

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de MOLOUD MAMMERI De Tizi Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques.

Spécialité : Biologie et physiologie de la reproduction.

Thème

Evaluation du statut thyroïdien au cours de la grossesse

Réalisé par : M^{elle} GUEDOUAR Dyhia.

M^{elle} DJADANE Nadia.

M^{elle} MERAKEB Fazia.

Présenté devant le jury :

Président : M^{me} ZERROUKI N.

Promotrice : M^{me} AKDADER S.

Examinatrice : M^{me} AMROUN T.

Professeur à l'UMMTO.

Maitre assistante à l'UMMTO.

Maitre assistante à l'UMMTO.

2017/2018

Remerciements

Au nom de Dieu le tout miséricordieux le très miséricordieux, celui qui est au-dessus de tout éloge, celui envers qui nous témoignons nos louanges pour son don de courage et de volonté de mener à bien notre travail.

La concrétisation de ce mémoire a été possible grâce à la participation de quelques personnes auxquelles nous tenons fortement à exprimer nos sincères remerciements.

Tout d'abord, notre gratitude est adressée à Madame AKDADER, notre chère promotrice bienveillante qui a toujours répondu présente à la moindre sollicitation de notre part, qui a toujours su nous aider à dénouer les nœuds auxquels nous étions confrontées et ses précieux conseils qui ont servi à nourrir nos réflexions.

Nos sincères remerciements à Madame ZERROUKI et Madame AMROUN qui ont accepté de nous honorer de leur composition du jury afin d'examiner notre mémoire et présider notre soutenance.

Nos remerciements sont également exprimés à l'égard de tout le personnel du département de biologie pour leur contribution au bon fonctionnement de celui-ci ainsi qu'à l'égard du personnel de toutes les bibliothèques de l'université de Mouloud MAMMERI et de notre faculté qui nous ont alimenté en matière de livres, de mémoires et de divers autres types de supports, ainsi que le personnel de l'hôpital de Bologhine à Alger qui nous a permis d'effectuer notre stage.

Enfin, nous dirigeons nos remerciements à nos chères familles, nos amis et camarades qui ont également beaucoup apporté à notre réussite scolaire et ce, quelle que soit la manière dont leur contribution s'est manifestée.

Dyhia, Fazia et Nadia.

Dédicace

Toutes les lettres ne souriaient trouver les mots qu'il faut.

*Tous les mots ne souriaient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance.*

C'est tout simplement que je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon père Ahcène que j'aurais aimé qu'il soit présent, à ma mère Zahia, pour les conseils et les multiples sacrifices durant toutes mes années d'étude.

A mon fiancé Kaci qui a guidé mes pas vers l'horizon le plus clair et le plus joyeux.

A mes chers frères Idir et Amar, mes chères sœurs Naïma, Atika, Ouarda et Louiza et amies Dyhia et Cyfia pour tout l'amour et le soutien moral, puisse ce diplôme nous réserver des lendemains meilleurs.

A mes beaux-parents Omar et Aldjia, beaux frères et sœurs Ahmmed, Yazid, Nordine, Djamel, Karim, Mohamed, Nacira et Fariza qui ont priés pour moi.

A mes chères cousines Ouardia, Karima, Lamia et Aldjia avec lesquelles j'ai partagé les meilleurs moments.

A mes neveux et nièces Nordine, Yasmine, Yani, Saïda, Randa, Amine, Louiza, Malak et Ilyan.

A mes deux amies et camarades Nadia et Fazia avec lesquelles j'ai partagé ce travail.

A toutes et tous ceux qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin.

Dyhia

Dédicace

Louange à Allah le tout puissant qui m'a apporté courage et volonté.

Je dédie ce travail à mes chers parents Zedjiga et Arezki, sans qui je ne serais sans doute pas là où j'en suis aujourd'hui, à ma sœur chérie Fariza, son mari Merzouk ainsi que leur nouveau né Adam, à mes trois chers frères Malik, Aghiles et Samir ainsi que tous mes proches.

Je dédie également ce travail à Yacine, celui qui m'a poussé à travailler et qui m'a aidé sur tous les plans.

Sans omettre de le dédier aussi à mes amies en particulier Roza, Thiziri et Cylia.

A mes chères cousines avec lesquelles j'ai partagé des moments d'épanouissement inoubliables.

Enfin mes sincères dédicaces à Dyhia et Fazia avec qui j'ai partagé ce travail.

Nadia

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes chers parents Rabah et Fatma, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

A mes frères Malik, Ismail et Abderrahmane qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

À mes chers amis Sadia et Ammar qui m'ont beaucoup épaulé et soutenu lors de mon cursus universitaire.

Et bien particulièrement à mes chères copines Nadia et Dyhia qui m'ont aidé et soutenue pour accomplir ce mémoire de fin d'étude.

Et à tous ceux qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce travail.

Fazia

Les abréviations

T3: tri-iodothyronine.

T4 : tétra-iodothyronine .

T3r : tri-iodothyronine réverse.

HT: hormones thyroïdiennes.

TTF1: thyroïde transcription factor 1.

TTF2: thyroïde transcription factor 2.

Pax8: paired-box genes 8.

NIS: symport sodium iodure.

NA⁺/I⁻: sodium/iodure.

ATPase: adenosine-triphosphatase .

Tg ou TGB: thyroglobuline.

TPO: thyroïde peroxydase.

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène .

I⁻: iodure.

DIT: diiodothyrosine.

MIT: monoiodothyrosine.

TBG: thyroxine –bindingue globuline.

MCT8: mono-carboxylate transporteur 8.

MCT10: mono-carboxylate transporteur 10.

OATP1: organic anion transporting polypeptide.

AND: acide désoxyribonucléique.

NCOR: nuclearreceptore co repressor.

SMRT: silencing mediator for retinoicacid and thyroid hormone receptor.

SRC-1: steroid recepetor –coativator 1.

TSH: thyroid stimulating hormone.

LH: luteinizing hormone.

FSH: follicle stimulating hormone.

HCG: hormone chorionique gonadotrope.

RTSH: receptor of thyroid stimulating hormone.

AMPC: adenosine monophosphate cyclique .

TRH: thyriotropine releasing hormone.

IGF: insulin like growth factor.

EGF: epidermal growth factor.

HPL: hormone lactogène placentaire.

CRH: corticotropine –releasing hormone.

TRIAC: acide tri-iodocétique.

TETRAC: tatraiodoacétique.

SNC : système nerveux centrale.

CLM : chaine lourde of myosine.

AT: antithyroidiens.

LTC: lymphocytes T cytotoxique.

LATS: long acting thyroid simulator.

GNRH: gonadotropine releising hormone.

ZP3: zone pellucida sperm-binding protein 3.

Ca²⁺: calcium.

SPZ: spermatozoid.

CHR: chromosome.

J: jour.

CO2: dioxyde de carbone.

O2 : oxygène.

PCO2 : pression partielle de gaz carbonique.

IgG : immunoglobuline G.

E1: oestradiol.

E2: oestrone.

E3 : oestriol.

HCS: humain choronic somatomammatropin.

HPL: hormone lactogène placentaire.

AC : anticorps.

Glossaire

Atrophie : est la diminution de la forme et la taille d'un organe ou d'un tissu.

Atrésie : c'est la dégénérescence cellulaire

Catécholamine : c'est des neurotransmetteurs fabriqués par des neurones qui prennent le passage entre le neurone et autre cellule.

Disque embryonnaire : le disque embryonnaire se sépare en 3 feuillets (l'endoderme, l'ectoderme, mésoderme) qui sont à l'origine des organes de bébé.

Eclampsie : est une crise convulsive survient chez une femme enceinte dans un contexte d'HTA

Ganglion cervicale : désigne un amas de cellules issu du système lymphatique intervient dans la réponse immunitaire.

Glycolyse : est une voie métabolique d'assimilation de glucose et de production d'énergie.

Hyperplasie : développement anormal d'un tissu.

Hypertrophie : développement important d'un élément dans l'organisme.

Ilots de Langerhans : cellules de pancréas sécrètent les hormones suivantes (insuline, glucagon, somatostatine).

Ligament de Gruber : est une courte bande de tissu conjonctif très solide qui relie un os à un autre.

Lipolyse : désigne le processus par lequel l'organisme détruit les lipides en acide gras en alcool lors de la digestion.

Myocyte : ou fibres musculaires, les cellules sont capables de se contracter.

Myélinisation : désigne la formation d'une gaine de myéline autour de certaines fibres neuronales.

Noyau paraventriculaire : noyau neuronal situé dans le diencephale, c'est l'un des noyaux principaux de l'hypothalamus, est composé de deux types de neurones : magnocellulaire et parvocellulaire.

Néoglucogenèse : est une voie métabolique anabolisante qui correspond à la synthèse de glucose.

Pharynx : est un carrefour aéro-digestif entre les voies aériennes (de la cavité nasale ou larynx et les voies digestives (la cavité buccale et l'œsophage)).

Poche pharyngée : est une invagination qui se développe sur la paroi postérieure du pharynx juste au-dessus de l'entrée de l'œsophage.

Vasomotricité : se manifeste soit par une vasodilatation (augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins) soit par une vasoconstriction (diminution du diamètre des vaisseaux sanguins).

Syndrome de Bam Forth : est un syndrome d'hypothyroïdisme congénital.

Tissu conjonctif : est un ensemble de cellules qui soutient et protège d'autres tissus corporels.

Tuméfaction : est l'augmentation de volume d'une partie du corps comme les amygdales.

Tunique albuginée : est une enveloppe constituée de tissu conjonctif entourant certains organes.

Liste des figures

Figure 01: Siège de la glande thyroïde et structures voisines (Ross et Wilson, 2009).

Figure 02: Histologie de la glande thyroïde (Marieb, 2005).

Figure 03 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Tortora et Grabawski, 1995) (modifiée).

Figure 04: Mécanisme d'action de la TSH (Marieb, 2005) (modifiée).

Figure 05: Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Martin et al., 2017).

Figure 06: Vue postérieure de l'utérus et des structures adjacentes (Tortora et Derrickson, 2007).

Figure 07: Les glandes mammaires des seins (Tortora et Derrickson, 2007).

Figure 08: Cycle menstruel (Guénard, 2009).

Figure 09: Représentation fonctionnelle de l'axe gonadotrope chez la femme (Nguyen et barouina, 2008).

Figure 10: Le placenta et le cordon ombilical (Marieb, 2005).

Figure 11: Evaluation des concentrations plasmatiques maternelle de progestérone, oestradiol, œstradiol, d'HCG et d'HPL au cours de la grossesse (Guénard, 2009).

Figure 12: Effets des modifications physiologiques au cours de la grossesse sur la thyroïde (Wémeau, 2010) (modifier).

Figure 13: TSH et hCG au cours de la grossesse d'après Glinioer et al, 1990 (Borson- Chazot et Caron, 2017).

Figure 14: Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments 1990 (Borson- Chazot et Caron, 2017).

Figure 15: Le matériel utilisé pour le dosage des hormones.

Figure 16: Méthode radio- immunométrique.

Figure 17: Méthode radio- immunologique.

Figure 18: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH chez les femmes témoins et les femmes enceintes durant la grossesse estimée en moyenne $\pm$ SEM.

Liste des tableaux

Tableau 01: Mode opératoire du dosage radio-immunométrique de la TSH.

Tableau 02: Mode opératoire du dosage radio-immunologique de FT4.

Tableau 03: Variations des taux plasmatiques en TSH chez les sous populations témoins et enceintes (Moyenne $\pm$ SEM).

Tableau 04: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie.

Tableau 05: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie entre les trimestres.

Tableau 06: Variations des taux plasmatiques en FT4 chez les sous populations témoins et enceintes (Moyenne $\pm$ SEM).

Tableau 07: Variations des teneurs sériques moyennes de la FT4 comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie.

Tableau 08: Variations des teneurs sériques moyennes de la FT4 comparaison statistiques des moyennes de la T4 libre entre les trimestres.

Sommaire

Liste des abréviations

Glossaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Rappels sur la glande thyroïde et la grossesse

I.	Rappels sur la glande thyroïde	2
I.1	Embryologie, anatomie, histologie et physiologie de la glande thyroïde	2
I.1.1	Embryologie thyroïdienne	2
I.1.2	Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdienne	2
I.1.3	Anatomie de la thyroïde	3
I.1.4	Histologie et physiologie	4
I.1.5	Vascularisation	5
I.1.6	Innervation	5
I.2	Biosynthèse et devenir des hormones thyroïdiennes	6
I.2.1	Les molécules mises en jeu dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes	6
I.2.2	Les étapes de la biosynthèse des HT	7
I.2.3	Transport des hormones thyroïdiennes	10
I.2.3.1	Transport sanguin des hormones thyroïdiennes	10
I.2.3.2	Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes	10
I.2.4	Action des hormones thyroïdiennes	10
I.2.4.1	Action génomique des HT	10
I.2.4.2	Action non génomique des HT	11
I.3	Régulation de la sécrétion des HT	11
I.3.1	Axe hypothalamo-hypophysaire	11
I.3.1.1	Thyréolibérine TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)	11
I.3.1.2	Thyréostimuline TSH	11
I.3.2	L'iodure (wolfchaikoff)	12
I.3.3	Rétrocontrôle de la TSH	13
I.3.4	Autres facteurs de régulation	13
I.4	Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes	14
I.4.1	Effet des HT sur les métabolismes	14

I.4.2	Effet sur la croissance et le développement du système nerveux.....	15
I.4.3	Effet sur le système cardio-vasculaire :	15
I.4.4	Effet au cours de la vie embryonnaire et fœtal durant la grossesse:	15
I.5	Les pathologies de la glande thyroïdienne :	15
I.5.1	L'hypothyroïdie :	15
I.5.1.1	Thyroïdite d'Hashimoto :	16
I.5.1.2	Hypothyroïdie fruste :	16
I.5.1.3	Hypothyroïdie post partum :	16
I.5.1.4	Surcharge iodée	16
I.5.2	L'Hyperthyroïdie (thyrotoxicose) :	17
I.5.2.1	La maladie de basedow :	17
I.5.2.2	Goitre multi nodulaire toxique :	17
I.5.2.3	L'adénome toxique :	17
I.5.3	Le Goitre :	18
I.5.4	Les cancers de la thyroïde :	18
I.5.5	Nodules thyroïdiens :	18
II.	Physiologie de la reproduction chez la femme :	19
II.1	Rappels anatomo-physiologiques de l'appareil reproducteur féminin :	19
II.1.1	Ovaire :	19
II.1.2	La trompe de Fallope :	19
II.1.3	L'utérus :	20
II.1.4	Le vagin :	20
II.1.5	La vulve :	20
II.1.6	La glande mammaire :	21
II.2	Vascularisation et innervation de l'appareil génital femelle :	22
II.3	Le cycle menstruel :	22
II.3.1	Phase menstruelle (phase de desquamation) :	23
II.3.2	Phase folliculaire :	23
II.3.3	L'ovulation :	23
II.3.4	Phase lutéale :	24
II.4	La régulation des hormones ovariennes par l'axe hypothalamo-hypophysaire :	24
II.5	Physiologie de la grossesse :	26
II.5.1	Fécondation :	26
II.5.2	Le développement embryonnaire :	26
II.5.2.1	Implantation :	26

II.5.2.2	Placentation :	27
II.5.3	Le développement fœtal :	28
II.5.4	Le développement des annexes embryonnaires :	28
II.5.5	Le placenta :	28
II.5.5.1	Les échanges foeto-maternels :	28
II.5.5.1.1	Les échanges respiratoires :	29
II.5.5.1.2	Les échanges nutritifs :	29
II.5.5.1.3	Passage Transplacentaire d'éléments toxique, pathogènes et médicamenteux:	29
II.5.5.1.4	La fonction de la protection :	29
II.5.5.2	La fonction hormonale du placenta :	30
II.5.5.2.1	Les hormones sécrétés par le placenta :	30
II.5.5.2.2	Autres facteurs hormonaux durant la grossesse :	31
II.6	Les maladies survenant durant la grossesse :	32
II.6.1	Diabète gestationnel :	32
II.6.2	Hypertension artérielle gestationnel (HTA) :	32
III.	Les troubles thyroïdiens durant la grossesse :	33
III.1	Physiologie de la thyroïde au cours de la grossesse :	33
III.2	Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus :	35
III.2.1	Passage Transplacentaire d'éléments toxique, pathogènes et médicamenteux:	35
III.2.2	Les hormones thyroïdiennes, la thyroïde fœtale :	35
III.3	Les dysthyroïdies au cours de la grossesse :	36
III.3.1	L'hypothyroïdie :	36
III.3.1.1	La thyroïdite d'Hashimoto :	36
III.3.1.2	L'hypothyroïdie fruste ou sub clinique :	36
III.3.1.3	Hypothyroïdie due à la carence iodée :	37
III.3.2	Hyperthyroïdie (thyrotoxicose) :	37
III.3.2.1	Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire HGT :	37
III.3.2.2	Hyperthyroïdie par mutation du récepteur de la TSH (maladie de Rodien) :	38
III.3.2.3	Hyperthyroïdie causé par la maladie de Basedow :	38
III.3.3	Goitre simple et grossesse :	38
III.3.4	Les nodules :	38
III.3.5	Cancer de la thyroïde :	38

Chapitre II: Matériels et méthodes

I.	Matériel :	39
----	------------------	----

I.1	Populations étudiée :	39
I.2	Prélèvements sanguins :	40
I.3	Matériels non biologique :	40
II.	Méthodes :	42
II.1	Les dosages hormonaux :	42
III.	Analyses statistiques :	45
III.1	Expression des résultats :	45
III.2	Comparaison des deux moyennes :	45

Chapitre III : Résultats et discussion

I.	Résultats :	47
I.1	Statut thyroïdien chez la population des femmes témoins et des femmes durant la grossesse:	47
I.1.1	Variations des concentrations sériques moyennes de la TSH chez la population de femme étudiée: ..	47
I.1.2	Variations des concentrations sérique moyennes (FT4) chez la population de femme étudiée:	50
II.	Discussion.....	55

Conclusion	58
-------------------------	----

Bibliographie

Annexe

Introduction

Introduction :

Le système endocrine est l'un des deux grands systèmes régulateurs de l'organisme, il est constitué de plusieurs glandes qui agissent sur les cellules cibles par le biais d'hormones secrétées dans la circulation. Parmi ces glandes endocrines ; la glande thyroïde qui est responsable de la synthèse et de la sécrétion de la calcitonine et des hormones thyroïdiennes (thyroxine ou T4, tri-iodo-thyronine ou T3) à partir de l'iode apporté par l'alimentation. Cette glande constitue un régulateur très précis de notre homéostasie et des variations très subtiles de son activité (dysthyroïdies) vont avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme surtout en cours de la grossesse **(Wémeau, 2010 ; Brooker, 2001 ; Sherwood, 2006 ; Ducarme et Luton, 2010).**

Durant la grossesse Le placenta participe au transfert des hormones thyroïdiennes de la mère au fœtus. Ce passage transplacentaire est faible, mais déterminant en début de grossesse avant la production endogène d'hormones thyroïdiennes par le fœtus pour contribuer à la morphogenèse cérébral **(Bournaud et Orgiazzi, 2003).**

Les pathologies thyroïdiennes constituent, après le diabète, la deuxième cause d'endocrinopathie en cours de la grossesse. En effet ; la survenue d'une affection thyroïdienne chez la femme enceinte n'est pas rare, il est essentiel de reconnaître une dysthyroidie au cours de la grossesse. Ce déséquilibre thyroïdien maternel et/ou fœtal peut avoir des conséquences sur l'évolution de la grossesse et le développement fœtal (mortalité périnatale, retard de développement cérébral, dysthyroidie fœtale ...) ou une hypothyroïdie congénitale qui peut donc persister chez l'enfant **(Ducarme et Luton 2010 ; Schlieger et al, 2010).**

Notre travail a été réalisé au sein du service de gynécologie et d'endocrinologie de l'hôpital de bologhine à Alger pour effectuer les dosages des concentrations des principaux hormones T4l, TSH qui dont le but d'évaluer les variations hormonales pendant les 03 trimestres chez les femmes enceintes et de déterminer l'intervention de ces variations hormonales avec la grossesse et ces effets sur le développement embryonnaire ainsi déterminer le nombre des sujets susceptible d'atteindre d'une dysthyroidie pendant la grossesse.

Chapitre I

Rappels sur la

glande thyroïde

I. Rappels sur la glande thyroïde

I.1 Embryologie, anatomie, histologie et physiologie de la glande thyroïde :

I.1.1 Embryologie thyroïdienne :

La thyroïde est d'origine endodermique. L'ébauche thyroïdienne se forme à partir d'un épaissement du plancher du pharynx primitif au niveau de la première poche pharyngée (**Leger, 1990**). La descente progressive de l'ébauche thyroïdienne donne naissance au tractus thyroglosse (ou pyramide de Lalouette) qui s'étend de la base de la langue jusqu'à l'isthme thyroïdien (**Martin et al., 2017**). Cet ébauche thyroïdienne médiane augmente de volume, acquiert une forme bilobée et prend sa place définitive à la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal (**Wémeau, 2010**).

A partir des cellules des poches pharyngées, des cellules spécifiques, reconnaissables par leur production de calcitonine (cellules C) migrent aux alentours des cellules folliculaires de l'épithélium (**Hennen, 2001**) (ou vésiculaires) responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes (**Wémeau, 2010**).

I.1.2 Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdienne :

De nombreux gènes sont essentiels au développement et à la pro hormonale thyroïdienne. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne ont été mis en évidence.

TTF1 :

TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1) est un facteur de transcription impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la Tg, la TPO et du récepteur de la TSH. Son expression est thyroïdienne mais aussi pulmonaire, hypophysaire et cérébrale. (**Wémeau, 2010**).

TTF2 :

Il s'agit d'une phosphoprotéine dont le gène est localisé sur le chromosome 9 en 9q22. La maturation et l'état homozygote de TTF2 est responsable du syndrome de Banforth lazarus (**Wémeau, 2010**).

Pax8 :

Pax8 est aussi un facteur de transcription dont le gène est situé en 2q12-q14. Il joue un rôle fondamental non seulement dans l'initiation de la différenciation cellulaire thyroïdienne mais aussi dans le maintien de l'état différencié. Des mutations hétérozygotes de Pax8 ont été recensées dans des cas isolés ou familiaux d'ectopies ou hypoplasies thyroïdien (**Wémeau, 2010**).

I.1.3 Anatomie de la thyroïde :

La glande thyroïde est une glande endocrine impaire située dans la partie médiane à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Gruber (**Wémeau, 2010**). Chez l'homme adulte elle pèse de 25 à 30 mg, le poids est le plus élevé au moment de la puberté et dans la période post pubertaire (jusqu'à 25 à 30 ans), par la suite après 5 ans, il diminue progressivement. Chez la femme, ce poids augmente passagèrement à chaque étape de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause) (**Decourt, 1988 ; Tortora et Grabowski, 1994 ; Schaffler et Schmidt, 1999**).

Elle est constituée de deux lobes latéraux reliés par une masse de tissu, l'isthme (**Marieb, 2005**) qui est une mince couche de tissu thyroïdien étendu au bord inférieur du cartilage cricoïde, il relie les deux lobes de la thyroïde ; le gauche et le droit (**Figure 01**). La forme habituelle de la glande est celle d'un H ou d'un papillon. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur est rougeâtre (**Wémeau, 2010**).

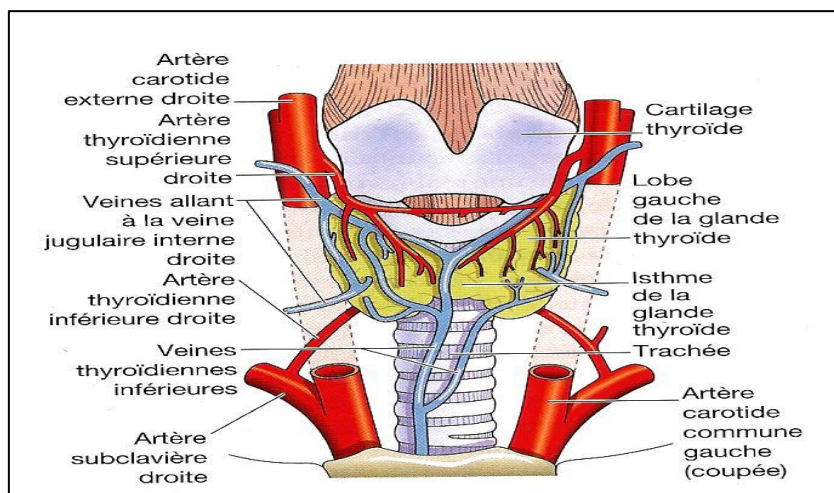


Figure 01: Siège de la glande thyroïde et structures voisines (Ross et Wilson, 2009).

I.1.4 Histologie et physiologie :

C'est une glande constituée de multiples ilots vésiculaires. Chaque vésicule comprend un centre ou cavité autour de laquelle s'organisent en une seule couche les cellules sécrétrices de la thyroïde (Nguyen et Barouina, 2008), l'intérieur de la glande thyroïde est en effet constitué de structures sphériques creuses appelées follicules (Figure 02).

Les parois des follicules sont formées principalement de cellules épithéliales cuboïdes ou squameuses (forme varie selon l'état d'activité de la glande) nommées cellules folliculaires (thyrocytes) qui produisent thyroglobuline, une glycoprotéine. La cavité centrale des follicules est remplie d'un colloïde ambré composé de molécules de thyroglobulines auxquelles s'attachent des atomes d'iode (Figure 02) (Marieb, 2005).

L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec un colloïde abondant devenant très acidophile. A l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement (Wémeau, 2010). Deux hormones appelées hormones thyroïdiennes sont dérivées de cette thyroglobuline: la Tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et la Triiodothyronine (T3) sont appelées iodothyronines.

Les follicules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif contenant les cellules parafolliculaires (cellules C) (**Figure 02**) qui élabore une hormone nommée la calcitonine (hormone antagoniste de l'hormone parathyroïdienne) (**Marieb, 2005**).

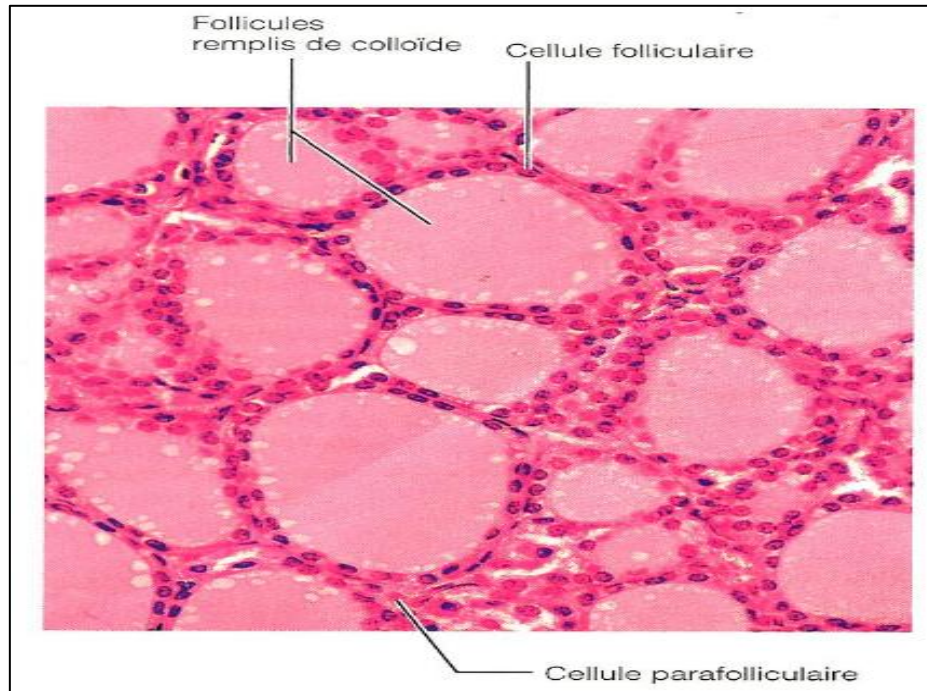


Figure 02: Histologie de la glande thyroïde (**Marieb, 2005**).

I.1.5 Vascularisation :

La vascularisation thyroïdienne est très riche (**Nguyen et Barouina, 2008**). Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures (**Figure 01**). L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur de lobe thyroïdien (**Wémeau, 2010**). Ces artères assurent l'un des débits sanguins les plus élevés de l'organisme. Elle est aussi drainée par trois veines principales : supérieure, moyenne et inférieure (**Vlaeminck-Guillem, 2011**).

I.1.6 Innervation

La thyroïde est innervée à la fois par les systèmes sympathiques et parasympathiques. Les fibres nerveuses proviennent respectivement du ganglion cervical et du nerf vague. Les fibres afférentes traversent les nerfs laryngés et régulent la vasomotricité de la glande, en modulant

notamment le débit sanguin thyroïdien. Il s'ensuit des variations du rythme d'apport de la TSH, de l'iodure et d'autres substrats métaboliques. Les terminaisons des fibres adrénergiques sont situées à proximité de la membrane basale des follicules. La présence de ces récepteurs ainsi que l'influence des amines sur le métabolisme de l'iodure indiquant que le système adrénergique exerce un effet direct sur le fonctionnement de la glande thyroïde (**Martin et al., 2017**).

I.2 Biosynthèse et devenir des hormones thyroïdiennes :

La thyroïde est la seule glande endocrine qui emmagasine en grande quantité les produits qu'elle secrète, elle a normalement en réserve la quantité requise pour environ 100 jours (**Tortora et Derrickson, 2007**).

I.2.1 Les molécules mises en jeu dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

La thyroïde élabore les iodothyronine (T3-T4) à partir de deux éléments : l'iode et la tyrosine, qui est un acide aminé (**Nguyen et Barouina, 2008**).

• L'iodure :

L'iode est un constituant essentiel des hormones thyroïdiennes (**Leger, 1990**), il est apporté par les aliments, il est absorbé au niveau de l'intestin, puis est fixé très rapidement par la thyroïde (**Nguyen et Barouina, 2008**). A la membrane basolatérale des cellules folliculaires thyroïdiennes, un transporteur Na^+/I^- (NIS) dépendant d'une pompe ATP ase transporte activement l'iodure dans la cellule (**Bouchard, 2001**).

• Thyroglobuline (Tg) :

La thyroglobuline est le précurseur de T4 et T3 (**Botham et al., 2017**), c'est une glycoprotéine spécifique synthétisée par la cellule thyroïdienne (**Leger, 1994**). La thyroglobuline est synthétisée dans la portion basale des cellules et migre vers la lumière où elle est emmagasinée dans la colloïde extracellulaire (**Figure 03**) (**Botham et al., 2017**).

- **Thyropéroxydase :**

La peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase (Thyroid peroxydase TPO) est l'enzyme de la biosynthèse des HT. Localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale de thyéocyte, elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, étape préalable indispensable à la fixation des atomes d'iode sur les résidus tyrosine de la Tg. Les substrats manipulés par la TPO sont donc la Tg, l'iodure et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui est l'élément limitant de la réaction d'iodation de la Tg (**Leclère et al., 2001**).

I.2.2 Les étapes de la biosynthèse des HT :

La synthèse des HT débutent lorsque la TSH sécrétée par l'adénohypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires. Elle se repose sur différents processus (**Figure 03**) (**Marieb, 2005**) :

1. Captage d'iodure :

Les cellules folliculaires captent les ions iodure (I⁻) dans le sang et les font passer dans le cytosol par transport actif (**figure 03**) (**Tortora et Derrickson, 2007**).

2. Synthèse de la Tg :

Elle est produite dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER), modifiée dans l'appareil de Golgi et emballée dans des vésicules sécrétoires. Les vésicules subissent ensuite l'exocytose, qui libère la Tg dans la lumière du follicule (**Figure 03**) (**Tortora et Grabowski, 1995**).

3. L'oxydation de l'iodure :

L'I⁻ chargé négativement ne peut s'unir à la tyrosine, ils doivent subir une oxydation (élimination des électrons) et être transformé en iode $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$ (**Tortora et Grabowski, 1995**) sous l'effet d'une peroxydase membranaire (**Idelman, 1994**) et ils passent de la membrane au colloïde (**figure 03**) (**Tortora et Grabowski, 1994**).

4. L'iodation de la tyrosine :

L'iode se lie à la tyrosine de la Tg du colloïde (**Marieb, 2005**). L'union d'un iode produit la monoiodotyrosine (MIT) et une seconde iodation donne la diiodotyrosine (DIT) (**Figure 03**) (**Tortora et Grabowski, 1995**).

5. Couplage de DIT et MIT :

La condensation de 1MIT et 1DIT amène à la formation de tri-iodothyronine T3, La condensation de 2DIT amène à la formation de tétra-iodothyronine ou thyroxine T4 (**Figure 03**) (**Beaudeau et Durand, 2008**).

6. Pinocytose et la digestion du colloïde :

Des gouttelettes de colloïde retournent, par pinocytose, dans les cellules folliculaires fusionnent avec des lysosomes. Des enzymes digestives dégradent la Tg et libèrent les molécules de T3 et T4.

La libération de MIT et DIT se produit aussi. Ces molécules perdent leur iode qui sert à nouveau à la synthèse de plus de T3 et de T4 (**Tortora et Derrickson, 2007**). L'iode minéral intra thyroïdien est ainsi recyclé dans le follicule thyroïdien (**figure 03**)(**Beaudeau et al., 2008**).

7. Sécrétion des HT :

Comme T3 et T4 sont liposolubles, elles diffusent à travers la membrane plasmique afin de rejoindre la circulation sanguine (**Figure 03**) (**Tortora et Grabowski, 1995**).

8. Le transport dans le sang :

La T4 est normalement sécrétée en bien plus grande quantité que la T3, mais ce dernier est beaucoup puissant (**Figure 03**). Cependant, lorsque la T4 entre dans une cellule somatique, elle est en bonne partie convertie en T3 par perte d'un atome d'iode ou convertie en T3r (**Tortora et Grabowski, 2007**). Plus de 99% des T3 et des T4 se combinent dans le sang à des protéines de transport surtout à la TBG ou globuline liant la thyroxine.

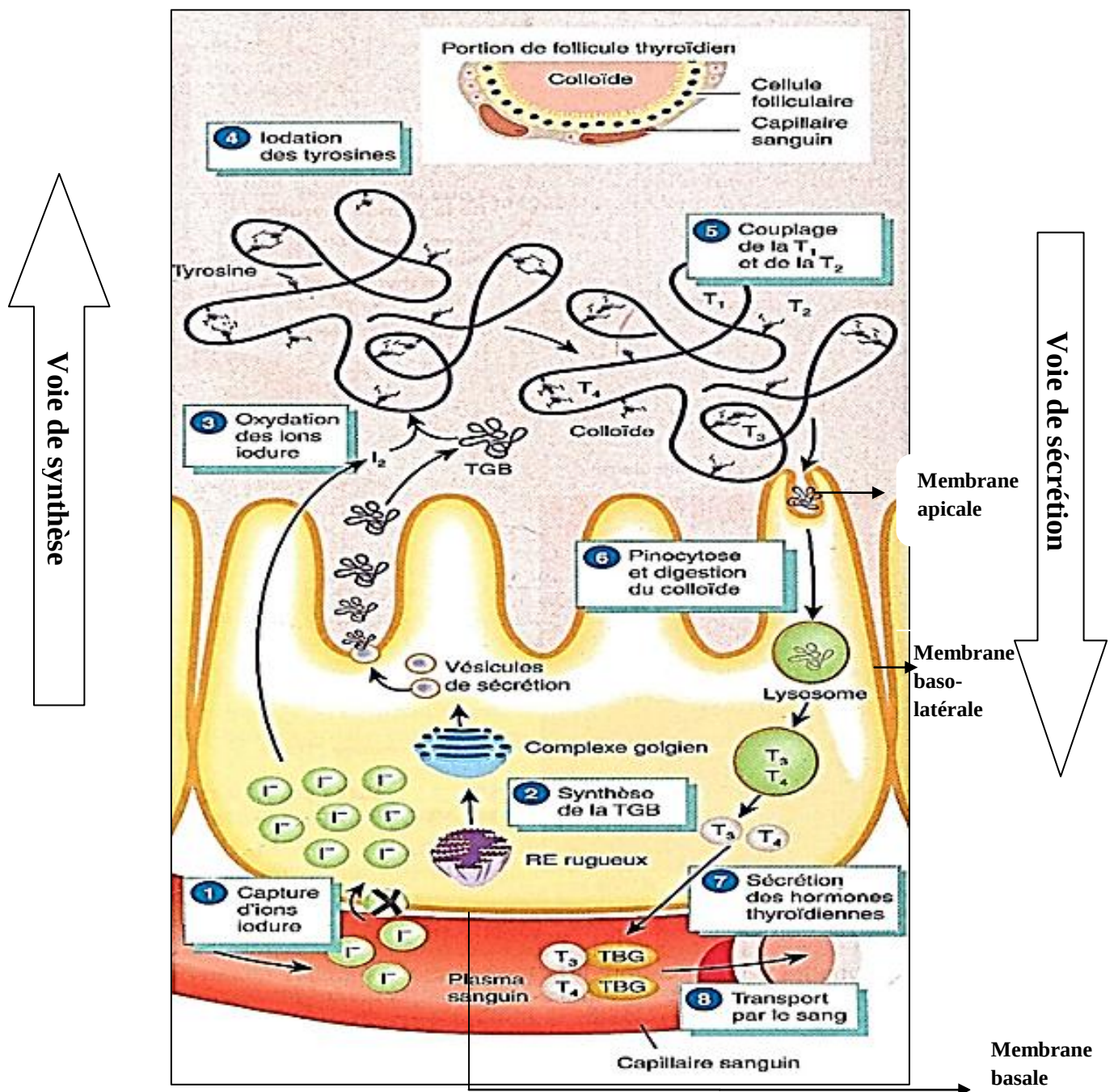


Figure 03 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Tortora et Grabawski, 1995) (modifiée).

I.2.3 Transport des hormones thyroïdiennes :

I.2.3.1 Transport sanguin des hormones thyroïdiennes :

Les protéines plasmatiques qui fixent les HT sont l'albumine, une préalbumine appelée transthyrétine et la TBG. De ces trois protéines, l'albumine a la plus grande capacité de liaison pour la T4, tandis que la TBG est celle qui a la plus faible capacité. Toutefois, la plus grande affinité se produit entre la T4 et la TBG. Des quantités moindres de T4 sont liées à la transthyrétine et à l'albumine (**Ganong et al., 2012**).

I.2.3.2 Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes :

La forme biologiquement active de ces hormones est la T3 sécrétée en faible quantité (20%) par la thyroïde, si bien que sa production provient de la désiodation de la T4. En raison de la nature lyophile des HT, il était supposé que leur traversée de la double couche lipidique membranaire s'effectuait par diffusion. Pourtant il apparaît que le transfert transmembranaire est essentiellement assuré par des protéines de transport. Parmi les transporteurs individualisés MCT8 (Mono carboxylate Transporter 8) (**Ryndak-Swercz, 2010**), exprimé notamment dans le cœur, le foie, le placenta mais aussi au niveau des cellules gliales et de certaines neurones (**Wémeau, 2012**). OATP1 est un autre transporteur transmembranaire des HT situé au niveau cérébral et testiculaire et présente une très haute affinité pour la T4 et la T3 inverse. Il semble impliqué dans leur traversée de la barrière hémato encéphalique (**Wémeau, 2012**). Une autre molécule, MCT10 s'avère un autre transporteur d'HT, au moins aussi actif que le MCT8 (**Wémeau, 2010**).

I.2.4 Action des hormones thyroïdiennes :

I.2.4.1 Action génomique des HT :

Il y a deux gènes TR, $TR\alpha$ et $TR\beta$ (**Gregory, 2012**). Le TR possède plusieurs domaines fonctionnels : un domaine C permettant l'interaction à l'ADN, un site de liaison E des HT, un domaine A/B de régulation transcriptionnelle et enfin le domaine D, charnière. Activés par les HT, les TR se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux HT (TRE)

l'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement. Conjointement les cofacteurs nucléaires forment des complexes avec TR et prennent un rôle coactivateur ou corépresseur (**Wémeau, 2010**).

I.2.4.2 Action non génomique des HT :

Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédant par la modification de canaux ionique au récepteur membranaire.

Des récepteurs aux hormones thyroïdiennes ont été identifiés dans la mitochondrie et sont susceptible d'induire par leur liaison à L'ADN l'expression de protéines impliqués dans la chaîne respiratoire mitochondriale (**Wémeau, 2010**).

I.3 Régulation de la sécrétion des HT:

I.3.1 Axe hypothalamo-hypophysaire :

I.3.1.1 Thyroolibérine TRH (Thyrotropin Releasing Hormone):

La TRH est un tripeptide sécrété par l'hypothalamus (**Leger, 1990**), stimule les cellules thyrotropes de l'hypophyse antérieure (**Figure 05**), ces cellules accélèrent la synthèse des sous unités α et β de la TSH et sécrètent la TSH (**Hennen, 2001**). La TRH se lie à des récepteurs membranaires présents sur les cellules thyrotropes (**Leger, 1990**).

I.3.1.2 Thyréostimuline TSH :

TSH est une hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules thyrotropes de l'adénohypophyse (**Leger, 1990**). Elle est composée de deux sous unités : une sous unité alpha qui est commune à l'hormone lutéinisante (LH), à l'hormone folliculostimulante (FSH) et à l'hormone chorionique gonadotrophique(hCG), et une sous unité beta qui lui confère sa spécificité thyroïdienne (**Martin et al., 2017**). La TSH est le principal facteur dont dépend la sécrétion d'hormone thyroïde, quasiment chacune des étapes de la synthèse et de la libération de l'hormone thyroïde est stimulé par la TSH (**Sherwood, 2006**) sous l'effet d'un peptide hypothalamique appelé thyroolibérine (**Marieb, 2005**).

La TSH agit en se fixant sur ses récepteurs spécifiques (RTSH) situés sur la membrane des thyrocytes (**Martin et al., 2017**), couplés aux protéines G stimulant la production d'AMPc et activant plusieurs kinases (**Guénard, 2009**). L'AMPc est synthétisé à partir de l'ATP, le principal produit chimique fournisseur d'énergie dans les cellules. L'enzyme qui catalyse la formation de l'AMPc est l'adénylate cyclase, et elle est fixée à la surface interne de la membrane plasmatique. Lorsque le premier messenger (TSH) s'unit à son récepteur à la surface externe de la membrane, l'adénylate cyclase située sur la surface interne est activée. L'adénylate cyclase transforme alors l'ATP en AMPc dans le cytosol de la cellule. L'AMPc agit ensuite comme second messenger afin de modifier de différentes façons le fonctionnement cellulaire (**Tortora et Grabowski, 1995**). Dans les cellules thyroïdiennes, la liaison de la TSH entraîne la synthèse de tyrosine (**Figure 04**) (**Marieb, 2005**).

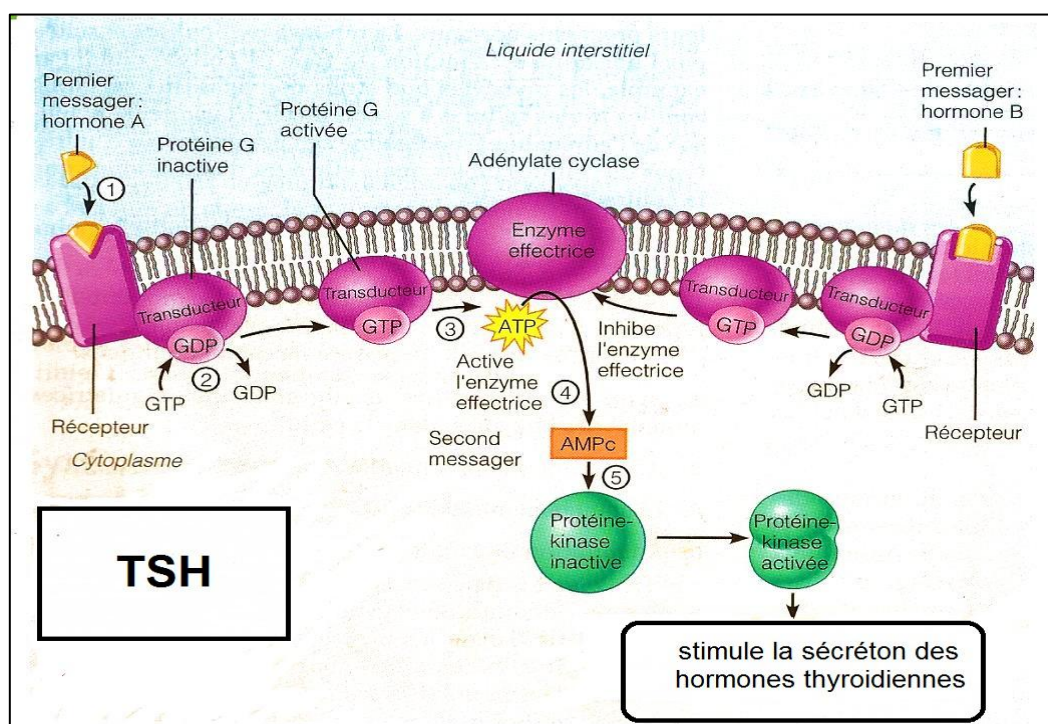


Figure 04: Mécanisme d'action de la TSH (**Marieb, 2005**) (**modifiée**).

I.3.2 L'iodure (wolfchaikoff) :

La production thyroïdienne s'accroît puis se réduit lorsque la concentration plasmatique en ions iodure s'élève, cette inhibition de la fonction thyroïdienne consécutive au blocage de l'organification de l'iode est dénommée effet wolfchaikoff. Cet effet n'est que transitoire car

si la surcharge iodée persiste, la glande thyroïde reprend une synthèse hormonale quasi normale (Wémeau, 2010).

I.3.3 Rétrocontrôle de la TSH :

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur l'hypophyse et l'hypothalamus (neurones à TRH) pour moduler la sécrétion de TSH. La sécrétion de TSH est inhibée par l'augmentation des concentrations de T4 et T3 (Guénard, 2009). Inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de T3 et T4 diminue (Figure 05) (Ader et al., 2006).

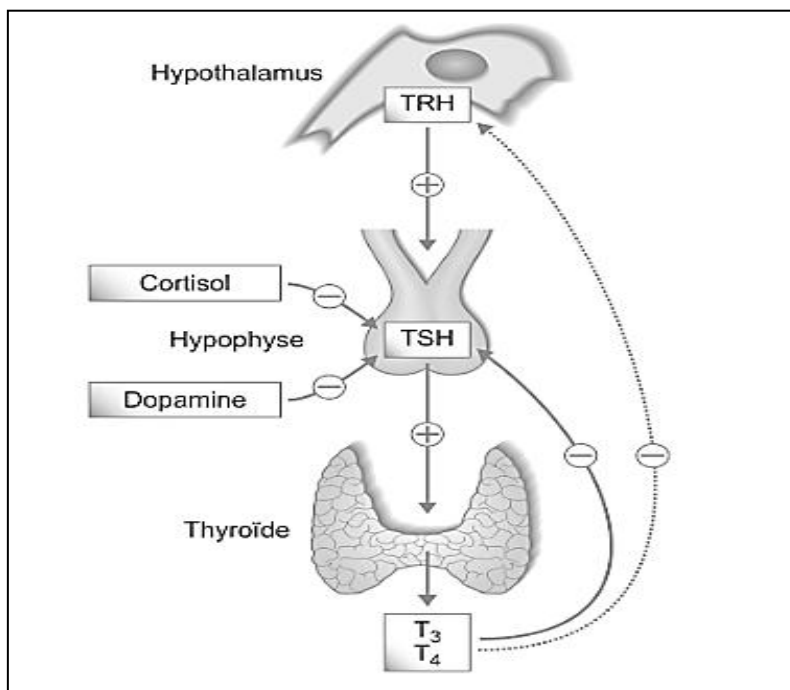


Figure 05: Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Martin et al., 2017).

I.3.4 Autres facteurs de régulation :

Certaines hormones placentaires ont une analogie structurale avec TSH. Ce sont l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), dont la sous unité alpha est proche de celle de la TSH, et l'hormone thyroïdienne chorionique (hCT), qui paraît identique à la TSH hypophysaire. Ces deux hormones peuvent intervenir dans certaines conditions et avoir une action semblable à celle de la TSH (Leger, 1990).

La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine et le cortisol agissent de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH (**Figure 05**) (**Wémeau, 2010**).

I.4 Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes :

I.4.1 Effet des HT sur les métabolismes

- **Métabolisme basale/ régulation de la température :**

Les HT stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal ; augmentent la production de chaleur, facilitent les effets du système nerveux sympathique (**Marieb, 2005**).

- **Métabolisme des glucides :**

Les HT augmentent le métabolisme des glucides dans tous ses compartiments, avec un effet hyperglycémiant. Elles stimulent la glycolyse et la néoglucogenèse, et augmentent l'absorption intestinale du glucose ainsi que son utilisation cellulaire (**Carip et Louet, 2004**).

- **Métabolisme lipidique :**

Les HT augmentent la lipolyse dans le tissu adipeux. Elles induisent une oxydation des acides gras libres qui pourrait jouer un rôle dans leur effet thermodynamique (**Martin et al., 2017**) et elles diminuent la quantité de cholestérol circulant en favorisant son excrétion biliaire (**Carip et Louet, 2004**).

• Métabolisme protéique :

Les HT augmentent le métabolisme des protéines d'une manière globale. Généralement le catabolisme est plus favorisé, avec une mobilisation très importante des acides aminés des réserves **(Carip et Louet, 2004)**.

I.4.2 Effet sur la croissance et le développement du système nerveux :

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques sur le développement du SNC durant lesquelles une concentration appropriée d'HT est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation **(Wémeau, 2012)**.

I.4.3 Effet sur le système cardio-vasculaire :

L'hormone thyroïde renforce l'effet des catécholamines sur le cœur, elle accélère le cœur et stimule sa force de contraction d'où l'augmentation du débit cardiaque **(Sherwood, 2006)**.

I.4.4 Effet au cours de la vie embryonnaire et fœtal durant la grossesse:

La thyroïde maternelle assure les besoins de l'embryon jusqu'à la 10ème semaine de la vie intra utérine. Elle passe librement la barrière placentaire. La thyroïde fœtale va ensuite devenir fonctionnelle. Le rôle des HT est important au niveau de la croissance osseuse et surtout de la maturation nerveuse **(Tramalloni et Monpeyssen, 2013)**.

I.5 Les pathologies de la glande thyroïdienne :

Le dysfonctionnement de la glande thyroïde influence chaque cellule de notre organisme, l'ensemble de nos systèmes et de nos fonctions **(Willem, 2010)**.

I.5.1 L'hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie survient lorsque la thyroïde produit insuffisamment d'hormones, comme la T3 et T4. Dans sa forme la plus courante qui touche un pour cent de la population, principalement les femmes d'âge moyen et plus âgées **(Toft, 2008)**. On distingue deux formes d'hypothyroïdies : l'hypothyroïdie primaire ou «périphérique, d'origine basse », est due à un

mauvais fonctionnement de la glande thyroïde elle-même et l'hypothyroïdie secondaire ou « centrale, d'origine haut », résulte d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire (**Willem, 2010**).

I.5.1.1 Thyroïdite d'Hashimoto :

La thyroïde d'Hashimoto se définit par la présence d'un goitre associée à la présence d'anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) à des taux souvent très élevés (**Young, 2011**). La chute du nombre de thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement augmentée. La stimulation de l'immunité cellulaire active les lymphocytes T cytotoxiques (LTC) dirigés contre plusieurs antigènes des thyrocytes. Les (anti-TPO) exercent un rôle important en inhibant la TPO et en suscitant la lyse des thyrocytes dont l'importance et l'intensité conduisent à l'hypothyroïdie (**Leclère et al., 2001**).

I.5.1.2 Hypothyroïdie fruste :

L'hypothyroïdie fruste est définie par une concentration plasmatique anormalement élevée de TSH avec une valeur de T4 libre normale. Dans ce cas, elle est asymptomatique ou presque (**Brouet, 2011**).

I.5.1.3 Hypothyroïdie post partum :

L'hypothyroïdie post partum apparaît autour du quatrième mois après l'accouchement dans 5 à 10% des cas. Elle fait suite à une courte période d'hyperthyroïdie (**Brouet, 2011**).

I.5.1.4 Surcharge iodée

Les surcharges iodées proviennent généralement de deux catégories de produits : les médicaments ou les produits de contraste radiologiques. L'iode excédentaire s'élimine de l'organisme au plus tard 6 semaines, sauf l'amiodarone, qui nécessite un an d'élimination parfois et le Lipiodol, qui persiste « à vie » dans l'organisme. Selon l'état thyroïdien antérieur, le stock d'iode intra thyroïdien, la dose d'iode administrée et sa durée d'élimination, la surcharge iodée peut être sans influence, induire une dysthyroïdie ou aggraver une dysthyroïdie préexistante. Le mécanisme physiopathologique essentiel au

déclenchement d'une dysthyroïdie dans ces cas est un blocage de l'organification de l'iode thyroïdien, conduisant à une hypothyroïdie, parfois l'accumulation d'iode dans la thyroïde peut conduire à une hyperthyroïdie (**Petit et al., 2005**).

I.5.2 L'Hyperthyroïdie (thyrotoxicose) :

L'Hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles, il s'agit d'une augmentation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes entraînant une diminution de la sécrétion de TSH par rétrocontrôle négatif ; on parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie (**Young, 2011**).

I.5.2.1 La maladie de basedow :

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle survient le plus souvent chez la femme de 20 à 45 ans. L'hyperthyroïdie basedowienne a une origine immunologique, sous forme de production anormale d'une immunoglobuline (Ig) à action de stimulation prolongée sur la thyroïde (LATS) (Long Acting Thyroid Simulator), donnant souvent des hyperthyroïdies de longue durée. Cet AC bien spécifique se fixe sur les récepteurs thyroïdien sensible à la TSH et en reproduit les effets stimulantes (**Derveaux, 2006**).

I.5.2.2 Goitre multi nodulaire toxique :

Des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ont la encore été décrites, elles sont distinctes d'un nodule à l'autre au sein d'un même goitre. Cette situation constitue la principale cause d'hyperthyroïdie des sujets âgés, survenant sur un goitre préexistant dont un ou plusieurs nodules s'autonomisent. Le goitre est diffus, souvent irrégulier et bosselé, déforme par la présence de formation multi nodulaires (**Wémeau, 2010**).

I.5.2.3 L'adénome toxique :

C'est un nodule thyroïdien devenu hypersécrétant. Il associe cliniquement un nodule thyroïdien et des signes d'hyperthyroïdiennes. La T4 libre et la T3 libre sont élevées, la TSH ultrasensible abaissée. (**Bernard, 1993 ; Dervaux, 2006**).

I.5.3 Le Goitre :

Le goitre correspond à une augmentation du volume de la thyroïde qui peut affecter l'ensemble de l'organe on parle alors de goitre diffus. Cette augmentation peut affecter des zones limitées de la glande on parle alors de goitre nodulaire. Elle peut devenir énorme. Cette augmentation est le plus souvent due à une carence en iode, à un facteur familial ou à certains médicaments **(Willem, 2010)**.

I.5.4 Les cancers de la thyroïde :

La grande majorité des tumeurs de la thyroïde sont de nature bénigne. Ces tumeurs qui se développent à partir des cellules folliculaires se présentent soit sous forme de kystes à contenu liquide soit sous forme de tumeurs solides, appelés adénomes **(Willem, 20110 ; Bernard, 1993)**.

I.5.5 Nodules thyroïdiens :

Le nodule thyroïdien réalise une tuméfaction localisée de la glande thyroïde, de taille et consistance variable, le plus souvent arrondie ou ovulaire et bien délimité. Ce nodule peut être isolé ou multiple, incluse dans un corps thyroïde normal ou goitreux **(Derveaux, 2006)**.

II. Physiologie de la reproduction chez la femme :

II.1 Rappels anatomo-physiologiques de l'appareil reproducteur féminin :

La femme joue un rôle plus complexe que l'homme dans la reproduction. Non seulement son organisme doit-il produire des gamètes mais il doit aussi se préparer à soutenir un embryon en voie de développement pendant une période d'environ neuf mois **(Marieb, 2005)**.

II.1.1 Ovaire :

Les ovaires sont les gonades sexuelles de la femme, qui se situent latéralement dans le petit bassin féminin, en arrière de l'utérus **(Figure 06) (Heffner, 2003 ; Dupont, 2007)**. Ces ovaires sont des glandes ovoïdes ressemblant à celles des amandes non écalées **(Dupont, 2007 ; Tortora, 2007)**.

L'ovaire est lui-même entouré par un épithélium superficiel doublé d'une tunique albuginée **(Dupont, 2007)**. On distingue au sein de l'ovaire deux zones : une zone périphérique : le cortex qui contient les follicules à différents stades de développement (futurs gamètes) et une zone centrale : la médulla qui contient les vaisseaux, et des cellules musculaires, les myocytes. L'ovaire exerce une double fonction endocrine (synthèse d'œstrogènes et de progestérone) et exocrine (synthèse des gamètes féminins : les ovocytes) **(Tourniaire et al., 1994 ; Dupont, 2007)**.

II.1.2 La trompe de Fallope :

L'organisme de la femme contient deux trompes de Fallope, également appelées trompes utérines, qui s'étendent latéralement à partir de l'utérus et transportent les ovules, depuis les ovaires vers l'utérus **(Figure 06) (Tortora et Grabowski, 1995)**, et livrent passage aux spermatozoïdes qui fécondent l'ovocyte dans son tiers distal ou pavillon. Chaque trompe comporte quatre segments **(Figure 06)** : le pavillon (ou infundibulum), l'ampoule tubaire, l'isthme rétréci et le segment interstitiel **(Tortora et Grabowski, 1995 ; Kamina, 2005 ; Dupont, 2007)**.

La lumière des trompes de Fallope est garnie d'un épithélium porteur de longs cils à la surface de nombre de ses cellules. Ces cils facilitent le mouvement du zygote dénué de mouvement propre, vers la cavité utérine ou il doit s'implanter (**Heffner, 2003**).

II.1.3 L'utérus :

L'utérus est un organe médian unique en forme de poire, situé dans le pelvis féminin entre la vessie et le rectum (**Heffner, 2003**). Il fait partie du circuit que doivent emprunter les spermatozoïdes afin d'atteindre les trompes de Fallope. La menstruation, la nidation de l'ovule fécondé, le développement fœtal durant la grossesse et le travail se déroulent dans cet organe (**Tortora et Grabowski, 1995**). L'utérus comporte trois zones anatomiquement et fonctionnellement distinctes : le col, l'isthme et le corps (**Figure 06**) (**Tortora et Grabowski, 1995 ; Heffner, 2003 ; Dupont, 2007**).

L'utérus est composé de 03 couches de tissus (**Figure 06**) : la couche externe, le périmétrium, ou séreuse. La couche intermédiaire de l'utérus, le myomètre (tunique musculaire) est formé d'un assemblage complexe de faisceaux de myocytes lisses. Il contient aussi du tissu conjonctif dans les gaines vasculaires et la couche interne, endomètre ou tunique muqueuse repose directement sur le myomètre (**Tortora et Grabowski, 2005 ; Lullmann-Rauch, 2008**).

II.1.4 Le vagin :

Le vagin se trouve entre le rectum, à l'arrière et l'urètre et la vessie, à l'avant. C'est un canal musculaire élastique de 8 à 12 cm de long composé essentiellement de tissu conjonctif qui constitue la liaison entre l'utérus et les organes génitaux externes (**Figure 06**) (**Anthony et Kolthoff, 1978, Schaffler et Schmidt, 2002**).

II.1.5 La vulve :

La vulve est un organe étendu, comprend le tiers inférieur de vagin, situé en grande partie entre les cuisses. A ce niveau se trouvent les orifices de l'urètre et du tube digestif (anus) ainsi que l'entrée du vagin. (**Kamina, 2000 ; Schaffler et Schamidt, 2002; Heffner, 2003**).

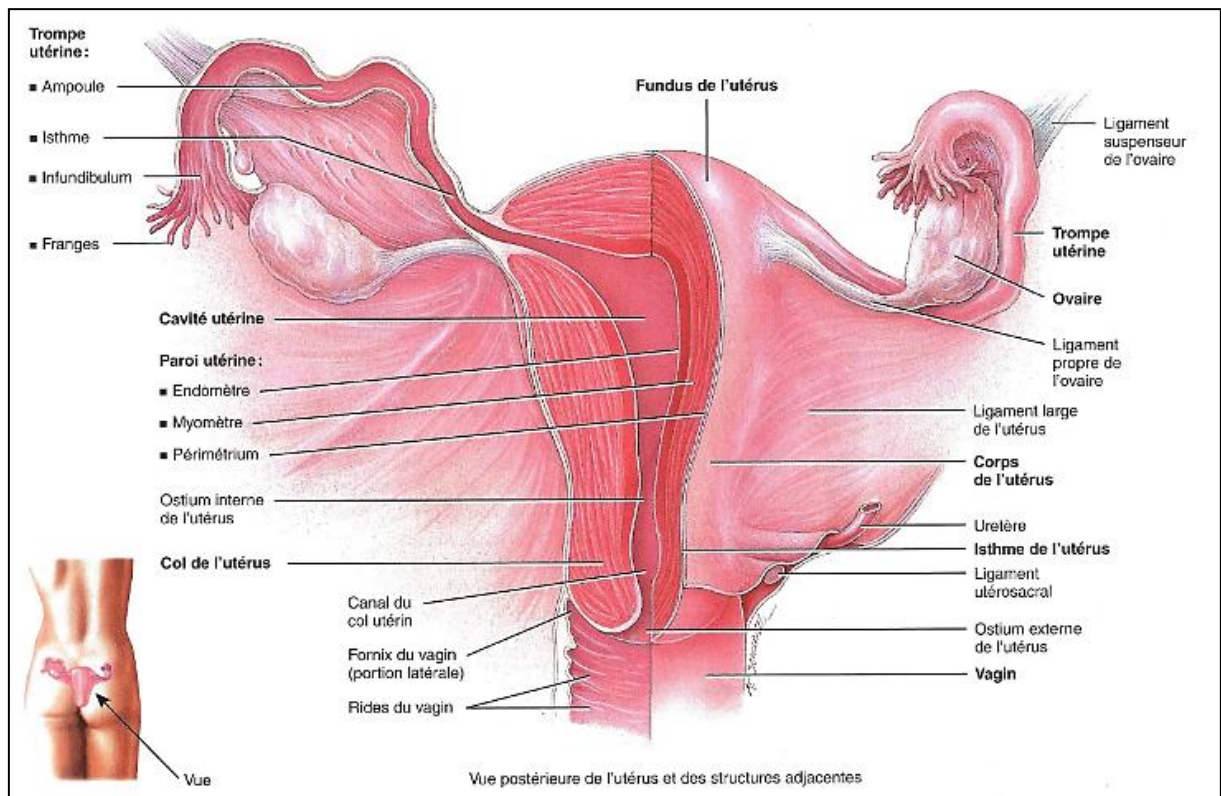


Figure 06: Vue postérieure de l'utérus et des structures adjacentes (Tortora et Derrickson, 2007).

II.1.6 La glande mammaire :

La glande mammaire humaine dérive de l'ectoderme. Elle devient visible chez l'embryon de 4 semaines sous la forme d'un bourgeon ou d'un nodule de tissu épithélial (Heffner, 2003), c'est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire destinée à sécréter de lait maternel (Delcroix et Gomez, 2005). L'extrémité du sein est soulevée et pigmentée, elle forme le mamelon (Figure 07) (Tortora et Derrickson, 2009).

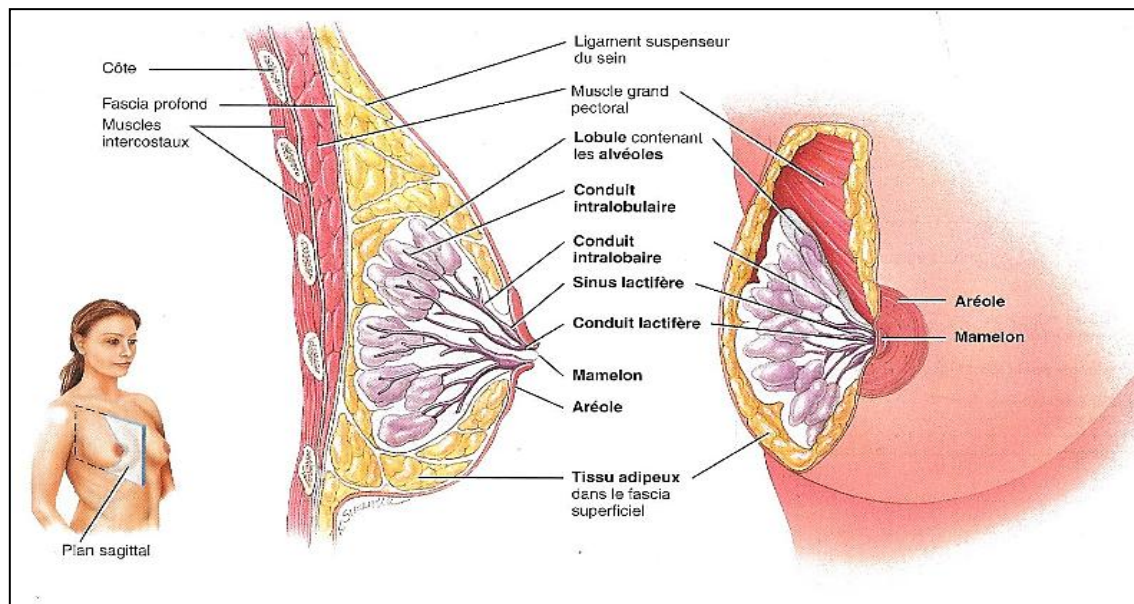


Figure 07: Les glandes mammaires des seins (Tortora et Derrickson, 2007).

II.2 Vascularisation et innervation de l'appareil génital femelle :

Les ovaires et la trompe de Fallope sont vascularisés par deux artères : l'artère ovarique et utérin. Ils sont drainés par des plexus veineux qui se regroupent en une veine unique se jetant dans la veine cave inférieure. L'irrigation sanguine de l'utérus est assurée par des branches de l'artère aortique interne appelées artères utérines (Dupont, 2007 ; Tortora et Derrickson, 2007).

Les réponses sexuelles mettant en jeu l'activité coordonnée des systèmes somatiques, sympathique et parasympathique qui sont: la commande de la dilatation des vaisseaux responsables de l'excrétion de clitoris, la stimulation de la sécrétion du vagin et la contraction de la musculature lisse rythmique du vagin dans l'organisme (Purves et al., 2011).

II.3 Le cycle menstruel :

Il est caractérisé par un fonctionnement cyclique sa durée moyenne est de 28j est marqué chaque mois par un écoulement hémorragique (Figure 08) (Delcroix et Gomez, 2005).

II.3.1 Phase menstruelle (phase de desquamation) :

Elle se déroule durant les 05 premiers jours du cycle (**Figure 08**). Elle correspond à l'élimination de la couche fonctionnelle de l'endomètre. A ce stade, les taux d'œstrogène et de progestérone baissent (**Figure 08 ; C**) en raison de la régression du corps jaune. La muqueuse n'est plus vascularisée, la couche fonctionnelle desquame est éliminée (**Figure 08; B**) (Heffner, 2003 ; Nguyen Et Barouina, 2008 ; Tortora et Derrickson, 2009).

II.3.2 Phase folliculaire :

Au cours de chaque cycle, de nombreux follicules entament un processus de maturation. Sous l'influence de FSH quelques follicules ovariens primordiaux commencent donc à croître, pour devenir au final un follicule de De Graaf (**Figure 08**) (Tortora et Derrickson, 2007).

La FSH stimule le développement des follicules ovariens qui contiennent les ovules aussi bien les cellules folliculaires pour qu'elles sécrètent des œstrogènes qui entraînent la formation d'un nombre croissant de récepteurs de FSH par les cellules de la granulosa, d'où une rétroaction positive rendant ces cellules plus sensibles à l'action de la FSH (Guyton et Hall, 2003). Les œstrogènes et les inhibines sécrétés par ce follicule abaissent la sécrétion de FSH, ce qui stoppe la croissance des autres follicules ovariens et deviennent atrophiques pour permettre la maturation d'un seul follicule et amener à l'ovulation (**Figure 08**) (Tortora et Derrickson, 2009).

II.3.3 L'ovulation :

Pendant la dernière partie de la phase pré ovulatoire, les œstrogènes sont produits en quantité relativement élevée (**Figure 08 ; C**). Leur action qui est inhibitrice sur la LH et la GnRH lorsqu'elle s'exerce à dose modérée, se transforme alors en rétroaction. En effet, le taux élevé d'œstrogène stimule l'hypothalamus qui libère une plus grande quantité de LH (pic de LH) (**Figure 08 ; A**). L'influx brusque de LH qui en résulte provoque la rupture du follicule ovarien mur et l'expulsion de l'ovocyte II vers le 14^{ème} jour (Guyton et Hall, 2003 ; Tortora et Derrickson, 2009).

II.3.4 Phase lutéale :

Après l'ovulation, le follicule s'affaisse pour former le corps jaune, la fonction essentielle est de sécréter la progestérone (**Figure 08**), au-delà de ce délai, son devenir dépend de la sécrétion éventuelle d'hCG qui le transforme alors en corps jaune gravidique. Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune se maintient seulement pendant deux semaines, après quoi son activité sécrétrice diminue, et il dégénère en corps blanc. Lorsque les taux de progestérone, d'œstrogènes et d'inhibine décroissent, la libération de GnRH, de FSH et de LH se met à augmenter de nouveau, car elle n'est plus soumise à la retro-inhibition exercée par les hormones ovariennes. Un nouveau cycle ovarien commence (**Guyton et Hall, 2003 ; Delcroix et Gomez, 2005 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

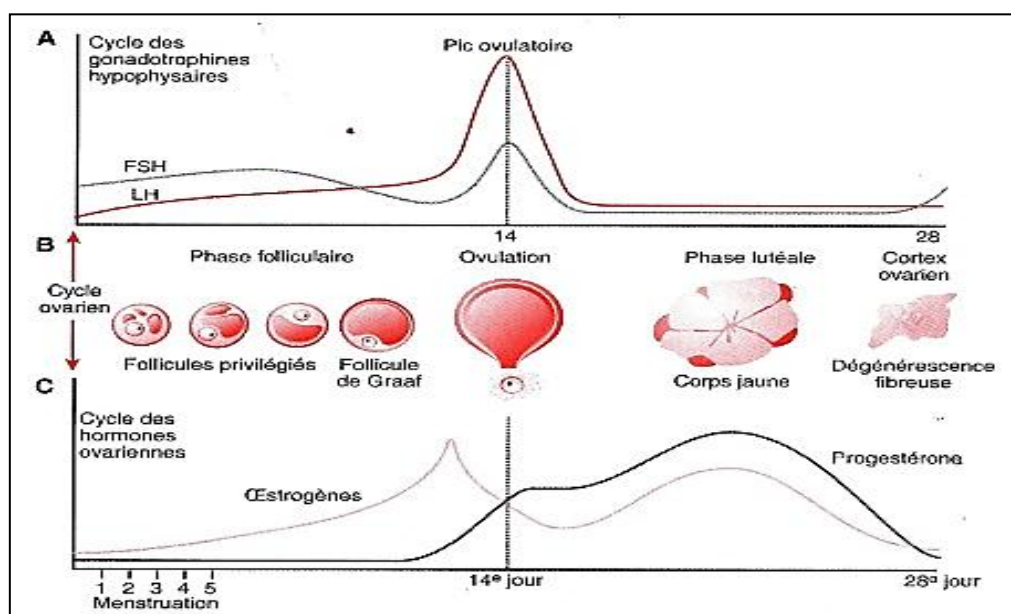


Figure 08 : Cycle menstruel. **A** : cycle des gonadotrophines hypophysaires. **B** : cycle des follicules ovariens. **C** : cycle des hormones ovariennes (**Guénard, 2009**).

II.4 La régulation des hormones ovariennes par l'axe hypothalamo-hypophysaire :

La GnRH stimule la libération de l'hormone folliculostimulante FSH et de l'hormone lutéinisante LH par l'adénohypophyse, leurs taux varient au cours du cycle et ils contrôlent la libération des œstrogènes et la progestérone (**Figure 08 ; 09**). Chez la femme adulte, la

libération de FSH et LH stimulent le développement du follicule et la maturation de l'ovocyte. A ce stade la petite quantité de l'œstrogène produite par le follicule inhibe la sécrétion hypophysaire de FSH et LH par un rétrocontrôle négatif (**Figure 09**). De plus, les cellules granuleuses sécrètent de l'inhibine qui limite la libération de FSH (**Brooker, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

Les œstrogènes renforcent les effets locaux de FSH et LH sur le follicule qui continue son développement et les taux d'œstrogènes s'élèvent et quand elles atteignent un point critique, elles n'exercent plus d'inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et par un rétrocontrôle positif augmentent la sécrétion de la FSH et LH (**Figure 09**). Au milieu du cycle, il se produit donc une brusque élévation de la quantité de LH qui stimule l'ovulation et la formation de corps jaune. Après l'ovulation, le corps jaune sécrète des œstrogènes et de la progestérone qui préparent l'organisme à une éventuelle grossesse (**Brooker, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

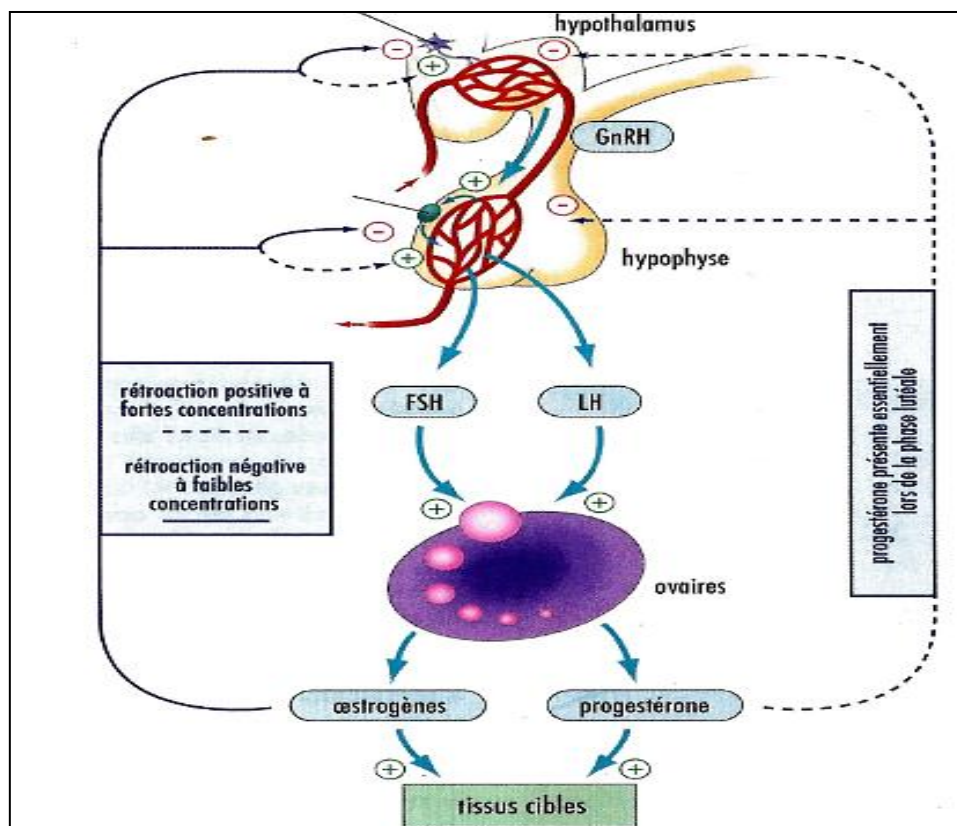


Figure 09: Représentation fonctionnelle de l'axe gonadotrope chez la femme (signe+ vert : action stimulatrice ; signe – rouge : action inhibitrice) (**Nguyen et barouina, 2008**).

II.5 Physiologie de la grossesse :

La grossesse constitue une série d'événements qui commence par la fécondation et se poursuit avec implantation, le développement embryonnaire et le développement fœtal. Normalement, elle prend fin environ 38 semaines plus tard, au moment de la naissance **(Tortora et Derrickson, 2009)**.

II.5.1 Fécondation :

La fécondation est la fusion de deux cellules haploïde (n), le spermatozoïde gamète masculin et l'ovule gamète féminin (ovocyte de deuxième ordre), en une cellule unique, l'œuf ou le zygote diploïde (2n) **(Delcroix et Gomez, 2005)**.

II.5.2 Le développement embryonnaire :

Le zygote formé lors de la fécondation commence à se diviser par mitose, tandis qu'il se déplace dans la trompe vers l'utérus, et flotte librement dans la cavité utérine puis s'implante dans l'endomètre **(Brooker, 2001 ; Marieb, 2005)**.

II.5.2.1 Implantation :

Après avoir atteint l'utérus, le blastocyste en développement reste dans la cavité de l'utérus pendant 1 à 3j avant de s'implanter, environ 6j après la fécondation, il se fixe à l'endomètre qui est préparé par les hormones ovariennes (œstrogènes et progestérones) **(Brooker, 2001 ; Guyton et Hall, 2003 ; Tortora et Derrickson, 2009)**.

Environ 8 jours, l'embryon subit plusieurs transformations. En premier lieu, le trophoblaste se différencie en deux couches: les cellules de la couche interne, appelée cytotrophoblaste, conservent leurs limites externes. Les cellules de la couche externe perdent leur membrane plasmique pour réaliser une masse cytoplasmique appelée syncytiotrophoblaste, qui envahit l'endomètre **(Marieb, 2005 ; Tortora et Derrickson, 2009)**.

A la fin de 9^{ème} jour dans le blastocyste est entièrement dans le syncytiotrophoblaste qui continue à proliférer puis apparaissent les vacuoles qui grossissent et confluent pour former les lacunes. Vers le 12^{ème} jour, on observe l'apparition du chorion, il deviendra la principale

partie embryonnaire du placenta, qui fait office de structure d'échange avec la mère **(Delcroix et Gomez, 2005 ; Tortora et Derrickson, 2009)**. Au 13^{ème} jour apparaissent les villosités primaires et secondaires (fin de la 2^{ème} semaine) **(poirier et al., 1993)**.

II.5.2.2 Placentation :

Le placenta dérive du trophoblaste et se développe en formant des villosités. Au début de la 2^{ème} semaine, le placenta comprend deux parties : 1) la portion fœtal constituée des villosités choriales, elle adhère à la paroi utérine .2) La portion maternelle composée d'une partie de l'endomètre de l'utérus, elle est lisse et parcourue de gros vaisseaux qui convergent vers le centre où ils s'attachent dans le cordon ombilical **(Figure 10) (Delcroix et Gomez, 2005 ; Tortora et Derrickson, 2009)**. Lorsque le trophoblaste donne naissance à une couche de mésoderme extraembryonnaire sur sa face interne, il est devenu le chorion. A la fin du 3^{ème} semaine, des capillaires sanguins se forment dans les villosités choriales et se rattachent à la circulation embryonnaire par l'intermédiaire des artères ombilicales **(Figure 10) (Tortora et Derrickson, 2009)**. Le placenta, organe fœto-maternel, a un double rôle : un rôle fœtal, car il est indispensable à la croissance du fœtus, un rôle maternel, car il est indispensable au maintien de la grossesse, le placenta est pour le fœtus l'unique organe d'échange vers l'extérieur. Il constitue un organe de réserve **(Delcroix et Gomez, 2005)**.

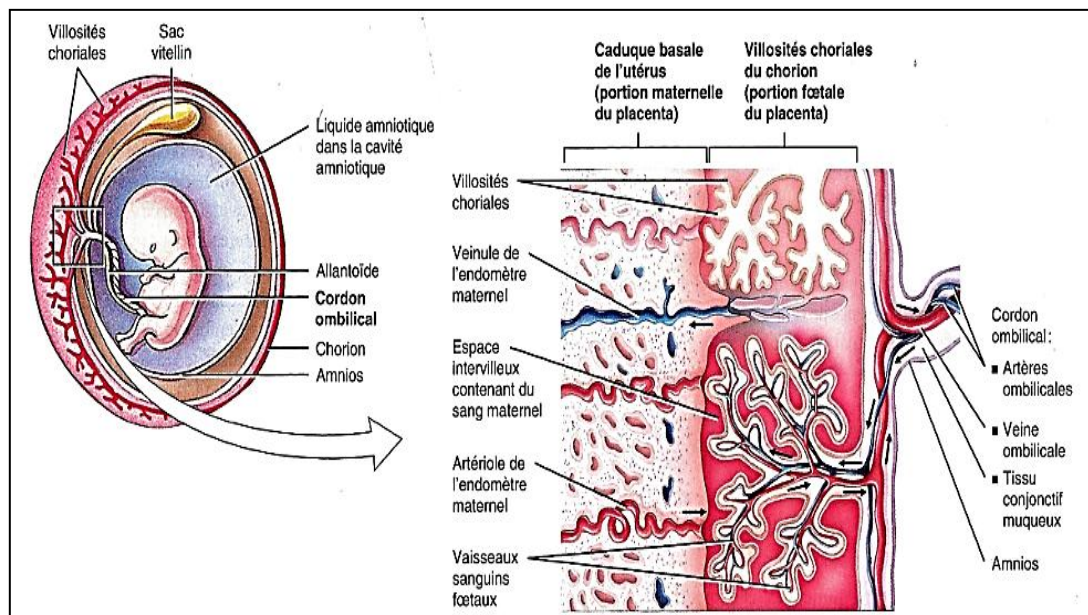


Figure 10: Le placenta et le cordon ombilical **(Marieb, 2005)**.

II.5.3 Le développement fœtal :

Au cours de la période fœtale, les tissus et les organes qui se sont mis en place pendant la période embryonnaire grossissent et se différencient. Le fœtus croît rapidement en taille et en poids, en particulier durant la deuxième moitié de la vie utérine (**Schafner et Schmidt, 2002 ; Tortora et Derrickson, 2007 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

II.5.4 Le développement des annexes embryonnaires :

Le cordon ombilical relie le fœtus au placenta (**Figure 10**), il contient les vaisseaux sanguins ombilicales qui amènent le sang fœtal désoxygéné vers le placenta, une veine ombilicale qui transporte vers le fœtus le sang oxygéné par la mère (**Carip et Louet, 2004 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

L'amnios et le chorion sont les deux membranes qui s'attachent au pourtour du placenta. Le chorion est le plus externe, au contact de la paroi utérine et de la caduque. Le chorion protège l'embryon et le fœtus contre les réactions immunitaires de la mère. L'amnios, épais et résistant recouvre le cordon, il se remplit de liquide amniotique, vers la 8^{ème} semaine l'amnios finit par entourer complètement l'embryon, sauf l'endroit où est implanté le cordon ombilical (**Figure 10**) (**Carip et Louet, 2004 ; Delcroix et Gomez, 2005 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

Le liquide amniotique est le milieu dans lequel a lieu le développement du fœtus (**Figure 10**). Il est sécrété par les cellules amniotiques qui tapissent la paroi de la cavité. C'est dans le liquide amniotique que se déversent les déchets du fœtus, notamment l'urine. Les fonctions de liquide amniotique sont multiples : il protège le fœtus tout en permettant ses mouvements et son hydratation (**Carip et Louet, 2004**).

II.5.5 Le placenta :

II.5.5.1 Les échanges foeto-maternels :

Organe de liaison entre le fœtus et sa mère, il permet les échanges foeto-maternel gazeux et métaboliques nécessaires :

II.5.5.1.1 Les échanges respiratoires :

Dans le placenta, le sang fœtal dépose du CO₂ et s'enrichit en oxygène provenant du sang maternel. Le CO₂ est éliminé vers l'environnement par les poumons et les reins de la mère (Delcroix et Gomez, 2005 ; Saint-Dizier et Chastant- Maillard, 2014).

II.5.5.1.2 Les échanges nutritifs :

Le glucose, principale source d'énergie du fœtus, est transporté à travers la barrière placentaire par diffusion facilitée et la glycémie fœtale est directement corrélée à la glycémie maternelle. Du fait de leur grande liposolubilité, les acides gras diffusent à travers le placenta. De même, d'autres substances comme le K⁺, Na⁺ et le Cl⁻ diffusent de façon relativement facile du sang maternel vers le sang fœtal (Guyton et Hall, 2003 ; Saint-Dizier et Chastant-Maillard, 2014).

II.5.5.1.3 Passage Transplacentaire d'éléments toxique, pathogènes et médicamenteux:

Certains produits toxiques traversent facilement la barrière placentaire (Alcool, plomb, phosphore...), de même pour de nombreux médicaments (barbituriques, antihypertenseurs, antithyroïdiens). Le placenta s'oppose en principe au passage des germes microbiens dans le sens mère- fœtus. Néanmoins, certains agents pathogènes (bactéries...) peuvent contaminer le fœtus humains (Syphilis, toxoplasmose, paludisme). Certains virus franchissent la barrière placentaire et sont susceptibles de provoquer des désordres embryonnaires ou fœtaux très graves (Thibault et Levasseur, 2001).

II.5.5.1.4 La fonction de la protection :

Parmi les protéines maternelles, seules les immunoglobulines de type G (IgG) traversent le placenta et parviennent au fœtus. Ainsi, la mère transmet au fœtus ses propres IgG. Ce passage a lieu surtout en fin de grossesse et assure au nouveau-né une immunité passive qui le protège transitoirement contre de nombreuses maladies infectieuses (Encha-Razani et Escudier, 2008).

II.5.5.2 La fonction hormonale du placenta :

Au cours des trois à quatre premiers mois de la grossesse, le corps jaune dans l'ovaire continu a sécrété de la progestérone et des œstrogènes. A partir de troisième mois de grossesse jusqu'au terme, le placenta produit des hormones qui jouent un rôle essentiel dans le déroulement et le maintien de la grossesse (**Guenard, 2009 ; Tortora et Derrickson, 2009**).

II.5.5.2.1 Les hormones sécréter par le placenta :

Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) : Dès la nidation, les cellules de trophoblaste sécrètent des hormones, nommée gonadotrophines a effet TSH-like (**Guenard, 2009**). Vers la 9ème semaine de grossesse, la sécrétion d'hCG est optimale, puis elle diminue abruptement durant les 4ème et 5ème mois, et reste stable jusqu'à l'accouchement (**Tortora et Derrickson, 2009**).

Après fixation de hCG sur son récepteur, couplé à la protéine G, elle stimule les sécrétions d'œstrogène et de progestérone du corps jaune, dont elle augmente la taille et allonge la durée de vie du corps jaune. Le corps jaune gravidique involuera vers la 8ème et la 10ème semaine de grossesse, et le placenta prendra le relais pour la production d'œstrogène et de progestérone et elle est suffisante pour entre tenir la grossesse jusqu'au terme (**Figure 11 ; a**). Le corps jaune régresse à partir de la 13ème et 17ème semaine de gestation (**Guyton et Hall, 2003 ; Guenard, 2009**).

Progestérone et œstrogène : Les œstrogènes sécrétés par le placenta ne sont pas synthétisés à partir de constituant de base du placenta. Ils sont presque entièrement formés à partir de stéroïdes d'androgènes qui sont synthétisés à la fois par les surrénales de la mère et du fœtus. Ces androgènes sont convertis par les cellules trophoblastique en œstradiol E2, œstrone E1 et oestriol E3 par l'activité aromatasase. Les œstrogènes participent à la mise en place de l'environnement hormonal indispensable à la grossesse et à la préparation de l'accouchement (**Guyton et Hall, 2003 ; Heffner, 2003 ; Silverthorn, 2007 ; Guenard, 2009**).

La progestérone est sécrétée en petite quantité par le corps jaune au début de la grossesse et sécrétée en très grande quantité par le placenta à partir de la 8ème semaine (**Figure 11 ; b**).

Les principaux effets de la progestérone sur le déroulement et la poursuite de la grossesse (Guyton et Hall, 2003 ; Guenard, 2009 ; Tortora et Derrickson, 2009).

• **Hormone placentaire lactogène (HPL) :**

Egalement appelé hormone chorionique somatotrope(hCS) sa sécrétion augmente régulièrement à partir de 4^{ème} semaine(**Figure 11; a**), cette hormone est nécessaire au développement de la poitrine et à la production du lait, cette hormone présente des effets anabolisants favorisant la prise de poids en fin de vie intra utérine (Silverthorn, 2007 ; Guenard, 2009).

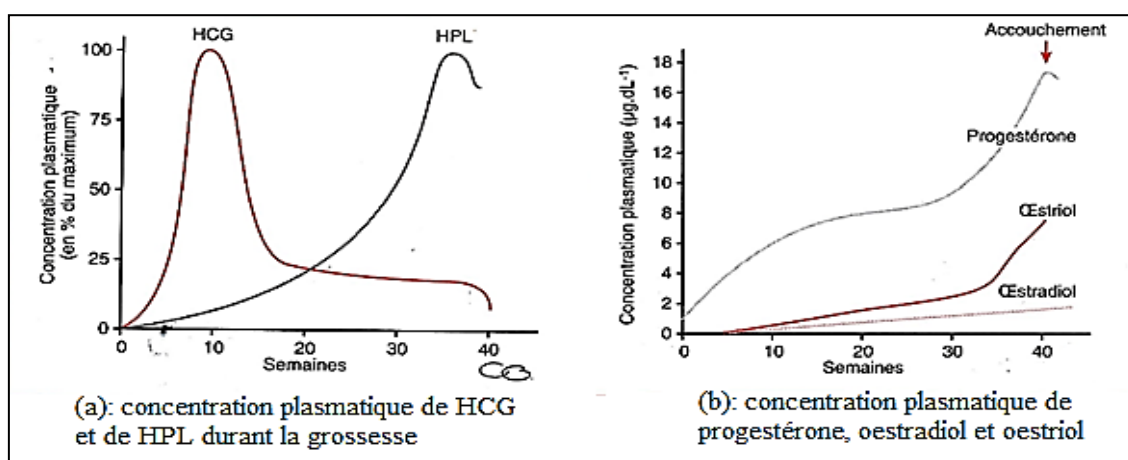


Figure 11: Evaluation des concentrations plasmatiques maternelles de progestérone, oestriol, œstradiol, d'HCG et d'HPL au cours de la grossesse (Guenard, 2009).

• **Relaxine :**

Une hormone produite d'abord par le corps jaune, puis par le placenta sous la stimulation d'hCG. En début de grossesse, la relaxine diminue la contractilité des muscles utérins (et ainsi prévient l'avortement). Au moment de l'accouchement, elle facilitera l'effacement du col utérin et ainsi la descente du fœtus (Guenard, 2009; Tortora et Derrickson, 2009).

II.5.5.2 Autres facteurs hormonaux durant la grossesse :

Prolactine : Le volume de l'antéhypophyse augmente d'environ 50% pendant la grossesse et la production de la prolactine augmente. La prolactine stimule les structures lactogènes du

sein et augmente la synthèse du lait (**Guyton et Hall, 2003 ; Heffner, 2003 ; Guenard, 2009**).

Pendant la grossesse on observe aussi : une diminution des sécrétions de LH et FSH due à l'hyper prolactinémie et de l'effet inhibiteur des œstrogènes et de la progestérone placentaire, élévation nette de concentration plasmatique de T4, la TSH s'abaisse au 1^{er} trimestre du fait de son homologie structurale avec l'hCG par inhibition compétitive au niveau du récepteur de la TSH (**Guyton et Hall, 2003 ; Guenard, 2009**). Les valeurs de la TSH se normalisent au cours de la deuxième partie de la grossesse. Le taux de T4 et la T3 liées augmentent très précocement en début de la grossesse en liaison avec la TBG accrue. (**Tourniaire et al., 1994 ; Wémeau, 2010**).

II.6 Les maladies survenant durant la grossesse :

II.6.1 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance aux glucides qui survient pendant la grossesse (**Delcroix et Gomez, 2005**). La grossesse diabétique est une grossesse à haut risque, en raison de l'importance des conséquences fœtales d'un éventuel déséquilibre glycémique. L'hyperglycémie maternelle joue en effet un rôle primordial dans la constitution de l'embryofoetopathie diabétique. Des malformations, des maladies cardiaques congénitales, la prématurité...etc s'observent (**Hennen, 2001 ; Haddad et Langer, 2004**).

II.6.2 Hypertension artérielle gestationnel (HTA) :

C'est une pathologie fréquemment retrouvée au cours de la grossesse, à partir du deuxième trimestre, elle est définie comme une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression diastolique ≥ 90 mmHg à deux reprises et au moins 6 heures d'intervalles (**Delcroix et Gomez, 2005**). Elles demeurent la première cause de mortalité et de morbidité maternelles et s'accompagnent d'une élévation du risque de retard de croissance intra utérine et de prématurité (**Jaafar et al., 2014**).

III. Les troubles thyroïdiens durant la grossesse :

Les troubles de la thyroïde sont les deuxièmes troubles endocriniens les plus fréquentes chez les femmes enceintes, après le diabète sucré (**Wémeau, 2010 ; Louvigné, 2006**). Tout déséquilibre thyroïdien maternel et/ou fœtal peut retentir sur le développement fœtal (mortalité périnatale, retard de développement cérébral, dysthyroïdie fœtale...) et donc sur le devenir à long terme de l'enfant (**Ducarme et al., 2010**).

III.1 Physiologie de la thyroïde au cours de la grossesse :

La physiologie thyroïdienne est modifiée au cours de la grossesse par plusieurs facteurs (**Wémeau, 2010**) (**Figure 12**):

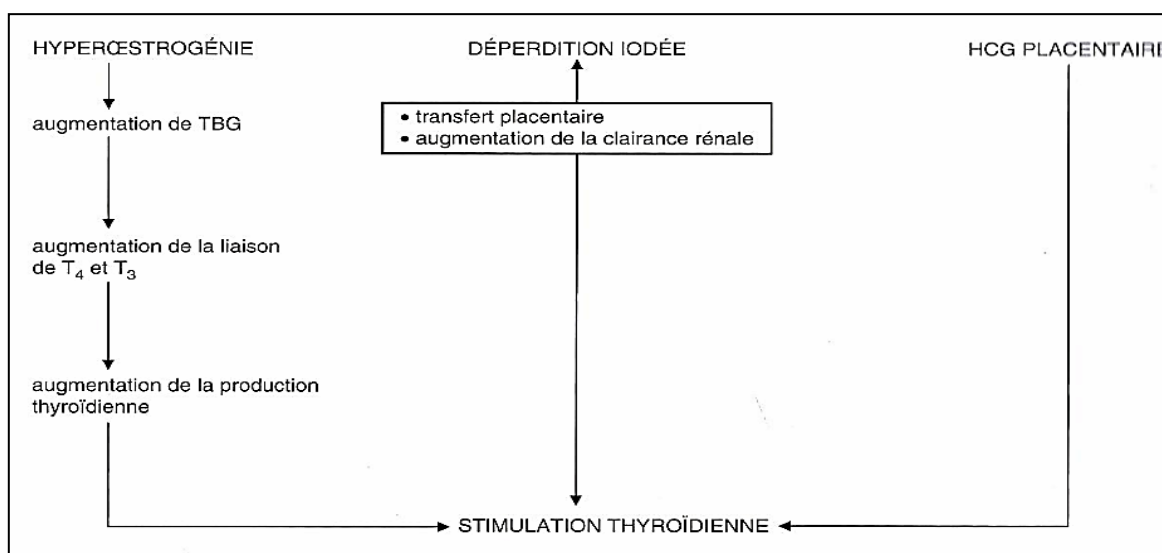


Figure 12: Effets des modifications physiologiques au cours de la grossesse sur la thyroïde (**Wémeau, 2010**) (modifier).

La mère est la seule source d'hormone thyroïdienne pour le fœtus pendant le 1^{er} trimestre ce qui augmente les besoins nutritionnel en iode. La production de T4 par la mère est augmentée, en réponse aux besoins accrus du couple mère-enfant. A partir du deuxième trimestre, l'iode est nécessaire à la synthèse d'hormones thyroïdiennes par le fœtus (**Hennen, 2001 ; Louvigné, 2006**).

L'hyperoestrogénie et augmentation de la synthèse de la TBG fixant la thyroxine :

L'hyperoestrogénie est responsable d'une augmentation des concentrations sanguines des protéines de transport, surtout la TBG (**Figure 12**), cette dernière transporte la T3 et de la T4. La concentration de la TBG revient à la valeur pro gestationnelle dans les 4 à 6 semaines du post partum (**Louvigné, 2006 ; Wémeau, 2010**).

Hormone chorionique gonadotrophique hCG : Elle a un effet thyroestimulant du fait de son homologie structurale avec la TSH dont la sous unité α est commun. Elle se lie au récepteur de la TSH et stimule la production HT (**Wémeau, 2010**). Il existe une corrélation positive entre le taux d'hCG et de la FT4 (**Ducarme et al., 2010**). A partir de la 2^{ème} semaine, la concentration plasmatique de TSH suit une courbe inverse de celle d'hCG qui culmine à la 12^{ème} semaine (**Figure 13**). De ce fait, une diminution isolée de TSH est fréquente au 1^{er} trimestre, et sans signification pathologique (**Borson- Chazot et Caron, 2017**).

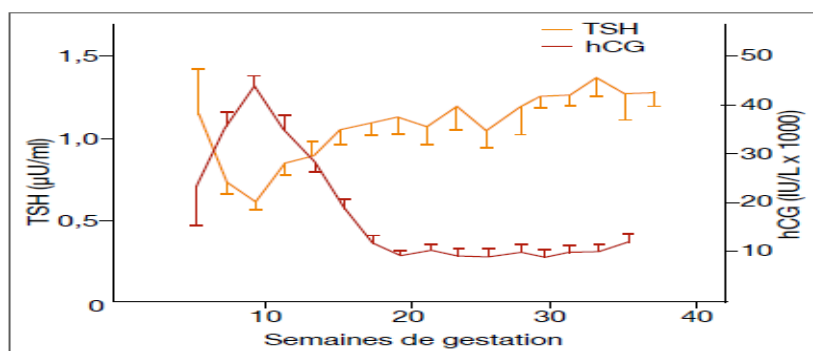


Figure 13: TSH et hCG au cours de la grossesse d'après Glinioer et al, 1990 (**Borson- Chazot et Caron, 2017**).

Activité de la diiodase placentaire de type 3 : Une importante activité de la désiodase placentaire de type 3 entraîne la production de T3 reverse à partir de la T4 (**Ducarme et al., 2010**).

Les hormones thyroïdiennes : En liaison avec la TBG accrue, les concentrations des formes totales d'HT (T3 et T4) augmentent très précocement en début de grossesse (**Figure 12**) et se stabilisent à un plateau proche de 1.5 fois à la normale, mais les concentrations des formes libres varient peu (**Wémeau, 2010**). La T4 libre augmente de façon transitoire et

relative au cours du premier trimestre de la grossesse parallèlement à l'hCG, puis diminue progressivement (**Ducarme et al., 2010**).

La thyrotropine TSH : La TSH s'abaisse au premier trimestre du fait de son homologie structurale avec l'hCG par inhibition compétitive au niveau du récepteur de la TSH. Les valeurs de la TSH se normalisent au cours de la deuxième partie de la grossesse (**Wémeau, 2010**).

III.2 Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus :

III.2.1 Passage Transplacentaire d'éléments toxique, pathogènes et médicamenteux:

Le placenta permet un passage sélectif à certains composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments. Il est imperméable à la TSH et laisse passer l'iode. Il existe un transfert de T₄ vers le compartiment fœtal. La TRH est transportée à travers le placenta mais aussi synthétisée par celui-ci. Le placenta est perméable à tous les AT de synthèse, aux β -bloquants, aux AC anti-récepteurs à la TSH et aux AC anti-TPO (**Figure 14**) (**Leclère et al., 2001**).

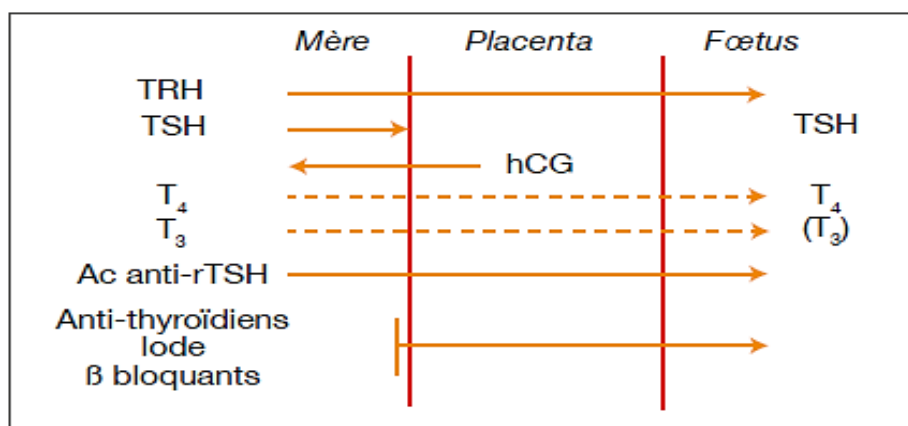


Figure 14: Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments 1990 (**Borson- Chazot et Caron, 2017**).

III.2.2 Les hormones thyroïdiennes, la thyroïde fœtale :

La formation embryologique de la thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse mais la maturation fonctionnelle est beaucoup plus longue, qui aboutit à une possibilité de

synthèse hormonale à partir de 12^{ème} semaine (**Haddad et Langer, 2004 ; Ducarme et al., 2010**). Au cours de 1^{er} trimestre de la grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle et les HT maternelles sont cruciales pour le développement précoce du système nerveux et surtout du cerveau du fœtus. Après cette période, les HT de la mère n'exercent qu'un effet complémentaire à la fonction thyroïdienne fœtale (**Hennen, 2001 ; Borson-Chazot et Caron, 2017**).

III.3 Les dysthyroïdies au cours de la grossesse :

III.3.1 L'hypothyroïdie :

La prévalence de l'hypothyroïdie chez les femmes en âge de procréer est de l'ordre de 2%. Il s'agit d'une diminution de la sécrétion d'HT associée à une augmentation de la TSH par rétrocontrôle positive (**Bournard et Orgiazzi, 2003 ; Louvigné, 2006**). L'hypothyroïdie maternelle entraîne des complications néonatales car, au cours du 1^{er} trimestre, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle (**Borson-Chazot et Caron, 2017**).

III.3.1.1 La thyroïdite d'Hashimoto :

Le diagnostic repose sur le contexte auto immunitaire et la présence d'anticorps antithyroïdiens : AC anti Tg ou AC anti TPO. De nombreuses complications obstétricales et une augmentation de la mortalité périnatale ont été décrites en cas d'hypothyroïdie associée à des anticorps anti thyroïdiens (**Ducarme et al., 2007 ; Ducarme et al., 2010**).

III.3.1.2 L'hypothyroïdie fruste ou sub clinique :

L'hypothyroïdie fruste est définie par une TSH > 4 mU/ml associée à une T4 normale, elle a été à un grand nombre de facteur de risque (surtout vasculaire). Le seuil de la TSH à partir duquel on peut parler d'hypothyroïdie fruste en cours de la grossesse et particulièrement au 1^{er} trimestre est probablement abaissé (aux alentours de 3 mU/ml). On retiendra que les mêmes conséquences que celles de l'hypothyroïdie ont été associées à l'hypothyroïdie fruste avec des degrés de gravité moindre, probablement liés à l'absence d'hypothyroxinémie (**Ducarme et al., 2010**).

III.3.1.3 Hypothyroïdie due à la carence iodée :

La grossesse engendre des modifications importantes du métabolisme de l'iode. La thyroïde maternelle est sollicitée pour accroître la production hormonale thyroïdienne. Au total, au cours de la grossesse, il existe une augmentation de production d'HT et donc une augmentation des besoins en iode, ce dernier baisse chez la mère en rapport avec un passage transplacentaire et une augmentation de la fuite rénale de l'iode et l'augmentation de la synthèse des HT à la sécrétion accrue de TBG sous l'action des œstrogènes. Ces modifications peuvent aggraver une carence nutritionnelle et entraîner une baisse de synthèse des HT (**Brucker, 2004 ; Menif et al., 2008**).

III.3.2 Hyperthyroïdie (thyrotoxicose) :

Cette situation concerne seulement 1 à 3 % des grossesses. L'étiologie la plus fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est la maladie de Basedow (**Cabrol et al., 2003 ; Ducarme et al., 2007**). Les conséquences de l'hyperthyroïdie maternelle chez le fœtus peuvent être : retard de croissance intra-utérin, prématurité (53%), hyperthyroïdie fœtale et néonatale, mort néonatale, malformations congénitales et défaillance cardiaque (**Wémeau, 2010**).

III.3.2.1 Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire HGT :

Il s'agit d'une affection touchant 2 à 3% des femmes enceintes avec un taux de TSH indétectable, un taux de T4 élevé (**Ducarme et al., 2010**). Elle est liée à la stimulation directe de la thyroïde maternelle par l'HCG sur le récepteur de la TSH. Les signes cliniques sont inconstants mais peuvent inclure une perte de poids inexplicée, une tachycardie, une fatigue et des vomissements exacerbés corrélés à l'intensité des perturbations biologiques (**Wémeau, 2010**).

III.3.2.2 Hyperthyroïdie par mutation du récepteur de la TSH (maladie de Rodien) :

Correspond à une mutation activatrice du récepteur de la TSH, cette mutation, située dans le domaine extracellulaire du récepteur, s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité du récepteur de la TSH à l'HCG (**Bournard et Orgiazzi, 2003 ; Wémeau, 2010**).

III.3.2.3 Hyperthyroïdie causé par la maladie de Basedow :

Elle est la première cause d'hyperthyroïdie chez la femme en âge de procréer et concerne une femme sur 1500-2000. Elle se caractérise par la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) qui possèdent une activité thyroïdostimulante (**Ducarme et al., 2007**).

III.3.3 Goitre simple et grossesse :

Il s'agit d'une augmentation homogène du volume de la thyroïde sans anomalie de la fonction thyroïdienne sans nodule, favorisé par le tabagisme, une prédisposition génétique, une carence iodée. Le volume du goitre peut se majorer pendant la grossesse de façon tout à fait physiologique (**Cabrol et al., 2003 ; Wémeau, 2010**).

III.3.4 Les nodules :

Il s'agit d'une pathologie fréquente représente 1 à 2% des femmes en âge de procréation. La grossesse favorise l'apparition et la croissance des nodules thyroïdiennes, ce qu'expliquent la réduction de la disponibilité en iode et la production des facteurs thyroïdostimulantes. L'abaissement de la TSH ou l'élévation de la calcitonine permettent le diagnostic de nodule toxique ou de lésion médullaire (**Wémeau et Do Cao, 2002 ; Ducarme et al., 2007 ; Wémeau, 2010**).

III.3.5 Cancer de la thyroïde :

Traité et guérie, il ne contre indique pas la grossesse dans la majorité des cas. Si la majorité est suspectée, la thyroïdectomie totale est réalisée au 2^{ème} trimestre ou après terme. Il faudra respecter le délai d'un an avant d'être enceinte après une irathérapie ablative. Le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens par l'élévation de la calcitonine (**Wémeau et Do Cao, 2002 ; Ducarme et al., 2007 ; Wémeau, 2010**).

Chapitre II

Matériels et méthodes

I. Matériel :

Notre travail a été réalisé au sein du service de gynécologie et d'endocrinologie de l'hôpital de bologhine à Alger dont l'objectif principale est de déterminer le statut thyroïdien chez la population de femmes durant la grossesse et une population des femmes en âge de procréer.

I.1 Populations étudiée :

Nous avons effectué une étude prospective portant sur 60 femmes. L'âge moyen de la population est de $31,68 \pm 0.62$ ans avec des extrêmes de 20 à 40 ans sur dont l'objectif principale était de décrire le statut thyroïdien que présente les femmes témoins (non enceintes) et les femmes enceintes sans traitement, soumissent sous surveillance, afin d'effectuer des prélèvements sanguin pour la réalisation des différentes dosages hormonaux (TSH, FT4).

Les patientes ont bénéficié d'un interrogatoire après l'obtention de l'autorisation administrative et celle de patientes sélectionnées.

Le questionnaire à permet de révéler les paramètres suivant :

- Les coordonnées pour l'identification du sujet (nom, âge, situation familiale et Professionnel).
- La présence ou non d'antécédents familiaux.
- Les donnés de l'examen clinique.

Deux groupes de femmes sont choisies et inclues dans cette étude :

- Un groupe de femmes témoins (non enceintes) dont l'effectifs $n= 15$. L'âge moyen est de 32.4 ± 1.17 .
- Un groupe de femmes enceintes dont l'effectif $n=45$ repartie en 3 sous groupes en fonction de l'âge gestationnelle:
 - 15 femmes enceintes pendant le 1^{er} trimestre (1 à 12 semaines), leur âge moyen est de 31.67 ± 1.45 .
 - 15 femmes durant le 2^{ème} trimestre (13 à 24 semaines), leur âge moyen est de 29.8 ± 1.22 .
 - 15 femmes enceintes durant le 3^{ème} trimestre (25 à la naissance), leur âge moyen est de 32.93 ± 1.039 .

I.2 Prélèvements sanguins :

Des prélèvements sanguins par ponction veineuse ont été effectués pour chaque femme entre 8h et 10h du matin sur tubes sec préalablement étiquetés puis acheminés au laboratoire ; le sang est ensuite centrifugé pendant 15 minutes à 5000 tours par minutes.

Le sérum est ensuite recueilli et reparti dans deux tubes différents puis conservés à -4°C jusqu'au dosage hormonaux.

I.3 Matériels non biologique :

- Pour les prélèvements sanguin : Gants, garrot, coton, sparadrap, alcool, pipettes, tubes secs et portoirs système de prélèvements (épicrâniennes) ont été utilisés pour les prélèvements
- Equipement : centrifugeuse, congélateur (ENIEM) et un compteur α perkin elmer (**figure 15**).
- Réactifs : Les dosages hormonaux ont été réalisés grâce à des kits Immuniotech (Marseille, France) il s'agit de :
 - Kit pour le dosage immunoradioimmunométrique de l'hormone thyroïdienne (TSH, IRMA) (**figure 16**).
 - Kit pour le dosage de l'hormone thyroxine (FT4, RIA) (**figure 17**).

Les kits de dosage contiennent des réactifs spécifiques pour chaque hormone dosée. Tubes revêtus d'anticorps monoclonaux dirigés contre les hormones à doser permettant la fixation de l'hormone présente dans les échantillons, les calibrateurs ou le contrôle.

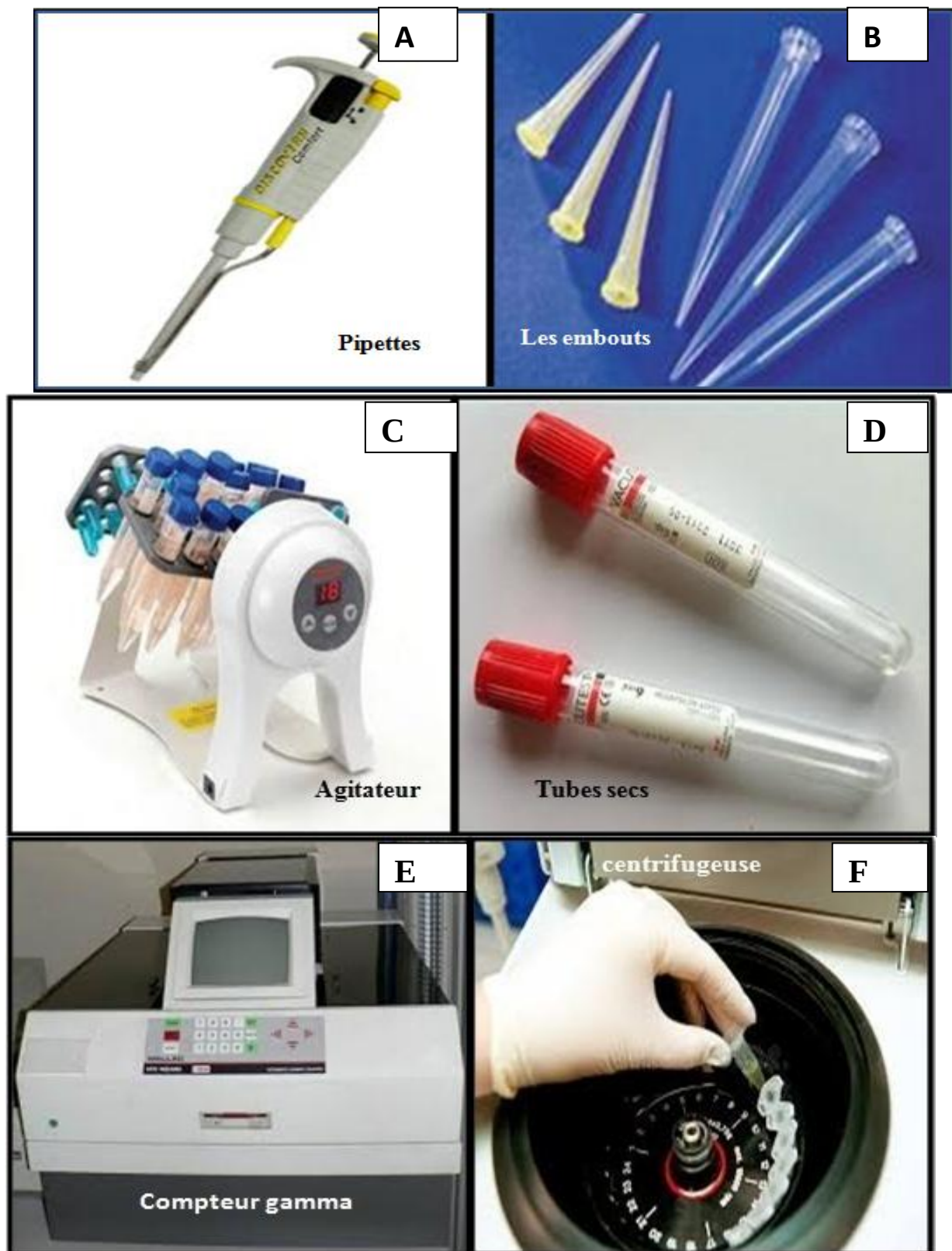


Figure 15:Le matériel utilisé pour le dosage des hormones.

II. Méthodes :

II.1 Les dosages hormonaux :

Les dosages des différents paramètres sériques Sont tous basés sur deux méthodes :

- Radio-immunométrie (IRMA) pour le dosage de la TSH.
- Rdio -immunologique (RIA) pour le dosage de la FT4 et l'œstradiol.

Principes des dosages et modes opératoires :

1. Méthode radio-immunométrique :

La TSH est évaluée par IRMA (Immuno- Radio- Metric –Assay), l'échantillon est déposé dans un tube recouvert d'anticorps monoclonaux puis mis à incuber en présence d'anticorps secondaire monoclonale marqué à l'iode 125. Par conséquent, il y aura formation d'un complexe appelé sandwich entre l'hormone de TSH et les deux anticorps, l'un est fixé à la paroi du tube (anticorps de capture) et l'autre marqué à l'iode 125 (anticorps de détection) (**figure 16**). Après cette réaction, l'élimination des anticorps non fixés, permet de mesurer la radioactivité liée grâce à un compteur gamma (**figure 16**).

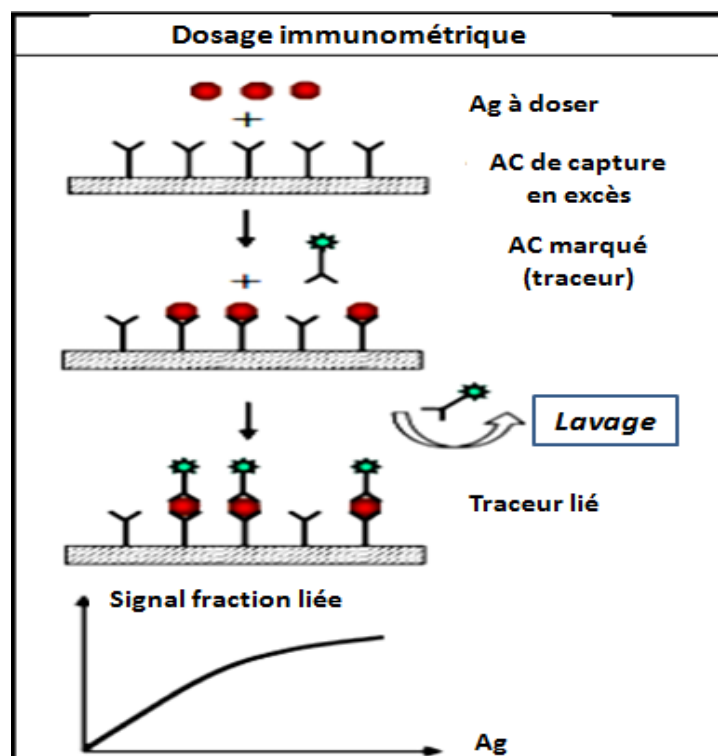


Figure 16: Méthode radio- immunométrique.

Tableau 01: Mode opératoire du dosage radio-immunométrique de la TSH.

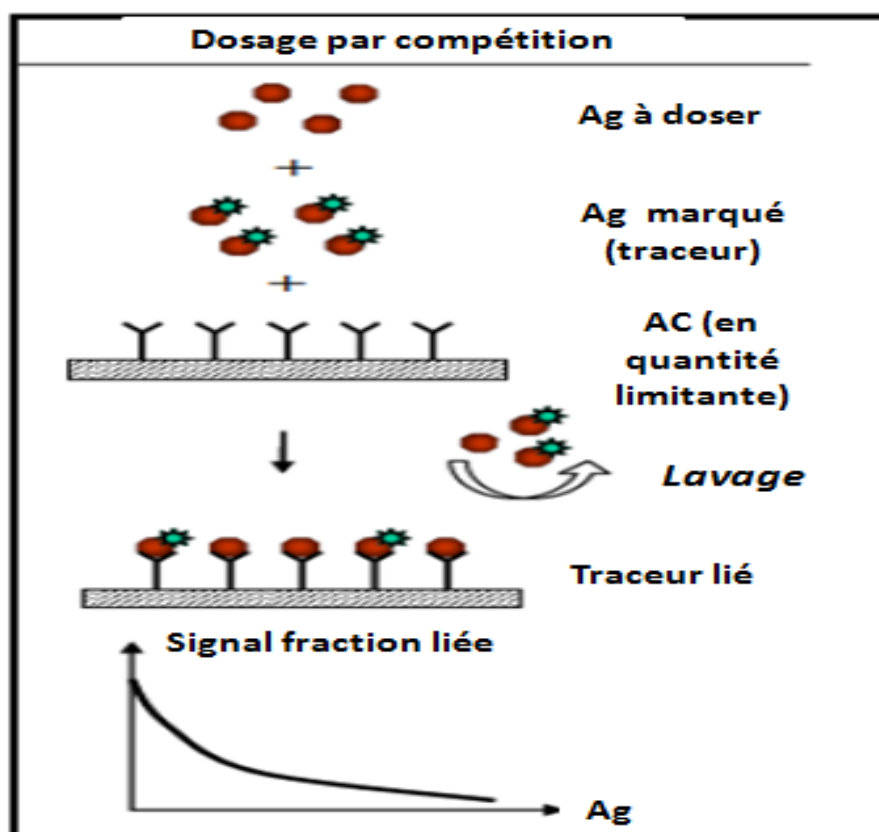
	Etape 1	Etape 2	Etape 3
TS H	-Distribution successive dans les tubes recouverts d'AC de 100µl de calibrateur ou d'échantillon biologique et 100µl de traceur. -Agitation rapide des tubes (figure 15, C).	-Incubation pendant 1h à 18-25°C sous agitation (>280rpm).	-Aspiration du contenu de chaque tube. -Lavage 2 fois avec 2 ml de solution de lavage. -Comptage des cpm liés (B) et cpm totaux (T) pendant 1 min (figure 15, E).

2. Méthode radio-immunologique :

Le dosage radio-immunologique de la thyroxine libre FT4 est un dosage par compétition utilisant le principe de l'anticorps marqué. Les échantillons à doser ou les calibrateurs sont incubés en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de la T4 et d'un analogue biotinylé de la thyroxine dans des tubes recouverts d'avidine. Une compétition s'établit entre l'hormone libre de l'échantillon et le ligand pour la liaison à l'anticorps marqué. La fraction d'anticorps complexée au ligand biotinylé se fixe sur les tubes recouverts d'avidine. Après incubation, le contenu du tube est vidé par aspiration, puis la radioactivité liée (anticorps marqué - ligand biotinylé pour la FT4) est mesurée. Les valeurs d'hormonémie des échantillons sont déduites à partir de la courbe d'étalonnage (**figure 17**).

Tableau 02: Mode opératoire du dosage radio-immunologique de FT4.

	Etape 1	Etape 2	Etape3
FT4	-Distribution successive dans les tubes revêtus d'avidine de 25µl de traceur et 100µl de ligand. -Agitation rapide (figure, 18 C).	-Incubation pendant 60 min à 18 à 25°C sous agitation (>350 rpm).	-Agitation du contenu de chaque tube (figure 15, C). -compter des cpm liés (B) et cpm totaux (T) pendant 1min (figure 15, E).

**Figure 17:** Méthode radio- immunologique.

III. Analyses statistiques :

III.1 Expression des résultats :

Les résultats des dosages hormonaux sont présentés en moyenne $\pm$ SEM. L'analyse statistique permet d'estimer les variations par comparaison des moyennes obtenues entre la population témoins non enceintes et les patientes enceintes à différentes âges gestationnelles. Par le test de Student-t avec un seuil 0.05.

Les paramètres statistiques utilisés sont :

- La moyenne : soit x_i une variable quantitative définitive n , la moyenne est égale au rapport de toutes les données x_i sur l'effectif.
- Ecart type : l'écart type S ou déviation standard est la racine carrée de la variance ou S^2
- Erreur standard à la moyenne (SEM) :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \qquad s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \qquad \text{S.E.M} = \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

III.2 Comparaison des deux moyennes :

La comparaison entre deux moyennes m_1 et m_2 observées sur deux échantillons d'effectif respectif n_1 et n_2 dont l'un au moins est petit, sur la valeur de :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

Où S^2 désigne l'estimation de la variance, supposée commune, par la formule :

$$s^2 = \frac{1}{(n_1 + n_2 - 2)} \left[(x_{1i} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (x_{2i} - \bar{x}_2)^2 \right]$$

La valeur $|t|$ est comparée avec des valeurs de t pour d.d.l = $n_1 + n_2 - 2$, avec un risque 5%

Si la valeur $|t|$ calculée est inférieure à la valeur attendue, la différence n'est pas significative et $p \geq 0.05$

Dans le cas contraire et le risque elle est significative pour la valeur de $|t|$ calculée fixe le degré de significativité, soit :

$p < 0.001$ la différence entre les deux moyenne est hautement significative (HS,***).

$p < 0.01$: la différence entre les deux moyenne est très significative (TS,**).

$p < 0.02$: la différence entre les deux moyenne est significative (S,*).

$p < 0.05$: la différence entre les deux moyenne est peu significative (PS,*).

Chapitre III

Résultats et

discussion

I. Résultats :

I.1 Statut thyroïdien chez la population des femmes témoins et des femmes durant la grossesse:

La présente étude a porté sur 60 femmes avec un âge moyen de $31,68 \pm 0,62$ ans dont l'âge varie entre 23 et 40 ans. Cette population a été subdivisée en deux groupes : des femmes témoins (non enceintes, $n = 15$) et des femmes enceintes ($n = 45$) réparties en 3 sous-groupes en fonction de l'âge gestationnel dont l'effectif de chaque sous-groupe $n = 15$.

Afin de déterminer les concentrations sériques de la TSH et FT4 chez cette population de femmes étudiées.

I.1.1 Variations des concentrations sériques moyennes de la TSH chez la population de femme étudiée:

Les femmes enceintes au cours du premier trimestre de grossesse présentent des teneurs sériques en TSH inférieure à celle des témoins (**figure 19**). Les valeurs moyennes sont estimées respectivement à $1,34 \pm 0,21$ mIU/l ; $2,02 \pm 0,15$ mIU/l. la comparaison statistique démontre qu'il y a une différence significative entre les deux populations de femmes étudiée ($P < 0,02$). Une diminution des teneurs sériques en TSH est également observée durant le deuxième trimestre de grossesse chez la population de femmes enceinte par rapport à celle des témoins. Les valeurs moyennes sont estimées respectivement à $1,51 \pm 0,23$ mIU/l ; $2,02 \pm 0,15$ mIU/l. Durant le troisième trimestre ; la TSHemie reste inférieure par rapport à celle des témoins dont les valeurs moyennes sont estimées respectivement à $1,66 \pm 0,32$ mIU/l ; $2,02 \pm 0,15$ mIU/l. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de femme étudiées ne montre aucune différence statistique ($P > 0,05$) (**tableau 03, 04. Figure 18**).

D'après nos résultats, on distingue 2% des femmes susceptible de manifester une hyperthyroïdie dont l'effectif est de 1 avec TSH diminuée et FT4 normale

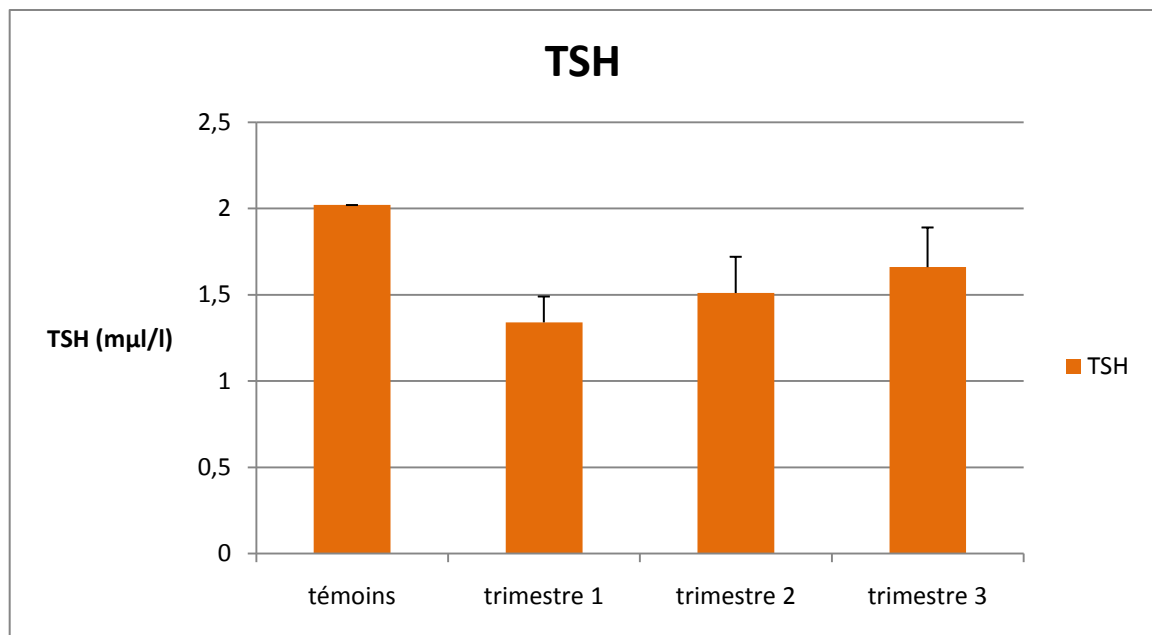


Figure 18: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH chez les femmes témoins et les femmes enceintes durant la grossesse estimée en moyenne $\pm$ SEM.

Tableau 03: Variations des taux sériques en TSH chez les sous populations témoins et enceintes (Moyenne $\pm$ SEM).

	Témoins n=15	1 ^{er} trimestre n=15	2 ^{ème} trimestre n=15	3 ^{ème} trimestre n=15
TSH (mμl/l)	2.02±0.15	1.34±0.21	1.51±0.23	1.66±0.32

Tableau 04: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie.

	Groupe comparés	Valeur de p
TSH (mµl/l)	Témoïs / 1 ^{er} trimestre	P<0.02 (S, *)
	Témoïs / 2 ^{ème} trimestre	P>0.05
	Témoïs / 3 ^{ème} trimestre	P>0.05

La comparaison statistique des variations des teneurs sériques en TSH montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les différents trimestres chez le groupe de femme enceinte (tableau 05).

Tableau 05: Variations des teneurs sériques moyennes de la TSH comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie entre les trimestres.

	Groupe comparés	Valeur de p
TSH (mU/l)	1 ^{er} trimestre / 2 ^{ème} trimestre	P>0.05
	1 ^{er} trimestre / 3 ^{ème} trimestre	p>0.05
	2 ^{ème} trimestre / 3 ^{ème} trimestre	P>0.05

I.1.2 Variation des concentrations sérique moyennes d'hormones thyroïdiennes libre (FT4) chez la population de femme étudiée:

Chez la population de femme témoin, la teneur sérique en FT4 varie de 14.09 à 19.86 pmol/l avec une moyenne de 17.26 ± 0.62 pmol/l. La moyenne des teneurs sériques en T4 libre est de 15.58 ± 0.73 pmol/l avec des extrêmes de 12.93 à 20.92 durant le premier trimestre de grossesse. La comparaison statistique des moyennes indique une diminution non significative des concentrations sériques de la FT4 au cours de 1^{er} trimestre de la grossesse comparée à la population de femme témoin ($p > 0,05$) (**tableau 06, 07. Figure 19**).

Les concentrations sériques de la FT4 des femmes enceintes au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse diminuent d'une façon hautement significative par rapport à celles des femmes témoins, dont les valeurs moyennes de ces concentrations sont respectivement $15,58 \pm 0,73$ pmol/l ; $17,26 \pm 0,62$ pmol/l ($p < 0,001$). Au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, les concentrations sériques de la FT4 révèlent une diminution importante avec une moyenne de $13,18 \pm 0,54$ pmol/l contre $17,26 \pm 0,62$ pmol/l chez la population de femme témoin. La

comparaison statistique montre une différence hautement significative entre les deux groupes de femme ($p < 0,001$) (**Tableau 06, 07. Figure 19**).

D'après nos résultats, on distingue 3% des femmes susceptible de manifester une hypothyroïdie patente dont l'effectif est de 2 avec TSH élevée et FT4 diminuée.

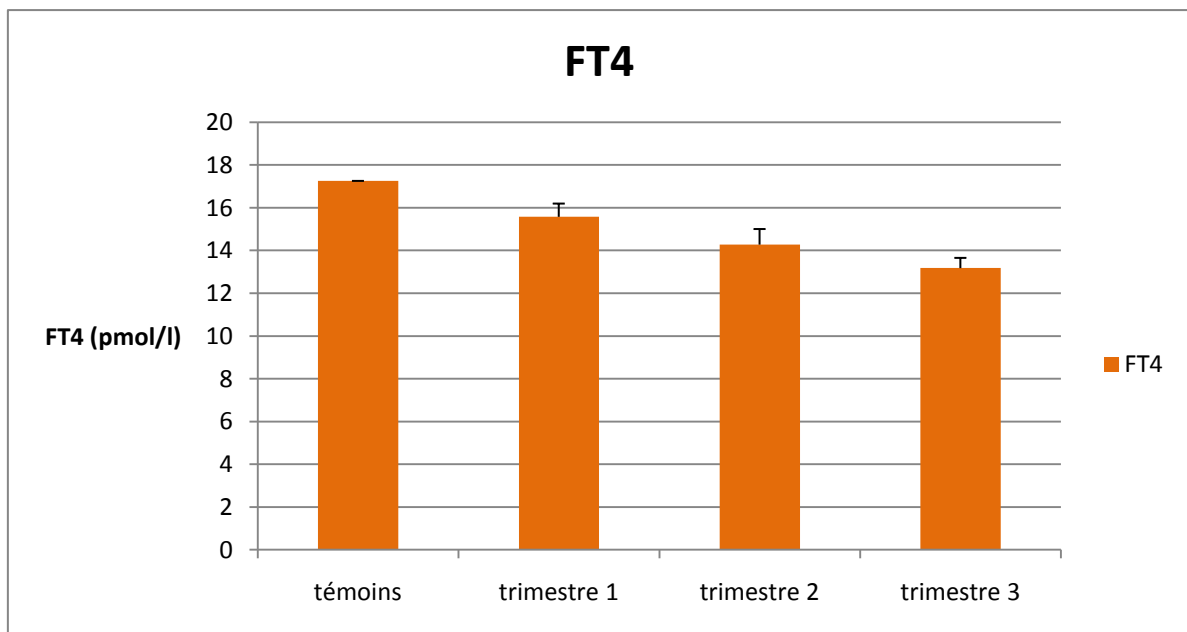


Figure 19: Variation des teneurs sériques moyennes de la FT4 chez les femmes témoins et les femmes enceintes durant la grossesse estimée en moyenne $\pm$ SEM.

Tableau 06: Variations des taux sériques en FT4 chez les sous populations témoins et enceintes (Moyenne $\pm$ SEM).

	Témoins n=15	1 ^{er} trimestre n=15	2 ^{ème} trimestre n=15	3 ^{ème} trimestre n=15
FT4 (pmol/l)	17.26 $\pm$ 0.62	15.58 $\pm$ 0.73	14.28 $\pm$ 0.48	13.18 $\pm$ 0.54

Tableau 07: Variations des teneurs sériques moyennes de la FT4 comparaison statistiques des moyennes de la TSHémie.

	Groupe comparés	Valeur de p
FT4 (pmol/l)	Témoins / 1 ^{er} trimestre	P>0.05
	Témoins / 2 ^{ème} trimestre	P<0.001 (HS, ***)
	Témoins / 3 ^{ème} trimestre	P<0.001 (HS, ***)

La comparaison statistique des variations des teneurs sériques en hormones thyroïdiennes libre (FT4) montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les différents trimestres (1^{er}/2^{ème} trimestre ; 2^{ème}/3^{ème} trimestre) chez le groupe de femme enceinte, une différence significative a été observée uniquement entre 1^{er} trimestre et le 3^{ème} trimestre de grossesse (P<0,02) (**tableau 08**).

Tableau 08: Variations des teneurs sériques moyennes de la FT4 comparaison statistiques des moyennes de la T4 libre entre les trimestres.

	Groupe comparés	Valeur de p
FT4 (pmol/l)	1 ^{er} trimestre / 2 ^{ème} trimestre	P>0.05
	1 ^{er} trimestre / 3 ^{ème} trimestre	P<0.02 (S,*)
	2 ^{ème} trimestre / 3 ^{ème} trimestre	P>0.05

II. Discussion :

1. Variations des concentrations hormonales durant le premier trimestre de la grossesse :

Durant le premier trimestre de la grossesse; les résultats de la présente étude montrent que les taux sériques médians de la TSH diminuent significativement durant le 1^{er} trimestre. Ce phénomène a également été rapporté par **Mannisto en2011**. Le changement de niveau de la TSH au cours du premier trimestre pourrait se produire en raison du rôle de l'hCG (**Li et al, 2014**).**En effet;** L'hCG est sécrété par les cellules trophoblastiques du placenta au cours du premier trimestre, elle est l'hormone principale de la détection de grossesse qui joue un rôle stimulateur de corps jaune pour sécréter la progestérone qui est à son tour une hormone importante et primordiale pour le maintien de la grossesse, l'hCG a une activité thyroïdienne légère **selon Tomer 2007**. Au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, lorsque l'hCG atteint sa plus grande concentration, les taux sériques de la TSH chutent créant l'image inverse de l'hCG (**Figure13**). Dans la plupart des grossesses, cette diminution de la TSH reste dans l'intervalle de référence lié à la santé (0.17- 4.00mU/l) (**Wémeau, 2010 ; Corinne et al, 1999**).

Corinne et ses collègues en 1999 ont confirmé que la diminution de la TSH est due à l'homologie structurale avec l'hCG dont la sous unité α est commune et sous unité β spécifique et TSH partagent 85% d'homologie de séquence dans les 114 premiers acides aminés et contiennent 12 résidus cystéine à des positions hautement conservées, cela permet à la hCG d'avoir un effet TSH-like stimulant de la glande thyroïde en se liant aux récepteurs de TSH ce qui entraîne une augmentation de la synthèse des HT libre au 1^{er} trimestre et l'augmentation de ces derniers exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la TSH d'où la chute temporaire de cette dernière dont les valeurs sont très basses par rapport aux valeurs en dehors de la grossesse (**Karakosta et al.,2011**).

Nos résultats montrent une augmentation transitoire de la FT4 à la fin de 1^{er} trimestre où elle s'élève en réponse à l'effet de la TSH-like de l'hCG d'où vient la corrélation positive entre la FT4 et l'hCG. Alors qu'au cours des trois trimestres la FT4 diminue de plus en plus contrairement à la T4 liée qui augmente tout au long de la grossesse cela est associée à l'augmentation des taux de TBG induite par un phénomène très répandu au cours de la gestation qui correspond à une stimulation hépatique des œstrogènes élevées qui se lient à leurs

récepteurs spécifique présenter sur les cellules hépatiques, l'hyperœstrogénie responsable de l'augmentation sérique des taux de TBG au cours des 1^{ères} semaines de gestation avec un plateau vers la 20^{ème} semaine est également à l'origine de la prolongation de la demi-vie de la TBG ce qui entraîne par conséquent l'augmentation des taux sérique de la T4 liée et la diminution des taux sérique de T4 libre (FT4). (**Wémeau, 2010**). L'hypéroestrogénie durant la grossesse n'est pas induit au hasard car cette dernière elle est indispensable à la mise en place de l'environnement hormonal pour assurer une nidation performante (**Slverthorn, 2007**).

Alemu en 2016 associe cette augmentation des fractions liés de T4 pas seulement à l'augmentation de la TBG mais aussi à l'augmentation des besoins accrus en iode chez la mère qui sont à l'origine de la biosynthèse des hormones thyroïdienne. En effet ces hormones thyroïdiennes sont synthétisées pour qu'ils puissent traversées la barrière placentaire dans le but d'assurer la croissance cérébrale et le développement du fœtus, car au cours de 1^{er} trimestre la thyroïde de l'embryon n'est pas encore fonctionnelle et la croissance du fœtus est dépendant de l'apport hormonal maternel. La T4 est en particulier convertie en T3 par une enzyme spécifique qui existe aux niveaux de la structure d'échange fœto-maternelle (placenta) qui est la désiodase. La présence des récepteurs d'hormones thyroïdienne sur le cerveau fœtal souligne et amplifie l'importance du transfert hormonale et l'interrelation fœto-maternelle. La meilleure démonstration réside dans le fait que les enfants athyréotiques sont normaux à la naissance avec des concentrations en T4 équivalentes à la moitié ou au tiers de la normale (**Abalovich et al, 2002**).

Dans notre d'étude, la prévalence de l'hyperthyroïdie est estimée à 2% des femmes enceintes avec une TSH située en dessous de la valeur normale, ces estimations ont également été rapportées par des études séminaires et estiment que 2 à 2,4% des femmes enceintes sont susceptibles de développer une hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (**Azarian et al. 2004 ; Ducrame et al., 2007 ; Wémeau, 2010**).

Cette dysthyroïdie durant la grossesse augmente les risques d'avortements spontanés, de défaillance cardiaque, de la mortalité fœtale in utero, de pré éclampsie grave, de travail pré terme et de faible poids à la naissance et une malformation congénitale (**Louvigné, 2006**).

2. Variations des concentrations hormonales durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse :

A partir de la fin de 1^{ère} trimestre jusqu'à le 3^{ème} trimestre, l'organisme des femmes enceintes subissent des variations hormonales importantes, l'exploration rigoureuse de nos résultats statistique impose autre variation des taux hormonaux de la TSH et de la FT4. D'après nos résultats, on distingue qu'au cours des deux derniers trimestres les taux sériques de la TSH reviennent à la normale, en revanche la T4 libre ou la FT4 tend à diminuer de plus en plus, ces résultats sont corrélés avec les résultats de **Schelienguer et ses collègues en 2010**.

La TSH revient à la normale car à partir de deuxième trimestre la hCG diminue de plus en plus et elle ne joue plus le rôle TSH-like, donc elle n'occupe plus les récepteurs à la TSH sur la thyroïde ce qui engendre la diminution de taux de FT4 sériques et par conséquent ce dernier exerce un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-thyréotrope pour la sécrétion de la TSH. En revanche la FT4 diminue de plus en plus jusqu'à la fin de la grossesse cela s'explique en premier temps par la diminution des concentrations de l'hCG qui n'exerce plus son effet stimulateur sur les cellules folliculaires thyroïdiennes, la diminution de la FT4 s'explique aussi par l'élévation des taux des œstrogènes qui résulte une augmentation de la TBG qui lie aux T4 libres.

Par conséquent; l'augmentation de la T4 est péjoratif car elle est la seule source essentielle pour subvenir aux besoins fœtal jusqu'à le 2^{ème} trimestre, ces hormones maternelle sont cruciales pour le développement précoce du système nerveux de fœtus, après cette période, les hormones thyroïdiennes de la mère n'exercent qu'un effet complémentaire à la fonction thyroïdienne fœtal. Néanmoins la contribution des thyronines maternelle est complémentaire pour le développement cérébral de fœtus au cours de deuxième trimestre, mais est primordiale au cours de 3^{ème} trimestre car ont un rôle importants pour la multiplication des cellules gliales et à la myélinisation des cellules nerveuse (**Schlienger et al., 2010 ; Hennen, 2001**).

Les dosages hormonaux de notre étude au cours de 3^{ème} trimestre de gestation révèlent que les valeurs moyennes de la FT4 peuvent se situer dans la zone d'hypothyroïdie avec un pourcentage de 3%, des résultats similaires ont été observés par **Louvigné en 2004** qui rapportent des taux de risque d'hypothyroïdie patente entre 3 à 5% ; cette hypothyroïdie est caractérisée par des taux de TSH élevés et des taux de FT4 diminués cela peut être due soit à l'augmentation des taux d'œstrogènes suivie par une augmentation de la TBG liant la FT4 soit à la disparition de l'effet compétitif de la HCG sur la sécrétion de la TSH ce qui entraîne en

revanche son augmentation .Cette hypothyroïdie patente peut être aussi associés à la carence iodée pendant la grossesse dernier baisse chez la mère en rapport avec un passage transplacentaire et une augmentation de la fuite rénale maternelle(**Louvigné, 2006 ;Schlienger et al., 2010**), dans certaines situations; cet état peut avoir des conséquences délétères sur la grossesse : l'hypertension gravidique, une anémie, une prééclampsie, une insuffisance cardiaque, des fausses couches, une surmortalité fœtale, un risque accru de prématurité et des anomalies du développement cérébral, et un faible poids naissances chez l'enfant (**Schlienger et al, 2010**).

Conclusion

Conclusion

La glande thyroïde n'est pas seulement une glande endocrine importante pour l'homéostasie de notre organisme mais c'est une glande soumise à des rudes preuves au cours de la grossesse car une perturbation endocrinienne de cette dernière amène à la manifestation des dysthyroïdies peuvent conduire à des souffrances fœto-maternelle, cependant les résultats obtenue dans le cadre de ce travail réalisé avec dosage hormonale de la FT4 ,TSH révèlent l'existence d'une perturbation du bilan thyroïdienne chez ces femmes enceintes en premier trimestre et en troisième trimestre définie par une dominance d'hypothyroïdie patente qui présente 3% dans notre population d'étude caractérisé par une diminution de FT4 et une augmentation de la TSH, par apport à l'hyperthyroïdie qui présente 2% dans notre population d'étude caractérisé par une FT4 normal et une TSH diminué durant le premier trimestre.

A l'heure actuelle le principale problème de hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie associé à la grossesse est celui de développement cérébrale de fœtus, pour cela l' hyperthyroïdie en début de grossesse doit être traité par des antithyroïdiens et la surveillance de fœtus est indispensable grâce à une échographie, et de même pour hypothyroïdie qui doit être établit par une favorisation d'apport en iode et anticiper l'augmentation des hormones thyroïdiennes, ces précaution ont pour but d'éviter tous les risque qui peuvent atteindre le fœtus, échapper au mortalité embryonnaire et aux avortement précoce et aux malformation physiologique et psychologique ...etc.

En perspective; pour mieux comprendre l'interrelation entre la glande thyroïde et toutes ces variations hormonales au cours de la grossesse et ses conséquences sur le fœtus et la mère qui sont à l'origine de ces dysthyroidies, il serait intéressant de déterminer la concentration de la TBG , l'iode urinaire ainsi que d'autres indicateurs de la fonction thyroïdienne tels que les AC-anti TPO, la Tg pour la détection des dystyhroidie au cours de la grossesse et aussi par des compléments en iode afin de prévenir les différentes malformations fœtales.

Bibliographie

Références bibliographique :

- 1- **Ader J.j., Carré.F., Dinh-Xuan A.T., Duclos. M.,Kubis N., Mercier. J., Mion F., Prefaut C., Roman. S. (2006)** - Physiologie. Masson, 2^{ème} édition, Issy-Les-Moulineaux, pp 305.
- 2- **Abalovich M., Gutierrez S., Alcaez S., Alcaez G., Maccalini G., Garcia A., Levalle O - Overt and subclinicalhypothyroidismcomplicatingpregnancy. (2002),** 12 :63-8.
- 3- **Alemu A., Betelihem T., Abebe M.,Biadgo B. thyroid hormone dysfunction during pregnancy, (2016),** 14(12): 677-686.
- 4- **Anthony C.P., KolthoffN.J. (1998)** - Manuel d'anatomie et physiologie. Sint louis, 9^{ème} édition, Toronto, pp 504.
- 5- **Botham K. M., Weil A. (2017)** - Biochimie de harper. De Boeck, 6^{ème} édition, France, pp 510.
- 6- **Bouchard P. (2001)** - Endocrinologie. De Boeck, Espagne, P232, 233.
- 7- **Beaudeaux J. L., Genevive D. (2008)** - Biochimie médicale. Lavoisier, 1^{ère} édition, Paris, pp 462, 463.
- 8- **Brouet C. (2011)** - Thèse des pathologies thyroïdiennes enquête sur le ressenti de parents. Elsevier, Paris, pp 52, 53.
- 9- **Bernard M. (1993)** - Endocrinologie. Lamarre, Paris, P97, 111.
- 10- **Berthezène F., Gharib C., Orgiazzi J. (1979)** -Physiologie humain le système endocrine.Simep, Ville urbaine, pp 135.
- 11- **Beaudet J. H. (1990)** - Obstétrique pratique.Maloine, Paris, P11.
- 12- **Brooker C. (2001)** - Le corps humain. De Boeck &Larcier, 2^{ème} édition, Italie, P498.
- 13- **Bournaud C., OrgiazziJ - Thyroid and pregnancy. (2003),** 64(4): 324-331.
- 14- **Borson-Chazot F., Caron P - Thyroïde et grossesse. (2017),** 32(86) : 36.
- 15- **Brucker-Davis F - Carence iodée et grossesse, (2004),** 6(5): 205-236.
- 16- **Carip C., Louet F. (2007)** - Bases physiologiques de la diététique. TEC & DOC, Paris, pp 260, 261.
- 17- **Carip C., Louet F. (2004)** - Physiologie, TEC & DOC, Paris, pp377.
- 18- **Cabrol D., Pons J. C., Coffinet F. (2003)** - Traité d'obstétrique. Médecine- science flammariion, Paris, pp 649.
- 19- **Corinne R., Fantz., Dagogo-jack., Ladenson J.H., Gronowski A. M - Thyroid Function During Pregnancy. (1999),** 45(12) :204-215.
- 20- **Chenyan L., Zhongyan S., Jiguan M., Weiwei W., Xiaochen X., Weiwei Z., Bin X., Lihua B., Tao M - AssessmentOf Thyroid Function During First Trimester Mester Pregnancy: What Is The Rational Upper Limit Of Serum TSH During The First Trimmestr In Chinese Pregnant Women. (2014),** 99(1): 73-79.
- 21- **Durand G., Beaudeaux J.L. (2011)** -Biochimie médicale. Lavoisier, 2^{ème} édition, Paris, pp 464.
- 22- **Derveaux J. L. (2006)** - La glande thyroïde. dangles, France, pp 125, 198, 204, 236.
- 23- **Dupont S. (2007)** - Anatomie et pathologie pour les infirmiers.Masson, rue camille-demoulins, pp 189, 191, 192, 193.
- 24- **Delcroix M., Gomez C. (2005)** - Soins en gynécologie obstétrique. Maloine, Paris, pp 01, 09, 11, 175, 179, 181, 182, 186, 187, 293, 302.

- 25- **Ducarme G., Leger J., Luton D - Dysthyroïdies et grossesse. (2010),** 62(48): 39, 41, 42, 43.
- 26- **Ducarme G., Bertherat J., Vuillard., Polack M., Guibourdenche J., Luton D - Pregnancy and thyroid disorders.(2007),** 28(15): 316, 317, 319.
- 27- **Encha-Razani F., Escudier E. (2006)-** Embryologie humaine, Masson, 4^{ème} édition, Paris, pp 146.
- 28- **Empereire J.C. (1990) -** Gynécologie endocrinienne de praticien. Office des publications universitaires Alger, pp 5.
- 29- **Esbah-Harej N., Anander H., Elaziz S., Chadli A – Association hyperthyroïdie et cancer différenciés de la thyroïde. (2016),** 24(12) :18.
- 30- **Franquinet R., Fourcier J. (2003) -** Embryologie descriptive. Dunod, 2^{ème} édition, Paris, P138.
- 31- **Guenard H. (2009) -**Physiologie humaine. Pradel, Paris, pp 528, 572, 573.
- 32- **Ganong., Barrett., Barman., Bointo et Brooks. (2012) -** Physiologiemédical. De boeck, 3^{ème} édition, Paris, pp 305, 315.
- 33- **Guyton M. D., Hall. (2003)-**Précis de physiologie médicale. Piccin, Italie, pp 917, 986, 987, 988, 1000, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006.
- 34- **Galas A., Perrin J. F., Plas C., Vanneste P. (1997) -** Précis de physiologie.Doin, Paris, P 228.
- 35- **Heffner L. J. (2003) -** Reproduction humain. De Boeck, 1^{ère} édition, Paris, pp 28, 29, 30, 38, 39, 48, 56.
- 36- **Humeau C., Arnal F. (2007) -** Reproduction et développement.sauramps médical, 3^{ème} édition, Paris, pp 156, 176.
- 37- **Haddad J., Langer B. (2004) -** Médecine fœtale et néonatale.Spinger, 2^{ème} édition, Paris, pp 343.
- 38- **Johnson M.H., Everitt B. J. (2002) –**Reproduction.De Boeck, 5^{ème} édition, Paris, pp 103.
- 39- **Jaafar J., Pechère- bertschi A -Hypertension gravidique : considérations pratiques, (2014),** 10(8): 1645-1649.
- 40- **Hennen G. (2001) –** Endocrinologie. De Boeck, Espagne, pp 142, 134, 231, 236, 237.
- 41- **Karakosta P., Chatzi L., Bagkeris E., Daraki V., Alegakis D., Castanas E., Kogevinas M., Kampa M -**First and Second Trimester Reference Intervals For Thyroid Hormones During Pragnancy In Rhea (Mother Child Crete Greece) ,(2011), 2011(98): 12.
- 42- **Kamina P. (2005) -** Précis d'anatomie clinique. Maloine, Paris, pp 217, 237.
- 43- **Kamina P. (2000) -** Anatomie opératoire gynécologie obstétrique. Maloine, Paris, pp 213.
- 44- **Leger A. (1990) -** La pathologie thyroïdienne.Médecine science inflammation, France, pp 02, 03, 04, 07, 09, 11.
- 45- **Lamb L.f., Ingram C.G., Johnston I.A., Pitman R. M. (1990) -** Manuel de physiologie. Masson, Paris, pp 357, 358.
- 46- **Léclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L., Wémeau J. L. (2001) -** La thyroïde. Elsevier, Paris, pp 27, 225, 227, 516.
- 47- **Lullman-Rauch R. (2008) –** Histologie. De Boeck, Paris, pp 237, 524.
- 48- **Louvigné C. Les troubles thyroïdiens durant la grossesse et l'allaitement, (2006),** 53(5): 255, 256, 257.

- 49- **Luton D., Gac I., Vuillard E - Management of graves' disease during pregnancy: the key role of fatal thyroid gland monitoring, (2005), 90(11):6093-6098.**
- 50- **Marieb E.N. (2005) -Anatomie et physiologie humaine. Pearson, 6^{ème} édition, Paris, pp 625, 634, 636, 636, 638, 639, 956, 1111, 1112,1118, 1119, 1145, 1147, 1149, 1152, 1157, 1158, 1164, 1165, 1166.**
- 51- **Manisto T., Surcel H. M., Ruokonen A - Eearly pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid anti body-negative pregnant population, (2011), 21(17):291-298.**
- 52- **Martin C., Vallet B., Rio B. (2017) - Physiologie humaine appliqué.Arnette, 2^{ème} édition, Paris, pp 403, 407.**
- 53- **Moussard C. (2005) - Biologie moléculaire, Biochimie des communications cellulaire. De Boeck, Paris, pp 184.**
- 54- **Menif O., Omar S., Feki M., Koabachi - Hypothyroidism and pregnancy: impact on mother and child health, (2008), 66(1): 45.**
- 55- **Nguyen S.Y., Berouina R. (2008) -Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre, 4^{ème} édition, Paris, pp 325, 347.**
- 56- **Nguyen S. H. (2005) - Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre, 3^{ème} édition, Paris, pp 281.**
- 57- **Poirier J., Poirier I., Baudet J. (1993) - Embryologie humaine.Maloine, 3^{ème} édition, Paris, pp 72.**
- 58- **Petit J.M., Altman J.J., Belon J. P. (2005) - Endocrinologie diabétologie. Masson, Paris, pp 15.**
- 59- **Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Hall W.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., White L.E. (2011). Neuroscience. De Boeck, 4^{ème} édition, Paris, pp 539, 540.**
- 60- **Rodien P., Brenont C., Sonson M.L., Parma J., Van sande J., Costagliola S. - Familial gestationnel hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin, (1998), 339(81): 1823-1826.**
- 61- **Shaffler A., Schmidt S. (1999) - Anatomie, physiologie et biologie. Maloine, Paris, pp 181, 182.**
- 62- **Shaffler A., Schmidt S. (2002) - Anatomie physiologie et biologie, Maloine, Paris, pp 307, 315.**
- 63- **Schlienger J.L., Luca F., Berger G., Goichot B - La grossesse : undéfi pour la thyroïde, (2010), 16(3): 210.**
- 64- **Sherwood. (2006) - Physiologie humain. De Boeck, 2^{ème}, Paris, pp 548, 550, 615.**
- 65- **Simonidelman. (1994) – Endocrinologie. office des publications universitaires, Alger, pp 7.**
- 66- **Saint-Dizier M., Chastant-Maillard S. (2014) - La reproduction animale et humaine. Quae, France, pp 377.**
- 67- **Silverthorn D.U. (2007). Physiologie humaine Pearson. 4^{ème} édition, Paris, pp 817, 818.**
- 68- **Tortora G.T., Grabawski S.R. (1994) - Principe d'anatomie et de physiologie. De Boeck, Paris, pp 561, 563, 565.**
- 69- **Tortora G. T., Derrickson. (2007) - Principe d'anatomie et physiologie. De Boeck, 4^{ème} édition, Paris, pp 678, 679, 680, 1112, 1164, 1165, 1167, 1168, 1173, 1213, 1214, 1216, 1218, 1219, 1227.**
- 70- **Tortora G.J., Grabawski S. R. (1995) - Biologie humaine. CEC, Canada, P 262, 277, 331, 332, 1005, 1006.**

- 71- **Tortora G. T., Derrickson. (2009)** - Manuel d'anatomie et de physiologie humains. De Boeck, Paris, pp 558, 560, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 581.
- 72- **Tramalloni J. (2011)** - Imagerie de la thyroïde et de la parathyroïde. Lavoisier, Paris, pp 11.
- 73- **Tramalloni J., Monpeyssen H. (2013)** - Echographie de la thyroïde. Elsevier Masson, 2^{ème} édition, Amazon France, pp 10.
- 74- **Tramalloni J. (2012)** - Imagerie de la thyroïde et de la parathyroïde. Lavoisier, Paris, P 9.
- 75- **Toft A. (2008)** - Comprendre la thyroïde. Modus vivendi, Canada, pp 35.
- 76- **Taurniaire J., André J., Bachelet I., Berthezène F., Borson-Chazot F., Chayvialle J.A., Chazot G., David.M., Estour B., Finbel S., Charib C., Halini S., Hamon P., Mornex R., Orgiazzi J., Pugeat M., Revol A., Riou J.P., Rousset H., Sasslas G., Thivolet C. (1994)** - Endocrinologie Diabète et nutrition. Simef, Paris, pp 159, 160, 201.
- 77- **Thibault C., Levasseur M. C. (2001)** - La reproduction chez les mammifères et l'homme, Ellipes, pp 509, 510.
- 78- **Vlaeminck-Guillem V. (2011)** -Structure et physiologie thyroïdiennes. Elsevier Masson, Paris, pp 200.
- 79- **Willem J. P. (2010)** - Les pathologies de la thyroïde. Dauphin, 3^{ème} édition, Paris, pp 53, 78, 105, 119.
- 80- **Young J. (2011)** - Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques. Elsevier Masson, 2^{ème} édition, Paris, pp 340, 361.
- 81- **Wémeau J. L. (2010)** - Les maladies de la thyroïde. Masson, Paris, pp 3, 4, 5, 8, 10, 99, 131, 132, 136, 137, 138, 139, 164.
- 82- **Wémeau J. L. (2012)** - Les maladies de la thyroïde. Masson, Paris, 8, 9, 10.
- 83- **Wémeau J. J., Do cao C -Nodule thyroïdien, cancer et grossesse, (2002), 63(05): 438-442.**

Annexes

Annexe

	âge (ans)	TSH (mμl/l)	FT4 (pmol/l)
témoin 1	32	1,87	18,6
témoin 2	29	1,82	17,75
témoin 3	25	1,58	18,15
témoin 4	24	2,74	15,32
témoin 5	31	2,49	16,58
témoin 6	38	2,81	18,89
témoin 7	35	1,94	19,86
témoin 8	34	2,27	23,4
témoin 9	32	1,18	16,83
témoin 10	38	2,66	14,46
témoin 11	30	1,37	14,72
témoin 12	40	2,01	17,37
témoin 13	33	0,86	15,7
témoin 14	30	2,58	17,19
témoin 15	35	2,18	14,09

1^{er} trimestre

	âge (ans)	TSH (mμl/l)	FT4 (pmol/l)
T1 (1er trim)	38	0,99	13,08
T2 (1er trim)	40	0,75	17,8
T3 (1er trim)	27	0,97	12,93
T4 (1er trim)	37	1,33	13,35
T5 (1er trim)	34	0,1	12,97
T6 (1er trim)	32	1,73	12,93
T7 (1er trim)	38	2,28	13,94
T8 (1er trim)	25	1,49	14,36
T9 (1er trim)	31	0,54	16,01
T10 (1er trim)	38	0,71	15,02
T11 (1er trim)	29	3,46	13,68
T12 (1er trim)	25	1,94	17,72
T13 (1er trim)	27	1,89	20,92
T14 (1er trim)	23	0,86	20,37
T15 (1er trim)	31	1,08	18,59

2^{ème} trimestre

	âge (ans)	TSH (mμl/l)	FT4 (pmol/l)
T1 (2ème trim)	25	1,15	13,83
T2 (2ème trim)	32	0,89	12,63
T3 (2ème trim)	34	1,47	11,59
T4 (2ème trim)	30	2,81	11,49
T5 (2ème trim)	34	2	13,55
T6 (2ème trim)	24	2,32	15,31
T7 (2ème trim)	24	0,51	14,68
T8 (2ème trim)	31	1,43	16,58
T9 (2ème trim)	28	1,1	14,67
T10 (2ème trim)	25	2,33	15,11
T11 (2ème trim)	26	1,18	12,8
T12 (2ème trim)	32	0,11	17,14
T13 (2ème trim)	40	0,55	14,82
T14 (2ème trim)	34	1,63	12,74
T14 (2ème trim)	24	3,15	17,28

3^{ème} trimestre

	âge (ans)	TSH (mμl/l)	FT4 (pmol/l)
T1 (3ème trim)	35	0,6	13,9
T2 (3ème trim)	30	0,84	15,66
T3 (3ème trim)	30	1,06	14,24
T4 (3ème trim)	32	0,53	12,02
T5 (3ème trim)	36	0,9	14,54
T6 (3ème trim)	32	1,81	12,34
T7 (3ème trim)	36	1,24	13,97
T8 (3ème trim)	37	0,83	12,18
T9 (3ème trim)	25	2,01	10,82
T10 (3ème trim)	38	1,55	10,52
T11 (3ème trim)	30	2,63	11,64
T12 (3ème trim)	27	1,11	17,8
T13 (3ème trim)	32	5,17	10,21
T14 (3ème trim)	38	1,17	13,33
T14 (3ème trim)	36	3,47	14,55

Annexe C

Questionnaire :

Identification du sujet :

Numéro du dossier :

Date du prélèvement :

Nom :

Nom d'épouse :

prénom :

Sexe : féminin

☐

Masculin

☐

Date de naissance :

Adresse et origine géographique :

Région montagneuse : oui/non

Numéro de téléphone :

E-mail :

Situation familiale :

célibataire

☐

Marie (é)

☐

Nombre d'enfant :

Situation professionnelle :

ATCD : - familiaux :

- Dysthyroidies (hypo ou hyperthyroïdie)
- Goitre
- autres

ATCD personnels :

- Dysthyroidies (hypo ou hyperthyroïdie)
Si oui : depuis quand :
Traitements :
- Goitre :
Si oui : depuis quand :
- Autres :

Eliminer les situations d'apports iode ou goitrigène

1. Produits de contraste iode (TDM, angiographie)
Si oui la date :
2. Médicaments : si oui, la durée du traitement