activité mitotique). la TSH stimule aussi la synthèse d'une glycoprotéine, la thyroglobuline (TG), support de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Elle augmente la captation de l'iodure par les thyrocytes, stimule l'iodation de la TG et la synthèse de la T4 et de la T3, en augmentant la génération d' H_2O_2 substrat de la thyroperoxydase.

La TSH agit sur le métabolisme général des thyrocytes. Elle active la voie des pentoses, en augmentant la production d' H_2O_2 . Elle stimule la croissance cellulaire, en favorisant la synthèse et en diminuant le catabolisme des protéines. La TSH a une action sur la prolifération cellulaire.

II.4.5 La prolactine

Au cours du cycle menstruel, l'intervention de la prolactine dans les phénomènes de maturation folliculaire et d'ovulation semble peu importante. En revanche son effet lutéotrope s'exerce par un effet positif sur les récepteurs de la LH du corps jaune.

Pendant la grossesse, la prolactine intervient dans les trois phases de la physiologie mammaire du cours et du décours de la grossesse ; que sont la mammogénèse, la lactogénèse et la galactopoïèse.

Dans le post-partum, la chute des taux plasmatiques de progestérone lève l'inhibition qu'exerçait cette hormone sur les effets lactogènes de la prolactine. Grâce à son action mammogène, les structures mammaires sont dès lors opérationnelles, pour la synthèse et l'excrétion des éléments du lait maternel. La prolactine entraîne une inhibition de la fonction gonadotrope par l'allaitement.

Les actions cellulaires de la prolactine : il s'agit du contrôle de l'expression des gènes des protéines du lait. La prolactine induit la synthèse des caséines, des lipides et du lactose, composants essentiels du lait.

Les autres actions cellulaires, concernent le transport transmembranaire des ions monovalents : sortie du sodium et entrée du potassium dans la cellule. Elle contrôle également le flux du calcium, dont on connaît le rôle intracellulaire dans le transport et l'exocytose des protéines cellulaires.

1.1.1.6 III. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE 1.1.1.7 SHEEHAN

III.1 FACTEURS PATHOGENIQUES [37,54, 59, 89, 91, 94]

Le syndrome de Sheehan est une insuffisance antéhypophysaire, secondaire à une nécrose ischémique du post-partum du lobe antérieur de l'hypophyse. L'état de collapsus secondaire, le plus souvent, à une hémorragie du post-partum est l'élément pathogénique principal. Il serait favorisé par plusieurs facteurs :

- *L'intumescence hypophysaire* d'origine gravidique, avec un volume hypophysaire augmentant progressivement tout au long de la grossesse, avec modification de la forme, avec un bord supérieur convexe pouvant surélever en dôme le diaphragme sellaire.

- Une hyperplasie des cellules surtout lactotropes de l'antéhypophyse, qui augmente de 40 à 80% en poids et en volume [37] dans une loge osseuse inextensible. A cela s'ajoute une vulnérabilité à l'infarctus, par manque de suppléance direct de sang artériel en cas de saignement utérin excessif durant l'accouchement [94]; aggravée par un vasospasme et une fragilité hypophysaire influencés par l'hyperœstrogénémie.
- Les vaisseaux sanguins destinés au lobe antérieur sont très vulnérables, parce qu'ils descendent le long de la tige pituitaire à travers le diaphragme rigide de la selle turcique. A cela s'ajoute le régime vasculaire particulier du système porte capillaire hypothalamo-hypophysaire à basse pression [89].
- Les conditions de déroulement de l'accouchement ; ainsi que la multiparité [54, 91].

III.2 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES [37, 59]

Le mécanisme aboutissant à la nécrose antéhypophysaire du syndrome demeure relativement obscur. Plusieurs hypothèses ont été avancées, pour expliquer pourquoi cette névrose n'est pas systématique dans toutes les hémorragies et états de choc du post-partum [28].

Des mécanismes de spasme vasculaire, de thrombose, de coagulation intravasculaire disséminée, des phénomènes de sensibilisation vasculaire de SCHWARTZMAN, de vascularité, ont été proposés pour expliquer la survenue de cette nécrose.

Mais le plus souvent, le déterminisme est un choc hypovolémique ou une période d'hypotension prolongée secondaire à un collapsus obstétrical.

Un tel collapsus entraîne successivement un spasme de la vascularisation artérielle terminale du lobe antérieur de l'hypophyse, plus précisément les artères locales ou hypophysaires moyennes ; branches des artères hypophysaires supérieures [98]. La suspension de la circulation dans ces artères par vasospasme détermine une ischémie et une thrombose hypophysaire.

Quand la circulation hypophysaire est rétablie, il apparaît habituellement une hémorragie puis une nécrose de l'antéhypophyse. La disparition des éléments glandulaires est si étendue que dans les cas graves, seuls de petits nids de cellules hypophysaires

reconnaissables peuvent être trouvés ; dans un stroma dense qui s'étend dans une selle turcique par ailleurs vide.

Cet infarcissement respecte habituellement la neurohypophyse et la tige pituitaire dont leur nutrition dépend moins des vaisseaux portes (celle-ci étant assurée par les artères hypophysaires inférieures). Cependant dans des cas inhabituels la lésion de la neurohypophyse est extensible et il en résulte un diabète insipide.

III.3. CORRELATION ENTRE LES ALTERATIONS FONCTIONNELLES ET L'IMPORTANCE DE LA DESTRUCTION ANTEHYPOPHYSAIRE [37].

La réserve fonctionnelle de l'antéhypophyse est suffisante pour que les manifestations cliniques, soient habituellement absentes jusqu'à ce que 75% environ de la glande aient été détruites. En utilisant des techniques de laboratoire plus fines comme l'immunohistochimie, il est possible de mettre en évidence l'apparition de troubles fonctionnelles pour des destructions moins importantes.

La symptomatologie clinique dans le syndrome de Sheehan dépend des secteurs touchés et du degré de leur atteinte HADDOCK [51], note une insuffisance antéhypophysaire sélective dans 4% des cas. Le secteur somatotrope est le plus précocement et fréquemment lésé ; viennent ensuite par ordre de fréquence l'atteinte corticotrope, gonadotrope puis thyrotrope.

Ainsi la carence en hormone de croissance (GH), n'est pas toujours reconnue comme pathologique chez l'adulte. Elle participerait cependant, à l'apparition de troubles métaboliques (hypoglycémie), d'une amyotrophie et d'une mauvaise utilisation des nutriments.

La carence en ACTH donne des signes d'une insuffisance surrénale. Cependant, alors que dans l'insuffisance surrénale primitive les trois lignées hormonales (cortisol, aldostérone et androgènes) sont diminuées, seuls le cortisol et les androgènes sont ici atteints. En effet, les minéralocorticoïdes dépendent surtout du système rénine-angiotensine et beaucoup moins de l'ACTH, leur sécrétion n'est que partiellement diminuée.

La carence en ACTH s'accompagne d'une dépigmentation par carence en facteurs mélanostimulants (MSH). Remarquons que dans l'insuffisance surrénale primitive on

observe une mélanodermie par hypersécrétion d'ACTH par suite de facteurs mélanostimulants.

La carence en gonadotrophines (FSH, LH) apparaît précocement. Les manifestations cliniques, suite à une carence en œstrogènes sont des troubles menstruels voire aménorrhée, baisse de la libido, stérilité, dyspareunie, atrophie des seins.

La carence en TSH induit une hypothyroïdie d'origine haute. Les seules différences avec l'hypothyroïdie d'origine périphérique sont l'association d'une baisse de la thyroxine (T4 libre) et de la triiodothyronine (T3 libre) ; à celle de la TSHus et l'absence de goitre.

La carence en prolactine entraîne une absence de montée laiteuse.

Cependant l'insuffisance antéhypophysaire peut être dissociée et les signes cliniques volontiers discrets, aboutissent à une méconnaissance du diagnostic pendant des périodes qui peuvent atteindre plusieurs années.

1.1.1.8 IV.SYMPTOMATOLOGIE

IV.1 SIGNES CLINIQUES

IV.1.1 Type de description : syndrome de Sheehan dans sa forme complète

□ *Circonstances de découverte :*

Le début est en général rapide, après une hémorragie sévère du post-partum. Le premier signe est l'absence de lactation : il n'y a ni lait ni colostrum qui sort à la pression des seins.

Parallèlement, les poils pubiens rasés pour l'accouchement ne repoussent pas ou très lentement. Enfin le retour de couches ne se fait pas.

Rarement la maladie va s'installer de façon aiguë et précoce avec persistance d'un hypotension, d'une tachycardie, d'une asthénie, d'une hypoglycémie dans le post-partum immédiat. Cette forme aiguë peut être létale (25% des causes de décès maternels du post-partum).

Le plus souvent l'installation du tableau complet demande un temps variable (moyenne de 7 ans) [54] : beaucoup de ces malades déclarent se sentir « autres » depuis

l'accouchement. Mais certaines ne viennent consulter que plusieurs années après l'épisode obstétrical [41, 54, 66].

IV.1.1.1 Signes fonctionnels [29, 66, 80]

- *Troubles sexuels* : ils sont d'apparition précoce et dominent les manifestations fonctionnelles. L'aménorrhée est quasi constante, parfois précédée d'une phase d'oligospaniomenorrhée. Cette aménorrhée ne s'accompagne d'aucun signe d'hyperstimulinie hypophysaire (pas de bouffée de chaleur). Il n'y a aucun signe de persistance du molimen cataménial. La perte de la libido et la frigidité sont totales.
- *Asthénie* : elle est souvent au premier plan ; c'est à la fois une apathie psychique (carence en TSH) et une fatigabilité à l'effort surtout en fin de journée.
- *Lipothymies* : elles sont fréquentes et apparaissent surtout à l'effort. On les attribue à une hypoglycémie dénoncée par des épisodes d'asthénie brutale, ou de faim avec vertiges et tremblements ; survenant loin des repas et amendée par l'ingestion de sucre ; et/ou à une hypotension artérielle.
- *Autres signes* : ce sont surtout ceux induits par l'insuffisance thyroïdienne. La frilosité : la malade éprouve le besoin de se couvrir exagérément et de rester au coin du feu (érythème de la chauffette) ; une constipation opiniâtre avec un météorisme abdominal, mais une diarrhée paradoxale est possible ; une somnolence.

IV.1.1.2 Signes généraux [29, 41, 66, 91]

- *La fatigue* est générale à la fois physique, intellectuelle et sexuelle.
- *Les variations du poids* : tous les endocrinologues insistent sur le fait que ces malades ne sont pas maigres. Mais au contraire, ils présentent un certain degré d'obésité, due non seulement à une infiltration tégumentaire, mais aussi à une véritable adipose. Certes l'insuffisance antéhypophysaire peut entraîner une émaciation, mais à un stade tardif, lorsque l'asthénie extrême entraîne un certain degré d'anorexie [91].
- *Une hypotension artérielle* essentiellement posturale, une bradycardie.

IV.1.1.3 Signes physiques [29, 41, 66, 80, 81]

- *Le faciès* : il frappe par sa pâleur, véritable masque d'albâtre ; l'inertie des traits. Une certaine bouffissure contribue à créer un aspect juvénile et aussi vieillot.

- *Les téguments sont dans leur ensemble pâles ; plus qu'une simple pâleur ; c'est une véritable dépigmentation due à un déficit en hormone mélanotrope. Les aréoles mammaires, les muqueuses génitales sont décolorées, et le malade est très peu sensible au soleil.*

Les modifications de la pigmentation constituent un signe distinctif entre le syndrome de Sheehan et la maladie d'Addison. La peau est très fine, luisante, atrophique, sèche, facile à plisser, finement craquelée surtout au coin des yeux et des lèvres où on observe de petites rides fines caractéristiques. Il n'existe aucune sudation et notamment les aisselles sont sèches. La dépilation est frappante : les poils pubiens ont totalement disparu, sauf parfois quelques uns sur les grandes lèvres, les poils axillaires également ; ailleurs les poils sont rares fins et secs et les sourcils sont peu fournis.

- *Vulve et vagin ont une muqueuse atrophique. L'utérus est hypoplasique, difficile à palper et le col ne fait pas de saillie dans le vagin. Les seins sont flasques et réduits de volume.*
- *Le cœur est petit, le rythme cardiaque normal, l'électrocardiogramme montre souvent un micro voltage et une inversion de T en D2 et D3.*

IV.1.1.4 Evolution [59, 66, 80]

L'évolution peut être très longue, entraînant simplement une vie au ralenti. Des accidents évolutifs sont possibles, en particulier lors d'un stress (physique ou psychique), d'une infection ou de toute autre agression.

Les accidents les plus fréquents sont une hypoglycémie, une hyponatrémie, un collapsus et au maximum une insuffisance surrénale aiguë ou un coma hypopituitaire.

• Le coma hypopituitaire.

- *Les facteurs déclenchants habituels sont : stress, infection, traumatisme, chirurgie, médicaments induisant des troubles hydroelectrolytiques (diurétiques, laxatifs ...) et autres comme l'aspirine la morphine.*
- *Dans sa forme non compliquée : le tableau réalisé après un début brutal ou progressif, parfois précédé de crises convulsives, est un coma profond et flasque avec parfois cependant des contractures. Les signes généraux sont au premier plan : le pouls est rapide et filant, la tension artérielle est souvent basse, parfois normale l'hypothermie*

souvent inférieur à 35°C, mais une hyperthermie peut se voir en cas de cause infectieuse déclenchant, ou de déshydratation. L'examen neurologique retrouve : tantôt rien, sauf une aréflexie tendineuse, tantôt un Babinski uni ou bilatéral, tantôt des signes méningés.

- *Les formes cliniques* : en fait, bien que les diverses causes puissent s'intriquer, il semble que selon les cas, tel ou tel type de coma prédomine.

SHEEHAN [91] en décrit quatre types physiologiques : le coma avec hypoglycémie est le plus caractéristique : Carus, flasque, aspect d'hibernation, tension artérielle normale ou collapsus ; il s'apparente au coma myxoédémateux ; les comas avec hyperthermie, s'accompagnent d'hypertonie et de contracture. Le coma hypoglycémique, régresse sous traitement glucosé. Les comas avec troubles hydroelectrolytiques, constituant en un effondrement de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie, réalisant un syndrome d'hémodilution avec hyperhydratation intracellulaire.

Si le traitement est bien et précocement conduit, l'évolution est favorable ; mais même en cas d'amélioration initiale, la mort peut survenir ultérieurement ; le resucrage devra notamment être prolongé, sinon la décharge insulinaire déclenchée par une administration trop brève de glucose risque d'entraîner une seconde hypoglycémie gravissime.

IV.1.2 Formes cliniques

A coté de l'insuffisance antéhypophysaire globale précédemment décrite, on observe des formes atypiques. Soit parce que le tableau est incomplet, soit parce que d'autres manifestations s'associent à l'insuffisance antéhypophysaire : donnant des formes associées.

IV.1.2.1 Formes symptomatiques

Si la forme complète réalise un tableau de panhypopituitarisme cliniquement

Evocateur ; des aspects monosymptomatiques, sont susceptibles d'égarer ou de retarder le diagnostic. Le caractère isolé de l'atteinte d'une stimuline hypophysaire, peut n'être que transitoire. Il n'est en effet pas rare, que l'insuffisance antéhypophysaire se complète progressivement au fil du temps.

- *L'hypoglycémie* : résultant de déficits somatotrope et corticotrope combinés, peut s'exprimer sous le simple aspect de malaise ; ou au contraire être source de convulsions ou de coma hypoglycémique profond .Il est donc de bonne règle devant une hypoglycémie ; d'éliminer une défaillance corticotrope par des test appropriés [1].
- *L'anémie* : classiquement normochrome ou hypochrome, doit faire suspecter l'insuffisance antéhypophysaire surtout chez la femme âgée [69, 81].
- *L'hyponatrémie* : essentiellement liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, source de complications nerveuses parfois graves ; doit également faire évoquer ce diagnostic [72, 81].
- *Les formes « psychiques »* : prennent le plus souvent la teinte d'un syndrome dépressif, plus ou moins intense. Des tableaux de psychose hallucinatoire ont été plus rarement décrits [7, 63].
- *L'aménorrhée*: peut être révélatrice d'un déficit gonadique. Ce symptôme prend une consonance particulière, lorsqu'il est secondaire à un accident obstétrical hémorragique.

Toutefois l'affirmation du caractère isolé d'une insuffisance hormonale hypophysaire, implique d'affirmer ce déficit et de démontrer la conservation des autres fonctions pituitaires.

IV.1.2.2 Insuffisance antéhypophysaire associée à un diabète insipide

L'association d'un syndrome de Sheehan et d'un diabète insipide, est très rare pour des raisons d'individualité anatomique et de vascularisation de ces territoires. Aussi l'opsiurie caractéristique de l'insuffisance surrénale peut masquer la polyurie d'un diabète insipide éventuel. Ainsi la correction de l'insuffisance surrénale par la cortisone fera apparaître le diabète insipide.

Une étude de la densité des urines permet de poser le diagnostic en montrant une hypo-osmoralité.

IV.2 SIGNES BIOLOGIQUES

IV.2.1 Anomalies biologiques non spécifiques [80, 81]

Elles comprennent :

- *une anémie* souvent normochrome et normocytaire ; elle peut être macrocytaire par carence en vitamine B12 et /ou en folates ; ou hypochrome microcytaire.
- *Une tendance à l'hypoglycémie* avec courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale plate, avec une hypoglycémie secondaire souvent marquée (par carence en GH et ACTH).
- *Une hypercholestérolémie*, associée souvent à une hypertriglycéridémie.
- *Une hyponatrémie* le plus souvent modérée, associée parfois à une hypokaliémie et à une hypochlorémie.

IV.2.2 Investigations hormonales [30, 54, 80, 81]

La mise en évidence des déficits hormonaux repose, sur une interprétation valable des dosages hormonaux. Elle doit tenir compte : de la fluctuation des sécrétions hormonales, certaines étant libérées selon un mode pulsatile associé ou non à un rythme circadien ou circannuel ; des valeurs dites « normales », des valeurs relatives de la fraction hormonale libre (considérée comme la seule biologiquement active) et de la fraction liée à des protéines porteuses.

La confirmation des déficits hormonaux antéhypophysaires repose donc, sur la confrontation des valeurs de l'hormone périphérique et de la stimuline hypophysaire correspondante (exception faite de l'insuffisance somatotrope où des tests de stimulation sont nécessaires).

- *Le déficit thyroïdarien* est suggéré par l'association d'une concentration plasmatique de T4 basse (< 10 pmol/L) ou à la limite inférieure de la normale, sans augmentation de la TSH (normale < 5 μ UI/ml). La mesure de la T3 est moins utile car elle est fréquemment normale ; par ailleurs tous les états pathologiques chroniques sont susceptibles de s'accompagner d'une diminution de la T3 (syndrome de basse T3)
- *Le déficit corticotrope* se traduit par un abaissement de la cortisolémie à 8 heures (< 200 nmol / l), sans élévation de l'ACTH plasmatique. Dans les urines des 24 heures, les 17-hydroxyl-stéroïdes (N : 5 à 10 mg / 24heures) et les 17-ceto-stéroïdes (N : 2 à 6 mg / 24 heures) sont abaissés.

Une cortisolémie inférieure à 200 nmol / litre à 8heures, une absence de dédoublement de cette valeur après injection de 0,25 mg de synacthène en I.M. aux temps 0 – 30 et 60 mn, une desoxycortisolemie < à 10 µg / 100 ml après 4,5 mg en per os de métopirone, en 6 prises fractionnées toutes les 4 heures témoignent, d'une insuffisance corticotrope.

- *Le déficit gonadotrope* : attesté par une œstradiolémie < à 30 pg / ml (N : 50 à 150 pg / ml), associée à des valeurs basses des gonadotrophines LH (N : 0,7 à 2,8 ng / ml) et FSH (N : 1,3 à 2,8 ng / ml). Chez la femme ménopausée le diagnostic peut être aisément établi, sur les seuls taux de base de LH et de FSH inférieurs aux valeurs physiologiquement élevées à cette période de la vie
- *Le déficit somatotrope* : la seule détermination du taux plasmatique basale de GH, ne permet pas d'établir le diagnostic d'insuffisance somatotrope. En effet la valeur normale de la GH plasmatique matinale et à jeun est inférieure à 5 ng/ml. L'imprécision relative pour les faibles valeurs rend impossible la distinction entre un taux normal et un taux franchement abaissé.

Une détermination de la concentration plasmatique de somatomédine, est un bon élément d'orientation mais peut ne pas se suffire au diagnostic de déficit en GH pour lequel on a le plus souvent recours aux explorations dynamiques : test à l'arginine et/ou à l'ornithine, l'hypoglycémie insulinique, le test à la GHRH qui montrent le déficit en GH.

- *Le déficit en prolactine*, est attesté par une prolactinémie basse (N < à 18 ng /ml) et l'absence de dédoublement de la valeur de base après 200 µg IV de TRH.

IV.3 IMAGERIE.

La radiographie standard du crâne permet de mesurer, les dimensions sellaires par différentes techniques [83].

- La technique de SILVERMAN mesure la surface latérale de la selle turcique.
- La technique de DICHIRO et NELSON, mesure la longueur et la hauteur, et la largeur du toit du sinus sphénoïdal.
- Une autre méthode de mensuration de la selle turcique est l'indice sellaire de MARTINEZ-FARINAS, qui mesure le diamètre antéropostérieur de la selle x 100 / le diamètre antéropostérieur du crâne.

Ainsi sur une radiographie du crâne, on peut mettre en évidence dans le syndrome de Sheehan, une selle turcique de taille normale ou le plus souvent, réduite par rapport aux sujets normaux [27, 83].

Le diagnostic radiologique actuel repose sur la tomodensitométrie, ou mieux, sur l'IRM qui reste souhaitable de principe ; afin de ne pas méconnaître un processus tumoral, une arachnoïdocèle intrasellaire, ou une hypophysite lymphocytaire pseudoadénomateuse.

Une selle turcique vide, ou partiellement vide, de taille normale ou réduite, est un signe constant du syndrome de Sheehan. Le volume moyen de la selle turcique est de 565 mm (écart type : 292) au scanner comparativement aux témoins [8, 11, 32, 36, 65].

1.1.1.9 V. DIAGNOSTIC

V.1 DIAGNOSTIC POSITIF [66, 80, 81]

Le diagnostic positif du syndrome de Sheehan, repose sur des arguments : anamnestiques et cliniques, confirmés par des données biologiques.

Données anamnestiques et cliniques : devant les antécédents de choc Hypovolémique ou d'hypotension secondaire à un accident hémorragique en per ou en post-partum, suivi d'une absence de montée laiteuse et d'absence de retour de couches. Auxquels s'associent à l'inspection : pâleur, dépilation, dépigmentation. Le triple déficit hormonal : gonadique par atrophie des organes génitaux, baisse de la libido et frigidité ; thyroïdien par l'asthénie (physique, psychique, sexuelle), la frilosité et la constipation ; surrénal par l'hypotension la fatigabilité et les signes d'hypoglycémie.

Arguments biologiques : par la détermination couplée des taux de base des hormones périphériques et de leurs stimulines hypophysaires respectives. L'association d'une diminution des taux plasmatiques de l'hormone périphérique et d'une absence d'élévation de la stimuline hypophysaire correspondante permet d'affirmer le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire. Les épreuves dynamiques ne sont à envisager que dans un second temps pour préciser le niveau hypophysaire de l'atteinte.

V.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

V.2.1 Hypophysite lymphocytaire [31, 34, 41]

L'hypophysite lymphocytaire est une entité anatomoclinique, d'origine auto-immune, conduisant à une insuffisance antéhypophysaire globale ou partielle. Elle survient chez la

femme jeune dans 80% des cas à la fin de la grossesse ou durant le post-partum et se présente volontiers sous une forme pseudotumorale.

Le tableau clinique associe une insuffisance antéhypophysaire souvent dissociée, faisant évoquer le syndrome de Sheehan, à des troubles du champ visuel et des céphalées. Les fonctions corticotrope, thyrotrope et somatotrope sont les plus souvent touchées ; et curieusement, le secteur gonadotrope est plus rarement atteint malgré une hyperprolactinémie décrite dans plusieurs cas. Le scanner et/ou l'IRM hypophysaire montre une lésion tissulaire intrasellaire, refoulant le chiasma et simulant un processus adénomateux.

Le diagnostic doit être évoqué en cas de grossesse récente, lorsque les signes d'insuffisance antéhypophysaire apparaissent avant l'accouchement ; en dehors de tout contexte gravidique devant l'association d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée et d'une endocrinopathie auto-immune (telle qu'une thyroïdite de Hashimoto, une hypoparathyroïdie ou un diabète insulino-dépendant).

L'intervention chirurgicale, ou à défaut l'examen post-mortem, fournit la preuve du processus auto-immun en montrant une infiltration lymphoplasmocytaire et éosinophile plus ou moins diffuse. La recherche d'anticorps anti-hypophyse s'est avérée positive dans quelques observations, bien qu'elle puisse l'être avec une fréquence non négligeable à la fin de la grossesse ou au début du post-partum [31, 34, 41].

V.2.2 Tumeurs hypophysaires [29, 59, 66]

Les étiologies des insuffisances antéhypophysaires par atteinte directe de l'antéhypophyse, sont dominées par les lésions tumorales. Les processus tissulaires expansifs intrasellaires peuvent entraîner une insuffisance antéhypophysaire globale ou partielle en comprimant l'hypophyse saine, en interrompant les connections hypothalamo-hypophysaire, ou en perturbant la physiologie du tissu adénohypophysaire normal par leurs propres sécrétions.

Elles sont suspectées devant les signes d'hypopituitarisme cliniques et biologiques associés à des signes d'hypertension intracrânienne ; confirmées par l'imagerie médicale qui montre les caractéristiques de la tumeur : siège volume, extension suprasellaire.

V.3 FACTEURS ETIOLOGIQUES [26, 87]

Le syndrome de Sheehan, est une affection rare en occident de nos jours du fait des progrès techniques obstétricaux. Il reste de fréquence élevée, mais sous estimée dans les pays en voie de développement, où les facteurs prédisposants se retrouvent, à savoir : l'âge jeune des parturientes, la multitarité, les conditions d'accouchement (isolement géographique, absence de médicalisation, ...), concourant à favoriser le facteur étiologique que constitue le choc hémorragique. Il s'agit, dans la plupart des cas d'une hémorragie de la délivrance, à coté des autres causes de déperdition sanguine obstétricale que sont l'hématome rétro placentaire, le placenta praevia, la rupture utérine, les avortements...

1.1.1.10 VI.TRAITEMENT [59, 80, 81, 100]

VI.1 BUTS

Les objectifs principaux du traitement du syndrome de Sheehan, sont la substitution des déficits hormonaux, la prise en charge en urgence du coma hypopituitaire et la prévention de l'insuffisance antéhypophysaire aiguë.

VI.2. MOYENS

VI.2.1 Hormones surrénaliennes

• Glucocorticoïdes

- Hydrocortisone en comprimé per os de 10 mg répartie en deux prises quotidiennes pour respecter le cycle nyctéméral du cortisone. Compte tenu de la faible durée de vie de l'hydrocortisone, le régime doit rester normalement salé.
- Hémisuccinate d'hydrocortisone en ampoule de 100 mg en IV utilisé surtout en situation d'urgence.

• Minéralocorticoïdes

- La 9-alpha-fluorohydrocortisone (florinef^R) en comprimé per os de 25 µg ;
- L'acétate de désoxycorticostérone, ampoule de 5 mg en I.M.

VI.2.2 Hormones thyroïdiennes

- La L-thyroxine ou T4 (levothyrox^R), en comprimé de 25, 50, 75, 100, 150 µg ; en solution buvable 5 mg / goutte ; en ampoule injectable de 200 mg. La L -thyroxine a actuellement la préférence des prescripteurs, en raison de la reproductibilité de son

action et sa structure identique à l'hormone naturelle LT4. Sa conversion en T3 permet d'obtenir une répartition plus physiologique de ces deux hormones.

- La triiodothyronine ou T3 (cynomel^R), en comprimé per os de 25 µg.
- Levothyroxine+ triiodothyronine (Euthyral^R), en comprimé de 100 µg de LT4 + 20 µg de LT3.

VI.2.3 Hormones gonadiques

- **Oestrogènes :**

- ethynil oestradiol, en comprimé per os de 20 µg ;
- 17 bêta oestradiol, par voie transcutanée ;

- **Progestatif :** dydrogestérone, en comprimé per os de 20 mg

- **Association œstroprogestative**

- **Gonadotrophine :**

- hMG à activité FSH
- hCG à activité LH

VI.3 INDICATIONS

VI.3.1 Traitement hormonal substitutif

Il a pour but, de pallier les carences en hormones des glandes périphériques. On utilise donc directement les hormones des glandes périphériques et pas leurs précurseurs hypophysaires ; car ces derniers ne sont utilisables que par voie parentérale et donnent lieu à la formation d'anticorps.

Les déficits à palier sont surtout corticotrope et thyroïdien. Le déficit gonadique n'est que secondaire, par rapport aux autres insuffisances ; puisque son absence de correction n'influe pas sur le pronostic vital.

L'hormonothérapie substitutive est un traitement à vie et une éducation du patient est indispensable. Le patient doit toujours avoir sur lui une carte d'insuffisance antéhypophysaire, mentionnant le traitement suivi, le centre où il est suivi, le médecin responsable et la conduite à tenir en cas d'urgence.

- *La substitution du déficit corticotrope* repose sur l'administration d'hydrocortisone, à la dose moyenne de 20 à 30 mg par jour répartis en 2 prises matin et midi.

L'adaptation des doses doit se faire en fonction des augmentations prévisibles des besoins lors des situations d'agression (infection, efforts physiques prolongés, déshydratation, traumatismes, interventions chirurgicales); ou de prise concomitante de médicaments responsables d'induction enzymatique (antiépileptique et rifampicine en particulier). Dans tous ces cas la posologie d'hydrocortisone doit être au minimum doublée voire triplée.

Le plus souvent il n'existe pas de déficit en minéralocorticoïdes. La 9- alpha fluorohydrocortisone à la dose de 25 à 100µg/ jour en deux prises, est surtout indiquée en cas d'hypotension persistante sous glucocorticoïde.

- *La substitution du déficit thyroïdienne* : la L-thyroxine est le traitement idéal. Le traitement, débuté dès que la substitution du déficit corticotrope est effective, ne doit pas, à l'inverse de la précédente, s'effectuer d'emblée à la posologie de croisière, qui est proche de 100 µg en une prise par jour à jeun.

La posologie initiale et la vitesse d'ascension, nécessairement progressive des doses, doivent tenir compte de l'âge de la patiente, des antécédents cardiovasculaires, d'une anémie éventuelle et de l'ancienneté du syndrome de Sheehan. La surveillance du traitement se fera par des examens cliniques et un électrocardiogramme répétés jusqu'à l'obtention de la posologie d'équilibre [67].

- *Le déficit gonadique* : il est important de le corriger, notamment chez la femme jeune afin de maintenir une libido et une activité sexuelle normale et pour éviter une déminéralisation osseuse à long terme. La substitution repose sur l'administration d'ethynil oestradiol 20 à 40 µg/jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour du mois ou de 17 bêta oestradiol micronisé ; le plus souvent prescrit seul pendant une durée moyenne d'un an, avec prescription secondaire d'un progestatif ou d'une association œstroprogestative.

Le traitement substitutif devra être poursuivi au-delà de l'âge de la ménopause, en raison de ses effets bénéfiques sur la trame osseuse et surtout pour la prévention des affections cardiovasculaires. Dans ce cas précis, le recours à des formes d'administration transdermique d'oestradiol, une dose par jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour du mois (associé à un progestatif oral), ou d'une combinaison d'œstradiol et de progestérone, court-circuitant de ce fait la voie porte, offre des avantages potentiels.

En cas de désir de grossesse, le traitement repose sur l'injection de 150 unités d'hMG pendant 3 à 6 jours consécutifs. Puis lorsque le taux de 17 bêta oestradiol et la maturation folliculaire sont suffisants, administration quotidienne de 2000 à 5000 unités d'hCG pendant 2 à 3 jours destinées à déclencher l'ovulation.

VI.3.2 Coma hypopituitaire

Le traitement de l'insuffisance antéhypophysaire aiguë, à entreprendre d'extrême urgence en milieu de réanimation repose sur les principes suivants :

- *Compensation des pertes hydriques, glucosées et sodées* : elle repose sur l'administration intraveineuse de solutés glucosés iso voire hypertoniques à cause de l'hyponatrémie et de l'hypoglycémie avec des apports sodés qui doivent être adaptés à la natriurèse : si la natriurèse est basse on fait une restriction hydrique. Si elle est élevée on fait un apport sodé sous stricte surveillance de la pression veineuse centrale. Des concentrés globulaires et des solutés de remplissage sont utilisés en cas de collapsus.
- *Compensation du déficit hormonal* : l'apport en glucocorticoïde se fait sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IV 100 mg en dose de charge, puis 200mg /24 heures en continu à la seringue électrique. Il est licite d'associer des minéralocorticoïdes : acétate de désoxycorticostérone à la dose de 5mg 2 fois par jour en I.M. au début du traitement.

L'administration des hormones thyroïdiennes ne doit être débutée qu'après la supplémentation en glucocorticoïde ; elle reste mal codifiée. On donne la L-thyroxine le premier jour à la dose d'attaque de 500µg à perfuser sur 2 heures à la seringue électrique ou en perfusion.

Les jours suivants, on instaure une dose d'entretien variable de 100 à 200µg par 24 heures selon l'évolution clinique, la tolérance et l'état coronarien ;ou la triiodothyronine à la dose de 10 à 25µg 3 fois par jour par la sonde nasogastrique.

- *Traitement de l'affection source de la décompensation* par thérapeutique spécifique (antibiotique si infection, etc...).La constatation d'une hypothermie implique le recours à un réchauffement progressif : chambre à 25°C, couvertures (le réchauffement trop rapide peut entraîner un collapsus cardiovasculaire). Le

maintien ou la restauration de la liberté des voies aériennes (au besoin par ventilation assistée) est impératif.

- *La prévention des accès aigus* qui repose sur une éducation parfaite de la patiente qui saura adapter ses doses d'hydrocortisone au stress.

VI.4 SURVEILLANCE [81, 103]

Il est dans l'ensemble assez facile d'équilibrer une insuffisance antéhypophysaire. L'appréciation de l'équilibre thérapeutique reposera sur des données cliniques, étayées par des mesures biologiques simples.

Il est inutile d'effectuer une détermination du cortisol plasmatique. De même on ne demandera pas un dosage d'ACTH qui sera de toute façon diminuée ; ni du cortisol urinaire étant donné que lors de la prise d'hydrocortisone, on a un passage parfois très important de formes libres dans les urines. On se fondera sur le seul dosage des 17-hydroxycorticoïdes dans les urines des 24 heures qui doivent être entre 3 et 6 mg / 24 heures, associées à l'évaluation de l'ionogramme sanguin qui donne de bien meilleurs renseignements.

A l'inverse pour le déficit thyroïdarien, on se fondera sur le dosage de T4 libre pour savoir si l'équilibre est correct et non pas sur la TSH qui sera de toute façon diminuée.

En ce qui concerne la fonction gonadique, le monitoring précis d'une induction d'ovulation nécessite la pratique répétée d'échographies et de dosages de 17 bêta oestradiol plasmatique.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

1.1.1.11 I. CADRE D'ETUDE

Notre étude a pour cadre :

1 - Le service de médecine interne de l'hôpital Aristide Le Dantec : il a une capacité de 74 lits répartis dans les pavillons de Laennec, Pachon et Laveran.

2 - Le service de médecine interne de l'hôpital Abass Ndao, où sont orientés la plupart des malades présentant une pathologie endocrinienne.

Il fonctionne actuellement comme un centre de diagnostic et de traitement ambulatoire des affections de longue durée.

Le service d'hospitalisation comprend depuis 2 ans 48 lits (40 d'hospitalisation et 8 de soins intensifs).

3 - Les services médicaux de l'hôpital Principal de Dakar, avec une capacité de 150 lits d'hospitalisation répartis dans les services que sont Boufflers, Jamot, Peltiers et la clinique Marie Louise Brevier

4 - Le service de médecine interne de l'hôpital général de Grand Yoff (ex CTO), qui a une capacité de 26 lits.

1.1.1.12 II. MALADES ET METHODES

II.1 MALADES

II.1.1 Critères d'inclusion

- *Les critères cliniques* sont :
 - Notion d'accouchement hémorragique,
 - Syndrome d'insuffisance pluriglandulaire : constitué entre autre par l'aménorrhée, l'absence de montée laiteuse, la dépilation pubo-axillaire, l'hypotension artérielle, l'asthénie, l'hypoglycémie et par le syndrome d'hypométabolisme.
- *Les critères paracliniques* :

Confirmation biologique du déficit d'au moins un axe glandulaire :

- gonadotrope par le dosage de la FSH, de la LH, et de l'œstradiolémie ;
- corticotrope par le dosage de l'ACTH, et de la cortisolémie ;
- thyrotrope par le dosage de la TSH, de la T3 et de la T4 ;
- somatotrope par le dosage de la GH.

II.1.2 Critères d'exclusion

- L'absence de confirmation biologique de la suspicion clinique du syndrome de Sheehan.
- Dossiers inexploitable par défaut de renseignements sur les antécédents, les signes cliniques et les explorations paracliniques.

II.2 METHODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur la base de dossiers de 41 cas de syndrome de Sheehan colligés au niveau des archives, des services de médecine des quatre principales structures hospitalières dakaroises.

Du fait de la disparité entre les différents services hospitaliers dans le système d'archivage et leur ancienneté, les périodes de dépouillement ont différé quant à leur date de début.

Ainsi, nous avons dépouillé les archives de l'hôpital Abass Ndao de 1980 à 2002, celles de l'hôpital Principal de 1988 à 2002, celles de l'hôpital Aristide Le Dantec de 1990 à 2002, et enfin de 1993 à 2002 celles de l'Hôpital Général de Grand Yoff. Les archives du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Aristide Le Dantec ont également été consultées mais ne renfermaient aucun cas de syndrome de Sheehan pouvant être inclu.

Les patientes recrutées dans les différents services étaient soit hospitalisées lors de la première consultation selon l'état clinique, soit suivies en ambulatoire.

Les données ont été recueillies sur des fiches conçues à cet effet (cf annexe) comportant les éléments suivants :

- Les données épidémiologiques :

Nom : Prénom(s) :

Age : Sexe :

Ethnie : Profession :

Résidence :

- Les circonstances de la découverte
- La durée d'évolution de la maladie
- Les données cliniques de l'insuffisance antéhypophysaire
- Le bilan biologique non spécifique
- Les dosages hormonaux
- L'imagerie sellaie

- Les mesures thérapeutiques
- Les modalités évolutives

1.1.1.13 III.RESULTATS

Durant ces périodes de dépouillement, nous avons retrouvé 60 observations de patientes suspectes de syndrome de Sheehan. Elles étaient réparties comme suit : 35 cas à l'hôpital Abass Ndao, 15 cas à l'hôpital Aristide Le Dantec, 8 cas à l'hôpital Principal et enfin 2 cas à l'hôpital général de Grand Yoff. Mais seulement 41 dossiers répondaient à nos critères d'inclusion. Nous en avons exclu 19 dossiers pour absence de confirmation biologique de la suspicion clinique (dans 15 observations), ou pour insuffisance de données anamnestiques, et/ou cliniques (dans 4 observations).

III.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

III.1.1 Fréquence

La fréquence hospitalière du syndrome de Sheehan en moyenne était variable en fonction des structures. Nous en avons colligé 25 cas en 22 ans à l'hôpital Abass Ndao, 9 cas de 1990 à 2002 à l'hôpital Aristide le Dantec, 6 cas en 14 ans à l'hôpital Principal et enfin 1 cas à l'hôpital général de Grand Yoff en 9 ans.

III.1.2 Profession et origine géographique

Tableau I : Profession et origine géographique de nos 41 malades

N°	PROFESSION	ORIGINE GEOGRAPHIQUE
1	Aide infirmière	Dieuppeul
2	Femme de ménage	Cambéréne
3	Femme de ménage	Mbacké
4	Sans profession	Pikine
5	Femme de ménage	Nioro
6	Sans profession	Niayes
7	Sans profession	Khar yalla
8	Sans profession	Pikine
9	Sans profession	Grand Yoff
10	Sans profession	Guédiawaye
11	Sans profession	Rufisque
12	Sans profession	Benn Tally
13	Sans profession	Yoff
14	Femme de ménage	Diourbel
15	Coiffeuse	Colobane
16	Sans profession	Hann plage
17	Sans profession	Thiès
18	Sans profession	Bakel
19	Institutrice	HLM IV
20	Sans profession	HLM Patte d'oie
21	Sans profession	Mbaba garage
22	Sans profession	Ngaye
23	Informaticienne	Dieuppeul
24	Sans profession	Malika
25	Sans profession	Grand yoff
26	Femme de ménage	Diamaguène
27	Secrétaire administratif	HLM Grand médine
28	Cultivatrice	Diourbel
29	Sans profession	Ndame lo
30	Femme de ménage	Louga
31	Sans profession	Guédiawaye
32	Sans profession	Guédiawaye
33	Cultivatrice	Ndoffane
34	Commerçante	Médina
35	Femme de ménage	Parcelles assainies
36	Couturière	Ndiolofféne
37	Commerçante	Bambey
38	Femme de ménage	Touba
39	Sans profession	Grand yoff
40	Sans profession	Touba
41	Sans profession	Diourbel

III.I.2.1 Répartition selon niveau socio-économique

Tableau II : Répartition selon le niveau socio-économique de nos 41 cas de syndrome de Sheehan

Profession de la patiente	Nombre de cas
Sans profession	23
Femmes de ménage	8
Employées publiques	4

Commerçantes	2
Cultivatrices	2
Coiffeuse	1
Couturière	1

Il ressort que plus de la majorité de nos patientes (23) soit 56 % des cas sont sans profession. Le reste étant constitué de 8 femmes de ménage (19,5 %), 2 cultivatrices, 2 commerçantes, 1 aide infirmière, 1 coiffeuse, 1 institutrice, 1 informaticienne, 1 secrétaire d'administration, et d'1 couturière.

III.I.2.2 Répartition selon l'origine géographique

Tableau III : Répartition selon l'origine géographique de nos 41 cas de syndrome de Sheehan

Origine géographique des patientes	Nombre de cas
Zone rurale	16
Zone péri-urbaine	13
Zone urbaine	12

Nos patientes sont toutes originaires du Sénégal. Elles résidaient en zone rurale dans 39 % des cas, en milieu péri-urbain dans 31, 8 % des cas, et enfin en zone urbaine dans 29, 2 % des cas.

III.1.3 Age des patientes

Tableau IV : Répartition de nos patientes selon la tranche d'âge lors du dernier accouchement.

Tranche D'âge	Nombre de cas lors du dernier accouchement	Pourcentage
10-15	2	4, 9
16-20	3	7, 3
21-25	8	19, 5
26-30	11	26, 8
31-35	10	24, 4
36-40	5	12, 2
41-45	0	0
46-50	2	4, 9

51-55	0	0
TOTAL	41	100

Il ressort que les âges extrêmes étaient de 14 ans et 46 ans lors du dernier accouchement, avec une moyenne d'âge de 29,3 ans. La tranche moyenne d'âge était de 21 à 35 ans, puisque 70,7 % y sont compris (cf. figure 1).

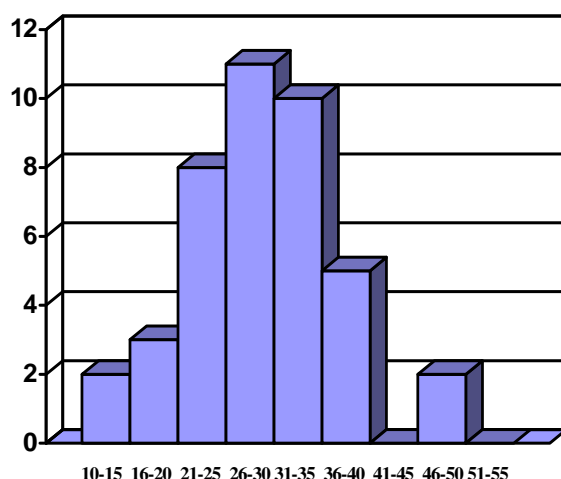


Figure 1. Histogramme de l'âge de nos patientes lors du dernier accouchement

Tableau V : Répartition selon la tranche lors du diagnostic du syndrome de Sheehan chez nos patientes.

Tranche D'âge	Nombre de cas lors du diagnostic du syndrome de Sheehan	%
10-15	0	0
16-20	2	4, 9
21-25	4	9, 8
26-30	8	19, 5
31-35	13	31,7
36-40	8	19, 5
41-45	2	4, 9
46-50	1	2, 4
51-55	3	7, 3
TOTAL	41	100

Au moment du diagnostic de la maladie, les patientes étaient âgées en moyenne de 34,3 ans, avec des extrêmes de 17 à 55 ans. La tranche moyenne d'âge était de 26 à 40 ans, lors du diagnostic du syndrome de Sheehan, puisque 70,7 % des cas y sont compris (cf. figure 2). Les autres tranches d'âge ne représentaient aucune particularité.

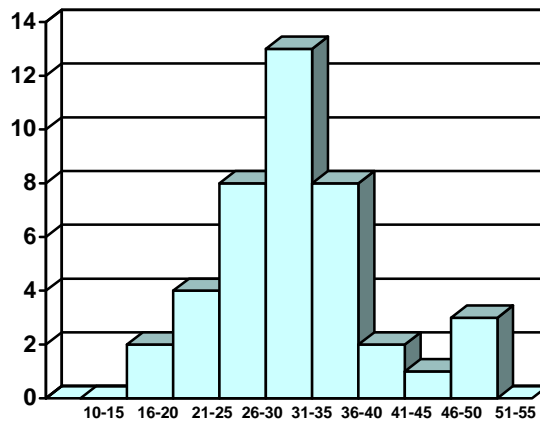


Figure 2. Histogramme de l'âge de nos patientes lors du diagnostic du syndrome de Sheehan

III.1.4

Parité et devenir du dernier enfant

Dans notre étude, le nombre moyen d'accouchements était 4, 4 par femme (cf. figure 3).

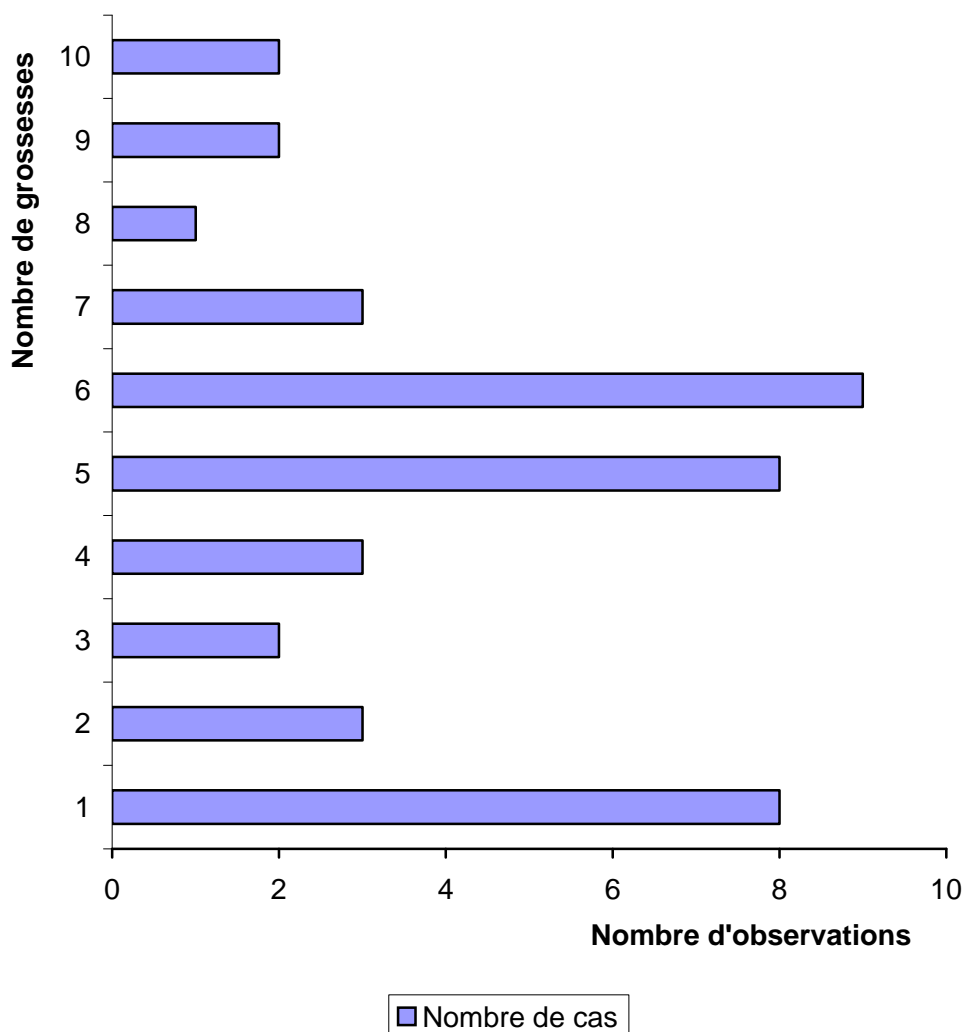


Figure 3. *Pyramide du nombre de grossesses antérieures à la maladie de Sheehan chez nos patientes*

Le syndrome de Sheehan était survenu chez 8 femmes primigestes primipares. Le devenir de l'enfant chez ces primipares était de 2 morts nés, 3 décès à bas âge (à 1 mois, à 4 mois et à 6 mois) et de 3 enfants vivants bien portants.

33 femmes étaient des multipares totalisant 173 accouchements soit une moyenne par femme de 5,2 accouchements. Pour le dernier accouchement responsable de la maladie, nous dénotions 14 morts nés (soit 42, 4 %) ; 14 décès à bas âge (soit 42, 4 %) avec une moyenne d'âge de 8, 5 mois, et enfin 5 enfants vivants bien portants (soit 15, 2 %).

III.1.5 Les conditions d'accouchement

Tableau VI : conditions d'accouchement de nos cas de syndrome de Sheehan

		Nombre de cas	Pourcentage
Lieu d'accouchement	Non précisé	6	14, 6
	Hôpital	9	22
	Dispensaire ou centre de santé	5	12, 2
	Domicile	21	51, 2
Notion d'hémorragie abondante de la délivrance		29	70, 8
Notion de transfusion sanguine		5	12, 2
Evacuation sanitaire		1	2, 4

Le lieu de l'accouchement était précisé dans 35 observations. Parmi lesquelles, 21 patientes avaient accouché à domicile (soit 51,2 %), 9 patientes avaient accouché en milieu hospitalier (soit 22 %) et 5 malades avaient accouché dans un centre de santé ou un dispensaire (soit 12,2 %).

L'existence d'hémorragie abondante lors de l'accident obstétrical a été précisée dans 29 dossiers (70,7 %) avec 7 cas de « coma transitoire » (soit 24, 1 %). Pour l'accident obstétrical, il s'agissait toujours d'hémorragie de la délivrance à côté d'un cas d'hématome rétroplacentaire, d'un cas de rupture utérine et de deux cas d'hémorragies survenues suite à une césarienne.

Une notion de transfusion sanguine était retrouvée dans 5 observations (soit 12,2 %).

Un seul cas d'évacuation sanitaire a été noté (soit 2, 4 %).

III.1.6 Le délai entre l'accouchement hémorragique et la première consultation

Le délai diagnostique se définit comme étant la période écoulée entre la première manifestation de la maladie et la première consultation spécialisée.

Au moment du diagnostic de l'hypopituitarisme, la plupart des signes avaient déjà évolué depuis des années.

Tableau VII : répartition de la durée d'évolution de la maladie de Sheehan

Durée d'évolution avant le diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
0 à 1 an	5	12, 2
2 à 3 ans	12	29, 2
4 à 5 ans	11	26, 9
Au delà de 5 ans	13	31, 7
TOTAL	41	100

Dans notre série, le délai entre l'accouchement hémorragique responsable de la maladie et le diagnostic était en moyenne de 4, 9 ans. Le délai maximal était de 15 ans et le délai minimal de 3 mois. Nous constatons donc que la majorité des malades ne consultait qu'à un stade avancé.

III.2 ETUDE CLINIQUE

III.2.1 Les circonstances du diagnostic

Dans notre étude, les circonstances de la découverte de la maladie étaient :

- l'association aménorrhée secondaire asthénie physique, éventualité la plus fréquente puisque représentant les motifs de consultation dans 29 cas (soit 70, 7 %) ;
- chez 4 patientes (soit 9, 7 %) pour une symptomatologie d'hypométabolisme manquée ;
- précocement chez 2 femmes (soit 4,8 %) à 3 mois et à 4 mois suite à l'accouchement hémorragique par l'association aménorrhée agalactie ;
- un tableau de coma chez 3 patientes (soit 7, 3 %) dont 1 coma par insuffisance surrénale aiguë sévère et 2 comas hypoglycémiques dont l'un s'associait à un collapsus cardiovasculaire ;
- enfin pour 3 patientes (soit 7, 3 %) un tableau d'altération de l'état général avec asthénie intense confinant la malade au lit à côté d'un amaigrissement marqué.

III.2.2 Les signes cliniques

Nous avons tenté de relever la fréquence des différents signes cliniques de la maladie chez nos patientes. Etant donné la non spécificité de la plupart des signes et du fait que l'atteinte triglandulaire n'est pas constante, nous nous retrouvions devant un grand nombre de symptômes ne permettant pas toujours de conclure.

III.2.2.1 Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels observés sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : les signes fonctionnels dans 41 cas de syndrome de Sheehan

SIGNES	NOMBRE DE CAS	%
Aménorrhée	41	100
Absence de montée laiteuse	41	100
Frilosité	33	80,5
Asthénie sexuelle	30	73,2
Constipation	29	70,7
Bradypsychie	29	70,7
Manifestations d'hypoglycémie	16	39
Hypoacousie	13	31,8
Frigidité	11	26,9
Somnolence	9	22

- L'aménorrhée sans bouffée de chaleur était un signe constant, retrouvé dans toutes les 41 observations (soit 100 % des malades). Il faut signaler que chez 2 patientes nous avons noté chez l'une des règles peu abondantes et irrégulières pendant 2 ans après l'accouchement, puis aménorrhée totale. Chez l'autre nous avons noté, quelques métrorragies pendant 2 à 3 ans après l'accouchement hémorragique suivi d'aménorrhée.
- L'absence de montée laiteuse : l'agalactie aussi paraît constante puisqu'elle était présente chez toutes les patientes soit 100 % des cas.
- La frilosité était observée dans 80, 5 % des cas.
- La bradypsychie et la constipation étaient présentes chez plus des 2/3 des cas (70,7 %). L'asthénie sexuelle était retrouvée dans 30 cas (soit 73, 2 %).
- Les manifestations d'hypoglycémie : le syndrome hypoglycémique dénoncé par des épisodes d'asthénie brutale, de faim avec vertiges et tremblements a été retrouvé dans 16 cas soit 39 %.

- Enfin les signes moins fréquents étaient l'hypoacousie dans 13 cas (soit 31,8 %), la frigidité 11 cas (soit 26, 9 %) et la somnolence retrouvée dans 9 cas (soit 22%).

III.2.2.2 Signes généraux

Ils sont rapportés dans le tableau ci-dessous

Tableau IX : les signes généraux chez nos patientes

SIGNES	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Asthénie	35	85,3
Hypotension artérielle	18	43,9
Amaigrissement	16	39
Bradycardie	14	34,1
Anorexie	10	24,4
Prise pondérale	7	17

- L'asthénie physique était un signe presque constant puisque retrouvée chez 35 de nos malades (soit 85, 3 %). Elle était le motif de consultation le plus fréquent.
- L'hypotension artérielle avec 100 mmHg de maxima était présente chez 18 malades (43, 9 %). Un cas d'hypertension artérielle modérée à 170/110 mmHg a été retrouvé.
- Les variations du poids demeuraient le plus souvent dans les limites de la normalité, selon le rapport poids/taille. Cependant il a été noté 16 cas d'amaigrissement (soit 39 % des cas) et seulement 7 femmes avaient une surcharge pondérale (soit 17 % des cas).
- La bradycardie caractérisée par un pouls compris entre 54 et 60 battements par minute, était présente chez 14 malades soit 34,1 % des cas. Un simple ralentissement modéré du pouls, compris entre 61 et 71 battements par minute a été retrouvé chez 12 malades (soit 29, 2 %). Il a été noté chez une malade admise pour coma fébrile, une tachycardie avec un pouls rapide filant imprenable.
- L'anorexie était moins fréquente (10 cas).

III.2.2.3 Signes physiques

Ils sont résumés dans le tableau ci-après

Tableau X : signes physiques répertoriés chez nos 41 malades

SIGNES	NOMBRE DE CAS	%
Dépilation axillaire et pubienne	38	92, 6
Atrophie des organes génitaux	28	68, 3
Sécheresse et finesse cutanée	25	60, 9
Dépigmentation des aréoles mammaires	19	46, 3
Alopécie sourcilière	18	43,9
Chute des cheveux	12	29, 2
Bouffissure du visage	9	21, 9

- La dépilation axillaire et pubienne était retrouvée chez 38 malades (soit 92,6 % des cas).
- L'atrophie vulvo-vaginale était présente chez 28 malades (soit 68,3 % des cas).
- La peau était chez plus de la majorité des patientes, dans 25 cas (soit 60,9%) fine, sèche, parfois atrophique.
- La dépigmentation des aréoles mammaires ainsi que la chute de la queue des sourcils étaient présentes chez presque la moitié des observations respectivement 19 cas (soit 46,3 %) et 18 cas (soit 43,9 %).
- Enfin nous avons noté une chute des cheveux et des poils rares chez 12 patientes (soit 29,2 % des cas) et une bouffissure du visage chez 9 patientes (soit 21,9 % des cas).

III.3. LES EXAMENS PARACLINIQUES

III.3.1 Les examens biologiques non spécifiques

III.3.1.1 Le bilan hématologique

L'hémogramme précisé dans 25 observations, montrait l'existence d'une anémie chez 18 d'entre elles soit 72 % des cas. Les taux d'hémoglobine montraient une anémie modérée entre 9 et 11 g/dl d'hémoglobine chez 7 patients soit 28 % des cas. Et chez presque la moitié des malades ; 11 cas (soit 44 % des cas) l'anémie était beaucoup plus marquée avec un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl.

L'anémie était normochrome, normocytaire dans 84 % des cas, hypochrome, microcytaire chez 4 patientes.

III 3.1.2 Le dosage du cholestérol

L'hypercholestérolémie (taux supérieur à 2,5 g/l) a été retrouvée dans 6 cas sur les 22 syndromes de Sheehan où le dosage a été effectué soit 27,3 %. Le taux le plus élevé dans notre série était de 4,35 g/l retrouvé chez une femme de 55 ans.

III.3.1.3 La glycémie

La glycémie à jeun était souvent basse. Elle a été inférieure à 0,8 g/l chez 18 sur 31 malades soit 58,1 % des cas. Un cas d'hypoglycémie sévère à 0,20 g/l a été noté chez une patiente admise dans un tableau de coma hypoglycémique. Dans les 6 épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale réalisées la courbe était toujours plate.

III.3.1.4 L'ionogramme sanguin

L'hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 138 \text{ mg/l}$) existait dans la moitié des cas où elle a été précisée soit 50 %. La kaliémie et la chlorémie dans les cas où elles ont été dosées, étaient normales.

III.3.2 Les explorations spécifiques

Ces explorations avaient intéressé essentiellement les secteurs thyroïdienne et corticotrope.

- **Le bilan thyroïdien** comportait le bilan hormonal, c'est à dire le dosage de la TSH de base couplée au dosage de la T4 totale et T3 totale et/ou de la T4 libre et T3 libre. La fixation de l'iode radioactif, surtout pratiquée chez les premières malades n'ayant pas bénéficié des dosages hormonaux, était à la limite inférieure de la normale ou nulle. De même que le réflexogramme achilléen où le temps de demi-relaxation était allongé dans les 4 cas où elle a été effectuée.
- **Le bilan corticotrope** comportait le dosage de base des 17 hydroxyl- corticoïdes (17 OH), des 17 ceto-stéroïdes (17 CS), du cortisol libre urinaire (effectués surtout chez les premiers malades) et/ou du dosage du cortisol plasmatique à 8 H.
- **Le bilan gonadique** reposait sur le dosage des folliculostimulines urinaires et du pregnandiol, ou du dosage plasmatique de la FSH et de la LH.

La prolactinémie déterminée dans 2 cas seulement était basse à 2 et 6,3 mg/ml (normale : 2-19 ng/ml).

Toutefois, les résultats manquent d'homogénéité du fait de la diversité des laboratoires sollicités. Mais ils confirment néanmoins l'insuffisance antéhypophysaire. Toutes nos patientes n'avaient pas pu bénéficier de l'exploration complète des axes endocriniens

impliqués. Ainsi les résultats obtenus chez les 41 malades de notre série sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI : Répartition des différents déficits endocriniens de nos 41 cas de syndrome de sheehan

DEFICIT ENDOCRINIEN	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Déficit corticotrope	36	87, 8
Déficit thyroéotrope	29	70, 7
Déficit gonadotrope	20	48, 7

Les résultats du bilan endocrinien de nos 41 cas de syndrome de Sheehan sont répertoriés dans le tableau XII (cf. page 66).

Au total 10 fois sur 41, le déficit hormonal était triple (cortico- thyro-gonadique soit 24, 4 % des cas), et partiel dans 31 cas (soit 75, 6 % des cas). Ils se répartissaient en 15 déficits corticotropes et thyroéotropes, 5 déficits corticotropes et gonadotropes, 2 déficits thyroéotropes et gonadotropes, 4 déficits corticotropes isolés, 2 déficits thyroéotropes isolés et enfin 3 déficits gonadotropes isolés.

III.3.3 Electrocardiogramme

Dans les 12 observations où elle a été précisée, l'ECG montrait un microvoltage, des troubles de la repolarisation associées à une bradycardie dans 8 cas (soit 66, 6 % des cas). Elle était d'aspect normal chez 4 malades.

III.3.4 Bilan radiologique

La radiographie standard du crâne réalisée chez 11 malades montrait une selle turcique normale dans 9 cas, de petites dimensions « fermée » dans 2 cas. Cependant, les dimensions sellaires n'ont pas été précisées. La tomodensitométrie sellaie n'a été effectuée que chez 1 patiente et était d'aspect normal.

Tableau XII : Résultats du bilan endocrinien chez nos 41 malades

OBSERVATIONS	CORTICOTROPE	THYREOTROPE	GONADOTROPE
1	+	-	-
2	+	+	+
3	+	-	+
4	+	+	+
5	+		
6	+		
7	+	-	+
8	+	+	+
9	+	+	
10	+	+	+
11	+	+	
12	+	+	
13	+	+	-
14		+	+

15	+	+	-
16	+	+	+
17	+	+	
18	+	+	
19	+	+	+
20	+	+	
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	-	-
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	
27	+	+	-
28		-	+
29	+	+	
30	+	+	-
31	+	-	
32	-	-	+
33	+	-	+
34	+	-	
35	+	+	+
36		-	+
37		+	-
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	
41	+	+	-

+ = déficit

- = normal

III. 4 TRAITEMENT

III.4.1 Les buts

Le traitement du syndrome de Sheehan est bien codifié et repose sur l'hormonothérapie substitutive, dont avaient bénéficié toutes les malades de notre série.

III.4.2 Les moyens thérapeutiques

L'hydrocortisone 10 mg, a été utilisée chez nos malades pour la correction du déficit corticotrope.

En ce qui concerne le déficit thyroïdienne, il a été traité par des extraits thyroïdiens (chez les 5 premières malades de notre série) ou par la Levothyroxine sodique (LT4)

Enfin l'insuffisance gonadique par des œstro-progestatifs qui étaient soit le Stédiril^R : Norgestrol + Ethinylœstradiol, ou le Norquentiel^R : Ethinylœstradiol + Noresthisterone ou le Minidril^R : Levonorgestrol + Ethinylœstradiol.

III.4.3 Conduite pratique de l'hormonothérapie substitutive

Hormis une patiente qui a été admise dans un tableau de coma hypoglycémique + collapsus cardiovasculaire, ayant bien évolué sous traitement par sérum glucosé hypertonique, solutions macromoléculaires et hydrocortisone en intraveineuse. Toutes nos

malades avaient reçu une hormonothérapie substitutive, après confirmation biologique de l'hypopituitarisme, en cours d'hospitalisation pour les malades internées et après la deuxième consultation pour les malades ambulatoires.

La posologie a été précisée chez toutes nos patientes et était variable selon les malades et en fonction de la symptomatologie clinico-biologique.

- ***La substitution de l'axe cortico-surrénalien*** a été entreprise en premier lieu. Ainsi la moitié (51,3%) des malades avaient débuté leur traitement par une dose de 30 mg/j d'hydrocortisone, réparties en deux prises journalières. Chez 13 patientes (33, 3 %) la dose initiale était de 20 mg/j. 4 patientes (10, 3 %) avaient initié leur traitement par une dose de 40 mg/j. Enfin 2 seulement soit 5, 1 % des patientes avaient débuté leur traitement par une dose de 50 mg/j.
- ***La substitution du déficit thyroïdienne*** a été débutée en second lieu, dès que la correction du déficit glucocorticoïde a été effective. Ainsi 5 des 33 malades présentant un déficit thyroïdienne ont été traitées par des extraits thyroïdiens dont 3 à la posologie de 5 cg/j et 2 à 10 cg/j. Le reste des patientes (28 sur 33), avaient bénéficié du Levothyrox^R avec un traitement débuté à la dose de 25 µg/j (35, 7 %) et 50 µg/j (35,7 % des cas) ; ensuite 6 patientes (21, 4 %) à la dose de 100 µg/j. Enfin 2 patientes (7,1 %) avaient débuté par une dose de 75 µg/j.
- ***La substitution de l'insuffisance gonadique*** effectuée chez 26 patientes s'est faite par la prise séquentielle d'œstroprogestatifs, à la dose d'un comprimé/jour.

En résumé plus de la moitié des patientes, 22 cas (soit 53, 7 %) avaient reçu une triple hormonothérapie. 13 malades (soit 31, 7 % des cas) avaient reçu une bithérapie, dont 10 avec hydrocortisone et hormone thyroïdienne et 3 avec hydrocortisone et œstroprogestatif. Enfin 6 patientes avaient reçu une monothérapie dont 4 avec hydrocortisone, 1 avec œstroprogestatif et 1 avec hormone thyroïdienne.

III.4.4 L'évolution

III. 4. 4. 1 Eléments de surveillance

L'évolution de la maladie a été jugée par rapport à la durée de suivi et aussi par rapport à la disparition des signes d'hypométabolisme, à la reprise des règles, à la repousse des poils, au gain pondérale et à la reprise d'une activité normale. La durée moyenne de suivi des malades dans notre série était de 13,5 mois avec des extrêmes de 1 mois et 20 ans.

III. 4. 4. 2 Les modalités évolutives

- L'évolution en dehors des 9 patientes (22 % des cas) perdues de vue après l'instauration du traitement, a été jugée favorable dans 22 cas (53, 6 % malades). Chez lesquelles nous avons noté une reprise des règles dans 6 cas.
- Chez 10 patientes, l'évolution a été moins favorable parfois émaillée de complications.
- Ainsi, nous avons noté l'apparition d'une polyuro-polydipsie transitoire chez 2 patientes. La survenue d'une HTA plus précordialgie a été noté chez une autre patiente.
- Des rectorragies ont été notées chez une malade, dont l'endoscopie digestive réalisée n'avait pas permis de préciser l'étiologie.
- Trois patientes ont été hospitalisées en cours d'évolution pour tableau de coma. Il s'agissait de comas fébriles chez deux patientes, pour lesquelles l'un était secondaire à un paludisme grave et l'autre d'étiologie non précisée. Chez une autre patiente, il s'agissait de coma hypoglycémique par arrêt du traitement.
- Une patiente avait présenté un tableau d'insuffisance surrénale aiguë ayant bien évolué, sous perfusion d'hydrocortisone et sérum glucosé.
- Nous avons noté une ostéoporose chez 1 patiente de 55 ans.

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1.1.1.14 I ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

1.1 FREQUENCE

La nécrose hypophysaire du post-partum, ou syndrome de Sheehan est devenue rare en Occident, alors qu'elle reste fréquente dans certains pays en voie de développement où elle a été étudiée [25, 38, 46].

En 22 ans, nous avons colligé 41 cas de syndrome de Sheehan. Ce chiffre est cependant inférieur à la réalité, car rien que pour cette étude, 19 cas n'ont pas été retenus par défaut d'arguments biologiques ou à cause d'un dossier inexploitable.

La fréquence de cette affection est diversement appréciée. En 1954, MURDOCH [71] l'estimait à 14 % des accouchements hémorragiques à Liverpool et à Glasgow.

En 1960 SCHNEEBERG [90] l'évaluait à 1,7 % des hémorragies du post-partum à Philadelphie.

De 1961 à 1970, 24 cas avaient été rapportés par ASAOKA [6] au Japon.

En 1976, POPESCU [83] rapportait 12 cas en France sur une durée de 9 ans.

En 1985, 20 cas avaient été colligés par HAZAD [54] en France sur une période de 12 ans.

La raréfaction du syndrome de Sheehan dans les pays développés, s'explique par les progrès techniques obstétricaux et la médicalisation de l'accouchement. Dans ces pays où l'infrastructure le permet, la recherche de la maladie tend à devenir systématique chez toute femme victime d'une hémorragie de la délivrance. Cela explique sans doute cette incidence élevée.

Cette affection demeure encore fréquente dans les pays sous développés, mais son incidence est mal connue et reste sous estimée [43, 64, 72, 98].

Dans nos pays les femmes accouchent le plus souvent à domicile, loin de toute assistance médicale, en plus de la modicité des infrastructures obstétricales.

En 1966, ADADEVOH et collaborateurs [3] rapportaient à Lagos 2 cas. En Algérie BENDOUSI [14] en 1969, consacre sa thèse à 20 cas diagnostiqués entre 1964 et 1967.

En 1975, BEN KHALIFA [13] publiait 46 cas en Tunisie.

SANKALE [87] en 1976, rapportait en 8 ans 5 cas personnels à Dakar.

36 cas avaient été observés en Algérie, en 1980 par BOUCEKKINE [18].

En 1985, CHAEIB [27] rapportait 36 cas tunisiens en 9 ans.

De 1983 à 1988, 40 cas avaient été rapportés par CENAC [26] au Niger.

En 1995, SIDIBE [97] publiait 24 cas à l'hôpital Abass Ndao sur une période de 13 ans.

PINTO [82] consacrait sa thèse en 2002 à propos de 14 cas observés à Abass Ndao en 11 ans.

La fréquence des cas rencontrés, semble dépendre du niveau de développement des explorations endocriniennes dans une région donnée. Ceci est une preuve que la maladie de Sheehan n'est pas rare dans nos régions. Il est difficile de faire la part des choses, entre la rareté réelle de l'affection et la méconnaissance du diagnostic.

1.2 ORIGINE SOCIALE ET GEOGRAPHIQUE

- Nos patientes toutes originaires du Sénégal, se répartissaient dans toutes les classes sociales. 23 de nos malades (56 %), étaient sans profession. Sur les femmes qui exerçaient une profession ; presque la moitié (46,4 %) étaient des femmes de ménage. Dans notre série, nous retrouvons seulement 4 patientes qui étaient de niveau socio économique élevé, contre 18 sur 24 qui étaient de niveau socio-économique moyen et autant de niveau socio-économique bas.

FAMUYIWA [43] retrouvait dans sa série 36 % des patientes qui étaient de niveau socio-économique moyen, contre 63,6 % de niveau faible. Comme SIDIBE [97] qui notait que 15 sur 24 des malades de sa série étaient de niveau plutôt bas soit 62,5 % des cas.

- La plupart de nos patientes vivaient en zone rurale (39 %), contre 25 malades qui étaient soit, d'origine urbaine (29,2 %), ou périurbaine (31,8 %). Par contre, ChAÏEB [27] dans sa série de 36 patientes, trouvait que 60,9 % des femmes étaient d'origine rurale, contre 30 % qui étaient d'origine urbaine. De même que SANKALE [87] qui signalait que 80 % de ses patientes étaient d'origine rurale.

Donc l'origine rurale des malades reste significative, puisque la nécrose antéhypophysaire semble frapper de façon prépondérante les africaines vivant en milieu rural et de niveau socio-économique faible. Ceci doit être pris en compte, comme l'un des facteurs responsables de cette affection ; à côté de la sous-médicalisation qui est notable en zone rurale.

Au Sénégal, il est démontré que la zone péri-urbaine de Dakar est une zone où les problèmes sanitaires sont plus prévalents (tuberculose, malnutrition, mortalité infantile ...).

1.3 AGE DES PATIENTES

L'âge de nos patientes au moment du diagnostic variait de 17 à 55 ans, avec un pic d'incidence (70,7 %) entre 26 et 40 ans. La moyenne d'âge était de 34,3 ans. Nos données sont compatibles avec celles de FAMUYIWA [43] et de SANKALE [87] qui trouvaient respectivement, une moyenne d'âge de 35,1 ans sur une série de 11 patientes et de 35 ans sur une série de 5 patientes.

L'accouchement hémorragique remontait à un âge plus jeune, qui s'échelonnait chez nos malades de 14 à 46 ans, avec un âge moyen de 29,3 ans. Ici nous retrouvons un pic d'incidence (70,7 %) entre 21 et 35 ans.

Nos résultats concordent avec ceux de CHAMAKI [28], qui avait trouvé une moyenne d'âge de 29,2 ans sur 35 cas Tunisiens; et ceux de POPESCU [83] qui avait trouvé un âge moyen de 27,7 ans sur 12 patientes. Par contre CENAC [25] dans sa série de 19 cas trouvait un âge beaucoup plus jeune de 26 ans.

SANKALE [87] signalait que l'âge de survenue de la maladie était plus jeune en Afrique Noire. La nuptialité précoce et la multitariparité beaucoup plus répandues qu'en Europe, paraissent en être des justifications plausibles.

Selon SHEEHAN [92], la détérioration pouvait se produire à n'importe quel âge, mais frappe le plus souvent les femmes jeunes en pleine activité génitale.

1.4 STATUT MATERNEL ET PRONOSTIC INFANTILE

Dans notre série nous avons trouvé 8 femmes primipares et 33 femmes multipares ; la parité moyenne était de 4,4. Par contre chez les multipares cette parité était de 5,2 par femme .Elle était proche des résultats de CHAIEB [27] qui trouvait une parité moyenne de 5,4 et ceux de FAYALA [44] qui trouvait 5,3.

Donc, il ne semble pas exister de grandes différences, entre ces séries africaines et européennes. Selon POPESCU [83], la multitariparité semblerait jouer un rôle favorisant de l'épuisement fonctionnel de l'hypophyse prédisposant à la nécrose de la glande.

Le devenir des enfants issus du dernier accouchement, était marqué par une forte mortalité. Nous avons noté dans notre série 62,5 % de décès (mort né ou à bas âge) chez les primipares et 84,8 % de décès chez les multipares. CENAC [25] trouvait dans sa série

de 19 cas, 80,4 % de décès chez 8 femmes primipares et 82% de décès chez les 11 femmes multipares, suite à l'accouchement responsable de la maladie.

Le mode de vie rurale de la plupart des patientes et l'absence de montée laiteuse, mettaient en jeu le pronostic vital du nouveau-né. En effet, loin des villes, l'usage de biberon est peu répandu à côté des conditions d'hygiène défavorables.

Seuls les enfants issus de milieux sociaux alphabétisés ont une chance de survie, grâce à l'usage rationnel d'une alimentation artificielle. Ce contexte expliquait que la majorité des enfants, mouraient rapidement dès les premiers mois, en règle au cours des deux premières années.

Au moment du diagnostic du syndrome de Sheehan, 80,4 % de nos femmes, n'avaient plus d'enfant vivant et l'âge moyen de ces patientes était de 33,5 ans. L'avenir obstétrical de ces femmes était définitivement compromis, puisque n'ayant plus l'espoir d'avoir des enfants; alors que ceci est un symbole de féminité dans nos régions.

1.5 CIRCONSTANCES DE L'Accouchement

Le lieu de l'accouchement a été précisé dans 35 observations (cf. tableau VI).

Dans notre série, une seule évacuation sanitaire a été notée. Nous avons noté 5 cas de transfusion sanguine effectuée suite à une hémorragie obstétricale. Chez 29 femmes, nous avons noté une notion d'hémorragie abondante de la délivrance.

Des auteurs africains, en l'occurrence CHAIEB [27] en Tunisie et CENAC [25] au Niger trouvaient des taux d'accouchement à domicile beaucoup plus élevés. Ils étaient respectivement de 68,2 % et 94,7 %.

En France HAZAD [54] trouvait 7 cas d'accouchement à domicile dans sa série de 20 patientes. CHAIEB [27] notait qu'une évacuation sanitaire, a été effectuée dans 5 sur 22 cas (soit 22,7 %) et seulement 9 des 36 patientes de sa série (soit 25 %), avaient pu bénéficier d'une transfusion sanguine. CENAC [25] trouvait 8 évacuations sanitaires effectuées sur 18 patientes, ayant accouché à domicile (soit 42,1 %) et seulement 2 cas de transfusion sanguine. Ce contexte d'accouchement, qui était l'absence de médicalisation est celui habituellement décrit dans ce type de pathologie [13, 86, 95].

En Afrique, où les femmes accouchent le plus souvent à domicile surtout en milieu rural, selon certaines traditions. Parfois avec l'aide d'une matrone qui est désarmée devant une hémorragie importante. Aussi dans nos structures médicales, la transfusion est soit impossible (dispensaires et certains centres de santé) soit indisponible (par manque de

donneurs). Tout ceci à côté de la modicité des infrastructures de santé, ajoutée au manque de personnel formé (sages femmes, gynécologues), sont autant de facteurs concourant à la survenue d'une telle affection.

1.6 DELAI DE DEPISTAGE

Nous avons trouvé dans nos observations un délai de diagnostic de 4,9 ans en moyenne. Le long délai séparant l'hémorragie obstétricale du moment où le diagnostic est établi, est une notion classique [54]. Le délai le plus long (48 ans) se révélait selon ISMKAWA [57] par une faiblesse, une frilosité, une anémie et une selle turcique vide. (cf. Tableau XIII, page 76)

Nous constatons un raccourcissement modéré de ce délai dans le temps. Il pourrait s'expliquer par le développement des techniques de dépistage, mais il demeure encore trop long.

Tableau XIII : Délai diagnostic du syndrome de Sheehan dans différentes séries.

AUTEURS	ANNEE DE PUBLICATION	NOMBRE DE CAS	DELAÏ DIAGNOSTIC
HADDOCK [51]	1972	50	10,5 années
BEN KHALIFA [13]	1975	46	8,2 années
BOUCEKKINE [18]	1980	40	6,2 années
CHAÏEB [27]	1985	36	5,7 années
CENAC [26]	1991	40	5 années
SIDIBE [97]	1995	24	4 années
Notre série	2003	41	4,9 années

Ce retard du diagnostic, noté par la plupart des auteurs [25, 54, 72], s'expliquait par la non recherche systématique de la maladie chez les femmes victimes d'hémorragie de la délivrance, de l'indifférence affective si fréquente au cours de ce syndrome. Il ne faut pas oublier aussi, les conditions sociales de nos patientes. Nous n'avons pas pu établir de corrélation, entre ce délai et la gravité du syndrome dans notre série.

Pour HADDOCK [51], il existe une relation entre le temps de latence de la maladie et la réserve corticotrope. Il a montré que 90 % des femmes dont la maladie évolue depuis 5 ans au moins, avaient une bonne réserve surrénalienne, alors que 38 % des femmes dont la maladie évolue depuis plus de 5 ans avaient des réserves satisfaisantes.

Nous suggérons, étant donné l'existence non négligeable de formes frustres, la recherche systématique du syndrome de Sheehan chez toute parturiente ayant présenté un accident hémorragique obstétrical, ceci par un bilan endocrinien minimal.

1.1.1.15 II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

II.1 LES MOTIFS DE CONSULTATION

Les signes fonctionnels et généraux constituaient les signes d'appel les plus fréquents de la maladie.

- L'association aménorrhée secondaire du post-partum et asthénie physique étaient les motifs de consultation, les plus fréquents dans notre étude, puisque retrouvés dans 29 cas soit 70,7 %. Ces symptômes comme motifs de consultation, étaient moins fréquents dans notre étude que dans celle de CHAIEB [27], qui les rapportait à 80,2 %. Par contre HAZAD [54] les retrouvait à un taux un peu moins élevé que le notre à 66,6 %; de même que SANKALE [87], qui le signalait à un taux de 40 %.
- Les signes d'hypothyroïdie représentaient les circonstances de découverte du syndrome de Sheehan, chez 4 des nos patientes soit 9,7 % des cas. Ils sont plus fréquents chez d'autres auteurs [14, 54, 83], qui l'observaient entre 15 de 33 % de leurs cas.
- L'association aménorrhée agalactie du post-partum, ayant conduit au diagnostic du syndrome de Sheehan, avait nécessité la consultation précocement chez deux de nos patientes (soit 4,8 %). Taux semblable à celui de HAZAD [54], qui était de 5 %. Par contre BENTOUSI [14], la trouvait un peu plus fréquemment chez 10 % de ses malades.
- Des complications à type d'insuffisance surrénale aiguë de coma fébrile, de coma hypoglycémique, ont été les circonstances de découverte du syndrome de Sheehan chez 7,3 % de nos malades. D'autres auteurs [27, 54, 83], les rapportaient plus fréquemment entre 11,1 et 16,6 % des cas. Un coma hypoglycémique révélait la maladie dans 60 % des cas dans la série de SANKALE [87].
- Enfin 7,3 % de nos patientes avaient consulté pour altération de l'état général, avec une asthénie intense et un amaigrissement marqué au devant du tableau. Ce contexte

d'altération de l'état général avait nécessité la consultation dans 60 % des cas dans la série de [54] et seulement dans 25 % dans celle de [83].

Ainsi, les motifs de consultation étaient variables selon les séries. Parfois même le syndrome de Sheehan était découvert devant d'autres symptômes, que ceux d'une insuffisance antéhypophysaire, éventualité non retrouvée dans notre étude. HAZAD [54], dans sa série de 20 malades, notait que 2 patientes (soit 10 % des cas) avaient consulté l'une pour tuberculose pulmonaire l'autre pour pneumonie aiguë. POPESCU [83] notait dans sa série de 12 malades que 2 (soit 16,6 %) avaient consulté l'une pour tuberculose pulmonaire aussi, l'autre pour rhumatisme articulaire.

II.2 LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

II.2.1 Les signes fonctionnels

- *L'aménorrhée sans bouffée de chaleur et l'agalactie* sont les signes qui étaient constamment retrouvés chez nos malades (100 % des cas). Ce qui est en accord avec beaucoup d'autres auteurs [25, 27, 54, 83, 87, 97], qui les trouvaient à un taux variant entre 95 et 100 %. Ainsi, le déficit lactotrope associé à l'aménorrhée haute sont considérés comme quasi spécifiques de la maladie de Sheehan [16, 35, 52, 104].

DAUGHADAY [39] signalait que l'existence d'une montée laiteuse modérée et transitoire est possible ; et n'a pas empêché le développement tardif de l'affection.

Dans son étude SHEEHAN [92], constatait que certaines malades avaient de rares pertes de sang utérines. Soit sous forme d'une légère hémorragie, une seule fois, plusieurs années après la nécrose hypophysaire, soit par saignement, une ou plusieurs fois par an ; ce qu'il faut considérer comme de véritables menstruations.

C'était le cas de 2 de nos malades .L'une avait eu des règles peu abondantes et irrégulières les deux années, qui ont suivi l'accouchement. L'autre avait vu apparaître quelques métrorragies deux à trois ans après l'accouchement hémorragique. Ces formes avec menstruations conservées pourraient s'accompagner de grossesse avec ovulation spontanée ou induite [15].

Toutefois c'est une éventualité rare. 45 cas seulement de grossesse sur syndrome de Sheehan, ont été rapportés dans la littérature [24, 49].

- *Le syndrome hypoglycémique*, retrouvé chez 39 % de nos malades, s'exprimait par une fringale avec vertiges et tremblements. Ce qui concorde avec d'autres auteurs [1, 97] qui le signalaient à des taux variant entre 39 à 45,8 %.

Ces manifestations d'hypoglycémie étaient souvent circonstance de découverte de la maladie [1].

- *Les signes d'hypothyroïdie* : constipation (70,7 % des cas), bradypsychie (70,7 %), hypoacousie (31,8 % des cas) et somnolence (22,2 % des cas) ; étaient retrouvés à des fréquences supérieures à celles décrites par d'autres auteurs [27, 54]. Ces derniers notaient une bradypsychie dans 15 à 26 % des cas.

SIDIBE [97] trouvait une constipation chez 16 des 24 malades de sa série (soit 66,6 % des cas). Alors que CENAC [25] la trouvait que dans 36,8 % des cas.

- *La frilosité* retrouvée chez 33 malades (soit 86,5 %), était semblable à ce que rapportent d'autres auteurs [27,87], qui la trouvaient entre 60 et 100 % des cas.
- *La frigidité* (11 cas soit 26,9 %) était retrouvée à une fréquence moins importante que dans la série de SANKALE [87], qui la trouvait dans 40 % des cas.
- *L'asthénie sexuelle* (73,2 % des cas) était signalée à un pourcentage un peu plus élevé que celui de CHAIEB [27] (66,7 %).

II.2.2 Les signes généraux

- *L'asthénie physique* présente chez 35 de nos patientes (soit 85,3 %) et l'hypotension artérielle retrouvée chez 18 malades (soit 43,9 %) dominaient le tableau de l'hypocorticisme. Cette asthénie réalisait tantôt une simple fatigue. L'asthénie, sauf si elle ne confie pas la malade au lit est un signe très subjectif.

Cette asthénie à type de fatigabilité, était moins souvent observée (40 à 66,6 %) par d'autres auteurs [27, 87].

Contrairement à l'hypotension artérielle, beaucoup plus rencontrée par d'autres auteurs (50 à 100 % des cas) [54, 83, 87], l'hypertension artérielle était rare, retrouvée seulement chez une patiente (soit 2,4 % des cas).

Le problème de la tension artérielle dans le syndrome de Sheehan n'a pas été encore résolu. Pour SHEEHAN, la tension artérielle est ordinairement normale, parfois élevée et seulement abaissée pendant des épisodes fébriles.

5 des 10 cas étudiés par SHEEHAN [92], et dans lesquels l'autopsie des surrénales montrait un état d'atrophie extrême avaient une tension systolique variant de 120 à

145 mmHg ; et même dans un cas de 190 à 210 mmHg. Ce qui est en contradiction avec l'hypotension qu'on devrait rencontrer, liée à la disparition de la médullosurrénale.

En général dans la majorité des descriptions de la maladie de Sheehan, on retrouve des tensions artérielles plutôt basses. L'hypertension est un symptôme exceptionnel dans l'hypopituitarisme et l'hypothyroïdie.

- *La bradycardie* a été retrouvée chez 63,3 % de nos patientes. Taux semblable à celui de deux autres auteurs [87, 97] qui la retrouvait dans 50 à 60 % des cas. HAZAD [54] rapportait un taux moins élevé (15 %).
- *L'amaigrissement* était présente chez 16 de nos patientes (soit 39 %), résultat comparable à celui rapporté par HAZAD [54] (40 %). Il était plus fréquent dans la série de POPESCU [83] qui l'observait dans 55,5 % de ses cas.

Contrairement à l'amaigrissement, la prise de poids présente dans 17 % de nos cas, n'existait que dans 5 % des cas dans la série de HAZAD [54].

- *L'anorexie* a été décrite dans notre série dans 24,3% des cas, valeur inférieure à celle rapportée par CHAIEB [27] soit 58,6 %.

II.2.3. Les signes physiques

- Les manifestations d'hypogonadisme étaient très fréquentes dans notre étude. Ainsi la dépilation pubo-axillaire, a été retrouvée chez 38 patientes (soit 92,6 %). Ce qui concorde avec les résultats de plusieurs auteurs [27, 64, 87, 97], qui la trouvaient à des valeurs variant entre 90 et 100 %.

L'atrophie des organes génitaux était retrouvée chez plus de la moitié de nos patientes (soit 68,3 %). Mais à un pourcentage inférieur à ceux rapportés par d'autres auteurs [25, 87], qui la signalaient plus souvent (73 à 100 % des cas).

- La dépigmentation cutanée était décelée chez 19 de nos malades (46,3 % des cas) ; valeur proche à celle rapportée par [54] (40 %), mais inférieure à celles retrouvées par d'autres auteurs [27, 87] entre 60 et 90 % des cas.
- Une peau sèche, fine, atrophique a été notée chez 60,9 % de nos patientes. Ce qui s'écarte des résultats d'autres auteurs [27, 54] qui la signalaient à un taux plus faible de 40 à 48 % des cas.

- Une chute de la queue des sourcils a été remarquée dans 43,9 % de nos cas; valeur proche à celle retrouvée par SIDIBE [97] 41,6 %, mais nettement inférieure à celle d'autres auteurs [25, 87] qui était de 90 à 100 %.
- La bouffissure du visage (21,9 % de nos cas), la chute des cheveux (29,2 % de nos cas) étaient retrouvées à des valeurs variables de 10, 5 à 40 % chez d'autres auteurs [25, 27, 87].

1.1.1.16 III.ARGUMENTS PARACLINIQUES

III.1. LES SIGNES BIOLOGIQUES D'ORIENTATION

- **L'hémogramme** effectué chez 25 malades avait confirmé une anémie chez 18 d'entre elles (72 % des cas). Elle était modérée avec un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl chez 7 patientes (28 % des cas) et beaucoup plus marquée avec un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl chez 11 patientes (44 % des cas). D'autres auteurs [54, 83, 87, 97] avaient trouvé une anémie, à un pourcentage variant entre 48,8 et 60 % des cas selon les séries.

Selon CHAIEB [27], l'anémie présente dans 30-50 % des cas de syndrome Sheehan, était un signe majeur du syndrome de Sheehan corrigé par le traitement hormonal substitutif.

Pour PERLEMUTER [80], elle était le plus souvent normochrome normocytaire ; tel a été le cas dans notre série dans 84 % des cas. Elle était rarement macrocytaire ou hypochrome microcytaire, situation retrouvée seulement chez 4 de nos patientes (18 % des cas).

Il faut cependant signaler que l'exploration hématologique, a été souvent incomplète. Ainsi chez toutes nos patientes, l'anémie ne pouvait avec certitude être rapportée à l'insuffisance antéhypophysaire.

- **L'hypercholestérolémie** a été retrouvée seulement chez 6 patientes sur 22 chez qui le dosage du cholestérol a été effectué (soit 27,3 %). Ce qui tend à rejoindre la fréquence de 25 % observée par HAZAD [54], où elle s'accompagnait toujours d'une hypertriglycéridémie. Ce qui n'a été le cas que chez deux de nos patientes.

SANLALE [87] qui trouvait une hypercholestérolémie chez toutes ses patientes, en faisait un élément de diagnostic positif du déficit thyroïdarien, bien que non spécifique.

- **La glycémie à jeun** était abaissée chez 18 sur 31 de nos malades (soit 58,1%). Elle s'accompagnait de manifestations d'hypoglycémie chez 16 patientes.

La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale, n'a été effectuée que chez 6 patientes et était toujours plate.

Nos résultats sont un peu plus élevés que ceux d'autres auteurs [27, 83], qui notaient une hypoglycémie à des valeurs variant entre 39,4 % à 41,6 % de leurs cas. L'hypoglycémie est un signe fréquent du syndrome de Sheehan, et est liée à un déficit combiné en GH et ACTH.

- **L'ionogramme sanguin** : l'hyponatrémie a été notée chez une malade sur deux (soit 50 % des cas) et elle était le plus souvent modérée. Taux semblable à celui de CHAIEB [27] qui la retrouvait dans 55,2 % de ses cas. Elle s'accompagnait selon le même auteur à des chiffres de chlorémie et de Kaliémie dans les limites de la normale. Comme il a été le cas dans notre série.

Par contre HAZAD [54], notait que l'ionogramme était normal chez toutes ses patientes en dehors des épisodes aigus, à l'exception d'une hypokaliémie notée chez une patiente.

Ainsi le métabolisme des électrolytes, n'est pas très altéré au cours du syndrome de Sheehan. Il s'explique par la conservation de la production d'aldostérone par la couche glomérulée de la cortico-surrénale [20].

III.2 LES STIGMATES BIOLOGIQUES HORMONAUX

- 10 des malades de notre série avaient un **triple déficit hormonal** : corticotrope, gonadotrope et thyroïdarien (soit 24,4 % des cas).

Ce pourcentage est proche de celui de SIDIBE [97] qui était de 25 % et de celui de CHAIEB [27] qui était de 32,3 %.

Par contre, il est plus faible que ceux décrits par plusieurs autres auteurs [18, 37, 43, 54, 83], qui trouvaient des pourcentages variant entre 53 % et 85 %. SANKALE [87], quant à lui, trouvait une insuffisance anté- hypophysaire globale chez toutes ses patientes (100 % des cas).

- *L'insuffisance antéhypophysaire était dissociée* dans notre étude, respectant une ou plusieurs stimulines chez 31 de nos malades soit 75,6 % des cas.

Ce résultat est plus élevé que ceux d'autres auteurs [13, 18, 37, 43, 54] qui le situaient entre 15 et 41 % des cas.

- Très rare est *l'hypopituitarisme monotropique* qui était retrouvé seulement chez 7,3 % de nos malades.

Un déficit endocrinien isolé pouvait révéler le syndrome de Sheehan. En général il constituait une forme de début de la défaillance globale selon [77, 99].

D'après HAZAD [54], il était difficile d'établir avec exactitude la fréquence relative des différents déficits hormonaux.

La carence en GH était volontiers méconnue, car elle n'a pu être objectivée dans aucune de nos observations. D'après HADDOCK [51], il s'agissait d'une atteinte quasi constante et HAZAD [54] avait trouvé un déficit somatotrope chaque fois qu'il l'avait exploré dans sa série (8 sur 8).

Toutefois, nous avons été frappé par la constance de l'atteinte corticotrope, retrouvée chaque fois qu'elle a été explorée dans notre étude (97,1 % de nos malades). Nos résultats étaient en accord avec ceux de [51], qui évaluait à 96 % la fréquence du déficit corticotrope.

La fonction gonadotrope n'était atteinte que dans 71,4 % de nos cas. HADDOCK [51] l'évaluait à 94 %. Contrairement aux notions classiques, cette atteinte n'était pas la plus fréquente. Le respect des gonadostimulines hypophysaires, était d'ailleurs bien illustré par les possibilités de menstruations, voire même de grossesses chez ces femmes [54].

Ces grossesses pouvaient survenir avant même que le diagnostic de la maladie de Sheehan n'ait été évoqué ; ou bien après administration d'Hydrocortisone et de thyroxine [54], sans aucun traitement par les gonadotrophines.

L'atteinte thyrotrope a été retrouvée chez 76,3 % de nos malades. HADDOCK [51] l'estimait à 88 %. Selon BOUCEKKINE [18], la réserve thyrotrope au cours du syndrome de Sheehan était le plus souvent nulle.

La perte de la sécrétion de la TSH au cours du syndrome de Sheehan, était habituellement secondaire à un déficit hormonal et aboutissait à une activité sécrétoire augmentée par les cellules thyrotropes.

Le paradoxe d'un taux élevé de TSH et d'une fonction thyroïdienne diminuée dans le syndrome de Sheehan, comme l'ont décrit MULLER [70] ou OLIVEIRA [75], pouvait être le résultat d'une TSH à bioactivité diminuée et/ou d'une population critiquement réduite de cellules thyrotropes. Qui ne parviennent pas à soutenir une sécrétion suffisante de TSH, devant les taux d'hormones thyroïdiennes sériques augmentant [2, 58].

La fonction prolactinique a été peu étudiée dans la maladie de Sheehan. La prolactinémie est en règle basse et exceptionnellement, comme dans deux de nos observations, normales à l'état basal [54].

La mise en évidence du déficit en prolactine par des tests dynamiques, pourrait constituer pour JIALAL [60], un test de dépistage du syndrome de Sheehan.

Il est possible que la sécrétion de la prolactine soit conservée, dans d'authentiques maladies de Sheehan. Puisque 10 à 15 % de ces femmes avaient eu une montée laiteuse transitoire dans le post-partum d'après SHEEHAN [93].

La fonction minéralocorticoïde n'a pas été explorée dans notre série. HAZAD [54] la trouvait insuffisante dans 57,1 % de ses cas. Il est habituel de ne pas prescrire de minéralocorticoïdes dans les insuffisances surrénales d'origine hypophysaire. En considérant que le déficit en ACTH, ne jouait qu'un rôle mineur dans la régulation de l'aldostéronémie, par rapport au système rénine-angiotensine.

En fait le panhypopituitarisme s'accompagnait d'une perturbation de celui-ci. D'après BAKIRI [10], le taux basal du substrat de la rénine plasmatique et l'activité rénine plasmatique étaient bas et ne répondaient pas à la stimulation.

Le traitement glucocorticoïde seul était sans effet sur l'hyporéninémie. L'addition d'hormones thyroïdiennes normalisait complètement la réponse au furosémide.

III.4 L'ELECTROCARDIOGRAMME

Sur les 12 électrocardiogrammes enregistrés, nous avons noté un bas voltage, des troubles de la repolarisation associés à une bradycardie dans 8 cas (soit 66,6 %). L'électrocardiogramme était d'aspect normal chez 4 malades (soit 33,3 %).

Ces résultats rejoignaient ceux de CHAIEB [27], qui notait un microvoltage et des troubles de la repolarisation dans 76 % de ses cas. De même que ceux de HAZAD [54] qui trouvait des troubles de la repolarisation dans 57,1 % de ses cas. Mais par contre un bas voltage et une bradycardie n'avaient été retrouvés chez ce dernier que dans 21,4 % des cas.

III.3 LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES.

- *La radiographie de la selle turcique* pratiquée chez seulement 11 de nos patientes (soit 26,8 % des cas) ; était d'aspect normal dans 9 cas (81,8 %) et était de petite dimension « fermée » dans deux cas (18,2 %).

Les dimensions sellaires normales variaient selon les techniques de mesure. La technique de SILVERMAM, qui adopte la mensuration latérale de la selle turcique, trouve comme valeur normale : $104,3 \text{ mm}^2 \pm 17,6$ (DS). La technique de DICHIRO et NELSON, mesure la longueur et la hauteur de la selle, et la largeur du toit du sinus sphénoïdal ; le volume normal varie entre 343 et 1092 mm^3 avec une moyenne de 594 mm^3 . La technique de MARTINEZ-FARINAS, calcule le diamètre antéro-postérieur de la selle $\times 100$ / le diamètre antéro-postérieur du crâne; les valeurs normales varient entre 5 et 7 [83].

Cependant, du fait de la pauvreté des documents radiologiques à notre disposition, l'étude volumétrique de la selle turcique dans notre série, s'était avérée impossible.

- *La tomodensitométrie du crâne* pratiquée chez une seule de nos patientes était normale.

CHAIEB [27] dans son étude, trouvait que la surface sellaire moyenne, calculée selon la technique de SILVERMAN était plus petite que celle des sujets normaux. Il montrait qu'il n'existait aucune corrélation entre l'âge des malades, la durée d'évolution de la maladie et la surface latérale de la selle turcique.

Les mêmes constatations ont été faites par CHERIF et collaborateurs [32]. Ces auteurs pensent que la selle turcique était déjà plus petite que normalement avant la survenue de la maladie ; et qu'une hypophyse hypertrophiée par la grossesse, dans un espace restreint et qui subit une ischémie serait plus vulnérable.

BAKARY [8] dans son étude tomodensitométrique faite sur 54 patientes atteintes de syndrome de Sheehan rapportait que 72,2 % des patientes avaient une selle turcique vide. 15 des malades soit 22,8 % qui avaient un reste de glande dans la selle turcique étaient celles qui avaient une insuffisance antéhypophysaire partielle. La présence du reste de glande était en rapport avec la durée de l'extension de la maladie.

IV. TRAITEMENT

IV.1 LES DONNEES THERAPEUTIQUES

La thérapeutique du syndrome de Sheehan est bien codifiée et est simple et performante. Le but est de compenser au mieux les carences hormonales. Tout déficit d'un axe impose la recherche et la correction de tous les autres déficits hormonaux, pouvant nécessiter une substitution.

L'administration de stimulines hypophysaires déficitaires ne peut être utilisée. Car impose la voie parentale du fait de leur nature protidique et de leur neutralisation par synthèse d'anticorps. Ainsi l'hormonothérapie substitutive a été instaurée chez nos malades en fonction des déficits :

- **La substitution du déficit surrénalien** s'était faite par l'hydrocortisone 10 mg, chez 39 patientes à des doses d'attaque variant de 20 à 50 mg par jour selon la symptomatologie clinico-biologique ; puis avec des doses d'entretien de 20 à 30 mg. Ce qui était en accord avec plusieurs auteurs [14, 27, 54].

Cette dose d'hydrocortisone devait être doublée, voire triplée en cas d'agression (infection, stress, traumatisme, intervention chirurgicale) dont, la malade sera informée.

Il a été décrit dans la littérature [47, 101], deux cas de syndrome de Sheehan dont l'insuffisance corticotrope a été traitée par le tétracosactide-zinc (Synacthène^R). Ces auteurs faisaient remarquer les résultats favorables, sur la pigmentation cutanée et la restauration de la pilosité.

- **La correction de l'hypothyroïdie** a été effectuée chez 33 malades de notre série, chez qui le déficit thyroïdien a été objectivé.

Elle s'était faite par des extraits thyroïdiens, pour 5 de nos premières malades en raison de 5 à 10 cg par jour. Pour le reste, 28 sur 31 patientes (90,3 % des cas) ; la correction s'était faite par la Levothyroxine.

La Lévothyroxine sodique, composé levogyre de la thyroxine, agit de façon progressive après conversion en tri-iodothyronine (T3) et se comporte comme une pro-hormone. Sa demi-vie de l'ordre de la semaine permet de réaliser un bon équilibre, sans à coup.

Ainsi nos patientes ayant bénéficié de ce traitement, l'avaient reçu à la dose initiale variant entre 25 µg et 100 µg, selon la sévérité de l'hypothyroïdie.

L'hormonothérapie thyroïdienne entreprise en second lieu après correction du déficit surrénalien, dépendait selon [12], du poids (1,5 à 2 mg/kg de poids chez l'adulte) et diminuait avec l'âge.

La dose présumée utile peut être, soit administrée d'emblée chez le sujet jeune, sans facteurs de risques, soit atteinte individuellement par paliers assez longs chez le sujet âgé et/ou avec atteinte coronaire.

- ***La substitution de l'insuffisance gonadique*** effectuée chez 26 de nos patientes s'était faite par la prise séquentielle d'œstro-progestatif.

Il s'agissait surtout de femmes jeunes et était surtout destinée à provoquer des hémorragies de privation.

Cette hormonothérapie ovarienne n'a pas été nécessaire pour deux de nos patientes, chez lesquelles des menstruations sont réapparues, après prescription d'hydrocortisone associée à de la thyroxine.

L'induction de l'ovulation, chez les femmes jeunes désireuses de grossesse peut se faire par les gonadotrophines comme l'avaient décrit [33, 62] dans leur étude. Cette situation n'a pas été retrouvée dans notre étude.

IV.2 L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

L'évolution d'une maladie de Sheehan bien traitée et bien suivie, si elle n'est pas à l'abri de certains épisodes, se fait en général dans le sens d'une activité sociale modérée, voire normale. Une telle évolution favorable était généralement signalée par les auteurs tant africains [3, 13, 14, 87] qu'européens [71, 74, 83, 95].

Le suivi n'a pas été fait chez 9 de nos patientes (22 % des cas) qui ont été perdues de vue. Comme il a été le cas pour FAMUYIWA [43], qui avait perdu de vue 75 % de ses patientes.

La durée moyenne de suivie chez nos malades était de 13,5 mois. Toutefois 12 de nos patientes ont été suivies pendant plus de 8 ans.

L'évolution à cours terme a été jugée favorable dans 53,6 % des cas avec amendement de l'asthénie, gain pondéral, repousse de poils. Aussi une reprise des règles a été notée chez 6 patientes, dont deux après instauration de l'hormonothérapie substitutive surrénalienne et thyroïdienne. A long terme, des difficultés étaient apparues.

Nous avons noté un diabète insipide transitoire chez deux patientes, après mise en route du traitement hormonal substitutif. La régression fut spontanée en quelques mois.

BRIET [21], considère que l'association d'un diabète insipide authentique était très rare. Alors qu'un syndrome polyuro-polydypsique transitoire se voyait plus fréquemment et pouvait persister de quelques mois à quelques années.

Toutefois l'exploration systématique de la post-hypophyse chez 20 patientes avait permis à BAKIRI [9] de mettre en évidence une baisse constante du pouvoir de concentration des urines, corrigeable par la vasopressine [102].

La mauvaise adhérence au traitement a été notée chez 8 patientes. Nous avons noté des interruptions du traitement, une irrégularité de la prise médicamenteuse ou une absence d'adaptation des doses d'hydrocortisone aux agressions qui avaient été à l'origine de plusieurs accidents.

Ainsi, nous avons relevé un épisode d'insuffisance surrénale aiguë au décours d'une gastro-entérite. 3 comas pituitaires dont 2 fébriles et une hypoglycémique ont été notés. Tous avaient parfaitement régressé sous traitement hydro-électrolytique et hormonal.

Ces accidents de décompensation, représentaient les complications les plus fréquemment rencontrées au cours de l'évolution du syndrome de Sheehan .Ils étaient surtout notés en période de froid [83].

Il a été noté chez une patiente de 55 ans une ostéoporose en relation avec le déficit œstrogénique et/ou une corticothérapie au long cours.

PARK [78] qui avait fait une étude sur l'impact de l'aménorrhée sur la densité de l'os minéral chez 12 patientes atteintes du syndrome de Sheehan, montrait une diminution de cette densité au col du fémur et au trochanter. Comme il a été décrit par BRAHIC, et rapporté par POPESCU [83], l'ostéonécrose aseptique des deux têtes fémorales, ou la fracture pathologique du col fémoral de BRUZELIC [22].

Enfin une patiente avait présenté une hypertension artérielle plus une insuffisance coronaire, 6 ans après début du traitement hormonal .Elle avait comme facteur de risque associé, l'hypercholestérolémie.

L'hypertension artérielle est exceptionnellement retrouvée dans le syndrome de Sheehan dans la plupart des séries.

Deux cas d'hypertension artérielle pas sténose de l'artère rénale, par athérosclérose, rattachée à l'insuffisance thyroïdienne et à l'hypo-œstrogénémie, avaient été décrits [4, 54].

1.1.1.17 Conclusion

Le syndrome de Sheehan est une insuffisance antéhypophysaire, secondaire à une nécrose ischémique du post-partum, du lobe antérieur de l'hypophyse.

La fréquence du syndrome de Sheehan n'est pas définie, mais il demeure une pathologie encore fréquente en Afrique où tous les facteurs favorisant ou déclenchant se trouvent réunis.

Les objectifs de notre travail étaient d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du syndrome de Sheehan en milieu hospitalier dakarois.

Nous en avons colligé 41 cas entre 1980 et 2002 dans les 4 principales structures hospitalières de la région de Dakar.

L'âge de nos patientes au moment du diagnostic était en moyenne de 34,3 ans avec des extrêmes de 17 et 55 ans. Le dernier accouchement avant le diagnostic était survenu à un âge moyen de 29,9 ans, avec des extrêmes de 14 et 46 ans.

La parité moyenne dans notre série était de 4 avec des extrêmes de 1 à 10 accouchements.

Le délai diagnostique chez nos patientes était de 4,9 ans avec des extrêmes de 3 mois et 15 ans. Le délai moyen est de 6 ans dans la littérature. Le long délai séparant l'hémorragie obstétricale du moment où le diagnostic était établi est une notion classique.

Le devenir de l'enfant issu du dernier accouchement responsable de la maladie, était marqué par une forte mortalité à bas âge. Nous avons noté dans notre étude 62,5 % de décès chez les primipares et 84,8 % de décès chez les multipares.

Le dernier accouchement était survenu à domicile dans 51,2 % de nos cas. Une notion d'hémorragie abondante de la délivrance a été notée dans 70,8 % des cas. Une transfusion sanguine suite à l'hémorragie obstétricale a été notée seulement chez 5 patientes soit 12,2 % des cas.

Les motifs de consultation étaient dominés par l'association aménorrhée secondaire asthénie physique, retrouvée dans 70,7% des cas ; à côté du syndrome d'hypométabolisme retrouvé chez 9,7% des cas.

Cliniquement, l'aménorrhée et l'absence de montée laiteuse, représentent les signes qui étaient toujours rencontrés chez nos patientes, dans 100% des cas. La dépilation pubo-axillaire a été retrouvée dans 92,6% des cas.

Les signes d'hypométabolisme étaient fréquemment retrouvés : la frilosité dans 86,5% des cas, l'asthénie physique dans 85,3% des cas, la constipation dans 70,7% des cas de même que la bradycardie. D'autres signes étaient moins fréquents, comme l'hypotension artérielle pour 43,9% des cas ; le syndrome hypoglycémique pour 39% des cas ainsi que l'amaigrissement.

L'exploration biologique hormonale mettait en évidence :

- un déficit corticotrope chez 36 patients, soit 87,8% des cas avec des taux de cortisolémie plasmatique à 8 heures bas et effondrement des 17 hydroxyl-corticostéroïdes et des 17 céto-stéroïdes.
- Un déficit thyroïdienne chez 29 malades, soit 70,7% des cas avec des taux de TSH bas sans élévation des hormones thyroïdiennes périphériques.
- Un déficit gonadotrope chez 20 de nos patientes, soit 48,7% des cas avec abaissement des taux plasmatiques de FSH et LH et des folliculostimulines urinaires.

Le bilan biologique non spécifique révélait une anémie chez 72% des malades, une hypoglycémie (taux inférieur à 0,8 g/l) dans 58,1% des cas et enfin une hypercholestérolémie (taux supérieur à 2,5 g/l) chez 27,3% des patientes.

Sur le plan thérapeutique, l'hormonothérapie substitutive était effective chez nos patientes avec de l'hydrocortisone, des extraits thyroïdiens ou de la lévothyroxine, et des œstroprogestatifs selon la symptomatologie clinicobiologique.

Sur le plan évolutif, 9 de nos patientes, soit 22 %, étaient perdues de vue après instauration du traitement.

Chez 22 patientes, soit 53,6% des cas, l'évolution à 6 mois a été jugée favorable avec amendement de l'asthénie, gain pondéral, repousse des poils. Une reprise des règles a été notée chez 6 patientes dont 2 après instauration de l'hormonothérapie substitutive surrénalienne et thyroïdienne.

Des complications étaient apparues chez 24,4 % des patientes. Un diabète insipide transitoire a été retrouvé dans 2 cas. Une insuffisance surrénale aiguë avait compliqué le syndrome de Sheehan dans un cas. 3 comas hypophysaires étaient survenus suite à une interruption du traitement. La corticothérapie et/ou l'hypoœstrogénémie avait provoqué une ostéoporose chez une patiente. Un cas d'hypertension artérielle avec insuffisance coronaire a été noté chez une autre patiente.

La prévention du syndrome de Sheehan est possible. Sa raréfaction en Occident est la conséquence de la médicalisation de l'accouchement.

La prophylaxie de cette insuffisance antéhypophysaire sera axée sur les points suivants :

- correction des anémies avant et au cours de la grossesse ;
- informer les femmes sur les dangers qui existent quant à l'accouchement à domicile ;
- former un personnel médical (gynécologues et sages femmes) en nombre suffisant et le répartir sur le terrain au contact des parturientes ;
- envisager une transfusion en urgence avec toutes les précautions d'usage face au risque d'ischémie lors d'une hémorragie de la délivrance, ou bien faire porter l'effort sur le geste d'hémostase essentiel à savoir la délivrance par curetage digital précoce ;
- sensibiliser le personnel médical et paramédical sur les signes inauguraux du syndrome de Sheehan ;

- diminuer le coût des dosages hormonaux pour faciliter l'accès des patientes de couches sociales défavorisées à un dépistage et à une surveillance biologique adéquate dans des délais raisonnables ;
- diminuer le coût du traitement, étant donné que c'est une hormonothérapie substitutive à vie et informer les patientes sur la nécessité d'un suivi régulier face au risque de complications par arrêts intempestifs du traitement.

Ainsi donc, pour réduire de façon drastique cette complication endocrinienne des hémorragies de la délivrance, il faudrait une meilleure politique de santé de la reproduction. Cette dernière passe nécessairement par le relèvement du niveau socio-économique de nos populations en général et des conditions de gestation et d'accouchement en particulier.

- 1. ABROUG F., NOUIRA S., HMOUDA H., ELATROUS S., ZEBIDI A., BOUCHOUCHA S. :**
Hypoglycémie sévère précoce révélatrice du syndrome de Sheehan.
La Presse Médicale 1991; 20 (43): 2175 – 2226
- 2. ABUCHAM J., CASTRO V., MACCAGNAN P., VIEIRA J.G.:**
Increased thyrotropin levels and loss of the nocturnal surge in Sheehan's syndrome.
Clin.Endocrinol. (Oxf.), 1997; 47: 515 – 522
- 3. ADADEVOH B.K., ALOTUBOSUM D.A., AKINGA J.B.:**
Sheehan's syndrome.
W. Afr. Med. J., 1966; 1: 26 – 29
- 4. ALBEAUX – FERNET M., GOLINET M., DERIBREUX J. :**
Maladie de Sheehan suivie d'hypertension artérielle grave avec sténose de l'artère rénale droite. Discussion du rôle de l'hypopuitarisme dans l'athérogénèse.
Sem. Hôp.Paris 1973 ; 49 (4) : 261 – 265
- 5. ASA S.L., KOVACS K.:**
Functional morphology of the human foetal pituitary.
Pathol. Annu 1994; 19: 275-315
- 6. ASAOKA K.:**
A study of the incidence of post-partum hypopituitarism (Sheehan's syndrome).
Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1977 Jul. 20 ; 53 (7) : 895 – 909
- 7. BAHEMUKA M., REES PH.:**
Sheehan's syndrome presenting with psychosis.
East Afr. Med. J., 1981; 58: 324 – 329

- 8. BAKARY F., BENDM S.E., MAOURA R., BENDM A., BENMILOUD M.:**
The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients.
J. Endocrinol Invest, 1991; 14: 138 – 146
- 9. BAKIRI F., BENMILOUD M.:**
La fonction antidiurétique au cours de la maladie de Sheehan.
Ann. Endocrinol., 1983 ; 44, 197
- 10. BAKIRI F., BENMILOUD M., VALLOTON M.B.:**
The renin-angiotensin system in panhypopituitarism: dynamic studies and therapeutic effects in Sheehan's syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983; 56: 1042 – 1046
- 11. BARKAN AL.:**
Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome.
Am. J. Med. Sci., 1989; 298: 38 – 40
- 12. BARROU Z.:**
Hypothyroïdie acquise de l'adulte.
Endocrinol. Diabète. Nutrition, 1997 ; 33 – 41
- 13. BEN KHALIFA F., BEN AYED H., BOUKHRIS R.:**
Le syndrome de Sheehan en Tunisie (46 cas).
Ann Endocrinol. (Paris), 1975 ; 36 : 341 – 342
- 14. BENTOUSI A.:**
Aspects de la maladie de Sheehan en Algérie.
Thèse Médecine, Alger, 1969, n°21
- 15. BERLIER P.:**
Induction de l'ovulation dans l'hypopituitarisme. A propos d'une observation.
Thèse Médecine, Lyon, 1974
- 16. BIDEY S.P., TOMLINSON S. :**
The regulation integration of thyroid follicular differentiation and function.
Clin Endocrinol (Oxf.), 1988; 28: 423 – 444
- 17. BLANCHOT M.B., MENNECHET M. :**
Un cas de coma panhypopituitaire par la maladie de Sheehan. Etat gravissime.
Guérison Bordeaux Médical 1969 ; 2 : 593 – 600
- 18. BOUCEKKINE C., MACHI P., KLILOUA R., CHITOUR F., BENMILOUD M. :**
La réserve thyroïdienne au cours du syndrome de Sheehan. Etude de 36 malades.
Nouv. Presse Med., 1980 ; 9 : 427 – 431

19. BOUCHET A., CUILLERET J. :

La loge hypophysaire in : Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle : Le système nerveux central, la face, la tête et les organes de sens.

Lyon : Simep, 1983 ; 5 : 107 – 118

20. BOULANGER E., PAGNIEZ D., ROUEFF S., BINAUT R., VALAT A.S., PROVOST N., LEROY R., CODACCIONI DEQUIEDT P. :

Sheehan's syndrome presenting as early post-partum hyponatremia.

Nephrol. Dial. Transplant. 1999 ; 14 (11) : 2714 – 2715

21. BRIET J.W. :

Diabetes insipidus, Sheehan's syndrome and pregnancy.

Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1998 ; 77 : 201 – 203

22. BRUZELIC Z. :

Un cas d'ostéoporose et de fracture pathologique du col du fémur du au syndrome de Sheehan.

Reumatizerm (Jugosl.) 1978 ; 20 (1) : 19 – 23

23. CARREAU A., MIRAS – MIRAKIAN P., LEJEUNE H., PUGEAT M. :

Gonadotrophines hypophysaires : Physiologie et exploration fonctionnelle.

Edition Technique – Encycl. Med. Chir (Paris – France), Endocrinologie – Nutrition, 10 – 017 – O – 10, 1995, 8p

24. CENAC A. BIANCHI G., GUEHO C. :

La grossesse au cours du syndrome de Sheehan . Quatre grossesses chez deux nigériennes.

Ann.Med.Interne, 1989 ; 140 : 424 – 426

25. CENAC A., DEVELOUX M., SONRANA I., TOUTA A., BIANCHI G., STRABONI J.P. :

Le syndrome de Sheehan en République du Niger. Dix Neuf observations.

Med.Trop., 1987 ; 47 : 17 – 22

26. CENAC A., SOUMANA I., DEVELOUX M., TOUTA A., BIANCHI G. :

Le syndrome de Sheehan en Afrique soudano-sahélienne : 40 observations.

Bull. soc. Pathol.Exot., 1991; 84: 686 – 692

27. CHAÏEB L., CHAABANE H., CHATTI N., JEMNI L., GHARIANI M.T., CHADLY M., ZEBIDI A., DJAÏDANE A. :

Le syndrome de Sheehan : aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques. A propos de 36 observations.

La Tunisie médicale, 1985 ; 11 : 595 – 600

28. CHAMAKI S., BOUKHRIS R., AYED K., BARDI R.:

Association HLAB5 et syndrome de Sheehan.
Rev. Franç.endoc.clinic. 1997 ; 32 (3) : 239 – 244

29.CHANSON P., YOUNG J. :

Sémiologie de l'insuffisance antehypophysaire in: Chanson P., Young J.
Endocrinologie.

Paris : Doin, 2000; 18 (2): 159 – 162

30.CHANSON P., YOUNG J.:

Exploration de l'antéhypophyse in: Chanson P, Young J. Endocrinologie.

Paris : Doin, 2000; 19 (2): 163 – 167

**31.CHELAIFA K., BOUZAIDI K., HARZALLAH F., MENIF E., BEN
MESSAOUD M., TURKI I., SLIM R.:**

Lymphocytic hypophysitis.

J. Neuroradiol 2002; 29 (1): 57 – 60

32.CHERIF I.H.,VANDERLEY C.M., BESHY A.S., BOSARI S.:

Sella turcica and contents in Sheehan's syndrome.

Clin Endocrinol (Oxf), 1989; 30: 613 – 619

33.COHEN B.L., BAILLIE P.:

Sheehan's syndrome followed by successful pregnancy. A case report.

S. Afr.Med.J., 1980; 57: 838 – 840

34.COSMAN F., POST K .D., HOLUB D.A., WARDLAW S.L.: Lymphocytic
hypophysitis. Report of 3 news cases and reveiw of the literature.

Medicine, 1989; 68: 240 – 256

35.DANIEL P.M., SPICER F.J., ETRIER C. :

Pituitary necrosis in patients maintained on mechanical respirator.

J. Pathol 1973; 3: 135 – 138

36.DASH R.J., GUPTA V., SURI S.:

Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed
sellar tomography.

Aust. NZ. Med, 1993; 23: 26 – 31

37.DAUGHADAY W.H. :

Antéhypophyse in : Williams R.H., traité d'endocrinologie.

Paris: Flammarion, 1972: 44 – 98

38.DAUGHADAY W.H.:

The anterior pituitary. In: Wilson J.D., Foster D.W. eds. Williams Textbook of
Endocrinology.

Philadelphia, W.B. Saunders CO, 1992; 8th ed pp59

39.DAUGHADAY W.H.:

The anterior pituitary in: Wilson J.D. and Forester D.W. Williams text book of endocrinology.

Philadelphia, W.B. Sanders Co, 1992; 8th ed.pp1229

40.DEWAILLY D., BUVAT J., FOSSATI P.:

Physiologie de la prolactine.

Encycl. Med. Chir (Paris – France), Glandes –Nutrition, 10017 – M10, 9 – 1984, 14p

41.DREYFUS M., LEHMANN M., SCHLINGER J.L.:

Pathologie endocrinienne et grossesse (en dehors du diabète sucré).

Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie – Obstétrique, 5048 – C – 10, 1996, 16p

42.DUBOIS M.P.:

Ontogénèse des hormones.

Encycl. Med Chir. (Paris-France). Glandes endocrines. 10001 A⁰⁵. 10-1995; 10p

43.FAMUYIWA O.O., BELLA A.F., AKANJI A.O.:

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

East Afr.Med. J., 1992; 69: 40 – 43

44.FAYALA A.M.:

Contribution à l'étude de la maladie de Sheehan, à propos de douze cas.

Thèse Médecine, Lyon, 1971, n°6

45.FISHER D.A.:

Endocrinology of foetal development. In: Wilson J.D., Foster D.W. eds. Williams Textbook of Endocrinology.W.B. Saunders Cie.

Philadelphia-London-Toronto 1990; pp 1049-107

46.FROHMAN L.A.:

The anterior pituitary. In: Bennet W.S. eds Cecil Textbook.

Philadelphia, W.B. Saunders CO, 1992; 19th ed pp 1229

47.FUJITA K., KISO A., OTHA M., AZUMA T., KOBASHI Y., NAKATA K., FURUKAWA K.:

Replacement therapy of Sheehan's syndrome with synthetic ACTH and thyroids hormones.

Clin.Endocrinol.Tokyo, 1976; 24: 157 – 163

48.GIROD C. , TROUILLAS J. :

Hypophyse : embryologie, anatomie et histologie.

Encycl. Med. Chir. Endocrinologie – Nutrition. Paris, Editions techniques, 1993: 24 p

49.GRIMES H.G., BROOKS M.H. :

Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review.

Obstet.Gynecol.surv., 1980;35: 481 – 487

50.GUYTON A.C. :

Introduction à l'endocrinologie; les hormones hypophysaires in: Traité de physiologie médicale

Paris : Doin, 1980 ; 75 : 888 – 912

51.HADDOCK L., VEGA L.A., AGUILO F., RODRIGUEZ O.:

Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome.

Johns Hopkins Med. J., 1972; 131: 80 – 99

52.HALL R.:

Anterior pituitary in: Weatherall D.K., Ledingham J.G.G. Pituitary and hypothalamic disorders. Oxford Text book of Medicine. Oxford Medical Publications.

Oxford, Oxford University Press, 1984; pp 107 – 10 – 24

53.HANOUNE J.:

Glandes endocrines in: Guenard H., Physiologie humaine.

Paris: Pradel, 1995; 2: 414 – 456

54.HAZAD J.L., REGOEDA A., PERLOMOTER J.L., CENDE A, JAMIN C., SIMON D : et al :

Aspect actuel du syndrome de Sheehan : vingt observations.

Ann Med Interne 1985 ; 136 : 21 – 26

55.HESMATI H.M. :

Hormone thyrotrope.

Editions techniques – Encycl. Med. Chir (Paris – France), Endocrinologie – Nutrition 10 – 017 – J – 10, 1994, 5p

56.IKEDA H., SUZUKI J., SASANO N., NIIZUMA H. :

The development and morphogenesis of the human pituitary gland.

Anat. Embryol. 1988; 178 : 327 – 336

57.ISMKAWA K., SOHMIYA M., FURUYA M.,KATO Y.:

A case of Sheehan's syndrome associated with severe anemia and empty sella proved 48 years after post-partum hemorrhage.

Endocrinol J., 1995; 42: 803 – 809

- 58.ISOTANO H., TAKAMATSY I., KITAOKA H., IDEGAMI Y., MAJIMA T., SAKANE S.: et al:**
Serum thyrotropin concentrations in patients with Sheehan's syndrome: reevaluation of the usefulness in the diagnosis.
Nippon-Naibunpi-Gakkai-Zassim, 1988; 64: 2230
- 59.JAIS PH., OULD T., KLEIN O., RODDE PH., BLANCHIN V, GERVAISE G., LIN L.:**
Coma hypophysaire lors d'un syndrome de Sheehan à propos d'un cas, revue de la littérature.
Caraïbes Médical 1989 ; 25 : 76 – 83
- 60.JIALAL I., NAIDOO C., NORMAN R.J., RAJPUT M.C., OMAR M.A.K., JOUBERT S.M.:**
Pituitary function in Sheehan's syndrome.
Obstet.Gynecol., 1984; 63 (1): 15- 19
- 61.JOHN M. E., JOHN M.C., BOGGARAM V., SIMPSON E.R., WATERMAN M.R.:**
Transcriptional regulation of steroid hydroxylase genes by corticotropin.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 1986;83: 4715 – 4719
- 62.LEE D., LEON C., MILANES B.A.:**
Serum prolactin during pregnancy induced by pituitary gonadotrophins in a patient with post-partum hypopituitarism (Sheehan's syndrome).
Arch. Invest. Med. (Mex.) 1981; 12 (1): 29 – 41
- 63.LEIGH H., KRAMER S.I.:**
The psychiatric manifestations of endocrine disease.
Adv. Interne. Med., 1980; 29: 413 – 445
- 64.LOKROU A.:**
Le syndrome de Sheehan en Cote d'Ivoire. Etude préliminaire à propos de 3 cas.
Médecine d'Afrique Noire, 1992 ; 39 : 523 – 525
- 65.LOPEZ DE LA TORRE – CASARES M., GARGALLO – FERNANDEZ M., MORENO – ESTEBAN B., RODRIGUEZ - ARNAO M.D., JARRA - ALBORAN A., RODRIGUEZ – POYO - GUERRERO P.:**
Relation entre syndrome de Sheehan y silla turc vacía. Estudio funcional a propósito de 6 casos.
Med. Clin (Barc.), 1990 ; 95 : 1 – 4
- 66.LUTON J.P. :**
Insuffisance antehypophysaire in : Bricaire H., Baulieu E. et Leprat J, Pathologie des glandes endocrines.
Paris : Flammarion, 1980 ; 3 : 199 – 226

67.MARRE M., KUHN J.M.:

Savoir traiter et surveiller une hypothyroïdie.

Rev. Med. 1980 ; 21 : 2249 – 2254

68.MASSOL J. :

Traitement de l'hypothyroïdie.

La revue du praticien (Paris) 1998 ; 48 : 2027 – 2033

69.MOHAMMADI M., BELKHADIR J. :

Les anomalies hématologiques au cours des dysthyroïdies.

Bulletin S.M , Tome V, n°2 Avril 1994

70.MULLER B., TREPP R., DIEM P., CHRIST E. :

The paradox of TSH elevation in Sheehan's syndrome.

*Dtsch.Med.Wochenschr.*2002; 49: 2610 – 2612

71.MURDOCK A.:

Sheehan's syndrome survey of 57 cases since 1950.

Lancet 1962; 1, 7243: 1327 – 1329

72.NTYONGA PONO M.P., NGOMO/KLUTSCH M.J., NGUEMBY MBINA C. :

Le syndrome de Sheehan : Une affection souvent méconnue.

Médecine d'Afrique Noire, 1997 ; 44 : 666 – 668

73.OELKERS W. :

Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism.

N. Engl. J. Med, 1989; 321: 492 – 496

74.OHYAMA T., NAGASKAKA A., NDRAI A., AONO T., MASUNAGA R., KATAOKA K. : et al :

Spontaneous recovery from hypopituitarism due to post-partum hemorrhagy.

Horm. Metab. Res., 1989 ; 21 : 320 –323

75.OLIVEIRA J.H., PERSANI L., BECK-PECCOZ P., ABUCHAM J.

Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (T.S.H.) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001 ; 84 (4) : 1694 – 1699

76.OLIVIER C., CATALDI M., MAZZOCHI L., GRINO M., GUILLAUME V., DUTOIR A., MAGNAU E., PRIOU A. :

Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *Editions*

Techniques - Encycl. Med. Chir (Paris – France), Endocrinologie – Nutrition, 10 – 017 – G – 10, 1992, 8p

77.OZBEY N., INANC S., ARAC F., AZELI A., ORHAN Y., SENCER E.: et al :

Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome.

Isr.J.Med.Sci., 1994; 30: 826 – 829

78.PARK. K.H., SONG C. :

Bone mineral density in premenopausal anovulatory women

J. Obstet. Gynecol., 1995 ; 21 : 89 – 97

79.PEILLON F. , LI J.Y. , CROISSANDEAU G. , SCHUSSLER N. :

Physiologie de l'antéhypophyse.

La revue du praticien 1996 ; 46 : 1466 – 1472

80.PERLEMUTER G. :

Insuffisance antéhypophysaire in : Endocrinologie diabétologie nutrition. *Paris :*

Medeline, 1994 : 107 – 118

81.PERRAUDIN V., LEFEBVRE H., KUHN J.M.:

Insuffisance antéhypophysaire

Editions techniques – Encycl. Med. Chi (paris – France),

Endocrinologie – Nutrition, 10 – 019 – A – 10, 1992, 12p

82. PINTO J.C.

Etude d'approche du syndrome de Sheehan "A propos de 14 cas observés à Abass Ndao".

Thèse Pharmacie, Dakar , 2002, n° 11

83.POPESCU Z. :

Maladie de Sheehan à propos de 12 observations.

Thèse Médecine , Paris, 1979, n° 30

84.POTEMKINE V.:

Maladies du système hypothalamo – hypophysaire in: Patemkine V. Endocrinologie.

Moscou : Mir. 1989 ; 2 : 21 – 77

85.RAFFIN – SANSON M.L., VIEAU D., KEYZER Y., BERTAGNA X. :

Hormone corticotrope et endomorphines.

Encycl. Med. Chir (Paris – France),

Endocrinologie – Nutrition 10 – 017 –N – 10, 1995, 6p

86.RATARASARN C., RAJATANAVIN R., HIMATHONGKAM T.:

Salient clinical features of Sheehan's syndrome.

J. Med. Assoc. Thai., 1989; 72: 41 – 47

87.SANKALE M., SOW A.M., BAO O., TOURE Y.I.:

La nécrose ischémique du lobe antérieur de l'hypophyse (syndrome de Sheehan) chez le Noir Africain (à propos de 5 cas personnels).

Bull. Soc.Med.Afr.Noire. Langue Franç., 1976 ; 4 : 429 – 442

88.SASSOLAS G. :

Hormone somatotrope.

Editions techniques – Encycl. Med. Chir (Paris – France), Endocrinologie – Nutrition, 10 – 017 – k – 10, 1993, 9p

89.SCHLIENGER J.L.:

Pathologie hypothalamohypophysaire et grossesse.

Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), 10 – 024 – B – 10, 1996, 6p

90.SCHNEEBERG N.G., RERCOFF W.H., ISRAEL S.L.:

Incidence of unsuspected “ Sheehan’s syndrome”. Hypopituitarism after post-partum hemorrhagic for shock. Clinical and laboratory study.

J. Am. Med. Ass 1960; 172: 20 – 27

91.SHEEHAN H.L.:

Post – partum necrosis of the anterior pituitary.

J. Path. Bact, 1937; 45: 189 – 214.

92.SHEEHAN H.L.:

Hypopituitarism atypique.

Rev.Lyon.Med. 1963; 12 (19): 1121 – 1134

93.SHEEHAN H.L. :

The Recognition of chronic hypopituitaris resulting from post-partum pituitary necrosis.

Am. J. Obst. Gynec, 1971; 111: 851 – 854

94.SHEEHAN H.L., DAVID J.C.:

Pituitary necrosis.

Br. Med. Bull, 1968; 24: 59-64

95.SHEEHAN H.L., DAVIS J.C.:

Post-partum hypopituitarism.

Springfield: Thomas editions, 1982: 112 – 113

96.SIDIBE E.H.:

Le Syndrome de Sheehan: une experience africaine.

Ann. Med. Interne. 2000 ; 151 (5) : 345-351

97.SIDIBE E.H., NDIAYE C., DIA M., MOREIRA P., NDIAYE A.J., SARR A.: et al:

Nécrose antéhypophysaire du post-partum. A propos de vingt-quatre cas dakarois.

Sem. Hôp. Paris, 1995 ; 71 : 34 – 39

98.SLAMA C.B., BOUKTHIR S., BOUGUERRA R., CHAMAKI S., ZEBEDI A., BOUKHRIS R. :

Sheehan's syndrome : Report of 70 cases.
Saudi Medical Journal 1995; 16: 248 – 251

99. SMITH C.W., HOWARD R.P.:

Variations des fonctions endocriniennes dans la nécrose hypophysaire du post-partum.
*J. Clin.Endocr.*1959 ; 19 : 1420 – 1436

100.SONKSEN PH. :

Replacement therapy in hypothalamo-pituitary insufficiency after childhood: management in the adult.
Horm. Res, 1990; 33: 45 – 51

101. THOMAS J.L., GENTON P., MIZRAHI R., ZANNETI A., LECLERC J., HARTEMANN P. :

Traitement au long cours de l'insuffisance corticotrope d'un syndrome de Sheehan par le synacthéne.
Ann.Med.Nancy, 1978 ;17 : 1069 – 1074

102. TORDJEMAN N., MONNIER J.C., VANYEHM - HAUDIQUET M.C., BOUTHORS – DUCLOY A.S., VINAITIER D.

Diabète insipide et insuffisance antehypophysaire du post-partum.
J.Gynecol.obstet.Biol.Reprod., 1993 ;22 : 549 – 596

103. TURPIN G. :

Surveillance d'une insuffisance antehypophysaire.
Le concours médicale 1999 ; 21(8) : 525 – 592

104. YEN S.SC. Cité par BRUCE R.C.:

Disorders of ovary and female reproductive tract. in: Wilson J.D., Foster D.W. Williams text book of endocrinology.
Philadelphia, W.B. Sanders Co, 1992; 8th ed.pp775

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDCINE DE HARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. DOUDOU THIAM

PREMIER ASSESSEUR

M. CHEIKH S. B. BOYE

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. ASSANE CISSE

Dakar, le 19 décembre 2003

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2002–2003

1.1.1.1 I . MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
*M. EL Hadj Malick	DIOP	O-R-L
MmeThérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne
M. Sémou	DIOUF	Cardiologie
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha	SAKHO	Neurochirurgie
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-virologie

* Associés

* Associés

M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
&Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
*M Pape Salif	SOW	Maladies Infectieuses
M. Doudou	THIAM	Hématologie
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Papa	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
*M Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme.Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle	WOTO GAYE	Anatomie Pathologique
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Assane	KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie

& Détachement

+ Disponibilité

* Associés

M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumatologie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
Nutrition-Diabétologie		
*M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme.Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Alé	THIAM	Neurologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme Aïssata	LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou		BA	Ophtalmologie
Mme Mariama	GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé		BA	Neurochirurgie
M. Moussa		BA	Psychiatrie
M. Boubacar		CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane		CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou	KA	CISSE	Médecine Interne
M. André Vauvert		DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M. Ahmadou		DEM	Cancérologie
Mme Anta	TAL	DIA	Médecine Préventive
M. Djibril		DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
M. Saïdou		DIALLO	Rhumatologie
M. Alassane		DIATTA	Biochimie Médicale
M. Saliou		DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	BA	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth		DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
Mme Fatou	SENE	DIOUF	Neurologie
M. Saliou		DIOUF	Pédiatrie
Mme Mame Coumba	GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Pape Ahmed		FALL	Urologie
M. Oumar		FAYE	Histologie-Embryologie
M. EL Hadj Fary		KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Oumar		KANE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
Mme Ndèye Maïmouna	NDOUR	MBAYE	Médecine Interne
M. Mamadou		MBODJ	Biophysique
M. Philipe Marc		MOREIRA	Gynécologie
+Mme Coura		SEYE NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Cheikh Tidiane		NDOUR	Maladies Infectieuses

* Associés

+ Disponibilité

M. Ndaraw	NDOYE	Neurochirurgie
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Abdou	NIANG	CM / Néphrologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
Mme Paule Aïda NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Générale
Mme Anna	SARR	Médecine Interne
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

M. Abdoulaye	BA	Physiologie
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Melle .Fatou	DIALLO	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie
M. EL Hadj Alioune	LO	Anatomie Organogénèse
M. Ismaïla	MBAYE	Médecine du Travail
*M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
M. Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
&Mme Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
Mme Ndèye Méry DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
Mme Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Babacar	DIAO	Urologie
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
*M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie

& Détachement

* Associés

M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
*M. Serigne Modou KANE	GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye	LEYE	Médecine Interne I
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Générale
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Idrissa	SENE	O.R.L
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
Melle Yacine	DIA	Pneumologie
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumologie

ATTACHES-ASSISTANTS

Mme. Nafissatou	NDIAYE	BA	Anatomie Pathologique
M. Babacar		FAYE	Parasitologie
Melle Roughyatou		KA	Bactériologie
Melle Arame		NDIAYE	Biochimie Médicale
*M. Ibrahima		SECK	Médecine Préventive

IV. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
⁺ M. Alioune	DIEYE	Immunologie
*M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
*M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Yérin Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Modou	LO	Botanique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Orga.
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

ASSISTANTS

M. William	DIATTA	Botanique
MelleThérèse	DIENG	Parasitologie

⁺ Disponibilité

* Associés

M.	Tandakha NDIAYE	DIEYE
M.	Ahmédou Bamba K.	FALL
M.	Modou Oumy	KANE
M.	Mor	GUEYE
M.	Pape Madieye	GUEYE
M.	Mamadou	FALL
M.	Gora	MBAYE
Mme	Aïssatou	GUEYE NDIAYE
M.	Augustin	NDIAYE
*M.	Mamadou	NDIAYE
Mme.	Philomène	LOPEZ SALL
M.	Mamadou	SARR
*M.	Elimane Amadou	SY
M.	Guata yoro	SY
M.	Alassane	WELE

Immunologie
 Pharmacie Galénique
 Physiologie Pharmaceutique
 Physiologie Pharmaceutique
 Biochimie Pharmaceutique
 Toxicologie
 Physique Pharmaceutique
 Bactériologie-Virologie
 Physique Pharmaceutique
 Pharmacologie et Pharmacodynamie
 Biochimie Pharmaceutique
 Physiologie Pharmaceutique
 Chimie Générale et Minérale
 Pharmacologie et Pharmacodynamie
 Chimie Physique

ATTACHES

<i>M. Alioune Dior</i>	<i>FALL</i>
Mme Oumou	BARRY KANE
M. Sarra	NGOM

Pharmacognosie
 Toxicologie
 Pharmacie Galénique

V. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

*&Mme Ndioro
Sociale*

NDIAYE

Odontologie Préventive et

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
&Mme Charlotte	FATY NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES ASSISTANTS

Mme Khady	DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda		CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
*M. Falou		DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Fatou		DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Malick		FAYE	Pédodontie
Melle Fatou		GAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Wahab		KANE	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye	DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Abdoul Aziz		YAM	Pédodontie-Prévention

1.1.1.18 ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
Mme Aïssatou	BA	Pédodontie-Prévention
M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
Mme Adam Marie A.SECK	DIALLO	Parodontologie
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Prév. et Sociale
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
*M. Pape Ibrahima	NGOM	Orthopédie Dento Faciale
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire

& Détachement

* Associés

* Associés

Mme Farimata youga	DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed		SARR	Odontologie Cons. Endodontie
M. Babacar		TOURE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Saïd Nour		TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
Mme Bineta Cathérine GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
Melle Fatou	LEYE	O.C.E.