



DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE :

De point de vue de l'obstétricien

(À propos de 86 cas)

Expérience du service de gynécologie obstétrique 2

CHU Hassan II FES MAROC

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur IMANE ATTAR

Née le 18/11/1990

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Gynécologie obstétrique

Sous la direction : Professeur MOULAY ABDELILAH MELHOUF

Rapporteur : Professeur HEKMAT CHAARA

Juin Session 2021

Dr. Heikmat Chaara
Professeur Agrégé
Spécialiste en gynécologie-obstétrique
CHU Hassan II Fes



كلية الطب والصيدلة
+052401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

**DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE
L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE
(A PROPOS DE 86 CAS ETUDE PR)**

Mémoire présenté par

Docteur Attar Imane

Née le 18/11/1990 à Fès

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité

Option : Gynécologie obstétrique

Sous la direction du Professeur : Chaara Hekmat

Session 2021

Remerciement



A mon Maître

Professeur Moulay Abedillah Melhouf

Je vous remercie vivement pour le privilège et l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse, et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A mon Maître et Rapporteur de mémoire

Professeur Hekmat CHAARA

Tous les mots ne sauraient exprimer mon immense gratitude à votre égard pour l'honneur et la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger ce travail.

Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. J'ai été gâtée, guidée et inspirée par vos compétences humaines et professionnelles. Je vous remercie d'avoir continûment été à mon écoute et de m'avoir autant épaulée et poussée à me dépasser.

Veillez accepter, cher Maître, l'éloquence de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

A mon Maître MADAME

LE Professeur Fdili ALAOUI Fatima Zahra

Professeur de ...

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité mon admiration.

Veillez agréer chère Maître, l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître MADAME

LE Professeur Jayi Sofia

Je vous remercie d'avoir accepté avec une grande amabilité de siéger parmi le jury de ma thèse. Votre présence représente un grand honneur pour moi et une immense joie. Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance

TABLE DES MATIERES

I. Introduction :	11
II. Généralité :	15
III. Embryologie :	16
A. La glande thyroïde :	16
B. L'axe hypothalamo-hypophysaire :	18
C. Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdienne:	20
IV. Anatomie	22
.....	23
V. Histologie :	23
VI. Physiologie thyroïdienne :	26
A. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :	26
B. Transport de l'hormone thyroïdienne :	29
C. Régulation de la fonction thyroïdienne :	30
1. Système hypothalamo-hypophysaire :	30
2. Rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes :	32
3. Autorégulation thyroïdienne :	33
4. L'état nutritionnel :	34
D. CATABOLISME DES HORMONNES THYROIDIENNE :	35
E. Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde :	36
1. Mécanismes d'action des antithyroïdiens (AT) : [25]	37
2. Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens :	38
VII. Physiologie de la thyroïde au cours de la grossesse:	40

**DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE
PROSPECTIVE**

A.	Métabolisme de l'iode:	40
B.	Augmentation des taux circulants de Thyroxine Binding Globulin :	41
C.	Action TSH-like de la beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG):	41
VIII.	Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus	44
A.	Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne	44
B.	Hormones thyroïdiennes, développement fœtal et post-natal :	45
I.	Désordres thyroïdiens et grossesse :	47
A.	HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE :	47
1.	DEFINITION :	47
1.1.	Etiologies de l'hypothyroïdisme :	50
1.2.	Impacts de l'hypothyroïdisme sur la femme enceinte et le fœtus :	57
1.3.	Traitement et prise en charge :	58
B.	Hyperthyroïdie :	59
1.	INTRODUCTION :	59
2.	ETIOLOGIE :	61
3.	COMPLICATION MATERNO-FŒTALE :	63
4.	Prise en charge thérapeutique :	65
IX.	I. MATERIEL ET METHODES :	72
A.	Objectifs de l'étude :	72
B.	Type de l'étude :	72
B.	Population ciblée :	72
C.	Recueil des données :	72
D.	Exploitation statistique et analyse des résultats :	73
X.	Résultat :	73
A.	Profil épidémiologique :	73

**DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE
PROSPECTIVE**

1. Répartition des patientes en fonction de l'âge.....	77
2. Poids :.....	79
3. Gestité – Parité :	82
4. Répartition des malades selon leur origine géographique :.....	83
5. Répartition selon les ATCDS pathologique:.....	86
B. Répartition des patientes en fonction de l'étiologie de la dysthyroidie:.....	93
C.Suivie, Complication et issue de grossesse en cas d'hypothyroïdie :	97
D. Répartition des patientes hypothyroïdienne en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement	107
E. Répartition des cas hypothyroïdienne en fonction de l'état des nouveau-nés :.....	108
F. Suivie, Complication et issue de grossesse en cas d'hyperthyroïdie :.....	111
XI. CONCLUSION :	118
XII. Bibliographie.....	119

LISTE DES ABREVIATIONS :

- ADP** : Adénosine-Biphosphate
Anti-Tg : Anti-Thyroglobuline
Anti-TPO : Anti-Thyroperoxydase
ATP : Adénosine-Triphosphate
ATS : Antithyroïdiens de synthèse
CT : Calcitonine
CUB : Corps ultimo branchiaux
DIT : Di-iodotyrosines
DS : Syndrome de down
ECG : Électrocardiogramme
ET : cart type
ETC : Ebauche thyroïdiennes Centrale
F : Fille
G : Garçon
FT4 : Thyroxine libre
FT3 : Triiodothyronine libre
HAMA : Human anti-mouse antibody
HC : Hypothyroïdie congénitale
hCG : Hormone chorionique gonadotrope
HT : Hormones thyroïdiennes

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

MIT : Mono- iodotyrosines

NIS : Symporteur Sodium Iodure

RPM : Retard psychomoteur

RSP : Retard staturopondéral

TBG : Thyroxin Binding Globulin

TBPA : Thyroxin Binding PreAlbumin

TDM : Tomodensitométrie

TGF : Tumour Growth Facto

Tg : Thyroglobuline

TPO : Thyroperoxydase

TSab : Thyroid Stimulating antibodies

TSH : Thyroid-stimulating hormone

TRAK : Anticorps anti récepteur de la TSH

TRH : Thyrotropin Releasing Hormon

T3 : Tri-iodo-thyronine **T4** : Tétr-iodo-thyronine= Thyroxine

I. Introduction :

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

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

Le lien entre les dysthyroïdies maternelles et la survenue de complications gynéco obstétricales et post-natales est actuellement bien établi. En effet, Stagnaro et ses collaborateurs (1990) ont montré pour la première fois, un lien entre la présence d'anticorps antithyroïdiens et les fausses couches, puis plus tard, Haddow et al (1999) révèlent une diminution des performances intellectuelles chez les enfants nés de mères hypothyroïdiennes.

Toutefois, il est à noter que ces données ont été devancées par les travaux de feu professeur Ben Miloud qui dans les années 70, a signalé le retentissement de la carence iodée et de l'hypothyroïdie maternelle sur la fertilité, la grossesse et les capacités cognitives et intellectuelles de la descendance.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

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

Les publications sont croissantes sur le sujet, avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces pathologies. Pour notre part, dans ce présent travail, nous proposons une étude prospective sur un échantillon de 86 femmes enceintes présentant une dysthyroïdie au service de gynécologie et obstétrique au CHU Hassan II de Fès Maroc.

L'objectif de notre étude est de recenser les cas de dysthyroïdies au cours de la grossesse, analyser les données des différents aspects liés à ces pathologies et les confronter aux données de la littérature, et enfin sortir avec des recommandations adaptées pour diminuer les complications des dysthyroïdies sur le déroulement de la grossesse, sur la santé maternelle, fœtale et post-natale.

Cette étude est scindée en trois chapitres, le premier concerne les rappels des préceptes anatomiques, histologiques et physiologiques de la glande thyroïde, avec un résumé des principales étiologies de chacune des dysthyroïdies. Le second consacré à la fonction thyroïdienne durant la grossesse, abordera les

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

modifications fondamentales de l'activité thyroïdienne durant cet état physiologique et les pathologies associées. Le dernier chapitre, fera l'objet d'une étude prospective sur les dysthyroïdies au cours de la grossesse.

CHAPITRE I

Rappels embryolo-anatomo-structuro-fonctionnels de la glande thyroïde

II. 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. [1]

La thyroïde est une glande endocrine, à production double : elle élabore et sécrète la calcitonine, d'une part, et les hormones thyroïdiennes, thyroxine : T4 et tri-iodo-thyronine : T3, d'autre part. La production de T3 et T4 dans les cellules dites folliculaires, résulte de multiples étapes. [2]

Chacune des étapes de la biosynthèse hormonale et du mode d'action constitue une cible possible de perturbation de la fonction thyroïdienne. De plus, un équilibre finement régulé, principalement par l'axe hypothalamo-anté hypophyso-thyroïdien, dont le NPV (noyaux para-ventriculaire) hypothalamique est le premier jalon de la chaîne, justifie la multiplicité et l'importance des actions physiologiques des hormones thyroïdiennes. Ces dernières intervenant dans le développement, notamment osseux et nerveux, chez l'embryon, le fœtus puis l'enfant, et le maintien des grandes fonctions vitales chez l'adulte (Vlaeminck-Guillem, 2011). [3]

III. Embryologie :

A. La glande thyroïde :

La glande thyroïde est dérivée de la fusion d'une ébauche thyroïdienne centrale (ETC), et d'une paire d'ébauches latérales, qui sont les corps ultimo branchiaux (CUB).

L'ETC est la première ébauche glandulaire à apparaître au cours du développement, au 22ème jour, son aspect initial est celui d'un épaissement médian de l'endoderme du plancher du pharynx primitif, au 26ème jour, l'ETC s'invagine ventralement, formant le diverticule thyroïdien qui augmente rapidement de volume et devient bilobé.

Au 32ème jour, la partie antérieure de l'ETC se rétrécit en un tube épithélial, le canal thyroïdienne, qui connecte l'ébauche linguale et la portion caudale de l'ETC, qui est subdivisée en deux lobes, droit et gauche, reliés par une partie amincie qui est l'ébauche de l'isthme thyroïdien.

Le canal thyroïdienne commence à se fragmenter dès le 33ème jour, cette portion caudale persiste dans un cas sur deux sous la forme du lobe pyramidale de la thyroïde qui prolonge antérieurement l'isthme.

La glande thyroïde atteint sa position définitive sur la face ventrale de la trachée vers la 7ème semaine, cette migration est sous la dépendance de multiples facteurs génétiques. [4]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Les CUB, se présentent initialement comme des diverticules ventraux secondaires émanant des quatrièmes poches pharyngiennes, leur développement les amène au contact des lobes latéraux de l'ETC, avec lesquels ils fusionnent à la 7ème semaine. Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïdien, des cellules neuroectodermiques, originaires de crêtes neurales qui, lors de cette fusion, envahissent les lobes thyroïdiens, et s'éparpillant dans les follicules thyroïdiens en cours de formation pour se différencier en cellules claires (cellules C ou para folliculaires) productrices de calcitonine. [4,5]

Tableau1.Chronologie du développement de la glande thyroïde.

Evènement	Jour embryonnaire
Apparition de l'épaississement endodermique	20-22
Invagination et début de la migration de la thyroïde	26-28
Début de disparition du TGD	32-34
Fusion de la thyroïde avec les cellules CUB	44-46
Fin de migration de la thyroïde	46-50
Apparitions du 1 ^{er} follicule et début de la synthèse hormonale	70-80

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

L'axe hypothalamo-hypophysaire :

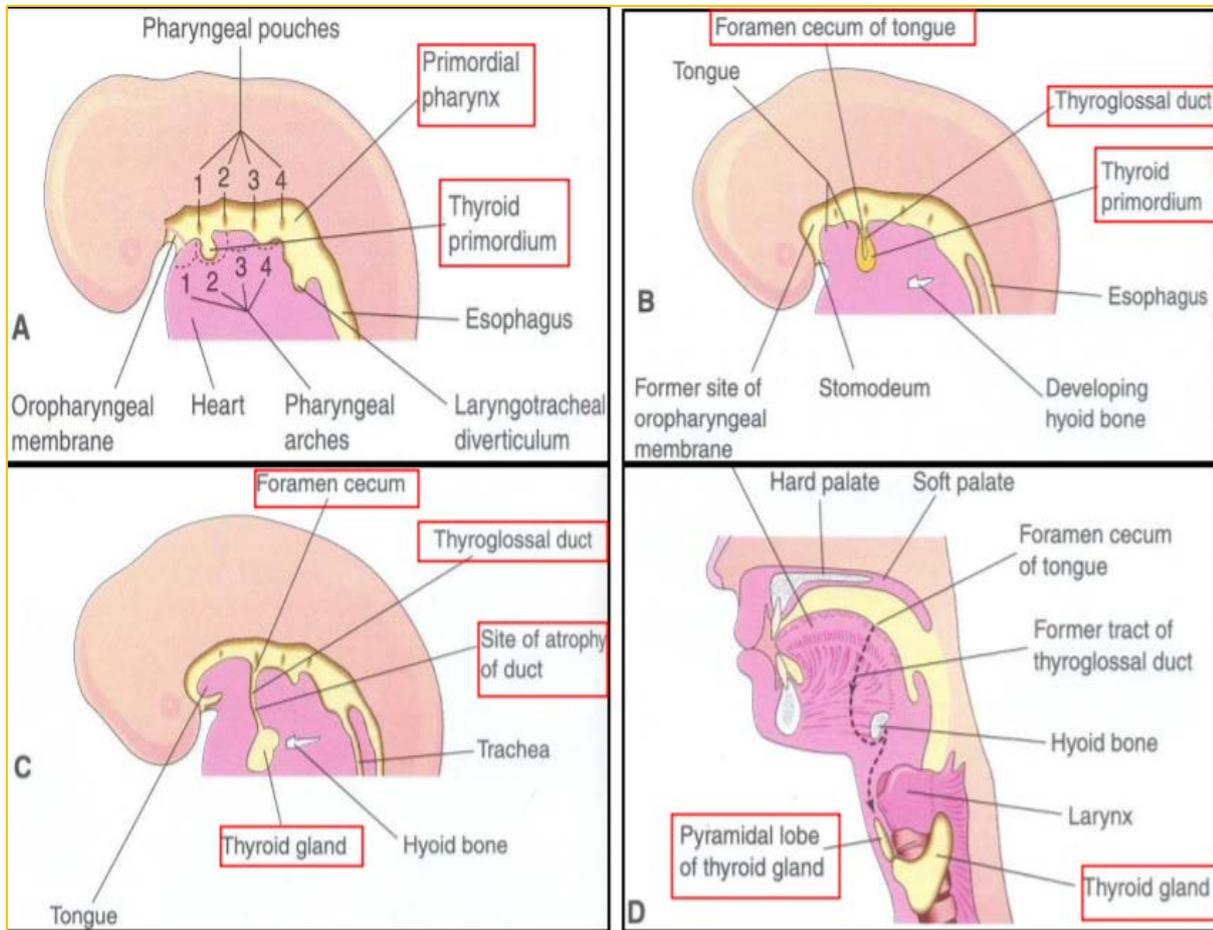


Figure 1. l'ensemble des étapes du développement embryonnaire de la glande thyroïdienne.[6]

Il se développe à partir de deux ébauches totalement différentes : une évagination de l'ectoblaste du stomodaeum située immédiatement en avant de la membrane pharyngienne et qui constitue la poche de Rathke, et d'un prolongement inférieur du plancher du diencéphale, l'infundibulum. Chez l'embryon de trois semaines, la poche de Rathke se dirige dorsalement à la rencontre de l'infundibulum. Vers la fin du deuxième mois, elle perd ses

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

connexions avec la cavité buccale et se trouve en contact intime avec l'infundibulum. Au cours du développement ultérieur, les cellules de la paroi antérieure de la poche de Rathke prolifèrent activement pour former le lobe antérieur de l'hypophyse (lobe glandulaire ou antéhypophyse). Par la suite, une petite expansion de ce lobe, la pars tuberalis, se développe le long du pédicule infundibulaire pour venir finalement l'entourer complètement. La paroi postérieure de la poche donne la pars inter-média.[7]

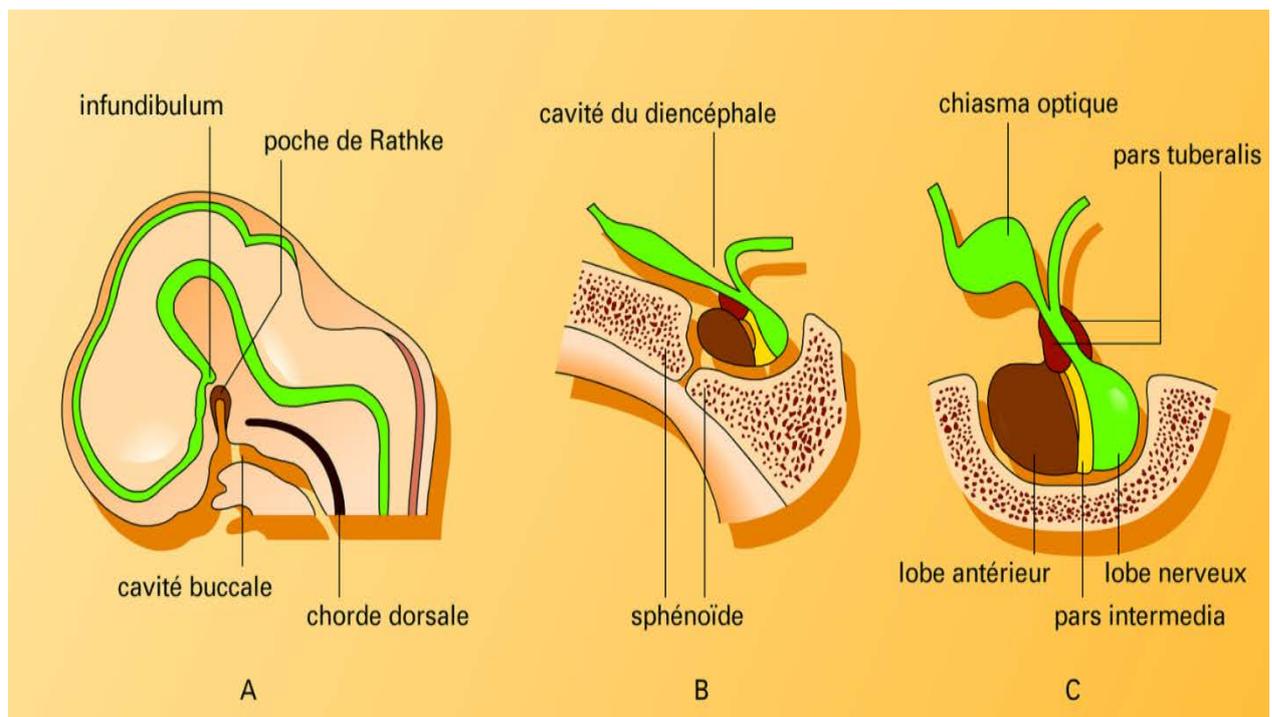


Figure 2.coupe sagittale passant par la région céphalique, d'un embryon de six semaines, montrant la poche de Rathke, diverticule dorsal de la cavité buccale et l'infundibulum, épaissement du plancher du diencephale. B et C : coupes sagittales passant par l'h

**DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE
PROSPECTIVE**

Tableau 1. Calendrier du développement de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien du Fœtus.[6]

Etape de développement	Semaine gestationnelle
Organogénèse de la glande thyroïde	7-14
TRH dans l'hypothalamus	10-12
TSH dans l'hypophyse ANT	10-12
Récepteurs TSH dans la glande thyroïde	10-12
Capture de l'iode par la glande thyroïde	10-12
Synthèse de la thyroglobuline	10-12
Acides aminés iodés	14
Synthèse et sécrétion des HTs	16-18
Augmentation des T3 plasmatique	30
Des protéines transporteurs des HTs	7-9
Récepteur des HTs	10-16

B. Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdienne:

De nombreux gènes sont essentiels au développement de la glande et à la production des hormones thyroïdiennes. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse thyroïdienne ont été mis en évidence. Leur connaissance a permis de mieux comprendre certaines dysgénésies thyroïdiennes responsables d'hypothyroïdies congénitales

(Vlaeminck-Guillem, 2001). Les facteurs de transcription les plus impliqués dans le développement thyroïdien sont [8]:

- **TTF1(transcription terminator factor 1)** : est un facteur de transcription impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (TG), la thyropéroxydase (TPO) et du récepteur de la TSH. Son expression est thyroïdienne mais aussi pulmonaire, hypophysaire et cérébrale. Ainsi, les souris chez les quelles deux allèles du gène (localisé en 14q13) ont été délétés, décèdent prématurément de détresse respiratoire, le poumon étant sévèrement hypoplasique, la thyroïde ainsi que l'antéhypophyse sont complètement absentes et l'hypothalamus est aussi altéré. Des délétions et des mutations non-sens sont décrites chez certains patients présentant une hypothyroïdie congénitale avec thyroïde eutopique, détresse respiratoire et troubles neurologiques (Lazzaro et al. 1991).[8]
- **TTF2 (transcription terminator factor 2)** : Il s'agit d'une phosphoprotéine dont le gène est localisé sur le chromosome 9 en 9q22. La maturation et l'état homozygote de TTF2 est responsable du syndrome de Banforth lazarus.
- **Pax8** : Pax8 est aussi un facteur de transcription dont le gène est situé en 2q12-q14. Il joue un rôle fondamental non seulement dans l'initiation de la différenciation cellulaire thyroïdienne mais aussi dans le maintien de l'état différencié. Des mutations hétérozygotes de Pax8 ont été recensées dans des cas isolés ou familiaux d'ectopies ou hypoplasies thyroïdien. [9]

IV. Anatomie : [10]

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 reliés par un isthme. Les quatre glandes parathyroïdiennes, de quelques millimètres de diamètre, sont situées sur la face postérieure de la thyroïde.

La thyroïde est un organe très richement vascularisé, tant sur le plan artériel que veineux :

- Les artères thyroïdiennes : La vascularisation artérielle est assurée par : l'artère thyroïdienne supérieure, issue de l'artère carotide ; l'artère thyroïdienne inférieure, branche de l'artère subclavière. L'artère thyroïdienne moyenne inconstante, branche collatérale de l'arc aortique.
- Les veines thyroïdiennes : Sur le plan veineux, la thyroïde présente trois voies de drainage :
 - Veine thyroïdienne supérieure : Elle se dégage du pôle supérieur du lobe et accompagne l'artère thyroïdienne supérieure et se jette dans la veine jugulaire interne.
 - Veines thyroïdiennes moyennes : Branches très courtes, horizontales, elles naissent de la face postérieure des lobes et se jettent directement dans la veine jugulaire interne.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

- Veines thyroïdiennes inférieures : Elles naissent au pôle inférieur et au bord inférieur de l'isthme. Elles se drainent dans la partie inférieure de la veine jugulaire interne ou dans la veine brachiocéphalique.
- **Nerfs thyroïdiens** : L'innervation de la thyroïde est réalisée par des filets nerveux d'origine parasympathique provenant des nerfs laryngés supérieurs et laryngés inférieurs ; des filets nerveux d'origine orthosympathique provenant des ganglions cervicaux supérieur et moyen ainsi que des nerfs cardiaques.

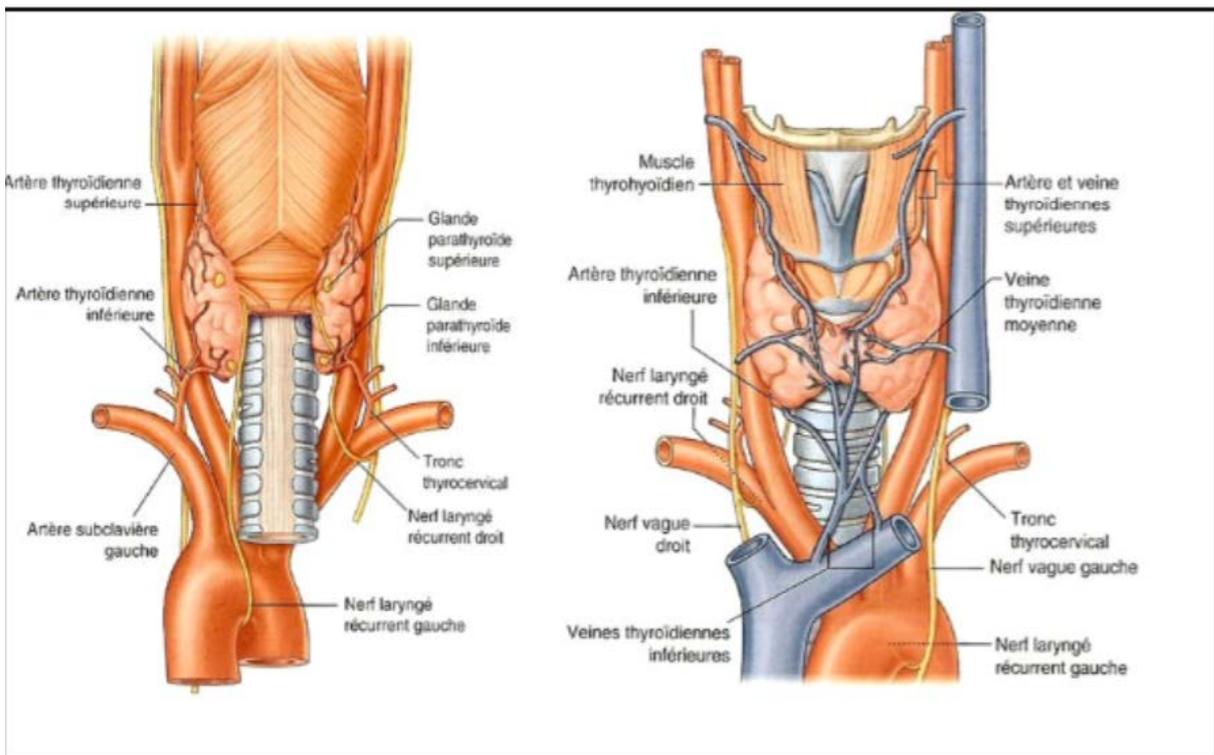


Figure 3. anatomie, vascularisation et innervation de la glande thyroïde.

V. Histologie : [11]

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde : les cellules folliculaires ou thyrocytes, cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique: le follicule, d'environ 200 µm de diamètre. Ces cellules représentant l'unité fonctionnelle de la glande et 99 % du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes (Guénard, 1996).

Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires (figure 2 A et B). Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction (Guénard, 1996).

Les cellules folliculaires ont un aspect qui varie selon leur degré d'activité. En cas d'hyperactivité, elles augmentent de volume, deviennent prismatiques hautes et sont le siège d'un développement considérable de leurs organites de synthèse protéique ; conjointement, le colloïde diminue de volume et de colorabilité et peut même disparaître intégralement. En cas d'hypoactivité, les phénomènes sont inverses : les thyrocytes diminuent de taille et deviennent cubiques voire aplatis, tandis que leurs organites se réduisent et le colloïde augmente de volume et devient très acidophile (figure 4 C et D ; Wémeau 2010). [11]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Les cellules parafolliculaires ou C produisent la calcitonine et représentent moins d'1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose. L'action principale de la calcitonine est d'empêcher la réabsorption du calcium osseux, d'où un effet hypocalcémiant (Guénard, 1996). [12]

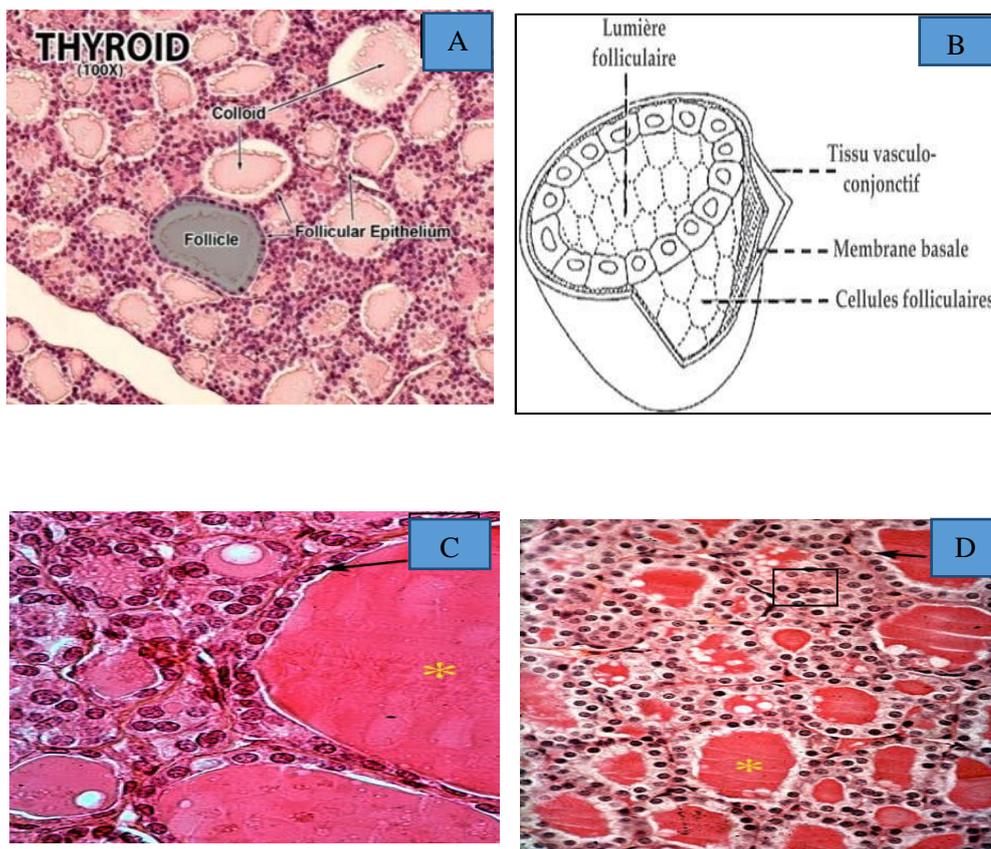


Figure 4. Coupe histologique de la glande thyroïde (A) ; Dessin d'un follicule thyroïdien (B); Thyroïde au repos (C); Thyroïde en activité (D) coloration éosine (Wémeau, 2010).

VI. Physiologie thyroïdienne :

La glande thyroïde sécrète essentiellement des iodothyronines composés, qui résultent du couplage de deux molécules de tyrosines iodées. Ces composés sont à 90% de la thyroxine ou T4, à 10% de la T3 et pour moins de 1% de la rT3 et leur synthèse dépend de façon critique de l'apport exogène en iode.

Il faut savoir que la thyroïde dispose de mécanismes particuliers de synthèse et de stockage qui lui permet de répondre aux besoins métaboliques quotidiens et accrus et à des insuffisances temporaires d'apport d'iode.[13]

A. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

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

- La première étape consiste en la captation des iodures circulants, à partir du compartiment sanguin et leur transport actif vers le milieu intracellulaire grâce à un symporteur membranaire spécifique: le NIS (Na^+/I^- *Symporter*), présent au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte. Son fonctionnement est sous l'action stimulatrice de la TSH qui active en parallèle la pompe Na^+/K^+ ATPase, ce qui crée un gradient de concentration entre le milieu intra- et extracellulaire indispensable au transport d'iode (Belshaw et Ettinger, 1983).[12]
- Au cours de la deuxième étape se fait l'hormonosynthèse proprement dite, l'iode accumulé dans le milieu intracellulaire traverse la membrane apicale

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

via une protéine transporteuse, la pendrine pour se concentrer dans la colloïde où a lieu la synthèse de la T3 et de la T4 (Gérard *et al.*, 1988). La liaison de l'iode à la tyrosine nécessite une réaction d'oxydation assurée par une peroxydase membranaire spécifique, la thyropéroxydase (TPO). C'est une enzyme synthétisée par le thyrocyte au même titre que la thyroglobuline, sous l'action stimulatrice de la TSH. À la différence de la thyroglobuline qui est libérée dans la lumière du follicule, la TPO s'ancre dans la membrane apicale du thyrocyte et son site actif est orienté vers la colloïde, ainsi il est en contact avec la thyroglobuline (Gérard *et al.*, 1989). La TPO assure l'oxydation de l'iode, l'iodation de la tyrosine et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. Elle est sécrétée à l'état inactif, seul le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) peut assurer son activation. Le H₂O₂ est généré par une autre enzyme membranaire apicale, la NADPH oxydase, elle aussi activée par les ions Ca²⁺, L'entrée et la concentration des ions Ca²⁺ dans le thyrocyte sont sous l'action de la TSH (Martin-Perez, 2006). Cette cascade de réactions enzymatiques aboutit à l'iodation de la thyroglobuline qui se traduit par la fixation de l'iode sur les sites spécifiques de la tyrosine formant ainsi les iodotyrosines MIT et DIT. Ces composés subissent ensuite un couplage sous l'action de la TPO d'où résultent T3 et T4 (Fontaine, 1999). Les hormones thyroïdiennes (HT) ainsi synthétisées, liées à la thyroglobuline, sont stockées dans la lumière du follicule. Ce stockage confère à la glande une certaine autonomie de

sécrétion indépendante de la commande hormonale et des fluctuations d'apport d'iode; c'est ainsi que la thyroïde continue à sécréter les HT même en cas d'arrêt d'apport d'iode pour une durée plus ou moins longue. En effet, le stock en T3 et T4 dans la thyroïde humaine peut couvrir les besoins de l'organisme pendant deux mois sans que la carence en iode ne se fasse sentir (Leclère et al.1991).[13]

- En troisième étape, des gouttelettes de colloïde contenant la thyroglobuline sont internalisées par le thyrocyte, où elles seront entourées par des lysosomes et formeront des phagosomes. A l'intérieur de ces derniers, des enzymes protéolytiques permettent de libérer les iodothyronines qui diffusent ensuite dans la circulation sanguine à raison de 90% de T4 et 10% de T3. Les iodothyrosines; MIT et DIT, qui n'ont pas subi le couplage (de l'ordre de 60%) sont désiodés. L'iode est alors récupéré par la cellule thyroïdienne et constitue l'apport iodé endogène (Tubiana et al. 1980).[13]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

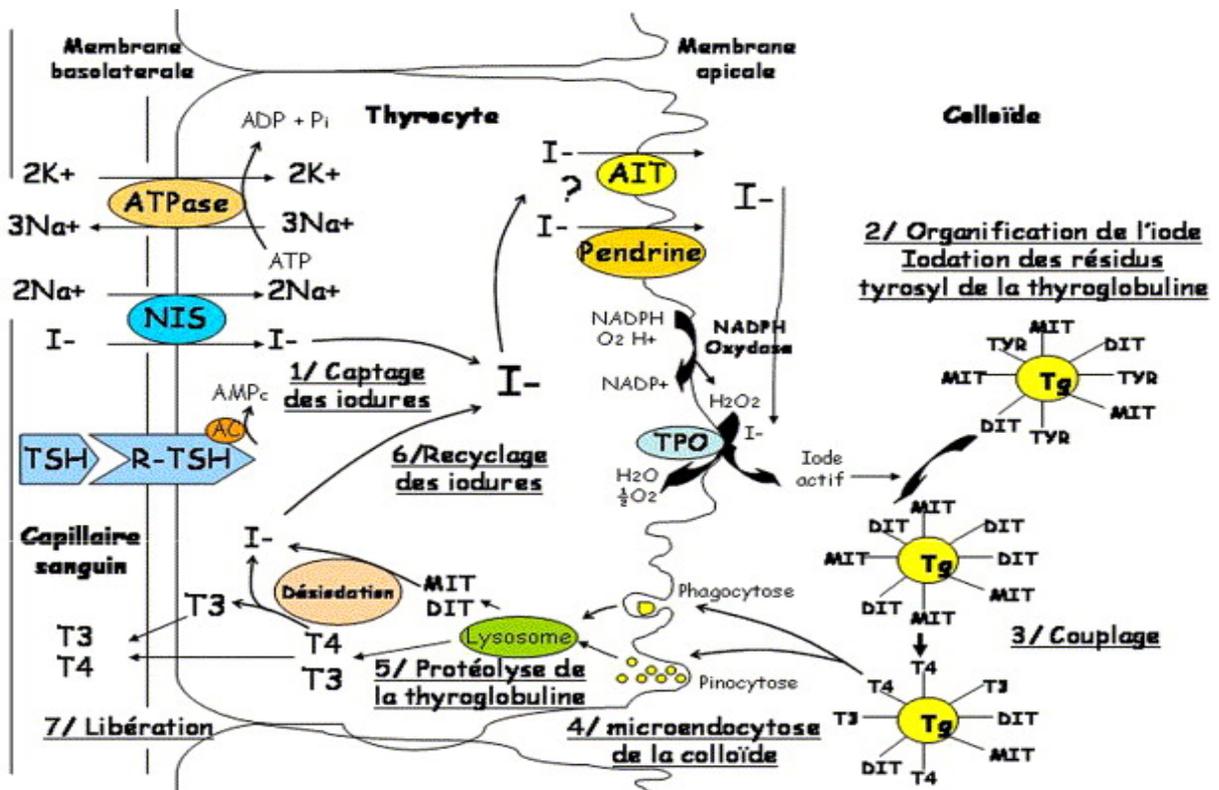


Figure 5. les différentes étapes de la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne.

B. Transport de l'hormone thyroïdienne:

Une fois dans la circulation sanguine les HTs sont, pour leur plus grande partie (plus de 99% de T4 et T3), transportées sous forme liée à des protéines, alors que seulement 0,02% de T4 et 0,2% de T3 circulent sous forme libre.

Ils se lient à des protéines de transport pouvant être spécifiques et non spécifiques (Tableau 1; Molinier, 2007 ; Renate, 2008) :[14]

- Albumine : protéine de transport non spécifique, lie une faible proportion d'HT.
- Thyroxin Binding Globulin (TBG) : principale protéine vectrice des HT (60 à 75 %). C'est une glycoprotéine de 570 kDa produite par le foie. Sa capacité de fixation

est estimée à 20µg pour 100mL de sérum. Son affinité est plus importante pour la T4 que pour la T3.

-Thyroxin Binding Pre-Albumin (TBPA), également appelée transthyrétine: sa capacité de liaison des HT est dix fois plus forte que celle de la TBG mais son affinité est beaucoup plus faible. Elle joue donc un rôle moindre dans la distribution de la T4 aux organes cibles.

C. Régulation de la fonction thyroïdienne :

1. Système hypothalamo-hypophysaire :

La fonction thyroïdienne est sous l'étroit contrôle de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire ou l'axe thyroïdienne qui contrôle la prolifération et la différenciation des thyrocytes ainsi que la stimulation des différents processus de synthèse et de sécrétion des HT. Ainsi, la fonction thyroïdienne dépend de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) antéhypophysaire, elle-même sécrétée sous l'action de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) produite par les neurones parvocellulaires (NPC) des noyaux paraventriculaires hypothalamiques (NPV).[16]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

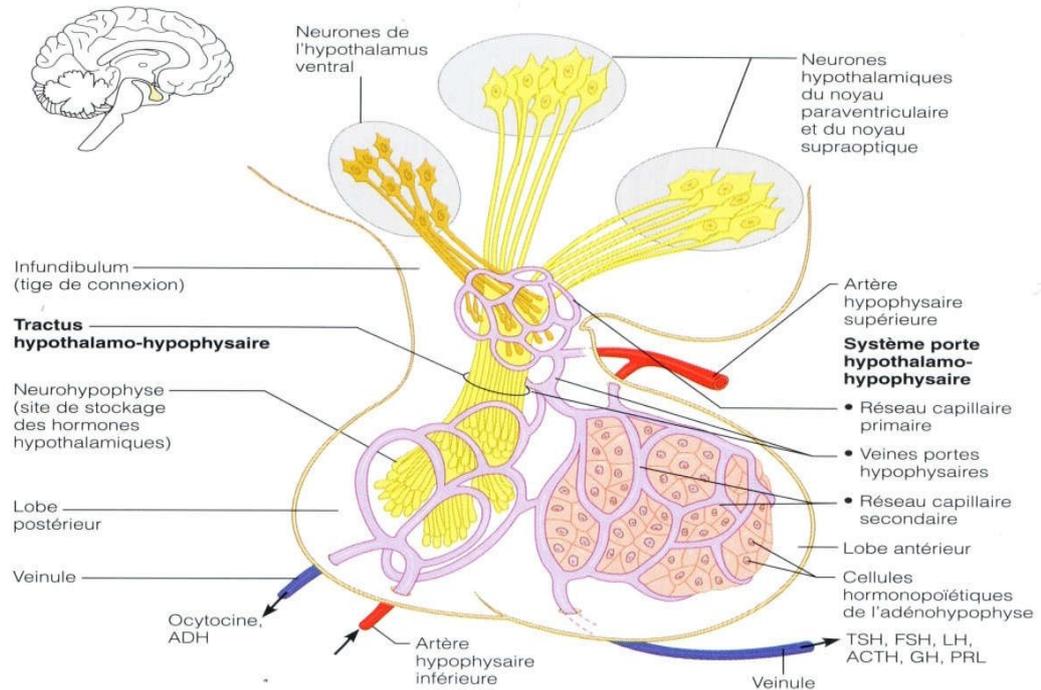


Figure 6. Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien.

Les NPCs sécrètent la TRH qui gagne l'antéhypophyse via le système porte hypothalamo-hypophysaire et se fixe sur son récepteur couplé à une protéine G, stimulant ainsi la synthèse et la sécrétion de la TSH (Chiamolera et Wondisford, 2009). La TSH, hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules thyrotropes antéhypophysaires se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes, et provoque via une protéine G, la production d'AMPc, conduisant à la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Ganong *et al*, 2012).[17]

Il existe d'autres facteurs et neuromédiateurs (inhibiteurs et stimulateurs) qui interviennent dans la modulation des sécrétions de la glande thyroïde ainsi que sa

propre autorégulation qui s'exerce, d'une part par la T3 et T4, et d'autre part par l'iode en excès.

2. Rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes :

Les HT interviennent dans la régulation de leur propre synthèse et sécrétion. À concentration élevée, elles exercent un double effet inhibiteur sur la sécrétion de la TSH, en agissant directement sur les cellules thyrotropes ainsi que sur la sécrétion de la TRH hypothalamique. Cette inhibition est soutenue par l'action stimulatrice que les HT exercent sur la sécrétion de certains neuropeptides inhibiteurs de la TRH tels que la dopamine et la Somatostatin Releasing Inhibiting Factor (SRIF). Sur les cellules thyrotropes, les HT, notamment la T3 exercent un effet négatif sur la synthèse et la sécrétion de la TSH et ce par la répression de la transcription des gènes des sous unités α et β . Elles peuvent agir aussi sur la diminution de la TSH par la désensibilisation de la cellule thyrotrope à la TRH, c'est-à-dire par diminution du nombre de ses récepteurs sur cette dernière. [18]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

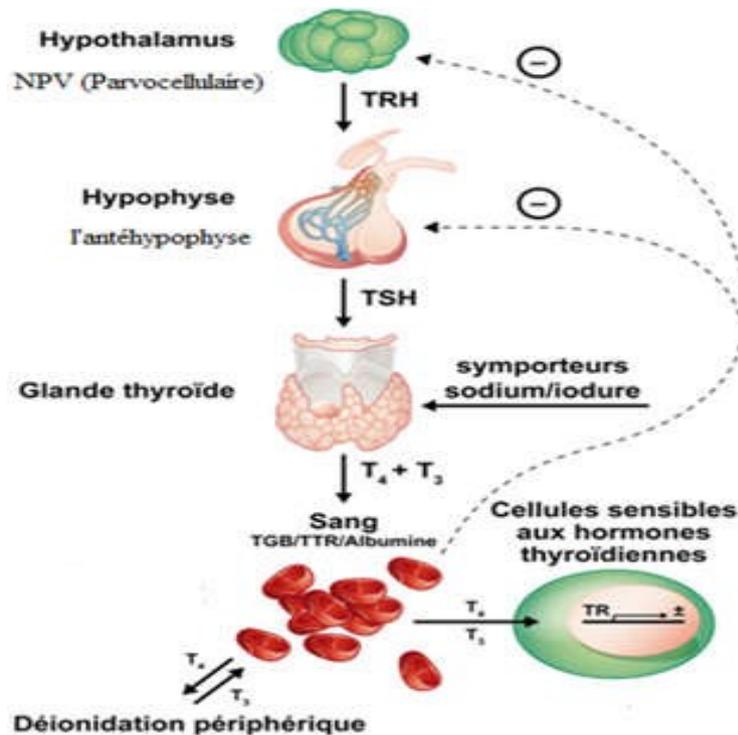


Figure 7. Rétrocontrôle au niveau de l'axe thyroïdienne (Boas et al, 2006)

3. Autorégulation thyroïdienne :

L'iode peut également exercer un rétrocontrôle négatif sur les HT et les fluctuations de son apport retiennent sur le statut thyroïdien. Une insuffisance en apport d'iode se traduit par une hypothyroïdie, toutefois son apport en excès ne se traduit pas forcément par une hyperthyroïdie. L'iode en excès exerce un effet modulateur *in-situ* sur le thyrocyte afin de maintenir un statut euthyroïdien et cela par plusieurs mécanismes [19]:

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

- Il agit aussi sur l'inhibition de la génération du H₂O₂ qui constitue la molécule clé de sa propre oxydation, de son organification ainsi que le couplage des MIT et DIT en T₃ et T₄ : **effet Wolf Chaikoff** (Corvilain *et al*, 1994). Lorsque l'apport en iode s'accroît, la production thyroïdienne augmente jusqu'à un zénith, au-delà duquel elle se réduit. Apparaît ensuite un échappement à l'action inhibitrice de l'iode sur la production hormonale.
- Il peut intervenir sur la diminution du captage des acides aminés et du glucose par le thyrocyte afin de réduire le taux de synthèse de la thyroglobuline et de la thyropéroxydase.
- Il inhibe l'internalisation de la thyroglobuline et la libération de T₃ et T₄.

Pour ces raisons, l'iode est utilisé dans le traitement de certains cas d'hyperthyroïdie afin de réduire l'hyperactivité du thyrocyte et rétablir l'état d'euthyroïdie.[20]

4. L'état nutritionnel :

L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, l'iodotyrosine déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T₃ et augmentation de ceux de T₃ reverse. [21]

D. CATABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNE :

Plusieurs voies de dégradation des hormones thyroïdiennes existent, mais la désiodation est la voie physiologique principale (Guénard, 1996).[22]

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

- La désiodase de type I permet la conversion de la T4 en T3. Elle est ubiquitaire.
- La désiodase de type II transforme la T4 et la rT3 en T3. Elle est localisée dans le cerveau et l'hypophyse et sert à la synthèse in-situ de T3. Elle est retrouvée également dans le tissu adipeux brun, le muscle cardiaque et les muscles striés. Elle permet pendant la grossesse de maintenir des taux de T3 fœtaux normaux lorsque les taux de T4 maternels diminuent.
- La désiodase de type III est exprimée par le placenta et n'est donc active que durant la grossesse. Elle convertit la T4 en rT3, et la T3 en T2 (inactive).

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

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

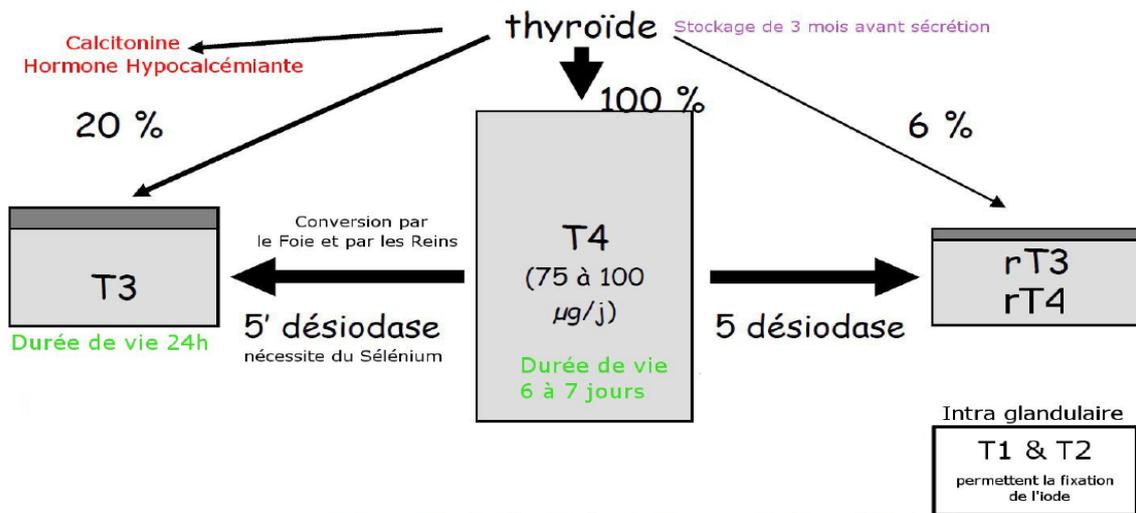


Figure 8. Origine et demi-vie des hormones thyroïdienne (Bianco et al, 2006).[23]

E. Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde :

Ce sont des substances entravant les processus de synthèse et de sécrétion du thyrocyte ou encore la conversion périphérique de la T4 en T3. Elles sont responsables de l'installation d'une hypothyroïdie qui se traduit par l'apparition d'un goitre d'où leur nom, goitrigènes. Ces substances peuvent être naturellement contenues dans certaines plantes de la famille des crucifères telles que le chou et le navet, ou synthétiques, appelées antithyroïdiens de synthèse (ATS) utilisés à des fins thérapeutiques notamment dans le traitement de certaines formes d'hyperthyroïdie (Delort-Laval, 1991; Elnour et al., 2000).[24]

1. Mécanismes d'action des antithyroïdiens (AT) : [25]

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

- Les inhibiteurs du transport de l'iode : Le perchlorate (ClO_4^-) et le pertechnétate (TcO_4^-) sont des antithyroïdiens largement utilisés en thérapeutique dans le traitement des hyperthyroïdies, ils concurrencent l'iode sur le symporteur NIS et s'accumulent dans le thyrocyte à défaut d'être métabolisés (Wolf, 1998).
- Les inhibiteurs des réactions d'oxydation (Lechan et al., 1994) : C'est le cas de certains antithyroïdiens appartenant à la classe des thioamides dont le thiocarbamide (thio-urée) est la forme la plus simple. Les substances goitrigènes naturelles telles que la goitrine et la progoitrine contenues dans certaines plantes (chou, rutabaga) contiennent la molécule de base (thio-urée) qui libère des molécules comparables aux thiocyanates et isothiocyanates lors de leur activation par la myrosinase. Cette catégorie d'antithyroïdiens ne s'oppose pas au transport d'iode mais interagit avec les composés du thyrocyte en exerçant deux types d'inhibitions :

-Une inhibition de type compétitif en termes d'oxydation: en présence d'iode ; ce sont les antithyroïdiens qui s'oxydent en premier lieu puis fixent l'iode tout en diminuant l'efficacité de synthèse des hormones thyroïdiennes.

-Une inhibition de l'activité de la TPO à toutes ses étapes, à savoir l'oxydation de l'iode, l'iodation des résidus tyrosyls ainsi que le couplage des MIT et DIT pour former T3 et T4.

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

2. Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens :

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

Les antithyroïdiens de synthèse (PTU et carbimazole) utilisés chez la femme enceinte afin de traiter l'hyperthyroïdie entraînent un hypofonctionnement thyroïdien qui s'exprime par un goitre fœtal. Ce goitre peut constituer l'une des causes de dystocie par déflexion de la tête lors de l'accouchement. A cet effet, des injections intra-amniotiques de thyroxine sont préconisées afin de prévenir ces anomalies.[26]

CHAPITRE II

FONCTIONNEMENT DE LA THYROIDE AU COURS DE LA

GROSSESSE.

I. Physiologie de la thyroïde au cours de la grossesse:

Pendant la grossesse, la mère enceinte subit des changements anatomiques et physiologiques importants afin de nourrir et d'accueillir le fœtus en développement. Ces changements commencent après la conception et affectent tous les organes du corps, notamment la thyroïde. Pour la plupart des femmes qui connaissent une grossesse non compliquée, ces changements se résolvent après la grossesse avec un minimum d'effets résiduels.

De nombreux éléments contrôlent le fonctionnement thyroïdien pendant la grossesse, il s'agit essentiellement de l'augmentation de facteurs hormonaux ou protéiques (estrogènes, *human chorionic gonadotrophin* ou hCG, prolactine, TBG...), de la présence d'un nouvel équilibre immunologique, de la présence de l'unité fœto-placentaire et de l'importance de l'apport en iode (excès ou plus souvent carence).[27]

A. Métabolisme de l'iode:

Il existe une élévation de l'excrétion urinaire due à une augmentation de la filtration glomérulaire avec perturbation de la réabsorption tubulaire. A partir du 2^e trimestre, le transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus accroît la déplétion iodée. L'augmentation de la concentration de TBG réalise une séquestration d'hormones thyroïdiennes, ce qui accroît leur production et, par voie de conséquence, le besoin en iode. Par ailleurs, l'importante activité de la désiodase placentaire de type III transforme la T4 d'origine maternelle en un isomère inactif de la T3 (T3 reverse). Un apport iodé limité peut s'avérer

insuffisant pour couvrir les besoins au cours de la grossesse et être à l'origine d'anomalies thyroïdiennes avec augmentation du volume thyroïdien (stimulation par la TSH), production prépondérante de T3 et hypothyroxinémie maternelle en fin de grossesse avec possibilité d'hypothyroïdie (Glinoeer, 2004).[28]

B. Augmentation des taux circulants de Thyroxine Binding Globulin :

En début de grossesse, l'augmentation des taux d'œstradiol maternel entraîne une salivation accrue et une glycosylation du TBG dans le foie, cela diminue le métabolisme périphérique de la TBG pour aboutir à une augmentation approximative de 1,5 à 2 fois des taux sériques de la TBG comparativement aux femmes non enceintes euthyroïdie, ce qui crée un besoin accru de production de T3 et de T4 tout au long de la grossesse (afin de maintenir les concentrations de la fraction libre des HTs dans les limites. Les taux de la TBG sont les plus élevés au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse et diminuent dès 3-4 jours après l'accouchement).[29]

C. Action TSH-like de la beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG):

L'hCG est une glycoprotéine produite principalement par le placenta à partir de la première semaine de gestation et atteint son pic aux 8-10^{ème} semaines avant qu'elle commence à diminuer et atteigne un plateau à la 20^{ème} semaine.

Les molécules de l'hCG et de la TSH partagent des similitudes, tout comme leurs récepteurs. Par conséquent, l'hCG stimule la glande thyroïde, et les concentrations sériques de triiodothyronine libre (fT3) et de thyroxine libre (fT4) sont augmentées chez les femmes en début de la grossesse. Inversement, les

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

hormones thyroïdiennes suppriment la libération de la TSH par la glande pituitaire de la mère via un mécanisme de rétrocontrôle négatif. [30]

Dans 2 à 3% des grossesses, on assiste à un phénomène de «Thyrotoxicose gestationnelle transitoire » ou « Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire » qui associe élévation physiologique de la T4 au cours du premier trimestre et diminution de la TSH.

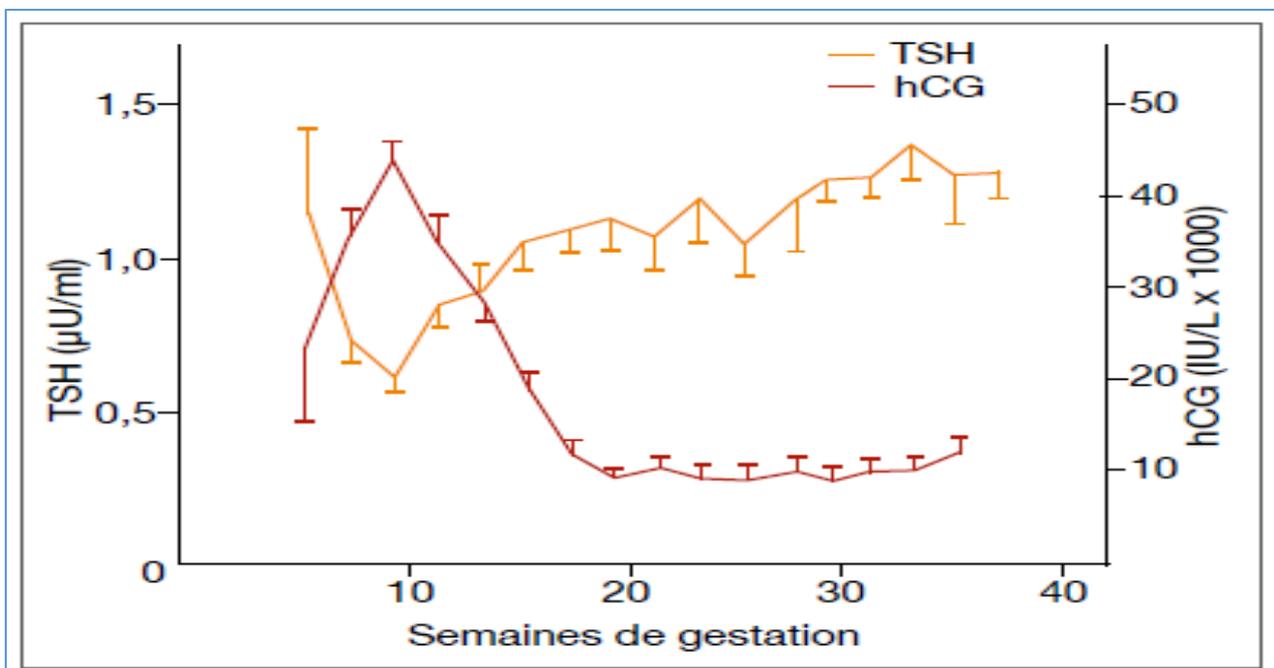


Figure 9. TSH et hCG au cours de la grossesse d'après Glinoeur et al, 1990 (Borson-Chazot et Caron, 2017). [30]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

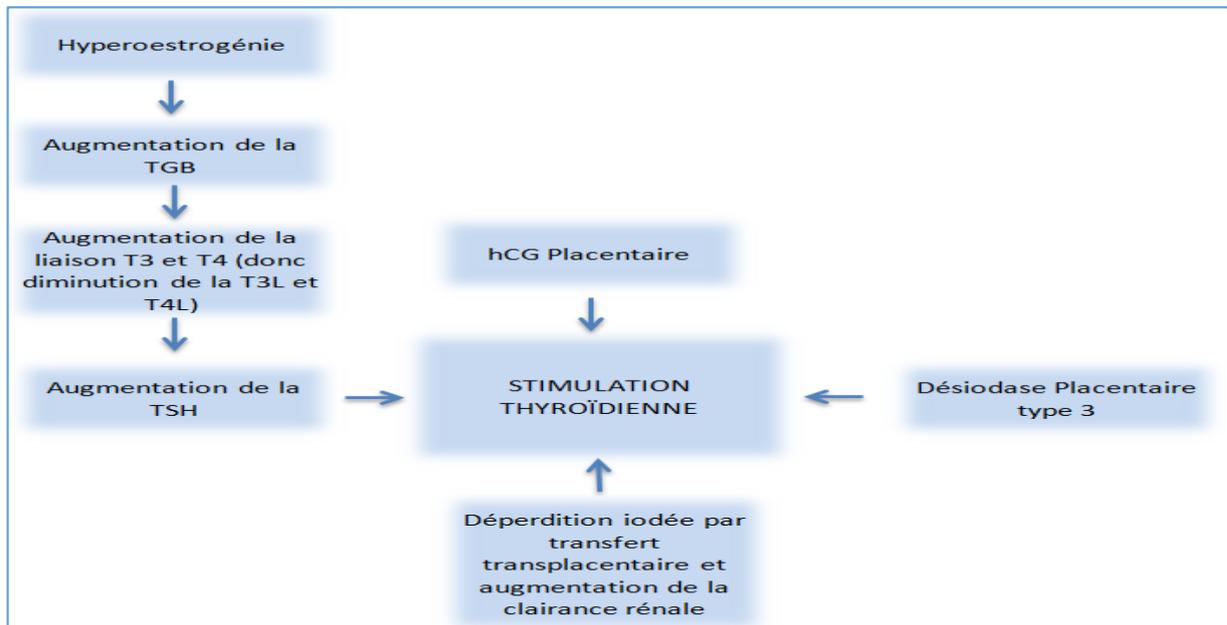


Figure 10. Adaptation de la fonction thyroïdienne lors de la grossesse (Budenhofer et al. 2013). [30]

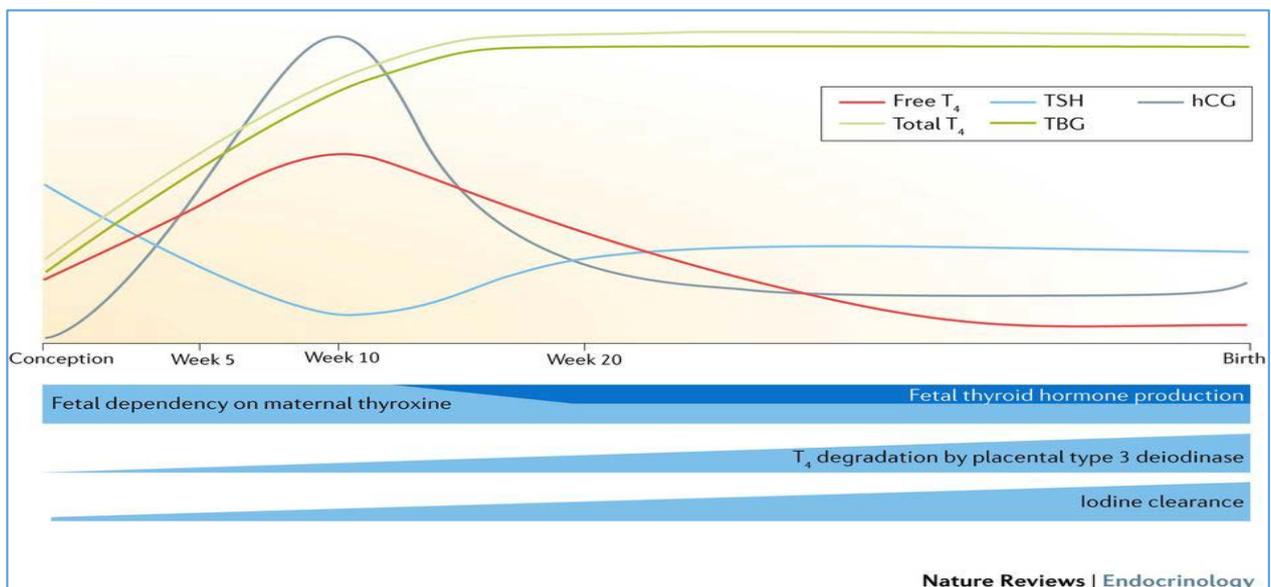


Figure 11. Variation des taux sériques des facteurs influençant la fonction thyroïdienne et des hormones liées à la grossesse au cours de la gestation (Galofre et al., 2009). [30]

II. Hormones thyroïdiennes maternelles chez le fœtus

A. Passage transplacentaire sélectif des composants de l'axe thyroïdienne

Le placenta permet un passage sélectif à certains composants de l'axe thyroïdienne, des anticorps et des médicaments (Figure 14 ; Wémeau, 2011). Il est imperméable à la thyroïdienne (TSH) mais laisse passer l'iode, essentiel à la production d'hormones par le fœtus. Pendant les 2^e et 3^e trimestres, il y a un gradient maternel de gradient materno-fœtal des hormones thyroïdiennes avec une T4 libre et de T3 libre plus importante que chez le fœtus. [31]

Ce gradient diminue progressivement au fur et à mesure que la fonction thyroïdienne du fœtus devient mature. Il existe un transfert de T4 vers le compartiment fœtal mais variable d'un sujet à l'autre. La Thyrotropine-Releasing-Hormone (TRH) est transportée à travers le placenta mais aussi synthétisée par celui-ci, et les concentrations fœtales sont relativement élevées aux 1^{er} et 2^e trimestres. Enfin, le placenta est le siège de la synthèse d'enzymes à activité désiodase qui catalysent la désiodation de la T4 et de la T3, permettant une source secondaire et continue d'iode pour le fœtus. Le placenta est perméable à tous les antithyroïdiens de synthèse (plus aux dérivés type néomercazole qu'au propylthio-uracile), aux bêta-bloquants, aux anticorps anti-récepteurs à la TSH et aux anticorps anti-thyropéroxydase (Wémeau, 2011) [32]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

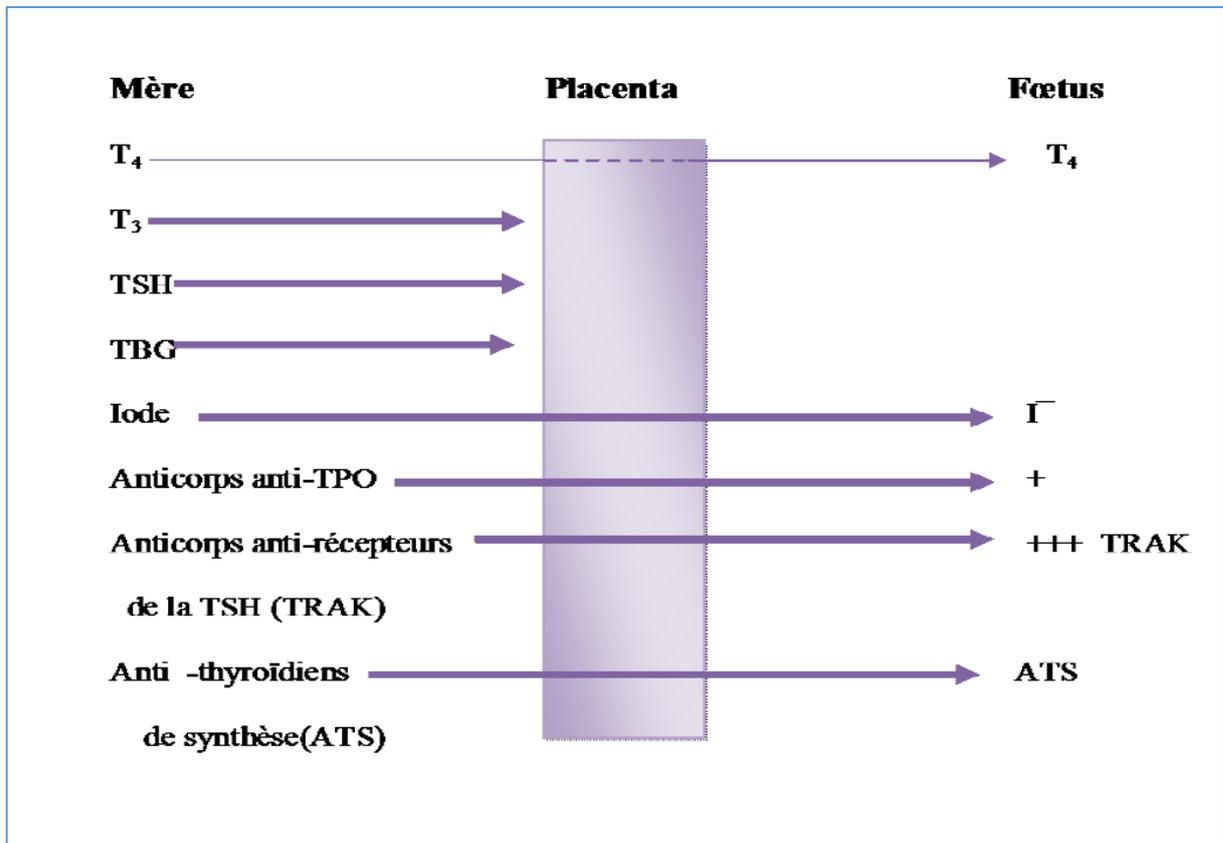


Figure 12. passages Trans-placentaires B. Hormones thyroïdiennes, développement fœtal et post-natal :

Le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes de la circulation maternelle à la circulation fœtale est fondamental pour le développement normal du fœtus, en particulier le développement du système nerveux central ; du point de vue structurel d'une part (organisation tissulaire, migrations neuronales) et du point de vue fonctionnel d'autre part (acquisition de l'intelligence, capacités d'apprentissage). Le rôle des hormones maternelles est particulièrement important dans la première moitié de la grossesse avant la production endogène d'hormones thyroïdiennes par le fœtus. Le système osseux est également tributaire des HT ;

elles sont indispensables non pas à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires (Schlienger, 2001).[33]

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogenèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et l'ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1.[34]

L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme dysharmonieux (Luton, 2007). Grâce à des transporteurs membranaires possédant des affinités variables pour la T3 libre et la T4 libre, le placenta régule à la fois la quantité et la composition des différentes formes d'hormones thyroïdiennes transportées pour assurer un niveau de concentration adapté à chaque stade de développement du fœtus. Un des transporteurs, le MCT8, est présent dans le placenta et sur des neurones du système nerveux central. En pathologie, la mutation du gène codant pour MCT8 est responsable d'une augmentation des taux circulants de T3 et de sévères retards psychomoteurs, ce qui montre l'action fondamentale de ce transporteur pour le bon développement cérébral du fœtus (Gadouet, 2008).[35]

Dans les situations pathologiques de carence en hormones thyroïdiennes fœtales ou maternelles, le placenta échoue à mettre en place les mécanismes de compensation. Ces échanges inadaptés peuvent conduire à un niveau de

concentration hormonale non optimal chez le fœtus, ce qui peut produire des anomalies de développement neurologique et la formation de goitres. On comprend alors que maintenir un statut hormonal équilibré chez la mère est le premier vecteur qui assurera l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez le fœtus (Caron, 2001).[36]

III. Désordres thyroïdiens et grossesse :

En attendant la maturation de son axe thyroïdienne, l'approvisionnement du fœtus en hormones thyroïdiennes ne peut provenir que de la mère et les conséquences d'une dysthyroïdie maternelle sont donc majeures (Genot, 2010). Certains anticorps anti thyroïdiens passent la barrière placentaire et le passage est proportionnel au taux d'anticorps maternel. Il existe un risque de dysthyroïdie néonatale de 2 à 10% chez les mères dysthyroïdiennes: soit une hypothyroïdie liée à des anticorps bloquants anti-TPO ou liée aux antithyroïdiens de synthèse (ATS), soit une hyperthyroïdie liée au passage d'anticorps anti récepteurs de la TSH stimulants (Voluménie, 2005).[37]

A. HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE :

1. DEFINITION :

L'hypothyroïdie désigne l'ensemble des manifestations cliniques liées à un déficit de sécrétion en HT et à une augmentation de la TSH. Environ 2-3% des femmes enceintes sont hypothyroïdiennes, dont 0,3-0,5% présente une hypothyroïdie clinique (TSH comprise entre 2,5 et 10mUI/L et T4L basse ou TSH

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

supérieure à 10mUI/L) et 2-2,5% une hypothyroïdie infra-clinique (TSH comprise entre 2,5 et 10mUI/L et T4L normale). [38]

En période de gestation, le diagnostic d'hypothyroïdie n'est pas facile à poser du fait de la pauvreté des signes cliniques spécifiques pouvant être mis sur le compte de la grossesse : asthénie, prise de poids excessive, œdèmes ou crampes musculaires. En revanche l'apparition d'un goitre, une sécheresse cutanée, une alopecie ou une bradycardie doivent attirer l'attention.

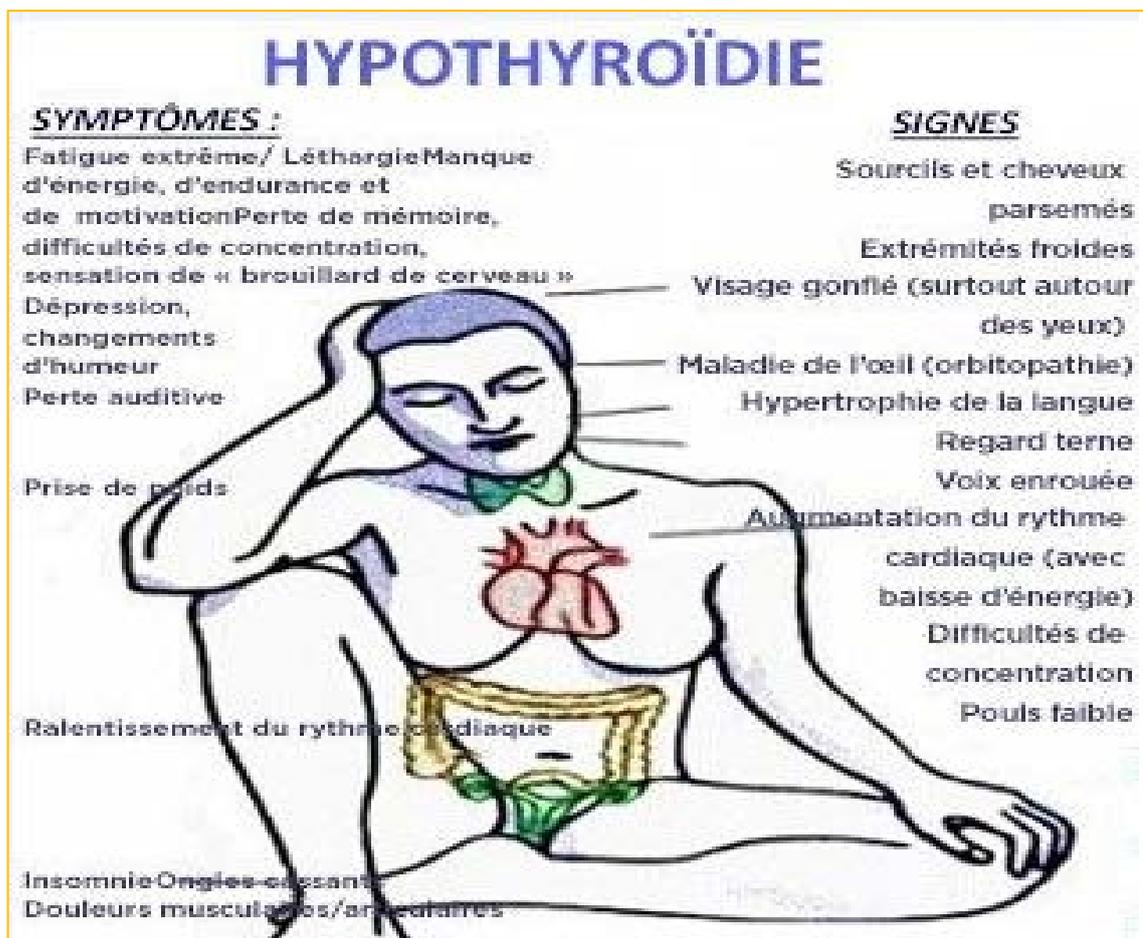


Figure 13. Symptômes de l'hypothyroïdie.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Tant que le diagnostic clinique reste difficile et incertain une confirmation biologique semble nécessaire. Les valeurs de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne sont altérées au cours de la grossesse, et l'absence d'intervalles spécifiques à cette période peut conduire à un diagnostic, incorrect, d'un dysfonctionnement thyroïdien.

Le dosage de la TSH est l'examen de première intention, considéré comme le plus performant pour déterminer le statut thyroïdien d'une patiente enceinte.

L'ATA 2017 (*American Thyroid Association*) [39] recommande l'utilisation des valeurs de référence locales pour la grossesse ; mais si elles ne sont pas disponibles, des limites ont été établies par l'étude de 97 cohortes :

- 2,5 mUI/L au premier trimestre de la grossesse.
- 3,0 mUI/L aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

En 2ème intention vient le dosage de la T4L, Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. L'immuno-dosage classique de la T4L n'est pas bien standardisé jusqu'à nos jours pour la grossesse et peut conduire à un diagnostic inexact de l'hypothyroïdisme (fT4 diminue au cours de la grossesse suite à l'augmentation de TBG et la diminution de l'albumine).de même l'ATA recommande :

- Utiliser des normes spécifiques de la grossesse

- Privilégier méthodes plus précises: Chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse
- Entre 7 et 16SA: Calcul de l'index de T4I qui Correspondant à la T4 totale multipliée par le nombre des globulines circulantes liant la thyroxine.
- En 2ème trimestre de grossesse : Norme sup de la grossesse = norme usuelle +50%.

Au total, la fonction thyroïdienne peut être évaluée soit directement en mesurant le produit de la glande thyroïde, la T4L, soit indirectement en évaluant le niveau de TSH qui reflète (de façon inverse) les concentrations d'HT auxquelles aura réagi le « thyrostat » hypophysaire. Il s'ensuit qu'un taux élevé de TSH avec une T4L basse sont caractéristiques de l'hypothyroïdie ; En réalité, maintenant que la sensibilité et la spécificité des dosages de TSH ont été améliorées, on accepte que l'approche indirecte (par le dosage de la TSH sérique) offre une meilleure sensibilité pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien que l'approche directe (par le dosage de la T4L). [39,40]

1.1. Etiologies de l'hypothyroïdisme :

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

l'iode radioactif). Les causes hypophysaires et hypothalamiques sont nettement plus rares (Schlienger, 2001).[41]

a. Carence iodée :

La carence en iode se définit par une concentration urinaire en iode (UIC) inférieure à 100µg/L. Selon l'OMS (l'Organisation mondiale de la santé), les femmes enceintes dont les valeurs moyennes d'iode urinaire comprises entre 149–249µg/L ont une consommation optimale en iode. Les femmes enceintes dont la concentration moyenne en iode urinaire est entre 50 et 150µg/L sont définies comme ayant une insuffisance légère à modérée en iode (recommandations de l'ATA).[40]

En 2012 ont été publiées des recommandations sur la supplémentation en iode des femmes enceintes. L'OMS et L'Endocrine Society préconisent un apport iodé de 200 à 300 µg par jour.

Une carence iodée modérée entraîne, au cours de la deuxième moitié de la grossesse, une augmentation de la concentration de TSH qui reste le plus souvent dans les limites de la normale, responsable d'une stimulation de la thyroïde avec une augmentation du volume thyroïdien maternel. Cette hypertrophie thyroïdienne est corrélée à l'importance de la carence iodée au cours de la grossesse. Elle n'est que partiellement réversible après l'accouchement ; elle peut récidiver à chaque grossesse, s'aggraver au fur et à mesure des grossesses et constituer un facteur de goitrigènes chez la femme.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Une carence sévère en iode avec iodurée médiane $< 50 \mu\text{g/j}$ peut être à l'origine d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés avec une diminution du poids de naissance des nouveaux nés, une augmentation de la morbimortalité néonatale et périnatal secondaire à des altérations de la réponse immunitaire, responsable d'une augmentation des infections néonatales.

Chez le fœtus, une hypothyroxinémie ou une hypothyroïdie maternelle secondaire à une carence en iode entraînent des modifications morphologiques thyroïdiennes de type d'hyperplasie thyroïdienne et de goitre ainsi que des altérations de l'architecture et de l'histologie du cortex cérébral et de l'hippocampe. En effet, le déficit sévère en iode entraîne des troubles du développement du SNC responsables d'un crétinisme endémique avec un retard psychomoteur, des troubles de la marche liés à une para parésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important.[42]

Classiquement, on décrit :

- le crétinisme neurologique secondaire à une hypothyroïdie maternelle lors de la première moitié de la grossesse, marqué par la présence d'un goitre néonatal avec un développement staturopondéral normal
- le crétinisme myxœdémateux, probablement lié à une carence iodée associée à un déficit en sélénium, exprimé par une hypothyroïdie néonatale, un déficit psychomoteur, un retard staturopondéral et un retard pubertaire .

b. Thyroïdite d'Hashimoto :

Décrite par Hashimoto en 1912, est la cause la plus commune d'hypothyroïdie dans les pays de suffisance iodée. Elle se définit par la présence d'un goitre et d'anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) à des taux souvent très élevés. La chute du nombre de thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire, restée normale et une apoptose fortement augmentée. La stimulation de l'immunité cellulaire active les lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre plusieurs antigènes des thyrocytes. Les anticorps anti-TPO sont présents dans plus de 90 % des cas. Ils exercent un rôle important en inhibant la TPO et en suscitant la lyse des thyrocytes dont l'importance et l'intensité conduisent à l'hypothyroïdie. Le rôle pathogène des anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) est moins connu (Leclère, 2001). [43]

c. Hypothyroïdie d'origine iatrogène :

⇒ Médicamenteuse : [44]

- Iode et produits iodés : l'apport massif d'iode peut induire une insuffisance thyroïdienne. En effet, il peut bloquer l'iodation de la thyroglobuline et donc diminuer la synthèse hormonale (effet Wolf Chaikoff ; figure 11). Chez les sujets normaux, cet effet est transitoire et un échappement se produit au bout de 48H. Si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas, alors une hypothyroïdie s'installe (Duron, 2007).
- L'amiodarone : antiarythmique fortement iodé. Un comprimé de 200 mg contient 74,46 mg d'iode, dépassant largement la limite maximale d'apport

quotidien. Cette molécule inhibe aussi la conversion de T4 en T3 dans la plupart des tissus provoquant une diminution de la T3 de 20 à 25 %, une majoration de la T4 qui peut atteindre 40 % et dépasser les valeurs supérieures de la normale et une majoration de la TSH (Klein, 2001).

- Lithium : molécule dont l'action antithyroïdienne peut se manifester après des années de traitement. L'hypothyroïdie apparaît dans 20 à 30% des cas. Il semble inhiber le transport intra- thyroïdien de l'iode ainsi que la libération de T3 et T4 par le thyrocyte. Il pourrait également être à l'origine d'une réaction auto-immune car on observe une corrélation significative entre la durée du traitement par lithium, la prévalence des anticorps antithyroïdiens et l'apparition d'une hypothyroïdie (Bochetta, 2006). L'apparition d'une hypothyroïdie sous lithium n'impose pas l'arrêt du traitement mais nécessite de restaurer une euthyroïdie (Barbesino, 2010).
 - Cytokines : les traitements à base d'interféron- α et d'interleukine-2 utilisés dans les hépatites B et C et autres affections malignes modifient l'équilibre immunitaire des sujets traités. Dans 10 à 20% des cas, des anticorps anti-TPO et/ou anti-récepteurs de la TSH apparaissent. Effets réversibles dès l'arrêt du traitement (Barbesino, 2010).
- ⇒ Post traitement radical :[45]
- Chirurgie : une hypothyroïdie est rapportée dans 100% des cas de thyroïdectomie partielle (goitre) ou totale (cancer thyroïdien, maladie de basedow résistante au traitement). La substitution hormonale est de mise (Samantha et al. 2009).

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

d. Hypothyroïdie congénitale :

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie endocrine fréquente chez l'enfant. En France sa prévalence est de 1/3500. Plusieurs causes sont à l'origine de cette maladie (Maynika, 2010) :[46]

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

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

Les facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8 jouent un rôle important dans la mise en place de la glande thyroïde. TTF1 et Pax-8 semblent impliqués dans la différenciation fonctionnelle terminale de la glande thyroïde en se fixant aux domaines de contrôle des gènes codant pour la thyroglobuline et la thyropéroxydase. TTF2 semble agir en amont

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

de TTF1 et de Pax-8 et pourrait réprimer leur expression, empêchant ainsi la différenciation fonctionnelle terminale des cellules thyroïdiennes tant que la thyroïde n'a pas migré en bonne place ; l'extinction de son expression permettant alors l'expression des marqueurs de différenciation fonctionnelle terminale. En effet, l'inactivation génique de TTF1, TTF2 ou Pax-8 entraîne chez la souris des anomalies du développement de type athyréose, ectopie ou hypoplasie thyroïdienne. L'inactivation du gène TTF2 crée des animaux qui pour 50 % d'entre eux ont une athyréose et les 50 % restants, une ectopie de la glande thyroïde (Polak, 2001). Ceci a représenté un argument de poids pour avancer que des mécanismes moléculaires entraînant des athyréoses et des ectopies peuvent être communs (Di Lauro, 1995). La TSH ne semble pas jouer un rôle dans la migration de la thyroïde, elle est cependant indispensable à la croissance de la glande, une fois celle-ci en place dans la loge thyroïdienne (Polak, 2001).[47]

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est pratiqué de façon systématique dans le monde développé en même temps que celui d'autres maladies génétiques. En France, il se fait depuis 1979. Le test de dépistage, parfaitement sensible et spécifique, consiste en un dosage de TSH sur papier buvard. Si la TSH est comprise entre 20 et 40mU/L, il est nécessaire de réaliser un prélèvement de contrôle. Si ce second prélèvement révèle une TSH supérieure à 50mU/L, l'enfant devra être traité. Ce dépistage a permis de diminuer nettement la prévalence de cette pathologie (Castanet et al.2000).[48]

Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est confirmée, un traitement de supplémentation par lévothyroxine est mis en place rapidement. Ce traitement remplace intégralement les hormones thyroïdiennes manquantes. Son instauration avant le 15^{ème} jour à bonne posologie initiale (>10µg/kg/j) et la bonne adaptation du traitement tout au long de la petite enfance permettent un développement intellectuel normal et une vie normale. La

forme habituelle du traitement correspond à des gouttes de lévothyroxine chez les nouveau-nés jusqu'à la petite enfance, puis à des comprimés dès que l'enfant est en âge de les absorber. Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est permanente, le traitement est à prendre à vie (Maynika, 2010). [49]

1.2. Impacts de l'hypothyroïdisme sur la femme enceinte et le fœtus :

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

La carence en hormones thyroïdiennes induit des perturbations du métabolisme des stéroïdes sexuels, à l'origine d'altérations de la pulsativité de sécrétion des gonadotrophines.[50]

L'hyperprolactinémie associée à l'hypothyroïdie périphérique profonde, conséquence de la stimulation par la TRH et/ou d'un ralentissement du métabolisme de la prolactine, contribue également aux dysfonctions de l'ovulation.

L'hypothyroïdie non substituée augmente le risque de fausse couche, d'hypertension artérielle gravidique, d'hématome rétro-placentaire, d'accouchement prématuré et de mort fœtale *in utero* (Glinoe et Abalovitch, 2007).[51]

Comme c'est bien dit auparavant Le développement de la thyroïde foetale ne débute qu'entre la 10ème et la 12ème semaine de grossesse et les hormones thyroïdiennes ne sont sécrétées qu'à partir de 18 ou 20 semaines de grossesse et pour cela que l'hypothyroïdie maternelle non traitée et non équilibrée est à risque pour le développement neurologique du futur enfant à naître. Les foetus de mères

hypothyroïdiennes présentent des scores moins élevés sur l'échelle d'évaluation comportementale néonatale que les foetus de mères saines.

1.3. Traitement et prise en charge :

Une hypothyroïdie non surveillée pendant la grossesse peut engendrer des complications obstétricales, foetale et néonatales. Des recommandations internationales sur la prise en charge de ces futures mères ont donc été diffusées.

La Société d'Endocrinologie pour la Pratique Clinique recommande, tout d'abord, un diagnostic ciblé de l'hypothyroïdie à la première visite prénatale ou au moment du diagnostic de la grossesse dans les situation a risque pré cite.

Si une hypothyroïdie est diagnostiquée avant la grossesse, il est souhaitable d'ajuster la dose de thyroxine pré conceptionnelle pour maintenir un taux de TSH inférieur ou égal à 2,5 mU/ml, afin de permettre la conception dans un état d'euthyroïdie. Ensuite, la dose de thyroxine nécessite habituellement d'être augmentée entre la 4e et la 6e semaine de grossesse, et peut exiger une augmentation de 30 à 50%. [52]

Si une hypothyroïdie manifeste est diagnostiquée pendant la grossesse, les tests de la fonction thyroïdienne doivent être normalisés aussi vite que possible avec une TSH maintenue inférieure aux valeurs normales en fonction des trimestres.

Les femmes présentant une thyroïdite auto-immune, c'est-à-dire avec des anticorps anti-TPO, mais eu thyroïdiennes en début de grossesse, risquent de développer une hypothyroïdie. Leur fonction thyroïdienne doit donc être contrôlée pour que la TSH ne s'élève pas au-dessus de la normale. [53].

Le traitement a montré une amélioration des issues obstétricales, mais n'a pas prouvé une modification du développement neurologique de l'enfant à long terme. Cependant,

comme les bénéfices potentiels surpassent les risques potentiels, il est recommandé de traiter les femmes en hypothyroïdie fruste.

Le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique pendant la grossesse n'est pas consensuelle et les études ont donné des résultats conflictuels. Ainsi en 2007, le Collège Américain d'obstétrique et de Gynécologie (ACOG) ne recommande pas le traitement en raison du manque de données montrant un bénéfice fœtal. [53]

Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent, la dose de lévothyroxine est alors celle d'avant la grossesse. Un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être fait 6 semaines après l'accouchement. Il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel chez les patientes poursuivant un traitement substitutif par lévothyroxine, avec si possible une prise de lévothyroxine après les tétées. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né n'est pas nécessaire. [54]

La Société Anglaise d'Endocrinologie recommande d'éduquer les services de consultations prénatales pour cibler un dosage de TSH entre 0,5 et 2,0 mU/l, et d'inculquer aux sages-femmes et aux généralistes la nécessité d'augmenter les doses de thyroxine dans les premiers stades de la grossesse. [55]

B.Hyperthyroïdie :

1. INTRODUCTION :

Il s'agit d'une augmentation de la sécrétion d'HT entraînant une diminution de la sécrétion de TSH par rétrocontrôle négatif ;

L'hyperthyroïdie peut-être soit manifeste (ou franche), avec une prévalence entre 0,1 et 0,4%, soit subclinique (ou infra-clinique), avec une prévalence de 0,6 à 1,7%.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

L'état d'hyper métabolisme physiologique associé à la gestation peut rendre difficile le diagnostic si celui-ci n'était pas connu avant la conception. D'où le recours aux explorations biologique précédemment détaillées en hypothyroïdie. [56]

Le dosage des TRAbs est indispensable pour le diagnostic de la maladie de Graves. Ainsi leur évaluation est importante également pour des raisons pronostiques, puisque ces anticorps sont capables de traverser le placenta et peuvent causer l'hyperthyroïdisme ou l'hypothyroïdisme chez le nouveau-né.

Selon un guideline de la société endocrine, la mesure des TRAbs doit être effectuée vers la 22ème semaine de l'âge gestationnel, chez les mères [57]:

- présentant une maladie de Basedow
- ayant une histoire de la maladie de Basedow et un traitement par l'iode radioactif ou par thyroïdectomie avant la grossesse
- ayant donné naissance à un nouveau-né avec maladie de Basedow avec des antécédents de TRAb élevé

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

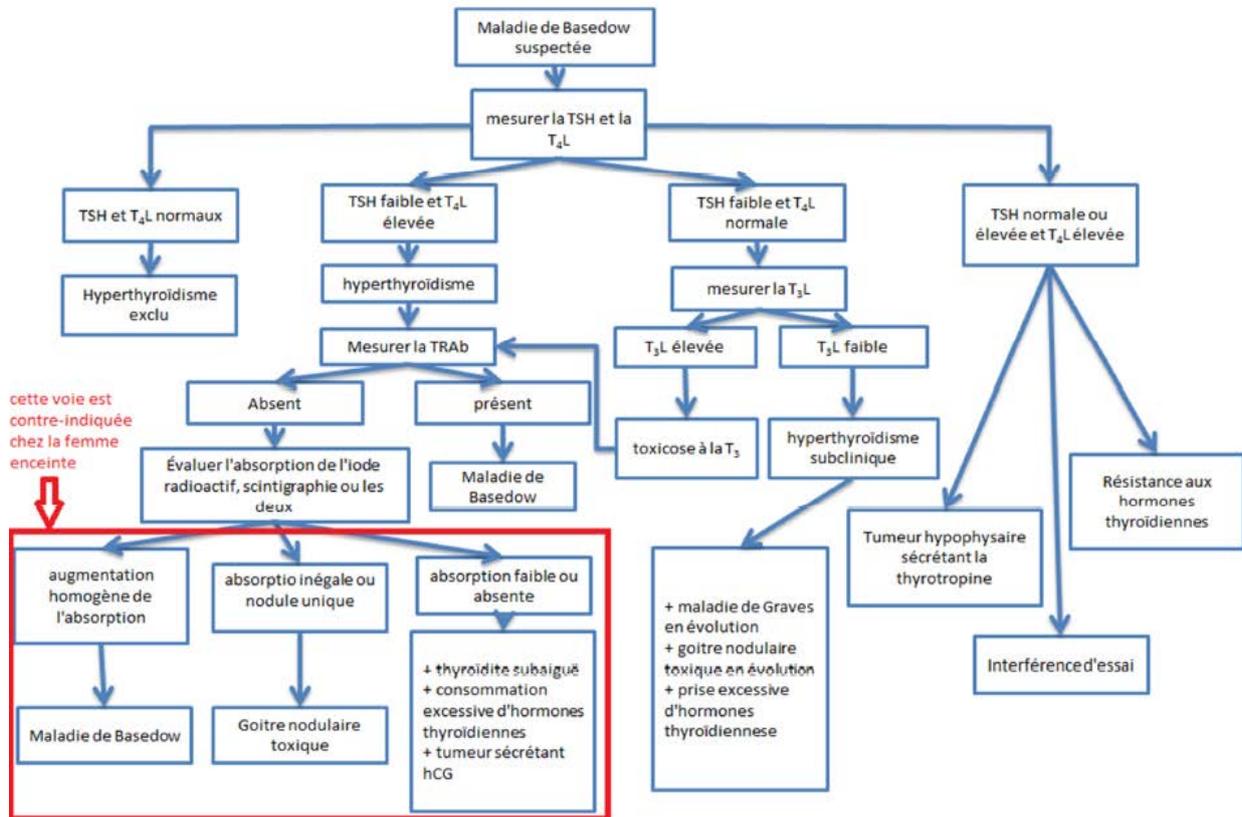


Figure 14.algorithme pour la stratégie de diagnostic et étiologie devant une hyperthyroïdie.[58]

2. ETIOLOGIE :

a. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT)

La TGT est liée à une stimulation excessive du récepteur de la TSH par l'hCG, à des concentrations supérieures à 200 000 UI/L. Elle survient au premier trimestre de grossesse au moment du pic de sécrétion d'hCG. Cet état est diagnostiqué dans 1 à 3 % des grossesses et est similaire cliniquement et biologiquement à une maladie de Basedow mais sans TRAb, sans goitre et sans ophtalmopathie (Lockwood et *al.*,2009).[59]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Les symptômes sont variables, allant de simples nausées matinales à un *hyperemesis gravidarum* (vomissements incoercibles, perte de poids de plus de 5 %, déshydratation, perturbation du bilan hépatique, cétonurie) nécessitant le plus souvent une hospitalisation. Environ 50 % des patientes présentant un *hyperemesis gravidarum* sont en situation de thyrotoxicose. La TGT se résout spontanément, sans traitement avec la diminution de l'hCG en milieu de grossesse, soit entre 16 et 20 SA (Verberg et al., 2005).

b. Maladie de Basedow :

Décrite en 1846, la maladie de Basedow constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperfonctionnements thyroïdiens. Elle associe typiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose. C'est une pathologie auto-immune liée le plus souvent, à la présence d'anticorps stimulants de type IgG, dirigés contre le récepteur de la TSH et agissant comme des agonistes. Ils sont responsables de l'hypertrophie et l'hyperplasie des thyrocytes (Glinioer, 1998).[60]

Les signes de thyrotoxicose liés à la maladie de Basedow (MB) peuvent s'aggraver au 1er trimestre de la grossesse du fait de l'effet TSH-like de l'hCG mais on observe le plus souvent une amélioration pendant la 2e partie de la grossesse en raison de la rémission immunologique liée à la grossesse (diminution du taux circulant des TRAb). La maladie peut en revanche s'exacerber en post-partum ou se révéler après la grossesse. [60]

c. Mutation du récepteur de la TSH :

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

dans le domaine extracellulaire du récepteur, s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG, sans modification de l'affinité pour la TSH (Rodien et al., 1998).[61]

d. Grossesse molaire :

La thyrotoxicose est due à l'action thyroïdienne de l'hCG et à son degré de glycosylation. Les signes disparaissent totalement après évacuation utérine mais peuvent persister en cas d'évolution d'une môle hydatiforme vers une tumeur trophoblastique, dont le traitement est la chimiothérapie (Azezli et al., 2007).[62]

e. Nodules et cancers :

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

Les cancers thyroïdiens survenant durant la grossesse auraient un risque de rechute légèrement plus élevé que ceux survenant en dehors de la grossesse. Les nodules (en dehors du nodule toxique) ou les cancers thyroïdiens n'ont pas d'effet délétère sur la grossesse ou le développement fœtal (Kung, 2002).[63]

3. COMPLICATION MATERNO-FŒTALE :

Il est bien établi que l'hyperthyroïdie est associée à plusieurs complications chez la femme enceinte ainsi que chez son fœtus.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Une thyrotoxicose peut être marquée par des complications maternelles : insuffisance cardiaque, hypertension gravidique, prééclampsie, fausse couche spontanée tardive, anémie, infections, accouchements prématurés, rupture placentaire, rarement une crise throttoxique. Parmi les complications foetales qui peuvent survenir : anencéphalie, imperforation anale, fente labiopalatine, hypotrophie foetale, retard de croissance intra-utérin, petit poids de naissance, rare mort in-utéro.[64]

La présence d'une MB expose au risque d'une dysthyroïdie foetale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-RTSH . La survenue de ces complications dépend de plusieurs facteurs : mauvais contrôle de l'hyperthyroïdie pouvant induire une hypothyroïdie centrale transitoire, quantités excessives d'antithyroïdiens de synthèse (ATS) responsables de l'hypothyroïdie foetale et néonatale, taux élevés d'anticorps anti RTSH entre 22 et 26 semaines de grossesse à l'origine de l'hyperthyroïdie foetale et néonatale.[64]

Dans tous les cas, chez toute femme atteinte de MB gravidique avec une hyperthyroïdie active ou avec un antécédent de MB traitée par chirurgie ou iode radioactif , avec une histoire antérieure de naissance d'un enfant avec une hyperthyroïdie ou une thyroïdectomie pour hyperthyroïdie pendant la grossesse [2, un nouveau-né avec une MB et une élévation précédente des anticorps anti RTSH, une surveillance de la concentration des anticorps anti-récepteurs de la TSH doit être réalisée au terme du premier trimestre et au cours du sixième mois de la grossesse .[65]

Dans le cas d'une élévation des anticorps anti RTSH à au moins 2 à 3 fois la normale, des échographies doivent être réalisées pour rechercher une dysfonction thyroïdienne foetale. A la naissance, les nouveau-nés de mères avec une MB, particulièrement celles

avec des taux élevés d'anticorps anti RTSH, doivent avoir un contrôle de la fonction thyroïdienne, ils doivent être examinés par un endocrinologue et traités si nécessaire.[65]

Les femmes sans anticorps anti RTSH et ne nécessitant pas d'antithyroïdiens ont un très faible risque de dysfonction thyroïdienne foetale ou néonatale. [66]

4. Prise en charge thérapeutique :

a. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire :

La prise en charge appropriée pour la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, selon l'ATA (2017) et ES (2012), comprend un traitement de soutien (prise en charge de la déshydratation et hospitalisation si nécessaire). Les antithyroïdiens ne sont pas recommandés alors que les β -bloquants (comme avlocardyl) peuvent être considérés. [67]

b. Prise en charge des femmes atteintes de la maladie de Graves :

⇒ Prise en charge maternelle :

Les patientes ayant une MB connue en anté-partum, et même lorsque celles-ci ont eu un traitement radical, le risque de pathologie foetale demeure en raison d'une persistance possible des TRAK. Il faut donc, en début de grossesse, vérifier la normalité du bilan thyroïdien et rechercher les TRAK. Si les TRAK sont négatifs en début de grossesse, on peut proposer un deuxième prélèvement à 37 SA, bien que le risque de leur ré ascension soit extrêmement faible.[68]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE
PROSPECTIVE

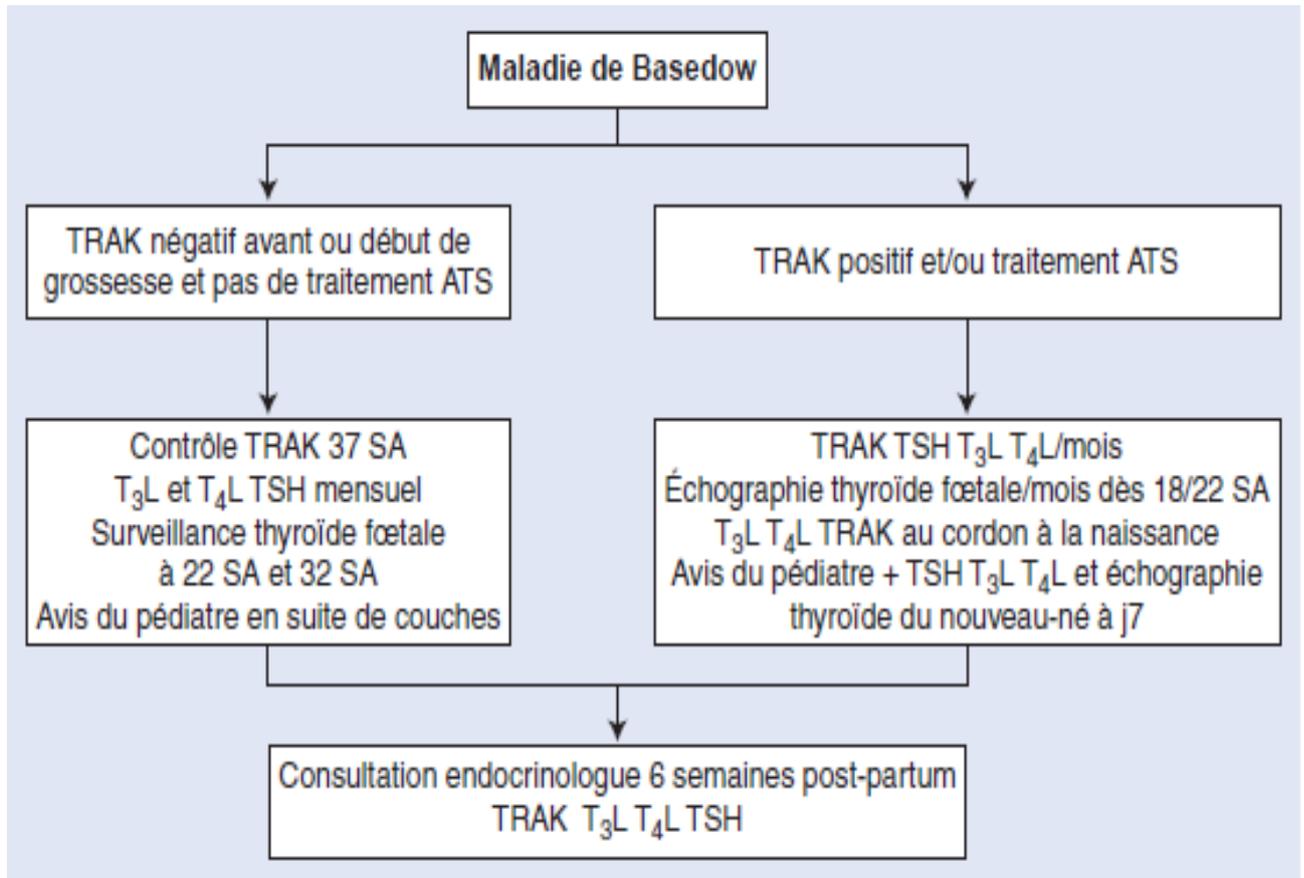


Figure 15. Conduite à tenir pratique devant une dysthyroïdie sur maladie de basedow(grave) [68]

En cas de MB il faut envisager la mise en place d'un traitement par les ATS. Que ce traitement soit initié en début de grossesse (découverte de la MB) ou qu'il s'agisse de l'adaptation d'un traitement déjà mis en route, le but recherché est de maintenir un niveau de T4L à la limite supérieure de la normale. Le traitement par les ATS impose une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine (NFS) au cours du premier mois. Ce traitement doit être associé à des mesures symptomatiques, comme la mise au repos, un arrêt de travail et si nécessaire l'utilisation de bêtabloquants. Si les bêtabloquants ont utilisés, il faut alors surveiller attentivement la croissance foetale. Idéalement, on arrête les bêtabloquants à l'approche du terme de la grossesse afin

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

d'éviter les répercussions foetales de cette molécule (hypoglycémie, bradycardie, et hypotension).[68–69]

Le propylthiouracile (PTU) est l'antithyroïdien recommandé pour le traitement de l'hyperthyroïdie au premier trimestre de la grossesse. En effet, le carbimazole (CBZ) est associé à des malformations congénitales telles que des aplasies du scalp, atrésie des choanes et fistules trachéo-oesophagiennes. La posologie initiale de PTU est de 200 à 300 mg/j en trois prises. Le contrôle du bilan thyroïdien est fait toutes les deux à quatre semaines et le retour à l'euthyroïde est atteint, généralement, au bout de huit semaines. Si le PTU n'est pas disponible, ou mal toléré en particulier sur le plan hépatique, l'utilisation du CBZ au premier trimestre reste possible. Il faut alors prévoir une surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif haut et de la paroi abdominale du fœtus. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, l'utilisation de CBZ semble préférable à celle du PTU en raison d'une potentielle toxicité hépatique sévère du PTU. C'est pourquoi il est recommandé aux cliniciens de changer le PTU pour le CBZ à la fin du premier trimestre. Après ce changement de molécules, la fonction thyroïdienne doit être évaluée à deux semaines puis toutes les deux à quatre semaines. Si le PTU est maintenu, un bilan hépatique peut être prescrit tous les mois.[70]

L'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Une thyroïdectomie totale peut être envisagée au cours de la grossesse, mais elle doit être réservée aux patientes non contrôlées par les ATS ou ayant un effet secondaire grave à ces médicaments (comme l'agranulocytose), ou allergiques aux ATS, ou quand les voies respiratoires sont comprimées par un goitre, ou quand la patiente nécessite de fortes doses d'antithyroïdiens soit plus de 30 mg/j pour le méthimazole (MMI) (métabolite actif

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

du CBZ) et 450mg/j pour le PTU. Le dosage des anticorps anti RTSH est nécessaire avant la chirurgie pour évaluer le risque potentiel d'hyperthyroïdie foetale.

développe le plus souvent plus de 3 mois après l'accouchement, et les patientes peuvent présenter des signes oculaires.

Une étude Japonaise a montré que le maintien de la thérapie antithyroïdienne durant la grossesse et sa poursuite après l'accouchement pourrait prévenir les récurrences de la maladie de Graves en post-partum.[71]

⇒ Prise en charge foetale :

Les TRAK passent librement la barrière placentaire et peuvent stimuler la thyroïde foetale. L'hyperthyroïdie foetale liée au passage transplacentaire des TRAK est rare (0,01% des grossesses) mais elle doit être recherchée chez toutes les patientes ayant une MB évolutive ou ancienne . En cas de positivité des TRAK ou de traitement par ATS, une évaluation échographique de la thyroïde foetale doit être réalisée durant la grossesse. Elle permet de prévoir avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% la survenue d'une dysthyroïdie foetale. La première mesure peut être réalisée dès la 18 SA, ou lors de l'échographie du deuxième trimestre. En cas de nécessité, cette évaluation échographique est répétée toutes les quatre à six semaines jusqu'à la fin de la grossesse . La réalisation de la coupe échographique selon une technique standardisée est primordiale pour l'interprétation du résultat de cette mesure. Une fois la bonne coupe obtenue, on mesure le périmètre de la glande que l'on reporte sur les courbes publiées par Ranzini et al. qui établissent le normogramme du périmètre thyroïdien entre 16 et 37 SA. [72]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

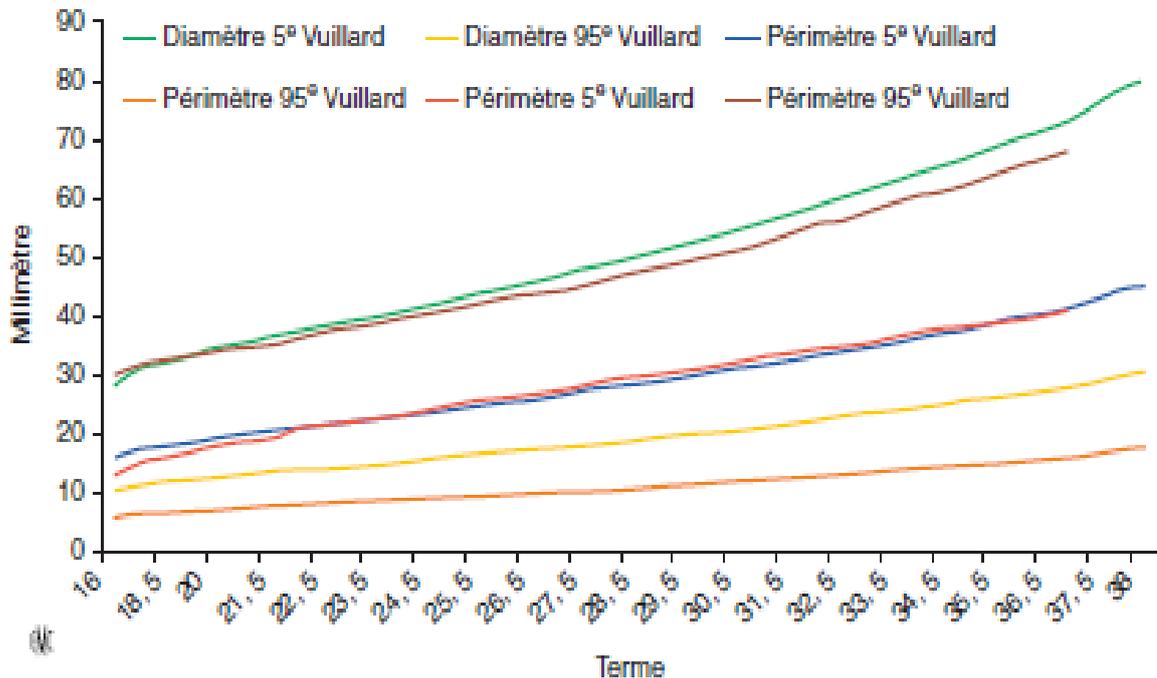


Figure 16. Courbes de diamètre et périmètre thyroïdiens fœtaux. [73]

L'absence de goitre fœtal à l'échographie est associée dans la grande majorité des cas à une euthyroïdie sur le sang de cordon à la naissance.

En cas de goitre fœtal se pose la question de son étiologie, le goitre pouvant être le témoin d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie (due aux ATS, ou exceptionnellement à des anticorps TRAK d'action inhibitrice). Les arguments en faveur d'un goitre hyperthyroïdien sont : une hypervascularisation parenchymateuse de la thyroïde fœtale au Doppler couleur, un avancement de la visibilité des points de maturation osseuse de Béclard et Todt, un rythme cardiaque fœtal tachycarde (signe tardif) et des mouvements actifs fœtaux normaux. Les arguments en faveur d'un goitre hypothyroïdien sont : une vascularisation périphérique de la thyroïde fœtale au Doppler couleur, un retard de visibilité des points de maturation osseuse et des mouvements actifs fœtaux paradoxalement hyperkinétiques. S'il persiste un doute diagnostique, la

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

cordocentèse peut être envisagée. C'est elle qui constitue le « gold standard » pour l'exploration de la fonction thyroïdienne foetale mais elle reste pourvoyeuse de complications à type d'hémorragie, d'infection, de bradycardie, de rupture prématurée des membranes, voire de mort foetale in utero dans 0,5 à 9% des cas. [74]

La présence d'un goitre hyperthyroïdien est le témoin de stimulation de la thyroïde foetale par les TRAK. Le premier temps du traitement consiste à délivrer un ATS au fœtus afin de le protéger des effets de l'hyperthyroïdie. Le traitement est administré à la mère, puis les ATS passent par la barrière foetoplacentaire. Les doses initiales d'ATS sont d'abord adaptées au statut maternel (PTU : 200 à 300 mg/j en trois prises) et peuvent être augmentées (jusqu'à PTU : 450 mg/j) par la suite en fonction de l'évolution du goitre [75].

Le goitre hypothyroïdien a deux causes principales identifiées: l'iatrogénie, avec un traitement par ATS, et les troubles de l'hormonogénèse. En cas de traitement par ATS, la première étape de la prise en charge consiste à réduire les doses au maximum et si possible à arrêter l'ATS. Le second volet du traitement de ce goitre est la mise en route d'un traitement par lévothyroxine en injection intra-amniotiques. La lévothyroxine est avalée par le fœtus et l'on constate une augmentation des taux circulants de T4L à la cordocentèse (en cas de troubles de l'hormonogénèse, seule l'injection intra-amniotique est pratiquée).[75]

Les résultats de ces prises en charge sont le plus souvent satisfaisants en ce qui concerne la régulation de la taille du goitre. En post-partum, le nouveau-né devra bénéficier d'une prise en charge pédiatrique spécifique.

CHAPITRE III

ETUDE PROSPECTIVE : RESULTAS ET DISCUSSION.

I. MATERIEL ET METHODES :

A. Objectifs de l'étude :

Ce travail avait pour but d'évaluer la prise en charge des dysthyroïdies pendant la grossesse, au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au service de gynécologie et obstétrique II. En suivant les dernières recommandations de prise en charge, sous le cadre d'une collaboration interprofessionnelle (obstétriciens et endocrinologue).

B. Type de l'étude :

On a mené une étude prospective étalée sur 3ans (depuis septembre 2017 jusqu'à janvier 2020), incluant 86 femmes atteinte de dysthyroidie pendant la période gestationnel au service de gynécologie et obstétrique II et d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès.

B. Population ciblée :

Les critères d'inclusion : toute femme enceinte connus dysthyroidiennes ou diagnostiquer au cours de la grossesse a consulté ou été hospitalisée au chu Hassan II de Fès quel que soit le terme de la grossesse

Les critères d'exclusions : On a exclus de cette étude, les patientes dont le suivie n'étais assurer par les 2 services de gynécologie et d'endocrinologie.

C. Recueil des données :

Les données ont été recueillies par ordre chronologique croissant depuis septembre 2017 jusqu'à janvier 2020, à partir des registres des 2 services de gynécologie et d'endocrinologie, des dossiers cliniques et des comptes rendus échographiques. Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque parturiente permettant de faciliter le recueil et l'analyse des différents paramètres cliniques et paracliniques.

C. Exploitation statistique et analyse des résultats :

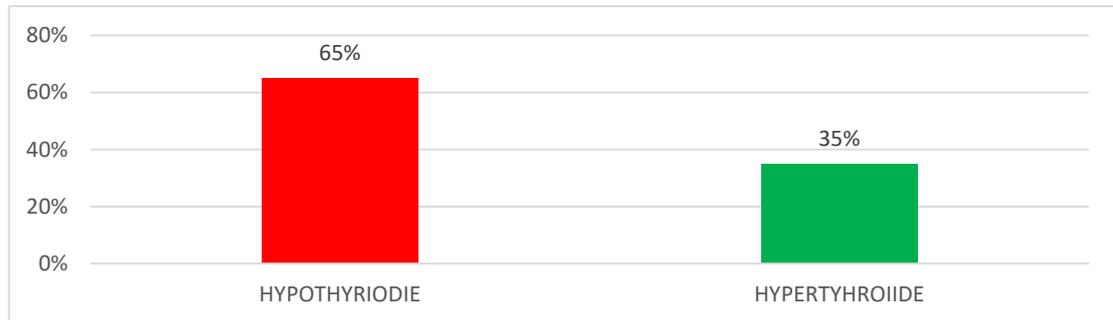
L'ensemble des données cliniques et paracliniques ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office Excel version 2013 à l'aide de la fiche d'exploitation. L'analyse des résultats a été faite à l'aide du logiciel EPI-INFO 7. Les variables quantitatives ont été décrites par des moyennes et des écarts type tandis qu'on a décrits les valeurs qualitatives par leur pourcentage.

II. Résultat :

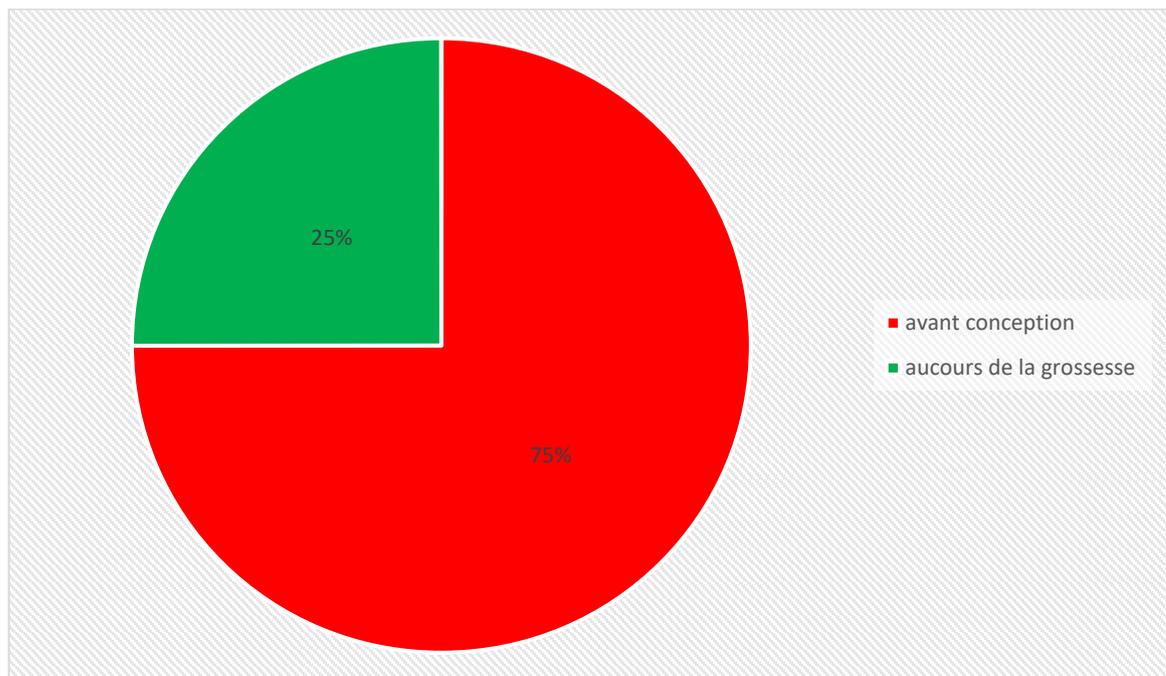
A. Profil épidémiologique :

En examinant nos dossiers nous avons recensé 86 patientes enceinte atteint d'une dysthyroïdies dont 65 % (56 CAS) des cas en hypothyroïdie et 35%(30 CAS) en hyperthyroïdie ayant consulté à l'unité de diagnostic anténatale au service de gynécologie et d'obstétrique II au chu Hassan II de Fès. Nos résultats sont concordant avec les données de la littérature vu que l'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent avec une prévalence de 1-2% contre 0,5-1% pour l'hyperthyroïdie. [76]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 1. Répartition des cas en fonctions du profil thyroïdien. 75% de nos parturientes étaient connues porteuse d'un trouble thyroïdienne avant la conception alors que le diagnostic a été posé au cours de la grossesse pour le reste.



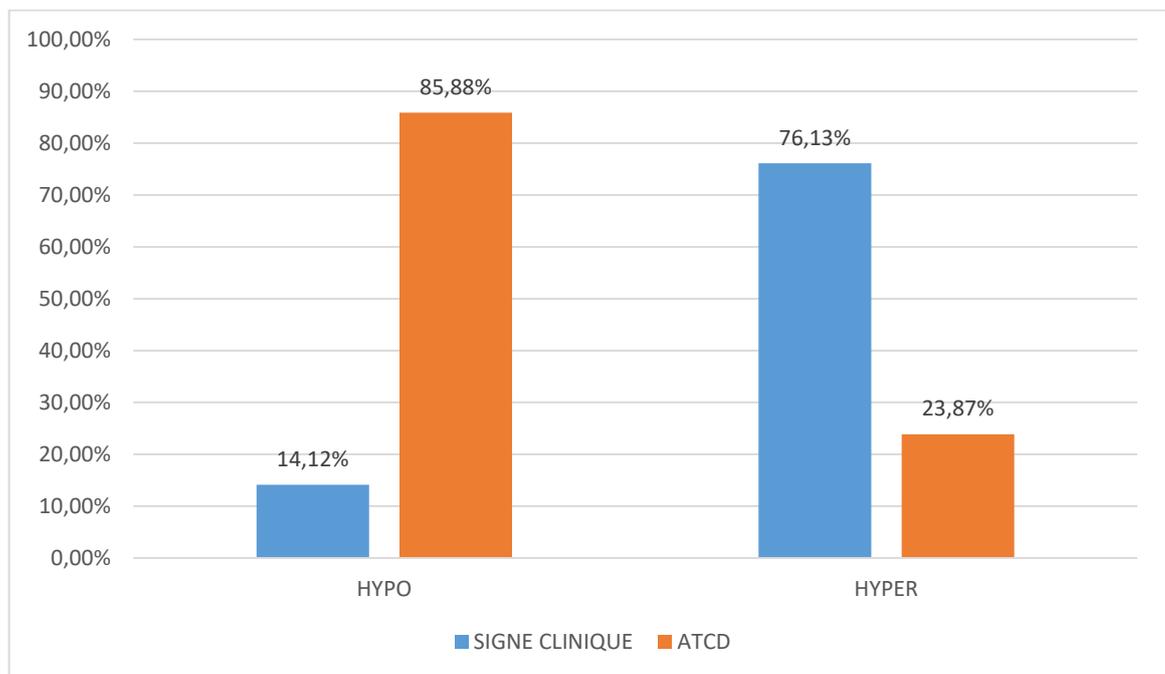
Graphique 2. Répartition des cas en fonction du profil thyroïdien avant et au cours de la conception

Le diagnostic de la dysthyroidie au cours de la grossesse peut être difficile vu que l'ensemble des signes peuvent être mis au compte de la grossesse, mais qu'il doit être dépisté et évoqué chez des patientes avec ATCD personnel : thyroïdectomie, traitement

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

par iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne ou ATCD de d'autre maladie auto-immune telle que le diabète type I , ou un antécédent thyroïdien familial.

Nous mettons à votre disposition les situations dont lesquelles le diagnostic d'une dysthyroidie a été suspecte dans notre série : A note que pour les cas diagnostiquer après conception était de 14 cas d'hyperthyroïdie soit une représentativité de 63,63% contre seulement 8 cas d'hypothyroïdie et une représentativité de 36,36%.



Graphique 3.situations cliniques de diagnostic de la dysthyroidie au cours de la grossesse

On peut bien remarquer que les cas d'hyperthyroïdie ont été suspectés plus devant une symptomatologie clinique alors que l'hypothyroïdie a été évoquée devant les ATCD

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

personnelles et familiales et cela peut être contribuer du fait que la présentation clinique en cas d'hyperthyroïdie est plus parlante que celle de l'hypothyroïdie.

Plusieurs auteurs dans plusieurs études ont bien conclu que les signe cliniques de la dysthyroidie est peu spécifique surtout pour l'hypothyroïdie, ce qui peut justifier la prescription « facile » du bilan thyroïdien dans la pratique quotidienne mais cela a été accompagné d'une hausse de prescription dans plusieurs pays ce qui peut aboutir à des attitudes diagnostiques et thérapeutiques inadaptées et potentiellement nocives pour les patients. Pour cela, en dehors d'un haut degré de suspicion, un certain nombre d'éléments doivent être pris en compte pour éviter la répétition inutile de ces bilans, répétition qui a été montrée dans certaines études comme étant la principale cause de prescriptions injustifiées. Leur absence, associée à un premier bilan normal devrait amener à ne pas répéter ce bilan.[77]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Les femmes considérées à haut risque selon la société d'endocrinologie :

- Age > 30
- ATCD familial de pathologie thyroïdienne AI ou hypothyroïdie
- ATCD personnel de DT1, ou pathologie AI, de Fausses couches, accouchement prématurés, Irradiation facio cervicale, chirurgie thyroïdienne
- Goitre, Anticorps anti TPO, Signes clinique d'hypothyroïdie
- Infertilité
- Région de carence iodée

Les femmes considérées à haut risque selon l'ATA :

- Age > 30
- ATCD familial de dysthyroidie
- ATCD de dysthyroidie, de chirurgie de la thyroïde, d'irradiation tête/cou, de DT1, de pathologie AI, de fausses couches, accouchements prématurés
- Utilisation d'amiodarone, lithium, administration récente de produit de contraste
- Signes cliniques, goître, Ac anti TPO
- BMI > 40
- Infertilité
- Région de carence iodée

Tableau 2.indications de prescription d'un bilan thyroïdien.[78]

1. Répartition des patientes en fonction de l'âge

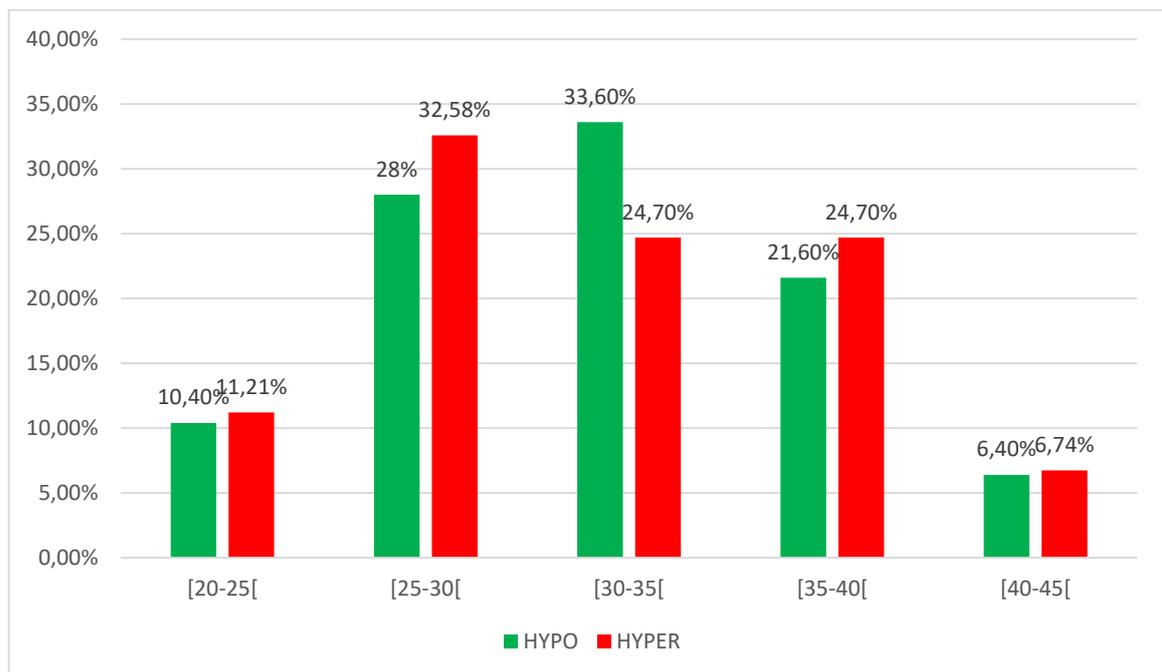
Nous avons réparti les patientes selon qu'elles présentent une hypo- ou une hyperthyroïdie en fonction de la tranche d'âge avec un intervalle de 5 ans repartis de 20 -40 ans. L'âge moyen des patientes était de 30.9 ans (\pm 4.9) avec des extrêmes allant de 20 à 43 ans.

L'effectif le plus important des patientes hypothyroïdiennes a été enregistré dans la catégorie 30- 35 ans avec une représentativité de 33.6%, suivie de près par la tranche d'âge 25-30 ans, avec 28%. Quant à l'hyperthyroïdie, l'effectif le plus élevé a été

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

enregistré dans la catégorie d'âge 25–30 32.58% suivie respectivement par les tranches d'âge 30–35 ans et 35–40 ans représentant toutes deux 24.7%.

L'effectifs les plus faibles a été relevés dans les deux extrêmes : 20–25 ans avec 10.4% pour l'hypothyroïdie et 11.21% pour l'hyperthyroïdie ; 40–45 ans avec 6.4% pour l'hypothyroïdie et 6.74% d'hyperthyroïdie.



Graphique 4.répartition des patientes selon les tranches d'âges.

Ces résultats peuvent suggérer que la prévalence des dysthyroïdies est plus importante chez les femmes âgées entre 25 et 40 ans. Il est vrai que les goitres multinodulaire surviennent plus souvent chez les femmes plus âgées et que la maladie de Basedow touche avec une plus forte proportion les femmes les plus jeunes mais, notre étude étant centrée sur une population de femmes enceintes, le nombre de femmes âgées entre 25 et 40 ans concevant des enfants est naturellement plus conséquent.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

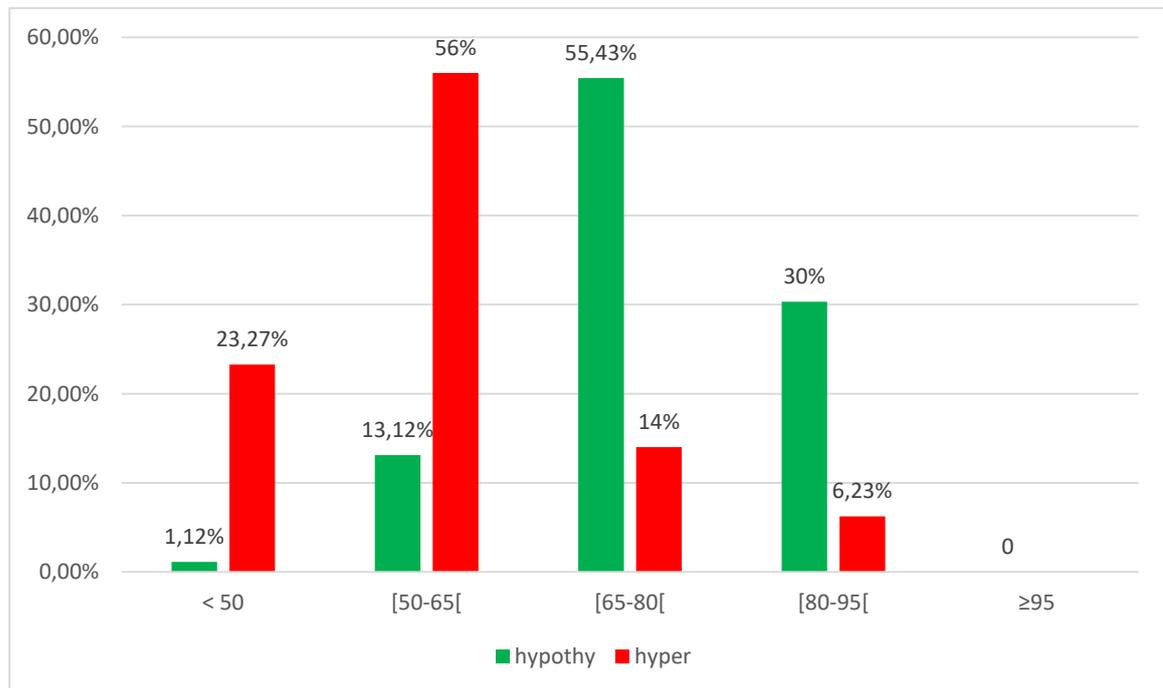
L'étude de Putlokuva et collaborateur réalisée en 2012 sur 5523 patientes enceinte confirme aussi que l'âge n'est pas un facteur de risque d'augmentation de la prévalence des maladies thyroïdiennes. Ce qui contredit les résultats de Pearce et al., de 2008 qui ont montré suite à une étude réalisée sur 668 patiente enceinte, que la TSH augmentait de 0.03 mU/litre à chaque mois de grossesse ainsi que ceux de Leclère et al., de 2001 qui stipulent que plus la femme est âgé plus y as le risque de développé un dysfonctionnement thyroïdienne.[79]

2. Poids :

Nous avons réparti nos cas selon le type de dysthyroidie qu'elles présentaient en fonction de tranches de poids avec un intervalle de 15 kilos à partir de 50 kg auquel s'ajoutent des extrêmes : poids inférieur à 50 kg ou supérieure ou égale à 95kg.

Les patientes pesant entre 50 et 95 kilos, exclus, représentent l'effectif le plus élevé des cas d'hypo- et d'hyperthyroïdie. 56% des hyperthyroïdiennes de notre série pèsent entre 50 et 65 kg, contre 13.12% des hypothyroïdiennes pour le même intervalle de poids. Cependant, la taille des patientes n'ayant pas été portée sur tous les dossiers, nous ne pouvons ni calculer leur IMC ni nous prononcer objectivement ou d'une façon fiable sur leur état corporel.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 5. répartition des patientes selon le poids.

Toutefois, nous avons constaté que lorsque le poids augmente au-delà de 65 kg, la proportion de femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie est plus importante que celle de femmes atteintes d'hyperthyroïdie et cela est concordant avec l'ensemble des résultats de la littérature.

Les hormones thyroïdiennes régulent l'ensemble du métabolisme et des fonctions de l'organisme, une dysthyroïdie ne saurait être sans conséquences sur ces derniers. Le rôle des HT dans l'homéostasie métabolique est capital; d'une manière générale, les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse en favorisant l'utilisation des glucides par les tissus périphériques.[80]

De plus, les HT stimulent la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leurs actions stimulatrices de la croissance et du développement mitochondrial (Piketty, 2001). L'hypothyroïdie modifie le profil

lipidique de manière endogène entraînant une prise de poids. Ceci correspond aux résultats de Rizos et ses collaborateurs (2011) qui démontrent que ces troubles lipidiques se manifestent par une augmentation du cholestérol total, des triglycérides, accompagnés de l'aggravation du risque athérogène et d'une prise pondérale. le sur poids peuvent expliquer l'augmentation de complications obstétricales et notamment le diabète gestationnel. En 2013, Männisto et ses collaborateurs se sont intéressés aux complications survenant lors d'une grossesse chez deux groupes de femmes enceintes : saines et hypothyroïdiennes, et sont également arrivés aux mêmes conclusions.[81]

La faible proportion de femmes hyperthyroïdiennes dans les deux dernières catégories, est en lien avec l'amaigrissement observé dans cette pathologie contrastant avec une polyphagie et une augmentation de l'appétit. Ces dernières sont des réactions compensatrices aux dépenses énergétiques phénoménales liées au découplage des phosphorylations oxydatives conduisant à l'augmentation importante de la thermogénèse, et à l'accélération des métabolismes, protéique entre autres, à l'origine de la fonte musculaire souvent rencontrée dans ces cas (Ishii et al., 2003).[82]

La baisse de la leptine, hormone de satiété, engendrée par l'hyperthyroïdie, pourrait également être impliquée. En effet, selon l'étude de Wildling et al., (2002), réalisée sur des rats supplémentés en T3 de manière à induire une thyrotoxicose, une chute des taux de leptine dans le sang et/ou une hyposensibilité du centre de la satiété à cette hormone contribuerait à l'apparition de l'hyperphagie. Selon Havel (2002), en dépit d'une augmentation accrue de l'appétit chez les patientes hyperthyroïdiennes, les taux de ghréline, hormone de la faim, sécrétée par les

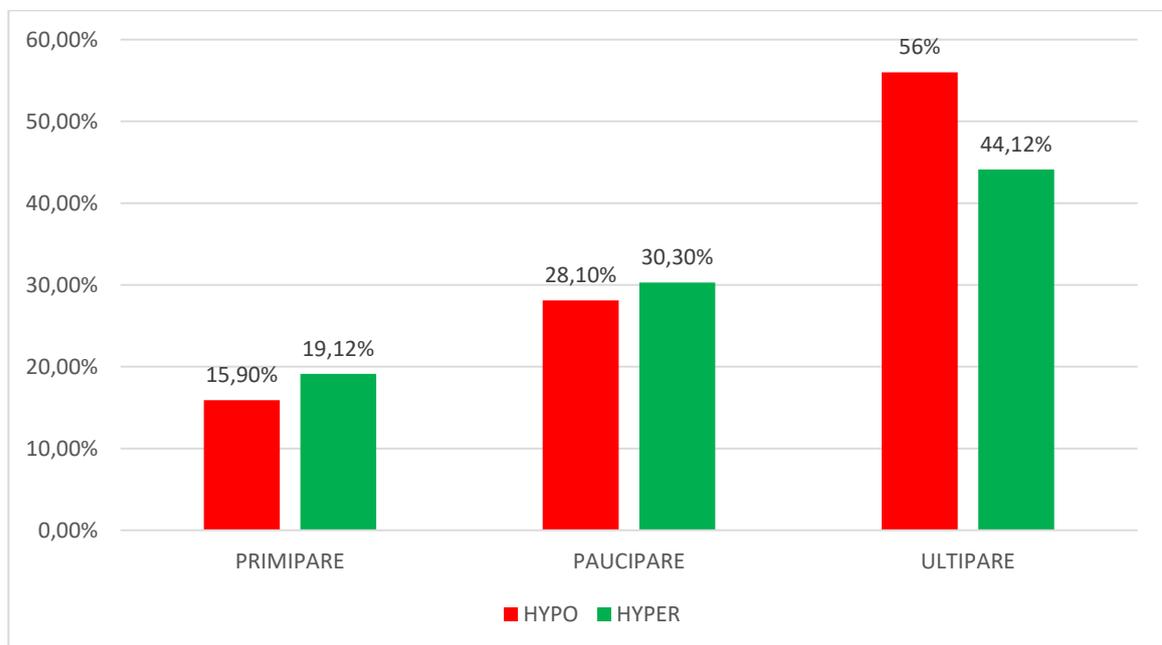
DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

cellules du fundus au niveau de l'estomac, restent normaux. Notons que dans la majorité des études réalisées à ce sujet, seuls les taux plasmatiques de ghréline totale ont été dosés, sans la ghréline acétylée qui représente la forme biologiquement active de l'hormone (Wildling et al., 2002).[83]

3. Gestité – Parité :

Nous avons classé les patientes de l'étude selon leur parité et avons obtenu 3 groupes : 8 primipares, 19 paucipare, 41 étaient multipares. Nous les avons ensuite réparties selon le type de dysthyroïdie qu'elles présentaient.

L'effectif le plus élevé était enregistré chez les hypothyroïdiennes multipare avec 56 % de cas, contre 15.9 % seulement primipares. Quant aux hyperthyroïdiennes, les multipares occupent 44.12% du total.



Graphique 6. répartition des patientes selon la parité.

Ceci laisse supposer que les primipares soient les moins touchés par la dysthyroïdie suivant ainsi les résultats de la littérature

une étude prospective réalisée par Abdeslam en 2015 sur 150 femmes réparties en 3 groupes: 50 non gravides le groupe témoin, 50 primipares et 50 multipares se rapproche à cette suggestion. A partir du dosage de T4, T3, TSH et TBG, il a conclu que la multiparité augmentait le risque d'apparition de dysfonctionnements thyroïdiens et de complications materno-fœtales associées.[84]

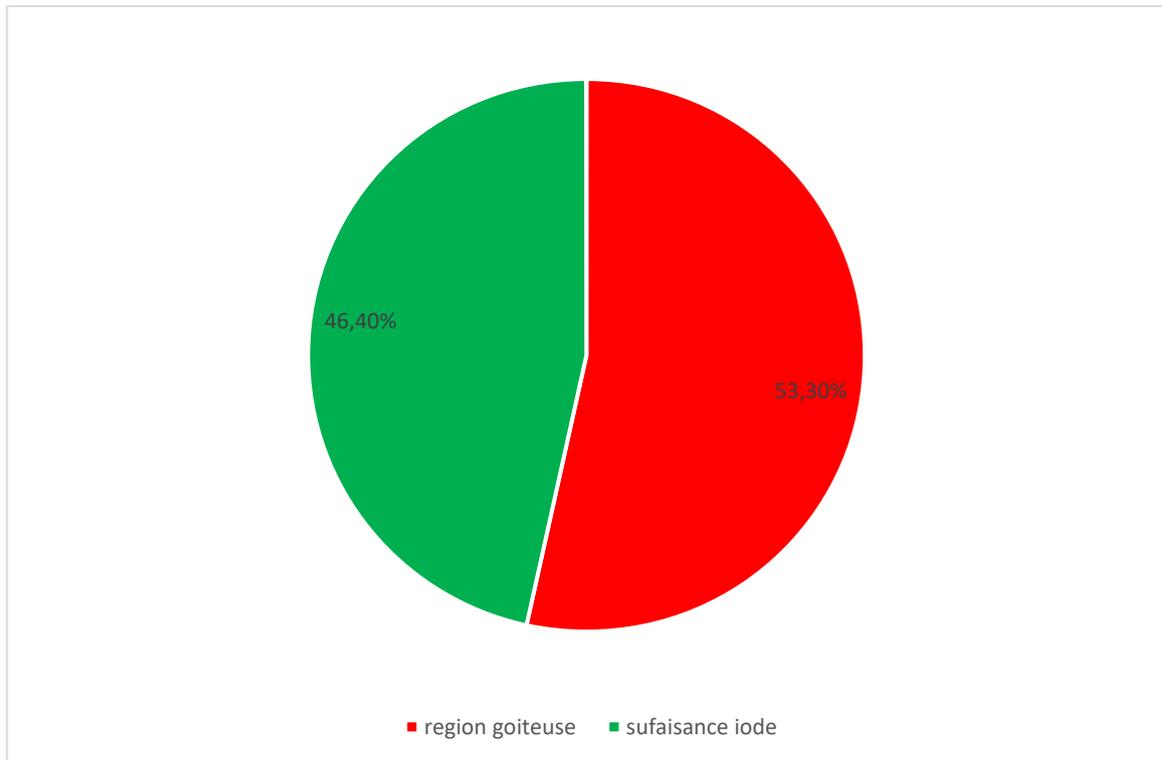
Certains auteurs suggèrent que le passage transplacentaire de cellules fœtales vers les tissus maternels jouerait un rôle dans la pathogénèse des maladies thyroïdiennes auto-immunes et qu'il pourrait être un facteur de risque de leur apparition. Si cela se confirme, la parité serait également un facteur du même risque. Peu d'études ont été réalisées à ce jour mais celle de Walsh et al.(2005) infirme cette hypothèse. Après examen sérologique de 1045 femmes, ces auteurs ont en effet conclu que la parité ne présente pas un facteur de risque de développement d'une dysfonction thyroïdienne auto-immune et ne supporte pas non plus la théorie des cellules fœtales dans l'apparition de cette pathologie.[85]

4. Répartition des malades selon leur origine géographique :

Les patientes enceintes atteintes de dysthyroïdie de notre étude ont été réparties selon leur région d'origine ou celle dans laquelle elles ont passé leurs premières années de vie. Les résultats obtenus sont répartis comme suit.

Nous remarquons que la majorité des consultantes (53.3 %) sont originaires ou ont grandi dans des régions d'endémie goitreuse, Les 46.4% restants représentent les patientes originaires de régions de suffisance iodée.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 7. répartition des patientes selon leur origine géographique.

Le goitre endémique est une forme très répandue dans notre pays et il constitue un véritable problème de santé.

A l'heure actuelle la carence iodée reste un problème de santé publique dans la plupart des pays du tiers monde et représente un problème de gravité variable mais tout de même présent dans les pays européens.

La prophylaxie des TDCI consiste à supplémenter le régime alimentaire ordinaire par de l'iode sous différentes formes.

L'OMS recommande un apport de 150 μ g pour la population générale et 200 μ g pour les femmes enceintes et allaitante d'iode par jour par le sel iodé et 200. Grâce à cette prophylaxie, le crétinisme tend à disparaître.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

On distingue 3 types de pays :

- Les pays sans déficit iodé, ou un déficit modéré ou avec un programme de supplémentations.
- Les pays sans programme ou avec un programme ne couvrant pas toute la population.
- Les pays sans programme d'aide ou avec des conditions socio-économiques ne leur permettant pas d'y accéder

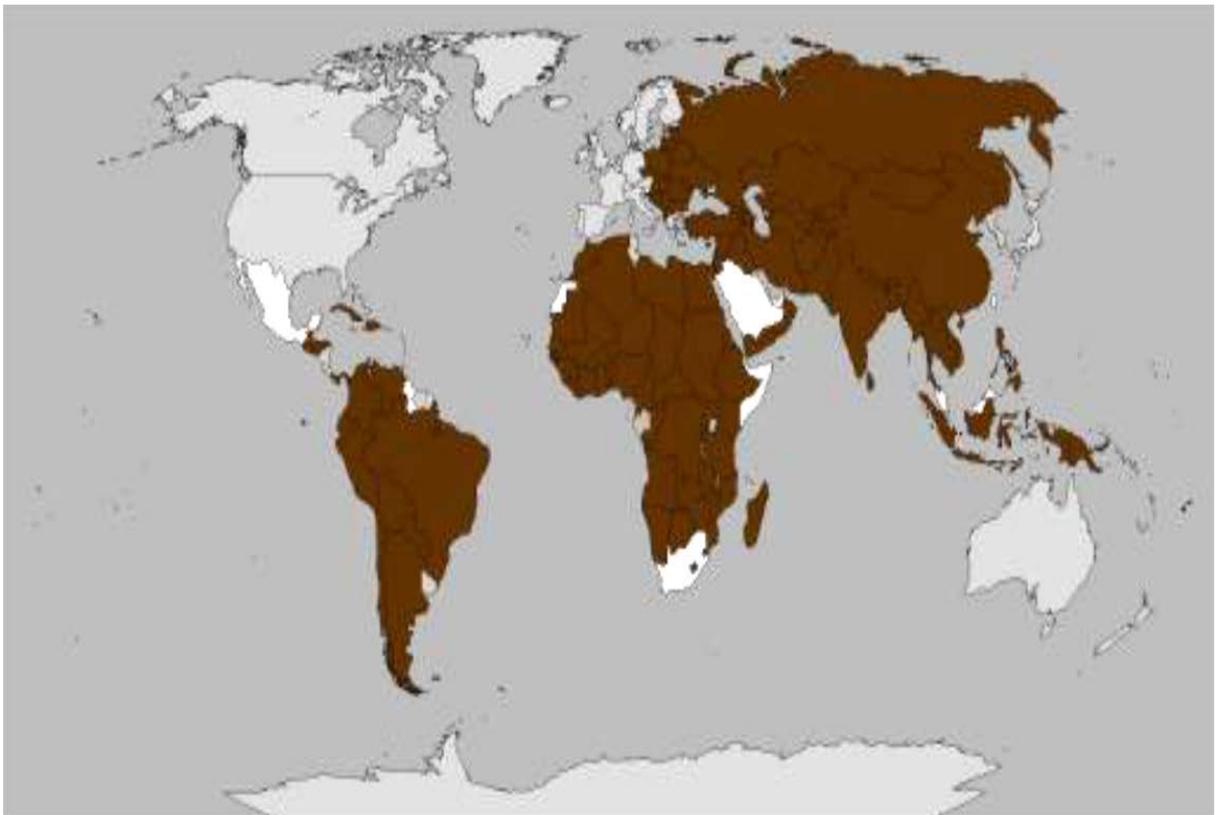
Au Maroc et d'après les résultats de l'enquête nationale menée en (1998), les chaînes du TAFILAT DAR3A sont les zones les plus carencielles est cela due qu'ils sont constituées de roches calcaires, cristallophylliennes et métamorphiques (subissent des transformations minéralogique et structurale à la suite de l'élévation de la température et de la pression) confirmant ainsi la pauvreté du sol en iode, ce qui influe sur la teneur iodée des végétaux, animaux et eaux consommés préférentiellement par les habitants de ces régions. La cherté de la vie astreint les citoyens à s'alimenter de produits locaux qui, en plus d'être pauvres en iode, certains contiennent des antithyroïdiens naturels tels que les céréales, l'huile d'olive peu raffinée, le chou, les navets, les huiles végétales (colza) qui contiennent du thiocyanate et certains fruits tels que les abricots, les figues et les cerises qui contiennent des glycosides cryogéniques.[86]

Pr Moulay Ben Miloud, père de l'endocrinologie au Maroc, a mené avec son équipe pendant les années 80, une étude dans ces régions et a démontré que 70% des enfants âgés entre 6 et 14 ans étaient goitreux et 60% d'entre eux avaient des goitres nodulaires. Ces auteurs ont également révélé que les troubles dus à la carence iodée provoquaient en plus du goitre et de l'hypothyroïdie, d'autres pathologies, comme

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

; l'hypofertilité féminine, l'augmentation de la mortalité périnatale et infantile, ainsi que des cancers sévères et de mauvais pronostic.

Le professeur a sollicité le ministère de la Santé pour rendre obligatoire l'utilisation du sel enrichi à l'iode dans les zones les plus touchées. A partir de 1990, un décret a rendu obligatoire l'utilisation du sel iodé à l'échelle nationale. Cependant, plus aucune opération de surveillance sanitaire de la teneur iodée du sel ni de campagnes de dépistage des pathologies thyroïdiennes n'ont été effectuées depuis plus de vingt ans.[87]

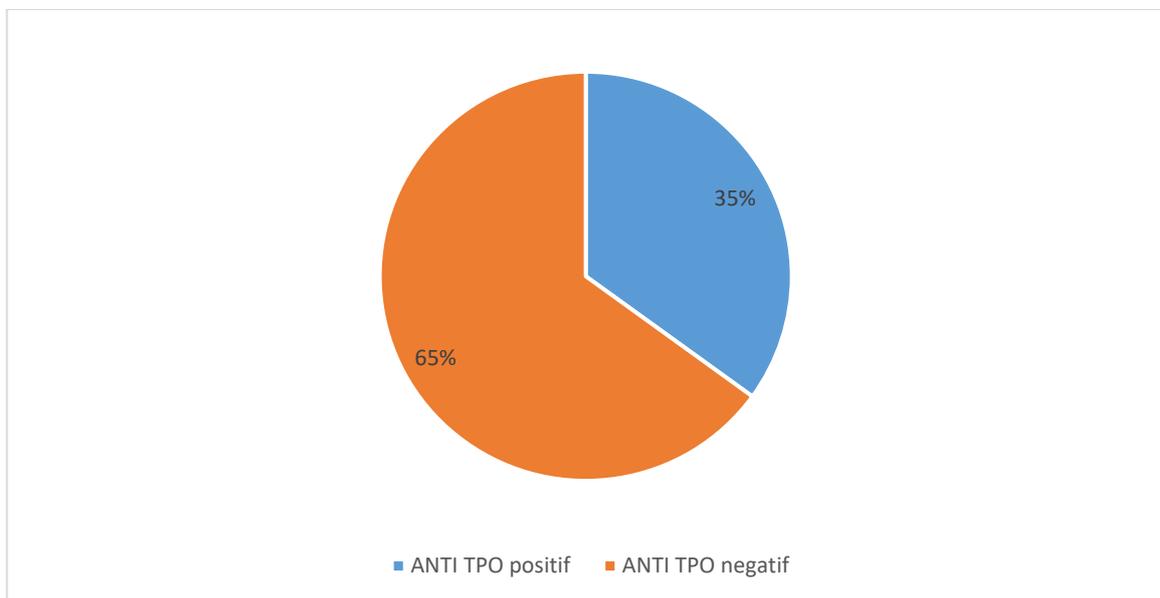


Graphique 8.répartition mondiale des régions géographique déficitaires en iode.

5. Répartition selon les ATCDS pathologique:

- Répartition des patientes selon les résultats de la sérologie des anticorps anti-thyropéroxydase en fonction des antécédents personnels et familiaux :

Des 86 patientes de notre étude, 47 ont été soumises à un bilan immunologique à la recherche d'anticorps antithyroïdien (anti TPO). Nous les avons réparties selon la positivité ou la négativité des auto-anticorps.



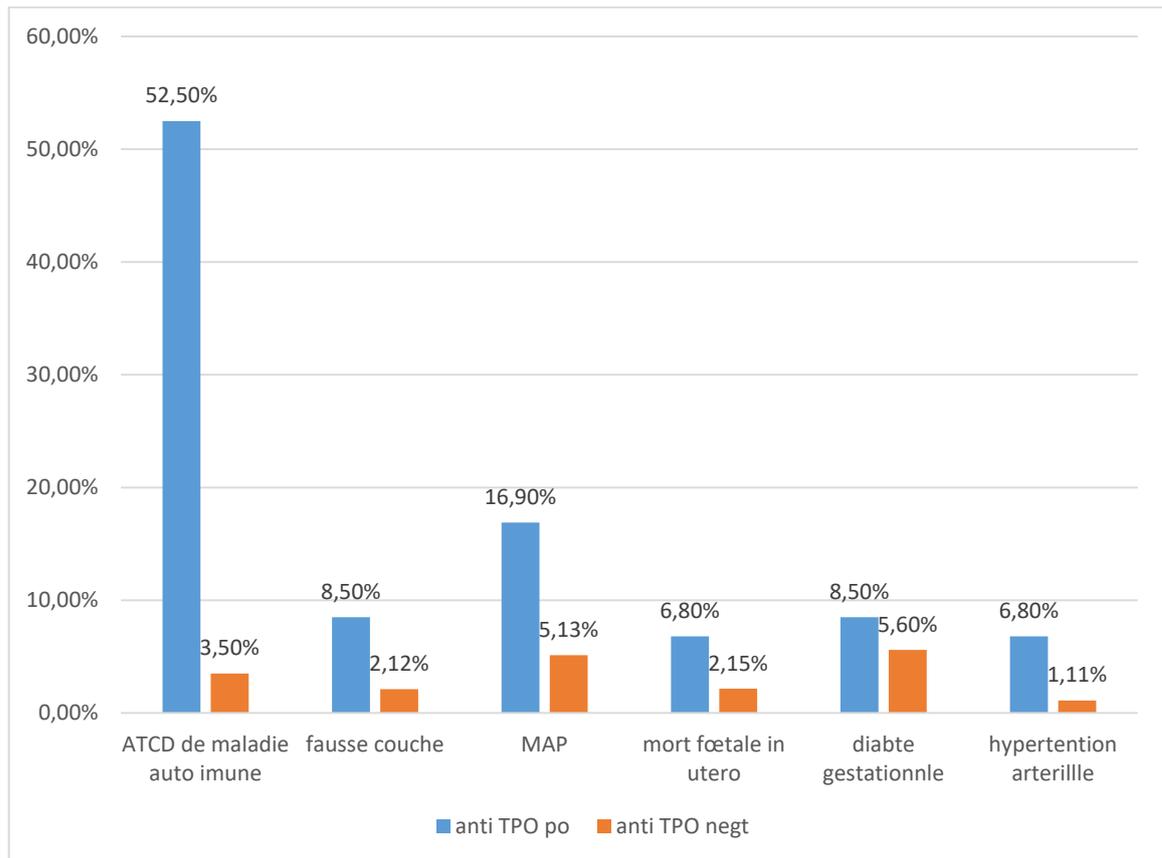
Graphique 9. répartition des patientes selon les résultats des ANTI TPO.

35 patientes anti-TPO positives, avec des antécédents personnels et familiaux ont été recensées ; 52.5% d'entre elles avaient des antécédents de maladies auto-immune non thyroïdiennes, principalement diabète de type I, sclérose en plaques et insuffisance surrénalienne ; Ce qui laisse penser qu'un terrain génétique d'auto-immunité était déjà en place, qui propice à l'apparition de maladie auto-immunes thyroïdiennes. De plus, 16.9% ont eu un accouchement prématuré; 8.5% avec ATCD de diabète gestationnel et taux identique de fausse couche. Les 13.6% restants

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

représentent équitablement (6.8%) des antécédents de mort fœtale in utéro et d'hypertension artérielle.

Quant aux ATCDs révélées chez les patientes avec des anti TPO négatif était faible.



Graphique 10. Répartition des patientes selon les ATCDs et la positivité ou négativité des Anti TPO.

86.4% des patientes anti-TPO positif, étaient atteintes d'une thyroïdite d'Hashimoto (30 cas) et 13% restant correspondant à des cas de maladie de basedow (4 cas)

L'étude prospective de Stagnaro-Green *et al.* (2017) corrobore ces résultats ; démontrant une association entre les pertes fœtales et les anticorps thyroïdiens. Elle a

révélé que le taux de fausses couche était doublé chez les femmes enceintes anti-TPO positives (17%) comparé aux femmes enceintes anti-TPO négatives (8.4%) pendant le premier trimestre.[88]

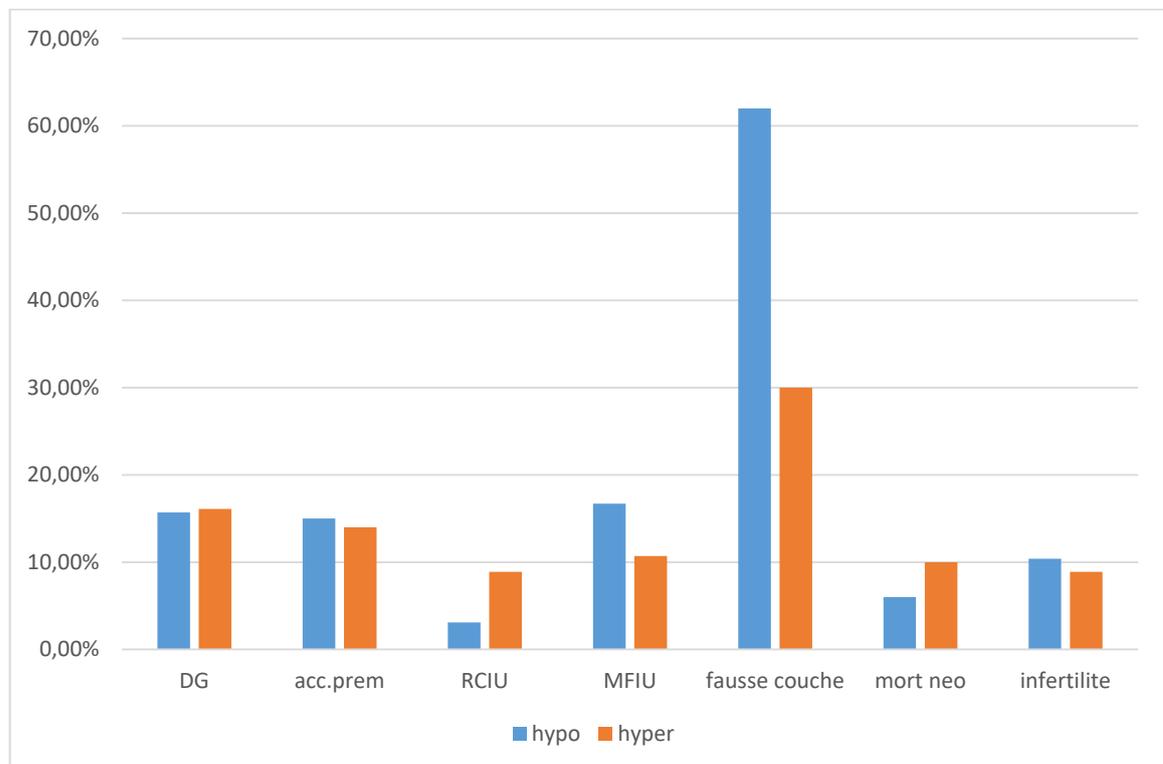
La majorité des auteurs s'accorde donc à considérer que la présence d'anticorps antithyroïdiens est un marqueur de risque de fausse-couche. Ainsi Glinoe *et al* (2015) retrouvent sur un groupe de 120 femmes enceintes, un taux d'avortement significativement plus élevé dans le groupe des patientes porteuses d'anticorps anti-TPO que dans celui des sujets témoin (13,3% versus 3,3 %). En outre, d'autres travaux dont ceux de Prat *et al.*, (2011) et d'**Abramson** *et al.*, (2010) ont montré une relation entre la présence d'anticorps antithyroïdiens et le risque d'avortements à répétition, les autres causes classiques ayant été exclues. Poppe *et al.*, (2016), ainsi que Stagnaro-Green (2018) se joignent également à cette idée, leurs études ont révélé que chez les femmes enceintes, des anticorps anti thyroïdiens élevés étaient associés à un risque trois à quatre fois plus important de fausses couche et trois fois plus important d'accouchements prématurés. L'hypothèse avancée est que la présence d'anticorps antithyroïdiens est le reflet d'une activation accrue du système immunitaire, elle-même responsable de l'interruption de la grossesse.[89]

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

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

- Répartition des patiente selon le type de dysthyroidie et en fonction des antécédents gynéco-obstétricaux :

Nous nous somme intéresser aux antécédents gynécob obstétricaux des patientes et avons recensé 45 cas avec ATCD de diabète gestationnel, 19 cas d'accouchement prématuré, 8 retards de croissance intra-utérin, 2 morts foétale in utéro, 7 morts néonatales, 44 fausses couches, 15 cas d'infertilité. Nous l'avons répartir selon le type de dysthyroidie.



Graphique 11. répartition des ATCD en fonction du type de la dysthyroidie.

Des antécédents d'infertilité étés révélés dans 15 cas (17%), 10 chez les femmes hypothyroïdiennes correspondant à 17.85% et 5 chez des femmes hyperthyroïdiennes représentant 16.66%, associés à un syndrome d'ovaires

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

polykystique chez 5 patientes (33,33%). Ce qui correspond aux données trouvées dans la littérature. En effet, une étude de Poppe et ses collaborateurs en 2012 a rapporté une association entre les dysthyroïdie d'origine auto-immune et l'endométriase, avec une prévalence de 25 et 44% chez les patientes « cas » contre 14 et 9% chez les patientes « témoins ». La même étude montre également une prévalence du syndrome des ovaires polykystiques de 27% en cas de thyroïdite auto-immune contre 8% dans le groupe « témoin » avec une proportion plus importante chez les femmes hypothyroïdiennes. Tous ces facteurs concourent à joncher de difficultés, la survenue d'une grossesse et également son déroulement si celle-ci se produit.[90]

D'autre part, l'étude de Scoccia et al. (2012), ayant comparé les fécondations in vitro entre les patientes hypothyroïdiennes et les patientes euthyroïdiennes a révélé une diminution significative du taux d'implantation du blastocyste en cas d'hypothyroïdie. Le taux de grossesse effective est également significativement diminué. [91]

Un taux d'ATCD de fausse couche assez significatif 51,11% a été reporté dans notre série (avec des taux plus augmentés chez les hypo que les hyperthyroïdiennes respectivement 62%-30%) et cela approuve le rôle important que jouent les hormones thyroïdiennes sur le développement placentaire en début de grossesse. En effet, elles sont essentielles au maintien de la gestation notamment durant les premiers stades de développement par leur action trophique sur le corps jaune et le trophoblaste. Par le biais de leurs récepteurs nucléaires, elles exercent un effet stimulateur sur l'activité stéroïdogène de ces deux structures; elles augmentent la

synthèse et la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes par le corps jaune via leur action stimulatrice sur les enzymes de conversion de la pregnénolone en progestérone et d'aromatisation des androgènes en œstrogènes, tout comme elles interviennent aussi dans la stimulation de la synthèse de l'hCG et de l'HPL par le trophoblaste (Gunyeli et al., 2009).[92]

Les hormones thyroïdiennes participent également au développement de la muqueuse utérine lors de la préparation à la nidation et ce par action directe, en favorisant la transcription de gènes spécifiques et en stimulant le métabolisme par le biais de leurs récepteurs nucléaires, et par action indirecte grâce à leur interaction avec les gonadotrophines et les stéroïdes sexuels. Les travaux de Inuwa et ses collaborateurs (1996) ont révélé chez une rate en état d'hypothyroïdie, une diminution de 45% du volume de l'endomètre, 34% de la couche musculaire et 28% de la taille des cornes utérines. En ce sens, (Sanjay *et al.* 2016) ont rapporté que lors d'une hypothyroïdie, la diminution des concentrations des gonadotrophines FSH-LH, qui entraîne la baisse de l'activité ovarienne est à l'origine de la diminution de l'effet stimulant des œstrogènes sur les divisions cellulaires et la croissance des glandes endométriales. [93]

Ainsi l'ATCD de DG a été noté chez 52% de nos parturientes ce qui appuie l'évidence d'une association entre la pathologie thyroïdienne et d'autres pathologies auto-immunes tels que le diabète. Ce taux a été réparti d'une façon presque équitable entre les 2 formes de dysthyroïdie (18.7% des hypothyroïdiennes et 16.1% des hyperthyroïdiennes) comme ce qui est rapporté dans la littérature.

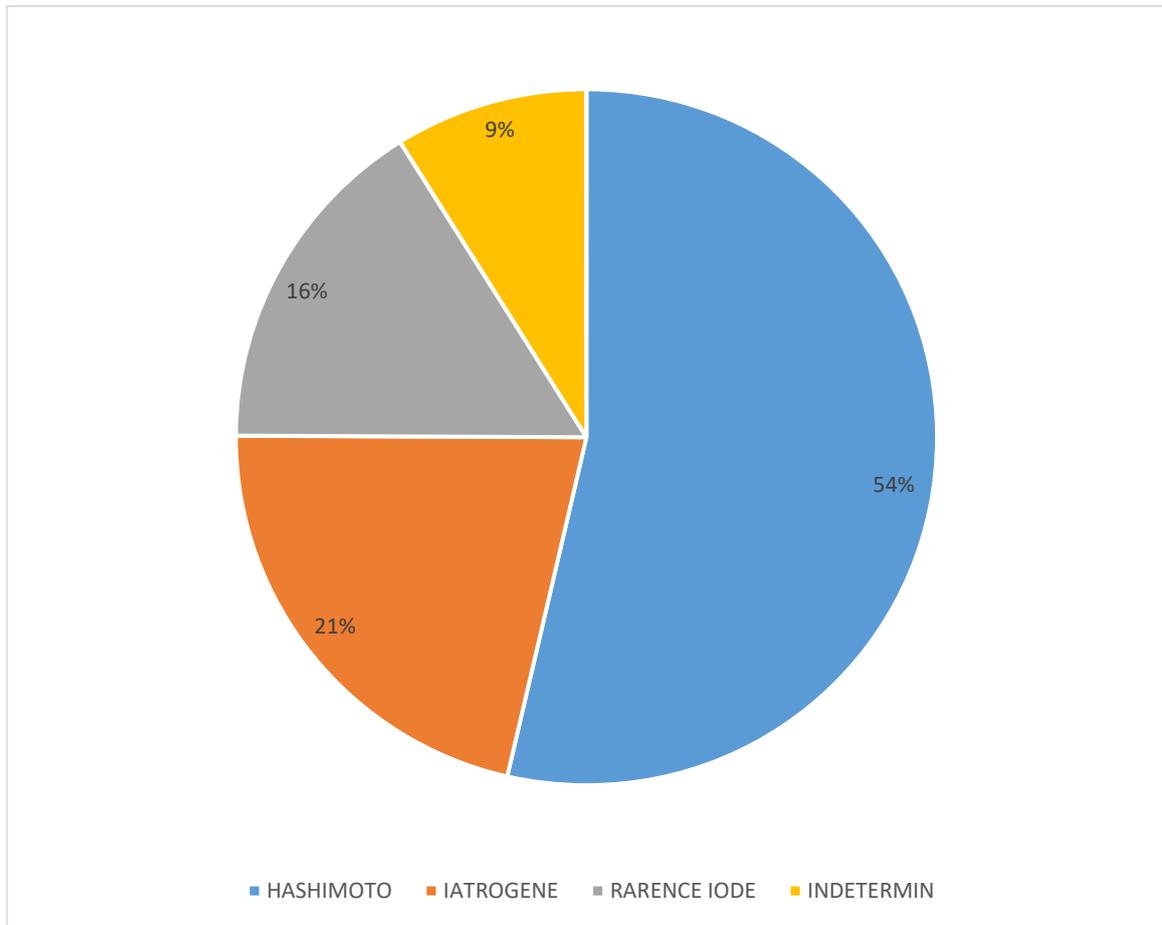
Avec des taux non négligeable de prématurité (22%) de RCIU (9,3%) MFIU(2,3%) mort neonatale (8,13%) ont été aussi rapporté ce qui nous impose comme étant obstétriciens de une certain intention à ce groupe de malade afin de dépister un trouble thyroïdienne comme ce qui est recommander par les société savantes.[94]

B. Répartition des patientes en fonction de l'étiologie de la dysthyroidie:

♣ Etiologie de l'hypothyroïdie :

Dans notre série l'étiologie hypothyroïdienne prédominante est la thyroïdite d'Hashimoto avec (53,57%), suivie par les hypothyroïdies iatrogènes (21,42%), conséquence d'une thyroïdectomie dans 11 cas et d'une irradiation à l'iode 131 dans 1 cas. 3 des 11 patientes thyroïdectomisées souffraient de maladie de Basedow résistante au traitement ou présentaient une allergie aux antithyroïdiens de synthèse ; Dont une patiente à bénéficier de la thyroïdectomie au 2 eme trimestre de la grossesse car elle présentait un profil biologique rebelle aux ATS, chez 5 patientes la biopsie a révélé des signes de malignité ayant nécessité l'ablation totale de la glande thyroïde alors que pour le reste(3 cas) c'était secondaire un goitre multi-nodulaire. 9 cas soit 16,07%, présentaient une carence iodée dont les (52.33%) des étaient originaires ou ont passé leur petite enfance dans des régions d'endémie goitreuse. Il est toutefois important de noter que les modifications de la fonction thyroïdienne durant la grossesse peuvent conduire à l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie liés à une insuffisance iodée même dans les régions de consommation adéquate en iode, ce qui est confirmé par l'étude de Marchioni *et al.* en 2008.[95] Laisant 5 cas (8,9%) sans orientation étiologique.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



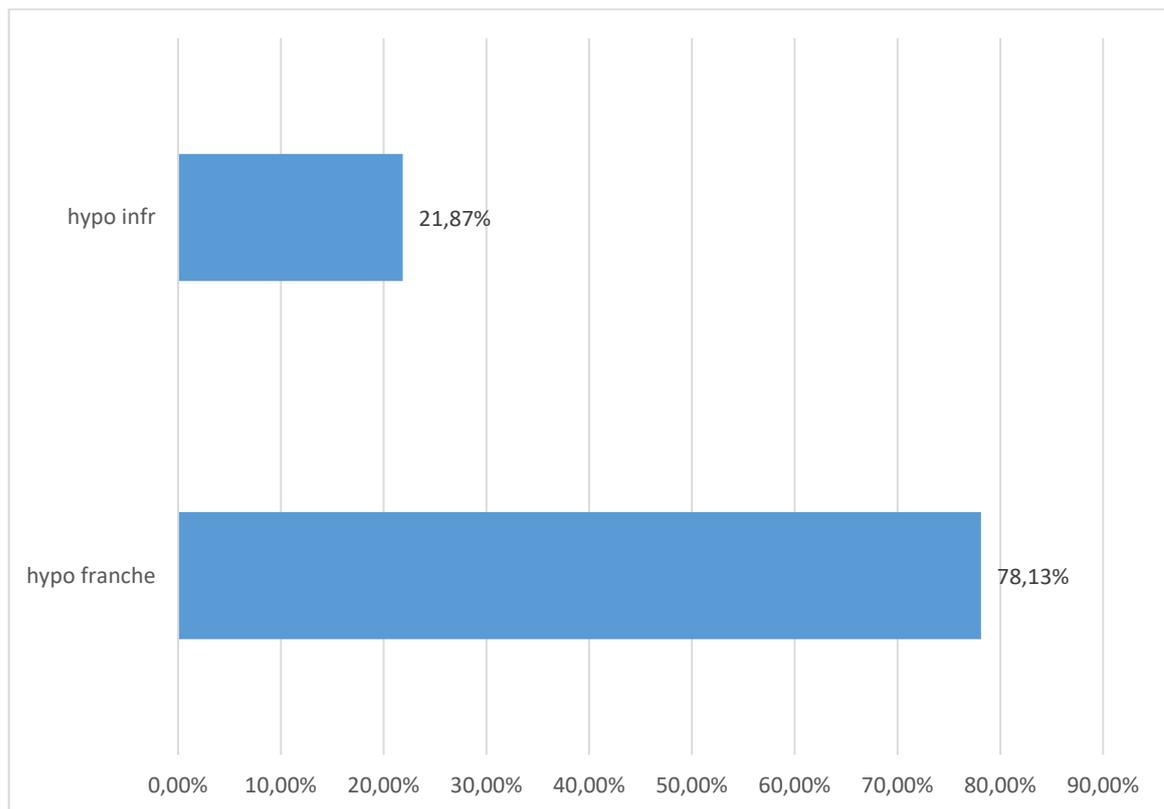
Graphique 12. répartition des cas avec hypothyroïdie selon l'étiologie.

Effectivement, selon celle de Wémeau et ses collaborateurs (2010), l'étiologie la plus courante d'hypothyroïdie chez les femmes enceintes est la thyroïdite d'Hashimoto, pathologie auto-immune provoquant une destruction progressive du parenchyme thyroïdien. Ces auteurs ont également avancé que la thyroïdite d'Hashimoto était plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto-immune tel qu'un diabète de type I. Dans notre série 52,2% des cas avec ATPO positif avaient des ATCD de d'autre maladie auto-immune. [96]

Ils ont par ailleurs retrouvé des anticorps antithyroïdiens chez 50% des femmes enceintes avec une hypothyroïdie fruste et chez plus de 80% des femmes avec une

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

hypothyroïdie avérée. Ses valeurs se retrouvent proches de ceux requis dans notre série : 78% en hypothyroïdie avérée et 22% en hypothyroïdie fruste.

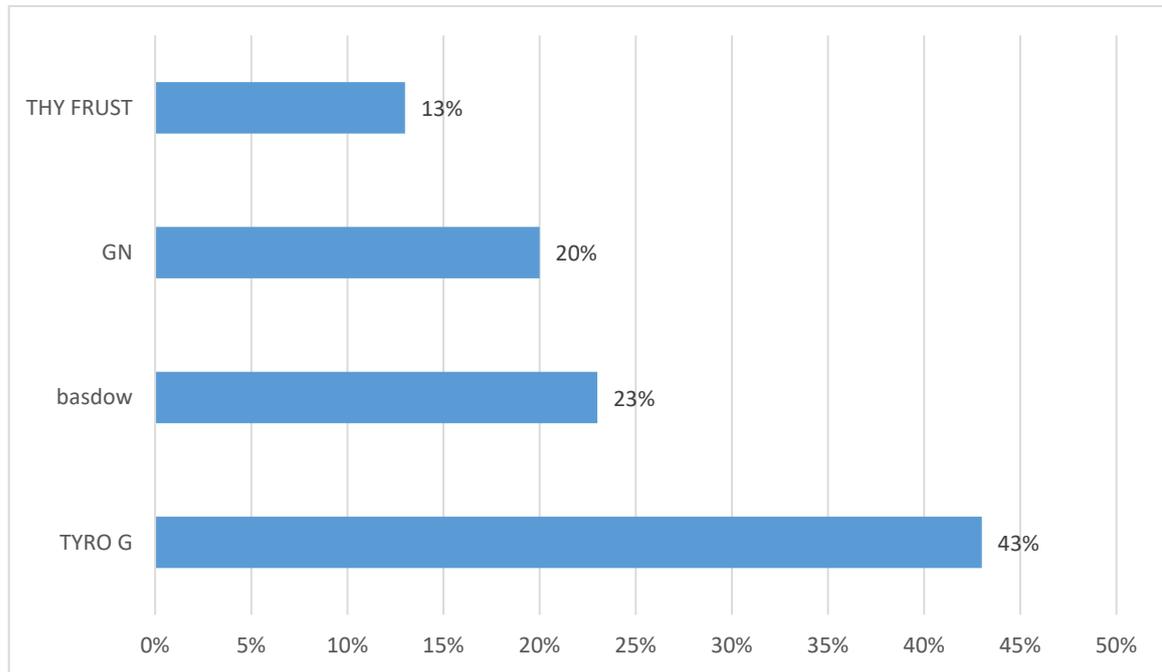


Graphique 13. répartition des cas avec hypothyroïdie selon son type.

Les autres causes avancées par ces auteurs sont : la carence en iode, les ATCDS de thyroïdectomie, l'utilisation de médicaments et substances interagissant avec la physiologie thyroïdienne, l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique, l'hypothyroïdie congénitale, la présence de TRAK bloquants, une résistance aux hormones thyroïdiennes ou une hypothyroïdie centrale avec une TSH biologiquement inactive.

♣ Etiologie de l'hyperthyroïdie :

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 14. répartition des cas avec hyperthyroïdie selon son étiologie.

En effet la MB est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie auto immune pendant la grossesse se produisant dans 0.1 à 1% des grossesses. Les autres causes de thyrotoxicose pendant la grossesse sont : la TGT, l'adénome toxique ou le goitre multi nodulaire toxique, la thyrotoxicose factice, la thyroïdite subaiguë, la grossesse molaire, le choriocarcinome et l'adénome hypophysaire à TSH (exceptionnel). La thyroïdite subaiguë douloureuse ou la thyroïdite silencieuse sont des causes rares d'hyperthyroïdie. [97]

Dans notre étude, la pathologie basdoidienne a concerné 7 de nos patientes (23%) dont le diagnostic a été connu avant la conception dans 6 cas, déclarer guérie chez 4 patientes avec des track négatives alors que la maladie était encore évolutive dans 2 cas, pour la dernière patiente le diagnostic a été pose au cours de la grossesse à 17 SA.

Etant données les conséquences du passage transplacentaire des anticorps anti RTSH et des antithyroïdiens de synthèse, une contraception efficace est recommander

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

aux femmes basedowiennes en attente d'une rémission complète, mais il n'est pas rare, en pratique courante, comme c'est le cas dans notre étude, d'être confronté aux grossesses «accidentelles » de patientes non encore guéries.

Dans notre série la pathologie basdoidienne n'était pas la plus fréquente comme ce qui est rapporté dans la littérature.

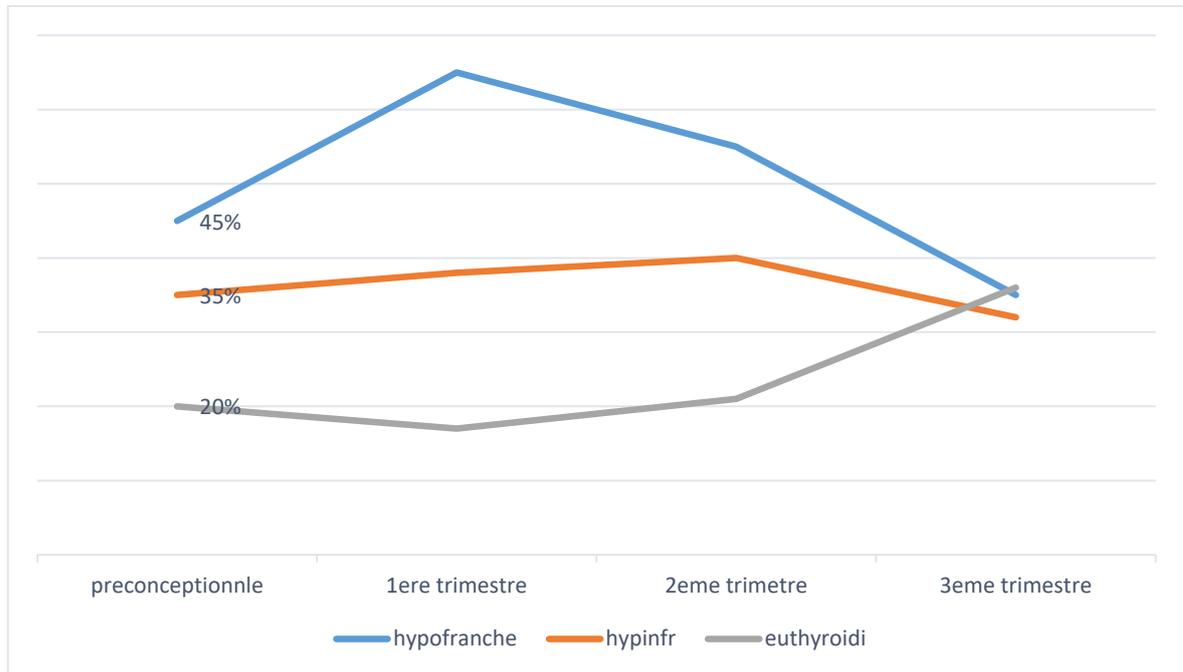
La première position été occupée par la thyrotoxicose gestationnelle transitoire avec 43% du total puis le goitre multinodulaire (20%) et en dernière position, se trouve l'hyperthyroïdie fruste (13%).

C.Suivie, Complication et issue de grossesse en cas d'hypothyroïdie :

1. Profil biologique thyroïdienne :

Le profil biologique des patientes hypothyroïdiennes en début de conception été comme suie : 58 % des cas en hypothyroïdie Franche, 22% étaient en hypothyroïdie infra clinique alors que 20% étaient en euthyroïdie.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 15. évolution du profil biologique des cas avec hypothyroïdie tout au long de la grossesse.

On peut bien remarquer qu'il y a une aggravation biologique pour les patientes qui ont été hyperthyroïdie franche en préconceptionnelle surtout au 1er trimestre et début de 2ème trimestre puis une amélioration progressive à la fin de 2ème trimestre et encore mieux au 3ème trimestre. Cette aggravation s'est produite dans les périodes gestationnelles pendant lesquelles la thyroïde est sollicitée pour assurer une synthèse hormonale suffisante pour la maman et le fœtus.

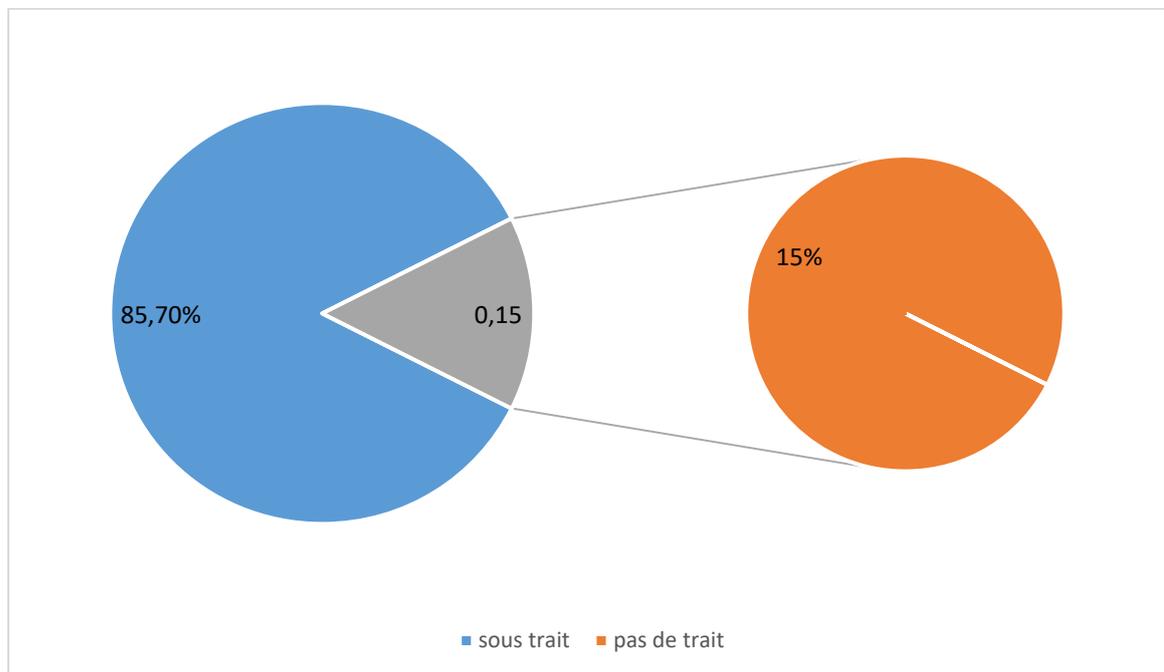
Cette aggravation suivant ainsi la même chronologie, a été remarquée même pour les patientes en hypothyroïdies infra cliniques mais d'une façon moins remarquable, alors que pour les patientes en euthyroïdie ils ont presque gardé le même profil thyroïdien tout au long de la grossesse. Nos résultats confirment la nécessité d'un équilibre biologique préconceptionnel qui est recommandé dans l'ensemble des études publiées dans la littérature. [98]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Il semblait nécessaire de noter qu'on n'a pas eu de chauvechement entre les 3 groupes de patientes afin de rendre nos résultats plus représentatifs.

2. Profil thérapeutique :

Sur 56 patientes, 48 on était sous traitement à base de levothyroxé tout au long de la grossesse, à noté que les 8 patientes restantes n'étais pas sous traitement et il correspondait à des hypothyroïdienne infra clinique à anti TPO négatif.



Graphique 16. répartition des patientes selon leur profils therapeutique

Notre conduite thérapeutique suit les dernières recommandations qui considèrent le traitement de l'hypothyroïdie franche au cours de la grossesse quel que soit le statut en anticorps anti TPO comme étant une urgence. La dose substitutive de lévothyroxine est de 1.6 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour qu'elle doit être prescrite d'emblée et un dosage de TSH doit être réalisé après 4 à 6 semaines et toutes les 4-6 semaines.[99]

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Dans notre étude, 78,2% des patientes ont bénéficié d'au moins un bilan thyroïdien durant la grossesse. Lorsqu'ils sont présents, le nombre de bilans biologiques effectués va de 1 à 6 au cours de la grossesse. La moitié des patientes ayant bénéficiées de ces explorations ont eu 2 bilans effectués entre la déclaration de grossesse et leur accouchement. La TSH est le paramètre toujours retrouvé dans les dosages thyroïdiens des patientes étudiées. Dans 75% des cas on retrouve aussi un dosage de T4 Libre.

Quant au traitement des formes infra clinique reste un sujet de controverse, et les études ont donné des résultats conflictuels. Ainsi en 2007, le Collège Américain d'obstétrique et de Gynécologie (ACOG) ne recommande pas le traitement en raison du manque de données montrant un bénéfice fœtal, Alors que en France, la HAS (Haute Autorité de Santé), préconise lorsque la TSH est supérieur à 3mUI/L de contrôler la TSH à 1 mois et de doser la T4L ainsi que les anticorps anti TPO [100] :

- Si la TSH est $>4\text{mUI/L}$ avec une T4L normale on est dans le cadre d'une hypothyroïdie infra clinique, le traitement est recommandé avec comme cible une TSH $<2.5\text{mUI/L}$
- Si la TSH est entre 3 et 4 mUI/L avec des anticorps anti TPO positifs : surveillance mensuelle

Par ailleurs l'Endocrine Society recommande en 2012, le traitement par lévothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique qu'elles soient positives ou négatives pour les anticorps anti TPO. Mais selon les dernières recommandations de l'ATA 2017 aucun consensus n'a été délivré concernant ce sujet. [101]

Au cours de la grossesse les besoins en lévothyroxine augmentent chez près de 80% des femmes qui présentent une hypothyroïdie connue avant la grossesse. Cette

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

augmentation est précoce et corrélée avec l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne maternelle. L'ATA et l'Endocrine Society recommandent une augmentation de la dose de lévothyroxine de 25- 30% dès le retard de règles ou dès qu'un test de grossesse est positif et de prévenir leur médecin afin de doser leur TSH. L'augmentation de la dose de la lévothyroxine est en fonction du taux de TSH : de 25-50µg/j pour une TSH entre 5-10mUI/L, de 50-75µg/j si TSH entre 10-20mUI/L et de 75-100µg/j pour une TSH au-dessus de 20mUI/L.[102]

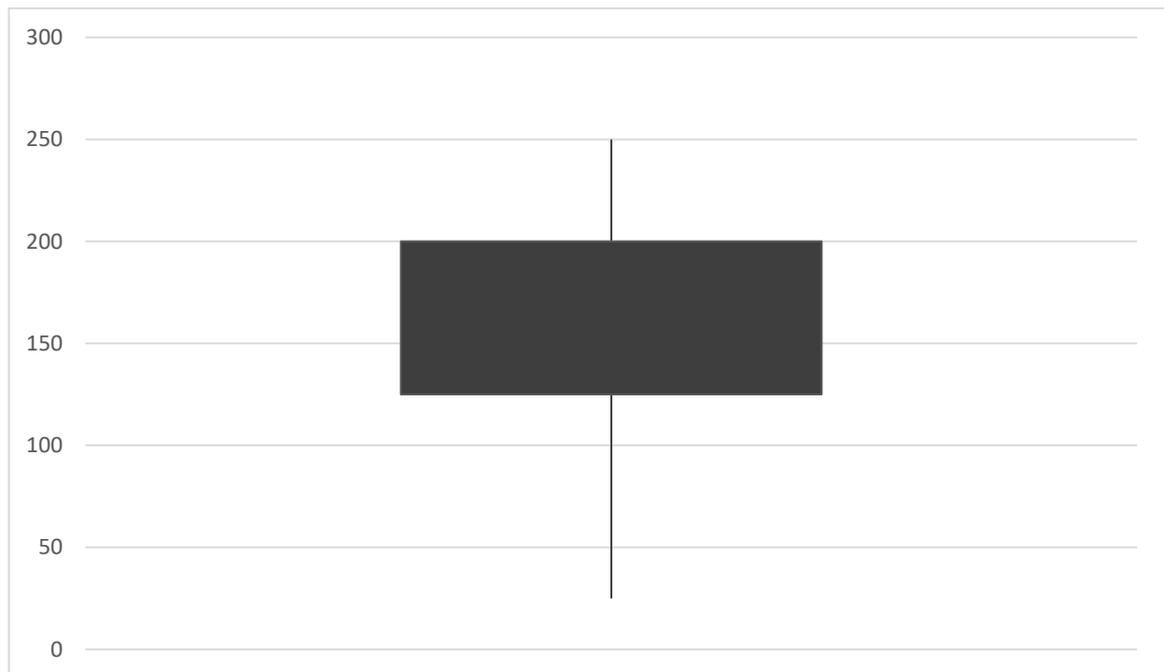
Dans tous les cas, il y a une grande variabilité interindividuelle sur la quantité nécessaire de lévothyroxine pour maintenir un état d'euthyroïdie. L'augmentation est plus forte chez les femmes sans tissu thyroïdien fonctionnel résiduel (iode radioactif, chirurgie) que chez les femmes avec un tissu thyroïdien fonctionnel résiduel (thyroïdite d'Hashimoto).



Graphique 17.dosage de levothyroxine avant la conception

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Avant la grossesse, les doses s'échelonnent de 25 à 250 µg de Levothyroxé par jour. On note enfin que la majorité des patientes est traitée avec des doses journalières de 75 à 150 µg.



Graphique 18.dose de levothyrox après conception.

Au cours de la grossesse, on a noté que la plus forte concentration des doses du traitement se situe entre 125 et 200 µg de Levothyroxé. Avec une augmentation moyenne de 23% des doses, et cela chez les 67% des femmes qui ont vu leur dosage de Levothyroxé changer durant la grossesse. Ce qui était concordants avec les résultats de la littérature.

3. Répartition des complications pour les patientes en l'hypothyroïdie :

Elle a été bien décrit dans la plupart des études publiées que l'hypothyroïdie est une situation à risque pour développer certaines complications à la fois [103] :

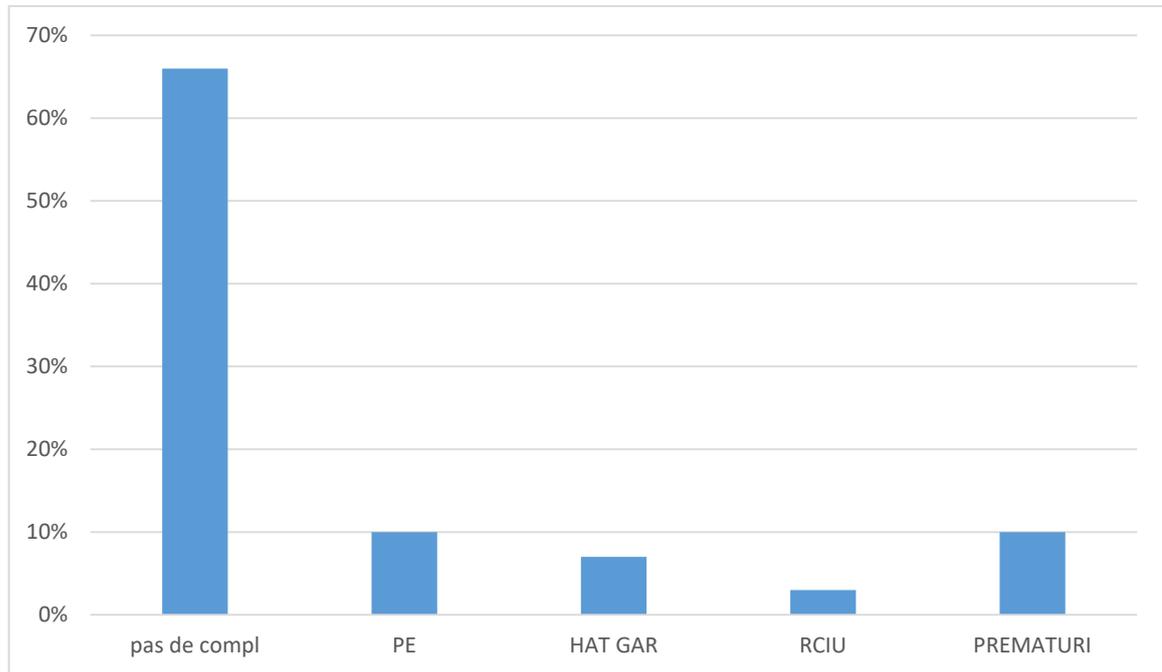
DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

-d'ordre maternelle avec une augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, des hémorragies du postpartum, de la pre-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés, de fausse couche, de rupture placentaire et d'accouchement prématuré. Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et importante.

-et d'ordre fœtale : avec un risque de retard de croissance intra-utérin, une morbidité et mortalité foetale et périnatale accrue, des anomalies foetale de type hydrocéphalie et hypospadias, petit poids de naissance et détresse respiratoire néonatale. L'hypothyroïdie affectera également le développement neuropsychologique du nourrisson et de l'enfant avec une diminution des capacités intellectuelles.

Notre étude Le taux de complications gravidiques heureusement n'était pas inquiétant, et cela était accompagné avec une diminution du taux des patientes avec hypothyroïdie franche 56% en préconceptionnel VS 35% en fin de gestation, et une stabilisation des taux des autres groupes.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 19.taux de complications chez les patientes avec hypothyroidie.

Dans notre série 66% de nos patientes n'ont eu aucune complication, seulement 10% en développe une pré-éclampsie modéré, 7% une HTA gravidique, 3% de RCIU, 10% de prématurité.

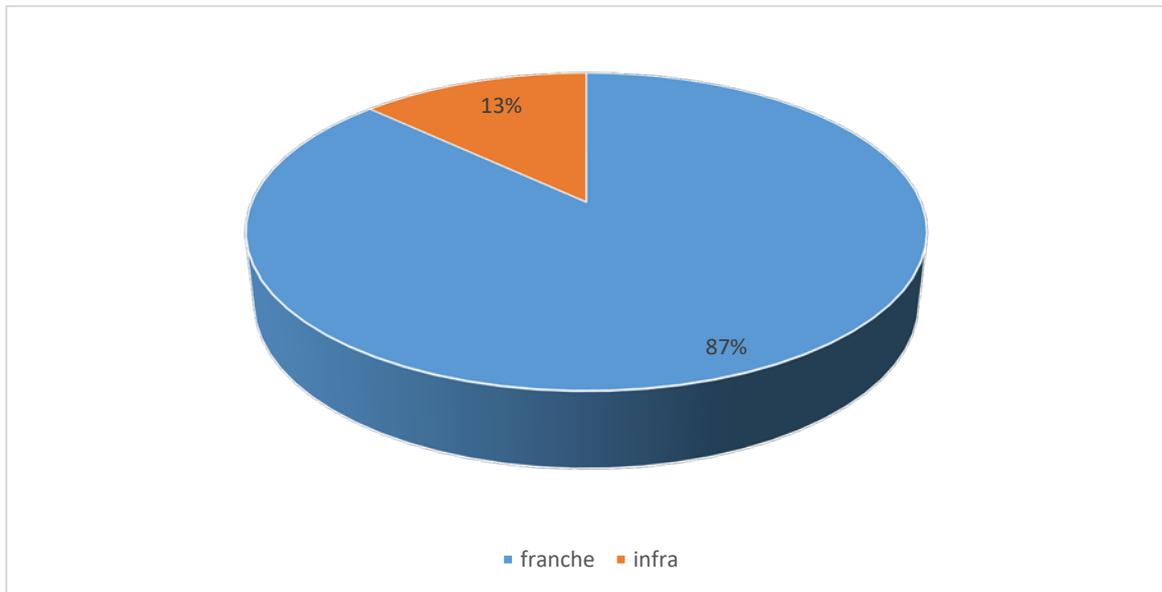
Les complications tensionnelle est décrite comme la complication la plus fréquente en cas d'hypothyroidie comme le cas de notre série. L'étude de Wolfberg et ses collaborateurs (2005) penche dans ce sens, elle a en effet rapporté que les femmes hypothyroïdiennes ont plus de risque de présenter une hypertension gravidique ou une preeclampsie , Tout comme celle de NorAzlin et son équipe (2010) qui, en examinant l'incidence des preeclampsie , ont retrouvé un lien entre l'hypothyroidie auto-immune et la prééclampsie. Effectivement, l'hypothyroxinémie augmente la production et la biodisponibilité des lipoprotéines B, qui sont associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires principalement l'athérosclérose. De plus, le taux élevé de la TSH dans

l'organisme cause un dysfonctionnement endothélial par une augmentation des taux sériques d'IL-6, TNF- α et CRP. Il y a cinq ans, l'ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) a publié les résultats d'une étude prospective concernant l'association entre dysthyroïdies frustes et HTA au cours de la grossesse, Réalisée sur 3 ans, l'étude regroupant 25 000 femmes qui a conclu que la survenue d'une HTA au cours de la grossesse augmentait significativement avec le taux de TSH. L'étude de Wilson *et al.* en 2012, appuie également cette déduction.[104]

La prématurité vient en 2^{eme} rang comme le cas notre étude, Selon l'étude de Casey *et al.* (2015), il existe près de deux fois plus de risque d'accouchement prématuré avant 34 SA chez les femmes présentant une hypothyroïdie au cours de la grossesse en comparaison aux femmes en euthyroïdie. Su *et al.*, (2011) ont confirmé ces résultats. Pour eux, le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA est trois fois plus important chez la femme en hypothyroïdie non traité pendant la grossesse que chez la femme en euthyroïdie. Il existe également une corrélation significative avec la survenue d'épisodes de souffrance fœtale.[105]

4. Répartition des complications en fonction du profil thyroïdienne :

Nous avons réparti l'ensemble des complications selon le type de l'hypothyroïdie et les résultats sont repartis tels que :



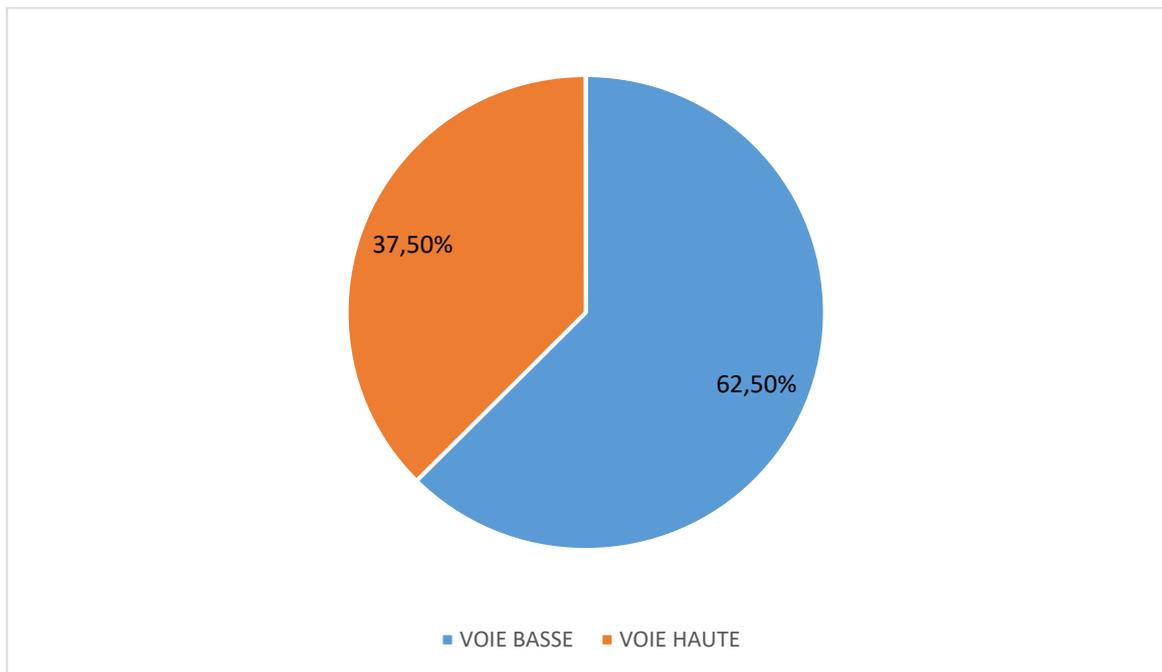
Graphique 20. répartition des complications en fonction du profil biologique de l'hypothyroïdie.

87% des complications ont été observées chez les femmes avec hypothyroïdie franche contre seulement 13% avec hypothyroïdie infra clinique, alors qu'aucune complication n'est révélée chez les parturientes en euthyroïdie.

Ce paramètre reste toujours un sujet de débat avec seulement quelques études qui l'ont abordé, une étude réalisée en 2012 par BULGARI et al. dont les résultats étaient contradictoires avec nos résultats en montrant un taux de complication réparti de façon presque égale entre les 2 formes d'hypothyroïdie (45% en hypothyroïdie franche contre 55% en hypothyroïdie frustre) alors que nos résultats concordent avec DUJOINT et al. qui a objectivé un taux de complication beaucoup plus augmenté en cas d'hypothyroïdie franche par rapport à la forme infra clinique. [106]

D. Répartition des patientes hypothyroïdienne en fonction du mode et de l'issue de l'accouchement

Nous avons réparti les parturientes selon le mode d'accouchement et nous avons obtenu deux groupes : accouchement par voie basse et accouchement par césarienne



Graphique 21. repartition des cas avec hypothyroïdie selon le mode d'accouchement.

Nous avons constaté que les naissances par voie basse prédominaient largement comparativement aux césariennes.

Les indications des césariennes est repartie comme suite :

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

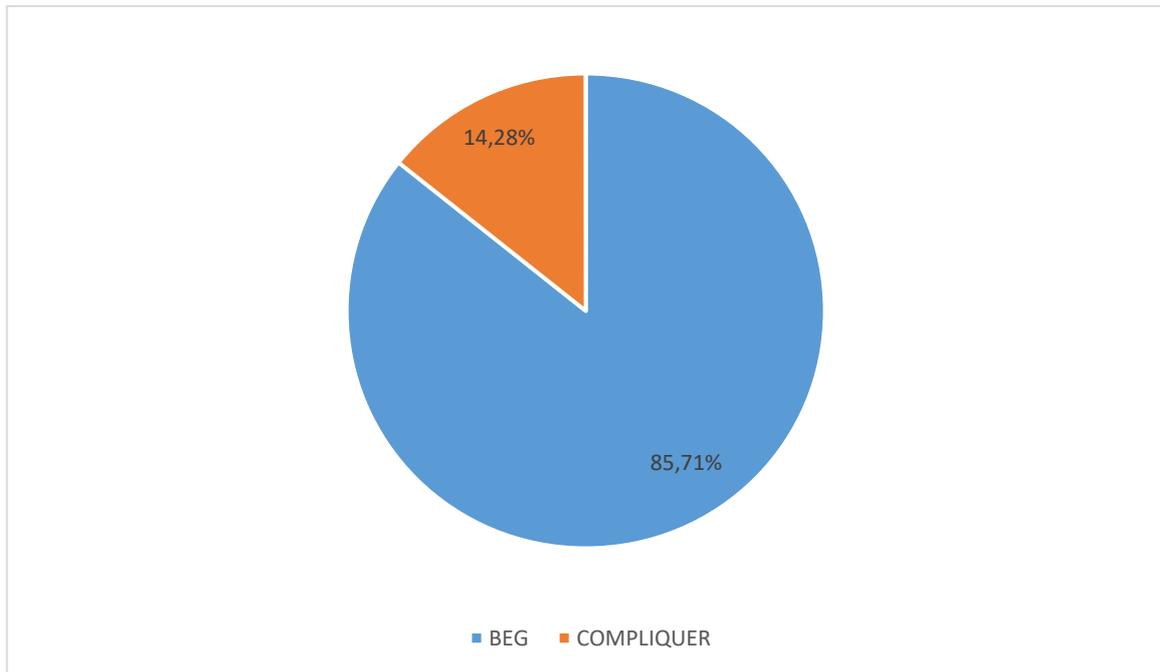
Indication	nombre
PE à terme en dehors du travail	5 cas
DG mal équilibré	6 cas
SFA	10 cas

Nos résultats puis les résultats de plusieurs études publiées tels que l'étude de Mannisto et al. (2013) qui corrobore nos résultats et stipule que les dysthyroïdies ne sont pas associées à une diminution du taux de mise en travail spontané, ni avec une augmentation du nombre de césariennes. [107]

Neanmoins certains cohortes ont dénoncé un taux de césarienne augmenté par rapport au accouchement naturel mais ils ont attribué cela aux complications (PE, DG, prématurité) liés au dérèglement de la fonction thyroïdienne et sans relation directe avec l'hypothyroïdie. Et cela a été consolidé par nos résultats.

E. Répartition des cas hypothyroïdienne en fonction de l'état des nouveau-nés :

Parmi les 56 grossesses entamées, 48 ont abouti à la naissance de nouveau-nés sans aucune pathologie, 4 décès néonataux dans un contexte de prématurité, 2 cas de détresse respiratoire et 2 cas d'infection materno-fœtale.



Graphique 22. répartition des cas selon l'état du nouveau-né

Nous remarquons d'emblée que les nouveau-nés en bon état général prédominent sur ceux présentant une pathologie avec une proportion de 85,71 %. Ceci pourrait être la conséquence de l'efficacité et de la bonne observance du traitement prescrit. En effet, l'étude d'Abalovich et al. (2013), a montré que lorsque le traitement est adéquat, le pronostic neonatale est largement amélioré.[108]

Dans l'échantillon étudié, la majeure partie des fœtus et des nouveaux-nés sont eutrope. Nous ne retrouvons pas de différence significative avec les enfants nés de mère non malade. Ceci diffère avec les données de la littérature dans laquelle nous retrouvons que les enfants nés de mère hypothyroïdiennes présentent un poids de naissance généralement inférieur.

Nous avons exclu ici les enfants nés prématurément. Parmi les 46 naissances à terme on peut répartir les poids de naissance :

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

- 45% des enfants pèsent entre 3000 et 3500 grammes
- 31,4 % entre 3500 et 4000 grammes
- 18% pèsent moins de 3000 grammes
- 5,6% pèsent plus de 4000 grammes

Dans 13,2% de nos dossiers, une exploration de la thyroïde fœtale a été réalisée durant le séjour à la maternité. Ceci correspond à 7 nouveaux-nés. Tous les enfants nés de mère hypothyroïdienne n'ont donc pas été explorés.

Les prélèvements sanguins sont faits : au troisième jour de vie, généralement faites sur une prescription du pédiatre, retrouvée dans le dossier. C'est le seul examen valable pour diagnostiquer une hypothyroïdie chez l'enfant. Il est normalement réalisé de façon systématique dans les maternités françaises.

81% des nouveaux nés soit (5 cas) exploré étaient en euthyroïdie, Nous retrouvons :

- 1 cas en hypothyroïdie issue d'une grossesse non programmée d'une mère porteuse de thyroïdite d'Hashimoto avec profil préconceptionnel franche mal équilibré tout au long de la grossesse, dont la grossesse a été compliqué d'une PE modère sans retentissement fœtale, à terme avec poids de naissance à 3200g.
- un 2eme cas en hypothyroïdie avec des anticorps anti thyroïdiens positif issue d'une mère dont le diagnostic d'un basedow track positif a été posé à 17 SA résistant au traitement médicale la raison pour laquelle une chirurgie type thyroïdectomie été réaliser 28 sa puis relais par levothyroxé avec comme dose initiale 125 ug réajuster 4 semaine après vue le non équilibre biologique pour atteinte les 175ug , l'évolution a été marquée par un accouchement prématuré à 35 semaine d'un nouveau née avec poids de naissance 2300g. À note que lors de

l'échographie morphologique a 23 SA la thyroïde fœtale était au 95° à vascularisation périphérique (suspicion d'un goitre hypothyroïdien).

Vue le fiable échantillonnage dont nous disposons concernant les nouveau née explorée, nous ne pouvons pas comparer non résultat avec ceux trouver dans la littérature, mais selon nos 2 cas illustratif nous pouvons prédire que le non équilibré biologique surtout chez les patientes porteuse d'une maladie thyroïdienne auto immune tel que le Hashimoto et le basedow augmente le risque de trouble thyroïdienne chez le nouveau née.

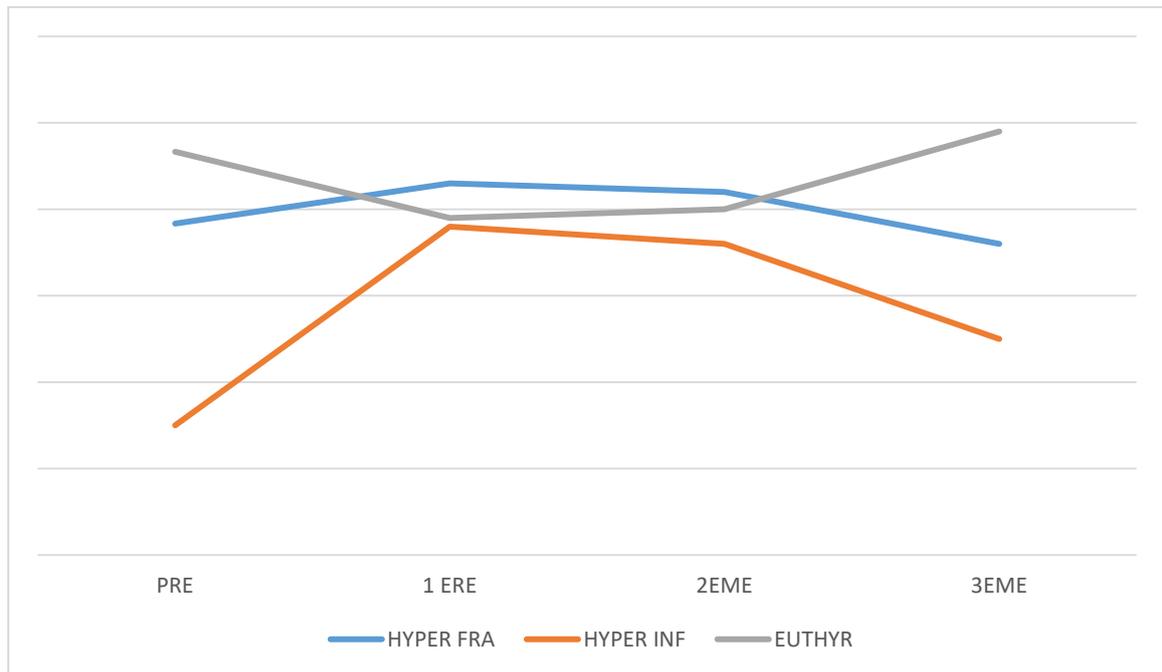
F. Suivre, Complication et issue de grossesse en cas d'hyperthyroïdie :

1. Profil biologique :

Le profil biologique des patientes hyperthyroïdiennes en début de conception était comme suit : 38,34% des cas en hyperthyroïdie Franche, 15% étaient en hyperthyroïdie infra clinique alors que 46,66% étaient en euthyroïdie

Le nombre des patientes en euthyroïdie préconceptionnel correspond dans 71,42% des cas à des grossesses programmer.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

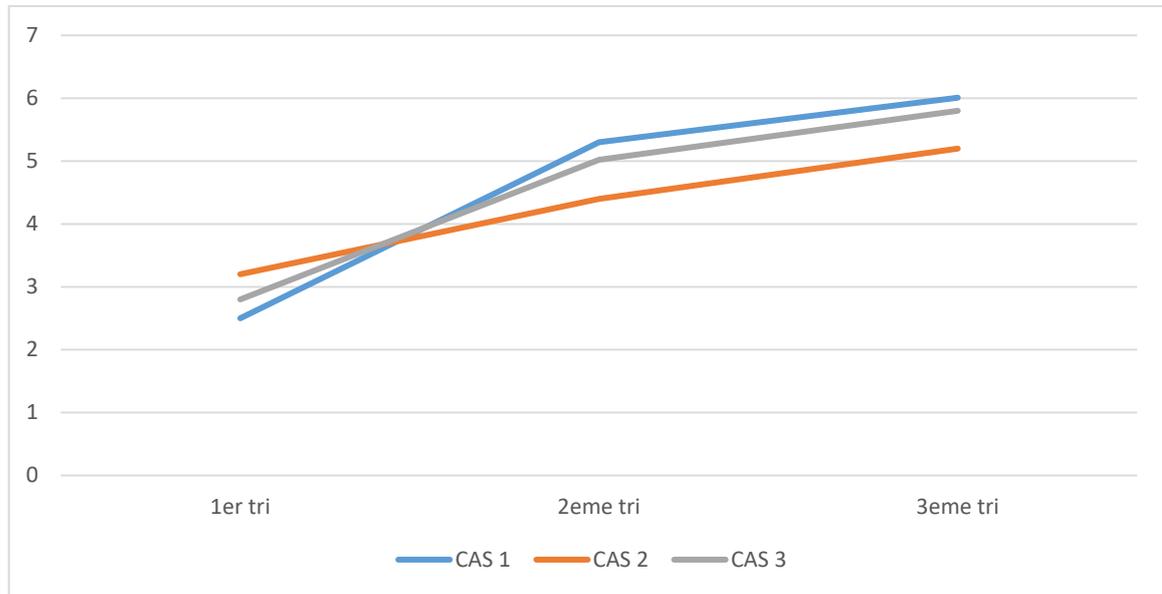


Graphique 23.évolution du profil biologique des cas avec hyperthyroïdie en fonction de type de l'hyperthyroïdie.

On peut bien remarquer qu'il y a une aggravation biologique pour les 3 groupes qui s'est produite surtout au 1er trimestre ; cette aggravation était plus marquée chez les patientes qui étaient non équilibrées avant la conception mais même les parturientes en euthyroïdie n'ont pas pu échapper au dérèglement manifeste qui se produit surtout au 1er trimestre , juste que l'intensité d'aggravation n'était pas aussi prononcée par rapport aux 2 autres.

Vu que Les anti-RTSH constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la MB Actif . Toutefois, une augmentation de leur taux ainsi que leur persistance tout au long de la grossesse est synonyme de non équilibrer biologique avec un risque plus élevé de complication maternelle et de dysthyroïdie fœtal. De ce fait une surveillance de l'évolution du taux des TRAK chez nos 3 patientes à profil évolutif a été procédé et les résultats sont comme suit :

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



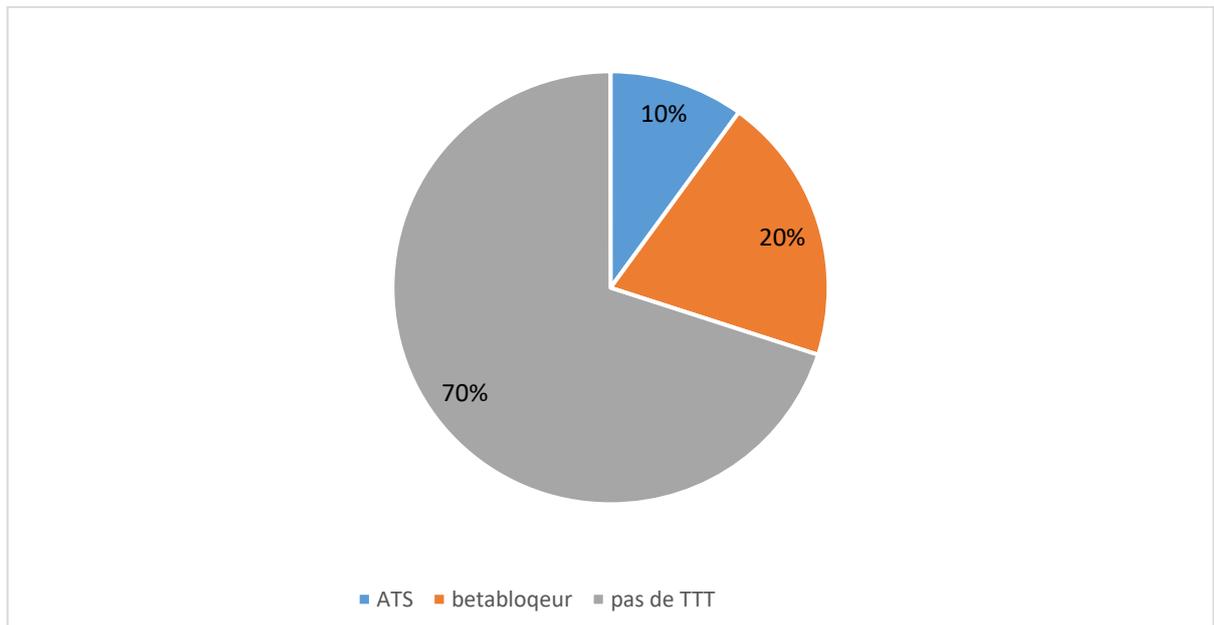
Graphique 24.évolution du profil biologique des cas avec hyperthyroïdie tout au long de la grossesse.

On peut bien déduire une aggravation assez remarquable pour les 3 patientes. Une seule étude en 2017 menée par un groupe d'endocrinologue en Belgique à étudier le profil évolutif du taux des track tout au long de la grossesse et ils ont objective que 75,13% de la population étudié ont aggravé le seuil initiale des AC anti récepteur de la TSH. La même étude a souligné un taux de rechute de 23% et cela rejoint l'étude de KADAJR al. Et SOULAG al. Avec des taux respectivement de 19,13% et 21,17%. Dans notre série aucun des 4 cas basdoidienne traiter par ira thérapie en rémission connu avant la conception n'as réactivé sa maladie au cours de la grossesse et ils ont bénéficié d'un dosage au 1ere trimestre, a 22 SA puis a 37 sa suivant les dernières recommandations de l'ATA vue le risque de rechute au cours de la grossesse. [109]

Nos résultats confirment la nécessité d'un équilibre biologique préconceptionnel qui est recommandé dans l'ensemble des études publier dans la littérature.

5. Profil thérapeutique :

Sur 30 patientes, seulement 3 cas ont eu recours aux ATS et ils correspondaient aux femmes porteuses d'un goitre basdoïdienne. 6 cas étaient sous bêtabloqueur et ils correspondaient au cas de TCG alors que le reste de la population aucune prescription thérapeutique n'as été établie.



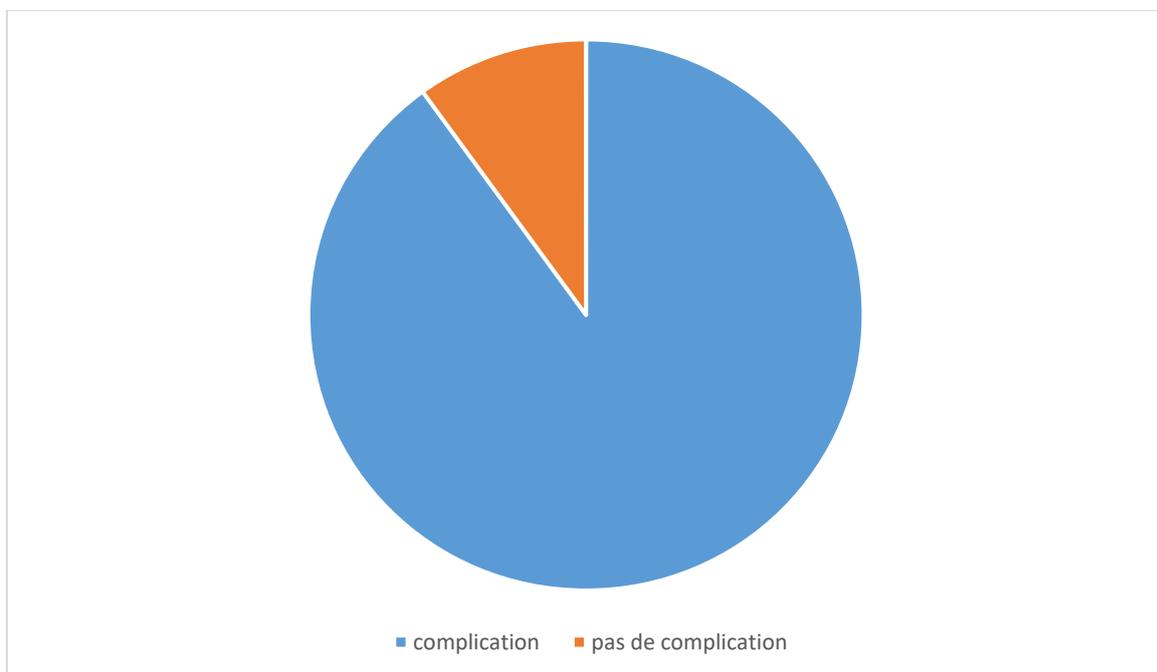
Graphique 25. profils thérapeutiques des cas avec hyperthyroïdie.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

Pour les 2 femmes connues porteuse de maladie basedow ont convertie leur traitement de CBM au PTU dès la conception puis retours au CBM au 2 eme trimestre.

Notre conduite thérapeutique suit ainsi les dernières recommandations établies par le ATA 2017.

6. Répartition des complications pour les patientes en l'hyperthyroïdie :



Seulement 3 sur 30 cas ont eu une grossesse compliquée alors 90% de la population le suivie de la grossesse était normale.

Les complications ont été observées chez les 3 cas de basedow avec track positif : 2 cas ont développé une PES avec RCIU et un cas avec suspicion de goitre fœtale hypothyroïdienne avec accouchement prématuré à 35 SA.

Tous les études publier ont présumé que l'hyperthyroïdie est associer à un risque accrue de complication maternel (PE, RCIU, prématurité, décollement placentaire ...) et fœtale (malformation fœtale, mortalité péri et neonatale, dysthyroïdie fœtale...) ce risque

devient plus faible chez les femmes sans anticorps anti RTSH et ceux qui ne nécessitent pas des antithyroïdiens, cette diminution a été bien approuvée d'après les résultats de notre étude. [110]

5. Issue et mode d'accouchement :

53, 33% des patientes en accoucher par voie haute, un taux aussi inquiétant nous laisse penser que l'hyperthyroïdie a un impact sur le déroulement naturelle d'accouchement. Mais après analyse des indications de césariennes on a trouvé que dans 81% des cas c'était des césariennes de convenance réaliser dans le secteur privé devant des grossesses désire après une stérilité primaire ou secondaire, alors que le reste était dans le cadre de PE sévère avec RCIU.

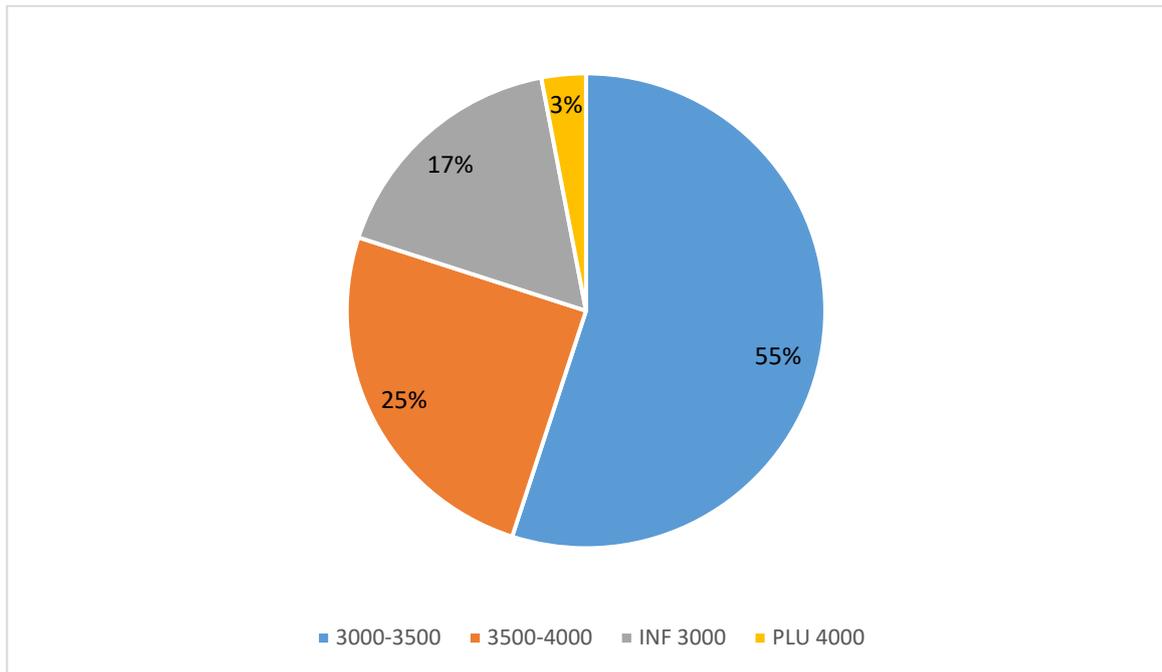
Aucune étude publiée n'as pu établir un lien de causalité directe entre le taux de césariennes et l'hyperthyroïdie, tous en conclue que le taux est proportionnel au taux de complication observe, une seul étude indien expérimentale réaliser en 2018 qui a démontré que l'hyperthyroïdie entraîne une diminution de taux de récepteur de l'ocytocine au niveau myometriale ce qui retarde le déclenchement de travaille mais ses résultats ne sont pas encore valider par les sociétés savante. [111]

6. Etat de nouveau née à la naissance :

Avec un taux assez rassurant de 90%, nos nouveau née était en bon état générale, seulement 2 cas ont décédé dans la période néonatale dans un contexte de prématurité induite sur PES associer à un RCIU, et un cas de détresse respiratoire dans un contexte de prématurité spontané à 35 sa.

Après avoir exclu les cas de prématurité et RCIU, la majeure partie des fœtus et des nouveaux- nés sont eutrophe.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE



Graphique 26.répartitions des nouveaux issues de mères hyperthyroïdiennes selon le poids de naissance.

Seulement les nouveaux nés (5 cas) des mères basdoïdiennes qui ont survécu (2 décès néonatale) ont bénéficié d'un dosage du TSH à J3 de vie qui a objectivé une hypothyroïdie néonatale dans un seul cas.

III. CONCLUSION :

La fréquence de la pathologie thyroïdienne chez la femme jeune confronte l'obstétricien au suivi de la grossesse de patientes ayant une dysthyroïdie connue ou qui se développe au cours de la grossesse. De sévérité variable et les répercussions fœto-maternelles de la dysfonction thyroïdienne pendant la grossesse fait poser la question du dépistage systématique ou ciblé des dysthyroïdies chez la femme enceinte. A ce jour, il n'Ya pas de consensus. Par ailleurs, les valeurs de la TSH actuellement recommandées sont spécifiques et adaptées en fonction du trimestre de la grossesse pour éviter tout erreur diagnostic.

ou hyperthyroïdiennes sont bien codifiées. A l'inverse, il n'y a pas de recommandation concernant la prise en charge des hypothyroïdies infra cliniques. Actuellement les stratégies thérapeutiques à adopter pour les patientes hypothyroïdiennes connues

Dans tous les cas, la collaboration obstétriciens, endocrinologues, biologistes et pédiatres est indispensable pour une prise en charge optimale des patientes et de leur enfant à naitre.

IV. Bibliographie

1. CARRANZA D, VAN VILET G, POLAK M. Hypothyroïdie congénitale. Ann Endocrinol, 2006 ; 67,4 :295–302.
2. LEGER J, ET AL. Graves'disease in children. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;28(2):233–3.
3. LIPPE BM, LANDAW EM, KAPLAN SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty–five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab. Juin 1987; 64:1241–5.
4. WEETMAN AP. Graves' hyperthyroidism : how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission?. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. Janvier 2006;2: 2–3.
5. SZINNAI G, ET AL. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus.The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. 92(1): p. 70–76.
6. J LECLERE J, ORGIAZZI, B ROUSSET, J L. SCHLIENGER J, L WEMEAU .la Thyroïde :des concepts à la pratique clinique .2001; 2ème édition Elsevier SAS :4 .
7. GHFIR I, ET AL. Dual ectopic thyroid explored by hybrid SPECT/CT imaging. Case report. Medecine Nucleaire–Imagerie Fonctionnelle Et Metabolique, 2013. 37(10–11): p. 514.
8. ELLIS, H. Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surgery (Oxford), 2007. 25(11): p. 467–468.
9. FRANK,H.NETTER,MD. Atlas d'anatomie humaine.2014;6ème édition Masson Elsevier:76.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

10. BARRAL, J.-P. AND A. CROIBIER. Vaisseaux de la thyroïde. Manipulations vasculaires viscérales 2009: p. 267 et 271.
11. PAULSEN F, WASCHKE J. Sobotta Atlas d'anatomie humaine. 2010; 6ème édition française Elsevier :194
12. NORMAND BLANCHARD H. Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
13. ELAINE N ,MARIEB. Biologie humaine : Principe d'anatomie et de physiologie.2008; 8ème édition Nouveaux Horizons :347.
14. <http://causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions> . consulté le 24/09/2017 .
15. V. VLAEMINCK-GUILLEM. Structure et physiologie thyroïdiennes. 2011. Endocrinologie-Nutrition Elsevier Masson SAS.
16. MARSHALL, W.J, BANGERT, STEPHEN K, RAYNAUD, ERIC. Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic.2005: 156.
17. PEREZ-MARTIN, A. Physiologie de la glande thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie, 2007.
18. MASSART, C. AND E, CORBINEAU. Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. Immuno-analyse & biologie spécialisée, 2006. 21(3): p. 138-143.
19. TRAMALLONI, J. AND H. MONPEYSSEN. Echographie de la thyroïde. 2013: Elsevier Masson.
20. POLAK M, CZERNICHOV P. Thyroïdologie foetale, physiologie thyroïdienne. La thyroïde Editions scientifiques et médicales. Elsevier SAS. 2001 chap 95 ; p.512-17.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

21. LEGER L. Devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Archive de pédiatrie* 2008 ; 15 :p763–765.
22. PIERCE JG. The subunits of Pituitary Thyrotropin.Their Relationship to other Glycoprotein Hormone. *Endocrinology* 1971;89:1331–1334.
23. BECK-PECCOZ P, BONOMI M, PERSANI L. Hormone thyroïdienne. EMC – Endocrinologie–Nutrition 2014;11(1):1–9.
24. WOLFF J, CHAIKOFF IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948;174:555–60.
25. VAN VLIET G. Hypothyroidism in infants and children: congenital hypothyroidism. In: Braveman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
26. TOUBLANC J.-E. Pathologie thyroïdienne de l'enfant (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4–105–A–10, 2008.
27. TOUBLANC JE. Hypothyroïdie de l'enfant. *Encycl Med Chir (éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Endocrinologie–Nutrition, 10–005–A–10, Pédiatrie, 4–106–A–10, 2000, 15p.*
28. HOUNDETOUGANE GD ET AL. Dépistage de l'Hypothyroïdie Congénitale à l'Hopitale de la mère enfant de Lagune Cotonou. *Medecine nucleaire* (2012) P644–648.
29. SADIK A. L'hypothyroïdie de l'enfant et de l'adolescent (A propos de 20 cas). Thèse faculté de médecine Casablanca, 1982, N°22.
30. Z.A.L.H.C.E.d.s.d.N.e.R.N.a.C.H.I.d.F.A.p.d.c.T.N.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

31. AMARESH P, REDDY ET AL. High Prevalence of Associated Birth Defects in Congenital Hypothyroidism. International Journal of pediatric Endocrinology Volume 2010, article ID 940980, page 1150–1155.
32. ZAHRA RAZAVI ET AL. Congenital Anomalies in Infant with Congenital Hypothyroidism. Oman Medical Journal (2012) Vol. 27, No. 5: 364–367.
33. THOMAS J AND AL. Familial hyperthyroidism without autoimmunity. Acta endocrinol 100; 512, 1982.
34. WONG GW, CHENG PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong : a follow-up study. Clin Endocrinol 2001; 54: 547–50.
35. BHADADA S,. JUVENILE. Hyperthyroidism: an experience. Indian Pediatr. 2006 Apr;43(4):301–7.
36. ZIMMERMANN K., GAN-GAISANO M. Hyperthyroidism in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 1990; 37:1273–1295.
37. MOKHASHI MH, DESAI U, DESAI MP. Hyperthyroidism in children. Indian J Pediatr 2000; 67: 653–656.
38. A.T. SIDIBE ET AL. Hyperthyroïdie chez l'enfant. Expérience d'un service de médecine interne au Mali. Annales d'Endocrinologie 68 (2007) 177–180.
39. MEZIANI N, TAKBOU N, FEDALA S, CHENTLI F. L'hyperthyroidie de l'enfant. Ann Endocrinology 2002; 63(4): 364.
40. DOTSH J, ET AL. Diagnosis and management of juvenile. Hyperthyroidism in Germany : A Retrospective Multicenter study. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:879–885.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

41. RAZA J, HINDMARSH PC, BROOK CGD. Hyperthyroidism in Children: thirty years' experience. *Acta Paediatr* 1999; 88:937-941.
42. VADIYA VA, BONGIOVANNI AM, PARKS JS, TENORE A, KIRKLAND RT. Twenty-two years experience in the medical management of juvenile hyperthyroidism. *Pediatrics* 1974; 54:565-570.
43. CZERNICHOW P. Hyperthyroïdie et hypothyroïdie de l'enfant. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 8-05080, 1998, 6p.
44. EL KABBAS F. La thyroïdite auto-immune chez l'enfant, étude à propos de sept cas avec revue de la littérature. Thèse de médecine. Faculté de médecine de de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, n°330. 1999.
45. SOUA. H.R., BOUSSOFFARA. thyroïdite autoimmune (A propos d'un cas). *Revue Maghrébine de pédiatrie*. Vol 1-N°6 Nov 1991.
46. TUNBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R, ET AL. The spectrum of thyroid disease in a community : The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
47. CHEMLI J ET AL. La maladie de Basedow de l'enfant dans le centre tunisien : étude clinique et évolutive de sept observations. *Revue maghrébine de pédiatrie*. 2003;13(4):211-220.
48. MERAD MS ET AL. Hyperthyroidie chez l'enfant et l'adolescent : aspects cliniques,évolutifs et thérapeutiques. *Annales d'Endocrinologie*. septembre 2013;74(4):369.
49. BOIKO J ET AL. Maladie de Basedow chez l'enfant : aspects cliniques et évolutifs, *Archives de Pédiatrie*. 1998; 5(7):722-730.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

50. KA-CISSE M ET AL. Maladie de Basedow chez l'enfant et l'adolescent au Sénégal. Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. 1999;40(2):99-105.
51. LLOUSSI M. Maladie de Basedow chez l'enfant à propos de 13 cas . Thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. N°174/16.
52. Carranza D., Van Vliet G., Polak M. Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-005-A-10, 2006.
53. KAGUELIDOU F, ALBERTI C, CASTANET M, ET AL. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2008;10(93):3817-26.
54. POLAK M. Hypothyroïdie de l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 8-0580, 2006. .
55. FISHER DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism . J. pediatr. March 2000 volume 136 (N°3) p273-274.
56. LABRUNE P, TRIOCHE-EBERSCHWEILLER P, GAJDOS V. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. MC (Elsevier, Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-30, 2010.
57. LABRUNE P. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. EMC (Elsevier, Masson SAS), 4-002-R-30, 2000.
58. NAJATI N, GHAREBAGHI M, MORTAZAVI F. Underlying Etiologies of Prolonged Icterus in Neonates, Pakistan Journal of Biological Sciences 13 (14): 711-714, 2010.
59. RHESSAL A. L'hypothyroïdie de l'enfant. Thèse faculté de médecine Casablanca, 1985, N°122.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

60. HOUMADA M Y. L'hypothyroïdie chez l'enfant (à propos de 34 cas). Thèse de la faculté de médecine de Fès, 2012. N°029/12.
61. ALM J ET AL. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. British medical Journal; volume 289, 1984 page 1171–1175.
62. NIANG, B, ET AL., Hypothyroïdie congénitale à Dakar: à propos de 28 cas. The Pan African Medical Journal, 2016. 25.
63. KANSHI MINAMITANI ET AL. Neonatal screening for Congenital Hypothyroidism in Japan; Pediatric Endocrinology Reviews (PER); Vol 10; October 2012; P: 79–88.
64. LABIED A. Pathologie thyroïdienne chez l'enfant (à propos de 62 cas). Thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ,2011. N°180/11.
65. A. SZYMANOWICZ , J. WATINE , A. PERRIN ,E. BLANC–BERNARD–NOURDINE , M. PERRIN. Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue). Immuno–analyse et biologie spécialisée (2010) 25, 82—103.
66. PROUST–LEMOINE E., WEMEAU J.–L. Hyperthyroïdie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3–0470, 2009.
67. HAZARD, J. PERLEMUTER, L. Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson (2000).
68. DESPERT F .ET AL. Hypoerthyroidie de l'enfant. Rev. int. Pediatr, 2002.
69. THIBAUT H. ET AL. Traitement de l'hyperthyroidie de l'enfant par les antithyroidiens. Ann Pédiatr (Paris), 1993, 40, n°6,341–347.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

70. GU YH ET AL. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid* 2009 Aug;19(8):869–879.
71. KARLSSON B. AND AL. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to âge and thyroid autoimmunitu; *Arch Dis Child* 1998; 79 :242–245.
72. GERALD BURKE MD.AND JEROME M. FELDMAN MD. Addison's disease and hyperthyroidism: report of a case and demonstration of circulating adrenal and thyroid antibodies. *The American Journal of medicine* Vole.38, Isue 3, 1965, P470–474.
73. CHEMLI J. ET AL. Maladie de Basedow associée à une maladie coeliaque chez une adolescente trisomique 21. *Revue de médecine interne* 2006.
74. LEMONNIER F, MASSON J, LAROCHE D, TRAVERT J,TRAVERT G. Free thyroxin measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight and hypothyroid neonates. *Clin Chem* 1991; 37:2114–7.
75. DJEMLI A, FILLON M, BELGOUDI J, ET AL. Twenty years later : a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004; 37: 818–22.
76. TRAVERT G. DEPISTAGE NEONATAL. Elsevier Masson SAS 2007. 10.1016/S0246–0513(07)46313–1.
77. Bulletin Officiel, Guide de Bonnes Exécution des Analyses de biologie médicale (GBEA).l'Arrêté du Ministère de la santé n°2598–10 27 Ramadan 1431 (7 Septembre 2010) relatif au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale, BO No 5892 – 11hja 1431 (18–11–2010).

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

78. MICHELE D'HERBOMEZ. Exploration biologique de la thyroïde. Revue Francophone des Laboratoires 2009. Issue 411, Pages 39-44.
79. GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997;18:404-33.
80. LABOUREAU-SOARES BARBOSA S., BOUX DE CASSON F., ROHMER V. Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-E-10, 2007.
81. M. D'HERBOMEZ, J.-L. WEMEAU. Exploration de l'auto-immunité thyroïdienne : apport du laboratoire. Annales de Biologie Clinique. 2001;59(6):717-23.
82. Consensus guidelines for thyroid testing in the new millennium. F. Calcitonin (CT) and RET proto-oncogene measurement. Thyroid 2003;13:68-74.
83. LARSEN PR, DAVIES TF, SCHLUMBERGER MJ, HAY ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003.p. 331-73.
84. BALAVOINE AS, BAUTERS C, DO CAO C, FAIVRE-DEFRANCE F, VELAYOUDOM FL, WEMEAU JL. Thyroïde et médicaments. EMC Endocrinologie-Nutrition 2012;9(2):1-5.
85. DANIELE LE GUILLOUZIC. Le biologiste face aux pathologies thyroïdiennes: Interpretation des bilans thyroïdiens. Revue Francaise des Laboratoires. 2003. Supplément au N°349 ; 27-30.
86. C GAREL, J LEGER. Echographie de la thyroïde chez l'enfant. Elsevier Masson SAS, archives de pédiatrie 2011 ; 18 : 33-34.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

87. MEUWLY JY, LEPORI D, THEUMANN N, SCHNYDER P, ETECHAMI G, HOHFELD J, GUDINCHET F. Multimodality imaging of the pediatric neck: techniques and spectrum of findings. *Radiographics* 2005; 25(4): 931–48.
88. T.L. TAPSOBA AB, R. KONE A. Aspects scintigraphiques de la pathologie thyroïdienne au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO) : à propos de 95 cas colligés de janvier 2012 à décembre 2013. P: 5,2015.
89. M.M. EL HAMMOUMI. Les goitres plongeants : du diagnostic au traitement. À propos de 78 cas. Service de chirurgie thoracique, hôpital Militaire, Rabat, Maroc. 2013 ;P: 298.
90. HERMANS J. Les techniques d'imagerie thyroïdienne. *Ann Endocrinol* 1995 ; 56 : 495–506.
91. WILLIAM A. ET AL. ATRIAL FLUTTER: An Uncommon Pediatric Manifestation of Hyperthyroidism. *Pediatric* 1997; 100;11.
92. K.BENAMEURA, FZ.CHIOUKH, H.MARMOUCH, H.BEN HAMIDA, M.BIZID, K.MONASTIRI. Hyperthyroïdie néonatale et maladie de Basedow maternelle. *Archives de Pédiatrie*.2015;Volume 22, Issue 4, Pages 387–9.
93. C. COUTURIER, F.CNEUDE, A.SPITERI, F. NUGUES, T.DEBILLON. L'hyperthyroïdie néonatale : un diagnostic parfois difficile. *Archives de Pédiatrie*. 2017. Volume 24, Issue 7, Pages 622–4, Elsevier Masson SAS.
94. GUERIN B. ET AL. Hyperthyroïdie néonatale sévère, révélatrice d'une maladie de Basedow maternelle. *Ann Endocrinol*, 2004 ; 65,2 :125–130.
95. S. PETIGNOT , K. NYAMUGABO , H. VALDES SOCIN , A.S. PARENT , M.C. LEBRETHON. L'hyperthyroïdie néonatale: clinique et prise en charge thérapeutique. *Rev Med Liège* 2013; 68 : 10 : 531–536.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

96. FRANKLYN J.A, K. BOELAERT. Thyrotoxicosis. Lancet 2012, 379 :1155–66.
97. WEMEAU JL. Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris 2010: 186 pages, passim.
98. WEMEAU J–L ET AL. Hyperthyroïdies. Endocrinologie–Nutrition. 2006:3.
99. KADMIRI A. La maladie de basedow chez l'enfant : à propos d'un cas personnel et revue de la littérature [Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat : L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire; 1992.
100. M.L.MAAZOU, B.NAJWA, E.O.HANAN. Thyroïdite subaiguë de De Quervain : à propos de 7 cas . Annales d'Endocrinologie. September 2017.Volume 78, Issue 4, , Pages 348–9.
101. SINGER. P.A. Thyroiditis: acute,subacute and chronic.Med Clin North Am 1991, 75:61–67.
102. WILLEM J.P. Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du dauphin (2010), 172 pages, passim.
103. RADKO FAJFR, BRUNO MÜLLER, PETER DIEM. Hyperthyroïdie –diagnostic et traitement.Forum Med Suisse No 5 29 janvier 2003.
104. F. DURON, E. DUBOSCLARD, E. BALLOT, C. JOHANET. Thyroïdites.EMC–Endocrinologie 1 (2004) 3–18.
105. GABOR SZINNAI, BALE,TRADUCTION: RUDOLF SCHLAEPFER, LA CHAUX–DE–FONDS. Hypothyroïdie congénitale – mise à jour du diagnostic, du traitement et de la génétique.Pediatrica.Vol. 23 No. 5, 2012.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

106. COLLU R, TANG J, CASTAGNE J, LAGACE G, MASSON N, HUOT C, ET AL. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1561–5.
107. BECK PECCOZ. P, MANNAVOLA .D. Syndromes of thyroid hormone resistance. *Ann Endocrinol*, 66, 2005, 264–269.
108. SINGER PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am* 1991;75:61–77.
109. F. PHAN–HUG G. THEINTZ. Les maladies auto–immunes de la glande thyroïde chez l'enfant. *Rev Med Suisse* 2007; 32218.
110. A. BOURRILLON ET AL. Pédiatrie. 6^{ème} édition .p:299 ;2011 Elsevier Masson SAS.
111. DURANTEAU, L. S. FAURE, AND J. BUXERAUD. Les principales pathologies de la thyroïde et leur traitement. *Actualités Pharmaceutiques*, 2012. 51(515): p. 12–8.
112. SEBASTIEN FAURE. Hormones thyroïdiennes. *Actualités Pharmaceutiques* .Volume 51, Issue 519, October 2012, Pages 49–52.
113. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levothyroxine_sodium#section=2D-Structure . consulté le 31/12/2017 .
114. VIDAL 2017.
115. BERTHELEMY, S. L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*, 2015. 54(545): p. 37–40.
116. ORGIAZZI, J. Traitement de la maladie de Basedow: problématiques actuelles. *La Presse Médicale*, 2011. 40(12): p. 1155–1162.

DYSTHYROIDIE ET GROSSESSE DE POINT DE VUE DE L'OBSTETRICIEN : ETUDE PROSPECTIVE

117. BORSON-CHAZOT, F.F., ET AL. Antithyroïdiens de synthèse: que choisir? La Presse médicale, 2014. 43(2): p. 105-108.
118. JAMAL TAOUFIK. Précis de la chimie thérapeutique.2007.Collection MEDIKA. .
119. ANDRES, E., ET AL. Agranulocytoses aux antithyroïdiens de synthèse: revue de la littérature.La Revue de Médecine Interne, 2016. 37(8): p. 544-550.
120. WARD L, HUOT C, LAMBERT R, DEAL C, COLLU R, VAN VLIET G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. Clin Invest Med 1999;22:132-9.
121. P.TRAN BA HUY , R. KANIA. Thyroïdectomie.EMC-Chirurgie 1 (2004) 187-210.
122. COOPER, D.S. Antithyroid drugs. New England Journal of Medicine, 2005. 352(9): p. 905-917.