

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET AGRONOMIQUES



## Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master en biologie animale

Option : **Biologie et physiologie de la reproduction**

## Thème

**Synthèse bibliographique sur les dysthyroïdies et la grossesse**

**Etude rétrospective**

Réalisé par : **Melle IMARAZENE Meriem**

Présenté et soutenu devant le jury composé de :

Président :	UMMTO	MCA	<b>M. BOUAZZA B</b>
Examinatrice:	UMMTO	MAA	<b>Mme. GUENDOUI S</b>
Examineur:	UMMTO	MAA	<b>M. KHEDDACHE A</b>
Promotrice:	UMMTO	MCA	<b>Mme. BENABDESSELAM R</b>

**2016/2017**

## **Remerciements**

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à Madame Benabdesselam Rosa, maître de conférences classe A qui a accepté de m'encadrer et dont les nombreux conseils méthodologiques et sa constante disponibilité ont été plus que déterminants pour la réalisation de ce travail.

Mes remerciements les plus sincères sont adressés à :

Monsieur Bouazza, maître de conférences classe A qui m'a fait l'honneur de présider le jury.

Madame Guendouzi, maître assistante classe A et Monsieur Kheddache, maître assistant classe A qui ont accepté de faire partie du jury et d'évaluer ce travail.

Tous les membres de l'équipe du centre de soins Ghinouz de Belcourt qui n'ont cessé de m'apporter leur aide, leur soutien et leurs encouragements tout au long de mon stage.

Tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

## **Dédicaces**

A ceux qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, ceux à qui je dois tout, ceux qui ont toujours été présents pour moi et fait preuve d'une patience de bénédictin, ceux qui m'ont soutenue dans les moments les plus pénibles et les plus stressants, je dédie ce modeste témoignage de mon immense gratitude et ma tendre affection, à mes chers parents.

A mes adorables frères, Abdou et Sohaib qui m'ont toujours soutenue et supportée, Dieu sait que je n'ai pas toujours été facile à vivre.

A mon oncle, mes tantes, cousins et cousines pour leurs continuels encouragements.

A tous ceux qui m'ont soutenue et encouragée durant mes études.

## Résumé

Les dysthyroïdies constituent la deuxième endocrinopathie la plus fréquente au cours de la grossesse, après le diabète. Elles s'expliquent par les modifications physiologiques liées à la gestation qui engendrent une stimulation importante de la glande thyroïde. La prévalence de l'hypothyroïdie est de 2 à 3% et celle de l'hyperthyroïdie de 1 à 3 %, menaçant le déroulement de la grossesse et par conséquent, la santé maternelle et fœtale.

Cette étude rétrospective a été réalisée sur un échantillon de 214 femmes enceintes présentant des dysthyroïdies, ayant consulté entre 2008 et 2016 à Ghinouz, unité de soins rattachée au CHU Mustafa Pacha d'Alger.

L'objectif est de recenser les cas de dysthyroïdie au cours de la grossesse, analyser les données des différents aspects liés à ces pathologies et les confronter aux données de la littérature, et proposer des recommandations adaptées pour diminuer les complications qui y sont associées.

Nos résultats montrent que les dysthyroïdies gravidiques sont en cause dans la survenue de nombreuses complications obstétricales telles que le diabète gestationnel, la prééclampsie, l'accouchement prématuré, la mort fœtale in utéro, les fausses couches ainsi que des troubles du comportement neurocognitif chez l'enfant. D'où l'urgence de la prise en charge adéquate de ce type de pathologie dont devrait faire partie, le diagnostic systématique, du moins par dosage de la TSH.

**Mots clés :** hypothyroïdie, hyperthyroïdie, grossesse, complications, goitre.

## *Abstract*

Thyroid disorders are the second most common endocrine disorders occurring during pregnancy, after diabetes. They are the consequence of physiological thyroid function changes due to gestation leading to a hyperstimulation of the gland. The prevalence of hypothyroidism is 2 to 3 % and hyperthyroidism 1 to 3 %, threatening the pregnancy outcome; thus, maternal and fetal health.

This retrospective study was carried out on 214 pregnant women who attended between 2008 and 2016, the endocrine clinic of Ghinouz, linked to university hospital Mustapha Pasha of Algiers, for thyroid disorders. The objective of this study was to identify the cases, analyse the different aspects of these disorders, confront them to the literature and suggest suitable recommendations to avoid the associated complications.

Our results show that thyroid disorders during pregnancy induce multiple obstetrical complications such as gestational diabetes, preeclampsia, preterm delivery, miscarriages and neurocognitive behavioral disorders in children. Hence, the urgency of suitable management of these disorders which should include systematic diagnosis using TSH levels.

**Key words:** hypothyroidism, hyperthyroidism, pregnancy, complications, goiter.

## Liste des abréviations

**AGL:** Acides Gras Libres

**ATCDS :** Antécédents

**Anti-RTSH:** Anticorps anti-récepteur de la TSH

**Anti-Tg:** Anticorps antithyroglobuline

**Anti-TPO:** Anticorps anti-thyropéroxydase

**ATA:** *American Thyroid Association* (Association Américaine de la Thyroïde)

**ATS:** Antithyroïdiens de synthèse

**BTU:** Benzylthiouracile

**DIT:** Diiodothyrosine

**EGF:** *Epidermal Growth Factor*

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peroxyde d'hydrogène

**HAS:** Haute Autorité de Santé

**hCG:** Hormone Chorionique Gonadotrope

**HEX:** *Haematopoietically Expressed Homeobox*

**HMG:** Hydroxyméthylglutaryl

**HT:** Hormones Thyroïdiennes

**HTA:** Hypertension artérielle

**IGF1:** *Insuline Growth Factor 1*

**IMC:** Indice de Masse Corporelle

**LDL:** *Low Density Lipoproteins*

**LT:** Lymphocyte T

**MB:** Maladie de Basedow

**MIT:** Monoiodothyrosine

**MTU:** Méthylthiouracile

**NADPH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

**NIS:** Sodium-iodide symporter

**NPC:** Neurones parvocellulaires

**NPV:** Noyau Para-Ventriculaire

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé.

**Pax8:** *Paired-box gene 8*

**PTU:** Propylthiouracile

**RXR:** Récepteur X Rétinoïque

**SA:** Semaine d'aménorrhée

**SNC:** Système Nerveux Central

**SRIF:** *Somatostatin Releasing Inhibiting Factor*

**T3:** Triiodothyronine

**T4:** Tétraiodothyronine (Thyroxine)

**TBG:** Thyroxine Binding Globulin

**TBPA:** Thyroxine Binding Pre-Albumin (transthyrétine)

**TETRAC:** Acide 3,5,3',5'-tétraiodo thyro-acétique

**TG:** Thyroglobuline

**TGT:** Thyrotoxicose Gestationnelle Transitoire

**TPO:** Thyropéroxydase

**TPP:** Thyroïdite du Post-Partum

**TRE:** *Thyroid hormon Response Element*

**TRH:** *Thyrotropin Releasing Hormone*

**TRIAC:** Acide 3,5,3'-tri-iodo thyro-acétique

**TRs:** Récepteurs thyroïdiens

**TSH:** *Thyroid Stimulating Hormone*

**TTF1:** *Thyroid Transcription Factor 1*

**TTF2:** *Thyroid Transcription Factor 2*

**VIP:** *Vasoactive Intestinal Peptide*

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde.....</b>	<b>2</b>
<b>1 Anatomie de la thyroïde.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Histologie de la thyroïde .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Ontogenèse de la thyroïde.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1).....</b>	<b>5</b>
<b>3.2. Thyroid Transcription Factor (TTF2).....</b>	<b>5</b>
<b>3.3. Gène à boîte homéotique Pax 8 (Paired-box gene 8) .....</b>	<b>6</b>
<b>3.4. Haematopoietically Expressed Homeobox (HEX).....</b>	<b>6</b>
<b>4. Biosynthèse et devenir des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1. Les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>6</b>
<b>4.2. Transport des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>8</b>
<b>5. Modes de signalisation des hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>9</b>
<b>5.1 Action génomique .....</b>	<b>9</b>
<b>5.2. Action non génomique.....</b>	<b>10</b>
<b>6. Actions biologiques des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>10</b>
<b>6.1.Effet sur les métabolismes.....</b>	<b>10</b>
<b>6.2. Effets sur les systèmes et les tissus.....</b>	<b>11</b>
<b>7. Régulation de la fonction thyroïdienne.....</b>	<b>12</b>
<b>7.1. Axe thyroïdienne .....</b>	<b>12</b>
<b>7.2. Rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>13</b>
<b>7.3. Autorégulation thyroïdienne.....</b>	<b>14</b>
<b>7.4. Régulation périphérique .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Catabolisme des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>15</b>
<b>8.1.1. La désiodation .....</b>	<b>15</b>
<b>8.1.2. Transamination et décarboxylation .....</b>	<b>15</b>
<b>8.1.3. La conjugaison .....</b>	<b>16</b>
<b>9. Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde.....</b>	<b>17</b>
<b>9.1. Mécanismes d'action des antithyroïdiens.....</b>	<b>17</b>
<b>9.1.1. Les inhibiteurs du transport de l'iode.....</b>	<b>17</b>
<b>9.1.2. Les inhibiteurs des réactions d'oxydation .....</b>	<b>17</b>
<b>9.1.3. Les inhibiteurs des enzymes de désiodation .....</b>	<b>18</b>
<b>9.2. Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens .....</b>	<b>18</b>

<b>10. Etiologies des dysthyroïdies .....</b>	<b>18</b>
<b>10.1. Hypothyroïdie .....</b>	<b>18</b>
<b>10.1.1. Carence iodée .....</b>	<b>18</b>
<b>10.1.2. Hypothyroïdie fruste .....</b>	<b>19</b>
<b>10.1.3. Thyroïdite d'Hashimoto.....</b>	<b>20</b>
<b>10.1.4. Hypothyroïdie d'origine iatrogène .....</b>	<b>20</b>
<b>10.1.4.1. Médicamenteuse.....</b>	<b>20</b>
<b>10.1.4.2. Post-traitement radical.....</b>	<b>21</b>
<b>10.2. Hyperthyroïdie.....</b>	<b>21</b>
<b>10.2.1. Maladie de Basedow.....</b>	<b>21</b>
<b>10.2.2. Goitre multinodulaire toxique .....</b>	<b>21</b>
<b>10.3. Nodules et cancers thyroïdiens.....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse .....</b>	<b>23</b>
<b>1. Modifications de la fonction thyroïdienne durant la grossesse .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1. Elévation de la concentration de la TBG.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2. Augmentation de l'hCG placentaire .....</b>	<b>24</b>
<b>1.3. Modification du métabolisme thyroïdien avec la moindre disponibilité iodée .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4. Principales hormones influençant la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse.....</b>	<b>25</b>
<b>2. Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdien.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Hormones thyroïdiennes, développement fœtal et post-natal.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Désordres thyroïdiens et grossesse.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Hypothyroïdie .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1.1. Carence iodée .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.2. Thyroïdite d'Hashimoto .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.3. Hypothyroïdie congénitale .....</b>	<b>28</b>
<b>3. 2. Hyperthyroïdie.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.1. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2.2. Maladie de Basedow .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2.3. Autres causes .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.3.1. Mutation du récepteur de la TSH .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.3.2. Grossesse molaire.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.3.3. Thyroïdites silencieuses ou indolores .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Nodules et cancers.....</b>	<b>33</b>

<b>Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse.....</b>	<b>34</b>
<b>1. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge</b>	
.....	<b>34</b>
<b>2. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids</b>	
.....	<b>35</b>
<b>3. Répartition des patientes enceintes selon les étiologies des dysthyroïdies.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Hyperthyroïdie.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Hypothyroïdie .....</b>	<b>38</b>
<b>4. Répartition des patientes dysthyroïdiennes enceintes selon l'origine géographique ..</b>	<b>39</b>
<b>5. Répartition des patientes dysthyroïdiennes, enceintes et hypertendues selon le type de dysthyroïdie.....</b>	<b>40</b>
<b>6. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction de l'issue de la grossesse.....</b>	<b>42</b>
<b>7. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement .....</b>	<b>43</b>
<b>8. Répartition des patientes selon les résultats de la sérologie des anticorps anti-TPO en fonction des antécédents personnels et familiaux .....</b>	<b>44</b>
<b>9. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux.....</b>	<b>46</b>
<b>10. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité.</b>	<b>48</b>
<b>11. Répartition des patientes selon l'état de santé des nouveau-nés en fonction du type de dysthyroïdie maternelle .....</b>	<b>49</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>54</b>

# Introduction

La grossesse constitue un «orage hormonal» pour la glande thyroïde. Bien que cette dernière possède des capacités d'adaptation qui lui permettent, dans l'ensemble, de faire face à l'accroissement des besoins hormonaux et à l'appauvrissement de la charge en iode, des déséquilibres de la fonction thyroïdienne sont possibles, ce qui n'est pas sans conséquences sur la situation maternelle et fœtale.

La pathologie thyroïdienne est la deuxième endocrinopathie la plus fréquente au cours de la grossesse, après le diabète. La prévalence de l'hypothyroïdie est de 2 à 3% et celle de l'hyperthyroïdie de 1 à 3%. Ces prévalences, non négligeables sont à prendre en compte car les répercussions maternelles et fœtales des dysthyroïdies peuvent être néfastes.

Le lien entre les dysthyroïdies maternelles et la survenue de complications gynéco-obstétricales et post-natales est actuellement bien établi. En effet, **Stagnaro et ses collaborateurs (1990)** ont montré pour la première fois, un lien entre la présence d'anticorps anti-thyroïdiens et les fausses couches, puis plus tard, **Haddow et al (1999)** révèlent une diminution des performances intellectuelles chez les enfants nés de mères hypothyroïdiennes. Toutefois, il est à noter que ces données ont été devancées par les travaux de feu professeur **Ben Miloud** qui dans les années **70**, a signalé le retentissement de la carence iodée et de l'hypothyroïdie maternelle sur la fertilité, la grossesse et les capacités cognitives et intellectuelles de la descendance.

L'hypothyroïdie a des conséquences obstétricales délétères (hypertension gravidique, prééclampsie, anémie, avortements, hémorragies du postpartum) et fœtales (retard de croissance intra-utérin, morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue); tout comme l'hyperthyroïdie avec comme conséquences; hypertension gravidique, fausse couche spontanée, anémie, insuffisance cardiaque, malformations fœtales, retard de croissance intra utérin et mort in utéro.

Les publications sont croissantes sur le sujet, avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces pathologies. Pour notre part, dans ce présent travail, nous proposons une étude rétrospective sur un échantillon de 214 femmes enceintes présentant des dysthyroïdies consultant ou hospitalisées au service d'endocrinologie rattaché au Centre Pierre et Marie Curie du CHU Mustafa Bacha d'Alger. L'objectif de notre étude est de recenser les cas de dysthyroïdie au cours de la grossesse, analyser les données des différents aspects liés à ces pathologies et les confronter aux données de la littérature, et enfin sortir avec des recommandations adaptées pour diminuer les complications des dysthyroïdies sur le déroulement de la grossesse, sur la santé maternelle, fœtale et post-natale.

Cette étude est scindée en trois chapitres, le premier concerne les rappels des préceptes anatomiques, histologiques et physiologiques de la glande thyroïde, avec un résumé des principales étiologies de chacune des dysthyroïdies. Le second consacré à la fonction thyroïdienne durant la grossesse, abordera les modifications fondamentales de l'activité thyroïdienne durant cet état physiologique et les pathologies associées. Le dernier chapitre, fera l'objet d'une étude rétrospective sur les dysthyroïdies au cours de la grossesse.

# Chapitre I

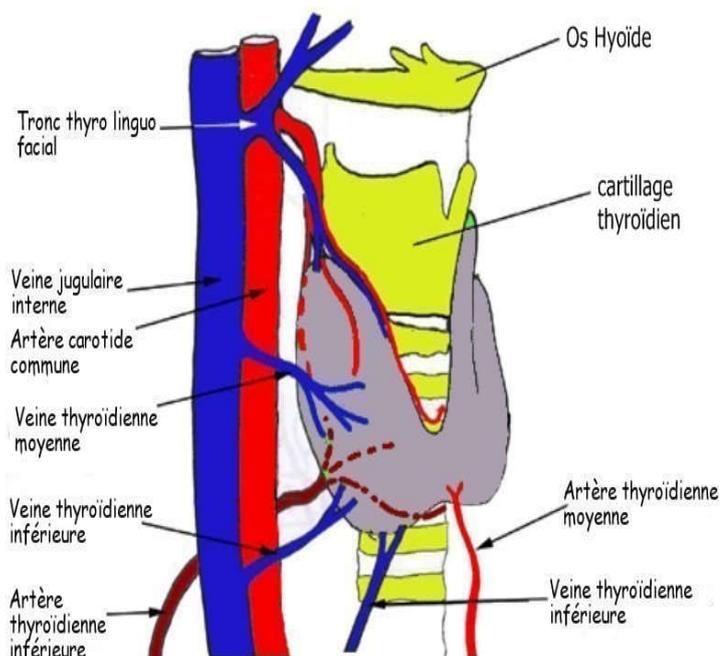
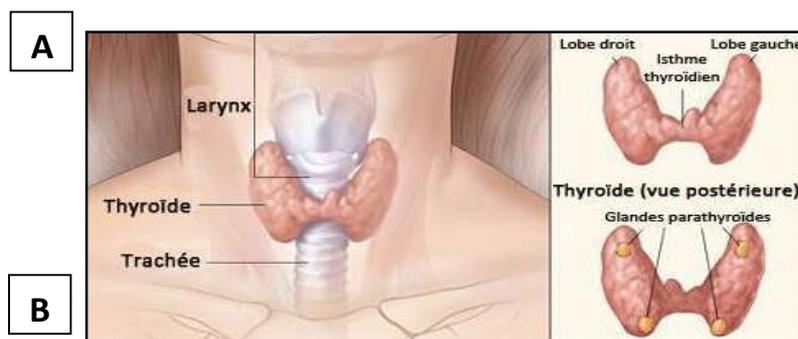
Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

La thyroïde est une glande endocrine, à production double : elle élabore et sécrète la calcitonine, d'une part, et les hormones thyroïdiennes, thyroxine : T4 et tri-iodo-thyronine : T3, d'autre part. La production de T3 et T4 dans les cellules dites folliculaires, résulte de multiples étapes qui comprennent le captage de l'ion iodure au pôle basal, son incorporation apicale dans un précurseur protéique stocké, la thyroglobuline, l'internalisation de la thyroglobuline iodée au pôle apical, et enfin la libération des hormones thyroïdiennes par clivage protéolytique au pôle basal. De même, pour exercer leurs actions, essentiellement des activités de contrôle de l'expression de gènes cibles dans les noyaux cellulaires, les hormones thyroïdiennes subissent de nombreuses étapes comprenant leur transport dans le plasma, leur captage transmembranaire par les cellules cibles, la désiodation de la T4 en T3, l'acheminement vers le noyau et enfin la liaison avec des récepteurs nucléaires spécifiques qui se comportent comme des facteurs transcriptionnels. Chacune des étapes de la biosynthèse hormonale et du mode d'action constitue une cible possible de perturbation de la fonction thyroïdienne. De plus, un équilibre finement régulé, principalement par l'axe hypothalamo-antéhypophysio-thyroïdien, dont le NPV hypothalamique est le premier jalon de la chaîne, justifie la multiplicité et l'importance des actions physiologiques des hormones thyroïdiennes. Ces dernières intervenant dans le développement, notamment osseux et nerveux, chez l'embryon, le fœtus puis l'enfant, et le maintien des grandes fonctions vitales chez l'adulte (Vlaeminck-Guillem, 2011).

### **1. Anatomie de la thyroïde**

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber (figure 1, A). Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroïdologique (Wémeau, 2010). La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. Son poids est d'environ 15 à 20g chez la femme. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre (Leclère et *al.*, 2001). La glande thyroïde est très vascularisée. Elle est irriguée par deux artères principales, l'artère thyroïdienne supérieure et l'artère thyroïdienne inférieure, naissant respectivement de l'artère carotide externe et de l'artère subclavière. Elle est aussi drainée par trois veines principales: supérieure, moyenne et inférieure (Figure 1, B) (Vlaeminck-Guillem, 2011).



**Figure 1** : Anatomie (A) et vascularisation (B) de la glande thyroïde (Wémeau, 2010).

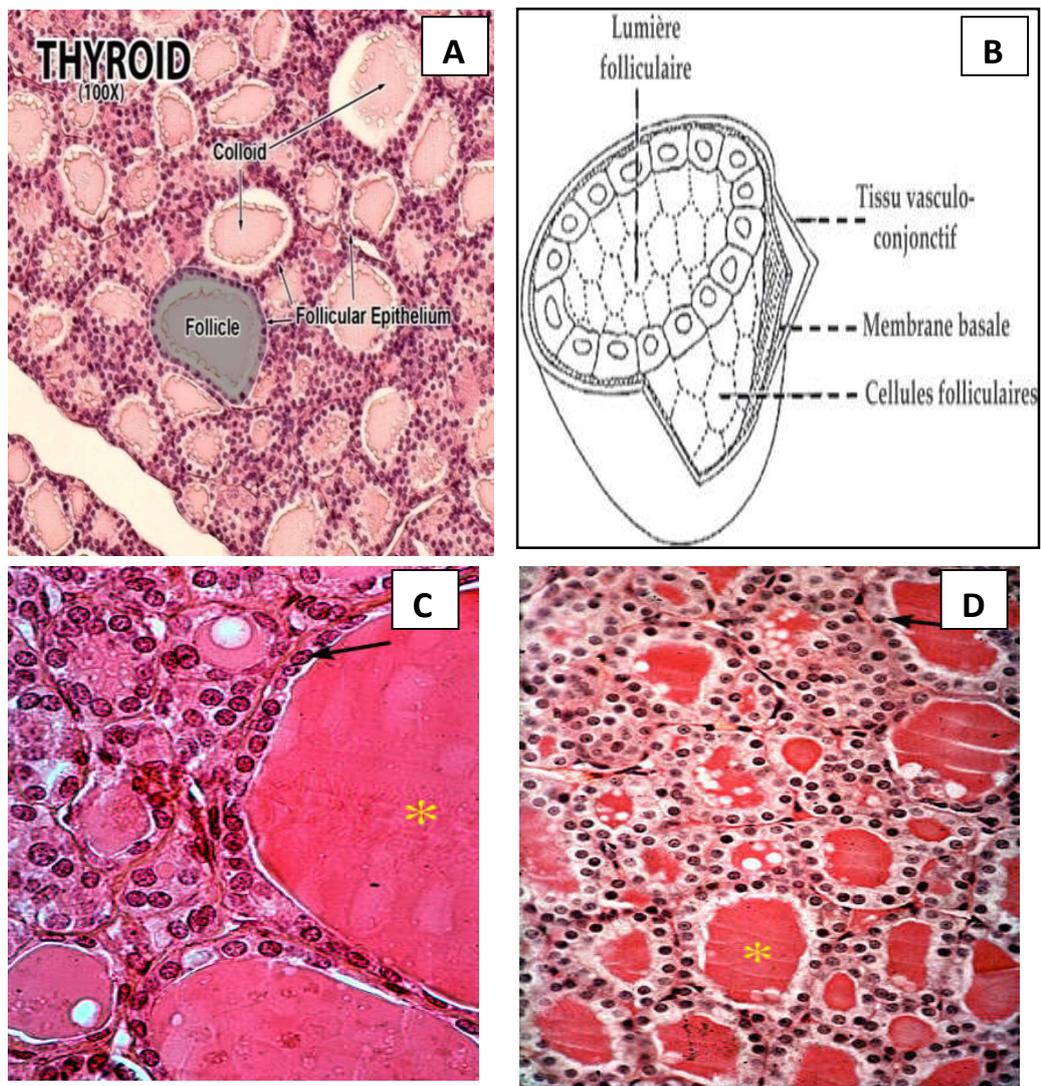
## 2. Histologie de la thyroïde (figure 2)

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde : les cellules folliculaires ou thyrocytes, cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique: le follicule, d'environ 200  $\mu$ m de diamètre. Ces cellules représentant l'unité fonctionnelle de la glande et 99 % du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes (Guénard, 1996). Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires (figure 2 A et B). Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction (Guénard, 1996). Les cellules folliculaires ont un

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

aspect qui varie selon leur degré d'activité. En cas d'hyperactivité, elles augmentent de volume, deviennent prismatiques hautes et sont le siège d'un développement considérable de leurs organites de synthèse protéique ; conjointement, la colloïde diminue de volume et de colorabilité et peut même disparaître intégralement. En cas d'hypoactivité, les phénomènes sont inverses : les thyrocytes diminuent de taille et deviennent cubiques voire aplatis, tandis que leurs organites se réduisent et la colloïde augmente de volume et devient très acidophile (figure 2 C et D ; Wémeau 2010).

Les cellules parafolliculaires ou C produisent la calcitonine et représentent moins d'1% du parenchymethyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose. L'action principale de la calcitonine est d'empêcher la réabsorption du calcium osseux, d'où un effet hypocalcémiant (Guénard, 1996).



**Figure 2** : Coupe histologique de la glande thyroïde (A) ; Dessin d'un follicule thyroïdien (B); Thyroïde au repos (C); Thyroïde en activité (D) coloration éosine (Wémeau, 2010).

### **3. Ontogenèse de la thyroïde**

La formation embryologique de la glande thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse mais la maturation fonctionnelle est beaucoup plus longue. L'ébauche médiane apparaît au cours de la 3<sup>e</sup> semaine de développement et correspond à un épaissement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. De cet épaissement se forme une invagination qui, sous l'effet de l'allongement du cou, subit une migration caudale selon le trajet représenté par le tractus thyroïdienne. Poursuivant sa migration, l'ébauche thyroïdienne médiane augmente de volume, acquiert une forme bilobée et atteint sa localisation définitive à la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal à la 7<sup>e</sup> semaine de développement (Fisher *et al.*, 1999).

La synthèse de thyroglobuline débute dès 12 semaines d'aménorrhée (SA) et la maturité structurale de la glande est complète à 18 SA. La production d'hormones thyroïdiennes devient significative à partir de 20-22 SA (Guénard, 1996).

De nombreux gènes sont essentiels au développement de la glande et à la production des hormones thyroïdiennes. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne ont été mis en évidence. Leur connaissance a permis de mieux comprendre certaines dysgénésies thyroïdiennes responsables d'hypothyroïdies congénitales (Vlaeminck-Guillem, 2001). Les facteurs de transcription les plus impliqués dans le développement thyroïdien sont:

#### **3.1. Facteur de Transcription de la Thyroïde (TTF1)**

TTF1 est un facteur de transcription impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (TG), la thyropéroxydase (TPO) et du récepteur de la TSH. Son expression est thyroïdienne mais aussi pulmonaire, hypophysaire et cérébrale. Ainsi, les souris chez lesquelles les deux allèles du gène (localisé en 14q13) ont été délétés, décèdent prématurément de détresse respiratoire, le poumon étant sévèrement hypoplasique, la thyroïde ainsi que l'antéhypophyse sont complètement absentes et l'hypothalamus est aussi altéré. Des délétions et des mutations non-sens sont décrites chez certains patients présentant une hypothyroïdie congénitale avec thyroïde eutopique, détresse respiratoire et troubles neurologiques (Lazzaro *et al.*, 1991).

#### **3.2. Facteur de Transcription de la Thyroïde (TTF2)**

Il s'agit d'une phosphoprotéine dont le gène est localisé en position 9q22. La mutation à l'état homozygote de TTF2, interférant avec sa liaison à l'ADN, est responsable du syndrome de *Bamforth Lazarus* (Clifton-Blight *et al.*, 1998).

### 3.3. Gène à boîte homéotique Pax 8 (Paired-box gene 8)

PAX8 dont le gène est situé en 2q12-q14 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 thyroïdiennes. Pax8 est également impliqué dans l'expression des gènes de la TPO et de la TG (Poleev *et al.*, 1992).

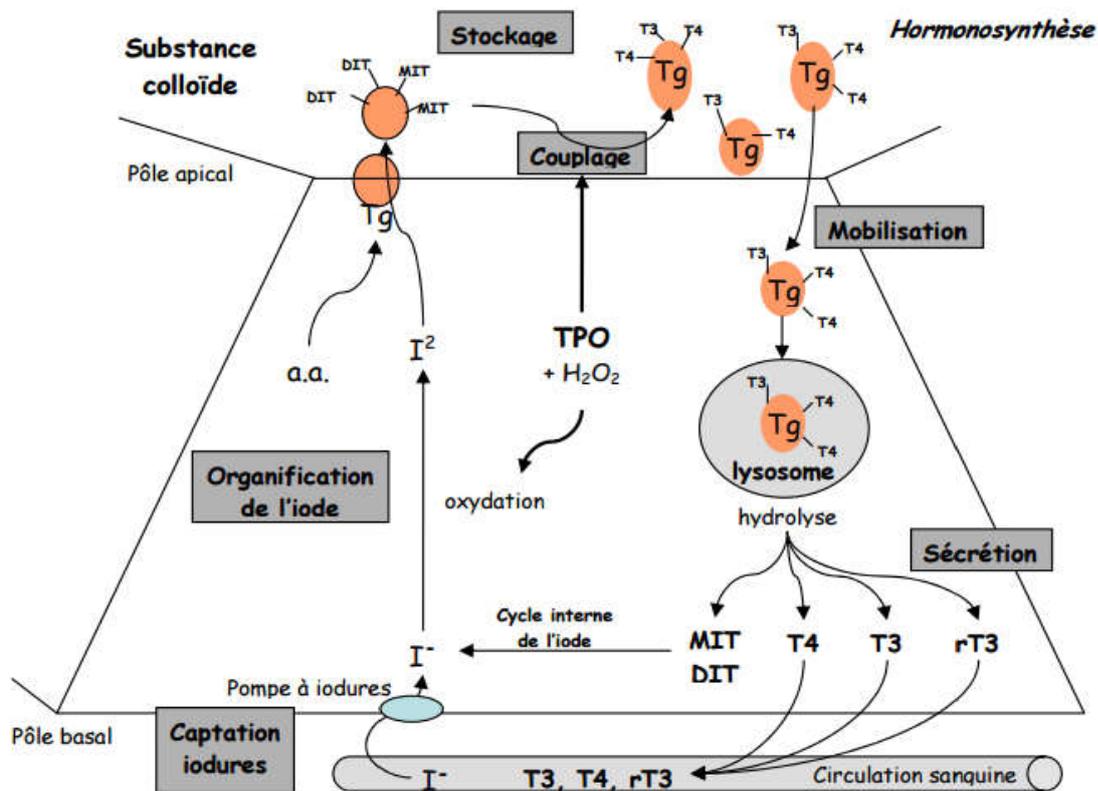
### 3.4. Haematopoietically Expressed Homeobox (HEX)

Durant l'organogenèse, HEX est exprimé dans plusieurs tissus d'origine endodermique incluant le foie, le poumon et la thyroïde et participe à leur différenciation. À l'âge adulte, son expression est responsable d'une diminution de l'expression du gène de la thyroglobuline (Boque *et al.*, 2000).

## 4. Biosynthèse et devenir des hormones thyroïdiennes

### 4.1. Les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes débute lorsque la TSH antéhypophysaire se fixe à ses récepteurs au niveau des thyrocytes. Elle se déroule en trois étapes principales (**Figure 3**).

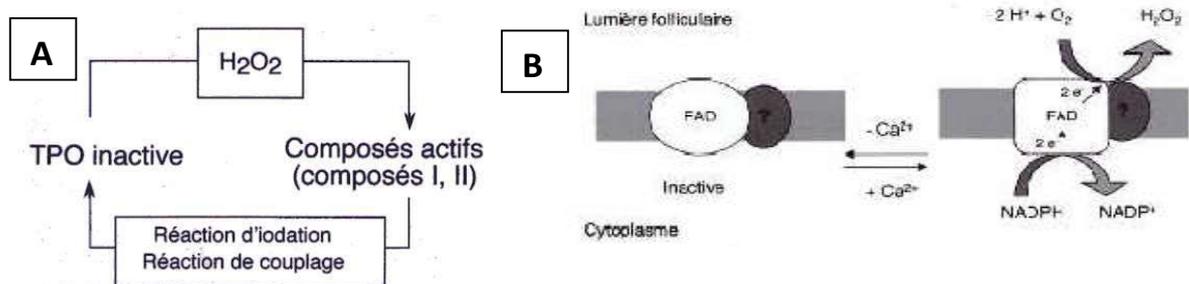


**Figure 3:** Schéma représentant les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Gérard *et al.*, 1988).

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

La première étape consiste en la captation des iodures circulants, à partir du compartiment sanguin et leur transport actif vers le milieu intracellulaire grâce à un symporteur membranaire spécifique: le NIS ( $\text{Na}^+/\text{I}^-$  *Symporter*), présent au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte. Son fonctionnement est sous l'action stimulatrice de la TSH qui active en parallèle la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, ce qui crée un gradient de concentration entre le milieu intra- et extracellulaire indispensable au transport d'iode (Belshaw et Ettinger, 1983).

Au cours de la deuxième étape se fait l'hormonosynthèse proprement dite, l'iode accumulé dans le milieu intracellulaire traverse la membrane apicale via une protéine transporteuse, la pendrine pour se concentrer dans la colloïde où a lieu la synthèse de la T3 et de la T4 (Gérard *et al.*, 1988). La liaison de l'iode à la tyrosine nécessite une réaction d'oxydation assurée par une peroxydase membranaire spécifique, la thyroperoxydase (TPO). C'est une enzyme synthétisée par le thyrocyte au même titre que la thyroglobuline, sous l'action stimulatrice de la TSH. À la différence de la thyroglobuline qui est libérée dans la lumière du follicule, la TPO s'ancre dans la membrane apicale du thyrocyte et son site actif est orienté vers la colloïde, ainsi il est en contact avec la thyroglobuline (Gérard *et al.*, 1989). La TPO assure l'oxydation de l'iode, l'iodation de la tyrosine et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. Elle est sécrétée à l'état inactif, seul le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) peut assurer son activation (figure 4 A). Le  $\text{H}_2\text{O}_2$  est généré par une autre enzyme membranaire apicale, la NADPH oxydase, elle aussi activée par les ions  $\text{Ca}^{2+}$ . L'entrée et la concentration des ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le thyrocyte sont sous l'action de la TSH (Figure 4 (B) ; Martin-Perez, 2006).



**Figure 4 : Activation de la thyroperoxydase (A) et génération du peroxyde d'hydrogène (B) (Dupuy *et al.*, 1985).**

Cette cascade de réactions enzymatiques aboutit à l'iodation de la thyroglobuline qui se traduit par la fixation de l'iode sur les sites spécifiques de la tyrosine formant ainsi les iodotyrosines MIT et DIT. Ces composés subissent ensuite un couplage sous l'action de la TPO d'où résultent T3 et T4 (Fontaine, 1999). Les hormones thyroïdiennes (HT) ainsi synthétisées, liées à la thyroglobuline, sont stockées dans la lumière du follicule. Ce stockage confère à la glande une

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

certaine autonomie de sécrétion indépendante de la commande hormonale et des fluctuations d'apport d'iode; c'est ainsi que la thyroïde continue à sécréter les HT même en cas d'arrêt d'apport d'iode pour une durée plus ou moins longue. En effet, le stock en T3 et T4 dans la thyroïde humaine peut couvrir les besoins de l'organisme pendant deux mois sans que la carence en iode ne se fasse sentir (Leclère *et al.*, 1991).

En troisième étape, des gouttelettes de colloïde contenant la thyroglobuline sont internalisées par le thyrocyte, où elles seront entourées par des lysosomes et formeront des phagosomes. A l'intérieur de ces derniers, des enzymes protéolytiques permettent de libérer les iodothyronines qui diffusent ensuite dans la circulation sanguine à raison de 90% de T4 et 10% de T3. Les iodothyrosines; MIT et DIT, qui n'ont pas subi le couplage (de l'ordre de 60%) sont désiodées. L'iode est alors récupéré par la cellule thyroïdienne et constitue l'apport iodé endogène (Tubiana *et al.*, 1980).

### 4.2. Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont hydrophobes et se lient à des protéines de transport pouvant être spécifiques et non spécifiques (Tableau 1; Molinier, 2007 ; Renate, 2008) :

-Albumine : protéine de transport non spécifique, lie une faible proportion d'HT.

-Thyroxin Binding Globulin (TBG) : principale protéine vectrice des HT (60 à 75 %). C'est une glycoprotéine de 570 kDa produite par le foie. Sa capacité de fixation est estimée à 20µg pour 100mL de sérum. Son affinité est plus importante pour la T4 que pour la T3.

-Thyroxin Binding Pre-Albumin (TBPA), également appelée transthyrétine: sa capacité de liaison des HT est dix fois plus forte que celle de la TBG mais son affinité est beaucoup plus faible. Elle joue donc un rôle moindre dans la distribution de la T4 aux organes cibles. Seule la fraction libre, minoritaire (0,03 % de la T4 et 0,4 % de la T3) est dotée d'une activité biologique.

**Tableau 1:** Comparaison des protéines de transport des hormones thyroïdiennes chez l'Homme (Schussler, 2000).

Protéine de transport	Poids moléculaire	Concentration plasmatique	Nb site de liaison	Constante association T4	Constante association T3	Proportion de T4 lié	Proportion de T3 lié
	Da	µmol/L		L/mol	L/mol	%	%
TBG	54000	0,27	1	$1 \times 10^{10}$	$5 \times 10^8$	68	80
TTR	55000	4,6	2	$7 \times 10^7$	$1,4 \times 10^7$	11	9
Albumine	66000	640	*6	$7 \times 10^5$	$1 \times 10^5$	20	11

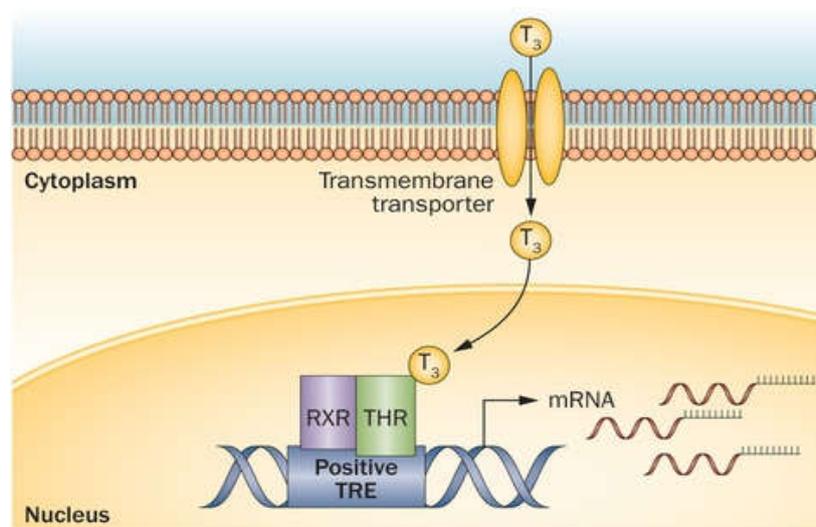
### 5. Modes de signalisation des hormones thyroïdiennes

Les HT peuvent avoir une action génomique et non génomique.

#### 5.1. Action génomique

Au niveau nucléaire, les HT exercent leur activité de contrôle de l'expression des gènes par l'intermédiaire de récepteurs thyroïdiens (TRs) codés par deux gènes TR $\alpha$  et TR $\beta$ , donnant plusieurs isoformes : TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 (Yen, 2001). La différence d'expression tissulaire de ces deux récepteurs suggère qu'ils exercent des fonctions physiologiques non redondantes ; TR $\beta$  semble principalement impliqué dans le rétrocontrôle négatif de la sécrétion antéhypophysaire de TSH, dans la physiopathologie de la résistance aux hormones thyroïdiennes et dans le développement de l'audition (Flamant *et al.*, 2007). Les HT se fixent avec la même affinité sur tous les récepteurs. Cependant, l'affinité de liaison de la T3 est 10 à 15 fois supérieure à celle de la T4, ce qui explique la puissance de son activité biologique (Hennen, 2001).

L'activité de régulation de l'expression des gènes par les récepteurs thyroïdiens est exercée par leur liaison à des séquences spécifiques de l'ADN, les TREs (Thyroid hormon response element) au niveau des promoteurs des gènes cibles. Bien qu'ils puissent se lier sous forme de monomère ou d'homodimère sur l'ADN, ils sont actifs sous forme d'hétérodimères combinés essentiellement au récepteur X rétinolique (RXR) (figure 5 ; Diallo *et al.*, 2007). En l'absence du ligand, les récepteurs thyroïdiens se comportent comme des répresseurs. La fixation de la T3 provoque un changement de la conformation du récepteur permettant ainsi l'activation de la transcription. Ils n'agissent pas seuls dans la transmission du signal mais nécessitent l'intervention de multiples complexes protéiques comprenant des coactivateurs et des corépresseurs (Dace *et al.*, 2000).



**Figure 5** : mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (Ortiga-Cavakho *et al.*, 2014)

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

### 5.2. Action non génomique (Davis, 1996)

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire :

- facilitation du passage de substrats énergétiques tels que le glucose et les AA.
- modulation de la pompe calcium ( $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$ ) de la membrane plasmique et de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .
- régulation du métabolisme des phospholipides par les phospholipases C et D.
- potentialisation des récepteurs adrénérgiques.

Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie où elle favorise le découplage des phosphorylations oxydatives qui conduisent à une augmentation de la consommation d'oxygène et donc de la calorigénèse.

### 6. Actions biologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables aussi bien pour le développement fœtal, post-natal, que pour l'organisme adulte. Leurs effets sont multiples et se remarquent sur l'ensemble des métabolismes, tissus et systèmes. Leur action est assujettie à leur teneur plasmatique, elle-même dépendante de l'équilibre entre synthèse et dégradation.

#### 6.1. Effet sur les métabolismes

**-Métabolisme de base et thermogénèse :** Les HT sont qualifiées d'hormones calorigènes du fait de leur action dans la génération de chaleur libérée depuis le tissu adipeux brun. Ce tissu possède des mitochondries riches en une protéine appelée thermogénine dont la T3 est le stimulateur principal. Cette protéine intervient dans le découplage des réactions de phosphorylations oxydatives de la chaîne respiratoire qui mènent à la synthèse d'ATP, une certaine quantité d'énergie sera dissipée sous forme de chaleur. Ceci explique l'excès de sensation de chaleur chez les hyperthyroïdiens et la frilosité caractéristique des hypothyroïdiens (Silva, 1995). En plus de la production de chaleur, les hormones thyroïdiennes stimulent aussi la consommation d'oxygène pour la libération de l'énergie sous forme d'ATP (Harper *et al.*, 1993).

**-Métabolisme lipidique :** Les HT accélèrent le métabolisme lipidique et interagissent avec le cycle lipogénèse-lipolyse. Elles stimulent à la fois la synthèse des acides gras libres à partir des glucides et leur bêta-oxydation en facilitant leur pénétration dans les mitochondries par augmentation de la synthèse de la carnitine O-palmitoyl transférase (Hennen, 2001). L'excès d'HT multiplie le renouvellement des acides gras libres par deux, majore l'oxydation lipidique, potentialise les récepteurs bêta adrénérgiques impliqués dans la lipolyse secondaire ; l'ensemble participant à l'effet thermogénique des HT. En marge du métabolisme lipidique, les HT

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

interviennent dans le métabolisme des lipides circulants dont les perturbations sont fréquentes dans les dysthyroïdies. Elles stimulent la synthèse du cholestérol hépatique, mais accroissent encore davantage son catabolisme. Tout en contribuant à la régulation de l'HMG CoA réductase, enzyme limitante de la synthèse endogène du cholestérol, la T3 augmente la synthèse des récepteurs membranaires aux LDL et stimule le catabolisme des LDL, avec pour conséquence une diminution de la cholestérolémie totale et LDL au cours de l'hyperthyroïdie. Dans cette affection, les TG circulants sont diminués par une hausse de leur clairance en dépit d'une synthèse hépatique accrue secondaire à une plus grande disponibilité en AGL et glycérol (Perez-Martin, 2007).

**-Métabolisme glucidique :** Les HT modifient la plupart des aspects du métabolisme glucidique. Directement, en augmentant la vitesse d'absorption intestinale du glucose, en réduisant le taux de sécrétion de l'insuline et en stimulant sa dégradation. Indirectement, en potentialisant l'action d'autres hormones, en particulier les catécholamines. Elles ont un rôle hyperglycémiant. Au cours de l'hyperthyroïdie, la production hépatique du glucose est augmentée d'environ 20% alors que la sensibilité à l'insuline est réduite. Il en résulte une déplétion des réserves glycogéniques du foie encore accentuée par l'amplification de l'action des catécholamines sur le système adénylate-cyclase (Sherwood et Molotchnikoff, 2006).

**-Métabolisme protéique:** En concentration physiologique, les HT augmentent la synthèse protéique. Elles ont une action directe mais également indirecte, en stimulant l'action anabolisante d'autres hormones comme les glucocorticoïdes ou l'hormone de croissance. Elles ont également un effet catabolisant qui devient prépondérant à doses supra-physiologiques. En effet, la T3 stimule la protéolyse afin de libérer des acides aminés tels que l'alanine qui intervient dans la néoglucogenèse hépatique d'où la diminution de la masse musculaire chez les hyperthyroïdiens (Gurnell, 2009 ; Nys, 2012).

### **6.2. Effets sur les systèmes et les tissus**

Les HT ont un effet sympathomimétique. Elles augmentent la réponse des cellules cibles aux catécholamines, noradrénaline du SNV et adrénaline, produite de la médullosurrénale. Elles exercent cet effet via l'augmentation du nombre de récepteurs spécifiques des cellules cibles pour ces catécholamines (Sherwood et Molotchnikoff, 2006). Au niveau cardiaque, elles exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.

Les HT sont indispensables à la croissance normale en raison de leur effet sur la somatotropine, stimulant sa sécrétion et favorisant son action sur la croissance du squelette et la synthèse protéique. La croissance est arrêtée chez les enfants souffrant d'insuffisance

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

thyroïdienne et un effet réversible par l'administration d'HT de remplacement est obtenu (Sherwood et Molotchnikoff, 2006).

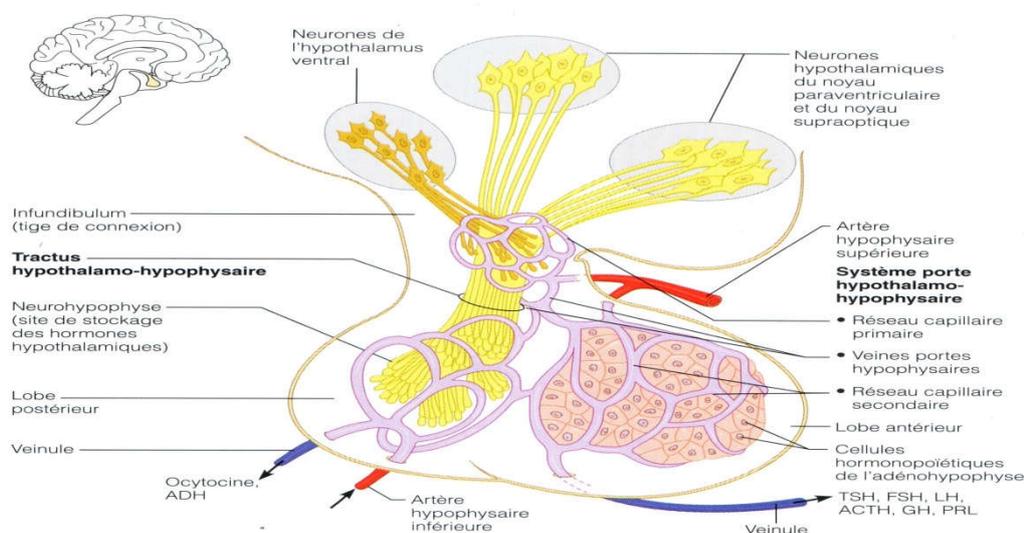
De plus, dans le système nerveux, les HT ont un rôle primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elles participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence congénitale s'accompagne de déficits neurologiques et d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). A l'inverse, l'excès d'HT est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale (Sherwood et Molotchnikoff, 2006).

Chez l'adulte, les HT participent également au fonctionnement du SNC ; l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité (Fernandez, 2004). Tout dérèglement au niveau de la régulation de la fonction thyroïdienne peut déséquilibrer les processus physiologiques. Lorsque les HT sont produites en quantité insuffisante, l'organisme fonctionne au ralenti, et à l'inverse, un excès d'HT active de nombreuses fonctions (Nys, 2012).

## 7. Régulation de la fonction thyroïdienne

### 7.1. Axe thyroïdienne

La fonction thyroïdienne est sous l'étroit contrôle de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire ou l'axe thyroïdienne qui contrôle la prolifération et la différenciation des thyrocytes ainsi que la stimulation des différents processus de synthèse et de sécrétion des HT. Ainsi, la fonction thyroïdienne dépend de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) antéhypophysaire, elle-même sécrétée sous l'action de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) produite par les neurones parvocellulaires (NPC) des noyaux paraventriculaires hypothalamiques (NPV) (Figure 6).



**Figure 6 : Axe hypothalamo-hypophysaire (Ganong et al., 2012)**

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

Les NPCs secrètent la TRH qui gagne l'antéhypophyse via le système porte hypothalamo-hypophysaire et se fixe sur son récepteur couplé à une protéine G, stimulant ainsi la synthèse et la sécrétion de la TSH (Chiamolera et Wondisford, 2009). La TSH, hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules thyrotropes antéhypophysaires se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes, et provoque via une protéine G, la production d'AMPc, conduisant à la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Ganong *et al.*, 2012).

Il existe d'autres facteurs et neuromédiateurs (inhibiteurs et stimulateurs) qui interviennent dans la modulation des sécrétions de la glande thyroïde ainsi que sa propre autorégulation qui s'exerce, d'une part par la T3 et T4, et d'autre part par l'iode en excès.

### 7.2. Rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes (figure 7)

Les HT interviennent dans la régulation de leur propre synthèse et sécrétion. À concentration élevée, elles exercent un double effet inhibiteur sur la sécrétion de la TSH, en agissant directement sur les cellules thyrotropes ainsi que sur la sécrétion de la TRH hypothalamique. Cette inhibition est soutenue par l'action stimulatrice que les HT exercent sur la sécrétion de certains neuropeptides inhibiteurs de la TRH tels que la dopamine et la Somatostatin Releasing Inhibiting Factor (SRIF). Sur les cellules thyrotropes, les HT, notamment la T3 exercent un effet négatif sur la synthèse et la sécrétion de la TSH et ce par la répression de la transcription des gènes des sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Elles peuvent agir aussi sur la diminution de la TSH par la désensibilisation de la cellule thyrotrope à la TRH, c'est-à-dire par diminution du nombre de ses récepteurs sur cette dernière.

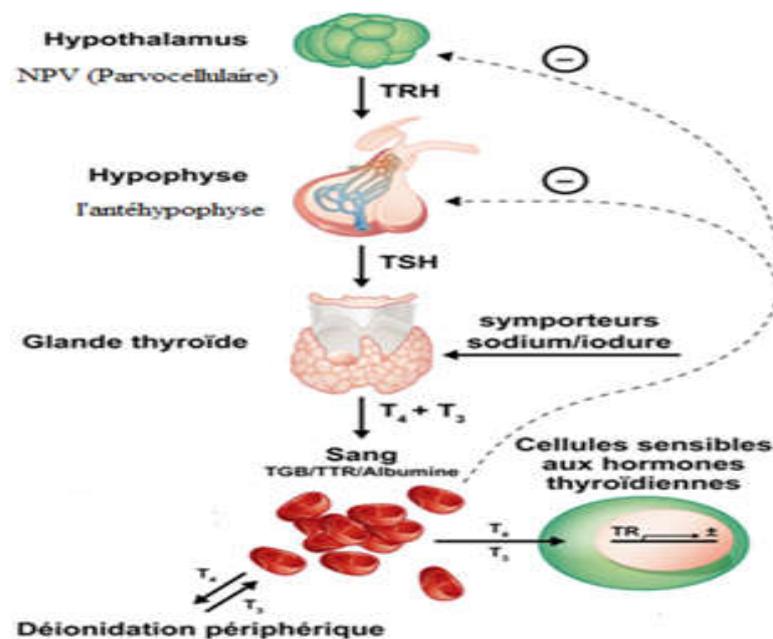


Figure 7: Rétro-contrôle au niveau de l'axe thyroïdien (Boas *et al.*, 2006)

### 7.3. Autorégulation thyroïdienne

L'iode peut également exercer un rétrocontrôle négatif sur les HT et les fluctuations de son apport retentissent sur le statut thyroïdien. Une insuffisance en apport d'iode se traduit par une hypothyroïdie, toutefois son apport en excès ne se traduit pas forcément par une hyperthyroïdie. L'iode en excès exerce un effet modulateur *in-situ* sur le thyrocyte afin de maintenir un statut euthyroïdien et cela par plusieurs mécanismes :

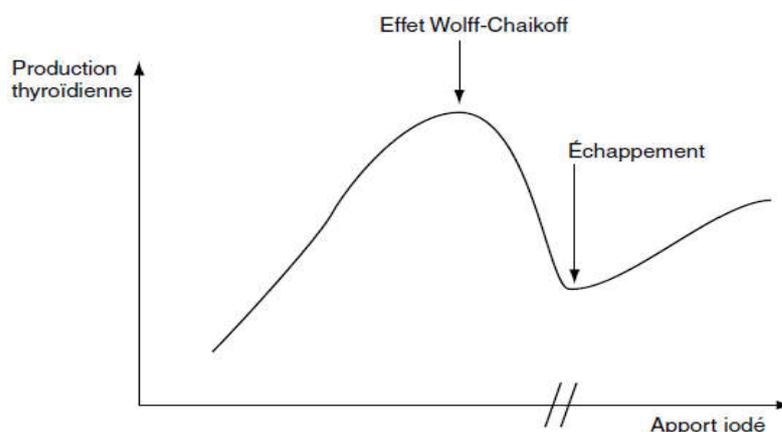
-Il inhibe l'expression du NIS sur la membrane basolatérale afin de limiter l'entrée d'iode et diminuer la sensibilité du thyrocyte à la TSH (Uyttersprot *et al.*, 1998).

-Il agit aussi sur l'inhibition de la génération du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui constitue la molécule clé de sa propre oxydation, de son organification ainsi que le couplage des MIT et DIT en T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> : **effet Wolf Chaikoff** (Corvilain *et al.*, 1994). Lorsque l'apport en iode s'accroît, la production thyroïdienne augmente jusqu'à un zénith, au-delà duquel elle se réduit. Apparaît ensuite un échappement à l'action inhibitrice de l'iode sur la production hormonale (figure 8).

-Il peut intervenir sur la diminution du captage des acides aminés et du glucose par le thyrocyte afin de réduire le taux de synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase.

-Il inhibe l'internalisation de la thyroglobuline et la libération de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>.

Pour ces raisons, l'iode est utilisé dans le traitement de certains cas d'hyperthyroïdie afin de réduire l'hyperactivité du thyrocyte et rétablir l'état d'euthyroïdie.



**Figure 8** : Schéma de l'effet Wolff-Chaikoff et de l'échappement à cet effet (Wémeau, 2010).

### 7.4. Régulation périphérique

La régulation de la fonction thyroïdienne n'est pas assujettie à l'action de la TSH et TRH seules, il existe certains facteurs et neurotransmetteurs qui possèdent des récepteurs sur le thyrocyte et exercent un effet local stimulateur ou inhibiteur sur les processus de synthèse et/ou de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Citons les facteurs de croissance IGFI, EGF qui agissent

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

en synergie avec la TSH sur la prolifération et la différenciation cellulaire; les prostaglandines, la noradrénaline et le VIP qui stimulent les mécanismes de sécrétion ; le neuropeptide Y (NPY) et la somatostatine qui exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Taton *et al.*, 1995).

### 8. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

Plusieurs voies de dégradation des hormones thyroïdiennes existent, mais la désiodation est la voie physiologique principale (Guénard, 1996).

#### 8.1. La désiodation (Vlaeminck-Guillem, 2011)

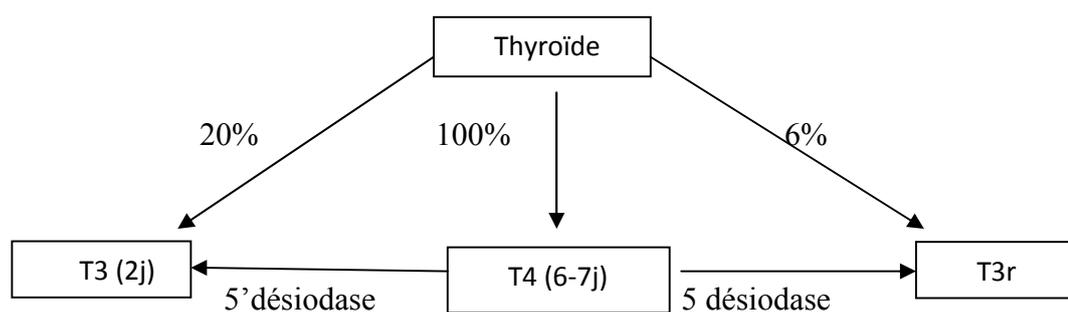
Il existe trois désiodases humaines qui catalysent la désiodation des HT. Leur distribution est sélective selon le tissu.

-La désiodase de type I permet la conversion de la T4 en T3. Elle est ubiquitaire.

-La désiodase de type II transforme la T4 et la rT3 en T3. Elle est localisée dans le cerveau et l'hypophyse et sert à la synthèse *in-situ* de T3. Elle est retrouvée également dans le tissu adipeux brun, le muscle cardiaque et les muscles striés. Elle permet pendant la grossesse de maintenir des taux de T3 fœtaux normaux lorsque les taux de T4 maternels diminuent.

-La désiodase de type III est exprimée par le placenta et n'est donc active que durant la grossesse. Elle convertit la T4 en rT3, et la T3 en T2 (inactive).

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (figure 9).



**Figure 9 :** Origine et demi-vie des hormones thyroïdiennes (Bianco *et al.*, 2006).

#### 8.2. Transamination et décarboxylation

Réaction de transamination classique avec transformation de l' $\alpha$ -céto-glutarate en glutamate et formation de l'acide 3,5,3'-tri-iodo thyro-pyruvique à partir de la T3 et de l'acide 3,5,3'-tétra-iodo-thyro-pyruvique à partir de la T4. Une décarboxylation conduit ensuite à la formation de

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

l'acide 3,5,3'-tri-iodo thyro-acétique (TRIAC), dans le cas de la T3 et de l'acide 3,5,3',5'-tétra-iodo-thyro-acétique (TETRAC) dans le cas de la T4. Ces métabolites conservent une activité thyro-mimétique (figure 10 A et B ; Visser, 1996).

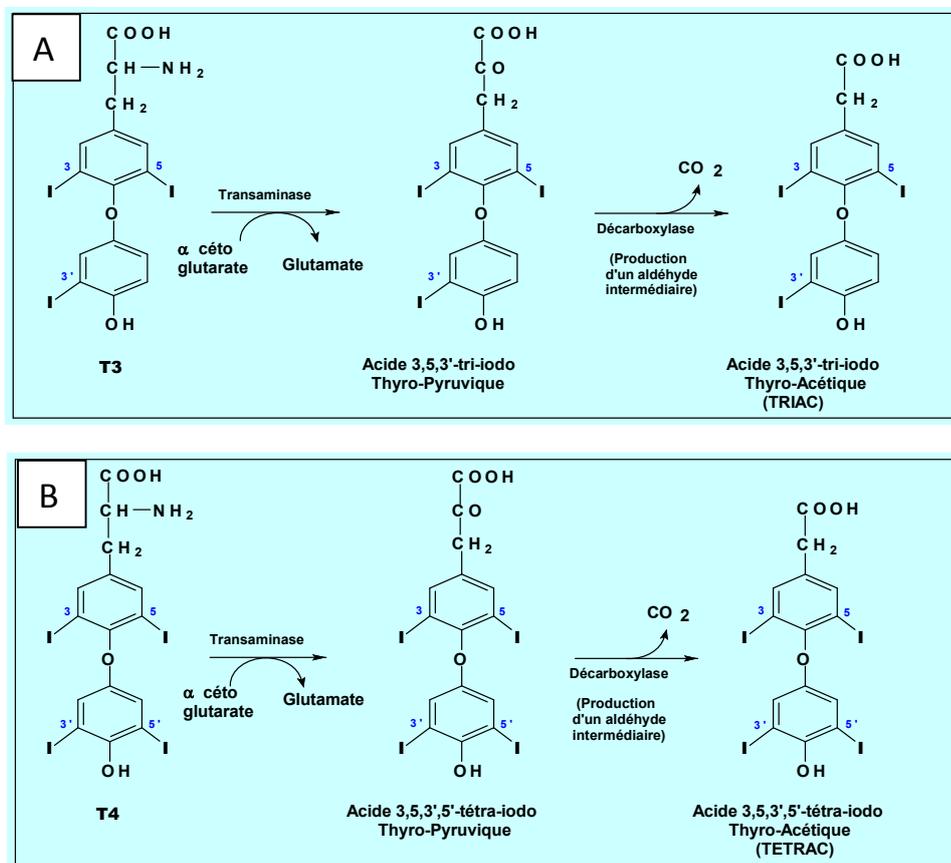


Figure 10 : Réactions transformant T3 en TRIAC(A) et T4 en TETRAC (B) (Bianco et al., 2006).

### 8.3. La conjugaison

En plus de la désiodation conduisant à des métabolites éliminés par voie urinaire, se trouvent dans la métabolisation des HT, des sulfo- et glucurono-conjugaisons. Ces dernières sont essentiellement hépatiques mais la glucurono-conjugaison peut également être extra-hépatique. Ces conjugaisons portent sur la T3 et la T4 mais la sulfo-conjugaison est plus spécifique de la T3 (sulfo-transférase) et la glucurono-conjugaison est plus spécifique de la T4 (UDP-glucuronyl-transférase) (Visser, 1996).

Les dérivés conjugués sont excrétés par la voie biliaire et éliminés dans les selles (de manière désiodée ou non). Dans ces conditions, les composés conjugués peuvent être réabsorbés au niveau de l'iléon intestinal (Visser, 1996).

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

### **9. Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde**

Ce sont des substances entravant les processus de synthèse et de sécrétion du thyrocyte ou encore la conversion périphérique de la T4 en T3. Elles sont responsables de l'installation d'une hypothyroïdie qui se traduit par l'apparition d'un goitre d'où leur nom, goitrigènes. Ces substances peuvent être naturellement contenues dans certaines plantes de la famille des crucifères telles que le chou et le navet, ou synthétiques, appelées antithyroïdiens de synthèse (ATS) utilisés à des fins thérapeutiques notamment dans le traitement de certaines formes d'hyperthyroïdie (Delort-Laval, 1991; Elnour et al., 2000).

#### **9.1. Mécanismes d'action des antithyroïdiens (AT)**

Toutes les substances antithyroïdiennes entrent en interaction avec le thyrocyte mais leurs mécanismes d'action diffèrent, d'où le classement des AT en trois groupes :

##### **9.1.1. Les inhibiteurs du transport de l'iode**

Le perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ) et le pertechnétate ( $\text{TcO}_4^-$ ) sont des antithyroïdiens largement utilisés en thérapeutique dans le traitement des hyperthyroïdies, ils concurrencent l'iode sur le symporteur NIS et s'accumulent dans le thyrocyte à défaut d'être métabolisés (Wolf, 1998).

##### **9.1.2. Les inhibiteurs des réactions d'oxydation (Lechan et al., 1994)**

C'est le cas de certains antithyroïdiens appartenant à la classe des thioamides dont le thiocarbamide (thio-urée) est la forme la plus simple.

Les substances goitrigènes naturelles telles que la goitrine et la progoitrine contenues dans certaines plantes (chou, rutabaga) contiennent la molécule de base (thio-urée) qui libère des molécules comparables aux thiocyanates et isothiocyanates lors de leur activation par la myrosinase. Cette catégorie d'antithyroïdiens ne s'oppose pas au transport d'iode mais interagit avec les composés du thyrocyte en exerçant deux types d'inhibitions :

- Une inhibition de type compétitif en termes d'oxydation: en présence d'iode ; ce sont les antithyroïdiens qui s'oxydent en premier lieu puis fixent l'iode tout en diminuant l'efficacité de synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Une inhibition de l'activité de la TPO à toutes ses étapes, à savoir l'oxydation de l'iode, l'iodation des résidus tyrosyls ainsi que le couplage des MIT et DIT pour former T3 et T4.

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

### **9.1.3. Les inhibiteurs des enzymes de désiodation**

Les dérivés du thiouracile tels que le PTU et le BTU sont des inhibiteurs spécifiques de la 5' désiodase, responsables de la conversion périphérique de T4 et T3r en T3. Dans ce cas, l'hypothyroïdie se traduit par une baisse remarquable de la concentration de T3 libre (Andersen, 2013).

### **9.2. Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens (Elnour et al., 2000)**

Les substances antithyroïdiennes d'origine alimentaire ou de synthèse (ATS) sont capables de traverser la barrière placentaire et provoquer un dysfonctionnement thyroïdien chez le fœtus. Ce qui entraîne des anomalies et des malformations congénitales telles que, le crétinisme, les troubles neurologiques, un retard de croissance en général y compris des organes génitaux.

Les antithyroïdiens de synthèse (PTU et carbimazole) utilisés chez la femme enceinte afin de traiter l'hyperthyroïdie entraînent un hypofonctionnement thyroïdien qui s'exprime par un goitre fœtal. Ce goitre peut constituer l'une des causes de dystocie par déflexion de la tête lors de l'accouchement. A cet effet, des injections intra-amniotiques de thyroxine sont préconisées afin de prévenir ces anomalies.

## **10. Etiologies des dysthyroïdies**

### **10.1. Hypothyroïdie**

C'est une affection caractérisée par une diminution de l'activité thyroïdienne. Elle peut être d'origine iatrogène, ou apparaître de manière spontanée (Gallois, 2008).

#### **10.1.1. Carence iodée**

Un tiers de la population mondiale souffre de carence iodée. C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse. Elle provoque une augmentation de la sensibilité des thyrocytes à la TSH, causant ainsi leur hypertrophie et hyperplasie se soldant par un goitre de grosseur proportionnelle au degré de la carence et à sa durée (Leclère et al., 2001), le tableau 2 donne la classification des goitres établie par l'OMS. Il en résulte une baisse du pool intra-thyroïdien d'iode et un défaut de configuration spatiale de la thyroglobuline avec diminution de l'efficacité de la synthèse hormonale (Delange, 1991).

Les besoins quotidiens en iode diffèrent selon l'âge, le sexe ou l'état physiologique, ceux recommandés par l'OMS sont mentionnés dans le tableau 3 (Berthélémy, 2015 ; Zimmermann, 2015).

**Tableau 2:** classification des goitres selon l’OMS.

<p><b>Groupe 0</b> Thyroïde non palpable ou palpable mais dont les lobes sont de volume inférieur à la phalange distale du pouce du sujet</p> <p><b>Groupe IA</b> Nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange distale du pouce du sujet, non visible lorsque la tête est en extension.</p> <p><b>Groupe IB</b> Idem, mais visible en extension du cou, non visible en position normale.</p> <p><b>Groupe II</b> Thyroïde nettement visible lorsque la tête est en position normale.</p> <p><b>Groupe III</b> Thyroïde volumineuse, nettement visible à plus de cinq mètres.</p>
--

**Tableau 3 :** Besoins quotidiens en iode, selon l’OMS (Wémeau, 2010).

Sujet	Besoins iodés (µg/j)
Enfants de 0 à 5 ans	90
Enfants de 5 à 12 ans	120
Sujets de plus de 12 ans	150
Femmes enceintes et allaitantes	200

### 10.1.2. Hypothyroïdie fruste

L’hypothyroïdie fruste est définie par une valeur isolément élevée de la TSH (dont le seuil reste débattu entre 3 et 4 mU/l) en dépit de valeurs normales de LT4 et LT3. Un traitement est recommandé chez les patientes ayant un taux de TSH supérieur ou égal à 4 milli unités par litre afin d’éviter une éventuelle évolution vers une hypothyroïdie avérée. Il permet également d’éviter aux patientes d’être trop symptomatiques et de présenter des troubles cardiovasculaires. Pour des taux de TSH inférieurs, le choix de la mise en place d’un traitement dépend des symptômes, des risques coronariens et de la présence ou non d’anticorps anti-TPO (Biondi, 2012). Le traitement consiste en une supplémentation en lévothyroxine dont la demi-vie est de 7 jours, ce qui donne une concentration sanguine stable au bout de 35 jours.

## Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

### 10.1.3. Thyroïdite d'Hashimoto

*Struma lymphomatosa*, décrite par Hashimoto en 1912, est la cause la plus commune d'hypothyroïdie dans les pays de suffisance iodée. Elle se définit par la présence d'un goitre et d'anticorps anti-thyropéroxydase(anti-TPO) à des taux souvent très élevés. 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 dirigés contre plusieurs antigènes des thyrocytes. Les anticorps anti-TPO sont présents dans plus de 90 % des cas. Ils 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. Le rôle pathogène des anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) est moins connu (Leclère, 2001).

### 10.1.4. Hypothyroïdie d'origine iatrogène

#### 10.1.4.1. Médicamenteuse

**-Iode et produits iodés :** l'apport massif d'iode peut induire une insuffisance thyroïdienne. En effet, il peut bloquer l'iodation de la thyroglobuline et donc diminuer la synthèse hormonale (**effet Wolf Chaikoff ; figure 11**). Chez les sujets normaux, cet effet est transitoire et un échappement se produit au bout de 48H. Si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas, alors une hypothyroïdie s'installe (Duron, 2007).

**-L'amiodarone :** antiarythmique fortement iodé. Un comprimé de 200 mg contient 74,46 mg d'iode, dépassant largement la limite maximale d'apport quotidien. Cette molécule inhibe aussi la conversion de T4 en T3 dans la plupart des tissus provoquant une diminution de la T3 de 20 à 25 %, une majoration de la T4 qui peut atteindre 40 % et dépasser les valeurs supérieures de la normale et une majoration de la TSH (Klein, 2001).

**-Lithium :** molécule dont l'action antithyroïdienne peut se manifester après des années de traitement. L'hypothyroïdie apparaît dans 20 à 30% des cas. Il semble inhiber le transport intra-thyroïdien de l'iode ainsi que la libération de T3 et T4 par le thyrocyte. Il pourrait également être à l'origine d'une réaction auto-immune car on observe une corrélation significative entre la durée du traitement par lithium, la prévalence des anticorps antithyroïdiens et l'apparition d'une hypothyroïdie (Bochetta, 2006). L'apparition d'une hypothyroïdie sous lithium n'impose pas l'arrêt du traitement mais nécessite de restaurer une euthyroïdie (Barbesino, 2010).

**-Cytokines :** les traitements à base d'interféron- $\alpha$  et d'interleukine-2 utilisés dans les hépatites B et C et autres affections malignes modifient l'équilibre immunitaire des sujets traités. Dans 10 à 20% des cas, des anticorps anti-TPO et/ou anti-récepteurs de la TSH apparaissent. Effets réversibles dès l'arrêt du traitement (Barbesino, 2010).

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

### **10.1.4.2. Post traitement radical :**

**-Chirurgie :** une hypothyroïdie est rapportée dans 100% des cas de thyroïdectomie partielle (goitre) ou totale (cancer thyroïdien). La substitution hormonale est de mise (Samantha et al., 2009).

**-iode 131 et radiothérapie cervicale:** Une hypothyroïdie peut survenir tardivement, plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre par irradiation à l'iode 131 ; tout comme elle peut apparaître après une radiothérapie pour cancer du larynx ou lymphome, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH (Kaffel et al., 2001).

## **10.2. Hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie est une affection caractérisée par une production excessive d'hormones thyroïdiennes. Diverses étiologies en sont à l'origine (Mestman, 1998).

### **10.2.1. Maladie de Basedow**

Décrite en 1846, la maladie de Basedow constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperfonctionnements thyroïdiens. Elle associe typiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose. C'est une pathologie auto-immune liée le plus souvent, à la présence d'anticorps stimulants de type IgG, dirigés contre le récepteur de la TSH et agissant comme des agonistes. Ils sont responsables de l'hypertrophie et l'hyperplasie des thyrocytes (Glinioer, 1998).

### **10.2.2. Goitre multinodulaire toxique**

Caractérisé par un nodule déprimant l'activité thyroïdienne, provoquant l'extinction du parenchyme sain alentour. Il est lié le plus souvent à une mutation ponctuelle activatrice, affectant le gène codant pour le récepteur de la TSH et plus rarement, celui codant pour la protéine Gs couplée à ce même récepteur. Ces mutations entraînent une prolifération monoclonale des cellules folliculaires, responsable de l'apparition d'un nodule thyroïdien et d'une hyperthyroïdie (Brue et al., 2005).

## **10.3. Nodules et cancers thyroïdiens**

Les nodules thyroïdiens constituent une hypertrophie localisée, s'individualisant au sein de la glande thyroïde. La majorité de ces formations sont bénignes (95 % des cas) correspondant à des adénomes, parfois à des formations kystiques. Elles sont rarement isolées, s'inscrivent plutôt dans le cadre de dystrophies thyroïdiennes diffuses qui se constituent progressivement au fil des

## **Chapitre I : Rappels anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde**

années et des décennies. Un petit nombre correspond aux cancers, ordinairement bien différenciés et de bon pronostic (Wémeau, 2010).

Dans la population générale, environ 5% des nodules thyroïdiens sont des cancers. Ceux-ci dérivent dans 85–90 % des cas des cellules folliculaires et sont représentés dans 80 à 90 % des cas par un carcinome papillaire de la thyroïde, 10 à 15 % des cas par un carcinome vésiculaire et moins de 5% des cas par un carcinome peu différencié ou carcinome anaplasique. Le cancer médullaire de la thyroïde représente environ 5% des cancers thyroïdiens (Kloos, 2009).

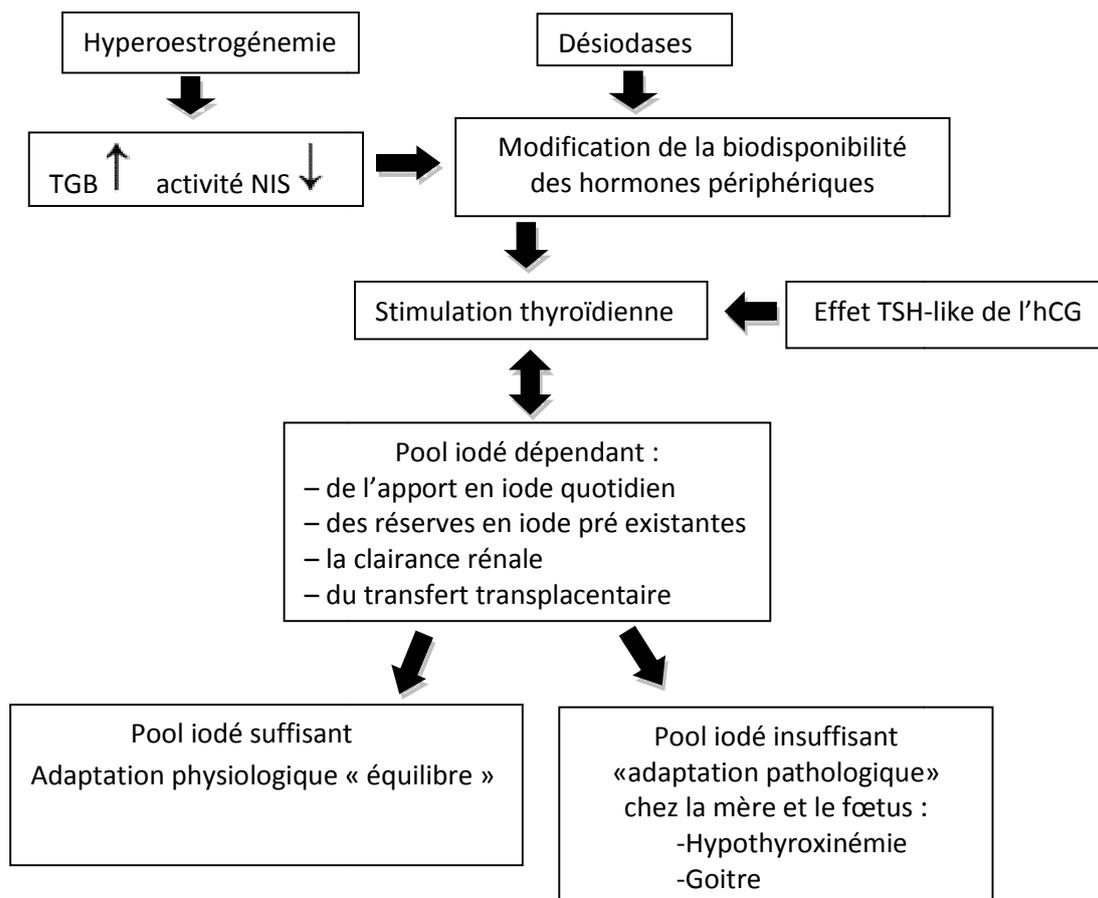
# Chapitre II

Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse

## Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse

### 1. Modifications de la fonction thyroïdienne durant la grossesse

La grossesse constitue un véritable "orage endocrinien" et une épreuve pour la glande thyroïde. Celle-ci doit faire face à des besoins hormonaux accrus ainsi qu'à diverses perturbations de l'équilibre hormonal, responsables d'une stimulation thyroïdienne plus marquée pouvant favoriser la goitrogenèse et d'autres dysfonctionnements. Le maintien de l'homéostasie thyroïdienne suppose une bonne faculté d'adaptation de la thyroïde maternelle pour répondre à un grand défi représenté dans la figure 11 :



**Figure 11:** Adaptation de la fonction thyroïdienne lors de la grossesse (Budenhofer *et al.*, 2013).

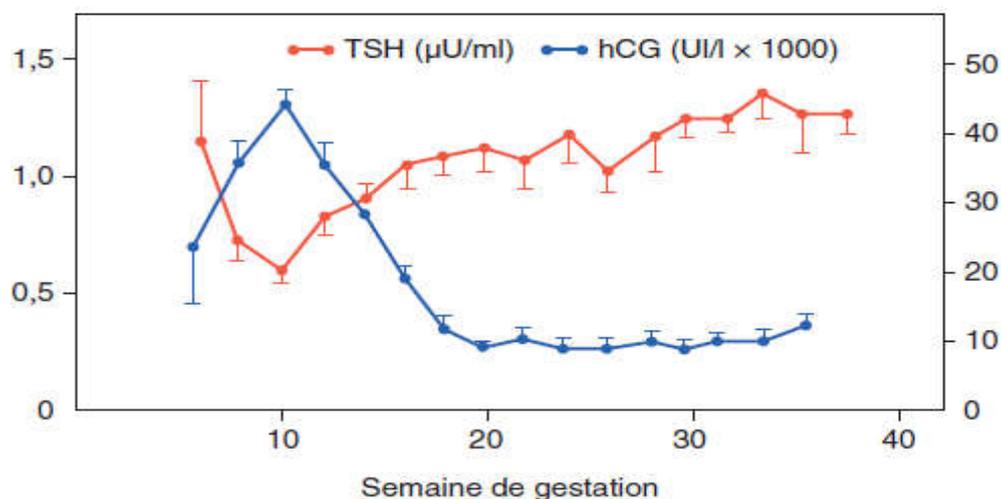
#### 1.1. Elévation de la concentration de la TBG

Elle est une conséquence directe de l'hyperoestrogénémie gravidique. Cette dernière favorise sa synthèse hépatique et diminue son catabolisme. Précoce, maximale à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, se normalisant immédiatement après l'accouchement, l'élévation de la TBG détermine une séquestration thyroxinique imposant un ajustement de la production thyroïdienne. En cas d'apport iodé insuffisant, survient une hypothyroxinémie avec sécrétion préférentielle de T3 et légère élévation adaptative de la TSH. Les concentrations de TBG qui sont doublées ou triplées à la fin du 2<sup>e</sup> mois reviennent aux valeurs pré-gestationnelles dans le mois qui suit l'accouchement (Glinioer, 2004).

## Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse

### 1.2. Augmentation de l'hCG placentaire

Du fait d'une homologie de structure avec la TSH, de fortes concentrations d'hCG sont à même de stimuler le récepteur de la TSH avec un effet TSH-like aux conséquences fonctionnelles habituellement modestes sauf en cas de grossesse molaire où peut se développer une hyperthyroïdie aiguë. L'élévation transitoire de l'hCG atteignant son zénith vers la fin du 1<sup>er</sup> trimestre est associée à une diminution en miroir de la TSH (figure 12). Il existe une corrélation positive entre les taux d'hCG et de T4 libre. En général, l'élévation des hormones thyroïdiennes est insignifiante mais l'action thyroestimulante de l'hCG est à l'origine d'une inhibition de la sécrétion de TSH dans près de 5% des grossesses à la fin du premier trimestre. L'exceptionnelle thyrotoxicose gestationnelle transitoire rapportée au début de la grossesse et associée à un tableau de vomissements incoercibles, paraît imputable à une sensibilité particulière des thyrocytes à l'action de l'hCG (Ducarme et *al.*, 2007).



**Figure 12:** Courbes de la TSH et de l'hCG au cours de la grossesse (Glinoyer et *al.*, 1993).

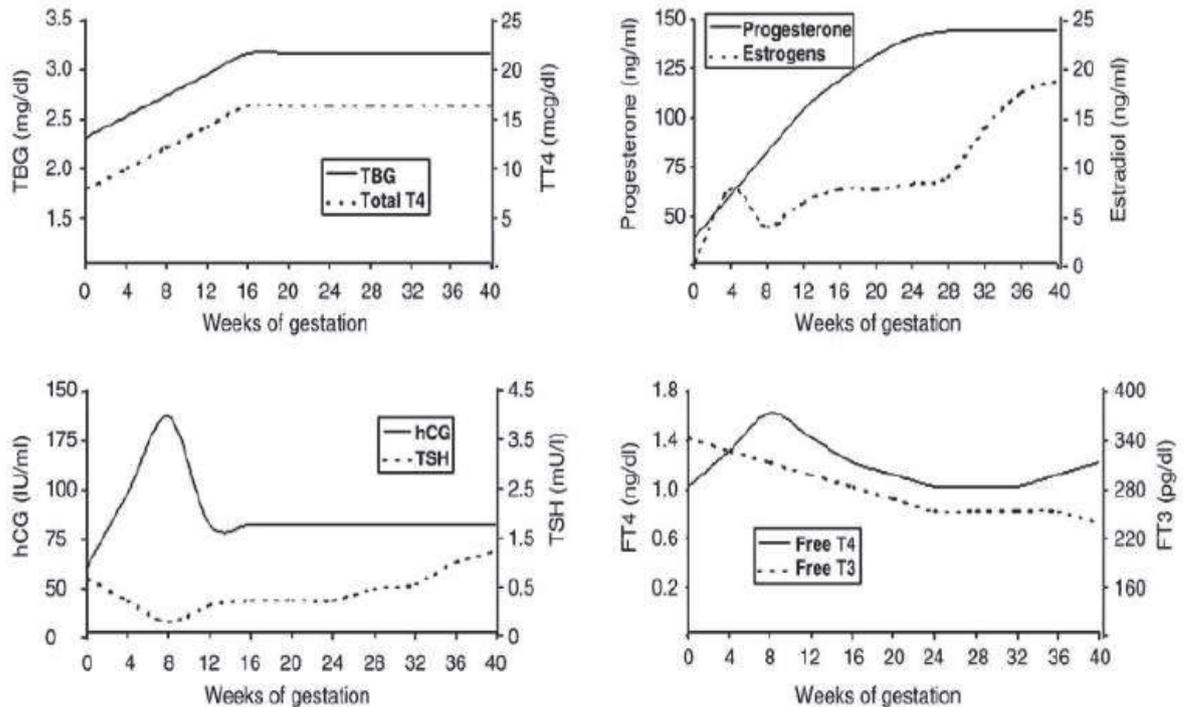
### 1.3. Modification du métabolisme thyroïdien avec la moindre disponibilité iodée

Il existe une élévation de l'excrétion urinaire due à une augmentation de la filtration glomérulaire avec perturbation de la réabsorption tubulaire. A partir du 2<sup>e</sup> trimestre, le transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus accroît la déplétion iodée. L'augmentation de la concentration de TBG réalise une séquestration d'hormones thyroïdiennes, ce qui accroît leur production et, par voie de conséquence, le besoin en iode. Par ailleurs, l'importante activité de la désiodase placentaire de type III transforme la T4 d'origine maternelle en un isomère inactif de la T3 (T3 reverse). Un apport iodé limité peut s'avérer insuffisant pour couvrir les besoins au cours de la grossesse et être à l'origine d'anomalies thyroïdiennes avec augmentation du volume thyroïdien (stimulation par la TSH), production prépondérante de T3 et hypothyroïdisme maternel en fin de grossesse avec possibilité d'hypothyroïdie (Glinoyer, 2004).

## Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse

### 1.4. Principales hormones influençant la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse

Au cours des quarante semaines de la grossesse, la progestérone, les œstrogènes, la TBG et l'hCG évoluent et interfèrent avec les hormones de l'axe thyroïdienne, T4, T3, le rapport T4 / T3 et la TSH (Figure 13).



**Figure 13 :** Variation des taux sériques des facteurs influençant la fonction thyroïdienne et des hormones liées à la grossesse au cours de la gestation (Galofre et *al.*, 2009).

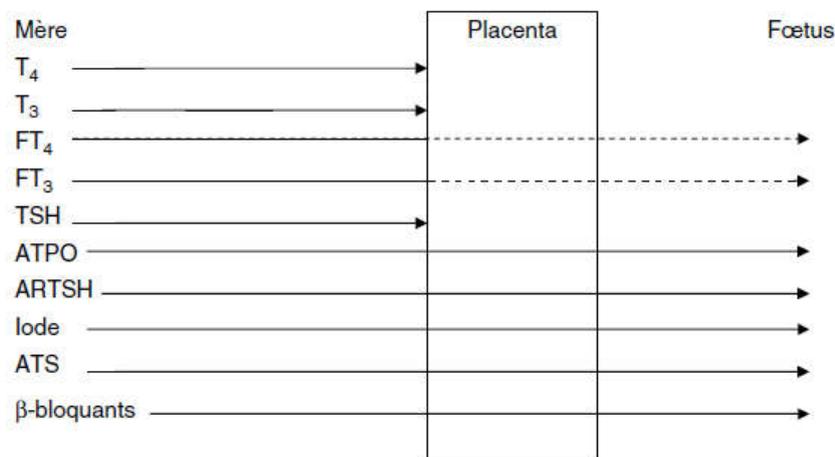
## 2. Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus

### 2.1. Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne

Le placenta permet un passage sélectif à certains composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments (Figure 14 ; Wémeau, 2011). Il est imperméable à la thyroïdienne (TSH) mais laisse passer l'iode, essentiel à la production d'hormones par le fœtus. Pendant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, il y a un gradient materno-fœtal des hormones thyroïdiennes avec une concentration maternelle de T4 libre et de T3 libre plus importante que chez le fœtus. Ce gradient diminue progressivement au fur et à mesure que la fonction thyroïdienne du fœtus devient mature. Il existe un transfert de T4 vers le compartiment fœtal mais variable d'un sujet à l'autre. La Thyrotropine-Releasing-Hormone (TRH) est transportée à travers le placenta mais aussi synthétisée par celui-ci, et les concentrations fœtales sont relativement élevées aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres. Enfin, le placenta est le siège de la synthèse d'enzymes à activité désiodase qui

## Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse

catalysent la désiodation de la T4 et de la T3, permettant une source secondaire et continue d'iode pour le fœtus. Le placenta est perméable à tous les antithyroïdiens de synthèse (plus aux dérivés type néomercazole qu'au propylthio-uracile), aux bêta-bloquants, aux anticorps anti-récepteurs à la TSH et aux anticorps anti-thyropéroxydase (Wémeau, 2011).



**Figure 14 :** Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdien, des anticorps et des médicaments (Wémeau, 2011).

### **2.2. Hormones thyroïdiennes, développement fœtal et post-natal**

Le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes de la circulation maternelle à la circulation fœtale est fondamental pour le développement normal du fœtus, en particulier le développement du système nerveux central ; du point de vue structurel d'une part (organisation tissulaire, migrations neuronales) et du point de vue fonctionnel d'autre part (acquisition de l'intelligence, capacités d'apprentissage). Le rôle des hormones maternelles est particulièrement important dans la première moitié de la grossesse avant la production endogène d'hormones thyroïdiennes par le fœtus. Le système osseux est également tributaire des HT ; elles sont indispensables non pas à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires (Schlienger, 2001).

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogenèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et l'ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1. L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme dysharmonieux (Luton, 2007). Grâce à des transporteurs membranaires possédant des affinités variables pour la T3 libre et la T4 libre, le placenta régule à la fois la quantité et la composition des différentes formes d'hormones

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

thyroïdiennes transportées pour assurer un niveau de concentration adapté à chaque stade de développement du fœtus. Un des transporteurs, le MCT8, est présent dans le placenta et sur des neurones du système nerveux central. En pathologie, la mutation du gène codant pour MCT8 est responsable d'une augmentation des taux circulants de T3 et de sévères retards psychomoteurs, ce qui montre l'action fondamentale de ce transporteur pour le bon développement cérébral du fœtus (Gadouet, 2008).

Dans les situations pathologiques de carence en hormones thyroïdiennes fœtales ou maternelles, le placenta échoue à mettre en place les mécanismes de compensation. Ces échanges inadaptés peuvent conduire à un niveau de concentration hormonale non optimal chez le fœtus, ce qui peut produire des anomalies de développement neurologique et la formation de goitres. On comprend alors que maintenir un statut hormonal équilibré chez la mère est le premier vecteur qui assurera l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez le fœtus (Caron, 2001).

### **3. Désordres thyroïdiens et grossesse**

En attendant la maturation de son axe thyroïdien, l'approvisionnement du fœtus en hormones thyroïdiennes ne peut provenir que de la mère et les conséquences d'une dysthyroïdie maternelle sont donc majeures (Genot, 2010). Certains anticorps anti thyroïdiens passent la barrière placentaire et le passage est proportionnel au taux d'anticorps maternel. Il existe un risque de dysthyroïdie néonatale de 2 à 10% chez les mères dysthyroïdiennes: soit une hypothyroïdie liée à des anticorps bloquants anti-TPO ou liée aux antithyroïdiens de synthèse (ATS), soit une hyperthyroïdie liée au passage d'anticorps anti récepteurs de la TSH stimulants (Voluménie, 2005).

#### **3.1. Hypothyroïdie**

L'hypothyroïdie est reconnue comme étant une cause d'hypofertilité. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer les dys- ou anovulations rencontrées au cours de l'insuffisance thyroïdienne (Poppe, 2004).

- La carence en hormones thyroïdiennes induit des perturbations du métabolisme des stéroïdes sexuels, à l'origine d'altérations de la pulsatilité de sécrétion des gonadotrophines.
- L'hyperprolactinémie associée à l'hypothyroïdie périphérique profonde, conséquence de la stimulation par la TRH et/ou d'un ralentissement du métabolisme de la prolactine, contribue également aux dysfonctions de l'ovulation.

L'hypothyroïdie non substituée augmente le risque de fausse couche, d'hypertension artérielle gravidique, d'hématome rétro-placentaire, d'accouchement prématuré et de mort fœtale *in utero* (Glinioer et Abalovitch, 2007).

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

Le traitement substitutif de l'hypothyroïdie doit être réévalué tout au long de la grossesse, car celle-ci s'accompagne d'une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. Lorsque l'hypothyroïdie est connue, le taux de TSH doit être contrôlé dès que le diagnostic de grossesse est posé afin d'adapter la posologie de la thyroxine. Des contrôles réguliers (mensuels) permettront ensuite de guider cette adaptation. Il est généralement nécessaire de majorer de 40 à 50 % la dose de thyroxine (Poppe, 2004).

Chez la femme enceinte, les principales causes d'hypothyroïdie sont similaires à celles observées dans la population générale. En dehors de la carence en iode, il s'agit en premier lieu d'hypothyroïdie d'origine auto-immune (Thyroïdite d'Hashimoto), et de causes iatrogènes (après thyroïdectomie ou traitement par l'iode radioactif). Les causes hypophysaires et hypothalamiques sont nettement plus rares (Schlienger, 2001).

### **3.1.1. Carence iodée (Ishikawa *et al.*, 1996)**

L'apport optimal d'iode chez la femme enceinte et allaitante est de 200 à 300 mg/j. Une carence iodée est responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra-utérine quand la mère est également carencée, avec goitre volumineux, troubles neurologiques irréversibles et crétinisme. Ce dernier est une complication sévère se retrouvant dans les zones d'endémie goitreuse. Les sujets atteints présentent un retard mental irréversible. Il en existe deux formes :

- Crétinisme neurologique caractérisé principalement par des troubles neurologiques avec troubles de la motricité, surdimutité et strabisme.
- Crétinisme endémique myxoedémateux marqué par un tableau d'hypothyroïdie sévère avec retard staturo-pondéral et déficit psychomoteur.

### **3.1.2. Thyroïdite d'Hashimoto**

Cette pathologie auto-immune définie au chapitre 1, est due à une infiltration de la thyroïde par des LT, augmente d'une façon non négligeable le risque de complications obstétricales, tant maternelles que fœtales. Ainsi, les patientes sont plus exposées à des complications vasculaires telles que l'hypertension gravidique, la prééclampsie, et l'hématome rétroplacentaire. L'anémie et la survenue d'hémorragie sévère de la délivrance ont également été décrites avec une fréquence plus élevée dans cette population (Glinoe, 2007).

### **3.1.3. Hypothyroïdie congénitale**

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie endocrine fréquente chez l'enfant. En France sa prévalence est de 1/3500. Plusieurs causes sont à l'origine de cette maladie (Maynika, 2010) :

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

- Anomalie de développement partiel de la thyroïde ou ectopie (55% des cas).
- Anomalie de développement complet de la thyroïde ou athyréose (30% des cas).
- Déficit de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (15% des cas).

Une hypothyroïdie centrale a été liée à une mutation à l'état homozygote dans le gène codant pour la sous-unité bêta de la thyrotropine. Des cas d'hypothyroïdie congénitale primaire avec goitre ont été liés soit à des mutations dans le gène de la thyropéroxydase, soit à des mutations du gène de la thyroglobuline. Des anomalies du transporteur d'iodures, présent sur les cellules épithéliales thyroïdiennes ont également été décrites. Elles entraînent un défaut d'organification et d'accumulation de l'iode et donc un déficit de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Ishikawa, 1996 ; Matsuda *and* Kosugi, 1997).

Les facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8 jouent un rôle important dans la mise en place de la glande thyroïde. TTF1 et Pax-8 semblent impliqués dans la différenciation fonctionnelle terminale de la glande thyroïde en se fixant aux domaines de contrôle des gènes codant pour la thyroglobuline et la thyropéroxydase. TTF2 semble agir en amont de TTF1 et de Pax-8 et pourrait réprimer leur expression, empêchant ainsi la différenciation fonctionnelle terminale des cellules thyroïdiennes tant que la thyroïde n'a pas migré en bonne place ; l'extinction de son expression permettant alors l'expression des marqueurs de différenciation fonctionnelle terminale. En effet, l'inactivation génique de TTF1, TTF2 ou Pax-8 entraîne chez la souris des anomalies du développement de type athyréose, ectopie ou hypoplasie thyroïdienne. L'inactivation du gène TTF2 crée des animaux qui pour 50 % d'entre eux ont une athyréose et les 50 % restants, une ectopie de la glande thyroïde (Polak, 2001). Ceci a représenté un argument de poids pour avancer que des mécanismes moléculaires entraînant des athyréoses et des ectopies peuvent être communs (Di Lauro, 1995). La TSH ne semble pas jouer un rôle dans la migration de la thyroïde, elle est cependant indispensable à la croissance de la glande, une fois celle-ci en place dans la loge thyroïdienne (Polak, 2001).

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est pratiqué de façon systématique dans le monde développé en même temps que celui d'autres maladies génétiques. En France, il se fait depuis 1979. Le test de dépistage, parfaitement sensible et spécifique, consiste en un dosage de TSH sur papier buvard. Si la TSH est comprise entre 20 et 40mU/L, il est nécessaire de réaliser un prélèvement de contrôle. Si ce second prélèvement révèle une TSH supérieure à 50mU/L, l'enfant devra être traité. Ce dépistage a permis de diminuer nettement la prévalence de cette pathologie (Castanet *et al.*, 2000).

Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est confirmée, un traitement de supplémentation par lévothyroxine est mis en place rapidement. Ce traitement remplace intégralement les hormones thyroïdiennes manquantes. Son instauration avant le 15<sup>ème</sup> jour à bonne posologie initiale

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

(>10µg/kg/j) et la bonne adaptation du traitement tout au long de la petite enfance permettent un développement intellectuel normal et une vie normale. La forme habituelle du traitement correspond à des gouttes de lévothyroxine chez les nouveau-nés jusqu'à la petite enfance, puis à des comprimés dès que l'enfant est en âge de les absorber. Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est permanente, le traitement est à prendre à vie (Maynika, 2010).

### **3.2. Hyperthyroïdie (annexe 1)**

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3% des femmes enceintes. Son diagnostic est facile quand celle-ci est connue avant la grossesse, mais difficile en l'absence d'antécédents connus car la plupart des signes (troubles de la régulation thermique, de l'appétit, labilité émotionnelle, tendance à la tachycardie) peuvent être mis sur le compte de l'état gestationnel (Burrow, 1985). L'absence de prise de poids ou l'amaigrissement d'une femme enceinte doit faire évoquer ce diagnostic (Bournaud, 2001).

L'étiologie la plus fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est la maladie de Basedow. Son diagnostic repose sur l'existence d'un goitre homogène et vascularisé, de signes oculaires (orbitopathie avec signes inflammatoires et/ou exophtalmie) et la mise en évidence d'un taux élevé d'anticorps anti récepteurs à la TSH qui sont le plus souvent stimulants. D'autres étiologies peuvent également être retrouvées, l'échographie est alors d'une aide notable permettant d'orienter le diagnostic en fonction de l'aspect de la thyroïde (Desai, 1988).

L'hyperthyroïdie au cours de la grossesse peut être responsable de complications maternelles : fausse couche spontanée, accouchement prématuré, hypertension gravidique, mais également insuffisance cardiaque aiguë, plus rarement crise aiguë thyrotoxisque, prééclampsie en cas de non contrôle de l'hyperthyroïdie. Chez le fœtus ou le nouveau-né, elle peut être responsable de malformations congénitales, d'un retard de croissance intra-utérin, d'un petit poids de naissance, d'un syndrome de détresse respiratoire, d'une hyperthyroïdie néonatale. Il est donc indispensable de traiter l'hyperthyroïdie (Lazarus, 2014).

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de TSH couplé aux hormones libres, à interpréter en fonction des normes établies par chaque laboratoire en fonction du terme de la grossesse et en tenant compte de la suppression physiologique de la TSH au premier trimestre de grossesse. En cas d'hyperthyroïdie biologique (TSH effondrée, élévation des hormones libres), un dosage systématique des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH devra être associé (Mestman, 2012).

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

### **3.2.1. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT)**

La TGT est liée à une stimulation excessive du récepteur de la TSH par l'hCG, à des concentrations supérieures à 200 000 UI/L. Elle survient au premier trimestre de grossesse au moment du pic de sécrétion d'hCG. Cet état est diagnostiqué dans 1 à 3 % des grossesses et est similaire cliniquement et biologiquement à une maladie de Basedow mais sans TRAb, sans goitre et sans ophtalmopathie (Lockwood et al., 2009).

Les symptômes sont variables, allant de simples nausées matinales à un *hyperemesis gravidarum* (vomissements incoercibles, perte de poids de plus de 5 %, déshydratation, perturbation du bilan hépatique, cétonurie) nécessitant le plus souvent une hospitalisation. Environ 50 % des patientes présentant un *hyperemesis gravidarum* sont en situation de thyrotoxicose. La TGT se résout spontanément, sans traitement avec la diminution de l'hCG en milieu de grossesse, soit entre 16 et 20 SA (Verberg et al., 2005). Un traitement par antithyroïdiens (ATS) de synthèse qui pourrait induire une hypothyroïdie maternelle à une période critique du développement fœtal n'est donc pas recommandé. Après avis obstétrical, un traitement symptomatique par bêtabloquants peut être entrepris. En cas de thyrotoxicose clinique sévère et d'hormones thyroïdiennes libres élevées, une prescription d'ATS pendant une courte durée pourra se discuter au cas par cas (Mestman, 2012).

### **3.2.2. Maladie de Basedow**

Les signes de thyrotoxicose liés à la maladie de Basedow (MB) peuvent s'aggraver au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse du fait de l'effet TSH-like de l'hCG mais on observe le plus souvent une amélioration pendant la 2<sup>e</sup> partie de la grossesse en raison de la rémission immunologique liée à la grossesse (diminution du taux circulant des TRAb). La maladie peut en revanche s'exacerber en post-partum ou se révéler après la grossesse. Le fœtus peut être soumis en cas de MB à des complications du fait de la thyrotoxicose maternelle ainsi qu'au risque d'hyperthyroïdie lié au passage transplacentaire des TRAb pouvant créer une hyperthyroïdie fœtale et néo-natale. Une hyperthyroïdie non contrôlée peut être responsable de retard de croissance intra-utérin, goitre, tachycardie, insuffisance cardiaque, oligo-amnios, accélération de la maturation osseuse, anomalies de développement neurologique et petit poids de naissance (Mestman, 2012).

Le traitement repose sur l'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse (ATS) associés à des traitements symptomatiques tels que les bêtabloquants. L'objectif est de maintenir des taux de T4 circulants chez la mère dans les limites supérieures à la normale afin de réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale ou néonatale lié au transfert placentaire d'ATS (Luton, 2005).

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

L'administration prolongée de propylthiouracyl ayant été associée à une élévation du risque d'hépatite aiguë et le carbimazole, au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, à un risque accru de malformations congénitales : aplasie du cuir chevelu, atrésies des choanes et de l'œsophage, fistules trachéo-œsophagiennes et anomalies du septum interventriculaire. Il est donc recommandé de veiller au choix du type d'ATS selon l'âge gestationnel. Ainsi, l'Association Américaine de la Thyroïde et la Société d'Endocrinologie conseillent l'utilisation du propylthiouracile durant le premier trimestre de grossesse avec surveillance du bilan hépatique toutes les 3 à 4 semaines, puis passage au carbimazole aux second et dernier trimestres, si la poursuite du traitement s'impose. Il est en revanche clairement établi que les complications d'une hyperthyroïdie non ou insuffisamment traitée chez la femme enceinte sont plus délétères que les potentiels effets secondaires associés à l'utilisation des ATS (Luton, 2005 ; Negro, 2014).

### **3.2.3. Autres causes**

#### **3.2.3.1. Mutation du récepteur de la TSH :**

Il s'agit d'une mutation activatrice du gène codant pour le RTSH décrite pour la première fois en 1994 par Duprez. Elle est évoquée devant la récurrence à chaque grossesse d'un tableau d'hyperthyroïdie associé à des vomissements sans élévation anormale de l'hCG et la notion de manifestations identiques chez la mère de la patiente. 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, sans modification de l'affinité pour la TSH (Rodien et *al.*, 1998).

#### **3.2.3.2. Grossesse molaire :**

La thyrotoxicose est due à l'action thyrotrope de l'hCG et à son degré de glycosylation. Les signes disparaissent totalement après évacuation utérine mais peuvent persister en cas d'évolution d'une môle hydatiforme vers une tumeur trophoblastique, dont le traitement est la chimiothérapie (Azezli et *al.*, 2007).

#### **3.2.3.3. Thyroïdites silencieuses ou indolores**

Ces thyroïdites lymphocytaires subaiguës, à mécanisme auto-immun, peuvent survenir spontanément ou à l'occasion de facteurs déclenchants, notamment dans le post-partum. Dans ces situations la présence d'anti-TPO a été rapportée. La plus commune est la thyroïdite du post-partum (TPP), dysfonction thyroïdienne auto-immune qui survient dans l'année suivant l'accouchement. Son incidence chez les femmes sans autre pathologie thyroïdienne auto-immune

## **Chapitre II : Fonctionnement de la glande thyroïde durant la grossesse**

est estimée à 5,4 %. Elle survient à un moment de rebond immunologique, post immunosuppression liée à la grossesse.

Histologiquement, la TPP se caractérise par un infiltrat lymphocytaire similaire aux thyroïdites silencieuses. Classiquement elle se présente par une phase transitoire d'hyperthyroïdie souvent asymptomatique 2 à 4 mois après l'accouchement, durant rarement plus de 2 mois, suivie d'une phase d'hypothyroïdie avec retour en euthyroïdie avant la fin de l'année suivant le post-partum. Cette forme triphasique est décrite chez seulement 22 % des patientes ; dans certains cas elle peut se présenter uniquement sous la forme d'une thyrotoxicose isolée revenant à un état d'euthyroïdie (30%) ou d'une hypothyroïdie isolée (48%). Bien que tous les épisodes de thyrotoxicose soient transitoires, la phase d'hypothyroïdie peut persister (50% des patientes) à un an du post-partum ou s'installer définitivement (Abalovich *et al.*, 2007).

La prise en charge de la TPP dépend de la sévérité des symptômes : bêtabloquants pour la thyrotoxicose (ATS inefficaces), lévothyroxine en phase d'hypothyroïdie quand les taux de TSH sont supérieurs à 10 mUI/L ou si la patiente est symptomatique avec TSH élevée pendant plus de 6 mois, ou en cas d'allaitement ou de désir de grossesse (De Groot *et al.*, 2012).

Les femmes aux antécédents de TPP revenues en euthyroïdie sont à risque de développer secondairement une hypothyroïdie permanente (20 à 40 % dans les 3 à 12 ans). Un dosage annuel de la TSH chez ces patientes est donc recommandé (Garabedian, 2010).

### **3.3. Nodules et cancers**

La prévalence des nodules thyroïdiens au cours de la grossesse varie entre 3 et 21% et augmente avec la parité. La grossesse semblerait, du moins en situation de carence iodée modérée, initier la formation de nodules thyroïdiens et favoriser leur croissance. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet TSH-like de l'hCG et par les taux élevés d'œstradiol (Kung, 2002; Stagnaro-Green *et al.*, 2011).

Les cancers thyroïdiens survenant durant la grossesse auraient un risque de rechute légèrement plus élevé que ceux survenant en dehors de la grossesse. Les nodules (en dehors du nodule toxique) ou les cancers thyroïdiens n'ont pas d'effet délétère sur la grossesse ou le développement fœtal (Kung, 2002).

### Etude

Cette étude rétrospective a été réalisée au niveau de l'unité de soins de Ghinouz à Belcourt, branche du centre Pierre et Marie Curie du CHU Mustafa Pacha d'Alger, spécialisée en endocrinologie.

Elle s'est étalée sur une période d'un mois (du 26 mars au 27 avril 2017) et a consisté en une étude de 214 dossiers, de patientes enceintes ayant présenté une dysthyroïdie durant leur grossesse, et consulté ou été hospitalisées entre 2008 et 2016.

Les dossiers ayant uniquement été classés par année, la sélection s'est faite après vérification de plusieurs lots. La collecte fut difficile étant donné le manque d'organisation dans la salle d'archives et le manque d'informations reportées sur les dossiers.

A été incluse dans l'étude, toute patiente enceinte présentant une dysthyroïdie, âgée entre 20 et 43 ans. A été exclue de l'étude, toute patiente goitreuse mais en euthyroïdie et ne remplissant pas ces critères.

Le refus catégorique de coopération des responsables du service d'endocrinologie de l'hôpital Nedir-Mohammed de Tizi-Ouzou, ainsi que celui des cabinets privés nous a contraints à restreindre l'étude aux archives de l'unité de soins de Ghinouz, et a considérablement ralenti et entravé la réalisation de ce travail.

### Données

Après sélection des 214 dossiers, les informations suivantes ont été récoltées :

- Age des patientes
- Poids
- Type et étiologie de la dysthyroïdie
- Origine géographique et lieu de passage de la petite enfance
- Historique obstétrical
- Antécédents personnels et familiaux.
- Issue obstétricale
- Bilans hormonaux et immunologiques
- Etat de santé des nouveau-nés

# Chapitre III

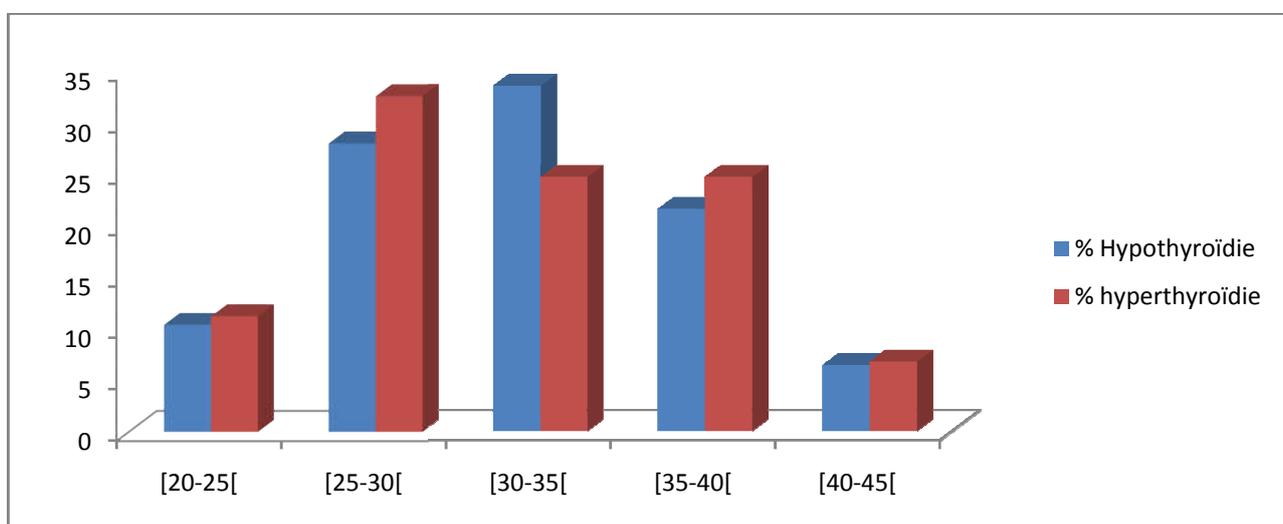
Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

En examinant les archives, nous avons recensé 214 patientes enceintes atteintes de dysthyroïdies, dont 125 pour l'hypothyroïdie et 89 pour l'hyperthyroïdie, ayant consulté à l'unité de soins de Ghinouz à Belcourt, branche du centre Pierre et Marie Curie du CHU Mustafa Pacha spécialisée en endocrinologie.

### 1. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge

Nous avons réparti les patientes enceintes selon qu'elles présentent une hypo- ou une hyperthyroïdie en fonction de tranches d'âge avec un intervalle de 5 ans à partir de 20 ans. L'âge moyen des patientes était de 30.9 ans ( $\pm$  4.9) avec des extrêmes allant de 20 à 43 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau 4 (annexe 2) et représentés dans la figure 15.



**Figure 15:** Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge.

L'effectif le plus important de patientes hypothyroïdiennes a été enregistré dans la catégorie 30-35 ans avec 42 cas et une représentativité de 33.6%, suivie de près par la tranche d'âge 25-30 ans, avec 35 cas correspondant à 28%. Quant à l'hyperthyroïdie, l'effectif le plus élevé a été enregistré dans la catégorie d'âge 25-30 ans avec 29 cas représentant 32.58% du total, suivie par deux ex aequo, les tranches d'âge 30-35 ans et 35-40 ans représentant toutes deux 24.7% (Tableau 4; Figure 15). Les effectifs les plus faibles ont été relevés dans les deux extrêmes : 20-25 ans avec 10.4% d'hypothyroïdie et 11.23% d'hyperthyroïdie ; 40-45 ans avec 6.4% d'hypothyroïdie et 6.74% d'hyperthyroïdie (Tableau 4 annexe 2; Figure 15).

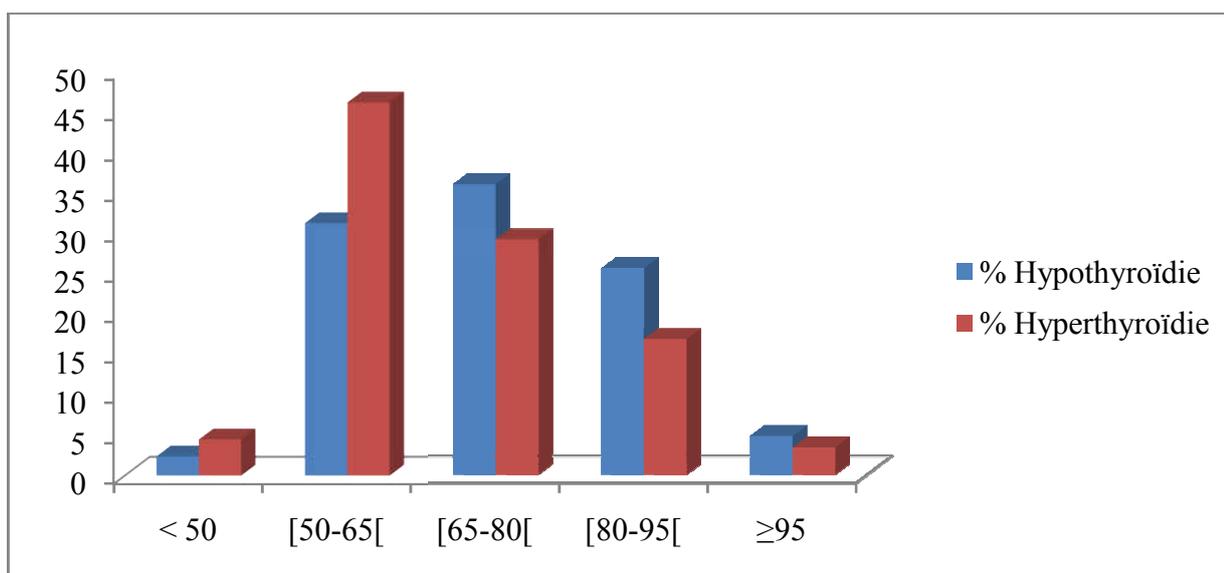
Ces résultats peuvent suggérer que la prévalence des dysthyroïdies est plus importante chez les femmes âgées entre 25 et 40 ans, ce qui n'est pas tout à fait juste. Il est vrai que les goitres multinodulaires surviennent plus souvent chez les femmes plus âgées et que la maladie de Basedow touche avec une plus forte proportion les femmes les plus jeunes mais, notre étude étant centrée sur une population de femmes enceintes, le nombre de femmes âgées entre 25 et 40 ans concevant des

## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

enfants est naturellement plus conséquent. L'étude de Putlokuva et ses collaborateurs réalisée en 2012 sur 5523 patientes enceintes confirme aussi quel'âge n'est pas un facteur de risque d'augmentation de la prévalence des maladies thyroïdiennes. Ce qui contredit les résultats de Pearce *et al.*, de 2008 qui ont démontré, suite à une étude réalisée sur 668 patientes enceintes, que la TSH augmentait de 0.03 mU/litre à chaque année de grossesse ainsi que ceux de Leclère *et al.*, de 2001 qui stipulent que plus la femme est âgée, plus elle a de risques de développer une hypothyroïdie.

### 2. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids

Nous avons réparti les 214 patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie qu'elles présentaient en fonction de tranches de poids avec un intervalle de 15 kilos à partir de 50kg auxquelles s'ajoutent des extrêmes : poids inférieur à 50 kg et supérieur ou égal à 95 kg. Les résultats sont donnés dans le tableau 5 (annexe 2) et la figure 16.



**Figure 16:** Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids.

Les patientes pesant entre 50 et 95 kilos, exclus, représentent l'effectif le plus élevé des cas d'hypo- et d'hyperthyroïdie. 46.1% des hyperthyroïdiennes de notre série pèsent entre 50 et 65 kg, contre 31.2% des hypothyroïdiennes pour le même intervalle de poids (Tableau 5 (annexe 2), Figure 16). Si l'on considère ce poids comme étant idéal, les femmes hyperthyroïdiennes sont plus à même de figurer dans cette catégorie que les hypothyroïdiennes. Cependant, la taille des patientes n'ayant pas été portée sur tous les dossiers, nous ne pouvons ni calculer leur IMC ni nous prononcer objectivement ou d'une façon fiable sur leur état corporel.

Toutefois, nous avons constaté que lorsque le poids augmente au delà de 65 kg, la proportion de femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie est plus importante que celle de femmes atteintes d'hyperthyroïdie (Tableau 5 (annexe 2), figure 16). Les hormones thyroïdiennes régulant l'ensemble

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

du métabolisme et des fonctions de l'organisme, une dysthyroïdie ne saurait être sans conséquences sur ces derniers. Le rôle des HT dans l'homéostasie métabolique est capital; d'une manière générale, les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse en favorisant l'utilisation des glucides par les tissus périphériques.

De plus, les HT stimulent la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leurs actions stimulatrices de la croissance et du développement mitochondrial (Piketty, 2001). L'hypothyroïdie modifie le profil lipidique de manière endogène entraînant une prise de poids. Ceci correspond aux résultats de Rizos et ses collaborateurs (2011) qui démontrent que ces troubles lipidiques se manifestent par une augmentation du cholestérol total, des triglycérides, accompagnés de l'aggravation du risque athérogène et d'une prise pondérale. Le surpoids peut expliquer l'augmentation de complications obstétricales et notamment le diabète gestationnel. En 2013, Männisto et ses collaborateurs se sont intéressés aux complications survenant lors d'une grossesse chez deux groupes de femmes enceintes : saines et hypothyroïdiennes, et sont également arrivés aux mêmes conclusions.

La faible proportion de femmes hyperthyroïdiennes dans les deux dernières catégories, (Tableau 5 (annexe 2), Figure 16) est en lien avec l'amaigrissement observé dans cette pathologie contrastant avec une polyphagie et une augmentation de l'appétit. Ces dernières sont des réactions compensatrices aux dépenses énergétiques phénoménales liées au découplage des phosphorylations oxydatives conduisant à l'augmentation importante de la thermogenèse, et à l'accélération des métabolismes, protéique entre autres, à l'origine de la fonte musculaire souvent rencontrée dans ces cas (Ishii *et al.*, 2003). La baisse de la leptine, hormone de satiété, engendrée par l'hyperthyroïdie, pourrait également être impliquée. En effet, selon l'étude de Wildling *et al.*, (2002), réalisée sur des rats supplémentés en T3 de manière à induire une thyrotoxicose, une chute des taux de leptine dans le sang et/ou une hyposensibilité du centre de la satiété à cette hormone contribuerait à l'apparition de l'hyperphagie. Selon Havel (2002), en dépit d'une augmentation accrue de l'appétit chez les patientes hyperthyroïdiennes, les taux de ghréline, hormone de la faim, sécrétée par les cellules du fundus au niveau de l'estomac, restent normaux. Notons que dans la majorité des études réalisées à ce sujet, seuls les taux plasmatiques de ghréline totale ont été dosés, sans la ghréline acétylée qui représente la forme biologiquement active de l'hormone (Wildling *et al.*, 2002).

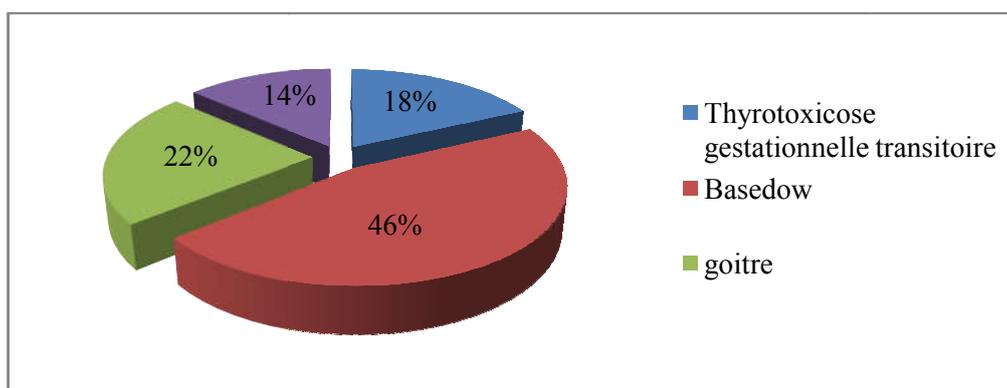
## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

### 3. Répartition des patientes enceintes selon les étiologies des dysthyroïdies

Diverses étiologies peuvent être à l'origine des dysthyroïdies, celles retrouvées parmi les 214 patientes enceintes de notre étude ont été rassemblées dans les tableaux 6 et 7 (annexe 2) et représentés par les figures suivantes :

#### 3.1. Hyperthyroïdie

Dans notre étude, 89 femmes enceintes atteintes d'hyperthyroïdie ont été recensées et réparties comme suit :



**Figure 17:** Représentation graphique de la répartition en % des patientes enceintes selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie a de multiples étiologies, la plus fréquente est la maladie de basedow. Dans notre étude, 41 patientes basedowiennes ont été recensées, correspondant à 46% avec un âge moyen de 30.43 ans ( $\pm 5.9$ ) (Tableau 6 (annexe 2), Figure 17). La maladie était connue avant la grossesse chez 35 patientes et nouvellement découverte chez 6 autres.

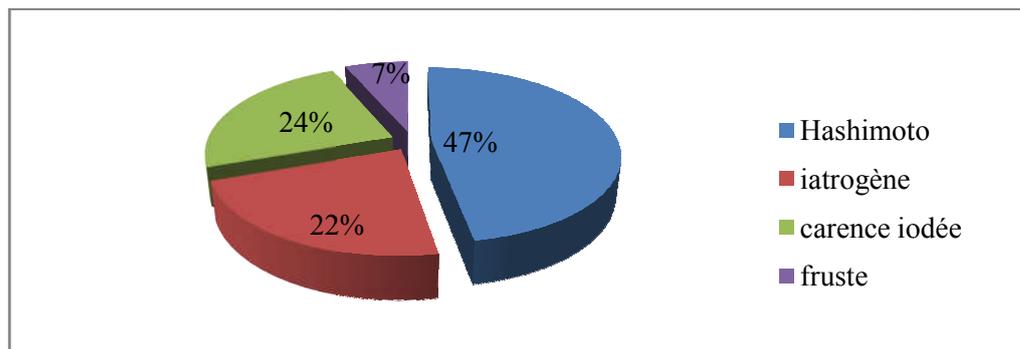
Etant données les conséquences du passage transplacentaire des anticorps anti RTSH et des antithyroïdiens de synthèse, les praticiens recommandent aux femmes basedowiennes d'avoir une contraception efficace pendant l'évolution de leur maladie mais, il n'est pas rare, en pratique courante, comme c'est le cas dans notre étude, d'être confronté aux grossesses «accidentelles » de patientes non encore guéries.

En seconde position vient le goitre multinodulaire avec 20 cas représentant 22% du total avec une moyenne d'âge de 31.53 ans ( $\pm 3.25$ ) et la thyrotoxicose gestationnelle transitoire avec 16 cas (18%) et une moyenne d'âge de 28.31 ans ( $\pm 2.91$ ). En dernière position, se trouve l'hyperthyroïdie fruste avec 12 patientes (14%) dont l'âge moyen était de 27.41ans ( $\pm 2.35$ ) (Tableau 6 (annexe 2), Figure 17). Ces étiologies correspondent à celles définies dans la plupart des études de la littérature.

## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

### 3.2. Hypothyroïdie

125 femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie ont été recensées et réparties comme suit,



**Figure 18** : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon l'étiologie de l'hypothyroïdie

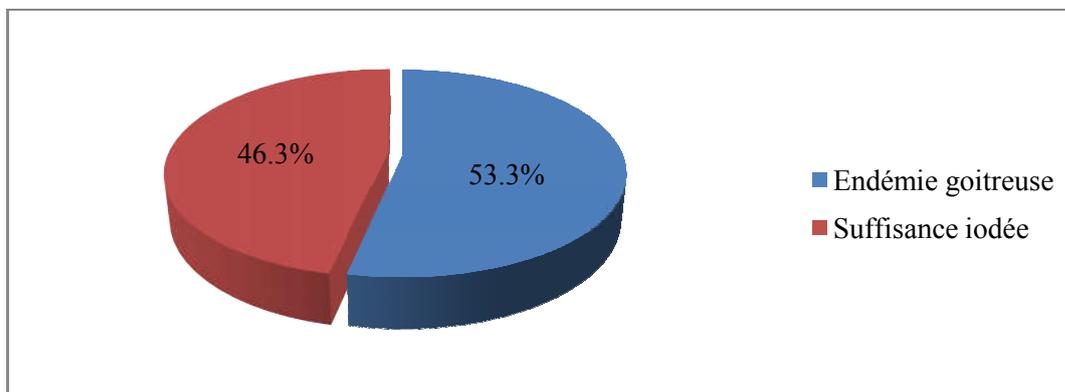
Le tableau 7 (annexe 2) et la figure 18 montrent que l'étiologie hypothyroïdienne prédominante est la thyroïdite d'Hashimoto avec 59 cas (47%), suivie par les hypothyroïdies iatrogènes, conséquence d'une thyroïdectomie dans 22 cas et d'une irradiation à l'iode 131 dans 6 cas. 16 des 22 patientes thyroïdectomisées souffraient de maladie de Basedow résistante au traitement (14 cas) ou présentaient une allergie aux antithyroïdiens de synthèse (2 cas); la biopsie thyroïdienne de 5 patientes a révélé des signes de malignité ayant nécessité l'ablation totale de la glande thyroïde. La dernière patiente du groupe a reçu un traitement radical car elle présentait une maladie de Basedow rebelle aux ATS en cours de grossesse à risque, la chirurgie a été réalisée au second trimestre. 8 cas (7%) étaient dus à une hypothyroïdie fruste. Les 30 dernières patientes, soit 24%, présentaient une carence iodée. En effet, 112 patientes (52.33%) sont originaires ou ont passé leur petite enfance dans des régions d'endémie goitreuse, Kabylie notamment. Il est toutefois important de noter que les modifications de la fonction thyroïdienne durant la grossesse peuvent conduire à l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie liés à une insuffisance iodée même dans les régions de consommation adéquate en iode. Ce qui est confirmé par l'étude de Marchioni *et al.*, en 2008.

Dans ce cas aussi, les étiologies correspondent à celles définies dans la plupart des études antérieures. Effectivement, selon celle de Wémeau et ses collaborateurs (2010), l'étiologie la plus courante d'hypothyroïdie chez les femmes enceintes est la thyroïdite d'Hashimoto, pathologie auto-immune provoquant une destruction progressive du parenchyme thyroïdien. Ces auteurs ont également avancé que la thyroïdite d'Hashimoto était plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto-immune tel qu'un diabète de type I. Ils ont par ailleurs retrouvé des anticorps anti-thyroïdiens chez 50% des femmes enceintes avec une hypothyroïdie fruste et chez plus de 80% des femmes avec une hypothyroïdie avérée. Les autres causes avancées par ces auteurs sont la carence en iode, l'utilisation de médicaments et substances interagissant avec la physiologie thyroïdienne, les antécédents thyroïdiens, l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique, l'hypothyroïdie congénitale, la présence de TRAK bloquants, une résistance aux hormones thyroïdiennes ou une hypothyroïdie centrale avec une TSH biologiquement inactive.

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

#### 4. Répartition des patientes dysthyroïdiennes enceintes selon l'origine géographique

Les patientes enceintes et atteintes de dysthyroïdie de notre étude ont été réparties selon leur région d'origine ou celle dans laquelle elles ont passé leurs premières années de vie. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 8 (annexe 2) et la figure 19.



**Figure 19 :** Représentation graphique en % de la répartition des patientes dysthyroïdiennes selon l'origine géographique.

Nous remarquons de prime abord que la majorité des consultantes (53.3 %) sont originaires ou ont grandi dans des régions d'endémie goitreuse, telles que la Kabylie avec 54 cas et les hauts plateaux d'Algérie tels que Bordj Bou Arreridj (13 cas), Cherchell (15 cas), Jijel (12 cas), Sétif (9 cas), Médéa (4 cas), Biskra (3 cas) et enfin M'Sila (2 cas). Les 46.4% restants représentent les patientes dysthyroïdiennes originaires de régions de suffisance iodée telles que Blida (14 cas), Alger (69 cas) et Boumerdès (16 cas) (Tableau 8 annexe 2, Figure 19).

Le goitre endémique est une affection très répandue dans notre pays ou il constitue un véritable problème de santé, et couvre la partie la plus peuplée du pays. Cette zone d'endémie s'étend des wilayas de Skikda et Constantine à l'est la wilaya de Chlef et à l'ouest et suit grossièrement le tracé de l'Atlas Tellien. Les wilayas les plus touchées sont celles Blida, Bouira, Tizi ousou, Béjaia, Jijel, ainsi que le nord de la wilaya de Sétif. Le goitre endémique est donc de loin la pathologie endocrinienne la plus fréquente dans notre pays (Benmiloud, 1983).

D'après Flodrin et Rahab (1998), les chaînes du Djurdjura et toutes les régions de la grande Kabylie sont constituées de roches calcaires, cristallophyliennes et métamorphiques (subissent des transformations minéralogique et structurale à la suite de l'élévation de la température et de la pression) confirmant ainsi la pauvreté du sol en iode, ce qui influe sur la teneur iodée des végétaux, animaux et eaux de source consommés préférentiellement par les habitants de ces régions. La cherté de la vie astreint les citoyens à s'alimenter de produits locaux qui, en plus d'être pauvres en iode, certains contiennent des antithyroïdiens naturels tels que les céréales, l'huile d'olive peu raffinée, le

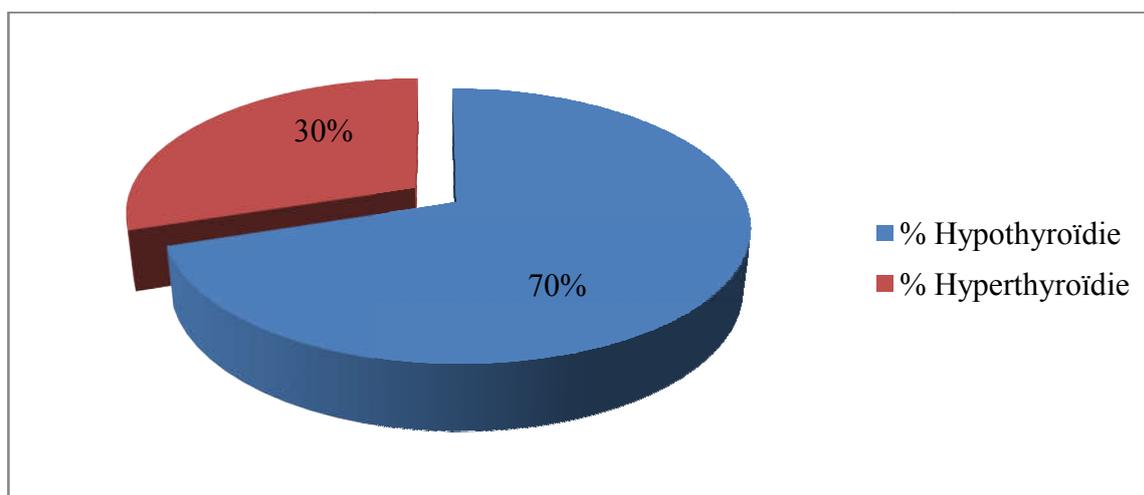
### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

chou, les navets, les huiles végétales (colza) qui contiennent du thiocyanate et certains fruits tels que les abricots, les figues et les cerises qui contiennent des glycosides cyanogéniques.

Feu le Pr Moulay Ben Miloud, père de l'endocrinologie en Algérie, a mené avec son équipe pendant les années 80, une étude à Gouraya et Michelet et a démontré que 70% des enfants âgés entre 6 et 14 ans étaient goitreux et 60% d'entre eux avaient des goitres nodulaires. Ces auteurs ont également révélé que les troubles dus à la carence iodée provoquaient en plus du goitre et de l'hypothyroïdie, d'autres pathologies, comme ; l'hypofertilité féminine, l'augmentation de la mortalité périnatale et infantile, ainsi que des cancers sévères et de mauvais pronostic. Le professeur a sollicité le ministère de la Santé pour rendre obligatoire l'utilisation du sel enrichi à l'iode dans les zones les plus touchées. A partir de 1990, un décret a rendu obligatoire l'utilisation du sel iodé à l'échelle nationale. Cependant, plus aucune opération de surveillance sanitaire de la teneur iodée du sel ni de campagnes de dépistage des pathologies thyroïdiennes n'ont été effectuées depuis plus de vingt ans.

#### 5. Répartition des patientes dysthyroïdiennes enceintes et hypertendues selon le type de dysthyroïdie

Nous avons réparti les patientes enceintes présentant une dysthyroïdie associée à l'hypertension artérielle, qu'elle soit antérieure à la grossesse ou nouvellement diagnostiquée selon le type de dysthyroïdie. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 9 (annexe 2) et représentés sur la figure 20.



**Figure 20** : représentation graphique de la répartition des patientes hypertendues selon le type de dysthyroïdie.

L'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse se définit par une pression artérielle (PA) systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou par une PA diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg, mesurée à deux reprises à 4 heures d'intervalle, ou par une PA diastolique supérieure à 110 mm Hg à n'importe quel terme de la grossesse. Les résultats de notre étude révèlent clairement une prédominance des cas d'HTA dans le groupe de femmes hypothyroïdiennes avec 70% contre

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

seulement 30% dans celui des hyperthyroïdiennes (Tableau 9 (annexe 2)). L'étude de Wolfberg et ses collaborateurs (2005) penche dans ce sens, elle a en effet rapporté que les femmes hypothyroïdiennes ont plus de risque de présenter une hypertension gravidique ou une prééclampsie (2,3% et 4,3% respectivement contre 1,2% et 2,6% dans le groupe témoin, soit  $p=0,03$ ). Tout comme celle de NorAzlin et son équipe (2010) qui, en examinant l'incidence des prééclampsies dans deux groupes de femmes : hypo- et hyperthyroïdiennes, ont retrouvé un lien entre l'hypothyroïdie auto-immune et la prééclampsie, avec 15,4% de prééclampsie. Effectivement, l'hypothyroxinémie augmente la production et la biodisponibilité des lipoprotéines B, qui sont associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires principalement l'athérosclérose. De plus, le taux élevé de la TSH dans l'organisme cause un dysfonctionnement endothélial par une augmentation des taux sériques d'IL-6, TNF- $\alpha$  et CRP. Il y a cinq ans, l'ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) a publié les résultats d'une étude prospective concernant l'association entre dysthyroïdies frustes et HTA au cours de la grossesse (Wilson *et al.*, 2012). Réalisée sur 3 ans, l'étude regroupant 25 000 femmes, divisées en trois groupes : « euthyroïdie », « hypothyroïdie fruste » et « hyperthyroïdie fruste » a conclu que la survenue d'une HTA au cours de la grossesse augmentait significativement avec le taux de TSH. Les femmes en hypothyroïdie fruste (dont la TSH est inférieure à 4.13 mUI/L) sont donc plus à risque que celles en euthyroïdie ou en hyperthyroïdie fruste. L'étude de Wilson *et al.*, en 2012, appuie également cette déduction, ils ont relevé une augmentation significative des cas d'HTA chez les patientes hypothyroïdiennes comparativement aux hyperthyroïdiennes. Par ailleurs, plusieurs travaux confirment cette différence (Caron, 2013 ; Ouzounian *et al.*, 2014), à l'exception de ceux de Wang *et al.*, (2012), qui rapportent des résultats similaires pour les deux types de dysthyroïdies.

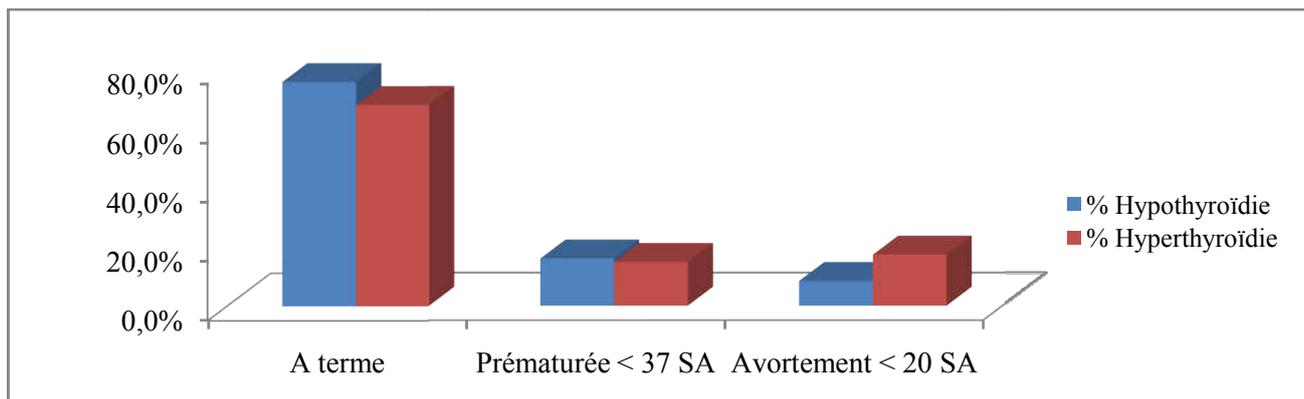
L'exposition à long terme à une dysfonction thyroïdienne est responsable de troubles cardiovasculaires. En effet, dans le cadre de l'hypothyroïdie, des troubles de la vasodilatation, secondaires à une baisse de la sécrétion en nitrites, ont été rapportés, mais ils peuvent être contrôlés après une supplémentation en L-Thyroxine (Taddeï *et al.*, 2003).

Quant à l'hyperthyroïdie, elle suscite une hypertrophie cardiaque par stimulation des synthèses protéiques des cardiomyocytes par la T3. Cette dernière peut majorer le poids du cœur de 30 à 50 %, conduisant à des modifications des propriétés contractiles des fibres musculaires myocardiques. La T3 accélère la vitesse de contraction du myocarde en modifiant le profil de synthèse et de répartition des isoformes de la myosine. De nombreuses anomalies électriques ont été rapportées dans l'hyperthyroïdie englobant une tachycardie sinusale ou atriale, des extrasystoles ventriculaires et des anomalies de la repolarisation ventriculaire. La fibrillation auriculaire est fréquente dans l'hyperthyroïdie prédisposant à un risque emboligène. La maladie de Basedow pour sa part, peut être associée à des dépôts de glycosaminoglycanes dans le myocarde, à l'origine d'une cardiomyopathie restrictive (Lazarus, 2014).

## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

### 6. Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction de l'issue de la grossesse

Nous avons réparti l'ensemble de nos patientes selon le type de dysthyroïdie qu'elles présentaient en fonction de l'issue de leur grossesse. Nous avons ainsi obtenu trois groupes : le premier comprenait les naissances à terme, le second les naissances prématurées de fœtus âgés de moins de 37 SA tandis que dans le troisième, se trouvaient les avortons âgés de moins de 20 SA. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 10 (annexe 2) et la figure 21.



**Figure 21** : Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction de l'issue de la grossesse.

Les naissances à terme prédominent largement sur les prématurées et les avortements avec une proportion de 75,6% en hypothyroïdie vs 67,9% en hyperthyroïdie (Figure 21). Les cas d'avortement avec 8,4% en hypothyroïdie vs 17,3% en hyperthyroïdie et de naissances prématurées avec 16% en hypothyroïdie vs 14,8% en hyperthyroïdie (Figure 21) peuvent se justifier par le rôle important que jouent les hormones thyroïdiennes sur le développement placentaire en début de grossesse. En effet, elles sont essentielles au maintien de la gestation notamment durant les premiers stades de développement par leur action trophique sur le corps jaune et le trophoblaste. Par le biais de leurs récepteurs nucléaires, elles exercent un effet stimulateur sur l'activité stéroïdogène de ces deux structures; elles augmentent la synthèse et la sécrétion de laprogestérone et des œstrogènes par le corps jaune *via* leur action stimulatrice sur les enzymes de conversion de la pregnénolone en progestérone et d'aromatisation des androgènes en œstrogènes, tout comme elles interviennent aussi dans la stimulation de la synthèse de l'hCG et de l'HPL par le trophoblaste (Gunyeli *et al.*, 2009).

Les hormones thyroïdiennes participent également au développement de la muqueuse utérine lors de la préparation à la nidation et ce par action directe, en favorisant la transcription de gènes spécifiques et en stimulant le métabolisme par le biais de leurs récepteurs nucléaires, et par action indirecte grâce à leur interaction avec les gonadotrophines et les stéroïdes sexuels. Les travaux de Inuwa et ses collaborateurs (1996) ont révélé chez une rate en état d'hypothyroïdie, une diminution de 45% du volume de l'endomètre, 34% de la couche musculaire et 28% de la taille des cornes utérines. Cependant, ces symptômes ont subi une nette amélioration après un apport de T4.

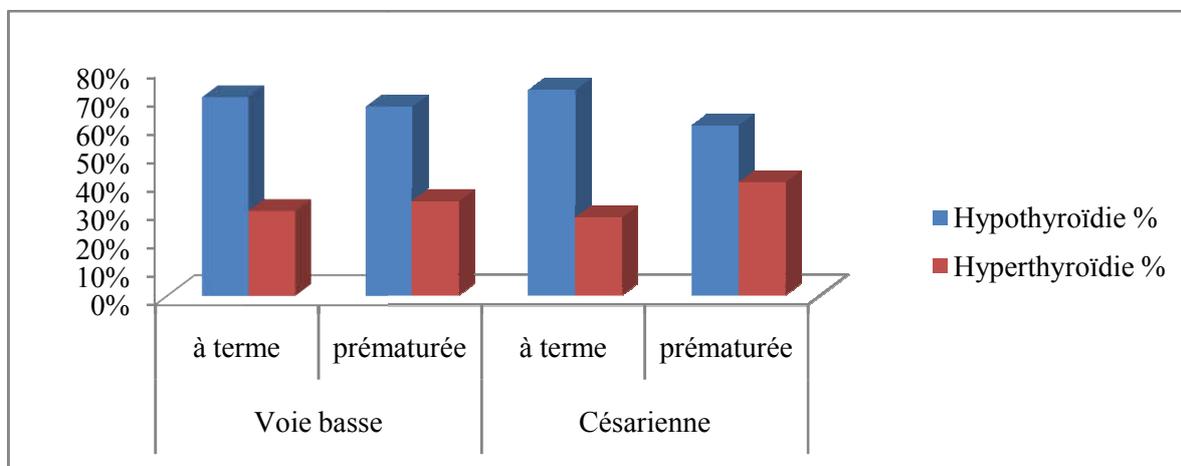
### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

En ce sens, (Sanjay *et al.*, 2016) ont rapporté que lors d'une hypothyroïdie, la diminution des concentrations des gonadotrophines FSH-LH, qui entraîne la baisse de l'activité ovarienne est à l'origine de la diminution de l'effet stimulant des œstrogènes sur les divisions cellulaires et la croissance des glandes endométriales.

Selon l'étude de Casey *et al.*, (2006), il existe près de deux fois plus de risque d'accouchement prématuré avant 34 SA chez les femmes présentant une hypothyroïdie au cours de la grossesse en comparaison aux femmes en euthyroïdie. Su *et al.*, (2011) ont confirmé ces résultats. Pour eux, le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA est trois fois plus important chez la femme en hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse que chez la femme en euthyroïdie. Il existe également une corrélation significative avec la survenue d'épisodes de souffrance fœtale.

#### 7. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement

Nous avons réparti les parturientes selon le mode d'accouchement et avons obtenu deux groupes : accouchement par voie basse et accouchement par césarienne. Chacun des deux groupes a ensuite été séparé en fonction du terme : accouchement à terme ou prématuré. Nous avons indiqué la proportion des femmes hypothyroïdiennes et hyperthyroïdiennes dans chacun des groupes. Les résultats sont donnés dans le tableau 11 (annexe 2) et la figure 22.



**Figure 22** : Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement

Nous avons constaté que les naissances par voie basse prédominaient largement comparativement aux césariennes avec un effectif de 134 vs 56. Parmi les 24 femmes ayant accouché prématurément par voie basse, 16 (66.7%) étaient hypothyroïdiennes et 8 (33.3%) étaient hyperthyroïdiennes. Des 56 cas de césariennes, 51 femmes avaient accouché à terme réparties en 37 (72.55%) hypothyroïdiennes et 14 (27.45%) hyperthyroïdiennes (Tableau 11 (annexe 2) ; Figure 22).

Les résultats de l'étude ont permis d'appuyer un certain nombre de conséquences de l'hypothyroïdie sur le déroulement de la grossesse que d'autres auteurs avaient précédemment

### **Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse**

évoqué. En plus d'affecter le terme, les dysthyroïdies semblent avoir un impact sur le mode d'accouchement. En effet, un nombre important de césariennes a été enregistré, parfois associé à une comorbidité, conduisant à une hospitalisation des patientes.

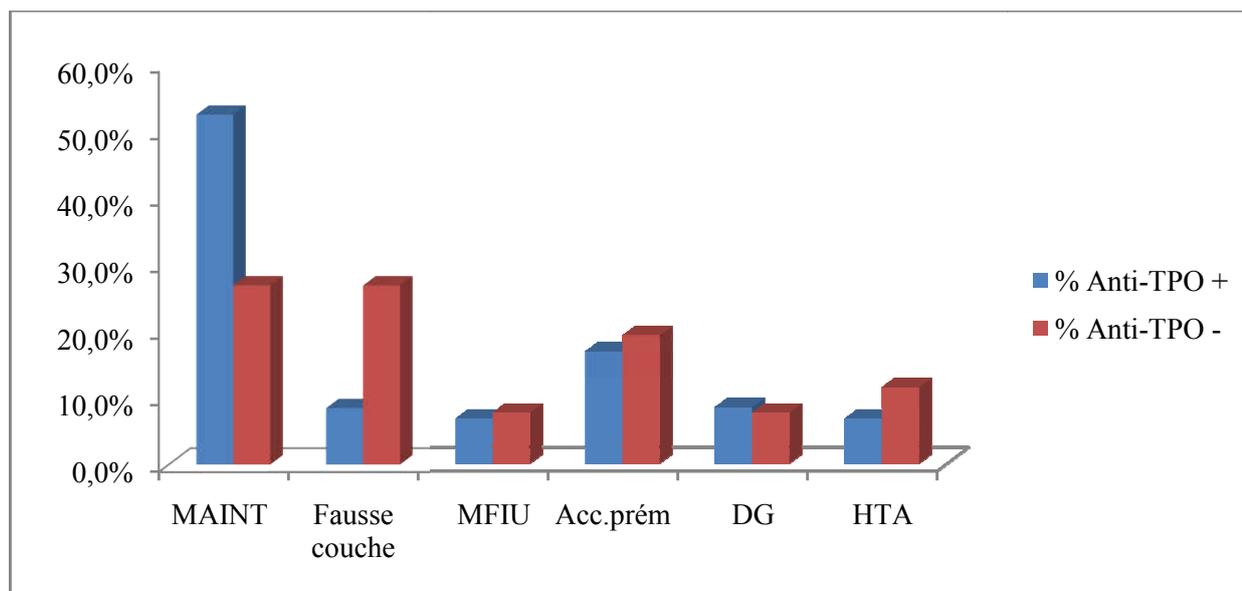
L'étude de Mannisto *et al.*, (2013) corrobore nos résultats et stipule que les dysthyroïdies sont associées à une diminution du taux de mise en travail spontané, une augmentation du nombre de césariennes avant ou après un travail spontané et une augmentation du nombre d'accouchements déclenchés. Par ailleurs, la probabilité est augmentée pour la prééclampsie, le diabète gestationnel, la menace d'accouchement prématuré et l'hospitalisation en unité de soin intensifs. La recrudescence des césariennes n'ayant, pour l'instant, pas encore été concrètement évaluée par une étude, l'hypothèse que l'hypertension, le diabète gestationnel et la prématurité liés au dérèglement de la fonction thyroïdienne soient responsables de cette hausse est avancée. En effet, de nombreuses complications obstétricales et une augmentation de la mortalité périnatale ont été décrites en cas d'hypothyroïdie associée notamment à des anticorps antithyroïdiens (Männistö *et al.*, 2009). Casey (2006) a révélé que les mêmes conséquences que celles de l'hypothyroïdie avérée avaient été associées à l'hypothyroïdie fruste, à degré de gravité moindre, probablement lié à l'absence d'hypothyroxinémie. Les résultats de Matalon *et al.*, (2006) soutiennent également cette hypothèse, ils ont retrouvé une hausse du nombre de césariennes de 20,1% chez les patientes hypothyroïdiennes, contre 11,5% chez les patientes témoins. L'étude de Cohen *et al.*, de 2011, retrouve la même différence significative.

Par ailleurs, l'étude rétrospective d'Abdous (2016), réalisée sur 30 cas d'hyperthyroïdie pendant la grossesse, essentiellement sous carbimazole, a rapporté 77% d'accouchements par voie basse vs 23% par césarienne. Données se rapprochant de celles retrouvées dans notre étude concernant les parturientes hyperthyroïdiennes, soit 72% par voie basse vs 28% de césariennes.

#### **8. Répartition des patientes selon les résultats de la sérologie des anticorps anti-thyropéroxydase en fonction des antécédents personnels et familiaux**

Des 214 patientes dysthyroïdiennes et enceintes de notre étude, 85 ont été soumises à un bilan immunologique à la recherche d'anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO). Nous les avons réparties selon la positivité ou la négativité desdits anticorps. Les résultats sont donnés dans le tableau 12 (annexe 2) et représentés sur la figure 23.

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse



**Figure 23** : représentation graphique de la répartition des patientes selon la sérologie des anti-TPO en fonction des antécédents personnels et familiaux.

MAINT : maladie auto-immune non-thyroïdienne, MFIU : mort fœtale in-utéro, Acc.prém : accouchement prématuré, DG : diabète gestationnel, HTA : hypertension artérielle.

59 patientes anti-TPO positives, aux antécédents personnels et familiaux divers ont été recensées ; 52.5% d'entre elles avaient des antécédents de maladies auto-immunes non thyroïdiennes, principalement diabète de type II, lupus, sclérose en plaques et insuffisance surrénalienne (Tableau 12 (annexe 2), Figure 23). Ce qui laisse penser qu'un terrain génétique d'auto-immunité était déjà en place, propice à l'apparition de maladies auto-immunes thyroïdiennes. De plus, 16.9% ont eu un accouchement prématuré; 8.5% des antécédents de diabète gestationnel et 8.5% une fausse couche. Les 13.6% restants représentent équitablement (6.8%) des antécédents de mort fœtale in utero et d'hypertension artérielle (Tableau 12 (annexe 2), Figure 23).

86.4% des patientes anti-TPO positives, correspondant à un effectif de 51, étaient atteintes d'une thyroïdite d'Hashimoto. Les 13.6 % restants correspondant à des cas de maladie de basedow (Tableau 12, Figure 23). L'étude prospective de Stagnaro-Green *et al.*, (2011) corrobore ces résultats ; démontrant une association entre les pertes fœtales et les anticorps thyroïdiens. Elle a révélé que le taux de fausses couche était doublé chez les femmes enceintes anti-TPO positives (17%) comparé aux femmes enceintes anti-TPO négatives (8.4%) pendant le premier trimestre.

La majorité des auteurs s'accorde donc à considérer que la présence d'anticorps antithyroïdiens est un marqueur de risque de fausse-couche. Ainsi Glinioer *et al* (1991) retrouvent sur un groupe de 120 femmes enceintes, un taux d'avortement significativement plus élevé dans le groupe des patientes porteuses d'anticorps anti-TPO que dans celui des sujets témoin (13,3% versus 3,3 %). En outre, d'autres travaux dont ceux de Prat *et al.*, (1993) et d'Abramson *et al.*, (2001) ont montré une relation entre la présence d'anticorps antithyroïdiens et le risque d'avortements à répétition, les autres causes classiques ayant été exclues. Poppe *et al.*, (2008), ainsi que Stagnaro-Green (2007) se

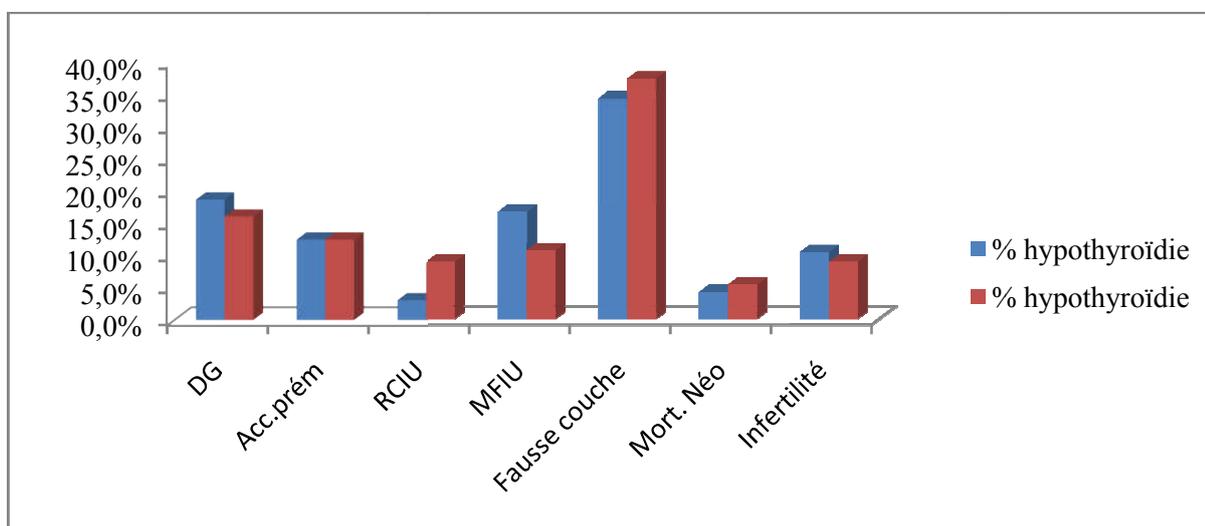
### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

joignent également à cette idée, leurs études ont révélé que chez les femmes enceintes, des anticorps anti thyroïdiens élevés étaient associés à un risque trois à quatre fois plus important de fausses couche et trois fois plus important d'accouchements prématurés. L'hypothèse avancée est que la présence d'anticorps antithyroïdiens est le reflet d'une activation accrue du système immunitaire, elle-même responsable de l'interruption de la grossesse.

D'un autre côté, les maladies auto-immunes non thyroïdiennes antérieures à la dysthyroïdie peuvent constituer un terrain favorisant l'apparition d'une maladie thyroïdienne, notamment, une thyroïdite d'Hashimoto ou de Basedow. Tout comme les anticorps et les réactions auto-immunes liés à ces pathologies peuvent atteindre d'autres organes et provoquer un diabète de type I, une insuffisance surrénalienne ou une ovarite auto-immune.

#### 9. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux

Nous nous sommes intéressées aux antécédents gynéco-obstétricaux des patientes et avons recensé 152 cas en tout, dont 27 de diabète gestationnel, 19 d'accouchement prématuré, 8 de retard de croissance intra-utérin, 22 de mort fœtale in utéro, 15 d'infertilité ainsi que 7 morts néonatales et 54 fausses couches. Nous les avons ensuite répartis selon le type de dysthyroïdie. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 13 (annexe 2) et représentés sur la figure 24.



**Figure 24 :** Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux.

DS : diabète gestationnel ; Acc.pré : accouchement prématuré ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; MFIU : mort fœtale in utéro ; Mort.néo : mort néonatale.

Des antécédents d'infertilité ont été relevés dans 15 cas, 10 chez les femmes hypothyroïdiennes correspondant à 10.4% et 5 chez les femmes hyperthyroïdiennes représentant 8.9%, associés à un syndrome d'ovaires polykystiques chez 11 patientes (Tableau 13, Figure 24). Ce qui correspond aux données trouvées dans la littérature. En effet, une étude de Poppe et ses collaborateurs en 2003 a rapporté une association entre les dysthyroïdies d'origine auto-immune et l'endométriose, avec une

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse

prévalence de 25 et 44% chez les patientes « cas » contre 14 et 9% chez les patientes « témoins ». La même étude montre également une prévalence du syndrome des ovaires polykystiques de 27% en cas de thyroïdite auto-immune contre 8% dans le groupe « témoin » avec une proportion plus importante chez les femmes hypothyroïdiennes. D'autres études inculpent également les dysthyroïdies frustes, surtout si elles résultent d'une maladie auto-immune. Tous ces facteurs concourent à joncher de difficultés, la survenue d'une grossesse et également son déroulement si celle-ci se produit.

D'autre part, l'étude de Scoccia *et al.*, (2012), ayant comparé les fécondations in vitro entre les patientes hypothyroïdiennes et les patientes euthyroïdiennes a révélé une diminution significative du taux d'implantation du blastocyste en cas d'hypothyroïdie. Le taux de grossesse effective est également significativement diminué.

Dans notre étude, nous avons relevé des antécédents de complications gynéco-obstétricales tels qu'un diabète gestationnel chez 18.7% des hypothyroïdiennes et 16.1% des hyperthyroïdiennes, une mort fœtale in utéro avec 16.7% contre 10.7%, des fausses couches chez 34.4% contre 37.5% et un retard de croissance intra-utérin plus important dans le groupe des femmes hyperthyroïdiennes (8.9%) que dans celui des femmes hypothyroïdiennes (3.1%) (Tableau 13, Figure 24). Par rapport au dernier paramètre, nos résultats sont en contradiction avec ceux de Stagnaro-Green (2007) qui a mis en évidence un risque élevé de retard de croissance intra-utérin en cas d'hypothyroïdie avérée avec un taux de 22% vs 6,8% dans le groupe témoin. Cependant, nos résultats concordent avec ceux de la littérature qui ont mis en cause l'hypothyroïdie, principalement, dans la survenue de complications obstétricales. En ce sens, Abalovich *et al.*, (2004) ont montré que les femmes enceintes avec une hypothyroïdie étaient plus exposées aux risques de fausse-couches, d'anémie, d'hypertension gravidique, de décollement placentaire et d'hémorragie du post-partum. Les patientes avec une hypothyroïdie avérée étaient plus touchées que celles avec une forme fruste, probablement à cause de l'hypothyroxinémie surajoutée. Ces auteurs ont également souligné que la bonne observance du traitement par Lévothyroxine permettait de diminuer les complications. Par ailleurs, une étude Serbe réalisée par Gudovic *et al.*, (2010) a rapporté que les femmes hypothyroïdiennes développaient un diabète gestationnel plus fréquemment que les femmes témoins.

De même, Benhadi *et al.*, (2009) ont démontré une corrélation positive significative entre le taux de TSH et le risque de « mort fœtale » avec une augmentation de 80 % de ce dernier lorsque la TSH double. Les résultats de Schneuer *et al.*, (2012) ont également montré la valeur prédictive d'un taux de TSH augmenté au premier trimestre de grossesse et la survenue de complications gravidiques. Confirmant ainsi les résultats obtenus par Allan *et al.*, en 2000 qui ont rapporté que l'hypothyroïdie augmentait significativement le risque de mort fœtale in utéro, au-delà de 16-18 SA, lorsque la TSH excède 10mUI/L. Negro *et al.*, (2010) se joignent également à eux en confirmant l'implication de l'élévation de la TSH comme facteur de risque de fausse couche spontanée. Par contre, l'étude de Casey *et al.*, (2005) et Goldman *et al.*, (2008) n'objectivent aucune surmortalité dans le groupe de

### **Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse**

femmes en hypothyroïdie. Ouzounian *et al.*, (2007) et Caron (2010) ont observé, quant à eux, chez des nouveau-nés de mères hypothyroïdiennes, des anomalies congénitales et une détresse respiratoire néonatale.

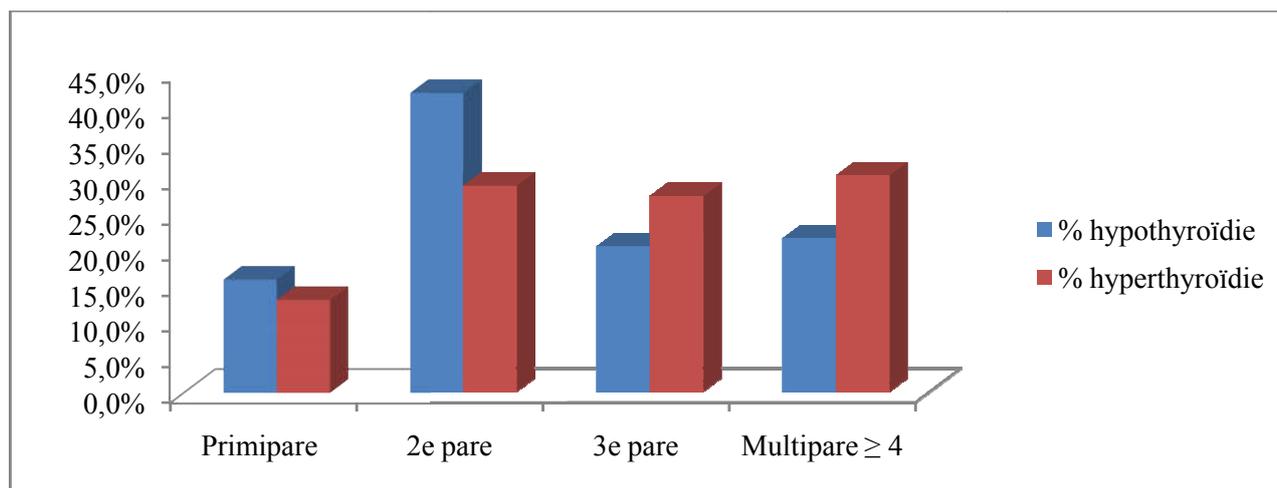
Une étude rétrospective, récente, réalisée sur 223512 patientes sur une période de 7 ans, montre que l'hypothyroïdie fruste est responsable d'une augmentation du risque de prééclampsie, de diabète gestationnel, de menace d'accouchement prématuré et d'un taux plus important de césariennes entraînant une augmentation des hospitalisations en unité de soins intensifs (Männisto *et al.*, 2013). Les auteurs ne donnent aucune information sur l'éventuel traitement des patientes, nous ne pouvons donc pas savoir si les complications sont liées à une mauvaise observance du traitement ou à son absence.

L'hyperthyroïdie maternelle pré- et perconceptionnelle quant à elle, expose à un taux important de fausses couches spontanées, précoces et à une augmentation conséquente du risque de prématurité. Ainsi, Momotani et Ito estiment en 2009, au travers d'une étude rétrospective que, chez les patientes hyperthyroïdiennes, les taux respectifs d'avortements spontanés précoces et d'accouchements prématurés seraient de 26 % et 15 %, bien supérieurs à ceux rencontrés dans une population témoin de patientes euthyroïdiennes (13 % et 9,5 %). Les données de la littérature concernant le rôle potentiellement tératogène de l'hyperthyroïdie maternelle sont discordantes. Pour certains, dont Abalovic *et al.*, (2004), il existerait une augmentation du taux de malformations congénitales à type d'anencéphalie, d'imperforation anale ou de fente labio-palatine. Pour d'autres (Casey 2005), au contraire, ce risque serait comparable à celui de la population générale. Enfin, d'autres complications peuvent se rencontrer ; elles sont d'autant plus sévères que l'hyperthyroïdie maternelle est insuffisamment corrigée : prééclampsie, hématome rétroplacentaire, insuffisance cardiaque à haut débit, et crise aiguë thyrotoxique.

#### **10. Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité**

Nous avons classé les patientes de l'étude selon leur parité et avons obtenu quatre groupes : 23 primipares, 57 secondipares, 37 accouchaient pour la troisième fois et 40 étaient multipares ( $\geq 4$  accouchements). Nous les avons ensuite réparties selon le type de dysthyroïdie qu'elles présentaient. Les résultats sont donnés dans le tableau 14 (annexe 2) et représentés sur la figure 25.

## Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse



**Figure 25 :** Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité.

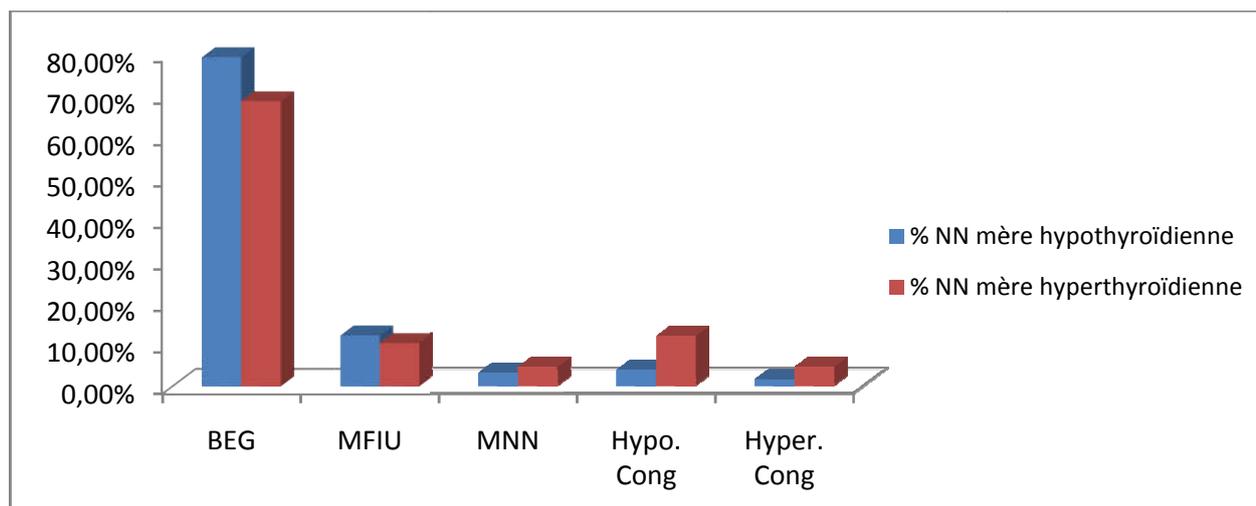
L'effectif le plus élevé a été enregistré chez les hypothyroïdiennes secondipares avec 42.1 % de cas, contre 15.9 % seulement chez les primipares. Quant aux hyperthyroïdiennes, les multipares occupent 30.4% du total (Tableau 14 (annexe 2), figure 25). Ceci laisse supposer que les primipares seraient les moins touchées par les dysthyroïdies. L'étude prospective réalisée par Abdelsalam en 2015 sur 150 femmes réparties en trois groupes : 50 non gravides constituant le groupe contrôle, 50 primipares et 50 multipares se rapproche de cette suggestion. A partir du dosage de T4, T3, TSH et TBG, il a conclu que la multiparité augmentait le risque d'apparition de dysfonctionnements thyroïdiens et de complications obstétricales associées.

Certains auteurs ont suggéré que le passage transplacentaire de cellules fœtales vers les tissus maternels jouerait un rôle dans la pathogenèse des maladies thyroïdiennes auto-immunes et qu'il pourrait être un facteur de risque de leur apparition. Si cela se confirme, la parité serait également un facteur du même risque. Peu d'études ont été réalisées à ce jour mais celle de Walsh *et al.*, (2005) infirme cette hypothèse. Après l'examen sérologique de 1045 femmes australiennes, ces auteurs ont en effet conclu que la parité ne représentait pas un facteur de risque de développement d'une dysfonction thyroïdienne auto-immune et ne supporte pas non plus la théorie de l'implication des cellules fœtales dans l'apparition desdites pathologies.

### 11. Répartition des patientes enceintes selon l'état de santé des nouveau-nés en fonction du type de dysthyroïdie maternelle

Des 197 grossesses entamées, non conclues par un avortement, 149 ont abouti à la naissance de nouveau-nés sans aucune pathologie, 23 à une mort fœtale in utéro, 7 avaient succombé en période périnatale, 13 présentaient une hypothyroïdie congénitale et 5 une hyperthyroïdie congénitale. La répartition selon le type de dysthyroïdie maternelle a donné 130 cas nés de mères hypothyroïdiennes et 67 nés de mères hyperthyroïdiennes. Les résultats sont donnés dans le tableau 15 (annexe 2) et la figure 26.

### Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse



**Figure 26** : Représentation graphique de la répartition des nouveau-nés selon leur état de santé en fonction du type de dysthyroïdie maternelle.

Nous remarquons d'emblée que les nouveau-nés en bon état général prédominent sur ceux présentant une pathologie avec une proportion de 79.23 % (mères hypothyroïdiennes) et 68.66% (mères hyperthyroïdiennes) vs 12.31 % (mères hypothyroïdiennes) et 10.45% (mères hyperthyroïdiennes) de mort fœtale in utéro, 3.07% (mères hypothyroïdiennes) et 4.48% (mères hyperthyroïdiennes) de mort néonatale (Tableau 15, Figure 26). Ceci pourrait être la conséquence de l'efficacité et de la bonne observance du traitement prescrit. En effet, l'étude d'Abalovitch et *al.*, (2004), a montré que lorsque le traitement est adéquat, le pronostic gravidique est largement amélioré.

L'hypothyroïdie congénitale a été enregistrée dans 3.85 % des naissances de mères hypothyroïdiennes et 11.94% de mères hyperthyroïdiennes (Tableau 15, Figure 26). Cette large différence réside dans le fait que les mères souffrant d'hyperthyroïdie durant la grossesse soumises à un traitement par antithyroïdiens de synthèse voient ces derniers traverser la barrière fœto-placentaire et provoquer une hypothyroïdie chez le fœtus.

L'hyperthyroïdie congénitale quant à elle a touché 1.54% de nouveau-nés de mères hypothyroïdiennes et 4.47 % de ceux nés de mères hyperthyroïdiennes (Tableau 15, Figure 26). Elle est probablement due au passage transplacentaire des TRAK stimulants des mères Basedowiennes (les troubles liés à l'hyperthyroïdie fœtale n'apparaissent qu'à partir de la seconde moitié de la grossesse étant donné que le récepteur de la TSH fœtale ne devient sensible qu'à partir de 20-25 SA). En effet, Luton *et al.*, (2005) se sont intéressés aux risques de dysthyroïdie fœtale et néonatale chez les femmes présentant une maladie de Basedow et ont conclu que les anticorps anti RTSH menaçaient la fonction thyroïdienne fœtale et qu'une surveillance de cette dernière en association avec celle de la mère s'imposait. Non traitée, l'hyperthyroïdie fœtale peut entraîner une mort fœtale in utéro par défaillance cardiaque ; mais il ne faut toutefois pas engendrer, par excès de traitement,

### **Chapitre III : Etude rétrospective sur les dysthyroïdies et la grossesse**

une hypothyroïdie fœtale iatrogène aux conséquences neurologiques dramatiques. Une hypotrophie fœtale et un petit poids de naissance sont également observés, ce qui est en accord avec les résultats de Stagnaro-Green (2009) qui retrouvent, 22% de faible poids de naissance des nouveau-nés de mères avec hyperthyroïdie contre 6,8% dans le groupe « témoin ». Il n'y avait par contre aucune différence significative de poids chez les nouveau-nés de mères avec hyperthyroïdie fruste.

Sur les 23 fœtus morts in utéro, 16 provenaient de mères hypothyroïdiennes contre 7 de mères hyperthyroïdiennes. Et sur les 7 cas de mort néonatale, 4 étaient nés de mères hypothyroïdiennes et 3 de mères hyperthyroïdiennes (Tableau 15, annexe 2). Ce qui laisse supposer que l'euthyroïdie maternelle est non seulement indispensable durant le premier trimestre de grossesse mais également aux derniers, d'ailleurs, 50% des hormones thyroïdiennes retrouvées dans le cordon ombilical sont d'origine maternelle. Aussi, selon Schlienger *et al.*, (1993), la diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes chez les femmes hypothyroïdiennes entraîne non seulement la diminution du métabolisme de base de l'organisme mais surtout la diminution du métabolisme utérin, d'où l'insuffisance des contractions utérines qui sont à l'origine des accouchements dystociques, mortalités périnatales et retentions placentaires. L'augmentation des risques d'avortements et de mortalités périnatales pourrait aussi être due à l'hypoperfusion qui réduit le passage transplacentaire d'autres hormones et substances indispensables pour le développement embryonnaire et fœtal. Par contre, Cohen et ses collaborateurs (2011) n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de mort périnatale en cas d'hypothyroïdie maternelle.

# Conclusion

La glande thyroïde est mise à rude épreuve durant la grossesse. Elle doit alors maintenir l'homéostasie thyroïdienne en répondant à un triple défi : une augmentation accrue de la Thyroxin Binding Globulin, effet TSH-like de l'hCG à l'origine d'une hyperstimulation thyroïdienne et enfin à l'appauvrissement du pool iodé.

Une confrontation entre les résultats de cette étude et les données de la littérature montre que les dysthyroïdies engendrent des complications gynéco-obstétricales et fœtales. Lorsque la glande thyroïde est incapable de faire face à ce bouleversement hormonal, surviennent des dysfonctionnements dont l'hypo- et l'hyperthyroïdie qui ne peuvent être sans conséquences sur le déroulement de la grossesse mettant ainsi en péril, la santé maternelle et fœtale. En effet, les hormones thyroïdiennes interviennent dans la régulation de l'ensemble des métabolismes et fonctions de l'organisme, même au niveau utérin.

L'hypothyroïdie augmente le taux d'infertilité féminine et lorsque la grossesse devient effective, l'hypertension artérielle, les fausses couches, la prééclampsie, le diabète gestationnel, le décollement placentaire, le retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale in-utéro, sont fréquemment observés. Un nombre accru de naissances prématurées et de césariennes s'y ajoute. Par ailleurs, le passage d'anticorps anti TPO, dans le cas d'une maladie d'Hashimoto, peut causer chez le fœtus, une hypothyroïdie et un goitre. Une carence en iode ou en hormones thyroïdiennes pour sa part, provoque un crétinisme, un nanisme dysharmonieux et des troubles neurologiques dont un retard mental sévère. Toutefois, un traitement consistant en une supplémentation en thyroxine adaptée, sans aucun effet secondaire pour le fœtus, suffit largement à éviter ces multiples désagréments. Exceptionnellement, les troubles du développement neurologique sont irréversibles si la mère n'est pas supplémentée à temps.

Pour l'hyperthyroïdie, de nombreuses incidences sont également observées, en l'occurrence, une fréquence plus importante de détresse respiratoire et un petit poids de naissance. Dans le cas de la maladie de Basedow, le passage des anticorps anti-RTSH est à l'origine d'une hyperthyroïdie chez le fœtus. La prise d'antithyroïdiens de synthèse, indispensable mais non sans conséquences, provoque lorsqu'elle est inadaptée, des malformations congénitales et une hypothyroïdie fœtale.

En conséquence de tout ce qui précède, il est plus qu'indispensable de se préoccuper des dysthyroïdies gravidiques, afin de diminuer les complications obstétricales dues à un dépistage tardif ou à une inadaptation du traitement. Les auteurs s'accordent à dire que les dysthyroïdies avérées sont pourvoyeuses de complications plus ou moins délétères et à attirer l'attention de tous les spécialistes de la santé sur l'urgence de leur dépistage et traitement. Il n'y a par contre, pas de consensus entre eux concernant la méthode de dépistage, certains en faveur d'un dépistage systématique et la majorité, dont les sociétés savantes (*American Endocrine Association et Endocrine Society*), penchant plutôt pour un dépistage ciblé de femmes à risque.

Les avis sont également discordants concernant le traitement ou non des dysthyroïdies frustes. Pour ce qui est de l'hypothyroïdie fruste, les complications obstétricales mais encore davantage l'impact sur le plan du développement neurologique de l'enfant sont très débattues. L'analyse de l'impact du traitement sur l'hypothyroïdie n'a pas toujours séparé clairement hypothyroïdie avérée et fruste. Le but de la substitution thyroxinique dans certains cas est de prévenir la conversion de l'hypothyroïdie fruste en hypothyroïdie avérée.

Quant à l'hyperthyroïdie fruste, elle n'est associée à aucune conséquence délétère significative tant obstétricale que néonatale mais comporte en revanche un risque d'évolution ultérieure vers l'hyperthyroïdie avérée, l'ostéoporose et la morbidité cardiovasculaire maternelle et justifie à cet égard, une surveillance au long cours. Le traitement n'est donc pas justifié durant la grossesse puisqu'il est dénué de bénéfices et comporte des risques déjà évoqués d'induction d'hypothyroïdie fœtale.

Des recommandations pratiques méritent d'être diffusées : favoriser l'apport en iode des femmes enceintes par la consommation de produits de la mer, le choix du mode de cuisson, l'utilisation de sel marin enrichi en iode; assurer une supplémentation iodée chez les sujets à risques, et peut-être chez toutes les femmes enceintes; surveiller la TSH avant la conception, ou au moins au 1er trimestre de la grossesse en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de thyropathie. Par ailleurs, il faut explorer par cytoponction, les nodules cliniquement ou échographiquement suspects découverts lors de la grossesse. Aussi, il faut savoir que la grossesse est possible chez les Basedowiennes (et les anciennes Basedowiennes) mais sous étroite surveillance si persistent chez la mère des titres accrus d'anticorps anti-RTSH.

Afin de permettre un diagnostic précoce des mères potentiellement dysthyroïdiennes et ainsi, échapper aux conséquences désastreuses pouvant en résulter, il est conseillé de procéder systématiquement à chaque grossesse au dosage de la TSH qui est acceptable, non invasif, reproductible et peu coûteux.

Des études plus poussées et plus ciblées, avec un effectif plus important, apporteraient des résultats plus parlants et permettraient de trancher sur ces diverses problématiques. Particulièrement sur le potentiel effet délétère des dysthyroïdies frustes et leur éventuel traitement sur lesquels la communauté scientifique est en désaccord. Il serait également très utile de compléter cette étude par une analyse statistique et la reproduire dans plusieurs centres hospitaliers du pays afin de déterminer l'ampleur exacte de ces pathologies au niveau national.

# Références bibliographiques

- **Abalovich, M., Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A., (2007).** *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J ClinEndocrinolMetab ;92 (8Suppl): p.S1-47.
- **Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O, (2004),** *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy, thyroid,* 12(1):63-8.
- **Abdelsalam Ahmed (2015),** *Effect of Grand Multiparity on Certain Thyroid Function Tests, International Journal of Biomedical Research,* 6(01): 19-21.
- **Abramovich M, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C., (1997).** *Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland.* J ClinInvest; 99: 3018-3024.
- **Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P., (2013).** *Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study.* J Clin Endocrinol Metab ; 98:4373-81.
- **Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S., (2004).** *Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure.* JAMA ;292(6):691–5.
- **Aubry P., (2014),** Goitre endémique, carence en iode, troubles dus à la carence en iode (TDCI). Médecine tropicale.2p
- **Azezli A, Bayraktaroglu T, Topuz S, Kalayoglu-Besisik S., (2007),** *Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete improvement after evacuation.* TransfusApherSc;36:87–9.
- **Benmiloud M., Bachtarzi H, (1983),** *TSH-regulation and goitrogenesis in severe iodine deficiency,* Acta Endocrinol (Copenh). 103(1):21-7.
- **Barbesino G., (2010).** *Drugs affecting thyroid function.* Thyroid ; 20:763.
- **Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM., (2007).** *Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation.* Am J Med ; 120 : 880-5.
- **Bianco AC, Kim BW., (2006).** *Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action.* J Clin Invest;116 (10):2571-9.
- **Bocchetta A, Loviselli A., (2006).** *Lithium treatment and thyroid abnormalities.* Clin Pract Epidemiol Ment Health; 2:23.
- **Bogue CW, Ganea GR, Sturm E, Ianucci R, Jacobs HC., (2000).** *Hex expression suggests a role in the development and function of organs derived from foregut endoderm,* Dev Dyn, 219(1):84-9.
- **Bournaud S, Orgiazzi J.** *Hyperthyroïdie et grossesse.* In: **Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL., (2001).** *La thyroïde.* Elsevier (Paris); p. 501–3.

- **Bournaud S, Orgiazzi J., (2003).** Thyroïde et grossesse. *Ann Endocrinol (Pari )*;64:324–31.
- **Boutron-Ruault MC, Castetbon K, Laurence Chérié-Challine L, Estaquio C, Hercberg S, Leenhardt L, Legrand M, Valeix P., (2009).** Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU-VI-MAX, InVS.
- **Burrow GN., (1985).***The management of thyrotoxicosis in pregnancy.*NEngl J Med; 313(9):562-5.
- **Caron P, Glinoe D., (2001).** La fonction thyroïdienne au cours de la grossesse. Paramètres hormonaux et auto-immunité. In : La thyroïde. Paris: Elsevier; p. 495–500.
- **Caron P., (2010).** Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *La Revue Sage-Femme* ;9 (3):135.
- **Casey BM., (2006).** *Subclinical hypothyroidism and pregnancy.* Obstet Gynecol Surv; 61(6):415-20; quiz 423.
- **Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J., (2000).***Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism.* N Engl J Med ; 343: 441-2.
- **Castanet M, Polak M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Czernichow P and Léger J0., (2001).***19 years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 86: 2009-2014.
- **Clifton-Bligh RJ1, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK,(1998).***Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia,* Nat Genet, 19(4):399-401.
- **Davis PJ, Davis FB., (1996).**" *Nongenomic actions of thyroid hormones*". *Thyroid*; 6(5): pages 497-504.
- **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, CobinRH., (2012).***Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post partum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J ClinEndocrinolMetab;97:2543–65.
- **De Groot, L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S., (2012).***Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 97(8): p. 2543- 65.
- **Di Lauro R, Damante G, De Felice M, Arnone MI, Sato K, Lonigro R., (1995).***Molecular events in the differentiation of the thyroid gland.* J Endocrinol Invest; 18: 117-119

- **Doeker B, Pfäffle R, Pohlenz J and Andler W., (1998).** *Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin B-Subunit gene follows an autosomal recessive inheritance.* J Clin Endocrinol Metab; 83: 1762-1765.
- **Dunn JT, Dunn AD., (2000).** *Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis.* In: Braverman LE, Utiger R, editors. *The Thyroid.* Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins; 91-104.
- **Duron F., (2003).** Les hyperthyroïdies : hyperthyroïdies d'origine auto-immune, maladie de Basedow. Faculté Pierre et Marie Curie (FPMC).
- **Duron F., (2006).** Nodules thyroïdiens : les cancers ; Faculté Pierre et Marie Curie (FPMC).
- **Fisher DA., (1999).** *Endocrinology of fetal development.* In: Wilson JD, Foster DW, Eds. *Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders.
- **Galofre, M.D., Ph.D. Juan C. and Terry F. Davies, M.D, (2009),** *Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy: A Review, Journal of women's health, 18(11):1847-1856.*
- **Gallois M., (2008).** L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ? Thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2 (France).
- **Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H, (2012).** *Physiologie médicale,* Edition de Boeck, 3e édition. PP 301-307.
- **Genot A., (2005).** Thyroïde et grossesse. RevFrancoph Lab. 2010 Apr ; 2010(421):69–75. 7. J. Voluménie. *Dysthyroïdies maternelles: conséquences fœtales et néonatales.* JTA.
- **Gerard CM, Mefort A, Libert F, Christophe D, Dumont JE, Vassart G., (1988).** *Transcriptional regulation of the thyropéroxydase gene by thyrotropin and forskolin.* Mol. Cell. Endocrinol. 6: 239.
- **Glinoer D, De Nayer P, BourdouxP, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B(1990).** *Regulation of maternal thyroid during pregnancy.* J Clin EndocrinolMetab, 71: 276-287
- **Glinoer D, M Abalovich.,(2007).** *Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy.* BMJ. 335(7614): p. 300-2.
- **Glinoer D., (1997).** *The regulation of thyroid function during pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology.* EndocRev 18: 404-433.
- **Glinoer D.,(1998).** *Thyroid hyperfunction during pregnancy.* *Thyroid*;8:859–64.
- **Glinoer D., (2004).** *The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;18:133–51.
- **Godouet-Getti B., (2008).** Thyroïde et unité foetoplacentaire. Échos Eur Thyroid Assoc; 16ème Symposium:29.

- **Goodwin TM, Montoro M, MestmanJH.,(1992).** *Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects.* Am J Obstet Gynecol; 176: 648-652.
- **Guénard H., (1996).** Physiologie humaine, Editions Pradel, 570 pages, ISBN 2907516833.
- **Guibourdenche J, Noël M, Chevenne D, Vuillard E, Voluménie JL, Polak M, Boissinot C, Porquet D, Luton D., (2001).** *Biochemical investigation of foetal and neonatal thyroid function using the ACS-180SE analyser:clinical application.* Ann ClinBiochem; 38: 520-526.
- **Günyeli I, Zergeroğlu S, Danişman N, Mollamahmutoğlu L, (2009),** *The diagnostic significance of hCG and hPL via immunohistochemistry of placental tissues in pregnancies diagnosed with IUGR and IUD,* J Obstet Gynaecol, 29(6):521-5.
- **Gurnell M., (2009).** Chapitre 2 In : Endocrinologie, Préface du Dr. Thierry Weitten page 98, De Boeck, Belgique.
- **Havel PJ.** *Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: Leptin, acylation stimulating protein and adiponectin.* Curr Opin Lipidol. 2002;8:1288–95.
- **Hebaili N, El Bez I, Been Sellem D, Meddeb I, Yeddes I, Ihssen S, Letaief B, Mhiri A, Ben Slimene MF., (2014).** Hypothyroïdie post-radiothérapie métabolique par l'iode 131. Volume 75, Issues 5–6, Page 489.
- **Hennen G., (2001).**La glande thyroïde. In : *Endocrinologie préface du Philippe Bouchard* page 233, 235, 236, 240, 245. 1<sup>e</sup> édition, De Boeck, Espagne.
- **Ishikawa N, Eguchi K, Ohmori T, Nomotani N, Nagayama Y, Hosoya T, Oguchi H, Mimura T, Kimura S, Nagataki S., (1996).** *Defective organification of iodine causing congenital goitrous hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab; 81: 376-383.
- **Inuwa I, Williams MA, (1996),** *Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid, and thyroxine treated hypothyroid rats,* J Anat, 188 ( Pt 2): 383-93.
- **Ishii S., Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Sugihara H., Oikawa S.** *Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis.* Neuroendocrinology. 2003;78:321–330.
- **Kaffel N, Mnif M, Daoud J, Abid M., (2001).**Hypothyroïdie après radiothérapie externe, à propos de 15 cas. Volume 5, Issue 3, Pages 279-282.
- **Kim D-L, Song K-H, Kim SK., (2008).** *High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules.* Endocr J; 55:135–42.
- **Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, American Thyroid Association Guidelines Task Force, Eng C, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr., (2009).** *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.* Thyroid; 19:565–612.

- **Kung AW, Jones BM. A., (1998).** *Change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab; 83:514–8.
- **Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK., (2002).** *The effect of pregnancy on thyroid nodule formation.* J Clin Endocrinol Metab; 87:1010–4.
- **Lazarus JH., (2014).** Management of hyperthyroidism in pregnancy. Endocrine;45:190–4.
- **Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R.,(1991).** *The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain,* Development 113(4):1093-104.
- **Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL.** Hypothyroïdie de l'adulte. In La thyroïde. Elsevier; Paris, 2001. p. 440-6.
- **Léger A., (2001).** Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement, 4ème édition, Médecine-Science Flammarion Paris, 225 p.
- **Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM., (2009).** *Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations.* Thyroid; 19:863–8.
- **Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M., (2005).** *Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring.* J Clin Endocrinol Metab; 90:6093–8.
- **Luton D., (2007).** *Specific follow-up for pregnant patients with a thyroid dysfunction.* Gynecol Obstet Fertil; 35:60–5.
- **Mallard B., (2010).** Hyperthyroïdie In : Endocrinologie, principaux processus pages 38-41, Estem.
- **Männistö T, Pauline Mendola, Jagteshwar Grewal, Yunlong Xie, Zhen Chen, and S. Katherine Laughon, (2013),** *Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort,* J Clin Endocrinol Metab, 98(7): 2725–2733.
- **Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, et al.** *Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake.* Nutrition. 2008;24:458–461.
- **Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A, (2006),** *Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome.* J Reprod Med, 51(1):59-63.
- **Matsuda A and Kosugi S., (1997).** *A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect.* J Clin Endocrinol Metab; 82: 3966-3971.
- **Maynika V, Rastogi and Stephen H LaFranchi., (2010).** “*Congenital Hypothyroidism.*” Orphanet Journal of Rare Diseases 5; 17. PMC.

- **Mestman JH., (1998).** *Hyperthyroidism in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am;* 27:127–49.
- **Mestman JH., (2012).** *Hyperthyroidism in pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes;* 19:394–401.
- **Molinier A., (2007).** Partie 4 : Endocrinologie In : Pathologie médicale et pratique infirmière: Tome 2 page 204, Wolters Kluwer France.
- **Nor Azlin MI1, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA, Jamil MA, (2010),** *Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy, J Obstet Gynaecol,* 30(7):675-8.
- **Nys P., (2012).** Hyperthyroïdie ou le dragster emballé : trop d'hormone. In : Le régime IG thyroïde. page,32,35,38,42, édition LEDUC.s.
- **Pearce EN , Oken E , Gillman MW , Lee SL , Magnani B , Platek D , Braverman LE., (2008).** *Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. EndocrPract* 14:33–39.
- **Perez-Martin A., (2007).** Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes.
- **Piketty M.L (2001).** Physiologie de La thyroïde. In : Vaubourdolle M. Et Al. Biochimie structurale métabolique Et clinique, 2ème Edition, Groupe Liaisons Santé, Rueil Malmaison. 569-585. Dumas-00592386.
- **Polak M, Castanet M, Czernichow P., (2001).** Ontogénèse des hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Traité d'Endocrinologie Nutrition; 10-000-C-10.
- **Poleev A, Fickenscher H, Mundlos S, Winterpacht A, Zabel B, Fidler A, Gruss P, Plachov D., (1992).** *PAX8, a human paired box gene: isolation and expression in developing thyroid, kidney and Wilms' tumors, Development,* 116(3):611-23.
- **Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, Springer D., (2012),** *Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women, J Clin Endocrinol Metab.* 97(6):1945-52
- **Poppe K, Velkeniers B., (2004).** *Female infertility and the thyroid. Best Pract Res ClinEndocrinolMetab;*18:153–65.
- **Rastogi MV, LaFranchi SH., (2010).** *Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases;* 5:17.
- **Renate L-R., (2008).** Glande thyroïde. In : Histologie -1<sup>er</sup> cycles des études médicales- pp 450-453, De Boeck, Belgique.

- **Rizos C.V, M.S Elisaf, and E.N Liberopoulos, (2011)** *Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile, Open Cardiovasc Med J.* 5: 76–84.
- **Rodien P, Brémont C, RaffinSanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, Luton JP, Vassart G, Duprez L., (1998).** *Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin.* N Engl J Med, 339: 1823-1826.
- **Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S., (2008).** *The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor.* Eur J Endocrinol 2008; 159:161–5.
- **Sanjay Saran, Bharti Sona Gupta, Rajeev Philip, Kumar Sanjeev Singh, Suresh Rao Anoop Bende, Puspallata Agroyia, and Pankaj Agrawal, (2016),** *Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones,* indian J Endocrinol Metab, 20(1):108-113.
- **Scoccia B, Demir H, Kang Y, Fierro MA, Winston NJ, (2012),** *In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders,* Thyroid, 22(6):631-6.
- **Sherwood L, Molotchnikoff S., (2006).** Maladies immunitaires. In : Physiologie humaine : *A human perspective* page 352, 2<sup>e</sup> édition, De Boeck, Espagne.
- **Spitzweg C, Reincke M, (2010),** *Thyroid diseases and hypertension,* Internist (Berl), 51(5):603-4, 606-8, 610.
- **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum., (2011).** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid;21:1081–125.
- **Stagnaro-Green A., Negro R, (2014).** *Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy.* EndocrPract; 20 (6):597–607.
- **Stoll, Samantha J, BS, Susan C. Pitt, MD, Jing Liu, BS, Sarah Schaefer, NP, Rebecca S. Sippel, MD, and Herbert Chen, MD, FACS., (2009).** “*THYROID HORMONE REPLACEMENT AFTER THYROID LOBECTOMY.*” Surgery 146.4; 554–560. PMC.
- **Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB, (2011),** *Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China,* J Clin Endocrinol Metab, 96(10):3234-41.

- **Taddei S, Ghiadoni L, Viridis A, Versari D, Salvetti A, (2003),** *Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies*, Curr Pharm Des, 9(29):2385-402.
- **Thomasz L, Oglio R, Rivandeira DT, Dagrosa MA, Jahn G, Pignataro OP., (2010).** *Inhibition of goiter growth and of cyclicAMP formation in rat thyroid by 2iodohexadecanal.* Mol Cell Endocrinol; **317**:141-7.
- **Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J. McGregor AM., (1991).** *Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus.* N Engl J Med; 324: 532-536.
- **Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D., (2010).** *Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy.* Eur J Endocrinol; 162:145–51.
- **Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG., (2005).** *Hyperemesis gravidarum, a literature review.* Hum Reprod Update ; 11:527–39.
- **Vlaeminck-Guillem V., (2011).** Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, Paris.
- **Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY, (2012),** *Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy,* J Endocrinol Invest, 35(3):322-5.
- **Wémeau JL., (2010).** Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris, 186 pages, isbn 9782294074646.
- **Willem J.P, (2010).** Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin, 172 p.
- **Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG, (2012),** *Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy,* Obstet Gynecol, 119 (2 Pt 1) : 315-20.
- **Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES., (2005).** *Obstetric and neonatal, outcomes associated with maternal hypothyroid disease.* J Matern Fetal Neo;17(1):35-8.

Liste des figures

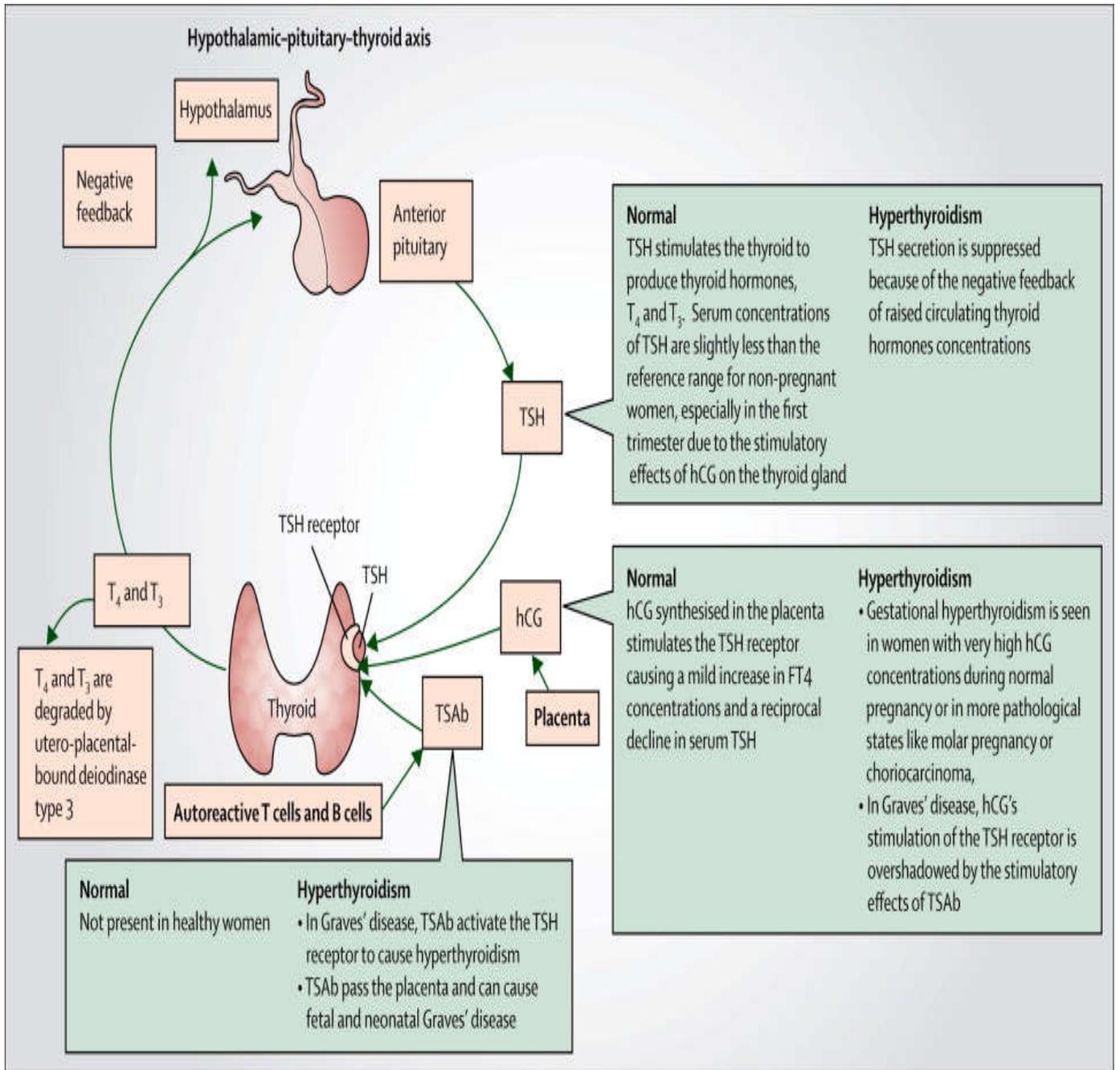
Numérotation des figures	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	Anatomie (A) et vascularisation (B) de la glande thyroïde.	3
<b>Figure 2</b>	Coupe histologique de la glande thyroïde (A) ; Dessin d'un follicule thyroïdien (B); Thyroïde au repos (C); Thyroïde en activité (D) coloration éosine.	4
<b>Figure 3</b>	Schéma représentant les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.	6
<b>Figure 4</b>	Activation de la thyropéroxydase (A) et génération du peroxyde d'hydrogène (B).	7
<b>Figure 5</b>	Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.	9
<b>Figure 6</b>	Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophysaire.	12
<b>Figure 7</b>	Rétrocontrôle au niveau de l'axe thyroïdienne.	13
<b>Figure 8</b>	Schéma de l'effet Wolff-Chaikoff et de l'échappement à cet effet.	14
<b>Figure 9</b>	Origine et demi-vie des hormones thyroïdiennes.	15
<b>Figure 10</b>	Réactions transformant T3 en TRIAC (A) et T4 en TETRAC (B).	16
<b>Figure 11</b>	Adaptation de la fonction thyroïdienne lors de la grossesse.	23
<b>Figure 12</b>	Courbes de la TSH et de l'hCG au cours de la grossesse.	24
<b>Figure 13</b>	Variation des taux sériques des facteurs influençant la fonction thyroïdienne et des hormones liées à la grossesse au cours de la gestation.	25
<b>Figure 14</b>	Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments.	26
<b>Figure 15</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge.	34
<b>Figure 16</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids.	35
<b>Figure 17</b>	Représentation graphique de la répartition en % des patientes enceintes selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie.	37
<b>Figure 18</b>	Représentation graphique de la répartition en % des patientes enceintes selon l'étiologie de l'hypothyroïdie.	38
<b>Figure 19</b>	Représentation graphique en % de la répartition des patientes selon leur origine géographique.	39
<b>Figure 20</b>	Représentation graphique de la répartition en % des patientes hypertendues selon le type de dysthyroïdie.	40
<b>Figure 21</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction de l'issue de la grossesse.	42
<b>Figure 22</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement.	43
<b>Figure 23</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes selon la sérologie des anti-TPO en fonction des antécédents personnels et familiaux.	45
<b>Figure 24</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en % en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux.	46
<b>Figure 25</b>	Représentation graphique de la répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité.	49
<b>Figure 26</b>	Représentation graphique de la répartition des nouveau-nés selon leur état de santé en fonction du type de dysthyroïdie maternelle.	50

**Liste des tableaux**

<b>Numérotation des tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Comparaison des protéines de transport des hormones thyroïdiennes chez l'Homme.	8
<b>Tableau 2</b>	Classification des goîtres selon l'OMS.	19
<b>Tableau 3</b>	Besoins quotidiens en iode, selon l'OMS.	19
<b>Tableau 4</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge.	Annexe 3
<b>Tableau 5</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids.	Annexe 3
<b>Tableau 6</b>	Répartition des patientes selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie.	Annexe 3
<b>Tableau 7</b>	Répartition des patientes selon l'étiologie de l'hypothyroïdie.	Annexe 3
<b>Tableau 8</b>	Répartition des patientes selon l'origine géographique.	Annexe 3
<b>Tableau 9</b>	Répartition des patientes hypertendues selon le type de dysthyroïdie.	Annexe 3
<b>Tableau 10</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'issue de la grossesse.	Annexe 3
<b>Tableau 11</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement.	Annexe 3
<b>Tableau 12</b>	Répartition des patientes enceintes selon la sérologie des anti-TPO (anticorps anti-thyropéroxydase) en fonction des antécédents (ATCDS) personnels et familiaux.	Annexe 3
<b>Tableau 13</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux.	Annexe 3
<b>Tableau 14</b>	Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité.	Annexe 3
<b>Tableau 15</b>	Répartition des patientes selon l'état de santé des nouveau-nés en fonction du type de dysthyroïdie maternelle.	Annexe 3

# Annexes

**Annexe 1 : Fonctionnement normal et exacerbé de l'axe thyroïdienne (Cooper, 2013).**



## Annexe 2

**Tableau 4:** Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Hypothyroïdie	% Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	% Hyperthyroïdie
[20-25[	13	10,4	10	11,23
[25-30[	35	28	29	32,58
[30-35[	42	33,6	22	24,71
[35-40[	27	21,6	22	24,71
[40-45[	8	6,4	6	6,74

**Tableau 5:** Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du poids.

Poids (kg)	Hypothyroïdie	% hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	% hyperthyroïdie
< 50	3	2,4 %	4	4,5 %
[50-65[	39	31,2 %	41	46,1 %
[65-80[	45	36 %	26	29,2 %
[80-95[	32	25,6 %	15	16,8 %
≥95	6	4,8 %	3	3,4 %

**Tableau 6:** Répartition des patientes selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

Etiologie	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	Basedow	goitre	Fruste
Effectif	16	41	20	12

**Tableau 7:** Répartition des patientes selon l'étiologie de l'hypothyroïdie.

Etiologie	Hashimoto	Iatrogène	carence iodée	Fruste
Effectif	59	28	30	8

**Tableau 8** : Répartition des patientes selon l'origine géographique

Origine	Effectif	%
Endémie goitreuse	112	53,3%
Suffisance iodée	97	46,3%

**Tableau 9** : Répartition des patientes hypertendues selon le type de dysthyroïdie.

Effectif	Effectif total	Hypothyroïdie	%	Hyperthyroïdie	%
Hypertension artérielle	30	21	70	9	30

**Tableau 10**: Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction de l'issue de la grossesse.

Issue de la grossesse	Effectif total	Hypothyroïdie N	Hypothyroïdie %	Hyperthyroïdie N	Hyperthyroïdie %
A terme	154	99	75.6%	55	67.9%
Prématurée < 37 SA	33	21	16%	12	14.8%
Avortement < 20 SA	25	11	8.4%	14	17.3

**Tableau 11**: Répartition des patientes selon le type de dysthyroïdie en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement

Naissance		Effectif total	Hypothyroïdie	%	Hyperthyroïdie	%
Voie basse	à terme	110	77	70%	33	30%
	prématurée	24	16	66,70%	8	33,30%
Césarienne	à terme	51	37	72,55%	14	27,45%
	prématurée	5	3	60%	2	40%

**Tableau 12 :** Répartition des patientes enceintes selon la sérologie des anti-TPO (anticorps anti-thyropéroxydase) en fonction des antécédents (ATCDS) personnels et familiaux.

ATCDS personnels/familiaux	Effectif	Anti-TPO +	% Anti-TPO +	Anti-TPO-	% Anti-TPO -
ATCDS de maladies auto immunes non thyroïdiennes	38	31	52,5%	7	26,9%
ATCDS de fausses couches	12	5	8,5%	7	26,9%
ATCDS de mort fœtale in utéro	6	4	6,8%	2	7,7%
ATCDS d'accouchement prématuré	15	10	16,9%	5	19,3%
ATCDS de diabète gestationnel	7	5	8,5%	2	7,7%
ATCDS d'hypertension artérielle (HTA)	7	4	6,8%	3	11,5%

**Tableau 13 :** Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux.

Antécédents gynéco-obstétricaux	Effectif total	Hypothyroïdie	% hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	% hyperthyroïdie
Diabète gestationnel	27	18	18,7%	9	16,1%
Accouchement prématuré	19	12	12,5%	7	12,5%
Retard de croissance intra-utérin	8	3	3,1%	5	8,9%
Mort fœtale in utéro	22	16	16,7%	6	10,7%
Fausse couche	54	33	34,4%	21	37,5%
Mort néonatale	7	4	4,2%	3	5,4%
Infertilité	15	10	10,4%	5	8,9%

**Tableau 14 :** Répartition des patientes enceintes selon le type de dysthyroïdie en fonction de la parité.

Parité	Effectif total	Hypothyroïdie	% hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	% hyperthyroïdie
Primipare	23	14	15,9	9	13,04
2e pare	57	37	42,05	20	29
3e pare	37	18	20,45	19	27,53
Multipare ≥ 4	40	19	21,6	21	30,43

**Tableau 15:** Répartition des patientes selon l'état de santé des nouveau-nés en fonction du type de dysthyroïdie maternelle.

Etat du nouveau-né	Effectif	NN Mère hypothyroïdienne	% NN mère hypothyroïdienne	NN Mère hyperthyroïdienne	% NN mère hyperthyroïdienne
<b>BEG</b>	149	103	79,23%	46	68,66%
<b>MFIU</b>	23	16	12,31%	7	10,45%
<b>MNN</b>	7	4	3,07%	3	4,48%
<b>hypo. congénitale</b>	13	5	3,85%	8	11,94%
<b>hyper. congénitale</b>	5	2	1,54%	3	4,47%