

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2019

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Hammou Samiha & Bouakel Halima

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie appliquée

THÈME

L'évaluation des perturbations thyroïdiennes
chez la femme enceinte dans la localité de
Mostaganem

Soutenu publiquement le 24 juin 2019

DEVANT LE JURY

Président M. BENAKRICHE. B. M
Encadreur M.DAHMOUNI. S
Examineur M.NEMMICHE. S

Pr. Univ. Mostaganem
MA.A. Univ. Mostaganem
Pr. Univ. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoires CADUCEE et KHARROUBI de Mostaganem

Année universitaire : 2018/2019

Introduction

La pathologie thyroïdienne est la deuxième cause de maladie endocrinienne fréquente chez les femmes en âge de procréer. Au cours de la grossesse les hormones thyroïdiennes sont d'importance capitale pour le développement du fœtus où l'activité fonctionnelle de la glande est augmentée de 50%, car une diminution des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes peut causer des déficiences permanentes dans le fonctionnement du cerveau et des organes sensoriels.

Pendant la grossesse, la perte urinaire d'iode est accrue en raison d'un taux de filtration glomérulaire accru, ce qui entraîne une carence en iode et un goitre maternel, il ya une augmentation de la globuline liant la thyroxine (TBG) en raison de l'œstrogène élevé et une diminution du niveau de l'hormone thyroïdienne (TSH) avec une augmentation de la concentration chorionique gonadotrophine humaine. Le placenta produit l'enzyme déiodinase qui augmente le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes et régulé le transport transplacentaire de l'hormone thyroïdienne et de l'iodure. La grossesse est un stress pour la thyroïde, entraînant une hypothyroïdie chez les femmes ayant une réserve thyroïdienne limitée ou une déficience en iode.

Pendant la grossesse, les dysthyroïdies ne sont pas rares, la prévalence de l'hypothyroïdie est de 2 à 3% et celle de l'hyperthyroïdie est de 1 à 3%.

L'hypothyroïdie au cours de la grossesse doit être correctement réglée pour éviter la survenue de complications maternelle-fœtales. L'hyperthyroïdie maternelle nécessite une évaluation diagnostique et un suivi selon des modalités bien définies afin de discuter l'indication thérapeutique et prévenir les complications à la fois maternelles et fœtales. Ces prévalences non négligeables sont à prendre en compte car la fonction thyroïdienne anormale est associée à un large éventail de conséquences néfastes sur le développement obstétrical et infantile, telles que les fausses couches, les naissances prématurées et le neuro-développement fœtal.

De plus, un nombre croissant d'études indique que les formes bénignes troubles de la fonction thyroïdienne sont également associées à ces effets indésirables. Il est donc très important d'établir la plage de référence optimale de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse. Toute perturbation du bilan thyroïdien doit être diagnostiquée en début de grossesse au mieux, en pré-conceptionnel.

La prise en charge des dysthyroïdies durant la grossesse nécessite l'intervention de plusieurs professionnels de santé dans des centres experts (gynécologue, endocrinologue, échographiste, biologiste médical). Tous les aspects maternels et fœtaux doivent être pris en considération.

Notre étude prospective a pour objectif à évaluer les perturbations de la glande thyroïde pendant la grossesse à partir des données cliniques et des dosages d'hormones thyroïdiennes (FT₃, FT₄) et l'hormone thyroïdienne ainsi que le dosage de l'anticorps anti- TPO.

Ce travail s'articule sur deux chapitres, le premier chapitre décrit la physiologie et le fonctionnement de la glande thyroïde en discutant l'anatomie, l'histologie, la physiologie de la glande thyroïde et la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et les effets physiopathologiques de cette glande sur les différents systèmes du corps. Concernant le deuxième chapitre, l'interrelation entre la thyroïde et la grossesse a été développée, expliquant les changements physiologiques naturels qui s'accompagnent des altérations hormonales et métaboliques entraînant de nombreux processus physiopathologiques pendant la grossesse, dont certains peuvent avoir des conséquences graves et des complications maternelles et fœtales.

La deuxième partie concerne principalement le matériel utilisé et les méthodes adoptées pour réaliser les dosages hormonaux FT₄, FT₃ et l'hormone thyroïdienne (TSH) ainsi que le dosage immuno-enzymatique de l'anticorps anti- TPO. La troisième partie présente les résultats obtenus et ces discussions, en terminant par une conclusion générale et des futures perspectives.

REMERCIEMENT

Tout d'abord nous remercions Allah pour tous les bienfaits qu'il nous accordés et pour le courage qu'il nous a attribué afin de compléter ce stage et pour la force qu'il nous a donnée afin de passer devant tous les obstacles que nous ont rencontré.

Nous adressons tout d'abord, nos remerciements à notre encadreur Monsieur Dahmouni Saïd pour sa disponibilité, ses orientations et ses conseils. Nous vous témoignons notre plus grand respect, nos gratitude et nos sincères remerciements pour tout l'enseignement et l'encadrement de cette année et celles d'avant.

Je tiens à remercier chaleureusement le responsable de notre filière Mr. NEBACHE et membre du jury Mr Benakriche. B.M et Mr. Nemmiche. S. Qui nous ont fait l'honneur d'accepter d'être la présidente de jury de ce mémoire. Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez enseignés durant ces 5 années, ainsi de votre disponibilité, soutien et confiance.

Nous adressons nos remerciements à Dr Kherroubi, Dr Ghazel et les Chefs de service de ses laboratoires de Mostaganem. Merci de nous avoir laissés l'opportunité d'aller au bout de nos recherches au sein de leurs services, ainsi que l'ensemble du corps médicale, plus particulièrement Dr Raouf, ainsi que Dr. Idriss Bacha Sami laboratoire Shifaa, plus particulièrement Ms. Benkarouba Badr el Boudour qui nous a accompagnés durant notre stage et la préparation de ce mémoire.

Nous remercions nos ami(es) de la promotion «biologie 2014-2019».

Enfin, nous voudrions remercier toutes personnes qui vous avez aidés à mener ce travail à bout, recevez nos remerciements et nos gratitude la plus sincère.

Dédicace

A mon très cher père

Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant pour te préserver et t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te donner la santé, le bonheur et longue vie.

A mes sœurs

Un grand respect et amour à vous, vous avez été toujours là pour moi avec vos mots vos encouragements et vos conseils si précieux Qu'Allah te protège et te garde pour nous.

*A mon frère que j'aime **Mohamed Menouar** et **Abdallah** tant Pour leur petit mot et leur soutien.*

A mes amis: Fatima, Iman, Zahra, Latifa, Hafida

A tous mes collègues: master II Biochimie Appliquée.

Bouakel Halima

Dédicace

En premier lieu Je remercie Allah le tout puissant qui m'avait illuminé et ouvert les portes du savoir et de me donner le courage et la volonté pour bien mener ce travail.

Je dédie ce modeste travail:

À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Merci pour vos mots, vos encouragements et votre éducation.

À mes chères sœurs et mes frères.

À toute ma famille sans exception.

À ma binôme Halima et toute la famille Bouakel.

À mes collègues.

À tous mes amis sans exception.

À tout le personnel du département de biologie.

À tous qu'ils ont été derrière moi, qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.

Hammou Samíha

Liste des figures

Figure 01: anatomie et vascularisation de la glande thyroïde	05
Figure 02 : histologie de la thyroïde	05
Figure 03 : structure chimique de la thyroxine.....	06
Figure 04 : structure chimique de la triiodothyronine	07
Figure 05 : les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	09
Figure 06 : régulation de l'axe thyroïdien	10
Figure 07 : évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens.....	21
Figure 08 : TSH et hCG au cours de la grossesse.....	28
Figure 09: les changements physiologiques pendant La grossesse.....	29
Figure 10 : passages transplacentaires.....	31
Figure 11 : test ELISA direct et indirect.....	44
Figure 12 : résultat du test TSH-ELISA.....	47
Figure 13 : nombre de population étudiée en fonction des années et de l'âge.....	49
Figure 14 : nombre des patientes avec bilan normal selon l'âge.....	50
Figure 15 : nombre des patientes avec bilan perturbé selon l'âge.....	51
Figure 16: valeurs moyennes de TSH selon les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui atteintes l'hyperthyroïdie.....	52
Figure 17: valeurs moyennes de TSH par rapport les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hypothyroïdie.....	52
Figure 18: Valeurs moyennes de FT ₃ par rapport les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui atteintes l'hyperthyroïdie.....	53
Figure 19 : valeurs moyennes de FT ₃ en fonction des années et des tranches d'âge chez les femmes enceintes qui atteintes l'hypothyroïdie.....	54
Figure 20: valeurs moyennes de FT ₄ selon les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hyperthyroïdie.....	55
Figure 21: valeurs moyennes de FT ₄ par rapport aux années et aux tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hypothyroïdie.....	55
Figure 22: valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens selon l'âge.....	57
Figure 23: valeurs moyennes de TSH au cours des trimestres de grossesse.....	58
Figure 24: valeurs moyennes de la FT ₃ au cours des trimètres de grossesse.....	58
Figure 25: valeurs moyennes de FT ₄ au cours des trimètres de grossesse.....	58
Figure 26: valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens au cours des trimètres de grossesse.....	60

Liste des tableaux

Tableau 01 : principales caractéristiques de la T ₃ et de la T ₄ chez l'homme.....	10
Tableau 02 : maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus.....	26
Tableau 03 : valeurs usuelles de la TSH au cours de la grossesse.....	30

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

AIH : Hyperthyroïdie induite par l'Amiodarone (HIA).

AITD : Maladie thyroïdienne auto-immune (MAIT).

ATG : Anticorps antithyroglobuline.

ATS : anti thyroïdiens de la synthèse

CT: Calcitonine (CT).

DIT : Diiodothyrosines.

EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tetraacétique.

EIA: Enzyme Immunoassays.

ELISA: Linked Immuno sorbent Assay.

FT₃ : T₃ libre (T₃L).

FT₄ : T₄ libre (T₄L).

GH : Growth Hormone.

HCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine.

HT : Hormone Thyroïdienne.

L-T₄ : Levothyroxine (L-T₄)

MIT : Moniodothyrosines.

NIS : (Natrium Iodine Symporter).

PTU : le propylthiouracile.

Anti-TPO: Anticorps anti thyroïde peroxydase

RT₃ : T₃ inverse (T₃R ou T₃I).

TBG : Thyrosin Binding Globulin.

T₃ : Tri-iodothyronine (T₃).

T₄ : Tétra-iodothyronine ou Thyroxine (T₄).

TG: Thyroglobuline.

TGT: Thyrotoxicose Gravidique Transitoire.

TPO: Thyrotropin Releasing Hormone.

TRAK : anticorps anti-récepteurs de la TSH

TRH: Thyroïde Releasing Hormone.

TSH: Thyroïde Stimulating Hormone.



Partie I

Etude

bibliographique



Chapitre 01 :

La thyroïde

1. Généralité

La glande thyroïde est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, et les pathologies dont elle peut être victime sont relativement fréquentes. Actrice essentielle au sein du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. Elle est pour cela placée sous le contrôle de l'hypophyse, elle-même inféodée à l'hypothalamus. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles **(Hervé, 2009)**. L'hormone principale fabriquée par la thyroïde est la thyroxine, participe à la régulation du métabolisme du corps et intervient notamment dans les processus de croissance, dans la différenciation des tissus, ainsi que dans la régulation du développement physique et mental **(Gaulin and Guelmane, 2013)**.

2. La glande thyroïde

La thyroïde est une glande située à la base du cou, juste en dessous de la pomme d'Adam (cartilage thyroïdien) et plaquée sur la face antérieure de la trachée **(fig.01)**. Elle est formée de deux lobes reliés par une partie plus fine appelée l'isthme (mince bande de tissu thyroïdien) **(Hervé, 2009)**.

2.1. Anatomie de la thyroïde

La glande thyroïde est située à la base du cou, plaquée sur la face antérieure de la trachée. Chez l'adulte, son poids est normalement de 20 à 25 g. Elle comprend deux lobes qui ont chacun les mensurations suivantes : 4 à 5 cm de hauteur et 2 à 2.5 cm de largeur et d'épaisseur. Ils sont reliés par un isthme dont l'épaisseur est de 0.5 cm et la hauteur et la largeur de 2 cm environ. Les quatre glandes parathyroïdiennes, de quelques millimètres de diamètre, sont situées sur la face postérieure de la thyroïde **(Hervé, 2009)**.

2.2. Vascularisation de la thyroïde

La thyroïde est une structure très vascularisée, irriguée par deux artères et trois veines principales, avec un flux circulatoire de 5l/heure environ et un débit sanguin (4 à 6 ml/min/g) supérieur à celui de la majorité des organes **(Hervé, 2009)**.

Le flux circulatoire de la glande thyroïde est assuré par deux artères :

- Artère thyroïdienne supérieure provenant de la carotide externe.
- Artère thyroïdienne inférieure provenant de sous Clavière.
- Accessoirement, artère thyroïdienne moyenne **(Boudjema, 2014)**.

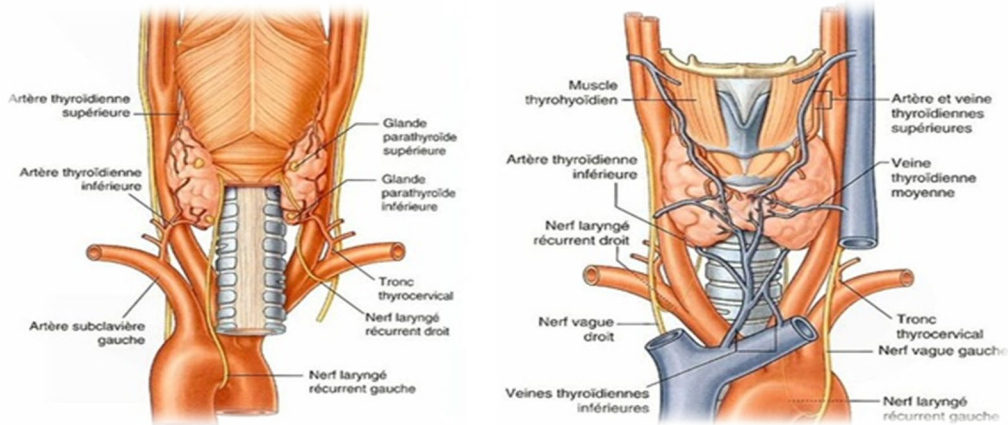


Figure 01 : anatomie et vascularisation de la glande thyroïde (McKinley, 2014).

2.3.Histologie de la thyroïde

La glande thyroïde est constituée d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées les follicules thyroïdiens (fig.02), qui sont composés de deux éléments :

- **Les cellules épithéliales :**

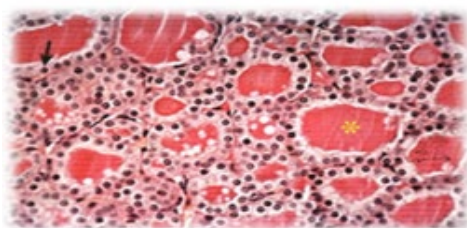
Elles sont caractérisées par une polarité apicobasale. La membrane basale tapisse l'extérieur des follicules et elle est le siège du transport actif de l'iodure. au pôle apical, il ya des microvillosités en contact avec le colloïde. Les cellules contiennent des lysosomes et de nombreuses vésicules d'endocytose et d'exocytose. Elles sont cubiques mais leurs taille varie selon leur activité : aplatie en phase de repos, ou très allongées en hauteur en phase d'activité intense.

- **Le colloïde :**

Il est constitué d'un gel semi-visqueux contenant la thyroglobuline et d'autres protéines iodées.

La glande thyroïde contient aussi des cellules C ou para folliculaires, sécrétant de la thyroglobuline. Elles représentent 2% de l'ensemble des cellules thyroïdiennes (Hervé, 2009).

Cellules thyroïdiennes actives



Cellules thyroïdiennes au repos

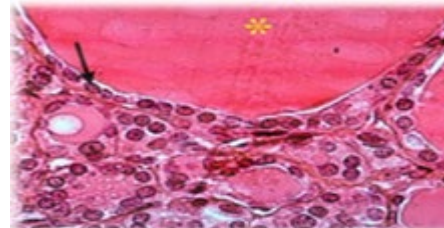


Figure 02 : histologie de la thyroïde (Serge, 2011).

2.4. Physiologie de la thyroïde

La glande possède un métabolisme spécifique et diffère par sa dépendance à l'égard de l'apport exogène de l'iode 'I' dont le taux est variable dans l'alimentation, d'où les mécanismes de stockage et de synthèse (Boudjema, 2014).

L'organisation fonctionnelle du parenchyme glandulaire est vésiculaire (folliculaire). Ces vésicules sont composées d'un groupement sphérique de cellules dites principales (synthétisant T₃, T₄), la cavité du follicule contient un colloïde composé essentiellement de thyroglobuline 'TGB'. Contre les cellules principales, des cellules en para folliculaire dites 'les cellules C' synthétisent la calcitonine (Boudjema, 2014).

3. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont des régulateurs clés de processus cellulaires essentiels, notamment la prolifération, la différenciation, l'apoptose et le métabolisme (Ortiga-Carvalho, 2016).

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones iodées élaborées par les cellules folliculaires (thyrocytes) du follicule thyroïdien. Ils sont de deux types, la triiodothyronine (T₃) et la tétraiodothyronine (thyroxine ou T₄) (Bernard *et al.*, 2015).

3.1. La thyroxine :

Thyroxine, également appelée 3, 5, 3', 5'-tétraiodothyronine, ou T₄, l'une des deux hormones majeures sécrétées par la glande thyroïde. La fonction principale de la thyroxine est de stimuler la consommation d'oxygène et donc le métabolisme de toutes les cellules et de tous les tissus du corps (fig.03).

La thyroxine est formée par l'addition moléculaire d'iode à l'acide aminé tyrosine, cette dernière étant liée à la protéine thyroglobuline. la sécrétion excessive de thyroxine dans le corps est appelée hyperthyroïdie et sa sécrétion déficiente est appelée hypothyroïdie (Hervé, 2009).

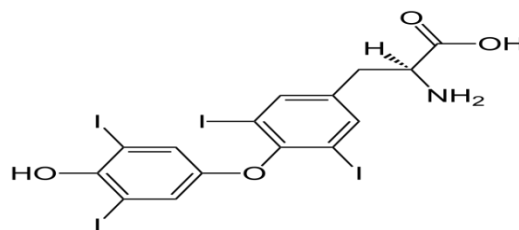


Figure 03 : structure chimique de la thyroxine (Kik and NoczyDska, 2010).

3.2. La triiodothyronine

La triiodothyronine ou T_3 est une hormone thyroïdienne issue de la désiodation de la thyroxine. Cette hormone affecte pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme y compris la croissance biologique, le développement du corps, le métabolisme, la température corporelle et le rythme cardiaque (**fig.04**).

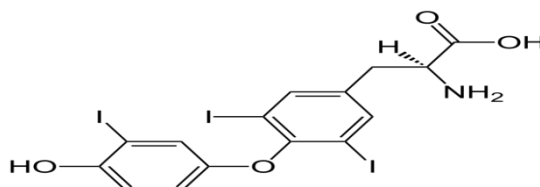


Figure 04 : structure chimique de la triiodothyronine (**Kik and Noczyńska, 2010**).

3.3. Les précurseurs des hormones thyroïdiennes

3.3.1. L'iode

L'iode est un oligo-élément relativement rare, d'un poids de 10 à 20 mg dans la thyroïde, les besoins varient selon l'âge : de l'ordre de 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez l'enfant, de 100 à 150 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez l'adolescent et de 100 à 300 $\mu\text{g}/\text{j}$ durant la grossesse et l'allaitement.

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 mg/jour chez l'adulte et jusqu'à 300 mg par jour chez la femme enceinte (**Ryndak-Swiercz, 2010**). Il ne peut être fourni à l'homme que par un apport extérieur que l'on trouve essentiellement dans l'alimentation (**Bucker-Davis et al., 2016**).

3.3.2. La tyrosine

La tyrosine est l'un des 20 acides aminés participant à la synthèse des protéines. C'est un acide aminé aromatique polaire du fait de la présence du groupement hydroxyle phénolique qui est faiblement acide.

La tyrosine participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes (formation de thyronine à partir de deux tyrosines) et d'autres hormones telles que les catécholamines (l'adrénaline; la noradrénaline et la dopamine).

3.3.3. La thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine spécifique synthétisée par les cellules thyroïdiennes (thyrocytes) constituée de deux unités ayant chacune un PM = 330 kD et qui contient 2748 aminoacides est un précurseur des hormones thyroïdiennes T₃ et T₄.

4. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode est un matériau essentiel à la synthèse des HT. La glande thyroïdienne possède une grande affinité pour l'iode, elle contient 20% d'iode totale de l'organisme. Les besoin en iode pour l'organisme est de 80 à 150µg par jour (état d'eurythyroïdie) (**Bernard and Jean Paul, 2015**)

La biosynthèse requiert 3 étapes (**fig.05**):

✓ **Le captage de l'iodure (I) par les cellules thyroïdiennes (thyrocytes)**

C'est un processus actif, par un transporteur membranaire situé au pôle latérobasal (du côté des capillaires) des thyrocytes appelé NIS (Natrium Iodine Symporter).

✓ **L'organification de l'iodure (I) par la thyropéroxydase (TPO)**

C'est une étape essentielle du métabolisme de l'iode. Elle se situe au pôle apical des thyrocytes (du côté du colloïde) et fait intervenir la pendrine et la thyropéroxydase. La pendrine permet le transport apical de l'iodure vers le colloïde et sa « présentation » à la TPO permet l'oxydation d'iodure (I⁻) en iode (I⁰) nécessaire à l'organification.

✓ **Biosynthèse des hormones dans la Colloïde des vésicules thyroïdiennes**

A partir de l'iodure et la thyroglobuline est effectuée la biosynthèse des HT sous l'influence de la TPO, l'iode se fixe presque immédiatement à la position 3 de la molécule de la tyrosine pour former la MIT, cette dernière est ensuite iodée en position 5 pour former la DIT (**Bernard and Jean Paul, 2015**).

Les hormones T₃ et T₄ se forment au sein de la thyroglobuline par couplage MIT + DIT ou DIT+DIT. La thyroglobuline est stockée dans le colloïde qui constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes correspondant aux besoins de 30 à 90 jours. La thyroïde contient 10 à 20 mg d'iode. La dégradation enzymatique de la thyroglobuline libère quotidiennement environ 10 mg de T₃ et 100 mg de T₄ qui passent dans le plasma.

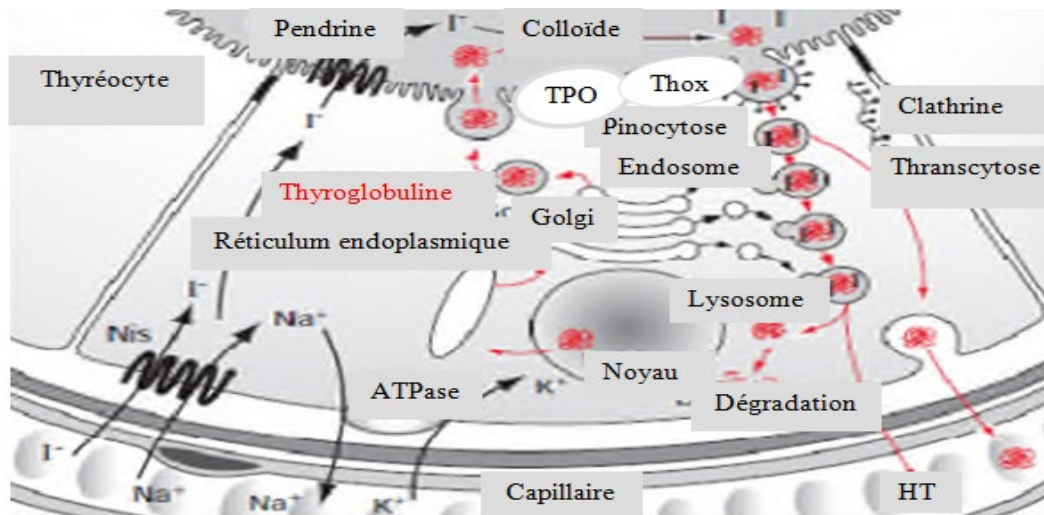


Figure 06 : la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Bernard and Jean Paul, 2015).

5. Le catabolisme des hormones thyroïdiennes

La dégradation périphérique des hormones thyroïdiennes comporte des processus de déiodation, de glycoconjugaion, de sulfoconjugaion, de déamination oxydative et de décarboxylation.

Les hormones libres sont métabolisées au niveau du foie. La T₄ est essentiellement glucuronidée par PUDP-glucuronotransférase (UDP-GT) et la T₃ est sulfatée et excrétée dans la bile. La demi-vie de la T₃ est de 1 jour, celle de la T₄ est de 7 jours cependant celle de la TSH est d'une heure seulement.

6. Régulation des hormones thyroïdiennes

La production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde est régulée par un système de rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes implique 3 structures : la thyroïde, l'hypophyse et l'hypothalamus.

Le tri peptide hypothalamique thyrotropin-releasing hormone (TRH), produit principalement à partir du noyau paraventriculaire (NPV), stimule la production de thyroïd stimulating hormone (TSH) par l'antéhypophyse. A son tour, la TSH stimule la prolifération des cellules folliculaires thyroïdiennes et la production des hormones thyroïdiennes (T₃ et T₄) en retour, celles-ci inhibent la sécrétion hypothalamique de TRH et hypophysaire de TSH (**fig.06**).

S'il y a trop d'hormones thyroïdiennes dans le corps, l'hypothalamus en est informé et abaisse automatiquement sa production de TRH.

A l'inverse, s'il n'y a pas assez d'hormones thyroïdiennes dans le corps, l'hypothalamus augmente sa production de TRH et l'hypophyse, en réaction libère plus de TSH.

La thyroïde va à son tour produire davantage d'hormones thyroïdiennes pour retrouver l'équilibre (Dournec, 2017).

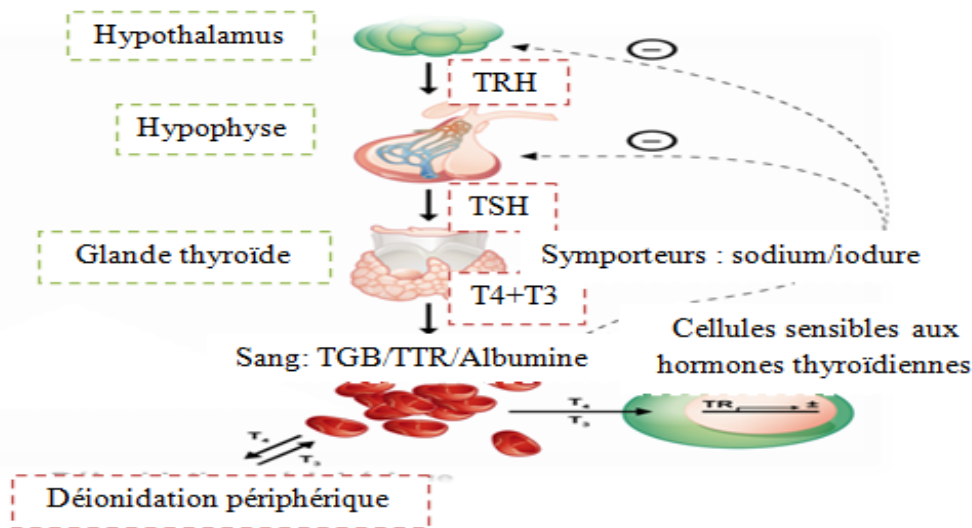


Figure 07: régulation de l'axe thyroïdien

7. Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent principalement sous forme liée. La fraction libre, seule biologiquement active, représente pour la T₄ 0,03% de la T₄ totale et pour la T₃ 0,3% de la T₃ totale. Elles sont liées à des protéines de transport d'origine hépatique essentiellement l'albumine, la pré albumine ou la Thyroid Binding Pre Albumine (TBPA) et la Thyroïde Binding Globulin (TBG) qui est la principale protéine de transport fixant presque 75% de la T₄ (Tahboub *et al*, 2009). Seul la fraction libre de ces hormones est biologiquement active et peut pénétrer dans les cellules (Tab.01)

Tableau 01 : principales caractéristiques de la T₃ et de la T₄ (Larsen *et al*, 2003).

Caractéristiques (valeurs moyennes)	T ₄	T ₃
Taux de production :		
▪ Nmol/j	110	50
▪ Pourcentage par la thyroïde	100	20
Activité biologique	0.3	1
Concentration sérique :		
▪ Totale (nmol/l)	100	1,8
▪ Libre (pmol/l)	20	5
Fraction hormone libre (%)	0.02	0.3
Volume de distribution (L)	10	40
Fraction intracellulaire (%)	15	64
Demi-vie (jours)	6,7	0,75

8. Le mode d'action des hormones thyroïdiennes

Les effets des hormones thyroïdiennes sont variés mais s'exercent sans véritables organes cibles spécifiques. Classiquement, au cours du développement embryonnaire et fœtal, on sépare les effets métaboliques et les effets spécifiques d'organe (Yen, 2001).

8.1. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

8.1.1. Effets d'ordre général :

Augmentation de la production de la chaleur, d'énergie, de la consommation en oxygène avec une élévation du métabolisme de base.

8.1.2. Effets sur la croissance et le développement

A. In utéro

La thyroïde fœtale est fonctionnelle dès la 4^{ème} semaine de vie fœtale avec la synthèse de thyroglobuline. Elle capte l'iode dès la 10^{ème} semaine et sécrète T₃ et T₄ à la 12^{ème} semaine. La maturation de la sécrétion thyroïdienne est observée dans la 2^{ème} moitié de la vie intra-utérine avec une augmentation franche et progressive de la T₄ circulante (Hervé, 2009).

B. Après la naissance

Les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance. Elles permettent la maturation et l'ossification en accélérant la vitesse d'ossification des épiphyses (Bénédicte, 2014).

8.1.3. Effets osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse. Chez l'adulte, l'excès d'hormones thyroïdiennes est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, l'importance du retentissement osseux apparaissant plus en rapport avec la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie que son intensité (Ryndak-Swiercz, 2010).

8.1.4. Effets cardiovasculaires

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses (Ryndak-Swiercz, 2010).

8.1.5. Effets sur le système nerveux

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du système nerveux central durant lesquelles une concentration appropriée d'hormones thyroïdiennes est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourra pas être corrigés par la suite par une hormonothérapie substitutive (Ryndak-Swiercz, 2010).

8.1.6. Effets au niveau du foie

Les hormones thyroïdiennes libres sont métabolisées au niveau du foie. La T₄ est essentiellement glucuronidée par l'UDP-glucuronotransférase (UDP-GT) et la T₃ est sulfatée et excrétée dans la bile (Seule la forme T₃ est active).

8.1.7. Effets au niveau cutané

L'hypothyroïdie entraîne la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier mucine), ce qui conduit à la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque. De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées.

8.1.8. Effets sur le tube digestif

La constipation par ralentissement du transit intestinal est un signe habituel de l'hypothyroïdie (Boudjema, 2014).

8.2. Effets métaboliques

8.2.1. Métabolisme basal et thermorégulateur

Elles induisent une augmentation du métabolisme basal, cet effet est due à une action de découplage desoxydations- phosphorylation au niveau des mitochondries. Une certaine quantité d'énergie serait perdue sous forme thermique et pour obtenir suffisamment d'ATP des quantités plus importantes de substrats devaient être oxydées. Par cet effet ; ces hormones participent à la lutte contre le froid en favorisant la production de chaleur. L'hypothyroïdie est toujours suivie d'une diminution du MB avec hypothermie ; la frilosité est classique dans ce cas (Boudjema, 2014).

8.2.2. Métabolisme glucidique

Augmentent l'absorption des sucres au niveau de l'intestin et favorisent la glycogénolyse dans le foie. A doses très élevées sont donc considérées comme diabétogènes (Boudjema, 2014).

8.2.3. Métabolisme lipidique

Catabolisant lipidiques avec activation de la synthèse du cholestérol, mais activent plus encore sa dégradation ce qui explique l'hypercholestérolémie de l'hypothyroïdie (**Boudjema, 2014**).

8.2.4. Métabolisme protéique

Physiologiquement, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes mais catabolisantes à doses élevées avec augmentation des acides aminés dans le sang et de l'azote et la créatinine dans les urines (**Boudjema, 2014**).

8.2.5. Action sur l'eau et électrolytes

Elles augmentent le débit de la filtration glomérulaire tout en diminuant la réabsorption par les tubules rénaux. Ceci explique l'œdème surtout de la face, de l'hypothyroïdie (myxœdème) par rétention extracellulaire de l'eau, du sodium et du chlore (**Boudjema, 2014**).

8.2.6. Action sur les glandes sexuelles

On trouve, généralement des aménorrhées secondaires chez la femme et une impuissance chez l'homme en cas d'hypothyroïdie (**Boudjema, 2014**).

9. Dosage des hormones thyroïdiennes

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection.

Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents.

De préférence, les dosages sont réalisés sur sérum. Les hormones thyroïdiennes présentent une bonne stabilité. Il est possible de garder les sérums prélevés quelques jours à 4 °C et quelques mois à -20 °C et ainsi de réaliser des explorations complémentaires de deuxième intention (**Herbomez, 2010**).

9.1.TSH (Thyroid Stimulating Hormone) :

L'hormone thyroïdostimulante est produite par les cellules thyroïdotropes de l'antéhypophyse. Celles-ci sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes.

Le dosage de la TSH, très sensible et spécifique, occupe une place centrale dans la détection des dysfonctions thyroïdiennes.

La mesure de la TSH constitue ordinairement le paramètre à demander en première intention lors de toute évaluation de l'état thyroïdien. Son utilisation exclusive présuppose d'une part l'intégrité des productions antéhypophysaires, d'autre part l'état d'équilibre, car l'adaptation de la TSH à une modification du taux de T₄ nécessite plusieurs semaines (sujets ambulatoires).

Les concentrations de TSH varient au cours du nyctémère, subissent notamment un pic nocturne après l'endormissement. Cependant les valeurs sont relativement stables entre 8 et 17 heures, ce qui correspond aux horaires habituels des consultations et des prélèvements sanguins. Les dosages de TSH s'avèrent sensibles aux interférences par anticorps hétérophiles (parmi lesquels le facteur rhumatoïde), mais ces situations apparaissent rares (Herbomez, 2010).

9.2. Indication du dosage de TSH :

- **Ce dosage seul est suffisant pour affirmer l'euthyroïdie pour :**
 - Goitre simple
 - Nodule thyroïdien
 - Adaptation du traitement par la L-T₄ des hypothyroïdies protothyroïdiennes .
- **Il permet de dépister les dysfonctions thyroïdiennes :**
 - Chez le nouveau-né
 - Lors de la prise d'amiodarone, carbonate de lithium, interféron
 - Chez les patients hospitalisés
 - Après i¹³¹Iothérapie
 - Chez les patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens.
- **Dosage recommandé (ATA) tous les 5 ans à partir de 35 ans, et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne (M. d'Herbomez, 2010).**

9.3. Les hormones thyroïdiennes totales et libres:

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales trop tributaires des concentrations, et de l'affinité des protéines de transport (modifiés par la grossesse, les traitements oestrogéniques, l'insuffisance rénale).

Ces dosages sont actuellement automatisés. Mais des problèmes méthodologiques persistent, notamment chez les femmes enceintes et les insuffisants rénaux. Pour une bonne interprétation, des normes spécifiques à chaque dosage doivent être fournies correspondant aux valeurs à la naissance, pendant la grossesse, et chez les sujets âgés (Herbomez, 2010).

9.4. Dosage des antithyroïdiens :

Les principaux antigènes thyroïdiens sont constitués par la thyroperoxydase, enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline, le récepteur de la TSH (RTSH), et le symporteur sodium-iodure. Ils sont susceptibles d'induire, lors de maladies auto-immunes thyroïdiennes, la formation d'autoanticorps d'affinité et concentrations élevées (**Herbomez, 2010**).

9.4.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO :

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies de Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophiante, thyroïdite du postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc.).

Les dosages actuels sont très sensibles et spécifiques. La concordance entre les trousse est bonne (> 90%), bien que des problèmes de standardisation persistent. La prévalence des ATPO dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne est de 12% (**Herbomez, 2010**).

9.4.2. Anticorps antithyroglobuline ATG :

L'immunisation se fait le plus souvent conjointement contre la TPO et la TG. Les ATPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les ATG. Donc dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des ATG ne doit pas être systématique en première intention. Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'ATPO négatif. Seulement 3 % de la population présentent des ATG sans ATPO détectables (**Herbomez, 2010**).

9.4.3. Anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne stimulante : ARTSH

Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces anticorps se comportent comme des anticorps stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils développent une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande.

Les anticorps antirécepteur de TSH ont été longtemps détectés par des techniques d'inhibition de liaison de la TSH marquée à des récepteurs humains ou porcins. Les nouvelles méthodes, automatisées ou non, utilisent un anticorps monoclonal hautement spécifique (**Herbomez, 2010**).

9.4.4. Autres anticorps : anticorps anti-T₃, anti-T₄ et anticorps anti-NIS :

Les anticorps anti-T₃ et/ou anti-T₄ sont des variantes des ATG. Ils peuvent être responsables d'artéfacts de dosages.

Les anticorps anti-NIS présentent des titres corrélés à ceux des ATPO. Leur intérêt en pratique clinique n'est pas démontré. Les anticorps antithyroïdiens passent la barrière placentaire. Seuls les ARTSH ont un effet direct sur le fonctionnement thyroïdien, sont susceptibles de déterminer des dysfonctions thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant nouveau-né (Herbomez, 2010).

9.5. Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens :

➤ Anticorps antithyroperoxydase (ATPO)

- Place limitée dans la décision thérapeutique
- Prédicatifs de dysfonction thyroïdienne lors de :
 - Grossesse
 - Prise de certaines médications : amiodarone, lithium, cytokines.

➤ Anticorps antithyroglobuline (ATG)

- Validation des dosages de thyroglobuline
- Surveillance des patients traités pour cancers différenciés thyroïdiens avec ATG détectables
- Recherche d'une auto-immunité thyroïdienne en absence d'ATPO détectables, mais forte suspicion clinique et/ou échographique de thyroïdite auto-immune.

➤ Anticorps antirécepteur de la TSH (ARTSH)

- Reconnaissance étiologique de la maladie de Basedow.
- Marqueur de rémission des maladies de Basedow traitées.
- Grossesse chez les basedowiens et anciens basedowiens : prédiction du risque de dysfonction thyroïdienne fœtale et néonatale (Herbomez, 2010).

10. Les pathologies thyroïdiennes :

10.1. Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent. Elle est souvent due à une atteinte de la glande elle-même (hypothyroïdie primaire), mais peut être secondaire à un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire (hypothyroïdie centrale) (Laboureaux-Soares *et al.*, 2009).

10.2. Évolution :

Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée. Un autre tiers verra son taux de TSH se normaliser spontanément. L'incidence annuelle des nouveaux cas d'hypothyroïdie avérée ne semble pas excéder 4/1 000 chez les femmes. La présence d'anticorps anti-TPO et le niveau initial d'élévation de la TSH sont deux facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée.

10.2.1. Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie :

10.2.1.1. Atteinte primitive de la glande thyroïde :

On distingue les hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne et les hypothyroïdies d'origine centrale, qui sont infiniment moins fréquentes (rapport de 1/1000), liées à un désordre des fonctions hypothalamo-hypophysaires (**Ladrous and Wémeau, 2010**), précisément la TSH est élevée (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH hypophysaire) (**Jaques, 2011**).

10.2.1.2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire :

Les hypothyroïdies d'origine centrale sont infiniment moins fréquentes (rapport de 1/1000), liées à un désordre des fonctions hypothalamo-hypophysaires (**Ladrous and Wémeau, 2010**). C'est le couple FT₄ et TSH qui pose le diagnostic (**Jaques, 2011**).

10.2.2. Étiologie des hypothyroïdies :

10.1.3.1.1. Thyroïdite de Hashimoto :

La thyroïdite de Hashimoto ou la thyroïdite lymphocytaire chronique est la cause la plus courante de maladie thyroïdienne chez les enfants et les adolescents.

Il s'agit d'une maladie auto-immune dont la prévalence estimée en pédiatrie est de 1 à 2%, avec des variations en fonction de la susceptibilité génétique, de l'âge et du sexe, de l'ethnicité, du statut iodé, de la présence d'autres maladies auto-immunes ou de syndromes génétiques et des critères utilisés pour le diagnostic (**Diaz and Lipman, 2014**).

10.1.3.1.2. Thyroïdite atrophique :

La thyroïdite atrophique présente des mécanismes auto-immuns communs avec la thyroïdite de Hashimoto mais il existe une absence de goitre et les anticorps antithyroïdiens sont souvent moins élevés.

Ce myxœdème primaire survient souvent plus tardivement que le Hashimoto volontiers après 50 ans ou en période post ménopausique (**Jaques, 2011**).

10.1.3.1.3. Thyroïdite du post-partum

La **thyroïdite du post-partum** présente les mêmes mécanismes auto-immuns mais avec un petit goitre. L'évolution est observée initialement par une thyrotoxicose transitoire (vers les 2 mois PP) puis se fait vers l'hypothyroïdie (3^{ème} au 6^{ème} mois). L'hypothyroïdie est souvent non diagnostiquée et les symptômes étant attribués aux conséquences de la grossesse (Jaques, 2011).

10.1.3.2. Thyroïdites non auto-immunes :

10.1.3.2.1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain (aussi appelée thyroïdite granulomateuse :

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est une inflammation aiguë réversible de la thyroïde, en réaction à une infection virale ou bactérienne (Wémeau, 2010).

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses, avec un tableau initial de thyrotoxicose. L'examen histologique montre une destruction des follicules, ce qui explique la thyrotoxicose initiale par relargage des stocks d'hormones thyroïdiennes contenues dans le colloïde, et la survenue secondaire (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie transitoire (Jacques, 2011).

10.1.3.2.2. Thyroïdites iatrogènes :

Les **thyroïdites iatrogènes** sont comparables à la thyroïdite de De Quervain dans leurs mécanismes lésionnels et dans leurs phases cliniques (thyrotoxicose puis hypothyroïdie). Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent parfois être douloureuses. Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire suite à la prise de traitements comme :
– Les interférons (hépatites virales +++, SEP...); les traitements iodés : amiodarone, produits iodés, iode radioactif (Jacques, 2011).

10.2.3. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie :

•Cardiovasculaires

Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur, hypertension artérielle diastolique, épanchement péricardique, troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme.

•Cutanéomuqueux

Infiltration cutanéomuqueuse, chute des cheveux, pâleur, peau sèche.

•Digestifs

Tendance à la constipation, météorisme abdominal.

•Hypométabolisme

Asthénie, frilosité, prise de poids modérée ou résistance à un amaigrissement.

•Neuropsychiques

Ralentissement psychomoteur, troubles de la mémoire, paresthésies, lenteur à la décontraction musculaire (réflexes ostéotendineux).

•Biologiques

Hypercholestérolémie, anémie normo- ou macrocytaire, hyponatrémie, élévation des créatines phosphokinases.

10.2.4. Traitement et prévention :

Le traitement substitutif de l'hypothyroïdie est la lévothyroxine, prescrite par un endocrinologue et dont la surveillance est à la fois clinique (signes d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie) et biologique (dosage de TSH). La prévention repose en premier lieu sur la supplémentation alimentaire en iode dans les zones déficitaires, notamment sous la forme de sel iodé.

10.3.L'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie peut être définie comme un état d'hyper métabolisme, impliquant une ou des cibles cellulaires des hormones thyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de thyroxine (T₄) ou de tri-iodothyronine (T₃), par tout ou partie de la glande thyroïde. Beaucoup utilisent le terme plus large de thyrotoxicose qui désigne les états d'hyper métabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance (**Jérôme, Hervé, 2011**).

10.3.1. Etiologie des hyperthyroïdies :

L'étiologie des hyperthyroïdies se pose la question de son origine car ses causes les plus fréquentes par ordre décroissant sont : la maladie de Basedow liées à un hyperfonctionnement de la totalité du corps thyroïde, les nodules thyroïdiens toxiques uniques ou multiples et les surcharges iodées (**Michel et al., 2005**).

L'hyperthyroïdie est secondaire à un excès de synthèse et de sécrétion d'hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T₄), majoritairement et la tri-iodothyronine (T₃) (**Michel et al., 2005**).

Elles sont majoritairement liées à une protéine porteuse, la TBG (thyroxine binding globulin).

La T₃ libre est l'hormone active. Il existe une conversion périphérique de T₄ en T₃ dans les tissus cibles.

Les dosages actuels dosent uniquement la fraction libre de l'hormone thyroïdienne (Camille and Camille, 2011).

10.3.2. Signes cliniques de l'hyperthyroïdie :

- **Généraux** : Asthénie, amaigrissement, polyuropolydipsie
- **Cardiovasculaires** : Tachycardie, fibrillation auriculaire.
- **Dermatologiques** : Hypersudation, thermophobie.

10.4. Goitre et nodule thyroïdien :

10.3.1. Goitres :

Le terme "goitre" désigne une augmentation de volume de la glande thyroïde il peut être diffus ou nodulaire, simple ou toxique, bénin ou malin, physiologique ou pathologique (Gurnell, 2009).

Le goitre est un motif fréquent de consultation. La démarche clinique s'effectue en 4 temps : reconnaître le goitre, le rattacher éventuellement à une inflammation, estimer le risque compressif local qu'il fait courir, enfin ne pas méconnaître une néoplasie lorsque le goitre est nodulaire (Marc and Laurent, 2008).

10.3.2. Le nodule thyroïdien :

Le nodule thyroïdien est une hypertrophie localisé du parenchyme thyroïdien. Sa traduction palpatoire est celle d'une nodosité se distinguant du parenchyme sain par sa consistance différente ou par sa taille déformant alors la glande est une affection extrêmement fréquente, environ 5% des femmes et sa fréquence augmente avec l'âge (Tramalloni and Wémeau, 2012).

Les nodules thyroïdiens sont particulièrement importants chez les patients âgés, car l'incidence des affections malignes augmentent et ils constituent généralement des tumeurs plus agressives. Un âge d'au moins 70 ans est un facteur de risque indépendant de complications après une intervention chirurgicale générale.

10.3.2.1. Pathogénèse :

Des facteurs de croissance tissulaire comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sont impliqués dans la constitution des nodules thyroïdiens mais aussi l'insuline, les œstrogènes, la ²-HCG et la TSH ont un rôle non négligeable puisque ce phénomène n'est pas encore complètement compris (Léger, 2001).

10.3.2.2. Evaluation des nodules :

D'un point de vue clinique, l'analyse du contexte suffit à orienter vers un diagnostic (fig.09) :

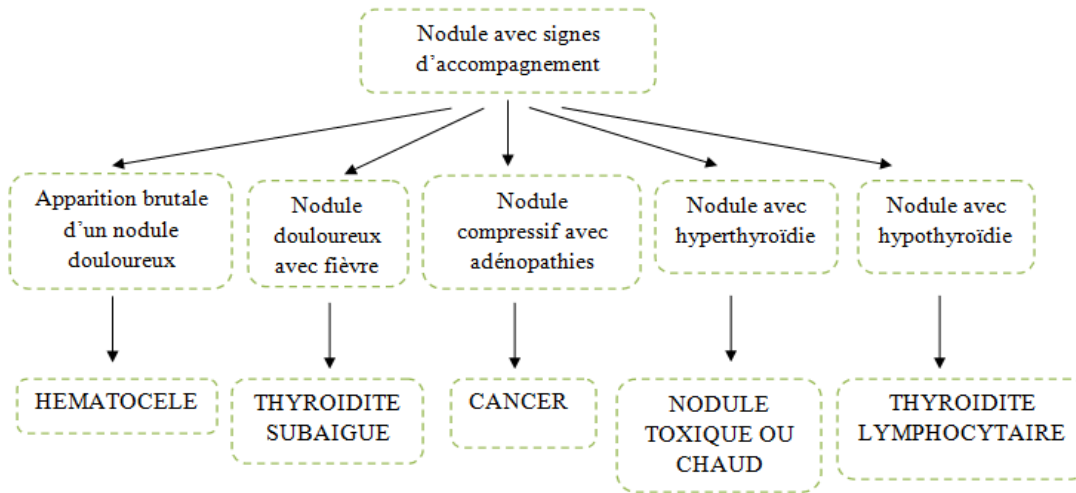


Figure 9 : évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens (Wémeau, 2010).

L'évaluation biologique est basée sur le dosage de la TSH, pouvant détecter une dysthyroïdie avant les signes cliniques en représentant des différentes situations à savoir :

- Une concentration en TSH élevée oriente vers une thyroïdite lymphocytaire, entraînant la recherche d'anticorps antiperoxydases et d'anticorps antithyroglobulines.
- Une TSH de valeur faible peut signer un nodule productif. La confirmation du diagnostic est obtenue par scintigraphie thyroïdienne.
- Une TSH normale, on apporte d'autant plus d'importance aux examens cytologiques et échographiques pour apporter des informations morphologiques sur le nodule et le parenchyme (Willem, 2010).

10.3.2.3. Traitement :

Les prises en charge des nodules ne sont pas standardisées, celle qui sera appliquée va dépendre évidemment de la clinique et des évaluations, mais également des habitudes thérapeutiques (Quevauvilliers, 2007).

La chirurgie est indiquée pour tous les nodules suspects d'un point de vue clinique, échographique ou cytologique, si le taux de calcitonine est anormalement élevé. L'hormonothérapie frénatrice est encore discutée, et n'est pas immédiatement indispensable. Il

peut être utilisé pour réduire la taille du nodule ou pour prévenir la croissance de nodules existants (Quevauvilliers, 2007).

10.3.3. Les cancers de la thyroïde

Le cancer de la glande thyroïde frappe à un âge précoce; la majorité des patients sont âgés de 20 à 54 ans. Il est important que la population soit consciente de cette affection, tout particulièrement ceux qui présentent des nodules de la glande thyroïde. Il est presque toujours guérissable (Liénart *et al.*, 2011).

10.3.3.1. Les différents types de cancers et les facteurs de pronostic

10.3.3.2.1. Les tumeurs malignes épithéliales ou carcinomes

Les carcinomes papillaires sont dit différenciés car les cellules conservent leur structure glandulaire d'origine et continuent de fixer l'iode (Willem, 2010).

Plus de 80% des cancers thyroïdiens sont des carcinomes papillaires, d'évolution lente, et très souvent découverts à un stade précoce. L'âge moyen de survenue de ce type de cancer est de 45 ans et le pronostic est très bon, de l'ordre de 95% à 20 ans (Duron, 2006).

10.3.3.2.2. Les tumeurs malignes non épithéliales :

Les lymphomes surviennent dans plus de 80% des cas chez un sujet déjà atteint d'une pathologie thyroïdienne auto-immune de plus de 60 ans. Il se présente comme un nodule froid isolé, avec un volume augmentant rapidement. Le traitement associe chirurgie, chimio- et radiothérapie. Sa survie à 5 ans est de 50% (Willem, 2010).

10.3.3.2.3. Les métastases thyroïdiennes :

Les métastases peuvent provenir de différents cancers : poumons, seins, mélanomes, côlon, mais surtout des reins. Elles sont relativement rares

10.3.3.3. Traitement :

La prise en charge chirurgicale permet d'enlever la tumeur et d'explorer les ganglions environnants, mais aussi de connaître le stade pronostic auquel le patient appartient.

Le radio-métabolique peut être utilisé comme un traitement à l'iode 131 en complément de la thyroïdectomie totale pour enlever tout reste de tissu thyroïdien, ce qui permet d'utiliser la thyroglobuline comme marqueur d'une éventuelle récurrence de cancer. Il permet aussi de réaliser une cartographie des différentes localisations tumorales puisqu'elles captent l'iode.

Le traitement hormonal frénateur reste le plus efficace pour les cancers hormono-dépendants comme les cancers papillaires et folliculaires. Une concentration élevée en TSH stimule la croissance de la tumeur. La tétraïodothyronine ou T₄, ou encore thyroxine est le

traitement de référence, avec des spécialités comme le Lévothyrox ou la L-thyroxine (Willem, 2010).



Chapitre 02 :

Les pathologies thyroïdiennes et grossesse

1. Généralité

Toute pathologie thyroïdienne maternelle peut influencer sur le déroulement et l'issue de la grossesse ou sur le développement du fœtus. Les hormones jouent un rôle primordial dans l'évolution de la grossesse, le placenta se comportant comme une véritable glande endocrine. La grossesse est aussi à l'origine de modification de la sécrétion de plusieurs hormones maternelles (**Harvey, 2009**).

Les changements survenant pendant le premier trimestre de la grossesse favorisent la production d'hormones thyroïdiennes (**Lebeau and Mandel, 2006**). La prise en charge des dysthyroïdies durant la grossesse nécessite l'intervention de plusieurs professionnels de santé dans des centres experts (Gynécologue, endocrinologue, échographiste, biologiste médical). Tous les aspects fœto-maternelles doivent être pris en considération (**Ducarne et al., 2010**).

2. Thyroïde et grossesse

2.1. Fonction thyroïdienne pendant la grossesse

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et dépend de l'apport iodé. Les hormones thyroïdiennes sont T4 et T3. Seules les fractions libres sont actives. Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de la thyrotrophine (TSH) (**Glinoe, 1997**).

Au cours de la grossesse, il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne. Du côté maternel, placentaire et fœtal, de nombreux facteurs entrent en jeu et engendrent une augmentation de l'activité thyroïdienne. Ces changements sont directement liés à l'état de gestation : d'une part, la synthèse des œstrogènes et l'élévation de l'HCG « l'hormone chorionique gonadotrophique » stimulent la production thyroïdienne; d'autre part, les modifications métaboliques liées à la gestation, induisent une augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes (**Budenhofer et al., 2013**).

Ainsi au cours de la grossesse, la thyroïde doit s'ajuster en produisant plus d'hormones thyroïdiennes, sous couvert d'un apport iodé suffisant (**Glinoe, 1999**).

2.1.1. Profil du TSH et les hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse

La détermination du taux d'hormones thyroïdiennes T₃, T₄ et de la TSH est indispensable dans la prise en charge de toute pathologie de cette glande (Mayer *et al.*, 2009). Si les valeurs hormonales thyroïdiennes sont bien établies pour la population générale et certaines pathologies, elles le sont peu pour la femme enceinte. Or des études montrent que la grossesse s'accompagne de changements physiologiques touchant la glande thyroïde, avec des risques chez l'enfant ou la décompensation d'une pathologie préexistante à la grossesse (Mayer *et al.*, 2009).

a) Premier trimestre :

TSH : valeurs de référence moins 30% (10000UI d'hCG diminuent de 0.1mUI/l) (Tab.2)
Les concentrations sériques de T₄ et T₃ totales augmentent au cours de la première moitié de la gestation et jusqu'au terme (à cause de l'augmentation du taux de la TGB) (Mayer *et al.*, 2009). Concernant les hormones thyroïdiennes libres certains auteurs ont bien rapporté une diminution de leurs taux au cours de la grossesse tandis que d'autres n'ont rapporté aucun changement voir même une augmentation (Boss *et al.*, 1979).

b) Deuxième et troisième trimestre

Normalisation de la TSH, sauf si carence iodée ou pathologie auto-immune ; T₄ et T₃ libre : valeurs de référence moins 10 à 20 % (D'après Ball *et al.*, 1989). Les femmes enceintes, ont de plus faibles concentrations d'hormones thyroïdiennes libres à terme que les femmes non enceintes.

Tableau 02 : Valeurs usuelles de la TSH au cours de la grossesse (Ball *et al.*, 1989)

Trimestre	TSH (mUI/l)	Médiane
1 ^{er}	0.03 à 2.3	0.8
2 ^{ème}	0.03 à 3.1	1.1
3 ^{ème}	0.13 à 3.5	103

2.1.2. Augmentation de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde

2.1.2.1. Elévation du l'oestradiolémie et du taux de Thyrosin Binding Globulin(TBG) :

Dès le début du 1^{er} trimestre de grossesse, on observe une augmentation significative et physiologique de l'oestradiolémie.

Cette sécrétion accrue des œstrogènes induit une élévation du taux de TBG (**Casey, 2006**). Son taux sérique augmente dès la 6^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'au 20^{ème} SA pour ensuite atteindre un plateau (**Budenhofer et al., 2013**)

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur propriété lipophile, sont transportées dans le sang, liées à des protéines. Ces protéines de transport sont la TBG, l'albumine et la transthyréline. Seuls les 0,04 % de la T₄ (T₄L) et les 0,5 % de la T₃ (T₃L) sont sous forme libre (**Osoimehin and Awotedu, 1981**).

2.1.2.2. Augmentation de la synthèse de la globuline fixant la thyroxine (Thyroxin Binding Globulin ou TBG)

La TBG constitue, à 75 %, le principal transporteur des hormones thyroïdiennes durant la grossesse. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie. La conséquence de l'augmentation rapide de la TBG en début de grossesse est double. D'une part on remarque une élévation des concentrations en hormones thyroïdiennes totales de l'ordre de 40 à 100 % en comparaison à une femme non enceinte (**Smallridge et al., 2005; Cignini, et al., 2012**).

D'autre part, en parallèle, le taux d'hormones libres (FT₄ et FT₃) diminue significativement durant la première moitié de la grossesse, spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la réduction devient moins importante jusqu'au terme oestrogénique (**Osoimehin and Awotedu, 1981**). La T₄ se retrouve majoritairement fixée à celle-ci et sa fraction libre, active, diminue. La baisse de la T₄L, entraîne un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, et une stimulation thyroïdienne secondaire à l'élévation de la TSH hypophysaire (**Budenhofer et al., 2013**).

2.1.2.3. Action TSH-Like de l'hormone chorionique gonadotrophinique (HCG)

L'HCG est sécrétée par le placenta. Son taux augmente de manière exponentielle durant les premières semaines de gestation pour atteindre un pic maximal à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse. L'HCG stimule la glande thyroïde pendant la grossesse avec un maximum entre la 8^{ème} et la 14^{ème} SA (**Roti et al., 1996**). On parle d'effet « TSH-like ». En effet, l'HCG peut se fixer aux récepteurs de la TSH, exprimés à la surface des cellules thyroïdiennes (**Osoimehin and Awotedu, 1981**).

Cette stimulation thyroïdienne par l'HCG entraîne une synthèse de T₄, une augmentation de la FT₄ et donc une baisse de la TSH. Ainsi, on observe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH, qui explique que les taux de TSH soient inférieurs chez la femme enceinte en comparaison aux femmes non enceintes, au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (**Cignini et al., 2012**).

La diminution de cette sécrétion engendre une baisse de la TSH parfois au-delà des limites inférieures de la normale, de manière transitoire et considérée comme physiologique. L'effet « TSH-like » de l'HCG participe à l'augmentation physiologique des taux de T₄ libre et total au 1er trimestre de grossesse (**Osotimehin and Awotedu, 1981**), et là aussi la thyroïde doit répondre à une stimulation accrue (**fig. 08**).

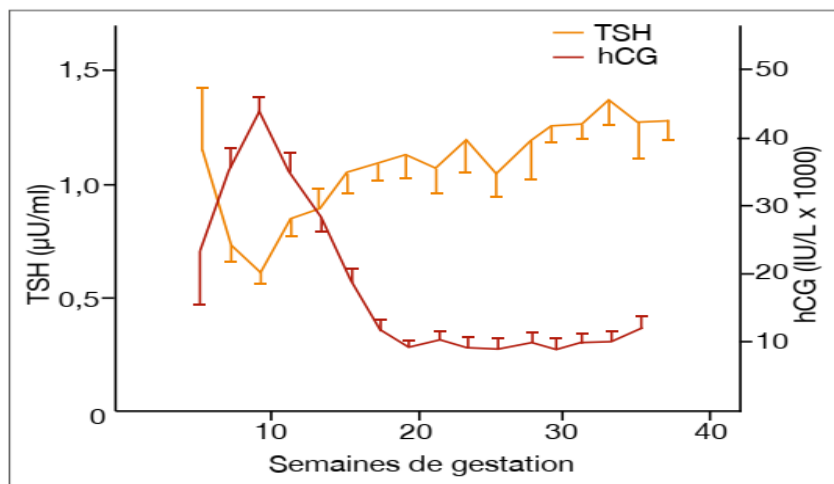


Figure 08: TSH et hCG au cours de la grossesse (Glinoe *et al.*, 1990).

Dans la deuxième partie de la grossesse, l'HCG atteint un plateau responsable d'une baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes et une augmentation progressive de la TSH qui reste le plus souvent dans les limites de la normale (**Budenhofer *et al.*, 2013**).

2.1.2.4. Apparition de l'activité de la désiodase placentaire

La reverse-T₃ et la T₃ résultent de la désiodation de la T₄. Trois enzymes participent dans la désiodation des hormones thyroïdiennes : les désiodases de type I, II et III.

Les types I et II ne semblent pas être modifiés lors de la grossesse. Le placenta possède de grande quantité de désiodase de type III, et cette enzyme permet la conversion de la T₄ maternelle en reverse-T₃, et de la T₃ en T₂ (**Osotimehin and Awotedu, 1981**).

Un transfert de la T₄ maternelle vers le fœtus se produit tout au long de la grossesse. D'autre part la thyroïde fœtale produit ses propres hormones à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, c'est à ce moment que la désiodase placentaire de type III protège le fœtus d'une imprégnation excessive en hormones thyroïdiennes d'origine maternelle (**Budenhofer *et al.*, 2013**). Par conséquent, l'augmentation de la désiodation périphérique de la T₄, liée à l'activité placentaire normale, impose une production importante d'hormones thyroïdiennes maternelles afin de maintenir l'euthyroïdie au cours de la grossesse (**fig.09**).

La thyroïdite de per-partum est caractérisée par une augmentation du volume thyroïdien et du taux de thyroglobuline, témoignant d'une stimulation de l'activité de la glande thyroïde (**Osotimehin and Awotedu, 1981**).

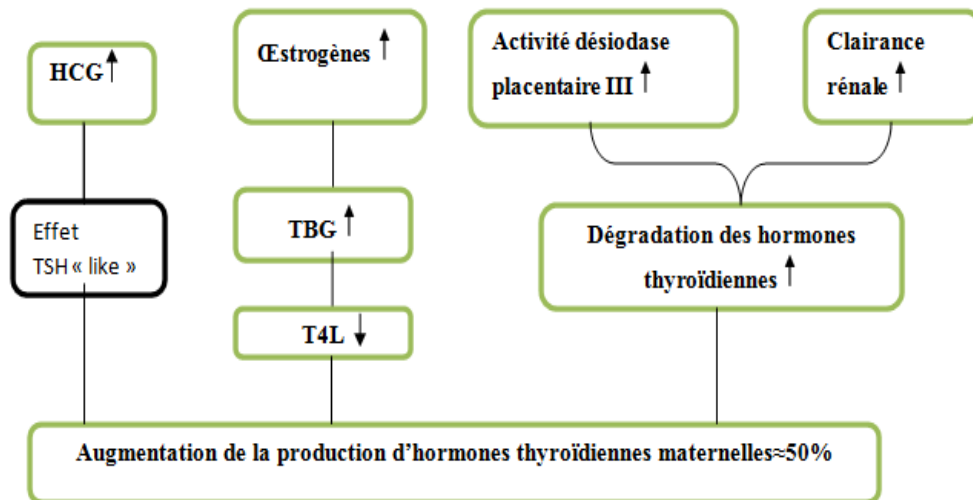


Figure 09 : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse (**Budenhofer et al., 2013**).

2.1.2.5. Augmentation de la clairance rénale et des besoins en Iode:

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les besoins en iode recommandés pour une femme enceinte (et pendant l'allaitement) sont de l'ordre de 200µg/jour à 250 µg/jour (**Forehan, 2012**), en accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (A noter que les apports iodés recommandés par l'OMS chez l'adulte, en dehors de la grossesse, sont de l'ordre 100 à 150 µg/j.).

Chez les femmes enceintes, la clairance rénale de l'iode augmente en raison d'une augmentation de la filtration glomérulaire ; il existe un passage de l'iodure de la circulation maternelle à l'unité fœtoplacentaire, d'où une diminution du pool iodé. L'organisation mondiale de la santé recommande d'augmenter les apports en iode: de 100 à 150 µg/j habituellement à au moins 200 µg/j pendant la grossesse (**Caron, 2009**).

2.1.2.6. Augmentation du volume thyroïdien :

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse est une notion connue depuis l'Antiquité. Elle a été authentifiée et quantifiée par l'échographie. À Bruxelles (**Glinoeur et al., 1997**) ont montré que le volume thyroïdien s'accroît chez 80 % des femmes enceintes : de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %.

Ceci est lié à l'action de l'HCG placentaire, éventuellement d'autres hormones trophiques (comme les œstrogènes, l'hormone de croissance et l'insulin-like growth factor (IGF), et la TSH en fin de grossesse) (**Glinoeer, 1997**). Contribue aussi à l'accroissement du volume thyroïdien le déficit iodé. La sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'action trophique de la TSH est inversement corrélée au contenu intra-thyroïdien en iode (**Bray , 1968**).

2.1.3. Fonction thyroïdienne fœtale :

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle fondamental dans le développement cérébral, à la fois au niveau tissulaire (action sur la prolifération, la migration et l'organisation neuronale) mais aussi sur l'acquisition de l'intelligence et les capacités d'apprentissage (**Pop et al., 1999**). Cette action s'étend de la période intra-utérine à la vie postnatale (**Thorpe et al., 1991**).

La thyroïde du fœtus est formée et commence à fonctionner entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation pour être parfaitement fonctionnelle à la 18^{ème} semaine (en gros le milieu de la grossesse) (**Tab.04**). D'où un travail accru de la thyroïde maternelle (avec besoin accru en iode) qui doit produire des hormones pour la mère et pour le fœtus pendant la toute première moitié de la grossesse, ce qui explique L'accroissement de volume de la thyroïde maternelle.

Une thyroïde fœtale fonctionnelle n'est cependant pas synonyme de maturité complète; en particulier, il existe une immaturité de l'axe hypophyso-thyroïdien. (**Thorpe et al., 1991**).

Ensuite la thyroïde fœtale va progressivement synthétiser de la T₄ et de la triiodothyronine (T₃), mais 50% de la T₄ fœtale provient encore de la thyroïde maternelle en fin de grossesse.

L'iode contenu dans le régime alimentaire de la mère traverse facilement le placenta et est utilisé par la glande thyroïde du fœtus pour produire les hormones thyroïdiennes. Une carence en iode peut donc causer une hypothyroïdie chez le nouveau né (**Luton, 2007**).

Tableau 03: Maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus humain (**Polak ,2001**)

Age (semaines)	T4 (pmol/ml)	T4 libre (pmol/ml)	T3 (pmol/ml)	T3libre (pmol/ml)
12-20	5-70	0-7	0.02-0.5	0.7-9
21-30	15-125	2-16	0.05-1.2	1.5-10
31-40	40-200	7-29	0.12-2	3-14

2.1.4. Rôle du placenta :

Le placenta participe au transfert des hormones thyroïdiennes de la mère au fœtus. Ce passage transplacentaire est faible, mais déterminant en début de grossesse avant la production endogène d'hormones thyroïdiennes par le fœtus pour contribuer à morphogénèse cérébrale, et suffisant en fin de grossesse pour assurer des concentrations mesurables de T₄ à la naissance chez des enfants présentant une agénésie thyroïdienne ou un blocage complet de l'hormonogénèse (Vulsma, 1989), Le placenta participe également au transfert foëto-maternelle de l'iodure. Une étude récente (Bidart *et al.*, 2000) a analysé l'expression placentaire du transporteur d'iodure et de la pendrine, tous deux impliqués dans le transport de l'iodure au niveau de la cellule thyroïdienne.

Le rôle principal du placenta semble néanmoins d'assurer le métabolisme des hormones thyroïdiennes (Burrow *et al.*, 1994). Des trois enzymes participant à la désiodation des hormones thyroïdiennes, deux sont exprimées dans le placenta, les désiodases de type II et III. L'activité de la désiodase de type II, qui permet la conversion de T₄ en T₃, est inversement proportionnelle au taux plasmatique de T₄, ce mécanisme d'adaptation permettant de maintenir une production placentaire de T₃ suffisante, même en cas d'hypothyroïxémie maternelle. La désiodase de type III transforme la T₄ en rT₃ et la T₃ en T₂.

L'importante activité de cette enzyme explique en partie le profil biologique du fœtus, caractérisé par des concentrations élevées de rT₃ (fig.10).

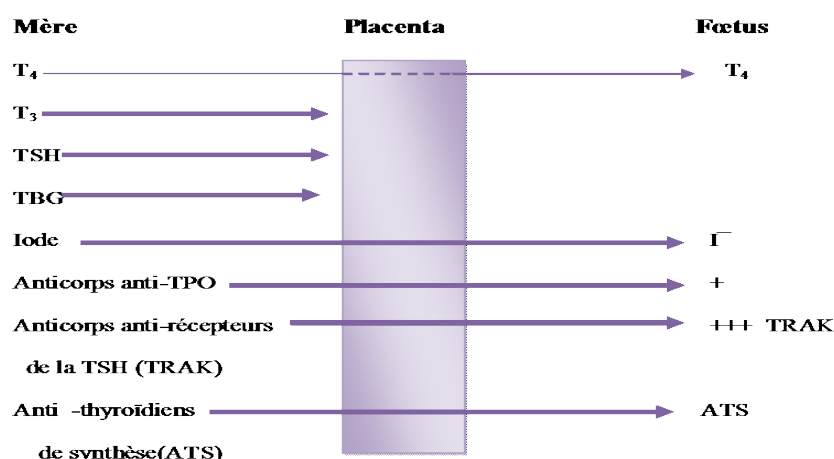


Figure 10 : passages transplacentaires (Azarian *et al.*, 2004).

Le transfert transplacentaire des hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus est minime et ne se voit qu'en fin de grossesse en raison de l'existence d'un système placentaire de désiodation des hormones thyroïdiennes. Toutefois la désiodation semble contrôlée par la fonction thyroïdienne fœtale. Ainsi il a été trouvé des taux de T₄ libre non nuls à la naissance, chez des nouveau-nés porteurs d'une agénésie thyroïdienne. Tout se passe comme si la désiodase était inhibée, permettant le passage de quantité considérable de T₄ de la mère au fœtus pour limiter, au moins en partie, les conséquences de l'hypothyroïdie fœtale (**Vulsha et al., 1989**).

2.2. Les dysthyroïdies pendant la grossesse :

L'association d'une pathologie thyroïdienne et grossesse est relativement fréquente (**Ducarme et al., 2007**). Les hormones thyroïdiennes ont leur importance dès le début de la grossesse, en particulier dans le développement cérébral. Une carence maternelle peut avoir de graves conséquences sur le développement fœtal. En effet, la thyroïde du fœtus ne débute sa formation qu'entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine de grossesse, et commence à synthétiser de la T₄ vers la 18^{ème} ou 20^{ème} semaine. Jusque là, ce sont donc les hormones maternelles traversant le placenta qui assurent les besoins (**Guignot, 2007**).

2.2.1. Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie est un syndrome clinique secondaire à une imprégnation insuffisante de l'organisme en hormones thyroïdiennes, le plus souvent à cause d'un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde.

L'hypothyroïdie se manifeste rarement par des symptômes spécifiques ou francs. Le plus souvent elle est diagnostiquée par le bilan hormonal et découverte fortuitement particulièrement pendant la grossesse. D'une part l'hypothyroïdie clinique peut entraîner une hypofertilité. (**Cignini et al., 2012**).

2.2.1.1. Etiologie :

La carence en iode est la principale étiologie dans le monde. Dans les régions non carencées en iode telles que le Canada, la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto est la cause principale (**ACOG, 2002**).

2.2.1.2. Les conséquences d'une carence en hormone thyroïdiennes :

Chez la mère, il s'agit la plupart du temps d'un taux d'anticorps antithyroïdiens trop important. Les risques encourus sont :

- Une hypertension artérielle.
- une pré-éclampsie.
- un avortement prématuré (1^{er} trimestre).
- une anémie.
- une hémorragie du post-partum.

Le diagnostic se fait par l'augmentation de la TSH maternelle, alors qu'elle devrait physiologiquement diminuer. L'hypothyroïdie est évoquée pour une TSH supérieure à 2 mUI/l (normes de valeur hors grossesse : 0,3 à 6 mUI/l). Dans la plupart des cas, la valeur de la T₄ libre reste dans la fourchette des valeurs usuelles (entre 8 et 18 ng/L ou 10 et 23 pmol/l).

Chez le fœtus, la carence est rarement d'origine maternelle (1 sur 100 000 naissances). Pour une naissance sur 4 000, la thyroïde s'est anormalement développée. Cela peut provoquer un petit poids de naissance, un déficit intellectuel modéré à sévère, avec un développement plus lent du langage, des résultats scolaires assez faibles, voire un déficit moteur. Pour permettre une prise en charge optimale d'une éventuelle hypothyroïdie congénitale, on réalise systématiquement un dosage de la THS chez le nouveau-né (le 3^{ème} jour après la naissance) afin de démarrer au plus tôt un traitement si nécessaire. (**Guignot, 2007**).

2.2.1.3. Les causes de l'hypothyroïdie :

Origine auto-immune : Anticorps anti thyroïde peroxydase (anti-TPO)

La TPO est l'enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les anticorps anti-TPO sont essentiellement des immunoglobulines G de nature poly clonale. Ils fixent le complément ce qui leur confère un potentiel de cytotoxicité (**Toubert, 2001**).

La maladie thyroïdienne secondaire à la présence d'anti-TPO est une affection fréquente dans la population féminine en âge de procréer (**Stagnaro, 1990; Glinioer et al., 1991 ; Lejeune et al., 1993; Iijima, 1997; Bagis, 2001 ; Sieiro, 2004**).

2.2.1.4. Les prises en charges :

Le traitement d'une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse est urgente. Les données disponibles confirment l'intérêt de traiter une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse (**Stagnaro et al., 2011.**)

En cas d'hypothyroïdie connue avant la grossesse, il est nécessaire d'équilibrer la fonction thyroïdienne, le plus précocement possible au cours de la grossesse. Les besoins en thyroxine augmentent significativement durant la grossesse en rapport avec l'augmentation de la désiodation placentaire (**Roberts and Ladenson, 2004.**)

La prise de L-THYROXINE se fait « per os », de préférence le matin et doit être différée des substances pouvant en gêner l'absorption telle qu'une supplémentation ferrique usuelle au cours de la grossesse (**Forehan, 2012.**)

Afin que le traitement soit adapté, il est important de bien connaître les seuils objectifs de TSH considérés comme normaux chez une femme pendant la grossesse. L'objectif est d'éviter les complications maternelles et fœtales liées à cette affection. Pour cela, le traitement doit être particulièrement ajusté, ni excessif, ni insuffisant, et de manière précoce (**Kothari and Girling, 2008.**)

2.2.2. Hyperthyroïdie et grossesse

L'hyperthyroïdie se rencontre dans 1 à 3 % des grossesses. Il s'agit dans la plupart des cas d'une hyperthyroïdie biologique, la prévalence de l'hyperthyroïdie clinique au cours de la grossesse n'étant estimée qu'à 0.2 % (**Mestman, 1998.**)

2.2.2.1. Etiologie :

La maladie de Graves est une thyroïdite auto-immune caractérisée par la sécrétion d'auto-anticorps stimulants (TSI) dirigés contre les récepteurs de TSH (**Glinoeer, 2003.**) La thyrotoxicose gestationnelle résulte de l'action thyrostimulante de l'hCG, ce qui explique la résolution spontanée dans la deuxième moitié de la grossesse (**Tan et al., 2002; Bournaud and Orgiazzi, 2003 ; Glinoeer, 2003**).

2.2.2.2. Diagnostic :

Les manifestations cliniques (tachycardie, palpitations) sont à différencier des signes sympathiques de la grossesse. L'absence de prise de poids est évocatrice. Le diagnostic repose, comme dans toute thyrotoxicose, sur le dosage de TSH et de T4L mais on doit tenir compte de normes adaptées au terme de la grossesse (**Ross et al., 2016**).

A partir de la 6^{ème} semaine de gestation, la concentration plasmatique de TSH suit une courbe inverse de celle d'hCG qui culmine à la 12^{ème} semaine. De ce fait, une diminution isolée de TSH est fréquente au 1^{er} trimestre, et sans signification pathologique (**Gliouer, 1997**).

Cette action TSH-like d'hCG peut aboutir à une thyrotoxicose gestationnelle transitoire qui régressera, en général, spontanément au 2^{ème} trimestre. Elle est observée lorsque les concentrations d'hCG sont très élevées, en particulier lors des grossesses multiples. En cas d'hyperémèse gravidique, le bilan thyroïdien est perturbé dans 2/3 des cas.

2.2.2.3. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire :

Conséquence de l'action thyroestimulante de l'hCG, la thyrotoxicose gestationnelle transitoire est la première cause d'hyperthyroïdie biologique au cours de la grossesse. La réalisation systématique d'un bilan thyroïdien au premier trimestre de la grossesse chez 1900 femmes enceintes a permis d'en évaluer la prévalence à 2,4 %. (**Gliouer, 1997**). Du fait d'un pic d'hCG plus marqué, l'hyperthyroïdie est plus fréquente en cas de grossesse gémellaire. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie sont présents dans seulement la moitié des cas, les vomissements étant associés aux formes les plus sévères et aux thyroxinémies les plus élevées.

L'examen clinique ne retrouve ni goitre ni orbitopathie, les anticorps anti récepteur de la TSH sont absents, et l'évolution se fait vers la régression des signes cliniques et la normalisation du bilan biologique (thyroxinémie puis TSH) vers la 20^{ème} semaine de grossesse. Les pronostics maternel et fœtal ne sont pas affectés. Dans la plupart des cas, le recours aux antithyroïdiens est inutile, le traitement symptomatique suffisant à améliorer les signes cliniques. Celui-ci repose sur l'administration de bêta bloquants (Propranolol, 20 mg toutes les 8 heures) pour une durée la plus brève possible.

2.2.2.4. Mutation du récepteur de la TSH :

Un cas d'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire par mutation du récepteur de la TSH a récemment été décrit (**Rodien et al., 1998**). La récurrence, au cours de chaque grossesse, d'un tableau d'hyperthyroïdie associé à des vomissements sans élévation anormale du taux d'hCG, et la notion de manifestations identiques chez la mère de la patiente ont conduit à la découverte d'une mutation du gène codant le récepteur de la TSH. Cette mutation, située dans le domaine extracellulaire du récepteur, s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG, sans modification de l'affinité pour la TSH.

2.2.2.5. Maladies de Basedow :

Première cause d'hyperthyroïdie chez la femme en âge de procréer, la maladie de Basedow concerne 0,5 à 2 grossesses sur 1 000. L'association maladie de Basedow et grossesse recouvre différentes situations:

- La grossesse peut survenir alors que la femme reçoit un traitement par antithyroïdiens;
- Dans d'autres circonstances, la patiente a été traitée antérieurement par iode radioactif ou chirurgie pour une maladie de Basedow;
- Enfin, le diagnostic de maladie de Basedow peut être posé pendant la grossesse.

Dans ce dernier cas, le diagnostic peut être retardé. En effet, la sémiologie de l'hyperthyroïdie, qui peut associer troubles de l'humeur, asthénie, palpitations, troubles digestifs et thermophobie modérée, est proche des manifestations fonctionnelles de la grossesse. La survenue ou l'augmentation de volume d'un petit goitre peut également être rattachée à l'état gravidique. Pour **Mestman (1998)**, deux signes sont cependant particulièrement évocateurs d'hyperthyroïdie pendant la grossesse: l'absence de prise de poids, voire l'amaigrissement contrastant avec un appétit conservé, et une tachycardie permanente supérieure à 90 battements par minute.

L'évolution naturelle de la maladie de Basedow, comme celle d'autres maladies immunitaires, est influencée par la grossesse, qui s'accompagne d'un état d'immunodépression relative, indispensable pour éviter le rejet de la « semi-allogreffe » du fœtus. Il est ainsi classique de considérer que l'hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow tend à s'améliorer pendant la deuxième moitié de la grossesse, le premier trimestre et le post-partum apparaissant en revanche comme des périodes favorables à l'aggravation ou à la rechute de la thyrotoxicose. Au cours de la grossesse, le titre des anticorps anti peroxydase et anti thyroglobuline diminue chez la majorité des femmes présentant une thyroïdite auto-immune (**Amino et al., 1978**).

Il en est de même pour les anticorps anti-récepteur de la TSH, dont l'activité biologique peut également varier au cours de la grossesse. Une étude prospective menée chez 15 patientes basedowiennes enceintes a ainsi montré une diminution de l'activité thyroïdienne au profit d'une augmentation de l'activité bloquante des anticorps anti-récepteur de la TSH, indépendante du traitement par antithyroïdiens (**Kung and Jones, 1998**).

Deux autres phénomènes peuvent en outre contribuer à l'amélioration de l'hyperthyroïdie: L'élévation de la TBG qui, augmentant la capacité de liaison des hormones thyroïdiennes, tend à diminuer leur fraction libre, et la diminution du pool iodé disponible pour la synthèse des hormones thyroïdiennes.

2.2.2.6. Traitement :

Le recours à l'iode radio actif étant bien évidemment contre indiqué durant la grossesse, le traitement de la maladie de Basedow fait appel à la chirurgie ou aux antithyroïdiens. Le but du traitement vise à restaurer rapidement l'euthyroïdie. Non traitée, l'hyperthyroïdie gravidique expose en effet à la survenue de crise aiguë thyrotoxique, de pré éclampsie, et affecte la morbidité et la mortalité périnatales en augmentant les risques de retard de croissance intra-utérin, de prématurité voire de mort fœtale *in utero*. Le traitement est débuté à la dose de 200 à 300 mg de PTU(le propylthiouracile) en trois prises ou de 20 à 30 mg de carbimazole par jour (Mestman, 1998; Masiukiewicz and Burrow, 1999)

Le contrôle régulier (toutes les 2 à 4 semaines) des paramètres thyroïdiens permet de vérifier le retour à l'euthyroïdie, qui survient dans un délai de 3 à 8 semaines. Il est alors nécessaire de diminuer la posologie de l'antithyroïdien de façon à maintenir le taux de T₄ libre maternel proche de la limite supérieure. En effet, en raison du passage transplacentaire des antithyroïdiens, la diminution excessive de la thyroxinémie maternelle s'accompagne d'un surdosage chez le fœtus, exposant à la survenue d'un goitre et d'une hypothyroïdie.

2.2.3. Thyroïde du post partum

La thyroïdite du post-partum regroupe les dysthyroïdies qui apparaissent dans l'année qui suit l'accouchement (Muller, 2001). C'est une inflammation de la glande thyroïde qui affecte environ 5-18% des femmes enceintes en bonne santé dans différentes population pendant la première année après la livraison (Salvi and How, 1987). L'hypothyroïdie de ces états pathologiques résulte d'une inflammation secondaire à l'infiltration de la glande par les lymphocytes et les leucocytes.

Les femmes souffrent d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie passagère qui survient 3 à 6 mois après l'accouchement et qui est associée au développement d'un petit goitre indolore. Plus de 90% des patientes atteintes de thyroïdites se rétablissent complètement, mais l'affection peut récidiver pendant la deuxième grossesse.

Il est à noter que les patientes souffrant d'hypothyroïdie post-partum peuvent présenter une dépression post-partum. Jusqu'à 30% des cas après 3 ans, et dans 50% des cas après 7-10 ans, développent une hypothyroïdie permanente. Presque toutes les femmes atteintes de thyroïdite post-partum ont des anticorps anti-TPO. Ce marqueur peut être un test de dépistage utile en début de grossesse, car 50% des femmes ayant des anticorps développeront un dysfonctionnement thyroïdien post-partum (**Muller et al., 2001**)

2.2.3.1. Épidémiologie

Dans les régions non carencées en iode, la prévalence de la thyroïdite post-partum est estimée entre 5 % et 7 % (**Muller, 2001**).

2.2.3.2. Étiologie

Les thyroïdites du post-partum sont d'origine auto-immune. Leur survenue est favorisée par le rebond immunitaire qui suit l'accouchement (**Muller, 2001**).

2.2.3.3. Facteurs de risque

Les patientes avec un antécédent de thyroïdite du postpartum ont un risque de récurrence de 70 % (**Muller, 2001**). Chez les patientes avec un diabète de type 1, la prévalence est estimée à 25 %.

2.2.3.4. Traitement

La phase d'hyperthyroïdie ne nécessite pas de traitement antithyroïdien. Un traitement substitutif par la lévothyroxine est instauré si la phase d'hypothyroïdie est symptomatique (**Muller, 2001**). La durée de traitement est controversée, entre 2 et 12 mois en général (**Bournaud and Orgiazzi, 2003**).

2.2.4. Nodules et cancers

La prévalence des nodules thyroïdiens décelables est grande, il n'est donc pas rare de découvrir un nodule au cours d'une grossesse (**Rojeski and Gharib, 1985**). Lorsqu'il existe plusieurs nodules, il s'agit habituellement de lésions bénignes, goitre multi nodulaire ou thyroïdite de Hashimoto. Lorsqu'il n'existe qu'un seul nodule cliniquement palpable, se pose le problème du cancer de la thyroïde, dont le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. La fréquence des carcinomes étant faible (5-10 %) des nodules hypo fixant à la scintigraphie), il n'est pas envisageable de proposer une chirurgie à tous les sujets porteurs d'un nodule thyroïdien. En fait l'attitude thérapeutique va découler d'une série de données cliniques et para-cliniques.

L'intervention chirurgicale n'entraîne pas de risque particulier pour la mère ni pour le fœtus. En cas d'indication chirurgicale, il est préférable de réaliser celle-ci au deuxième trimestre de la grossesse). En cas de cancer, il s'agit le plus souvent d'un cancer différencié de type papillaire ou vésiculaire dont le pronostic est en général bon et non influencé par la grossesse (**Rosvoll and Winship, 1965**).

2.2.4.1. Prise en charge :

Si un traitement complémentaire par iode radioactif est nécessaire, il sera réalisé après l'accouchement. Chez une jeune femme traitée pour cancer thyroïdien, il n'y a pas de contre-indication à la grossesse en dehors des périodes de traitement par iode 131, en respectant un délai de 12 mois après celui-ci. Les nouveau-nés de mères antérieurement traitées par iode 131 n'ont pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales (**Sarkan et al., 1976**). En cas de diagnostic de cancer, la prise en charge pluridisciplinaire décidera entre les différentes options possibles : interruption de grossesse, chirurgie puis irradiation en post-partum, accouchement prématuré puis prise en charge. Ces décisions se prenant en fonction du terme.

En cas de diagnostic de cancer, la prise en charge pluridisciplinaire décidera entre les différentes options possibles : interruption de grossesse, chirurgie puis irradiation en post-partum, accouchement prématuré puis prise en charge. Ces décisions se prenant en fonction du terme.

2.2.5. Goitre simple :

Il s'agit d'une augmentation homogène du volume de la thyroïde sans anomalie de la fonction thyroïdienne. Aucune indication n'existe à interrompre un traitement freinateur par l-thyroxine lorsque le goitre est connu et traité avant la grossesse. La découverte d'un volumineux goitre au cours de la grossesse peut justifier un traitement freinateur pour essayer d'en réduire le volume.

2.2.6. La carence en iode pendant la grossesse :

La concentration urinaire en iode (UIC) est le paramètre clinique pour définir la carence en iode en $\mu\text{g/l}$. Selon l'OMS, les valeurs moyennes d'iode urinaire pour les femmes enceintes entre 149-249 $\mu\text{g/L}$ sont cohérentes avec une consommation optimale en iode.

La consommation en iode pendant la grossesse peut être évaluée en mesurant la concentration urinaire en iode dans une cohorte représentative de la population, cette mesure doit être idéalement entre 150-250 $\mu\text{g/l}$ (**Pearce, 2012**).

Dans les régions avec une insuffisance même légère à modérée en iode, le stock total en iode du corps, reflété par l'iode urinaire, diminue du premier au troisième trimestre.

2.2.6.1. Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse :

Au cours de la grossesse, la carence en iode est associée à une augmentation de la pathologie thyroïdienne morphologique (goitre et nodule) et fonctionnelle (dysthyroïdies). Une insuffisance en iode entraîne une baisse des hormones thyroïdiennes entraînant une sécrétion de TSH, ce dernier stimule la croissance de la glande d'où un goitre chez la mère et le fœtus.

Une carence en iode avec une iodurie médiane $< 50\mu\text{g/j}$, entraîne des avortements spontanés, des accouchements prématurés avec une diminution du poids de naissance des nouveau-nés, une augmentation de la morbi-mortalité néonatale et périnatale secondaire à des altérations de la réponse immunitaire responsables d'une augmentation des infections néonatales, des troubles du développement du système nerveux central responsables d'un crétinisme endémique avec retard psychomoteur, troubles de la marche liés à une parésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important (**Caron *et al.*, 2006**).



Partie II

Matériel et méthodes

1. Population étudiée

La présente étude concerne une population de 216 femmes atteinte des dysthyroïdies pendant la période gestationnel dans la wilaya de Mostaganem, les résultats ont été récoltés à partir de l'année 2016 jusqu'à l'année 2019 (Janvier, février, mars).

2. Lieu d'étude

Cette étude a été réalisé au niveau des laboratoires d'analyses médicales CADUCEE, l'hôpital de LALA KHEIRA (maternité) et LABORATOIRE KHARROUBI situés dans la ville de Mostaganem à une période du trois mois (janvier, février et mars 2019) et on compare le travail avec les trois années précédentes.

3. Objectifs

Notre étude consiste à évaluer et vérifier les perturbations thyroïdiennes chez les femmes enceintes (ayant une hypothyroïdie et/ou hyperthyroïdie) du première trimestre jusqu'au troisième trimestre dans la wilaya de Mostaganem. L'objectif principal est de savoir l'interrelation entre la thyroïde et la grossesse pendant les trois trimestres et discuter l'intérêt de la mise en place d'un dépistage systématique des troubles thyroïdiens chez ces femmes enceintes. Le deuxième objectif est la maîtrise des techniques de dosage hormonal par la technique ELISA (Humareader HS).

4. Problématique

Cette étude consiste à suivre les variations des hormones thyroïdiennes (TSH, T₃ et T₄) chez les femmes enceintes accusant une hyperthyroïdie et/ou une hypothyroïdie. Elle vise aussi à maîtriser une méthode de dosage hormonal (automatisée) basée sur la technique Elisa. Par le biais de ce travail, nous allons déterminer la fréquence des dysthyroïdies révélées au cours de la grossesse et discuter l'intérêt de la mise en place d'un dépistage systématique des troubles thyroïdiens chez ces femmes enceintes.

5. Matériel

✓ *L'appareillage utilisé au niveau du laboratoire de sérologie :*

- **Centrifugeuse DM0 412:** Les analyses sérologiques doivent être réalisées sur le sérum, on doit centrifuger notre prélèvement sanguin ; le tube d'échantillon est placé dans un rotor, lui même placé dans la cuve de la centrifugeuse.

L'accélération produite par la rotation entraîne les particules les plus lourdes vers le fond du tube, ce qui permet de séparer le culot du surnageant.

- **Automate COBAS e 411 (HITACHI) :** Un système informatique directement relié au système d'automate et situé à proximité de l'appareil.

- A cet ensemble il faut ajouter des : Seringues ou aiguilles ; Tubes sec; Portoir; coton sec et alcoolisé ; garou ; plaque de microtitrage (96 puits), et autres matériels à usage unique.
- **ELISA de HUMAN (HumaReader HS).**

6. Réactifs

- ✓ **Barrettes de microtitration (MIC)** : dans un cadre support barrettes sécables à 8 puits, enduites de anti –TSH (monoclonaux, souris).
- ✓ **Calibrateurs (CAL)** : capuchons et étiquettes colorés (A: blanc, B: jaune, C: vert, D: rouge, E: bleu, F: noir). 6×2,0ml prêt à l'usage (Humareader HS)
Concentration de TSH : 0(A), 0,5(B), 3,0(C), 6,0(D), 15,0(E) et 30,0(F) mUI/l.
- ✓ **Conjugué d'enzyme (CON)** : capuchon blanc, prêt à l'usage, coloré en rouge
- ✓ **Solution de lavage(WASH)** : capuchon blanc, concentré pour environ 1000 ml, PH7.2±0.2, tampon Tris (10 mmol/l), Na CL (8 g/l).
- ✓ **Réactif de substrat (SUB)** : capuchon noir, prêt à l'usage, sans couleur à bleuatre(PH3.6±0.25),3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine(TMB)=1.2mmol/l,peroxyde d'hydrogène d 6,0mmol/l.
- ✓ **Solution d'arrêt (STOP)** : capuchon rouge, acide sulfurique=0,5 mol/l
Conservateurs : concentration totale < 0,1%.

7. Protocol expérimental

7.1. Prélèvement et préparation des échantillons:

Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse. Ce sang prélevé est placé dans des tubes EDTA ou des tubes livrables avec des anticoagulants selon le test pris à faire obligatoirement par un médecin (tube sec pour la sérologie), puis centrifugés à 3000 tours par minute. Les tubes numérotés doivent porter les noms des patients.

7.2. Principe –ELISA :

Le PSA ELISA de HUMAN est destiné à l'usage professionnel .essai de la deuxième génération, il se sert d'un anticorps monoclonal anti –TSH hautement spécifique fixé sur la superficie de plaques de microtitration.

Dans la première incubation, les échantillons, des calibrateurs ou des contrôles et le conjugué d'enzyme (anticorps anti –TSH, marqués de peroxydase) forment le complexe classique de sandwich qui est fixé à la superficie des cupules par l'interaction de l'anticorps immobilisé.

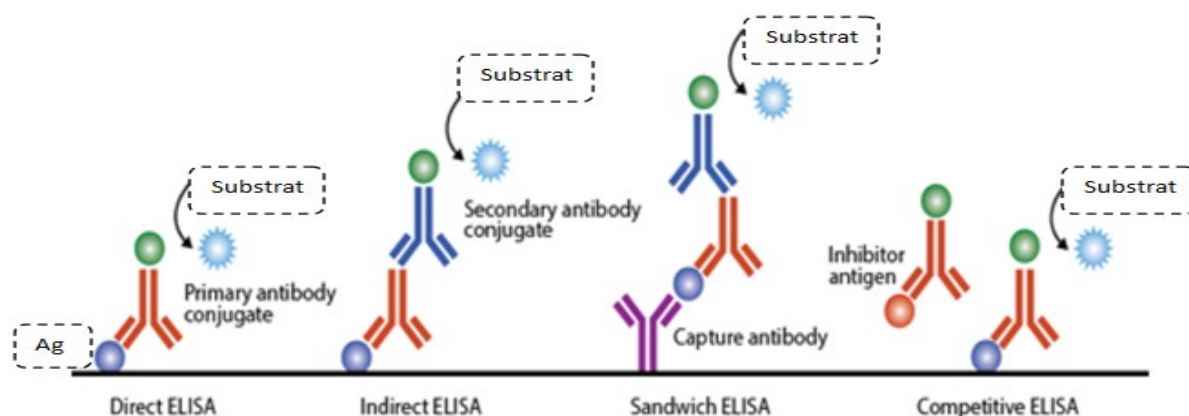


Figure 11 : test ELISA direct et indirect.

A la fin de l'incubation, l'excédent du conjugué enzymatique et les anticorps monoclonaux non fixés sont lavés. Le réactif substrat (phase 2) est ajouté et une couleur se développe qui change vers le jaune après l'arrêt de la réaction. L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon.

7.3. Dosage de la TSH :

- Les réactifs et les échantillons doivent être à la température ambiante avant l'utilisation. Ajouter 50 µl de calibrateurs en double (C₀-C₆) Ajouter 50 µl du sérum d'échantillons à tester ajouter, 50 µl de contrôle à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.
- Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits, mélanger et couvrir MIC (barrettes de microtitration) et incuber pendant 60 minutes (20 à 25 C°).
- Enlever le contenu de chaque puits, laver les puits 05 fois avec 300 µl de solution de lavage (WASH) diluée. Lors de chaque étape de lavage, agiter doucement la plaque pendant 5 secondes et enlever l'excès solution en tapant la plaque inversée sur un papier absorbant.
- Ajouter 100 µl de substrat TMB (3,3',5, 5'- tétraméthylbenzidine) à chaque puits. Couvrir la plaque et incuber pendant 15 minutes à température ambiante (20 à 25C°) dans l'obscurité.
- Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt (STOPE) à chaque puits, mélanger soigneusement.
- Lire l'absorbance (A) à 450 nm dès que possible ou dans les 30 minutes après avoir terminé la réaction en utilisant une longueur d'onde de référence de 630-690 nm.

7.4. Dosage de FT₄

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour le dosage quantitatif de la thyroxine libre (FT₄) dans le sérum ou le plasma humain.

7.4.1. Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T₄ libre (FT₄, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T₄ antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T₄ revêtus sur la microplaque (solide phase).

7.5. Dosage de FT₃ :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la triiodothyronine libre (FT₃) dans le sérum et le plasma humain.

7.5.1. Principe:

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T₃ libre (FT₃, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T₃ antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T₃ déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine).

7.6. Dosage d'Anti-TPO :

C'est une méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la concentration en anti-TPO dans le sérum humain ou plasma.

7.6.1. Principe

Ce test est basé sur l'enzyme sandwich à deux sites principe de l'immuno-essai. L'échantillon testé est placé dans le micro puits enrobés par l'antigène. Anticorps de l'antigène enrobé de spécimen fixé sur la surface du micro puits. Le matériau non lié est éliminé par une procédure de lavage.

Deuxièmes anticorps dirigés contre l'Ig humaine et étiquetés avec l'enzyme peroxydase, sont ensuite ajoutés dans le micro-puits. Après la procédure de lavage suivante, l'activité enzymatique restante liée au micro- puits surface est détectée et quantifiée par l'ajout de mélange de substrat chromogène, solution d'arrêt et photométrie à 450 nm. La densité optique dans le micro-puits est directement liée à la quantité d'anticorps spécifiques dans les spécimens.

7.7. Préparation des calibrateurs

L'intérêt des calibrateurs pour tracer la courbe d'étalonnage

✓ **Concentrations de TSH (C₀ ... C₆) :**

Concentration	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
TSH μ UI /l	0	0.2	0.5	2.5	5	10	20

✓ **Concentrations approximatives de FT₃, FT₄ (C₀ ... C₅) :**

Concentrations Dosages	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
FT ₃ pg/ml	0	0.4	1.2	4.5	8.0	18.0
FT ₄ ng/ml	0	0.3	0.95	2.1	3.6	7

Remarque : Les calibres sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Après l'ouverture les réactifs doivent être stockés à (2-8C°) et utilisés dans les 60 jours.

7.8. Préparation de l'échantillon (TSH, FT₃, FT₄) :

Le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, FT₃, FT₄) peut être effectué dans le sérum ou plasma humain (l'échantillon sérique dans un tube chimie avec ou sans gel séparateur et plasmatique sur EDTA, Héparine). Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 2 et 8 C° pendant période maximale de 48 heures. Pour un stockage plus long, les échantillons doivent être congelés, peuvent être conservé à des températures de -20 C° pendant 30 jours maximum.

• **Pour Anti-TPO :**

Le dosage Anti-TPO peut être effectué dans le sérum humain ou plasma.

- ✓ Les échantillons sériques doivent être pré-dilués avec une substance diluant 1/100 (Exemple: 10 μ l d'échantillon peuvent être dilués avec 990 μ l de diluant d'échantillon).
- ✓ Recueillir le sang par ponction veineuse en vacutainers et sérum séparé (après la formation de caillots) ou plasma provenant des cellules par centrifugation.
- ✓ Stabilité : 5 jours au frigo entre 2 et 8 C° ou 6 mois au congélateur à -20 C°.

7.9. Validité du test :

Les résultats du test sont valables à condition que les critères suivant soient accomplis :

- L absorbance moyenne(DO) de calibrateurs F e 1,2.
- La différence entre les mesures en double de calibrateurs F ne dépasse pas 10%.

7.10. Lecture du test :

- **Test colorée** : une réaction colorée jaune foncé du test **ELISA- TSH** indique la présence d'un taux élevé de TSH.
- **Test incolore** : une réaction non colorée indique la présence d'un taux faible de TSH



Figure 12 : résultat du test TSH ELISA

7.11. Lecture photométrique

Tests	Valeurs de référence
TSH	0.39 – 6.16 μ UI/ml
FT ₃	1.4 – 4.2 pg/ml
FT ₄	0.8 – 2.0 μ UI/ml

Les échantillons dont la densité optique est inférieure ou supérieure à la valeur de la gamme sont considérés et interprétés comme patients atteints des variations thyroïdiennes.

Valeurs de référence	Anti-TPO [UI / ml]	Anti-TG [UI / ml]
Normal	< 20	< 4
Elevé	e 20	e 4

7.12. Etudes statistiques

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme des histogrammes et des courbes prenant en considération les moyennes et les écarts types pour les variables quantitatives. L'analyse des données avait été traitées dans le logiciel R. ANOVA.



Partie III

Résultats et discussion

1. Répartition des patientes en fonction des années et de l'âge

Les résultats obtenus montrent une augmentation importante du nombre des patientes depuis l'année 2016 à nos jours avec un pourcentage plus aggravant pendant la période de grossesse.

L'étude statistique représente une augmentation remarquable du nombre de l'année 2017 estimé à 74 cas avec un pourcentage de 34 % et la tranche d'âge la plus touchée est de 33 à 39 ans, en comparant avec l'année 2016 et 2018 qui représentent un nombre de 50 et 29 cas successivement et un pourcentage estimé à 23 % dans un intervalle d'âge varie entre 26 et 32 ans, on remarque aussi que le nombre des patientes pour les trois premiers mois (Janv., fév., mars) de l'année 2019 est plus élevé par rapport les années précédentes pour tous les tranches d'âge (fig.13).

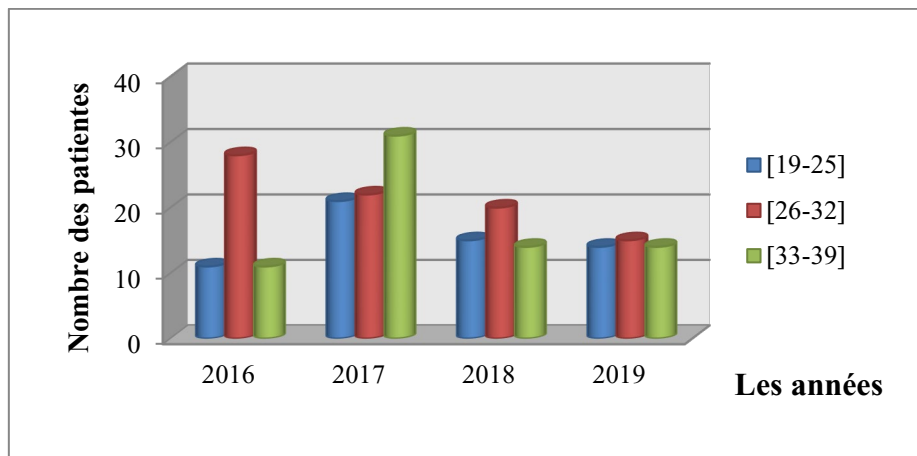


Figure 13 : nombre de population étudiée en fonction des années et de l'âge.

Le bilan thyroïdien est beaucoup plus demandé chez les femmes car les perturbations de la biologie thyroïdienne sont très fréquentes chez les femmes précisément pendant la période de grossesse, l'âge moyen de notre population était 30 ans.

les troubles d'un bilan thyroïdien peuvent être rencontrés à causes des conséquences de comorbidités sur l'hormonémie thyroïdienne, aussi devant des troubles cognitifs ou des troubles de l'humeur chez les femmes âgées(Goichot, 2016), elles sont généralement secondaires aux maladies souvent multi-systémiques que présentent ces patientes ou aux médicaments prescrits.

Les principaux dosages biologiques thyroïdiens sont représentés par les hormones thyroïdiennes : TSH, T₄ et T₃, ainsi que les anticorps thyroïdiens.

2. Répartition des patientes avec bilan normal et perturbé selon l'âge

L'étude représente un nombre de 144 sujets de la population qui ont un bilan thyroïdien normal où nous avons comptés 77 sujets sans traitement et 67 sujets sous traitement selon les tranches d'âge.

Nous avons remarqués une augmentation progressive de nombre des patientes avec un bilan normal (Euthyroïdie) et la tranche d'âge la plus touchée est de 26 à 32 ans avec un nombre très élevé présenté par 32 cas sans traitement et 27 cas sous traitement de la population étudiée (fig.14).

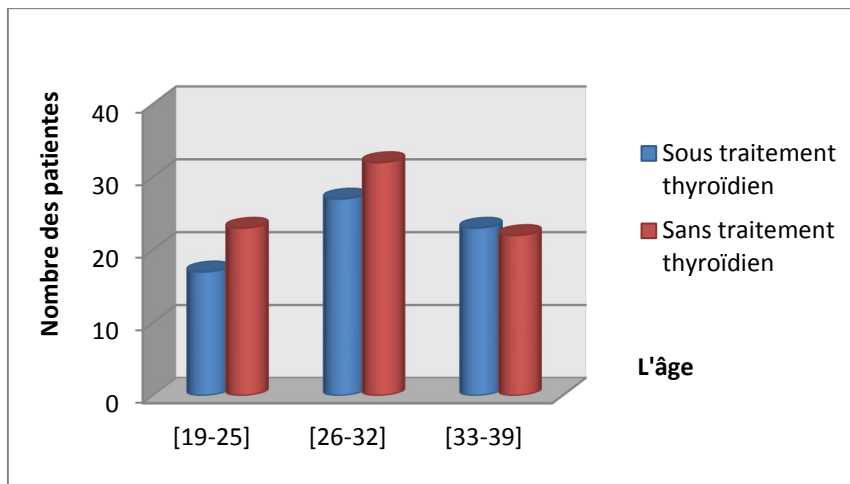


Figure 14 : nombre des patientes avec bilan normal selon l'âge.

N= 144 cas de bilan normal

L'étude représente un nombre de 72 sujets de la population qui ont un bilan thyroïdien perturbé où nous avons compté 40 sujets sans traitement et 32 sujets sous traitement selon l'âge.

Nous avons constaté une augmentation progressive de la perturbation de l'activité thyroïdienne, les deux tranches d'âge les plus touchées sont : 19 à 25 ans avec un nombre de 14 cas sous traitement et 12 cas sans traitement, et de 26 à 32 ans avec un nombre étant le plus élevé de 17 cas sans traitement et 8 cas sous traitement de la population étudiée (fig.15).

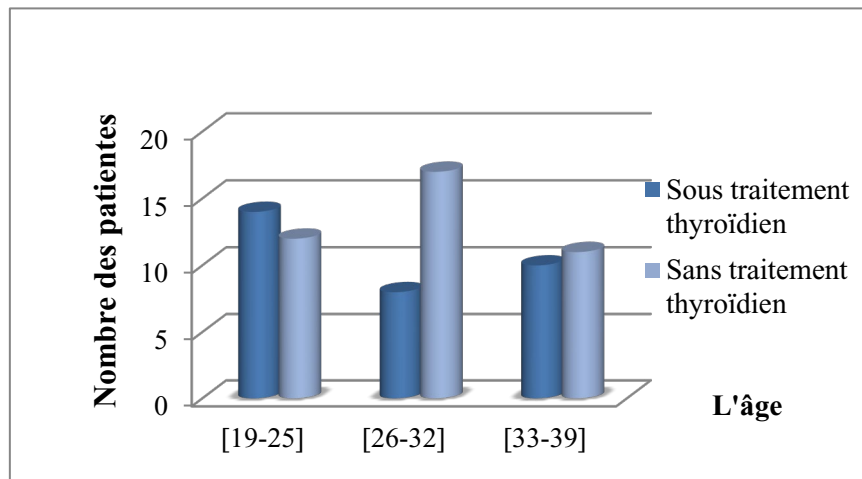


Figure 15 : nombre des patientes avec bilan perturbé selon l'âge.

N= 72 cas de bilan perturbé

Pour les femmes enceintes présentant une TSH supérieure aux valeurs de TSH spécifiques du trimestre ou pour les femmes souhaitant devenir enceintes avec une TSH > 2,5 mUI/l, il est recommandé d'initier le traitement (Surks *et al.*, 2004; Baumgartner *et al.*, 2014). Le traitement de choix est la lévothyroxine par voie orale; une dose initiale de 1,20 µg/kg/jour a été recommandée chez les patientes nouvellement diagnostiquées, tandis qu'une augmentation de la dose de 25 à 50% a été recommandée si diagnostiquée avant la conception (Abalovich *et al.*, 2013; Lazarus *et al.*, 2014). Les taux de TSH doivent être vérifiés toutes les 4 à 6 semaines au cours du premier trimestre et au moins une fois au cours des trimestres suivants pendant le traitement par la lévothyroxine (Yassa *et al.*, 2010).

3. Valeurs moyennes de TSH selon les années et les tranches d'âge en hyperthyroïdie et hypothyroïdie chez les femmes enceintes

En hyperthyroïdie, l'étude statistique représente une augmentation importante des valeurs de TSH chez les femmes enceintes dans la localité de Mostaganem dans les années 2018 ; 2017 et 2019 (Janv., fév., mars) respectivement et presque nulle en 2016 et la tranche la plus touchée est de 19 à 25 ans.

En comparant avec la tranche de 26 à 32 ans qui représente des valeurs importantes et identiques en 2018 et 2019 par rapport les années 2016 et 2017 qui représentent des valeurs négligeables. Pour la dernière tranche de 33 à 39 ans les valeurs ont des significations importantes dans l'année 2016 ; 2018 et 2017 tandis que cette valeur est négligeable en 2019 (Janv., fév., mars) (fig.16).

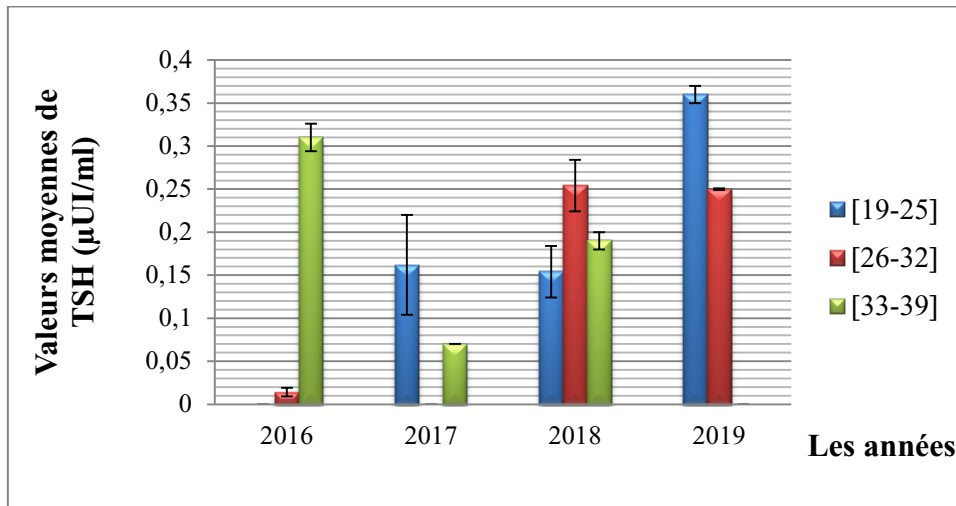


Figure 16: Valeurs moyennes de TSH selon les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui atteintes l'hyperthyroïdie.

Valeurs de référence = 0.39 - 6.16 µUI /ml.

En hypothyroïdie, les statistiques montrent des valeurs remarquables de TSH par rapport celle d'hyperthyroïdie en 2016 ; 2017 ; 2019 dont la tranche d'âge est de 19 à 25 ans, en comparant avec la tranche d'âge qui suite les valeurs moyennes de TSH sont presque identiques pour les années 2016 ; 2017 ; 2018 et nulle pour l'année 2019 (Janv., fév., mars) contrairement dit par rapport la tranche de 33 à 39 ans qui représente une valeur négligeable en 2016 et 2019 (Janv., fév., mars) mais des valeurs remarquables en 2017 et 2018 (**fig.17**).

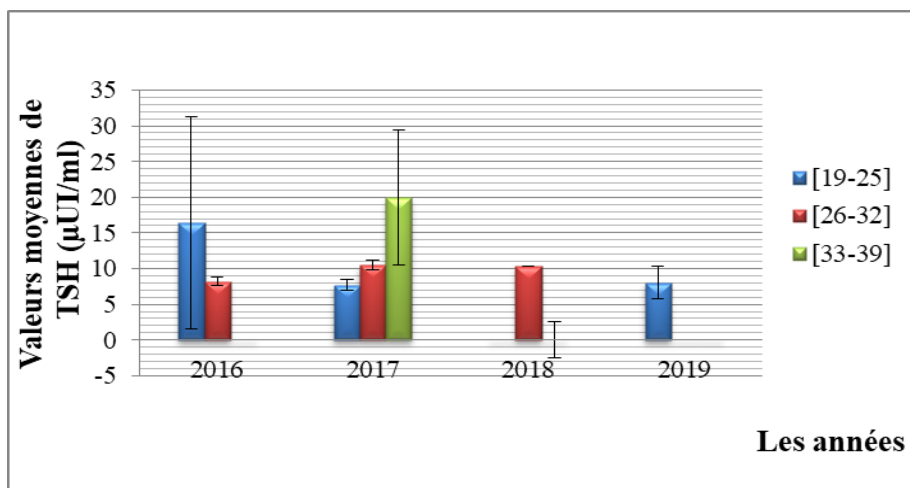


Figure 17: Valeurs moyennes de TSH par rapport les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hypothyroïdie.

Valeurs de référence = 0.39 - 6.16 µUI /ml.

4. Valeurs moyennes de FT₃ selon les années et les tranches d'âge en hyperthyroïdie et hypothyroïdie chez les femmes enceintes

En hyperthyroïdie, les valeurs moyennes du FT₃ ont une importance négligeable par rapport la FT₄ dans le diagnostic des perturbations thyroïdiennes.

Notre étude montre une augmentation importante des valeurs de cette hormone en 2016 et 2018 par rapport les autres années dont la tranche d'âge est de 26 à 32 ans. L'année 2017 montre des valeurs moyennes significatives pour les tranches d'âge de 19 à 25 ans et entre 33 et 39 ans (**fig.18**).

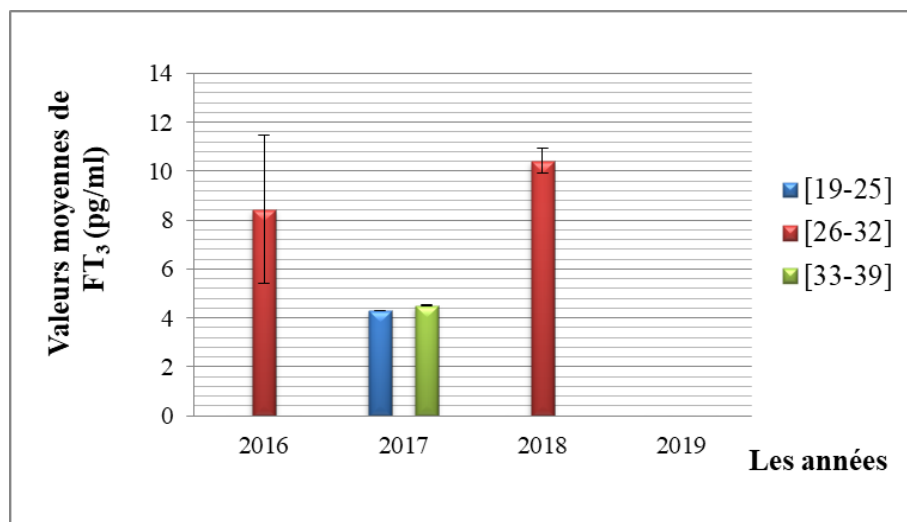


Figure 18: Valeurs moyennes de FT₃ par rapport les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui atteintes l'hyperthyroïdie.

Valeurs de référence = 1.4 - 4.2 pg/ml.

En hypothyroïdie, le traitement statistique représente des valeurs remarquables juste en 2016 et 2019 dont la tranche d'âge est de 19 à 25 ans, en comparant avec la tranche qui suite qui représente des valeurs négligeables en 2016 et 2017 mais elles sont presque identiques en 2018 et 2019 (Janv., fév., mars), pour la tranche d'âge de 33 à 39 ans juste les années 2016 et 2017 sont concernées par les valeurs importantes de notre population (**fig.19**).

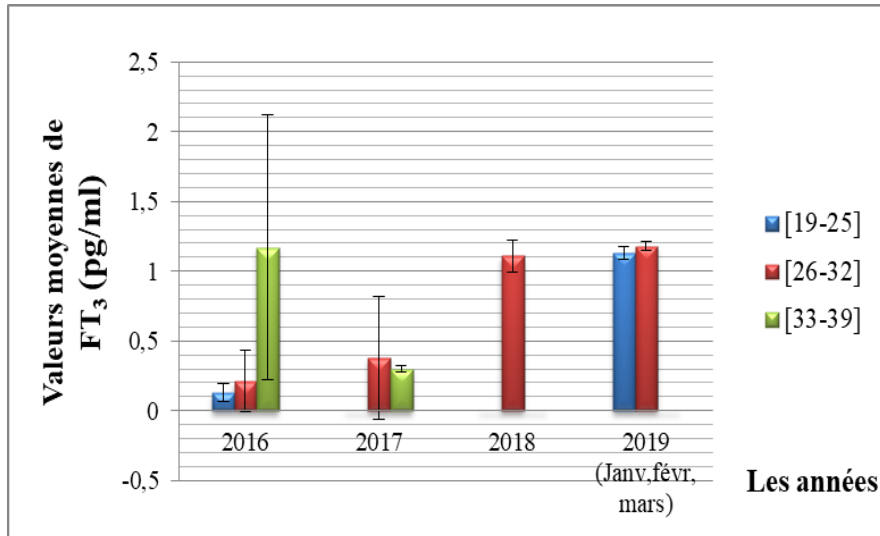


Figure 19 : Valeurs moyennes de FT₃ en fonction des années et des tranches d'âges chez les femmes enceintes qui atteintes l'hypothyroïdie.

Valeurs de référence = 1.4 - 4.2 pg/ml.

5. Valeurs moyennes de FT₄ selon les années et les tranches d'âge en hyperthyroïdie et hypothyroïdie chez les femmes enceintes

En hyperthyroïdie, les valeurs de FT₄ ont une valeur importante dans le diagnostic médical des perturbations thyroïdiennes.

Notre population représente des valeurs importantes dans les années 2016 ; 2017 ; 2018 et 2019 (Janv., fév., mars) par rapport la tranche d'âge de 19 à 25 ans, en comparant avec la tranche d'âge qui suite qui représente une valeur importante juste pour l'année 2016 et les résultats du tranche qui varie entre 33 et 39 ans ont presque la même signification par rapport la première tranche mais différemment en 2019 (Janv., fév., mars) qui représente une augmentation importante durant les trois mois de l'année 2019 (Janv., fév., mars) (**fig.20**).

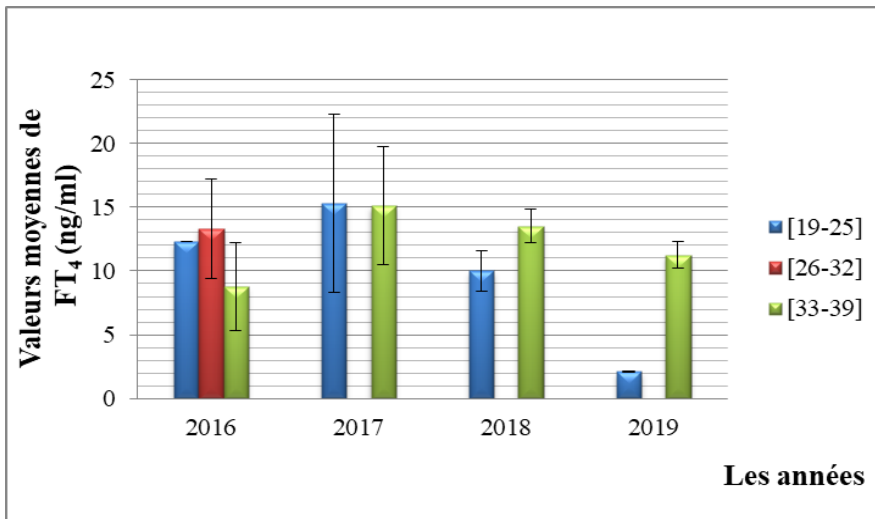


Figure 20: Valeurs moyennes de FT₄ selon les années et les tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hyperthyroïdie

Valeurs de référence = 0.8 - 2.0 ng/dl.

En hypothyroïdie, on remarque une évolution des valeurs moyennes non négligeables dans les années 2016 ; 2017 ; 2019 (Janv., fév., mars) respectivement dont la tranche est de 19 à 25 ans, comparant avec la tranche de 26 à 32 ans qui représente une augmentation progressive selon les années 2016 ; 2017 ; 2018 avec une valeur non négligeable en 2019 (Janv., fév., mars). La dernière tranche d'âge est représentative par rapport les précédentes par une évolution importante des valeurs moyennes de FT₄ (**fig.21**).

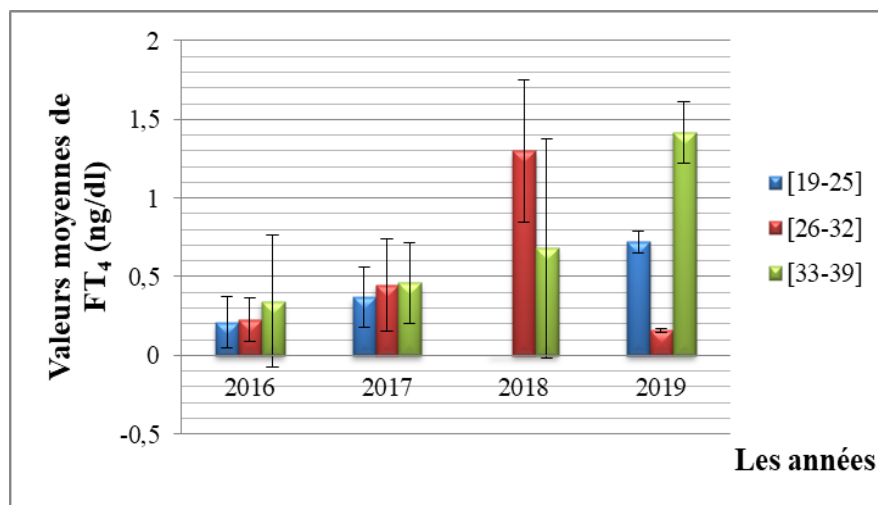


Figure 21: Valeurs moyennes de FT₄ par rapport aux années et aux tranches d'âges chez les femmes enceintes qui attendent l'hypothyroïdie.

Valeurs de référence = 0.8 - 2.0 ng/dl.

La TSH est le paramètre de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne donc un taux trop élevé de TSH est le signe d'un manque de T₄ dans le sang, alors en cas de diminution de la T₄ dans le sang, l'hypophyse sécrète davantage la TSH pour stimuler la glande thyroïdienne.

Physiologiquement, lorsque la TSH est faible, cela signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdiennes, plusieurs causes très différentes peuvent engendrer ce phénomène précisément pendant la période de grossesse. Cela peut être lié à l'hypersécrétion d'hormones avec l'augmentation de l'âge (**Ademuyiwaet al., 2007**), mais la raison spécifique reste à déterminer.

Ces dernières années, des études ont mis en évidence une association entre l'auto-immunité thyroïdienne et des avortements récurrents. de plus, il a été suggéré que les auto-anticorps thyroïdiens pourraient être utilisés comme marqueur de grossesse à risque (**Maraiet al., 2004**).

La maladie thyroïdienne auto-immune est le trouble endocrinien le plus répandu chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence globale de 10% à 15% chez les femmes (**Poppeet al., 2007**).

L'étiologie la plus fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est la maladie de Basedow, il se produit dans 0.1 à 1% des grossesses (**Stagnaro-Greenet al., 2011**).Le diagnostic repose sur l'aspect du goitre (homogène, vasculaire), l'existence de signes oculaires (orbitopathie avec signes inflammatoires et/ou exophtalmies).

L'hypothyroïdie est associée avec un risque élevé de fausse couche d'accouchement prématuré, de petit poids de enfants à la naissance, de mort-nés, d'hypertension gestationnelle (éclampsie, pré éclampsie, détresse respiratoire néonatale (**Olivieriet al., 2000**).

6. Valeurs moyennes d'anticorps anti-TPO selon l'âge

La courbe montre des valeurs plus élevées d'Anti-TPO, les valeurs moyennes étaient de 66,71 UI/ml pour la tranche d'âge 19-25 ans et de 80,98 UI/ml pour la tranche d'âge 26-32 ans. Les valeurs de la tranche 33-39 ans sont les plus élevées atteignant une valeur moyenne de 100,2 UI/ml (fig.22).

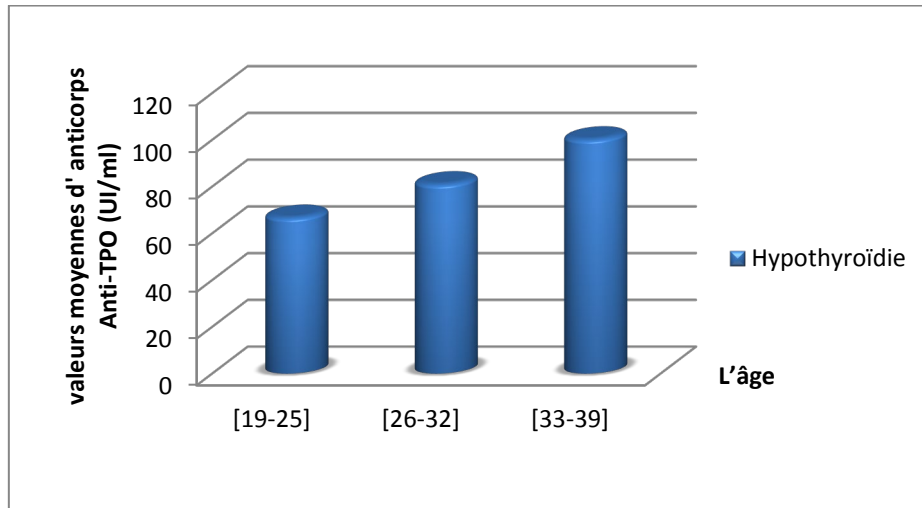


Figure22: valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens selon l'âge.

Valeurs de référence : Anti-TPO < 20 / Anti-TPO >20 UI / ml

Les Anticorps anti-TG et anti-TPO sont un indicateur de thyroïdite avec infiltration lymphocytaire (thyroïdite d'Hashimoto). Seul le médecin pourra interpréter les résultats et donner le diagnostic.

La courbe présente une augmentation progressive des concentrations d'Anti-TPO selon l'âge, Physiologiquement, lorsque la concentration en anticorps anti-TPO est anormalement élevée cela signifie qu'il existe un dysfonctionnement de l'immunité thyroïdienne.

7. Valeurs moyennes de TSH, FT₃ et FT₄ selon les trimestres de grossesse.

L'intérêt principal de cette étude est basé sur la détection des changements physiologiques des hormones thyroïdiennes chez les femmes pendant la grossesse, et d'essayer de réduire les dommages des perturbations thyroïdiennes qui ont des effets néfastes sur le développement de fœtus en révélant les traitements appropriés.

L'étude statistique représente une augmentation observable de taux de TSH et une diminution de taux des FT₃, FT₄ au cours de la période de grossesse qui signifie un état d'hypothyroïdie chez les femmes, contrairement dit par rapport l'état d'hyperthyroïdie qui est

représentable par une diminution de taux de TSH et augmentation de taux de FT₃ et FT₄ progressivement pendant tous les trimestres (fig.23;24; 25).

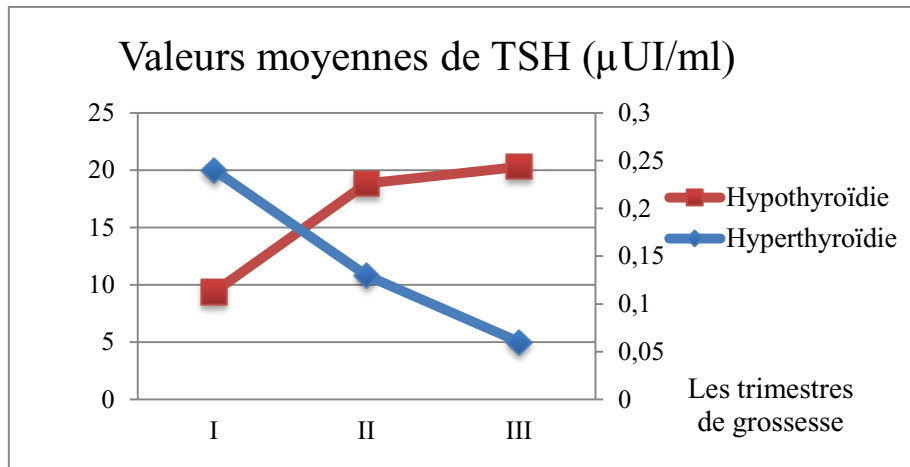


Figure 23: valeurs moyennes de TSH au cours des trimestres de grossesse.

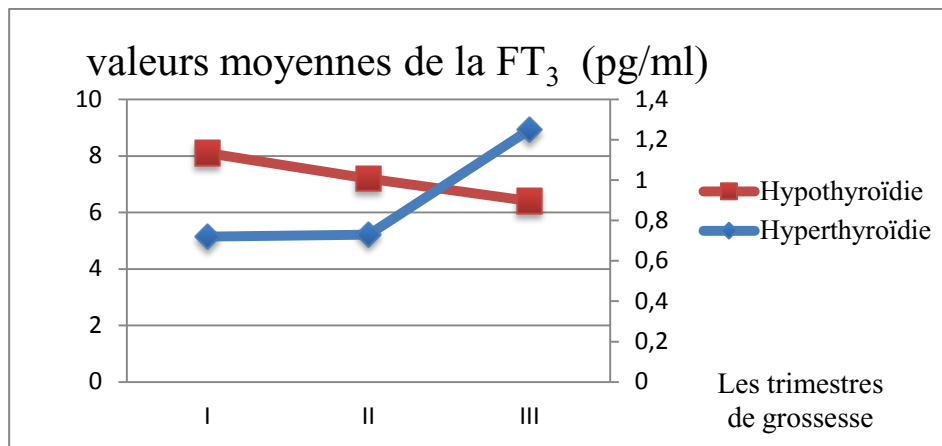


Figure 24: valeurs moyennes de la FT₃ au cours des trimestres de grossesse.

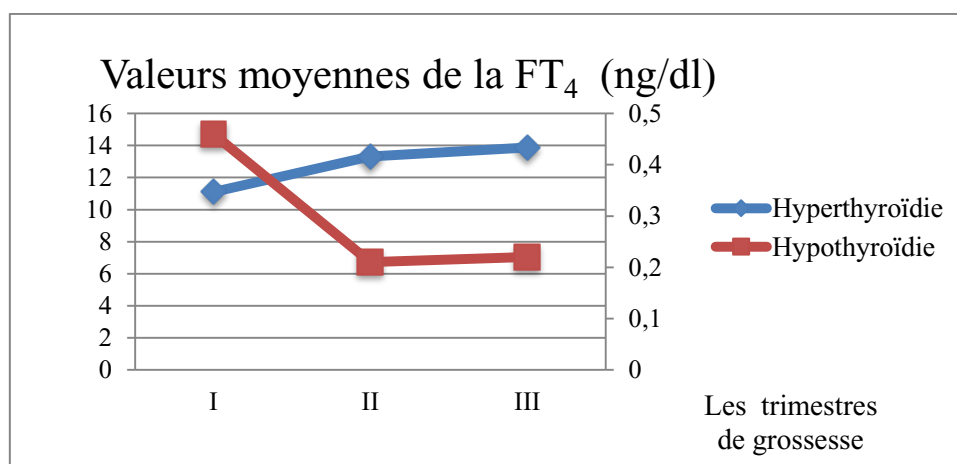


Figure 25: valeurs moyennes de FT₄ au cours des trimestres de grossesse.

Les hormones thyroïdiennes pendant la grossesse varient d'une région à l'autre. Chaque région ou établissement médical doit établir ses propres intervalles de référence pour les hormones thyroïdiennes pendant la grossesse afin de fournir des critères de diagnostic précis pour la région ou l'établissement médical. Les hormones thyroïdiennes pendant la grossesse changent avec l'âge et la grossesse.

La présente étude a révélé qu'avec l'allongement de la grossesse, le taux de FT₄ affichait une tendance à la baisse tandis que le taux de TSH était à la hausse (**Gao *et al.*, 2018**). Physiologiquement, le niveau de FT₄ au troisième trimestre de la grossesse était significativement inférieur à celui du premier trimestre. La cause sous-jacente peut être que le taux d'excrétion accru de l'iode dans les reins des femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse et la demande accrue en iode chez le fœtus entraînent un manque relatif d'iode maternel (**Shan *et al.*, 2016**), conduisant ainsi à la diminution de la production d'hormones thyroïdiennes.

Le taux de TSH au premier trimestre de la grossesse était évidemment inférieur à celui du troisième trimestre de la grossesse. Ceci est principalement dû au fait que la HCG culmine à 8-10 semaines de grossesse et continue ensuite à diminuer, que les sous-unités alpha de HCG et de TSH sont similaires et que la régulation par rétroaction négative conduit à une diminution marquée du taux de TSH au cours du premier trimestre de la grossesse, qui est ensuite progressivement augmenté. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le niveau de FT₄ avait tendance à diminuer avec l'augmentation de l'âge de la femme enceinte, ce qui est similaire aux résultats de Kuo et al (**Kuo *et al.*, 2015**).

De plus, les taux élevés de TSH chez les femmes enceintes ont été associés à un risque accru de déficit neurocognitif chez les enfants (**Haddow *et al.*, 1999**).

8. Valeurs moyennes d'anticorps anti-TPO selon les trimestres de grossesse.

L'étude statistique représente une augmentation progressive de taux de l'anticorps anti-TPO tout au long de la période de grossesse ce qui augmente le risque d'hypothyroïdie chez les femmes, contrairement dit par rapport le taux d'anti-TPO qui représente une diminution remarquable chez les femmes qui ont des complications rares hyperthyroïdiennes.

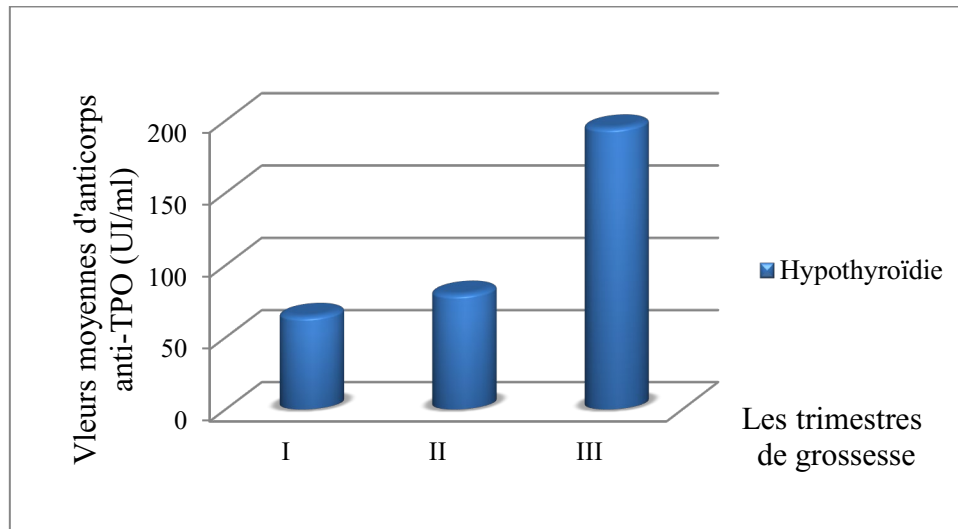


Figure 26: valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens au cours des trimestres de grossesse.

Valeurs de référence : Anti-TPO <20 / Anti-TPO >20 UI / ml.

L'anticorps Anti-TPO est produit par la libération de peroxydase thyroïdienne (TPO) par les follicules des glandes thyroïdiennes dans le sang afin de stimuler le système immunitaire du corps, réduisant ainsi la production d'hormones thyroïdiennes et stimulant la sécrétion de TSH.

Un anticorps anti-TPO positif indique souvent la présence de dommages à la thyroïde et peut augmenter les risques de fausse couche et d'accouchement prématuré (**Gao et al., 2018**).

Notre étude a montré que le taux de TSH était plus élevé chez les femmes enceintes présentant un anticorps anti-péroxydase de la thyroïde (positif à l'anti-TPO), tandis que le taux de FT₄ était plus bas.

Bien qu'aucune étude ne détaille les modifications physiologiques exactes qui se produisent pendant la grossesse en raison de modifications des hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes atteintes de l'anticorps anti-TPO, en particulier au troisième trimestre; Il est essentiel de comprendre ces changements physiologiques pour aider les cliniciens à orienter le traitement clinique et à assurer la sécurité de la mère et du bébé.

Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti TG) est d'environ 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps anti TPO et/ou anti TG et en euthyroïdie L'auto immunité thyroïdienne est 5 à 10 fois plus commune chez les femmes comparée aux hommes (**Stagnaro-Green et al., 2011**).

Discussion générale

Pendant la grossesse, un dysfonctionnement de la thyroïde peut entraîner une fausse couche, une crise de la thyroïde, une hypertension induite par la grossesse, une détresse fœtale, un retard de croissance intra-utérin et une série de réactions indésirables chez la mère et le fœtus (**Teng and Shan, 2012**).

En particulier, l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse peut entraîner des troubles durant le développement neural de fœtus. Il est donc crucial de maintenir la fonction thyroïdienne normale de la mère pendant la grossesse. Une série de modifications compensatoires se produisent dans la glande thyroïde maternelle en raison de modifications hormonales et immun-physiologiques au cours de la grossesse. Par conséquent, les indices de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse sont assez différents de ceux observés en dehors de la grossesse ainsi que l'application d'intervalles de référence des indices de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse peut conduire à un diagnostic erroné et à un défaut de diagnostic (**Stricker et al., 2007**) et il est nécessaire d'établir un intervalle de référence pour une fonction thyroïdienne spécifique pendant la grossesse.

L'hypothyroïdie non traitée au cours de la grossesse a été systématiquement associée à un risque accru de complications indésirables de la grossesse ainsi qu'à des effets néfastes sur le développement neurocognitif du fœtus. Les effets indésirables spécifiques associés à l'hypothyroïdie manifeste de la mère incluent un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et de fausse couche (**Abalovich et al., 2002**).

Les perturbations d'hyperthyroïdie concernent environ 2 % des futures mamans. La majorité du temps, cet état est transitoire et disparaît entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois. Certains signes peuvent alerter la future maman : elle peut avoir des vomissements importants, perdre du poids, se sentir fatiguée et avoir le cœur qui bat plus rapidement que d'habitude. Ce dérèglement, s'il persiste, peut entraîner un retard de croissance du bébé ou une prématurité et augmenter le risque de toxémie gravidique chez la maman.

Les preuves actuelles indiquent que même une TSH légèrement augmentée était associée à un risque accru de fausse couche et de mort fœtale (**Ashoor et al., 2010; Lazarus et al., 2014**). Des études ont montré que le risque de fausse couche et de mort fœtale augmentait jusqu'à 60% pour chaque doublement du taux de TSH et chez les femmes présentant une TSH moyenne supérieure à 6 mUI/l (**Allan et al., 2000; Benhadi et al., 2009**).

Des études ont également montré un risque accru d'accouchement prématuré chez les patientes atteintes de TSH même légèrement augmentée (Casey *et al.*, 2005) (Su *et al.*, 2011) ce qui était encore accru si les anticorps anti-TPO étaient positifs (Korevaar *et al.*, 2013).

Les données relatives à un risque accru d'autres complications telles que l'abruption placentaire, l'admission en unité de soins intensifs néonataux, l'insuffisance pondérale à la naissance et la mortalité périnatale sont contradictoires (Karakosta *et al.*, 2012), mais aucune augmentation du syndrome de détresse respiratoire et des malformations congénitales n'a été observée. observé (Negro *et al.*, 2010).

Le statut anti-TPO peut refléter l'auto-immunité thyroïdienne. La positivité de l'anticorps anti-TPO est liée à des nombreux résultats indésirables, tels que fausse couche, accouchement prématuré et faible poids à la naissance.

Le traitement de l'hyperthyroïdie ou de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse a été suggéré par l'American Thyroid Association (ATA) et l'Endocrine Society en raison de son effet négatif sur le fœtus et la mère (Alexander *et al.*, 2017). Bien qu'il y ait des résultats controversés sur le effet de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie infraclinique sur la santé, un essai contrôlé randomisé a montré que le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique apparaît bénéfique pour les femmes subissant une fécondation in vitro (Abdel Rahman *et al.*, 2010). Cependant, le lien entre l'hypothyroxinémie isolée et la santé de la mère et du fœtus reste à débattre (Yang *et al.*, 2016).

Les risques de sur traitement ont été rapportés chez 14 à 21% des patients; ils comprennent la nervosité, les palpitations, les cardiopathies ischémiques, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque et une densité minérale osseuse diminuée avec un risque accru de fracture subséquent (Helfand *et al.*, 2004; Flynn *et al.*, 2010; Baumgartner *et al.*, 2014).

Chez les femmes dont on sait qu'elles souffrent d'hypothyroïdie, une augmentation de la dose de thyroxine de 20 à 40 % lorsque la grossesse est confirmée assure habituellement qu'elles demeurent euthyroïdes. Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique est recommandé si la femme a des anticorps antithyroïdiens.

Le traitement de l'hyperthyroïdie, à moins qu'elle ne soit liée à la gonadotrophine chorionique humaine, implique le propylthiouracil au cours du premier trimestre. Le carbimazole peut être utilisé au cours du deuxième trimestre. Les tests de fonction thyroïdienne sont vérifiés tous les mois et toutes les deux semaines après un changement de dose.

Conclusion

Le dysfonctionnement thyroïdien est fréquent pendant la grossesse. Les causes principales de ce dysfonctionnement sont les changements hormonaux et métaboliques durant cette période qui entraînent des altérations profondes des paramètres biochimiques de la fonction thyroïdienne. La fonction thyroïdienne non corrigée pendant la grossesse a des effets néfastes sur le bien-être fœtal et maternel ce qui exige une surveillance attentive de la mère et du fœtus.

Un diagnostic des soins et une prise en charge appropriés du dysfonctionnement thyroïdien avant la grossesse, pendant et après la grossesse sont importants pour minimiser le risque de complications et leurs effets à long terme sur la santé de la mère et de fœtus.

Par conséquent, le dépistage prénatal de la thyroïde devrait être offert judicieusement. La détection rapide et le traitement correctif avec la thyroxine peuvent prévenir de nombreuses complications obstétricales et aboutir à l'accouchement d'un bébé en bonne santé.

Le dépistage d'une dysthyroïdie s'effectue en ne mesurant que la TSH. En cas d'hypothyroïdie, une mesure de la T₄ libre sera ajoutée dans un deuxième temps alors que l'hyperthyroïdie justifie généralement un dosage complémentaire de T₄ et T₃ libres. Par ailleurs, un dosage du taux d'anticorps anti-TPO (facteur de risque pour le développement d'une hypothyroïdie sous amiodarone) peut être ajouté à la mesure de la TSH.

L'approche correcte du diagnostic et du traitement de la dysfonction thyroïdienne pendant la grossesse nécessite une surveillance mensuelle de la mère et de fœtus, ainsi que sa poursuite dans la période post-partum, lorsque l'on s'attend à l'apparition des syndromes thyroïdiens post-partum.

Pour les femmes enceintes âgées de plus de 40 ans au troisième trimestre de la grossesse, les taux d'hormones thyroïdiennes doivent faire l'objet d'une surveillance intensive.

Annexes

✓ Réactifs et matériaux fournis dans le kit (DiaMerta)

• *TSH ELISA*

1. Calibrateurs (7 flacons de 1 ml chacun)
2. Contrôle (1 flacon, 1 ml)
3. Conjugué (1 flacon, 13 ml)
 - Anticorps de chèvre anti-TSH conjugué au raifort peroxydase HRP
 - Anticorps de souris anti-TSH biotinylé
4. Microplaque de 96 puis revêtue (1 microplaque cassable)
 - Microplaque enduite de streptavidine
5. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)
 - H₂O₂
 - TMB 0,26 g/ml
6. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)
 - Acide sulfurique 0,15 mol/l
7. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)
 - NaCl 45 g/l
 - Tween-20 55 g/l avec l'eau distillée.

• *FT₄ ELISA*

1. Calibrateurs (6 flacons, 1 ml chacun)
2. Conjugué (1 flacon, 12 ml)
 - T₄ conjugué à la peroxydase de raifort (HRP)
3. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)
 - Anticorps anti-T₄ adsorbé sur microplaque
4. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)
 - H₂O₂
 - TMB (0,26 g/l)
5. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)
 - Acide sulfurique 0,15 mol/l (éviter tout contact avec la peau)
6. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)
 - NaCl 45 g/l
 - Tween-20 55 g/L REF DCE006-0.

• *FT₃ ELISA*

1. Calibrateurs (6 flacons, 1 ml chacun)
2. Conjugué (1 flacon, 12 ml)
 - T₃ conjugué à la peroxydase de raifort (HRP)
3. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)
 - Anticorps anti-T₃ adsorbé sur microplaque
4. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)
 - H₂O₂
 - TMB 0,26 g/l
5. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)
 - Acide sulfurique 0,15 mol/l
6. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)
 - NaCl 45 g/l
 - Tween-20 55 g/l REF DCE006-0

- *Anti TPO*

1. Calibrateurs anti TPO (6 flacons de 1,2 ml chacun)
 - Tampon phosphate 0,1 M
 - $\text{NaN}_3 < 0,1\%$,
 - sérum humain
2. Contrôles (2 flacons de 1,2 ml chacun, prêts à l'emploi)
 - Tampon phosphate 0,1 M
 - $\text{NaN}_3 < 0,1\%$,
 - sérum humain
3. Diluant d'échantillon (1 flacon, 100 ml)
 - Tampon phosphate 0,1 M
 - $\text{NaN}_3 < 0,1\%$
4. Conjugué (1 flacon, 15 ml)
 - Anti h-IgG conjugué à la peroxydase
 - BSA 0,1%
 - Proclin $< 0,0015\%$
5. Microplaque enduite (1 microplaque cassable enduite d'antigène Thyroperoxydase)
6. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)
 - H_2O_2
 - TMB (0,26 g/l)
7. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)
 - NaCl 45 g/L
 - Tween-20 55 g /L
8. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)
 - Acide sulfurique 0.15M

- *Thyroglobuline*

1. Calibrateurs de thyroglobuline (6 flacons, 1 ml chacun)
2. Réactif à la biotine (1 flacon, 13 ml)
 - Anticorps monoclonal biotinylé anti-Tg
3. Réactif enzymatique (1 flacon, 13 ml)
 - Anticorps anti-Tg
 - IgG marqué au raifort peroxydase (HRP)
4. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)
 - Microplaque enduite de streptavidine
5. Substrat TMB (1 flacon, 12 ml)
 - H_2O_2
 - TMB 0,26 g/l (éviter tout contact avec la peau)
6. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)
 - Acide sulfurique 0,15 mol/l (éviter tout contact avec la peau)
7. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)
 - Solution tamponnée

- *Anti TG*

1. Calibrateurs (6 flacons de 1,2 ml chacun)
 - Tampon phosphate 0,1 M
 - $\text{NaN}_3 < 0,1\%$
 - sérum humain
2. Contrôles (2 flacons de 1,2 ml chacun, prêts à l'emploi)
 - Tampon phosphate 0,1 M

- NaN₃ <0,1%, sérum humain
- Contrôle négatif
- Contrôle positif
- 3. Diluant d'échantillon (1 flacon, 100 ml)**
 - Tampon phosphate 0,1 M
 - NaN₃ <0,1%
- 4. Conjugué (1 flacon, 15 ml)**
 - Anti h-IgG conjugué à la peroxydase de raifort (HRP)
 - BSA 0,1%
 - Proclin < 0,0015%
- 5. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)**
 - Microplaque enduite de Thyroglobuline antigénique
- 6. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)**
 - H₂O₂
 - TMB (0,26 g/l) (éviter tout contact avec la peau)
- 7. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)**
 - 0,15 M d'acide sulfurique (éviter tout contact avec la peau)
- 8. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)**
 - NaCl 45 g/l
 - Tween-20 55 g/l

Tableau 1 : répartition des patientes selon l'âge et les années.

Les années	Nombre des patientes	Pourcentage (%)	Tranches d'âge (ans)		
			[19-25]	[26-32]	[33-39]
2016	50	23	11	28	11
2017	74	34	21	22	31
2018	49	23	15	20	14
2019 (Janvier, février, mars)	43	20	14	15	14
Total	216	100	61	85	70

Tableau 2 : répartition des sujets avec bilan normal selon l'âge.

Les sujets	Nombre des patientes	Tranches d'âge (ans)		
		[19-25]	[26-32]	[33-39]
Sous traitement thyroïdien	67	17	27	23
Sans traitement thyroïdien	77	23	32	22
Total	144	40	59	45

Tableau 3 : répartition des sujets avec bilan perturbé selon l'âge.

Les sujets	Effectifs	Tranches d'âge (ans)		
		[19-25]	[26-32]	[33-39]
Sous traitement thyroïdien	32	14	8	10
Sans traitement thyroïdien	40	12	17	11
Total	72	26	25	21

Tableau 4: variation des taux des paramètres hormonales chez les patientes atteintes l'hyperthyroïdie.

Les années	Paramètres Tranches d'âge (ans)	TSH (0.39- 6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO <20,00 UI/ml
2016	[19-25]	0	0	12,35	0
	[26-32]	0,02	0	0	0
		0.01	0	0	0
		0	0	12,65	0
		0	0	9,21	0
		0	0	14,21	0
		-	4,87	11,18	0
		-	-	22,83	0
		-	-	11,20	0
		-	12,25	-	0
		-	-	19,47	-
	[33-39]	0,33	-	-	-
		-	-	11,32	-
		-	-	4,26	-
-		-	12,51	-	

Les années	Paramètres Tranches d'âge (ans)	TSH (0.39- 6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO <20,00 UI/ml
2017	[19-25]	0,13	-	-	-
		0,23	-	-	-
		-	-	8,10	-
		-	-	25,8	-
		-	-	17,54	-
		-	4,30	-	-
	[26-32]	-	-	-	-
	[33-39]	0,02	-	-	-
		0,15	-	-	-
		-	4,87	11,18	-
		-	-	22,44	-
		-	4,26	13,15	-
		-	-	12,77	-
		-	-	12,27	-
-		-	16,77	-	

Les années	Paramètres		TSH (0.39- 6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO <20,00 UI/ml
	Tranches d'âge (ans)					
2018	[19-25]		0,13	-	-	-
			0,19	-	-	-
			-	-	10	-
	[26-32]		0,37	-	-	-
			0,08	-	-	-
			-	11,01	-	-
			-	10,02	-	-
	[33-39]		0,2	-	-	-
			-	-	12,30	-
		-	-	15	-	

Les années	Paramètres		TSH (0.39- 6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO <20,00 UI/ml
	Tranches d'âge (ans)					
2019 (Janvier, février, mars).	[19-25]		-	-	2,09	-
			0,32	-	-	-
	[26-32]		0,37	-	-	-
			0,08	-	-	-
	[33-39]		-	-	12,37	-
		-	-	10,27	-	

Tableaux 5: variation des taux des paramètres hormonales chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie

Les années	Paramètres Tranches d'âge (ans)	TSH (0.39-6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO >20,00 UI/ml
		2016	[19-25]	8,21	0
0	0			0	0
7,87	0			0	0
0	0			0	26,34
10,12	0			0	0
0	0			0	199,40
14,08	0			0	0
7,87	0			0	0
0	0			0	74,32
7,11	0			0	0
42,43	0	0	0		

Les années	Paramètres Tranches d'âge (ans)	TSH (0.39-6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO >20,00 UI/ml
		2017	[19-25]	8,59	0
7,16	0			0	0
[26-32]	7,50		0	0	0
	16,70		0	0	0
	9,42		0	0	0
	10,31		0	0	0
[33-39]	23,15		0	0	190,7
	31,93		0	0	0
	13,72		0	0	0
	7,66		0	0	0
	0		0,30	0,61	0

Les années	Paramètres	TSH (0.39-6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO >20,00 UI/ml
	Tranches d'âge (ans)				
2018	[19-25]	0	0	0	0
	[26-32]	0	1,01	0	0
		0	1,02	0	49,21
		10,31	0	0	0
	[33-39]	0	0	0,39	0
		0	0	0,15	0
		13,72	0	0	0
		7,66	0	0	0
		0	0	0	90,7

Les années	Paramètres	TSH (0.39-6.16) μUI/ml	FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml	FT ₄ (0.80-2.00) ng/dl	TPO >20,00 UI/ml
	Tranches d'âge (ans)				
2019 Janvier, février, mars.	[19-25]	6,56	0	0	0
		6,33	0	0	0
		0	0	0	117,40
		6,30	0	0	0
		0	0	0	0
		11,05	0	0	0
		0	0	0	56,40
		9,90	0	0	0
		0	0	0,75	0
		0	1,15	0	0
	[26-32]	0	0	0,16	0
		0	1,19	0	0
	[33-39]	0	0	0,25	0

Tableaux 6 : valeurs moyennes de TSH chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie selon l'âge.

Les tranches d'âge (ans)		TSH(0.39-6.16) μ UI/ml			
		[19-25]	[26-32]	[33-39]	
Dysthyroïdie		-	-	0,02	
		-	0,33	-	
		-	-	0,01	
		-	0,02	-	
		0,13	-	-	
		0,23	-	-	
	Hyperthyroïdie		-	0,15	-
			-	0,2	-
			-	-	0,37
			-	-	0,08
			0,13	-	-
			0,19	-	-
			-	-	0,37
			-	-	0,08
	0,32	-	-		

Années	2016	2017	2018	2019 (Janv.-févr. - mars)
[19-25]	0 \pm 0 ^D	0,162 \pm 0,058 ^B	0,154 \pm 0,033 ^{B/C}	0,316 \pm 0,011 ^A
[26-32]	0,014 \pm 0,05 ^D	0 \pm 0 ^D	0,254 \pm 0,159 ^{A/B}	0,254 \pm 0,159 ^{A/B}
[33-39]	0,31 \pm 0,01 ^A	0,072 \pm 0,071 ^C	0,196 \pm 0,011 ^{A/B}	0 \pm 0 ^D

		TSH(0.39-6.16) μ UI/ml		
		[19-25]	[26-32]	[33-39]
Dysthyroïdie	Les tranches d'âge (ans)			
Hypothyroïdie		-	10,12	-
		8,21	-	-
		7,87	-	-
		-	-	42,43
		-	14,08	-
		-	7,87	-
		-	7,11	-
		-	-	23,15
		-	16,70	-
		-	7,50	-
		-	-	31,93
		8,59	-	-
		7,16	-	-
		-	9,42	-
		-	10,31	-
		-	-	13,72
		-	-	7,66
		-	10,31	-
		-	-	13,72
		-	-	7,66
	6,56	-	-	
	6,33	-	-	
	6,30	-	-	
	11,05	-	-	
	9,90	-	-	

Années	2016	2017	2018	2019 (Janv.- févr. - mars)
[19-25]	16,39 \pm 14,79 ^{A/B}	7,72 \pm 0,74 ^{B/C}	0 \pm 0 ^C	8,02 \pm 2,27 ^{B/C}
[26-32]	8,17 \pm 0,58 ^{B/C}	10,46 \pm 3,64 ^{B/C}	10,3 \pm 0,01 ^{B/C}	0 \pm 0 ^C
[33-39]	0 \pm 0 ^C	19,93 \pm 9,39 ^A	10,21 \pm 2,54 ^{B/C}	0 \pm 0 ^C

Tableaux 7: valeurs moyennes de FT₃ chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie selon l'âge.

Années Tranches d'âge	2016	2017	2018	2019 (Janv.-févr. mars)
[19-25]	0,13 ± 0,06 ^B	0 ± 0 ^B	0 ± 0 ^B	1,13 ± 0,05 ^A
[26-32]	0,21 ± 0,21 ^B	0,38 ± 0,44 ^B	1,11 ± 0,12 ^A	0,17 ± 0,03 ^A
[33-39]	1,17 ± 0,95 ^A	0,29 ± 0,03 ^B	0 ± 0 ^B	0 ± 0 ^B

Années Tranches d'âge	2016	2017	2018	2019 (Janv.-févr. mars)
[19-25]	0 ± 0 ^D	4,3 ± 0,02 ^C	0 ± 0 ^D	0 ± 0 ^D
[26-32]	8,44 ± 3,04 ^B	0 ± 0 ^D	10,43 ± 0,52 ^A	0 ± 0 ^D
[33-39]	0 ± 0 ^D	4,50 ± 0,29 ^C	0 ± 0 ^D	0 ± 0 ^D

Tableaux 8: valeurs moyennes de FT₄ chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie selon l'âge.

Années Tranches d'âge	2016	2017	2018	2019 (Janv.-févr. mars)
[19-25]	0,21 ± 0,17 ^{B/C}	0,37 ± 0,19 ^{B/C}	0 ± 0 ^C	0,76 ± 0,066 ^B
[26-32]	0,23 ± 0,14 ^{B/C}	0,45 ± 0,29 ^{B/C}	1,29 ± 0,45 ^A	0,16 ± 0,01 ^{B/C}
[33-39]	0,34 ± 0,42 ^{B/C}	0,46 ± 0,26 ^{B/C}	0,68 ± 0,69 ^B	1,42 ± 0,19 ^A

Années Tranches d'âge	2016	2017	2018	2019 (Janv.-févr. mars)
[19-25]	12,33 ± 0,02 ^{A/B}	15,31 ± 6,97 ^A	10 ± 1,58 ^{A/B}	2,124 ± 0,04 ^C
[26-32]	13,34 ± 3,9 ^{A/B}	0 ± 0 ^C	0 ± 0 ^C	0 ± 0 ^C
[33-39]	8,74 ± 3,44 ^B	15,09 ± 4,62 ^A	13,53 ± 1,32 ^{A/B}	11,25 ± 1,03 ^{A/B}

Tableau 9: variation des taux d'anticorps antithyroïdien chez les patientes atteintes de thyroïdite en euthyroïdie.

Taux d'anticorps(UI/ml)	TPO < 20,00 / TPO >20,00		
Tranches d'âge (ans)	[19-25]	[26-32]	[33-39]
Les patientes			
1	26,34	-	-
2	-	119,40	-
3	-	74,32	-
4	-	-	190,70
5	-	49,21	-
6	-	-	93,7
7	117,40	-	-
8	56,40	-	
La moyenne	66,71	80,98	140,2

Tableau 10 : valeurs moyennes de TSH chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie selon les trimestres de grossesse.

Les trimestres de grossesse	TSH(0.39-6.16)μUI/ml		
	I ^{er}	II ^{ème}	III ^{ème}
Dysthyroïdies			
Hyperthyroïdie	0,24	0,13	0,06
Hypothyroïdie	9,37	18,83	20,30

Tableau 11 : valeurs moyennes de FT₃ chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie au cours des trimestres de grossesse.

		FT ₃ (1.40-4.20) pg/ml		
Les trimestres de grossesse		I ^{er}	II ^{ème}	III ^{ème}
Dysthyroïdies				
	Hyperthyroïdie	0,72	0,73	1,25
	Hypothyroïdie	8,10	7,2	6,40

Tableau 12:valeurs moyennes de FT₄ chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie au cours des trimestres de grossesse.

		FT ₄ (0.80-2.00)ng/dl		
Les trimestres de grossesse		I ^{er}	II ^{ème}	III ^{ème}
Dysthyroïdies				
	Hypothyroïdie	0,46	0,21	0,22
	Hyperthyroïdie	11,1	13,31	13,87

Tableau 13:valeurs moyennes d'anticorps TPO chez les patientes atteintes l'hypothyroïdie au cours des trimestres de grossesse.

		TPO < 20 / TPO > 20 (UI/ml)		
Les trimestres de grossesse		I ^{er}	II ^{ème}	III ^{ème}
Dysthyroïdies				
	Hypothyroïdie	64,73	80,1	195,05

References bibliographiques

- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O, 2002** Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12: 63-68.31.
- Abalovich M., Vazquez A., Alcaraz G., Kitaigrodsky A., Szuman G., Calabrese C., et al. (2013)** Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid* 23: 1479–1483. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA (2010).** Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocrine Practice* 2010. 16 792–797. (10.4158/EP09365.OR) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- ACOG, 2002;** Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No 37, août 2002. Thyroid disease in pregnancy. *ObstetGynecol* 2002;100(2) : 387-96.
- Ademuyiwa O, Odusoga OL, Adebawo OO, Ugbaja R, 2007.** Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2007; 86:1175–1182. doi: 10.1080/00016340701515357. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, et al 2017** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease During pregnancy and the postpartum *Thyroid* 2017. 27 315–389. (10.1089/thy.2016.0457) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- Allan W., Haddow J., Palomaki G., Williams J., Mitchell M., Hermos R., et al. (2000)** Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7: 127–130. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Amino N, Kuro R, Tanizawa O, 1978;** Changes of serum anti-thyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*, 31: 30-37.
- Ashoor G., Maiz N., Rotas M., Jawdat F., Nicolaidis K. (2010)** Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 20: 989–993. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Bagis T., Gokcel A., Saygili ES. (2001):** Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the post partum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 11:1049-53.
- Ball. R et al., 1989.** Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy: physiological fact not detected artifact. *ClinChem* 1989; 351, 8916.
- Baumgartner C., Blum M., Rodondi N. (2014)** Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 144: w14058. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

- Benhadi N., Wiersinga W., Reitsma J., Vrijkotte T., Bonzel G. (2009)** Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160: 985–991. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Bernard A, et al. (2015)** A large-scale analysis of autophagy-related gene expression identifies new regulators of autophagy. *Autophagy* 11(11):2114-2122.
- Bernard G, (2016).** Prescrire et interpréter le bilan thyroïdien en médecine générale, 9 pages .mt : 22 (4) : 259-64.
- Bernard lacour, Jean Paul Belon (2015),** *Endocrinologies, diabète, métabolisme et nutrition.* Elsevier Masson S.A.S, imprimé en Italie par Printer trento.
- Bidart JM, Lacroix L, Evain-Brion D et al.(2000)** Expression of Na⁺/I⁻-symporter and Pendred syndrome genes in trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 4367-4372.
- Boss M et al., (1979)** Serum free thyroxin in pregnancy. *Br Med J* 1979; 2: 550.
- Bournaud C, Orgiazzi J. 2003,** Thyroïde et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)*; 64(4) : 324-31.
- Bray GA, 1968.** Increased sensitivity of the thyroid in iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1968;47: 1640–7.
- Budenhofer, B.K., et al .,2013,** Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 287(1): p. 1-7.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR (1994)** Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 331: 1072-1077.
- Camille Buffet, Camille Vatier (2011).** *Hyperthyroïdie. Endocrinologie Diabétologie Nutrition.* Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 65-78.
- Caron P, Glinoeur D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J L. (2006)** Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Annales d'endocrinologie* 2006; 67(4): 281-286.
- Casey B., Dashe J., Wells C., Mcintire D., Byrd W., Leveno K., et al. (2005)** Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105: 239–245. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Casey, B.M. (2006),** Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2006.61(6): p. 415-20; quiz 423.
- Christine Brooker, (2000)** *Le corps humain: Étude, structure et fonction, traduit de la 2e édition anglaise par Isabelle Langlois-Wils & Élisabeth Lepresle, De Boeck Supérieur, 2000, p. 496.*
- Cignini, P., et al.(2012),** Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med*, 2012. 6(4): p. 64-71.

- Diaz A, 2014.** Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 35:336–47. 10.1542/pir.35-8-336 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)].
- Miriam Ladsous, Jean-Louis Wémeau (2010).** Hypothyroïdie de l'enfant et de l'adulte. *La revue Du Praticien* ; Vol 60 : 419 – 424.
- Ducarme G., Bertherat J., Vuillard E., Polak M., Guibourdenche J., Luton D. (2007):** Pregnancy and thyroid disorders. *La Revue de Médecine Interne* 28(5): 314-321.
- Ducarne G., Léger J. et Luton D, (2010) :** Dysthyroïdies et grossesse, *Médecine clinique endocrinologie & diabète*; 48, septembre-octobre 2010.
- Duron F. (2006),** Nodules thyroïdiens : les cancers, 2006, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.3.html>, consulté le 22/12/10.
- Flynn R., Bonellie S., Jung R., Macdonald T., Morris A., Leese G. (2010)** Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 186–193. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Forehan, S, 2012:** Thyroid disease in the perinatal period. *Aust Fam Physician*, 2012.41(8): p. 578-81.
- Françoise Brucker-Davis, Sylvie Hiéronimus, Patrick Fénichel (2016).** Thyroïde et environnement. *La presse médicale*, nRl, 45: 78–87.
- Gao X, Li Y, Li J, Liu A, Sun W, Teng W, Shan Z, 2018.** Gestational TSH and FT₄ reference intervals in Chinese women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:432. doi: 10.3389/fendo.2018.00432. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- Gaulin et Guelmane, 2013,** les maladies thyroïdiennes, le guide de la thyroïde. Ed Fine Media, 204, rond-point du Pont de Sèvres - 92649 Boulogne-Billancourt cedex : 42-73.
- Gliouer D. (1991):** Régulation of thyroid function in pregnancy : maternal and neonatal repercussions. *Adv Exp Med Biol* 299: 197-201.
- Gliouer D. (2003)** Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy.
- Gliouer D. 1997** The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3):404.
- Gliouer D, 2003.** Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 Suppl A : S45-54.
- Gliouer D, 1997.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18:404-33.

Glinoe, D. (1999), *What happens to the normal thyroid during pregnancy?* *Thyroid*, 1999.9(7): p. 631-5.]

Glinoe, D, 2003. *What happens to the normal thyroid during pregnancy?* *Thyroid*, 1999.9(7): p. 631-5.] *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 Suppl A : S45-54.

Guignot C, 2007. *L'hypothyroïdie, Le moniteur n°14, Cahier II du n°2692 (15/09/07).*

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.* *N Engl J Med.* 1999;341:549–555. doi: 10.1056/NEJM199908193410801. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

Haute Autorité de santé (2007). *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles : 13p.*

Helfand M. and the US Preventative Services Task Force (2004) *Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.* *Ann Intern Med* 140: 128–141. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

Herbomez M (2010). *Évaluation biologique de la fonction thyroïdienne, Les maladies de la thyroïde.* Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France :12-18.

Hervé G, 2009, *physiologie endocrinienne, In : physiologie humaine, éd. Wolters Kluwer, France, 501-582.*

Pr Bénédicte, 2014. *HORMONOLOGIE-REPRODUCTION – Action physiologique des hormones thyroïdiennes 13 février 2014* NGUYEN Aude L3 *Hormonologie-Reproduction GABORIT* Relecteur 9,12 pages.

Jacques Young (2011). *Hypothyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.* Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 357-369.

Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V., Roumeliotaki T., Fthenou E., Vassilaki M., et al. (2012) *Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes.* *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4464–4472. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

Korevaar T., Medici M., De Rijke Y., Visser W., De Muinck Keizer-Schrama S., Jaddoe V., et al. (2013) *Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study.* *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3678–3686. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

Kothari, A. and J. Girling, 2008. *Hypothyroidism in pregnancy: pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements.* *BJOG*, 2008. 115(13): p.1704-8.

- Kung AWC, Jones BM (1998)** A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves'disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 514-518.
- Kuo FC, Su SW, Wu CF, Huang MC, Shiea J, Chen BH, Chen YL, Wu MT, 2015.** Relationship of urinary phthalate metabolites with serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns: A prospective birth cohort in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10:e0123884. doi: 10.1371/journal.pone.0123884. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- Laboureaux-Soares Barbosa S, Rodien P, Illouz F et Rohmer V (2009).** Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Endocrinologie-Nutrition* : 1B – 8B.
- Larsen PR et al., 2003.** *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th édition. Philadelphia : WB Saunders, p.342.
- Lazarus J., Brown R., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. (2014)** 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 3: 76–94. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- LeBeau S O et Mandel S J, 2006.** Thyroid disorders during pregnancy , *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35(1):117-36
- Léger A, (2001),** *Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement*, 4ème édition, Médecine Science Flammarion Paris (2001), 225 pages, passim.
- Lejeune B., Grun JP., Nayer P., Servais G., Glinoe D. (1993):** Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 669-72.
- Liéart F, Charret F, Daper C, et al. (2011).** Le nodule thyroïdien : bénin ou malin ? *Med Brux*. 32 : 445-452.
- Lijima T., Tada H., Hidaka Y., Mitsuda N., Murata Y., Amino N. (1997):** Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 90: 364 - 9.
- Luton D, Ducarme G, 2007.** Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne . *Gynecol Obstet Fertil* 2007 ; 60-5. 2007.
- M Azarian, JF Oury, E Vuillard, I Legac, M Polak, D Luton, 2004.** *Mises à jour en gynécologie obstétrique* 2004.
- M. Gurnell (2009).** *Maladie et traitement*, *Endocrinologie*. Ed De Boeck Université, rue des Minimes, 39, B-1000 Bruxelles : 67-169.
- Mandel SJ. Spencer CA, 2005.** Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid*. 2005;15:44–53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y, 2004.** Autoantibody Panel Screening in Recurrent Miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 51: 235-240.

- Masiukiewicz US, Burrow GN (1999).** *Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. Thyroid, 9: 647-653.*
- Mayer.E et al., 2009.** *Profil des hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes : analyse de 125 cas à l'hôpital général de Yaoundé. Médecine Nucléaire 33 (2009) 589-591.*
- Mestman JH (1998).** *Hyperthyroidism in pregnancy. EndocrinolMetabClin North Am, 27: 127-149.*
- Michel Petit, Jacques Altman, Paul Belon (2005).** *Endocrinologie diabétologie. Ed Masson SAS,21, Rue Camille Desmoulins, Paris, France : 118pages.*
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A, 2001.** *Postpartum thyroiditis and autoimmunethyroiditis in women of childbearingage: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocrine Rev. 2001;22:605–630. [PubMed] [Google Scholar]*
- Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. (2010a)** *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J ClinEndocrinolMetab 95: E44–E48. [PubMed] [Google Scholar].*
- Olivieri A, Valensise H, Magnani F, et al., 2000.** *High frequency of anti-thyroid auto antibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2000;143:741–7.*
- Ortiga-Carvalho TM, 2016.** *Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Compr Physiol.6:1387–428. 10.1002/cphy.c150027 [PubMed] [CrossRef].*
- Osotimehin, B. and A.A. Awotedu, 1981.** *Serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, thyroxine binding globulin and thyroxine binding pre-albumin concentrations in healthy African adults. Trop Geogr Med, 1981. 33(3): p. 281-6.]*
- Pearce EN, 2012.** *Effects of iodine deficiency in pregnancy. Journal of trace elements in medicine and biology 2012; 26: 131-133.*
- Polak M, 2001.** *Thyroidologie fœtale. Physiologie thyroïdienne fœtale. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. Paris: Elsevier; 2001. P. 512-7*
- Pop VJ et al., 1999.** *Low maternal free tyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. ClinEndocrinol (oxf) 1999; 50: 149-155.*
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D, 2007.** *Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol 66: 309-321.35.*
- Pr A.Boudjemaa, 2014/Fac.Méd/Dépt.méd UDL/ Physiologie.**

- Pr Jérôme Clerc, Dr Hervé Monpeysen (2011).**Hyperthyroïdie. *La revue du praticien ; Vol. 61 :1-17.*
- Pr Marc Klein, Pr Laurent Brunaud (2008).** *Goitre et nodule thyroïdien. La revue du praticien*Vol 58 :1249-1259.
- Pr Serge Nataf, 2011.**Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon.
- Quevauvilliers J., 2007.** *Dictionnaire médical, 5ème édition, Elsevier Masson Paris.*
- Bernard A, et al. (2015)** *A large-scale analysis of autophagy-related gene expression identifies new regulators of autophagy. Autophagy 11(11):2114-2122*
- Roberts CG, Ladenson PW, 2004.** *Hypothyroidism. Lancet ; 363 :793-803.*
- Rodien P, Brémont C, Raffin Sanson ML et al. (1998)** *Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. N Engl J Med, 339: 1823-1826.*
- Rojeski MT, Gharib H, 1985.** *Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N Engl J Med 1985; 313: 428-436*
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016** *American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26:1343-1421*
- Rosvoll KV, Winship T, 1965.** *Thyroid carcinoma and pregnancy. Surg Gynecol Obstet 1965; 121: 1039-1042.*
- Roti, E., R. Minelli, and M. Salvi, 1996.** *Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. J Clin EndocrinolMetab, 1996. 81(5): p. 1679-82.],*
- Ryndak-Swiercz A (2010).** *Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde ; Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France : 3-11.*
- Salvi M, How J, 1987.** *Pregnancy and autoimmune thyroid disease. EndocrinolMetab Clin North Am. 1987;16:431-444. [PubMed] [Google Scholar].*
- Sarkan SD, Beierwaltes WH, Gill SP et al., 2014.** *Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131 I for*
- Shan Z, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, Shi L, Tong N, Wang S, Weng J, Zhao J, et al., 2016.** *Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: A cross-sectional study in 10 cities. Thyroid. 2016;26:1125-1130. doi: 10.1089/thy.2015.0613. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].*
- Sieiro Netto L., Médina Coeli C, Micmacher E, et al. (2004):** *Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. Am J Res Immunol 52:312-6.*

- Smallridge, R.C., et al.,2005.** *Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? Thyroid* , 2005. 15(1): p. 54-9].
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin O P, Sullivan S, Wiersinga W.** *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125.
- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF.(1990):** *Détection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA* 264(11): 1453-4.
- Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R, 2007.** *Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: The importance of using gestational age-specific reference intervals. Eur J Endocrinol.* 2007;157:509–514. doi: 10.1530/EJE-07-0249. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
- Su P., Huang K., Hao J., Xu Y., Yan S., Li T., et al. (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: 3234–3241. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Surks M., Ortiz E., Daniels G., Sawin C., Col N., Cobin R., et al. (2004)** *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA* 291: 228–238. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Tan JY, Loh KC, Yeo GS et al., 2002.** *Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. BJOG* 2002; 109(6) : 683-8.
- Teng WP, Shan ZY, 2012.** *Confusion and thought of the diagnosis and treatment for thyroid diseases in pregnancy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51:1–4. (In Chinese) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- Thorpe-beeston JG et al.,1991.** *Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. N Engl. J Med* 1991; 324: 532-6.
- Toubert B. (2001):** *La Thyroïde. 2ème édition Elsevier* 289-92.
- Tramalloni JL; Wémeau (2012).** *consensus français sur la prise en charge du nodule underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol* 100: 669-72.
- Vulsha T, Gons MH, de Vijlder JJM, 1989.** *Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
- Vulsma T, Margareth HG, De Vijlder JJM (1989)** *Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med,*321: 13-15.

- Wémeau JL, 2010.** *Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris. 186 pages, passim.* Wiener Gerald & Rouvier Roger, *Amélioration génétique animale, 280 p., page 38, 2009, Quae/CTA/Presses agronomiques de Gembloux, Agricultures en poche.*
- Wiener Gerald & Rouvier Roger, 2009.** *Amélioration génétique animale, 280 p., page 38, 2009, Quae/CTA/Presses agronomiques de Gembloux, Agricultures en poche.*
- Willem J.P, 2010.** *Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin (2010), 172 pages, passim.*
- Yang S, Shi FT, Leung PCK, Huang HF, Fan JX, 2016.** *Low thyroid hormone in early pregnancy is associated With an increased risk of gestational diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016. 101 4237–4243. (10.1210/jc.2016-1506) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].*
- Yassa L., Marqusee E., Fawcett R., Alexander E. (2010).** *Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clin Endocrinol Metab 95: 3234–3241. [PubMed] [Google Scholar].*
- Yen PM, 2001.** *Physiological and molecular basis of thyroid hormone action .Physiol Rev 2001;81: 1097-142.*

Résumé

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement normal du fœtus. Au cours de grossesse, la croissance fœtale dépend du transfert des hormones thyroïdiennes maternelles et une disponibilité optimale en hormone thyroïdienne est assurée par la stimulation de la thyroïde maternelle par la gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Des dysfonctionnements thyroïdiennes tels que l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et les nodules thyroïdiennes peuvent se développer pendant la grossesse, entraînant un avortement, des décollements placentaires, une pré-éclampsie, un accouchement prématuré et une réduction de la fonction intellectuelle chez la progéniture.

L'objectif de notre étude est basé sur l'évaluation des perturbations thyroïdiennes chez une population de 216 femmes enceintes par le dosage enzymatique des paramètres thyroïdiens à savoir : TSH ; FT₃ et FT₄ et l'anticorps anti-TPO.

L'hypothyroïdie au cours de la grossesse se définit par des taux élevés de TSH supérieurs à la plage de référence de la population et spécifiques au trimestre et de faibles taux de T₄ libre.

L'hypothyroïdie non traitée au cours de la grossesse a été systématiquement associée à un risque accru de complications indésirables de la grossesse ainsi qu'à des effets néfastes sur le développement neurocognitif du fœtus.

L'hyperthyroïdie manifeste pendant la grossesse est caractérisée par une diminution de la TSH et une augmentation des taux de T₄ libre. Sous ces perturbations thyroïdiennes les femmes peuvent avoir des vomissements importants, perdre du poids, se sentir fatiguée. Ce dérèglement, s'il persiste, peut entraîner un retard de croissance du bébé ou une prématurité et augmenter le risque de toxémie gravidique chez la maman.

Le statut anti-TPO peut refléter l'auto-immunité thyroïdienne. La positivité de l'anticorps anti-TPO est liée à des nombreux résultats indésirables tels que fausse couche, accouchement prématuré et faible poids à la naissance.

Mots clés : Grossesse, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hormones, TSH, T₃, T₄, anti-TPO.

Abstract

Thyroid hormones are essential for the normal development of the fetus. During pregnancy, fetal growth depends on the transfer of maternal thyroid hormones and optimal thyroid hormone availability is ensured by stimulation of the maternal thyroid by human chorionic gonadotropin (hCG).

Thyroid dysfunction such as hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid nodules may develop during pregnancy, resulting in abortion, placental abruption, pre-eclampsia, preterm delivery, and reduced intellectual function in offspring.

The objective of our study is based on the evaluation of thyroid disturbances in a population of 216 pregnant women by the enzymatic determination of thyroid parameters namely: TSH; FT₃ and FT₄ and the anti-TPO antibody.

Hypothyroidism during pregnancy is defined by high rates of TSH greater than the reference range of the population and specific to the quarter and low rates of free T₄.

Untreated hypothyroidism during pregnancy has been consistently associated with an increased risk of adverse pregnancy complications as well as adverse effects on fetal neurocognitive development.

The apparent hyperthyroidism during pregnancy is characterized by a decrease in TSH and an increase in free T₄ levels. Under these thyroid disturbances, women may have significant vomiting, lose weight, feel tired. This disturbance, if it persists, can cause a baby's growth retardation or prematurity and increase the risk of maternal toxemia in the mother.

The anti-TPO status may reflect thyroid autoimmunity. The positivity of the anti-TPO antibody is linked to numerous undesirable results such as miscarriage, premature delivery and low birth weight.

Key words: Pregnancy, hyperthyroidism, hypothyroidism, hormones, TSH, T₃, T₄, anti-TPO.