



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FE



DYSTHYROÏDIE ET GROSSESSE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Lahlou Kenza

Née le 22 Janvier 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Endocrinologie et maladies métaboliques

Sous la direction de
Professeur AJDI FARIDA

Session Juin 2015

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE CHEF DE SERVICE LE PROFESSEUR

FARIDA AJDI

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration

*Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide
compréhension sont pour nous un exemple à suivre.*

*Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de
votre savoir.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en
symbole de ma reconnaissance.*

AU PROFESSEUR

HANANE EL OUAHABI

Vous avez effectivement participé à notre formation

*Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous valent
l'admiration et le respect de tous.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
GENERALITES	11
I- PHYSIOLOGIE	12
1. Fonction thyroïdienne normale pendant la grossesse.....	12
2. Fonction thyroïdienne fœtale.....	18
3. Rôle du placenta	19
II- LES DYSTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE	21
1. Hypothyroïdie	21
2. Hyperthyroïdie	25
3. L'auto immunité thyroïdienne	34
4. La carence en iode pendant la grossesse	37
III. VERS UN DEPISTAGE :	40
MATERIELS & METHODES	42
I. ETUDE	43
II. DONNEES	43
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	43
2. DONNEES CLINIQUES.....	44
3. DONNEES PARACLINIQUES.....	44
4. DONNEES THERAPEUTIQUES	44
III. ANALYSE STATISTIQUE.....	44

RESULTATS	45
I- EPIDEMIOLOGIE.....	46
1. Répartition selon l'âge et l'âge gestationnel sexe	46
2. Répartition selon les antécédents pathologiques.....	47
II- DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES	48
1. Répartition des patientes selon les signes fonctionnelles de dysthyroïdie ...	48
2. Répartition des patientes selon la présence d'un goitre ou non à l'examen clinique	49
3. Répartition des patientes selon le résultat de la biologie	51
III- ETIOLOGIES.....	56
1. Etiologies des hypothyroïdies	56
2. Etiologies des hyperthyroïdies.....	57
IV- RESUME DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE LA SERIE	58
DISCUSSION	59
I- HYPOTHIROIDIE	60
II-HYPERTHIROIDIE	61
III-AC ANTI TPO POSITIFS	62
CONCLUSION	64
RESUME	66
LISTE DES TABLEAUX	69
LISTE DES FIGURES	70
REFERENCES	71

LISTE DES ABREVIATIONS

ATA :	Association Américaine de la Thyroïde
HAS :	Haute Autorité de Santé
hCG :	Hormone Gonadotrope Chorionique
IGF1 :	Insuline Growth Factor 1
IMC :	Indice de Masse Corporelle
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
PTU :	Propylthiouracile
QI :	Quotient Intellectuel
TBG :	Thyroxine Binding Globulin
TG :	Thyroglobuline
TPO :	Thyroperoxydase
TSH :	Thyroid Stimulating Hormone
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Thyroxine

INTRODUCTION

La thyroïde subit de nombreux changements physiologiques pendant la grossesse. L'activité fonctionnelle de la glande est augmentée avec une hausse de 50% de la production des hormones thyroïdiennes. Ces hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du cerveau chez l'homme, pendant le premier trimestre le fœtus est dépendant de cette production hormonale maternelle.

Depuis les deux dernières décennies, les recherches ont identifiées de multiples conséquences délétères affectant la mère et le fœtus associées avec des anomalies thyroïdiennes et l'auto immunité thyroïdienne maternelle. C'est en 1990 que pour la première fois Stagnaro Green et al ont montré une association entre la présence des anticorps thyroïdiens et les fausses couches et en 1999 que Haddow et al sont les premiers à montrer une diminution des performances intellectuelles chez les enfants nés de mères ayant eu une hypothyroïdie pendant la grossesse.

L'hypothyroïdie a également des conséquences délétères obstétricales (hypertension gravidique, pré éclampsie, anémie, avortements, hémorragies du postpartum) et d'autres conséquences fœtales (retard de croissance intra utérin, morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue) tout comme l'hyperthyroïdie (hypertension gravidique, fausse couche spontanée tardive, infections, anémie, insuffisance cardiaque, malformations foetales, retard de croissance intra utérin, mort in utéro).

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

Ces prévalences sont non négligeables sont à prendre en compte car les conséquences peuvent être catastrophiques pour la santé de la mère et du fœtus.

Les publications sont croissantes sur le sujet, avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces pathologies. Nous vous proposons dans ce travail basé sur une étude prospective d'une large série incluant 432 femmes enceintes consultant ou hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès de recenser les cas de dysthroïdie, comparer les différents aspects (épidémiologiques, cliniques, et paracliniques) de notre série avec ceux des autres séries de la littérature à la lumière des dernières acquisitions dans ce domaine et de discuter sur la base des données actuelles l'intérêt du dépistage.

GENERALITES

I. PHYSIOLOGIE:

1. Fonction thyroïdienne normale pendant la grossesse :

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien et dépend de l'apport iodé. Les hormones thyroïdiennes sont la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4), et la tri-iodothyronine (T3). Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) et au niveau hypothalamique sur celle de la Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) [1].

Les hormones thyroïdiennes synthétisées sont, soit stockées dans la thyroïde, soit libérées [2] dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport. La grande majorité des hormones thyroïdiennes secrétées est sous forme T4, qui est dite « forme circulante » alors que la T3 est considérée comme la « forme active ». Le principal transporteur des hormones thyroïdiennes est la *Thyroid Binding Globulin* (TBG) [3]. Les protéines de transport permettent le maintien d'un taux d'hormones libres constant, protégeant ainsi le corps de toute variation abrupte.

Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes est exercé par un rétrocontrôle négatif [4] faisant intervenir la TSH, synthétisée par l'hypophyse antérieure, et la TRH, produite par l'hypothalamus.

Au cours de la grossesse, il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne.

Du côté maternel, placentaire et fœtal, de nombreux facteurs entrent en jeu et engendrent une augmentation de l'activité thyroïdienne [5].

Ces modifications sont directement liées à l'état de gestation : d'une part, la synthèse des œstrogènes et l'augmentation de l'HCG stimulent la production thyroïdienne ; d'autre part, les modifications métaboliques liées à la gestation, induisent une augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes [5]. Ainsi au cours de la grossesse, la thyroïde doit s'adapter en produisant plus d'hormones thyroïdiennes, sous couvert d'un apport iodé suffisant [6].

1.1 Augmentation de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle

1.1.1 Elévation de l'oestradiolémie et du taux de Thyrosin Binding Globulin (TBG)

Dès le début du 1er trimestre de grossesse, on observe une élévation significative et physiologique de l'oestradiolémie. Cette sécrétion accrue des oestrogènes induit une augmentation du taux de TBG [7]. Son taux sérique augmente dès la 6e semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à 20 SA pour ensuite atteindre un plateau [5]. La concentration plasmatique est multipliée par 2,5 : en préconceptionnel elle varie entre 15 et 16 mg/L et est de 30 à 40 mg/l en per partum.

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur caractère lipophile, sont transportées dans le sang, liées à des protéines. Ces protéines de transport sont la TBG, l'albumine et la transthyréline [3]. Seuls les 0,04 % de la T4 (T4L) et les 0,5 % de la T3 (T3L) sont sous forme libre [3].

La TBG constitue, à 75 %, le principal transporteur des hormones thyroïdiennes pendant la grossesse. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie.

La conséquence de l'élévation rapide de la TBG en début de grossesse est double. D'une part

on observe une élévation des concentrations en hormones thyroïdiennes totales de l'ordre de 40 à 100 % en comparaison à une femme non enceinte [8, 9]. D'autre

part, en parallèle, le taux d'hormones libres (T4L et T3L) diminue significativement pendant la première moitié de la grossesse, spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la décroissance devient moins importante jusqu'au terme [3].

En raison de l'affinité 20 fois supérieure de la TBG pour la T4, par rapport à la T3, les concentrations plasmatiques de T4L sont directement corrélées à la concentration de TBG [3].

Ainsi lorsque la TBG augmente de manière importante sous influence de l'imprégnation

œstrogénique, la T4 se retrouve majoritairement fixée à celle-ci et sa fraction libre, active, diminue. La baisse de la T4L, engendre un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, et une stimulation thyroïdienne secondaire à l'élévation de la TSH hypophysaire [5].

Le maintien d'un taux normal de T4L nécessite une réponse adaptée de l'axe hypothalamohypophysothyroïdien à ces modifications physiologiques. Chez une femme ayant une fonction thyroïdienne normale ces modifications sont imperceptibles car la thyroïde s'adapte en produisant plus d'hormones thyroïdiennes et la TSH reste normale. Chez une femme dont la réserve fonctionnelle de la thyroïde est diminuée, le taux de TSH augmente car elle ne peut pas faire face à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes [3].

1.1.2 Action « TSH-like » de l'hormone chorionique gonadotrophinique (HCG)

L'HCG est sécrétée par le placenta. Son taux augmente de manière exponentielle durant les premières semaines de gestation pour atteindre un pic maximal à la fin du 1er trimestre de grossesse. L'HCG stimule la glande thyroïde pendant la grossesse avec un maximum entre la 8e et la 14eSA [10], on parle d'effet « TSH-like ». L'action

thyroïdienne de l'HCG s'explique par les homologies structurales entre l'HCG et la TSH, et leurs récepteurs [3, 5]. En effet, l'HCG peut se fixer aux récepteurs de la TSH, exprimés à la surface des cellules thyroïdiennes [3]. Cette stimulation thyroïdienne par l'HCG entraîne une synthèse de T4, une augmentation de la T4L et donc une baisse de la TSH. Ainsi, on observe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH, qui explique que les taux de TSH soient inférieurs chez la femme enceinte en comparaison aux femmes non enceintes, au cours du 1er trimestre de grossesse [9]. La diminution de cette sécrétion engendre une baisse de la TSH parfois au-delà des limites inférieures de la normale, de manière transitoire et considérée comme physiologique [3]. L'effet « TSH-like » de l'HCG participe à l'augmentation physiologique des taux de T4 libre et total au 1er trimestre de grossesse [3], et là aussi la thyroïde doit répondre à une stimulation accrue.

Dans la deuxième partie de la grossesse, l'HCG atteint un plateau responsable d'une baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes et une augmentation progressive de la TSH qui reste le plus souvent dans les limites de la normale [5].

1.1.3 Apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III

La reverse-T3 et la T3 proviennent de la désiodation de la T4 [3]. Trois enzymes interviennent dans la désiodation des hormones thyroïdiennes : les désiodases de type I, II et

III. Les types I et II ne semblent pas être modifiés lors de la grossesse [3].

Le placenta contient de grande quantité de désiodase de type III, et cette enzyme permet la conversion de la T4 maternelle en reverse-T3, et de la T3 en T2 [3].

Un transfert de la T4 maternelle vers le fœtus se produit tout au long de la grossesse. D'autre part la thyroïde fœtale produit ses propres hormones à partir du 2^e trimestre de grossesse, c'est à ce moment que la désiodase placentaire de type III protège le fœtus d'une imprégnation excessive en hormones thyroïdiennes d'origine maternelle [5].

Par conséquent, l'augmentation de la désiodation périphérique de la T4, liée à l'activité placentaire normale, impose une production importante d'hormones thyroïdiennes maternelles afin de maintenir l'euthyroïdie au cours de la grossesse. En per partum, on observe volontiers une augmentation du volume thyroïdien et du taux de thyroglobuline, témoignant d'une stimulation de l'activité de la glande thyroïde [3].

1.2 Augmentation de la clairance rénale et des besoins en iode

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les besoins en iode recommandés pour une femme enceinte (et pendant l'allaitement) sont de l'ordre de 200

µg/jour [3] à 250 µg/jour [11] en accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

(A noter que les apports iodés recommandés par l'OMS chez l'adulte, en dehors de la grossesse, sont de l'ordre 100 à 150 µg/j.)

Dans l'organisme, l'équilibre du pool iodé se partage entre deux organes : le rein et la thyroïde [3]. L'iode, apporté par l'alimentation, est transportée au niveau de

la membrane basale des cellules thyroïdiennes (symporteur Iode/Na) pour permettre la synthèse des hormones thyroïdiennes, accrue pendant la grossesse [3,5].

La filtration glomérulaire chez la femme enceinte augmente précocement et significativement, pour l'iode et d'autres molécules [3]. Ce phénomène apparaît dès les premières semaines de grossesse et persiste jusqu'au terme, responsable d'une perte iodée rénale non négligeable [3]. Cette fuite rénale engendre une diminution des taux circulants d'iode disponible, et nécessite un apport iodé adapté, et augmenté. D'autant plus que ce phénomène s'associe à une augmentation de la captation de l'iode par la glande thyroïde, secondaire à une activité plus importante [3] pour répondre aux différents stimuli liés à la gestation.

1.3 Augmentation du volume thyroïdien

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse est une notion connue depuis l'Antiquité. Elle a été authentifiée et quantifiée par l'échographie. À Bruxelles, Glinoyer et al. ont montré que le volume thyroïdien s'accroît chez 80 % des femmes enceintes : de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %. Ceci est lié à l'action de l'hCG placentaire, éventuellement d'autres hormones trophiques (comme les oestrogènes, l'hormone de croissance et l'insulin-like growth factor [IGF] [12] , et la TSH en fin de grossesse). Contribue aussi à l'accroissement du volume thyroïdien le déficit iodé. La sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'action trophique de la TSH est inversement corrélée au contenu intrathyroïdien en iode [13]. À Bruxelles, comme à Toulouse, l'augmentation du volume thyroïdien était inversement corrélée avec le degré de la carence en iode [14,15].

2. Fonction thyroïdienne fœtale:

La thyroïde se développe à partir d'un épaissement du plancher pharyngé sur la ligne médiane et l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale.

À 10 semaines de gestation, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires de la thyroïde et la synthèse de la thyroglobuline commence [16].

À partir de la 11-12e semaine de gestation, la thyroïde fœtale acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes [17]. À la même époque, la TSH et la TBG deviennent détectables dans le sérum [16].

Dès la 17e semaine de gestation, on constate une augmentation progressive des taux de T4, de TSH et de TBG. Dans la seconde moitié de la gestation, on observe chez le fœtus une augmentation significative des concentrations médianes de FT3 (de 0,7 pmol/l à 22 SA, à 1,9 pmol/l à 36 SA) et des concentrations médianes de FT4 (de 6 pmol/l à 22 SA à 14,3 pmol/l à 36 SA). La concentration de TSH n'augmente pas de façon significative (moyenne $10,2 \pm 3,8$ μ UI/l [4,3-22,3]). Les concentrations de FT4 rejoignent celles de l'adulte après 28 SA, les concentrations de FT3 restent toujours inférieures à celles de l'adulte, traduisant un défaut de la conversion périphérique de T4 en T3. Les concentrations de TSH sont toujours supérieures à celles de l'adulte. On peut penser qu'il existe chez le fœtus une relative insensibilité de l'hypophyse au rétrocontrôle par la T4 [18]. Les concentrations de TSH, FT4 et FT3 sur le sang du cordon à la naissance entre 36 et 40 SA montrent les mêmes variations par rapport à celles de l'adulte. Elles sont de plus indépendantes de l'âge gestationnel et du sexe entre 36 et 40 SA [19].

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables pour le développement cérébral foetal, elles interviennent à différentes étapes du développement tant au

niveau histologique que fonctionnel (neurogénèse, migration neuronale, régulation des dendrites). Le rôle du statut thyroïdien de la mère sur le développement neuropsychologique futur de l'enfant est important à tous les stades de la grossesse, mais surtout au 1er trimestre avec une T4 maternelle qui est précurseur de la T3 tissulaire foetale. L'hypothyroïdie maternelle est potentiellement délétère pour le développement cérébral du fœtus, mais ces données tirées d'études épidémiologiques ont peu de valeur individuelle [20] (Haddow 1999). Elles soulignent surtout l'importance de l'euthyroïdie maternelle en cours de grossesse et suggère, sans qu'il y ait encore d'argument déterminant, l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie en début de grossesse voire en péri-conceptionnel.

3. Rôle du placenta:

Le placenta est imperméable à la thyrotropine (TSH) mais laisse passer l'iode, essentiel à la production d'hormones par le fœtus. Pendant les 2e et 3e trimestres, il y a un gradient materno-foetal des hormones thyroïdiennes avec une concentration maternelle de T4 libre et de T3 libre plus importante que chez le fœtus. Ce gradient diminue progressivement au fur et à mesure que la fonction thyroïdienne du fœtus se mature. Il existe un transfert de T4 vers le compartiment foetal mais variable d'un sujet à l'autre.

La Thyro-Releasing-Hormone (TRH) est transportée à travers le placenta mais aussi synthétisée par celui-ci et les concentrations fœtales sont relativement élevées aux 1er et 2e 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-thyroperoxydase (sans qu'il y ait de conséquences a priori pour ces derniers).

Le transfert transplacentaire des hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus est minime et ne se voit qu'en fin de grossesse en raison de l'existence d'un système placentaire de désiodation des hormones thyroïdiennes. Toutefois la désiodation semble contrôlée par la fonction thyroïdienne fœtale. Ainsi il a été trouvé des taux de T4 libre non nuls à la naissance, chez des nouveau-nés porteurs d'une agénésie thyroïdienne. Tout se passe comme si la désiodase était inhibée, permettant le passage de quantité considérable de T4 de la mère au fœtus pour limiter, au moins en partie, les conséquences de l'hypothyroïdie fœtale [21].

II. LES DYSTHYROÏDIES PENDANT LA GROSSESSE ET LE POSTPARTUM:

1. Hypothyroïdie :

1.1 - Définition :

Au cours de la grossesse, l'hypothyroïdie se définit par une TSH augmentée et supérieure à 2,5 mUI/L au 1er trimestre, ou supérieure à 3,0 mUI/L aux 2e et 3e trimestres, et nécessite d'être traitée. On distingue l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infraclinique. L'hypothyroïdie clinique se définit par une TSH augmentée associée à un taux de T4L diminué. Indépendamment du taux de T4L, on parle également d'hypothyroïdie clinique lorsque le taux de TSH dépasse 10 mUI/L [11]. L'hypothyroïdie infraclinique se définit par une TSH augmentée entre 2,5 et 10 mUI/L avec un taux de T4L dans les limites de la normale [22]. Il est important de distinguer hypothyroïdie clinique et hypothyroïdie infraclinique car les avis divergent sur la nécessité d'instaurer un traitement systématique.

Sa prévalence est de 0.3 à 0.5% [23,24,25,26]. L'étiologie la plus courante d'hypothyroïdie chez les femmes enceintes est la thyroïdite d'Hashimoto, pathologie auto immune provoquant une destruction progressive du tissu thyroïdien [24,25,27,28]. Elle est plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto immune tel qu'un diabète de type 1. Les anticorps thyroïdiens sont retrouvés chez 50% des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique et chez plus de 80% des femmes avec une hypothyroïdie clinique. Les autres causes sont la carence en iode, l'utilisation de drogues interagissant avec la physiologie thyroïdienne, les antécédents thyroïdiens comme la thyroïdectomie antérieure, le traitement par iode radioactif, l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique, l'hypothyroïdie congénitale, la présence d'une immunoglobuline se liant au récepteur de la TSH et bloquant son

activité, une résistance aux hormones thyroïdiennes, une hypothyroïdie centrale avec une TSH biologiquement inactive [28].

Une hypothyroïdie secondaire à un problème hypophysaire provoquant une TSH basse est rare chez une femme enceinte [29] .

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est facile chez les femmes ayant un antécédent thyroïdien personnel : thyroïdectomie, traitement par iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne, ou un antécédent thyroïdien familial. Il peut aussi se faire devant des signes évocateurs comme l'asthénie, la chute des cheveux, une sécheresse cutanée,

un goitre, un bourrelet pseudomyotonique [26] ,la sensibilité au froid . Mais les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être masqués par l'état d'hypermétabolisme de la grossesse. Il sera confirmé par une augmentation de la TSH, alors que la T4 libre reste le plus souvent dans les limites normales.

1.2 – Les conséquences obstétricales et fœtales :

Chez les femmes ayant une hypothyroïdie clinique ou infraclinique, une grossesse peut être marquée par des complications obstétricales :

Augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, des hémorragies du postpartum

, de la pré-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés, de rupture placentaire, accouchement prématuré, fausse couche [30].

Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et importante en particulier au cours d'une thyroïdite chronique auto-immune [25].

Et par des complications fœtales :

Retard de croissance intra-utérin, morbidité et mortalité foetale et périnatale accrue, anomalies fœtales de type hydrocéphalie et hypospadias, petit poids de naissance,

détresse respiratoire néonatale [30].

L'hypothyroïdie affecte le développement neuropsychologique de l'enfant.

Il existe une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant eu une hypothyroïdie pendant la grossesse [25].

1.3 – Prise en charge

Le traitement d'une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse est urgent. Les données disponibles confirment l'intérêt de traiter une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse [28].

La dose substitutive de lévothyroxine est de 1.6 à 2µg/kg par jour pour une hypothyroïdie clinique (1,6), 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 [25]. La posologie de lévothyroxine sera adaptée afin de maintenir la concentration de la TSH inférieure à 2.5mUI/L pendant le premier trimestre et inférieure à 3mUI/L au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres [25].

Il faut se poser la question d'un traitement de charge de 150 à 200µg/j pendant 3 à 4 jours dans les cas sévères . La supplémentation en calcium ou en fer peut réduire l'absorption de la lévothyroxine et doit être prise séparément [29], de même avec les produits contenant du soja [29].

Les recommandations pour le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique pendant la grossesse diffèrent parmi les organisations professionnelles. Le Collège Américain d'obstétrique et de

Gynécologie dans leur guide de 2002 ne recommande pas le traitement des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique en raison du manque de données montrant un bénéfice fœtal, cette recommandation a été réaffirmée en 2007 [31].

L'Association Américaine de la Thyroïde dans son guide de 2011, recommande le traitement par

lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une hypothyroïdie infra clinique [28]. Par contre, du fait du manque d'études contrôlées randomisées, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique chez les femmes sans anticorps anti TPO [28]. L'ATA recommande le traitement pour toutes les femmes enceintes avec une TSH > 10 mUI/L, quel que soit leur taux de T4 libre ou leur statut en anticorps anti TPO (13). Le traitement recommandé est la T4 orale, avec pour objectif l'obtention d'une TSH dans les intervalles de référence pour chaque trimestre [28]. Pour les femmes ayant une hypothyroïdie infra clinique non traitée, il est recommandé de contrôler la TSH et la T4 libre toutes les 4 semaines jusqu'à 16-20 semaines de grossesse et au moins une fois entre 26-32 semaines de grossesse [28].

Le guide de la Société Endocrinienne réalisé en 2012, recommande le traitement par lévothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique qu'elles soient positives ou négatives pour les anticorps anti TPO [26].

En France, selon la HAS en 2007, lorsque la TSH est > 3 mUI/L il faut contrôler la TSH à 1 mois et doser la T4 libre et les anticorps anti TPO :

- Si la TSH est $>4\text{mUI/L}$ avec une T4 libre 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

En effet, selon la HAS le seuil de TSH est à 4mUI/L quel que soit le stade de la grossesse et l'état d'auto immunité [32].

2. L'hyperthyroïdie

2.1 - Définition

L'hyperthyroïdie est définie par une TSH basse, en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux élevés de T3 libre, T4 libre ou les deux.

La thyrotoxicose est définie par le syndrome clinique d'hypermétabolisme et d'hyperactivité quand les concentrations en T4 libre et/ou T3 libre sont élevées [28].

L'hyperthyroïdie infra clinique est définie par une TSH en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux de T3 libre, T4 libre ou les deux normaux. L'hyperthyroïdie infra clinique affecte jusqu'à 1.7% des femmes enceintes. Bien que plusieurs valeurs seuils de TSH aient été utilisées dans les études pour définir l'hyperthyroïdie infra clinique, les études n'ont pas retrouvé d'effets délétères maternels ou fœtaux associés avec l'hyperthyroïdie infra clinique, elle ne nécessite pas de traitement mais un suivi. En effet, les conséquences délétères à long terme pour les femmes (ostéoporose, morbidité cardiovasculaire, progression vers la thyrotoxicose clinique) font qu'elles doivent être surveillées tout au long de leur vie [27].

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3% des femmes enceintes, mais seules 0.1 à 0.4% des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont la cause la plus fréquente est la maladie de Basedow [29].

En effet la maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie auto immune pendant la grossesse se produisant dans 0.1 à 1% des grossesses [28]. Les autres causes de thyrotoxicose pendant la grossesse sont la thyrotoxicose gestationnelle transitoire , l'adénome toxique ou le goitre multi nodulaire toxique, la thyrotoxicose factice la thyroïdite subaiguë, la grossesse molaire, le choriocarcinome, l'adénome hypophysaire à TSH (exceptionnel) . La thyroïdite subaiguë douloureuse ou la thyroïdite silencieuse sont des rares causes d'hyperthyroïdie.

Ainsi, la grossesse peut survenir chez une femme en cours de traitement pour une maladie de

Basedow, elle peut survenir chez une femme aux antécédents de maladie de Basedow traitée radicalement par chirurgie ou iode radioactif, plus rarement le diagnostic de la maladie de

Basedow est fait pendant la grossesse [28]. En raison de l'immunosuppression pendant la grossesse, le développement d'une maladie de Basedow ou la rechute d'une hyperthyroïdie est rare et se produit souvent pendant le premier trimestre [30]. Au cours du premier trimestre de gestation, les signes cliniques de thyrotoxicose peuvent s'aggraver (effet TSH-like de l'hCG) [26], alors que l'on constate une amélioration de la thyrotoxicose pendant la deuxième moitié de la grossesse liée à une diminution du taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH [30].

Le diagnostic d'hyperthyroïdie peut être difficile au cours de la grossesse. Les signes de thyrotoxicose : tachycardie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs, sont comparables aux signes liés à la grossesse [29]. Deux signes seraient particulièrement évocateurs : l'absence de prise

de poids, voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente [23,25]. Les patientes suspectes d'hyperthyroïdie doivent avoir un dosage de TSH, T4 libre, T3 libre et des anticorps anti récepteur de la TSH. Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par le dosage de T4 libre augmentée et l'abaissement de la TSH. Le diagnostic de maladie de Basedow repose sur la mise en évidence d'un goitre homogène et vasculaire [29], des signes d'orbitopathie ou un myxoedème pré tibial [23,25]. et la présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH [29], ils sont présents chez plus de 90% des patients avec une maladie de Basedow . Elle se distingue de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire par la présence d'un goitre diffus, une histoire de symptômes de thyrotoxicose précédents la grossesse, la présence d'une ophtalmopathie, la présence des anticorps anti récepteur de la TSH . L'échographie cervicale peut compléter l'examen clinique, la scintigraphie thyroïdienne est contre indiquée pendant la grossesse [23,25]. Le guide de l'ATA ne recommande pas l'utilisation de l'échographie thyroïdienne pour différencier les causes de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse [28].

2.2 – Complications maternelles et fœtales

Une thyrotoxicose peut être marquée par des complications maternelles :
insuffisance

cardiaque, rare crise thyrotoxisque, hypertension gravidique, prééclampsie ,
fausse couche spontanée tardive, anémie, infections, accouchements prématurés,
fausse couche , rupture placentaire .On peut avoir des complications fœtales :
anencéphalie, imperforation anale, fente

labiopalatine, hypotrophie fœtale (, retard de croissance intra-utérin, petit
poids de naissance, rare mort in-utéro [28].

Les risques fœtaux pour les femmes avec une hyperthyroïdie active due à la maladie de Basedow et pour celles ayant eu un traitement radical sont : hyperthyroïdie fœtale et néonatale.

Les enfants nés de mères atteintes d'hyperthyroïdie et non traitées peuvent naître avec une hypothyroïdie congénitale d'origine centrale avec une T4 basse et de manière inappropriée une

TSH basse, probablement causée par la T4 maternelle traversant le placenta qui diminue la TSH

Fœtale. La récupération se produit quelques semaines après l'accouchement, mais une hypothyroïdie prolongée avec une échographie anormale de la thyroïde chez les enfants a été décrite dans une étude de Kempers et al en 2007 [29].

2.3 – Prise en charge

Le traitement d'une hyperthyroïdie basedowienne repose sur le repos, les bêtabloquants (utilisés pour réduire les symptômes de thyrotoxicose [28]. et les antithyroïdiens de synthèse : carbimazole et son métabolite actif le thiamazole ou méthimazole, le propylthiouracile (PTU) et le benzylthiouracile [23,25]. Les antithyroïdiens réduisent l'organification de l'iode, l'association des mono et diiodothyrosines et ainsi inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les bêtabloquants bloquent la conversion périphérique de T4 en T3, le propranolol ou l'atenolol peuvent être prescrit par exemple . Dans la majorité des cas, les bêtabloquants peuvent être arrêtés après 2 à 6 semaines, le traitement au long cours entraîne une diminution de la croissance intra utérine, une bradycardie foetale, une hypoglycémie néonatale. Ils peuvent être utilisés pour la préparation à la thyroïdectomie. On prescrit le PTU au cours du premier trimestre de la grossesse car

des aplasies du scalp (aplasia cutis), d'exceptionnelles atrésies des choanes et de l'oesophage [28]., des dysmorphies faciales, des fistules trachéo-oesophagiennes et des anomalies du septum interventriculaire, une perte d'audition, un retard de développement ont été rattachés à un traitement par le méthimazole. Du fait du risque hépatique récemment rapporté au cours du traitement par le PTU, certains auteurs recommandent la reprise du traitement par le carbimazole ou le thiamazole au cours de la seconde moitié de la grossesse chez les rares patientes qui nécessitent la poursuite d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse. Il existe, en effet, un risque d'hépatotoxicité fulminante avec le PTU. Cependant, changer le PTU pour le carbimazole peut causer des fluctuations de la fonction thyroïdienne, le risque du changement de traitement est inconnu [33,25]. Aucune donnée n'ont montré que la surveillance des enzymes hépatiques était efficace pour prévenir une hépatotoxicité fulminante [28]. Les données disponibles montrent que le PTU et le MMI sont d'efficacité égale pour le traitement des femmes enceintes. S'il y a changement de traitement, la fonction thyroïdienne doit être évaluée après 2 semaines et à 2 et 4 semaines d'intervalle. Même si la toxicité hépatique peut apparaître brutalement, il est raisonnable de suivre la fonction hépatique chez les femmes enceintes sous traitement par PTU toutes les 3 à 4 semaines et de conseiller aux patientes de mentionner l'apparition de nouveaux symptômes.

Sur le plan pratique, le PTU doit être prescrit, si possible en première intention en tant que traitement d'une thyrotoxicose au cours du premier trimestre de la grossesse, les autres antithyroïdiens peuvent être prescrit si la patiente ne tolère pas ou a eu un effet secondaire au PTU. La plus petite dose possible d'antithyroïdiens doit être utilisée. Le traitement par les antithyroïdiens de synthèse doit être adapté, afin de maintenir la concentration de la T4 libre maternelle à la limite supérieure de la normale ou juste au-dessus qui entraîne alors une euthyroïdie fœtale. Ou pour

maintenir la T4 totale à 1.5 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence normal (14). La TSH doit être $<2.5\text{mUI/L}$.

La surveillance d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse au cours de la grossesse repose sur la formule numération sanguine hebdomadaire au cours du premier mois.

La T4 libre et la TSH doivent être dosées toutes les 2 à 4 semaines pendant la grossesse, jusqu'à

obtention de l'euthyroïdie, puis toutes les 4 à 6 semaines par la suite [28].

La maladie de Basedow s'améliore chez un tiers des femmes pendant la grossesse, cela est probablement dû à l'immunosuppression relative de la grossesse, si bien que les antithyroïdiens peuvent être baissés ou stoppés. Pendant le premier trimestre, certaines femmes avec une maladie de Basedow peuvent avoir une exacerbation des symptômes puis la suite naturelle est l'amélioration au deuxième et troisième trimestre, l'arrêt des antithyroïdiens est possible dans

20 à 30% des cas dans le dernier trimestre. Une exception est la femme avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH, cela nécessite le maintien des antithyroïdiens jusqu'à l'accouchement. Une aggravation des symptômes se produit souvent après l'accouchement. Les femmes qui ont une histoire antérieure de maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens ou les femmes qui ont une phase thyrotoxique précoce pendant la grossesse sont à risque de développer une hyperthyroïdie de Basedow dans le postpartum. Les femmes avec une maladie de Basedow en rémission pendant la grossesse doivent avoir un dosage de la TSH à 3-6 mois selon le guide de la société endocrinienne. L'étude de Rotondi M et al en 2008 a retrouvé un taux de rechute de maladie de Basedow après une grossesse de 84%, le taux de rechute de maladie de Basedow chez les femmes qui n'ont pas été enceintes est de 56%. Une

prévalence élevée de maladie de Basedow de novo a été rapporté dans le postpartum d'après une étude de 2005 [28].

L'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. Les radiations sont dangereuses pour le fœtus avec destruction de la thyroïde si le traitement a lieu après la 12^{ème} semaine de grossesse. Il n'y a pas de données sur l'interruption thérapeutique de grossesse après exposition à l'iode 131. Une thyroïdectomie totale peut être envisagée au cours de la grossesse, mais elle doit être réservée aux patientes non contrôlées par les antithyroïdiens de synthèse ou ayant un effet secondaire grave à ces médicaments (comme l'agranulocytose), ou allergiques aux anti thyroïdiens [28], ou quand les voies respiratoires sont comprimées par un goitre, ou quand la patiente nécessite de fortes doses d'antithyroïdiens, plus de 30mg/j pour le MMI et 450mg/j pour le PTU. Elle peut être faite aussi lorsque la patiente n'est pas compliant au traitement ou a des contre-indications au traitement par antithyroïdiens . Les risques sont moindres si la thyroïdectomie est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH est nécessaire avant la chirurgie pour évaluer le risque potentiel d'hyperthyroïdie fœtale, une préparation avec des bêtabloquants et avec des iodures de potassium est recommandée [28].

Les antithyroïdiens franchissent la barrière foetoplacentaire et peuvent être responsables d'une inhibition de la synthèse thyroïdienne foetale, d'une hypothyroïdie avec un goitre et d'un retard

de développement psychomoteur . Des fortes doses d'antithyroïdiens peuvent conduire à une hypothyroïdie foetale et néonatale [28].

Des doses modérées d'antithyroïdiens (c'est-à-dire carbimazole 25-30mg/j ou PTU <300mg/j

150–200mg/j pour d'autres, methimazole 20mg/j) apparaissent inoffensives pour l'enfant allaité, le traitement doit être prît après les tétées [28]. Il n'a pas été montré que le traitement par methimazole pendant l'allaitement influençait la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Une étude de Azizi F et al en 2000, a montré que le développement physique et intellectuel à l'âge de 48–86 mois des enfants allaités par des mères prenant du methimazole restait inchangé comparé aux contrôles. Un suivi de la fonction thyroïdienne des enfants allaités de mères prenant des antithyroïdiens (surtout celles avec de fortes doses) doit être envisagé [28].

Il est recommandé de différer une grossesse lorsqu'une maladie de Basedow connue n'est pas contrôlée. Les femmes ayant une thyrotoxicose doivent être en euthyroïdie avant la conception. L'utilisation d'une contraception jusqu'à ce que la maladie soit contrôlée est recommandée. Un traitement radical (iode radioactif ou chirurgie) ou médical est possible avant la conception. Si la patiente choisit le traitement radical, il est préférable d'opter pour la chirurgie chez les patientes avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH si la femme désire une grossesse dans les deux années qui suivent, les anticorps ont une tendance à augmenter après un traitement par iode radioactif et restent élevés pour plusieurs mois. Si le traitement par iode est choisi, un test de grossesse doit être effectué 48 heures avant pour éviter l'exposition du fœtus. Il est nécessaire de retarder une grossesse de 6 mois après le traitement radical pour permettre l'ajustement des doses de lévothyroxine pour obtenir les valeurs cibles pour la grossesse [28].

La HAS recommande de doser la TSH et la T4 libre (et la T3 libre si la T4 libre est normale) pendant la grossesse en présence de signes cliniques de thyrotoxicose. Lorsque qu'il y a des antécédents d'hyperthyroïdie, la surveillance mensuelle de la TSH et de la T4 libre doit être faite pendant le premier trimestre de la grossesse, période pendant laquelle le risque de récurrence est élevé [32].

2.4 – Cas particulier de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire

La hCG peut induire une thyrotoxicose gestationnelle, elle représente la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie transitoire : 2.4%, elle est évoquée chez toute femme enceinte sans antécédent personnel digestif ou thyroïdien. C'est une hyperthyroïdie transitoire limitée à la première moitié de la grossesse, caractérisé par une T4 libre élevée avec une TSH basse, en l'absence de marqueurs d'auto immunité thyroïdienne, secondaire au taux élevé d'hCG. Elle peut être associé avec des vomissements gravidiques définis par des nausées sévères et des vomissements précoces avec une perte de poids supérieure à 5% du poids du corps et des troubles ioniques ou hépatiques, cétonurie pouvant imposer une réhydratation parentérale . Elle peut se produire chez les femmes avec une grossesse gémellaire ou plus chez qui les taux de hCG sont particulièrement élevés. Cela se produit dans 0.5 à 10 cas pour 1000 grossesses [23,25]. Elle peut aussi se produire dans d'autres situations, chez celles où la hCG est élevée comme dans la mole hydatiforme, une tumeur des cellules trophoblastiques, choriocarcinome qui se développent du fait d'un évènement aberrant lors de la fécondation(3,14). Une forme familiale de thyrotoxicose gestationnelle a été rapportée à une mutation du gène codant le récepteur de la TSH entraînant une hypersensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG, en effet des variantes moléculaires du récepteur à la TSH ont été décrites rendant celui-ci inhabituellement plus sensible à l'hCG[24].

Chez les femmes avec des vomissements gravidiques (5% de perte de poids, déshydratation, cétonurie) et avec des signes d'hyperthyroïdie, les tests de fonction thyroïdienne doivent être faits. Il n'existe pas de goitre ou de signes d'auto-immunité thyroïdienne, le bilan hormonal confirme l'hyperthyroïdie (TSH basse avec une T4 libre élevée). La T3 libre est élevée moins fréquemment (14). L'absence d'histoire

antérieure de maladie thyroïdienne et de signes cliniques de maladie de Basedow est en faveur du diagnostic. Dans les cas où le doute persiste les anticorps anti récepteur de la TSH sont dosés, pour d'autres la recherche des anticorps anti récepteur de la TSH doit être faite dans un contexte de vomissements gravidiques et de signes d'hyperthyroïdie [26].

Les symptômes cliniques et les dosages hormonaux thyroïdiens se normalisent parallèlement à la diminution du taux d'hCG, avec une restauration de l'euthyroïdie entre 16 et 20 semaines de grossesse, les concentrations de hCG sont positivement corrélées à la sévérité des nausées. C'est une maladie spontanément résolutive, la prise en charge est symptomatique, les antithyroïdiens ne sont pas indiqués, sauf dans les situations exceptionnelles ou les symptômes sont sévères. Chez les femmes avec des vomissements gravidiques, le contrôle des vomissements et le traitement de la déshydratation par voie intra veineuse sont les traitements habituels. Parfois l'hospitalisation est nécessaire. Les femmes étant très thyrotoxiques ou qui ont en plus une T3 totale sérique élevée doivent être suivies. Les bêtabloquants comme le metoprolol peuvent être utiles et peuvent être utilisés avec l'accord de l'obstétricien [26].

3 – L'auto immunité thyroïdienne

3.1 – Généralités

La thyroglobuline est la matrice pour la synthèse des hormones, elle est produite par les follicules. La thyroïde peroxydase (TPO) est une enzyme qui permet l'iodation de la TG et le couplage des résidus tyrosine pour faire les hormones thyroïdiennes. La valeur diagnostique des anticorps anti TG n'est pas aussi forte que celle des anticorps anti TPO pour la maladie d'Hashimoto. Les anticorps anti TPO sont un marqueur de dysfonction thyroïdienne, leur présence est prédictive de la survenue

ultérieure d'une défaillance thyroïdienne chez les patients avec une hypothyroïdie infra clinique [34].

Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti TG) est d'environ 10 à 20% et augmente avec l'âge. De même 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps anti TPO et/ou anti TG et en euthyroïdie . L'auto immunité thyroïdienne est 5 à 10 fois plus commune chez les femmes comparée aux hommes. La présence de ces anticorps indique qu'un processus auto immun se produit dans la glande thyroïde. Néanmoins la majorité des femmes positives pour ces anticorps sont en euthyroïdie car le degré de destruction thyroïdienne n'est pas suffisant pour causer une hypothyroïdie, il n'y a pas nécessairement de dysfonction thyroïdienne [34].

3.2 – Complications obstétricales et fœtales

Dans la population générale, les fausses couches se produisent dans 15% des grossesses reconnues cliniquement selon certaines études et dans 17 à 31% de toutes les grossesses pour d'autres, les fausses couches récurrentes se produisent dans 1 à 3% des cas.

L'étude prospective de Stagnaro–Green A et al en 1990 est la première étude démontrant une association entre les pertes fœtales et les anticorps thyroïdiens. Ils ont trouvé que le taux de fausse couche était doublé chez les femmes euthyroïdes ayant des anticorps thyroïdiens comparé aux femmes sans anticorps, les fausses couches se sont produites chez 17% des femmes enceintes positives pour les anticorps anti TPO et chez 8.4% des femmes enceintes négatives pour ces anticorps pendant le premier trimestre [35].

D'après Poppe K et al en 2008 et Stagnaro–Green A en 2009, chez les femmes enceintes en euthyroïdie, des anticorps anti thyroïdiens élevés sont associés avec un

risque trois à quatre fois plus élevé de fausse couche et trois fois plus élevé d'accouchements prématurés. D'après une étude de Negro R et al en 2011, les femmes ayant des anticorps et étant en euthyroïdie ont 2 à 3 fois plus de risque de fausse couche spontanée et le risque d'accouchement prématuré est doublé [36].

D'après une étude de Stagnaro–Green A et al en 2009, la présence des anticorps thyroïdiens est associée avec un risque d'accouchement prématuré. Une méta analyse réalisée en 2011 par Boogaard E et al a étudié le lien entre hypofertilité inexplicquée et la présence des anticorps thyroïdiens, quatre études ont été sélectionnées pour la méta analyse, chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO l'hypofertilité était plus fréquente [37].

3.3– Prise en charge

D'après le guide l'ATA, il est recommandé de suivre la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse et au moins une fois entre 26 et 32 semaines chez les femmes en euthyroïdie ayant des anticorps anti TPO, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps thyroïdiens pendant la grossesse avec une euthyroïdie pour prévenir les fausses couches ou accouchements prématurés. De la même manière le guide de la société endocrinienne ne recommande pas le traitement des femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une euthyroïdie [26].

Le guide de l'ATA ne recommande pas la recherche systématique des anticorps thyroïdiens chez toutes les femmes au premier trimestre de la grossesse. La recherche systématique des anticorps anti TPO n'est pas recommandée par le guide de la société endocrinienne pendant la grossesse. Cependant les femmes avec des anticorps anti TPO ont une augmentation du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré,

de progression vers l'hypothyroïdie et de thyroïdite du postpartum. Si elles sont identifiées, ces femmes doivent avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et pendant les premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse. Les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO doivent avoir le dosage de la TSH à 6–12 semaines de grossesse [26].

4– La carence en iode pendant la grossesse

4.1 – Définition de la carence en iode

La concentration urinaire en iode (UIC) est le paramètre clinique pour définir la carence en iode en $\mu\text{g/L}$. La carence en iode est définie par une iodurie $<100\mu\text{g/L}$ [38]. Mais cette définition est différente chez les femmes enceintes. D'après les recommandations de l'ATA, les femmes enceintes dont la concentration moyenne en iode urinaire est entre 50 et $150\mu\text{g/L}$ sont définies comme ayant une insuffisance légère à modérée en iode. Selon l'OMS, les valeurs moyennes d'iode urinaire pour les femmes enceintes entre $149\text{--}249\mu\text{g/L}$ sont cohérentes avec une consommation optimale en iode. La consommation en iode pendant la grossesse peut être évaluée en mesurant la concentration urinaire en iode dans une cohorte représentative de la population, cette mesure doit être idéalement entre $150\text{--}250\mu\text{g/L}$ [39]. Des variations significatives de cette mesure peuvent conduire à doser la TSH et les hormones thyroïdiennes.

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

D'après une étude de Marchioni E et al en 2008, une insuffisance en iode pendant la grossesse peut survenir même dans les régions avec une consommation adéquate en iode.

Les études sur la nutrition en iode chez les femmes enceintes sont limitées, l'estimation globale de la prévalence de l'insuffisance en iode pendant la grossesse n'est pas possible [38].

4.2 – Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse

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

En effet, une carence iodée modérée entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs : stimulation de l'activité du symporteur Iode/Sodium et du recyclage intracellulaire de l'iode, diminution de la charge iodée sur la thyroglobuline avec une synthèse et une sécrétion préférentielles de T3 par stimulation de l'activité de la désiodase de type 1 intrathyroïdienne, stimulation de la conversion périphérique de la T4 en T3 aboutissant au maintien d'un état euthyroïdien . En cas de carence iodée sévère, les mécanismes d'adaptation sont dépassés, la synthèse des hormones thyroïdiennes diminue entraînant l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie périphérique [40,42].

Une carence en iode avec une iodurie médiane $<50\mu\text{g}/\text{j}$, entraîne des avortements spontanés, des accouchements prématurés avec une diminution du poids de naissance des nouveau-nés, une augmentation de la morbi-mortalité néonatale et périnatale secondaire à des altérations de la réponse immunitaire

responsables d'une augmentation des infections néonatales, des troubles du développement du système nerveux central responsables d'un crétinisme endémique avec retard psychomoteur, troubles de la marche liés à une para parésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important [40]. .

La carence en iode chez la mère entraîne une augmentation de la concentration de TSH au cours de la seconde moitié de la grossesse qui reste le plus souvent dans les limites de la normale, mais qui est responsable d'une stimulation de la thyroïde avec une augmentation de la concentration de thyroglobuline et du volume thyroïdien maternel. Cette hypertrophie thyroïdienne est corrélée à l'importance de la carence iodée au cours de la grossesse et elle n'est que partiellement réversible après l'accouchement ; elle récidive à chaque grossesse et est un facteur de goitrigénèse chez la femme.

Une hypothyroïdie fœtale peut être liée à un déficit du passage transplacentaire de T4 maternelle au cours de la première partie de la grossesse et à un défaut de production de T4 par la thyroïde fœtale après la 16^{ème} semaine de grossesse, ce qui peut être la conséquence d'une diminution des apports en iode. Chez le fœtus, la déficience en iode entraîne également un goitre car la thyroïde fœtale est plus sensible que la thyroïde maternelle à la carence en iode.

Donc même une insuffisance légère à modérée en iode pendant la grossesse peut conduire à des taux élevés de TSH et à un goitre maternel et fœtal [40,41].

III. VERS UN DEPISTAGE :

Ceci conduit à une réflexion sur l'opportunité d'un dépistage individuel ou collectif, puisque la prévention et le traitement de la dysfonction thyroïdienne sont possibles. Celui-ci doit-il être réalisé systématiquement ou seulement dans les populations exposées ?

Faut-il l'envisager avant la conception, ou au premier trimestre de la grossesse ? Les mesures doivent-elles porter sur la seule TSH, ou sur FT4 et TSH ? Faut-il déterminer les titres d'anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et en cas de négativité, antithyroglobuline). La mesure de l'iodurie est-elle utile ?

Pour ce qui concerne le dépistage, le dépistage systématique est recommandé en Espagne et en Belgique.

Arguments en faveur	Arguments en défaveur
Test de dépistage à disposition	Coût/Bénéfice
Retentissement intellectuel pour l'enfant ? (Études non randomisées)	1 seule étude randomisée prospective : hypothyroïdie modérée, pas de retentissement sur le QI
Diminution des complications obstétricales	

D'après les recommandations européennes et américaines : Le dépistage doit être ciblé sur une population de femmes à haut risque de dysthyroïdie et repose sur le dosage de laTSHus.

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 dysthyroïdie
- ATCD de dysthyroïdie, 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

D'ores et déjà, il est sûr que la supplémentation par l'apport physiologique d'iodure (100 à 200 Ig/j) ne pose aucun risque, même si la femme enceinte dispose déjà d'un apport en iode suffisant. Elle pourrait être largement diffusée, comme elle l'est déjà en Belgique, indépendamment de toute détermination biologique.

MATERIEL ET METHODES

I. ETUDE :

On a mené une étude prospective étalée sur 3ans et demie (depuis septembre 2011 jusqu'a janvier 2015), incluant 432 femmes enceintes consultant ou hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès et chez qui une TSHus ainsi qu'un dosage des anticorps anti TPO ont été demandé systématiquement.

- ✓ **Les critères d'inclusion** : toute femme enceinte ayant consulté ou été hospitalisé au chu Hassan II de Fès quelque soit le terme de la grossesse
- ✓ **Les critères d'exclusion** : Ont été exclus de cette étude, les patientes ayant une dysthyroïdie connue ou traitée avant la grossesse

II. DONNEES :

L'étude des différents dossiers a été faite par le remplissage d'une fiche d'exploitation préétablie. Le recueil des données nous a permis de recueillir les informations suivantes :

1. Données épidémiologiques :

Nous avons relevé l'âge des patientes, leur origine et le lieu de passage de la petite enfance, le déroulement de la grossesse actuelle et l'âge gestationnel. Concernant les antécédents du patient, nous avons recherché la notion d'irradiation cervicale ou cérébrale, traitement antérieur ou en cours susceptible d'altérer la fonction thyroïdienne (cordarone, lithyium, interféron...), un diabète gestationnel, l'antécédent de fausse couche, de mort fœtale in utero, de mort néonatale et d'accouchement prématuré les ATCD personnels et familiaux de maladies auto-immunes ainsi que les ATCD personnels et familiaux de maladies thyroïdiennes.

2. Données cliniques :

La présence d'un goitre ainsi que ses caractéristiques ont été précisés ainsi que les signes d'appels évocateurs de dysthyroïdie.

3. Données paracliniques:

A savoir biologiques (valeurs de TSHus, Anticorps antithyroïdiens et hormones périphériques) radiologiques (échographie cervicale si indication)

4. Données thérapeutiques:

En cas de dysthyroidie, le traitement prescrit ainsi que la dose ont été précisé .

III. ANALYSE STATISTIQUE:

La conception du questionnaire, du masque de saisie, du contrôle à la saisie et l'analyse des données avaient été traitées dans le logiciel EPIINFO version 6.04fr. La rédaction des résultats et la représentation graphique de certaines données étaient respectivement réalisées dans les logiciels Word et Excel 2007 version française.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

Notre étude concerne 432 femmes enceintes ayant consulté ou ayant été hospitalisé au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès entre septembre 2011 et janvier 2015

1. Répartition selon l'âge et l'âge gestationnel :

L'âge moyen de nos patientes était de 34 ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 47 ans. Concernant l'âge gestationnel, il variait de 4 à 38 semaines d'aménorrhée avec 168 femmes au 1^{er} trimestre, 147 femmes au 2^{ème} et 118 patientes au 3^{ème} trimestre.

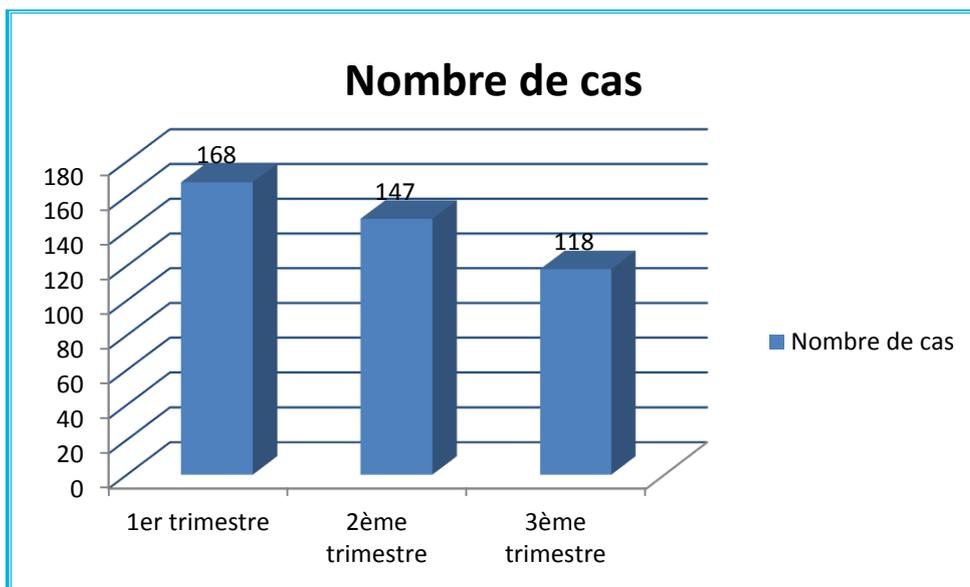


Figure N°1: Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.

2. Répartition selon les antécédents pathologiques :

Pour les antécédents, la majorité des consultantes (71,2%) ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse, 26 femmes étaient suivies pour une pathologie auto-immune non thyroïdienne (le diabète de type 1 a été retrouvé chez 22 patientes, une insuffisance surrénalienne partielle chez 2 patientes, la maladie cœliaque chez 2 patientes , l'antécédent de fausse couche, de mort fœtale in utero et de mort néonatale ont été noté respectivement chez 108 ,30 et 9 patientes avec un antécédent familial de pathologie thyroïdienne chez 68 patientes.

Tableau N°I: Les antécédents de notre série:

Antécédents Personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Antécédents Gynéco-obstétricaux	
Diabète type 1 (22 cas) Insuffisance surrénalienne partielle (2cas) Maladie cœliaque (2cas) Diabète type 2 (85cas) Diabète gestationnel (200 cas)	Fausse couche (108 cas) Mort fœtale in utero (30cas) Mort néonatale (9cas)	Antécédent familial de pathologie thyroïdienne (68 patientes)

II. DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES:

1. Répartition des patientes selon les signes fonctionnelles de dysthyroïdie:

Dans notre série, 97% de nos patientes étaient en euthyroïdie clinique, 3% ont rapporté des signes cliniques d'hyperthyroïdie même si la plupart des signes (troubles de la régulation thermique, de l'appétit, labilité émotionnelle, et tendance à la tachycardie) peuvent être mis sur le compte de l'état gestationnel.

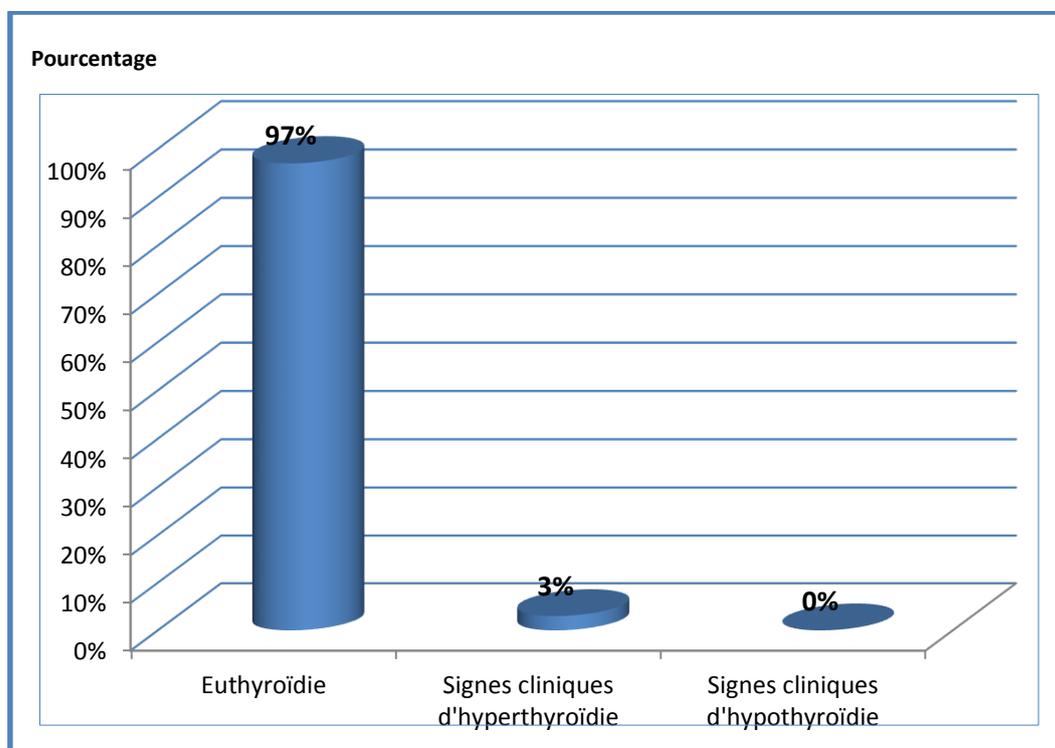


Figure N°2 : Répartition des patientes selon les années.

2: Répartition des patientes selon la présence d'un goitre ou non à l'examen clinique :

-Le goitre a été retrouvé chez 30 patientes soit 7% des cas.

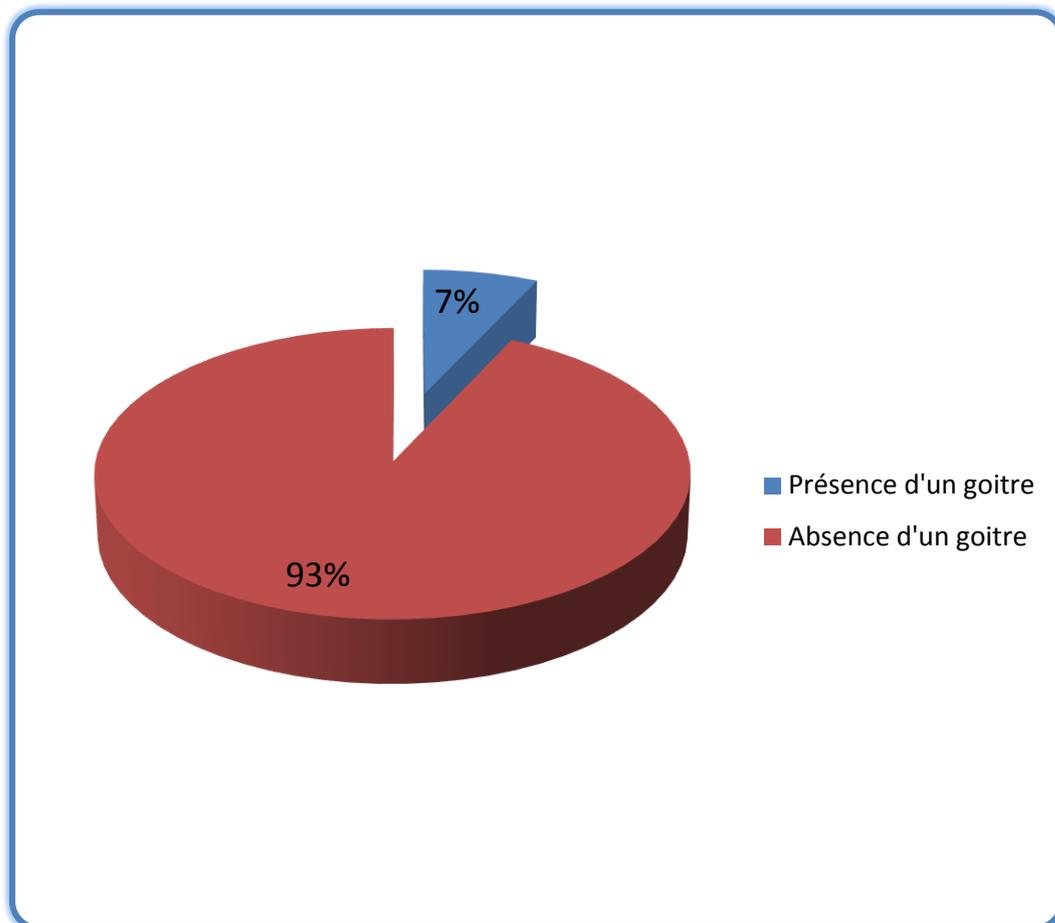


Figure N°3 : Répartition des patientes selon la présence d'un goitre ou non.

-Parmi les 30 patientes présentant un goitre, 23,4% avaient présenté un goitre nodulaire alors que 76.3% avaient un goitre simple.

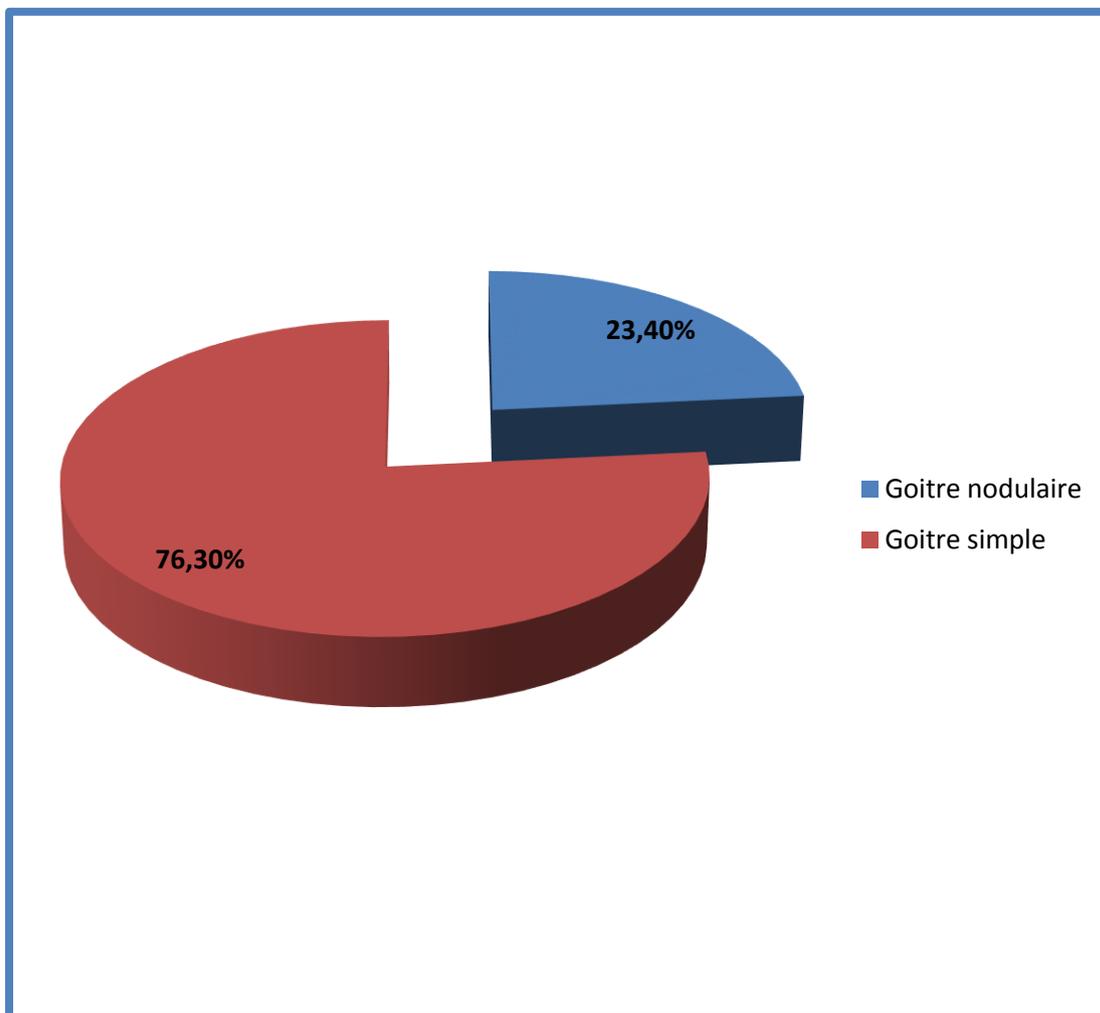


Figure N°4 : Répartition des goitres en simples et nodulaires.

3. Répartition des patientes selon le résultat de la biologie:

-Parmi 432 patientes consultantes, on a noté une dysthyroïdie chez 45 patientes soit 9,99% des cas avec comme pourcentage d'hypothyroïdie 6,52% , d'hyperthyroïdie 3,47% des cas et un taux d'Ac anti TPO positif dans 6% des cas.

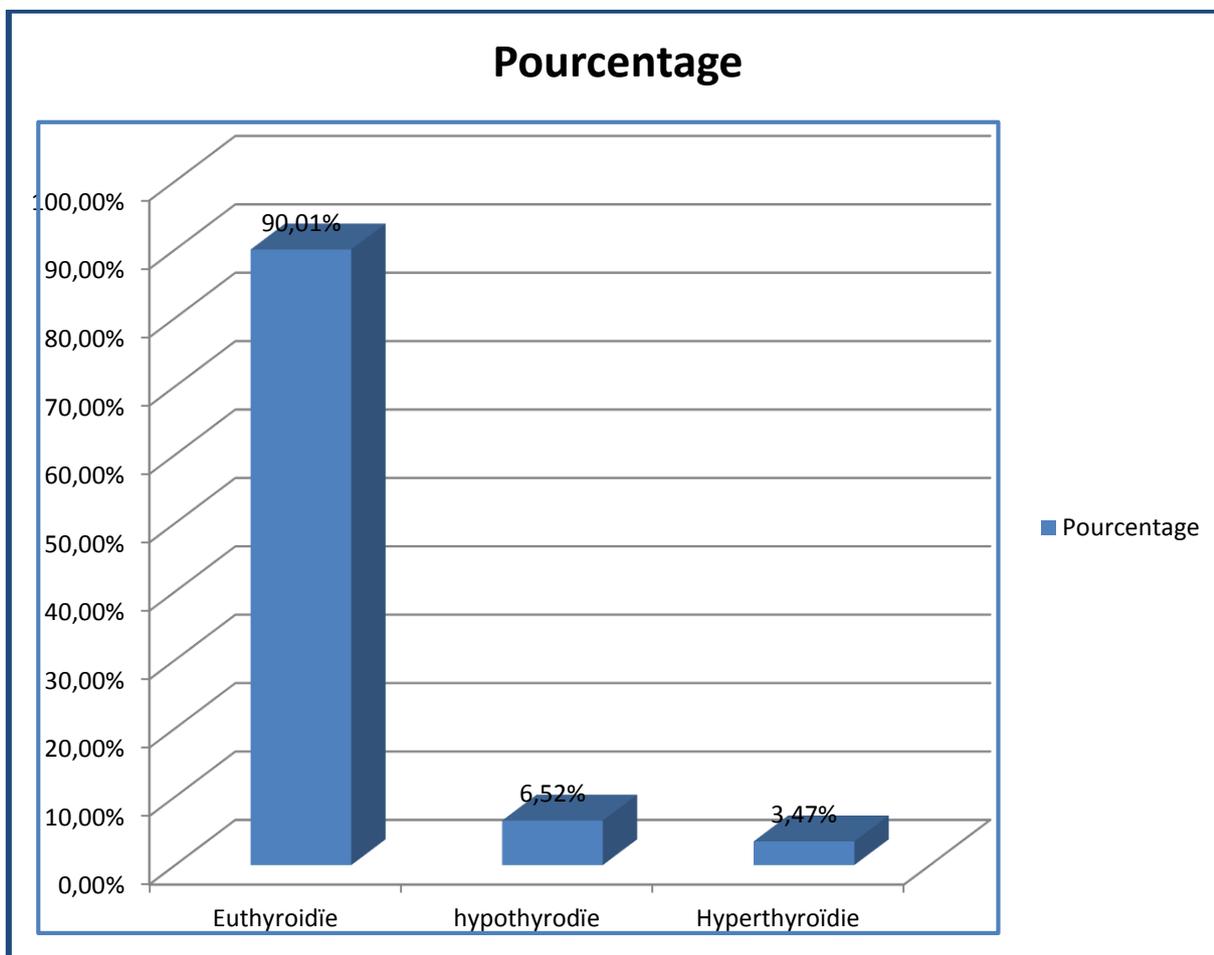


Figure N°5 : Répartition des patientes selon le profil fonctionnel thyroïdien.

-La répartition des sujets selon la fonction thyroïdienne, le résultat des Ac antiTPO et les valeurs de concentrations de TSH plasmatiques sont représentés dans le tableau 2 :

Tableau N°2: Répartition des femmes enceintes selon la fonction thyroïdienne, le résultat des Ac antiTPO et les valeurs de concentrations de TSH plasmatiques.

		Nombre	%	TSHus (mUI /l)
Euthyroïdie	Tous	388	90,01%	1.75±0.87
	Ac anti TPO positifs	6	1,38%	2.47±1.02
Hyperthyroïdie	Tous	15	3,47%	0.081±0.024
	Ac anti TPO positifs	7	1,62%	0.055±0.007
Hypothyroïdie	Tous	29	6,52%	5.98±3.12
	anti TPO positifs	12	2,77%	6.13±4.23
Ac anti TPO négatifs	Tous			1.87±1.28
	En euthyroïdie			1.91±0.56
Ac anti TPO positifs	Tous	25	6%	3.83±2.78
	En euthyroïdie	6	1,38%	2.62±1.16

-Que ça soit l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie ou positivité des Ac anti TPO, on a remarqué une diminution de la prévalence en passant du 1^{er} trimestre au 3^{ème} trimestre de la grossesse suivant :

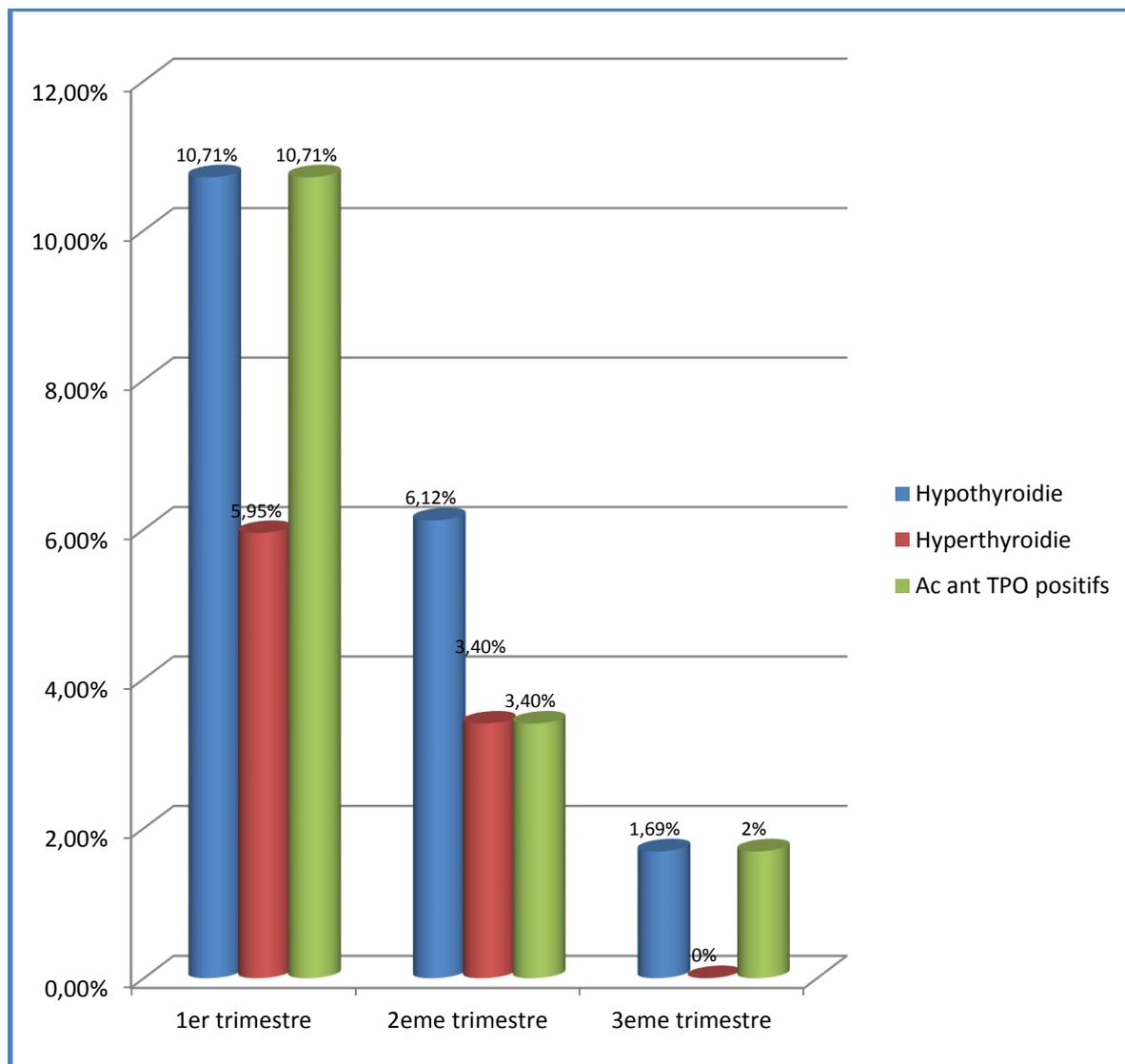


Figure N°6: Prévalence des dysthyroïdies par trimestre.

-Les Ac anti TPO positifs étaient plus retrouvés chez les patientes ayant une pathologie thyroïdienne non auto-immune (25 % vs 6,3% , p=0,04). Il y avait une tendance vers une augmentation significative de la prévalence de la mort fœtale in utéro, l'hypertension gestationnelle et l'accouchement prématuré chez les femmes ayant positif TPO–Ab. Cependant, la prévalence du diabète gestationnel, de diabète sucré et l'ATCD de fausse couche ne diffère pas selon TPO–Ab.

Tableau N°3: Relation entre les ATCD et les Ac anti TPO.

	Nombre	Ac anti TPO (+)	Ac anti TPO (-)	P
ATCD de maladies auto-immunes non thyroïdiennes	26 cas	25%	6,3%	0,04
ATCD de fausse couche	108cas	22 ,2%	20%	0,59
ATCD de mort fœtale in utéro	30cas	7,1%	3,8%	0,09
ATCD d'accouchement prématuré	56 cas	34,3%	26,4%	0,06
Diabète sucré	107 cas	7,1%	4,4%	0,16
HTA gestationnelle	40 cas	6,1%	3,1%	0,09
Diabète gestationnel	200 cas	2%	2 ,2%%	0,63

L'hypothyroïdie était associée à une prévalence élevée de pathologies auto-immunes non thyroïdienne, d'ATCD de fausse couche , de mort fœtale in utéro et d'accouchement prématuré. Aucune association significative n'a été observée entre l'hyperthyroïdie et l'ATCD de complications obstétricales (tableau 4).

Tableau N°4: Prévalence des ATCD selon la fonction thyroïdienne.

	Nombre	Euthyroidie	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
ATCD de maladies auto-immunes non thyroïdiennes	26 cas	1,2%	3,1%	00%
ATCD de fausse couche	108cas	16%	43%	16%
ATCD de mort fœtale in utéro	30cas	07%	8%	0%
ATCD d'accouchement prématuré	56 cas	19%	32%	5%
Diabète sucré	107 cas	4,5%	4,2%	7%
Pré éclampsie	40 cas	3,2	5,3%	5%
Diabète gestationnel	200 cas	4%	1%	1%
ATCD familial de pathologies thyroïdienne		15%	11%	17%

III. ETIOLOGIES:

1: Etiologies des hypothyroïdies:

-La thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée chez 41% des femmes enceintes avec hypothyroïdie, pour ce qui concerne les 59% des patientes restantes, il s'agit probablement d'une carence iodée vu que 71,2% des patientes ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse et qu'on a éliminé toutes les autres causes pouvant être responsables d'hypothyroïdie.

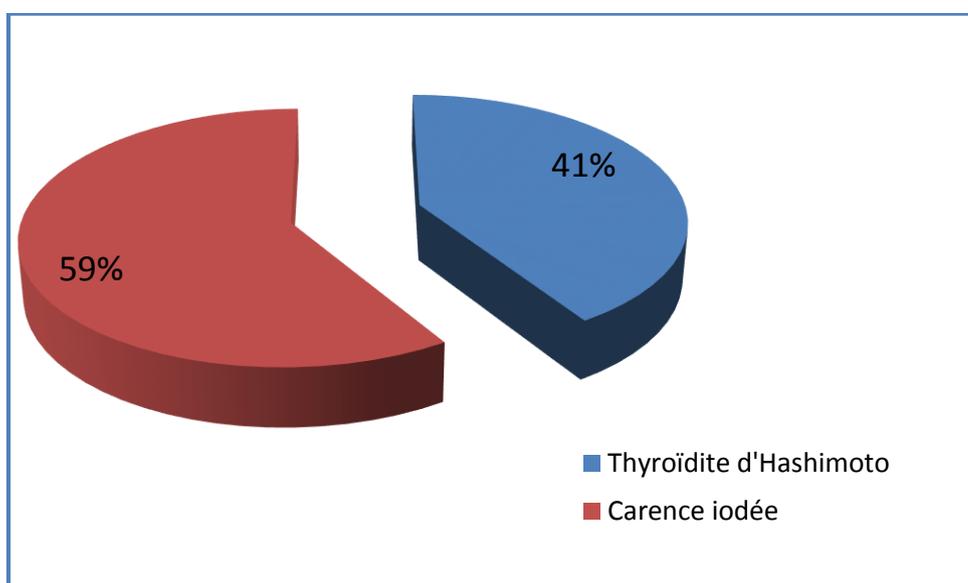


Figure N°7:Etiologies des hypothyroïdies.

2. Etiologies des hyperthyroïdies:

La maladie de basedow était l'étiologie la plus fréquente (40% des femmes enceintes en hyperthyroïdie), les autres étiologies étaient : goitre multihétéronodulaire toxique (33%) et thyrotoxicose gestationnelle transitoire (27%).

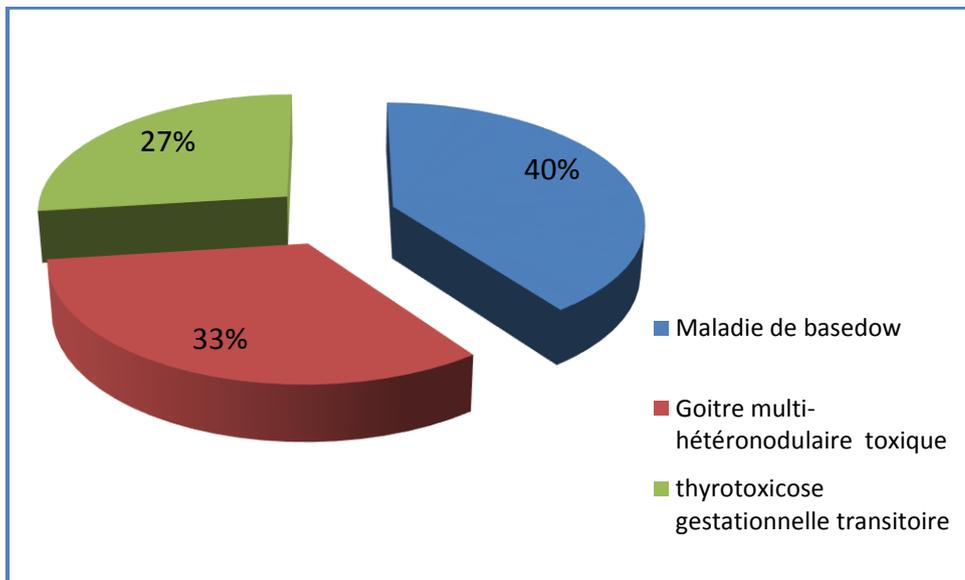


Figure N°8: Etiologies des hyperthyroïdies.

V. RESUME DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTES DE NOTRE SERIE:

Tableau N°5: Résumé des caractéristiques des patientes de notre série.

Paramètres	Total (n : 432)
Age (ans)	19 à 47ans
Age gestationnel (semaines d'aménorrhées)	4 à 38 semaines d'aménorrhées
1 ^{er} trimestre	168 femmes enceintes
2 ^{ème} trimestre	147 femmes enceintes
3 ^{ème} trimestre	118 femmes enceintes
Les ATCD de notre série	
Insuffisance surrénalienne partielle	2 cas
Maladie cœliaque	2 cas
Diabète type 1	22 cas
Diabète type 2	85 cas
Diabète gestationnel	200 cas
Fausse couche	108 cas
Mort fœtale in utéro	30 cas
Mort néonatale	9 cas
Antécédent familial de pathologie thyroïdienne	68 cas
Signes fonctionnelles de dysthyroïdie	
Euthyroïdie clinique	97%
Hyperthyroïdie clinique	03%
Hypothyroïdie clinique	00%
Présence d'un goitre à l'examen clinique	
Goitre nodulaire	23,4%
Goitre simple	26,6%
Résultat de la biologie	
Euthyroïdie	
Tous	90,01%
Ac anti TPO positifs	1,38%
Hyperthyroïdie	
Tous	3,47%
Ac anti TPO positifs	1,62%
Hypothyroïdie	
Tous	6,52%
Ac anti TPO positifs	2,77%
Ac anti TPO négatifs	
Tous	6%
En euthyroïdie	1,38
Etiologies des hypothyroïdies	
Thyroïdite d'Hashimoto	41%
Carence iodée	59%
Etiologies des hyperthyroïdies	
Maladie de basedow	40%
Goitre multihétéronodulaire toxique	33%
Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	27%

DISCUSSION

1. Hypothyroïdie:

Les résultats de notre étude montrent que les dysthyroïdies au cours de la grossesse essentiellement l'hypothyroïdie et les Ac anti TPO positifs sont des anomalies assez fréquentes. L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH élevée ($>2.5\text{mUI/L}$) et une T4 libre basse. Les femmes avec une TSH $>$ ou $=$ à 10mUI/L quel que soit le taux de T4 libre sont aussi considérées comme ayant une hypothyroïdie clinique, Sa prévalence est de 0.3 à 0.5% [42,43]. Dans notre étude, l'hypothyroïdie a été observée chez 6,52% de nos patientes ce qui est plus élevé que la prévalence des cas rapporté chez les femmes enceintes européennes 2,2% et américaines 2,5% [44,45,13,21,22].

Tableau N°6 Fréquence des hypothyroïdies chez la femme enceinte selon les auteurs.

Pays	Fréquence	Série
Série européenne [44]	2,2%	-
Série Américaine [45,46]	2,5%	-
Série tunisienne [42]	3,2%	1519
Notre série	6,52%	432

La carence en iode est la première cause d'hypothyroïdie dans le monde [6, 18]. Dans les zones où l'apport en iode est suffisant, telles qu'aux Etats-Unis ou en Europe, l'étiologie la plus fréquente de l'hypothyroïdie est la thyroïdite chronique autoimmune, (Thyroïdite d'Hashimoto) [47]. pathologie auto immune provoquant une destruction progressive du tissu thyroïdien. Dans notre étude, La thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée chez 41% des femmes enceintes avec hypothyroïdie, pour ce qui concerne les 59% des patientes restantes, il s'agit probablement d'une carence iodée vu que 71,2% des patientes ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse et qu'on a éliminé toutes les autres causes pouvant être responsables d'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie est associée avec un risque élevé de fausse couche de diminution du QI des enfants, d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de mort-nés, d'hypertension gestationnelle (éclampsie, pré éclampsie, détresse respiratoire néonatale [48] , dans notre étude , L'hypothyroïdie était associée à une prévalence élevée de pathologies auto-immunes non thyroïdienne, d'ATCD de fausse couche , de mort fœtale in utéro et d'accouchement prématuré.

2. Hyperthyroïdie:

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3% des femmes enceintes, le diagnostic d'hyperthyroïdie est facile quand celle-ci est connue avant la grossesse, le diagnostic est difficile en l'absence d'antécédents connus car la plupart des signes (troubles de la régulation thermique, de l'appétit, labilité émotionnelle, tendance à la tachycardie) peuvent être mis sur le compte de l'état gestationnel [30].

L'étiologie la plus fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est la maladie de Basedow, il se produit dans 0.1 à 1% des grossesses [28]. Son diagnostic repose sur l'aspect du goitre (homogène, vasculaire), l'existence de signes oculaires (orbitopathie avec signes inflammatoires et/ou exophtalmies), la mise en évidence d'un taux élevé d'immunoglobulines thyroïdostimulantes (TSI). La scintigraphie est formellement contre-indiquée tout au long de la grossesse. Toutes les autres étiologies de l'hyperthyroïdie peuvent être retrouvées au cours de la grossesse : goitre multinodulaire, adénome toxique, hashitoxicose... L'échographie est alors d'une aide notable permettant d'orienter le diagnostic en fonction de l'aspect de la thyroïde. Dans notre étude, l'hyperthyroïdie a été observée chez 3,47% , l'étiologie la plus fréquente était la maladie de basedow avec comme fréquence 40% des femmes enceintes en hyperthyroïdie, les autres étiologies étaient : goitre multihétéronodulaire toxique (33%) et thyrotoxicose gestationnelle transitoire (27%).

3. Ac anti TPO positifs:

Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti TG) est d'environ 10 à 20% et augmente avec l'âge. De même 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps anti TPO et/ou anti TG et en euthyroïdie L'auto immunité thyroïdienne est 5 à 10 fois plus commune chez les femmes comparée aux hommes. La présence de ces anticorps indique qu'un processus auto immun se produit dans la glande thyroïde. Néanmoins la majorité des femmes positives pour ces anticorps sont en euthyroïdie car le degré de destruction thyroïdienne n'est pas suffisant pour causer une hypothyroïdie, il n'y a pas nécessairement de dysfonction thyroïdienne [28].

Les Ac anti TPO étaient retrouvés chez 6% de nos patientes, la même fréquence a été rapportée en Belgique (6,3%) et en Tunisie (6,5%), mais elle était nettement inférieure à celle signalés chez les femmes enceintes en provenance du Japon (10%), la Turquie (12%), et les États-Unis (20%) [49,50].

Tableau N°7 Fréquence des Ac anti TPO positifs selon les auteurs.

Pays	Fréquence
Série Belge	6,3%
Série tunisienne	2,5%
Série Japonaise	10%
Série Turque	12%
Série Américaine	20%
Notre série	6%

L'émergence d'une maladie auto-immune thyroïdienne dépend, outre des facteurs acquis et immunologiques, d'une prédisposition génétique attestée par l'émergence familiale des MAI. Dans notre série, les Ac anti TPO positifs étaient plus retrouvés chez les patientes ayant une pathologie thyroïdienne non auto-immune (25 % vs 6,3%, $p=0,04$). L'association de plusieurs maladies auto-immunes chez un même patient n'est certainement pas aléatoire mais témoigne de l'existence d'un terrain de prédisposition commun à ces pathologies.

CONCLUSION

Le problème des dysthyroïdies pendant la grossesse fait l'objet de nombreuses études. L'acquisition récente des relations physiopathologiques entre la fonction thyroïdienne et la grossesse permet de mieux connaître les dysfonctionnements qui peuvent se produire dans ce contexte. La relation entre les dysfonctions thyroïdiennes et des conséquences délétères pour la mère et l'enfant est bien établie. Les données démontrant l'impact d'une intervention sur ces conséquences sont limitées et nécessitent plus d'études notamment pour l'hypothyroïdie infra clinique, l'auto immunité thyroïdienne. Un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle pendant la grossesse devraient prévenir les conséquences maternelles et fœtales d'une dysfonction thyroïdienne. La prévalence de ces atteintes thyroïdiennes pendant la grossesse et le postpartum est non négligeable.

Les recommandations actuelles ne sont pas uniformes, ce qui rend la prise en charge variable en termes de dépistage, diagnostic et traitement. D'où l'importance d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge de ces femmes.

Néanmoins, selon les critères définis par l'OMS, celui de l'hypothyroïdie entre parfaitement dans les critères. Le dosage de la TSH est un test acceptable, non invasif, reproductible et peu coûteux. Le traitement par L-THYROXINE est efficace sur la survenue des complications obstétricales, et ne présente pas d'effet indésirable connu à ce jour. Le bénéfice du dépistage et donc du traitement systématique des hypothyroïdies pendant la grossesse, selon les normes spécifiques établies pour chaque trimestre apparaît pleinement justifié.

RESUME

Introduction :

L'association d'une pathologie thyroïdienne et grossesse est relativement fréquente. Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement fœtal en particulier sur le plan neurologique, toute situation de carence expose à des risques de retard de développement d'amplitude variable. A contrario, il est maintenant clairement établi que l'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère pour l'embryon puis le fœtus.

Objectif :

Par le biais de ce mémoire, nous allons déterminer la fréquence des dysthyroïdies découvertes au cours de la grossesse et discuter l'intérêt de la mise en place d'un dépistage systématique des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte

Méthodes :

Pour ceci, on a mené une étude prospective étalée sur 3ans et demi (depuis septembre 2011 jusqu'à janvier 2015), incluant 432 femmes enceintes consultantes ou hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès et chez qui une TSHus ainsi qu'un dosage des anticorps antithyroïdiens ont été demandé systématiquement.

Le recueil des données a été fait grâce à un questionnaire comportant les éléments suivants : âge, origine, l'âge gestationnel, ATCD personnels et familiaux de maladies auto-immunes, ATCD personnels et familiaux de maladies thyroïdiennes, traitement antérieur ou en cours susceptible d'altérer la fonction thyroïdienne, présence d'un goitre, des anti-TPO ou une notion d'irradiation cervicale ou, bien sûr, des signes d'appels évocateurs de dysthyroïdie, valeurs de TSH us et Anticorps antithyroïdiens, hormones périphériques , échographie cervicale et traitement prescrit si indication.

Résultats :

Notre étude a concerné 432 femmes enceintes consultant au service d'endocrinologie du CHU-Fès. L'âge moyen de nos patientes était de 34 ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 47 ans. Concernant l'âge gestationnel, il variait de 4 à 38 semaines d'aménorrhée. Pour les antécédents, la majorité des consultantes (71,2%) ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse, le diabète de type 1 a été retrouvé chez 22 patientes, une insuffisance surrénalienne partielle chez deux patientes, l'antécédent de fausse couche, de mort fœtale in utero et de mort néonatale ont été noté respectivement chez 108, 30 et 9 patientes avec un antécédent familial de pathologie thyroïdienne chez 68 patientes.

Parmi 432 patientes consultantes, on a noté une dysthyroïdie chez 45 patientes soit 10% des cas avec comme pourcentage d'hypothyroïdie 6,52%, d'hyperthyroïdie 3,47% des cas et un taux d'Ac anti TPO positif dans 6% des cas.

Conclusion :

La grossesse est une situation physiologique susceptible de révéler une dysthyroïdie infraclinique ou patente dont les répercussions obstétricales, néonatales et pédiatriques sont de mieux en mieux connues. De nombreuses questions demeurent en suspens. Si le dépistage ciblé des dysthyroïdies est impératif, l'intérêt réel d'une supplémentation iodée systématique chez toute future mère vivant dans nos régions de subcarence, La signification pronostique de la présence isolée d'anti-TPO ou d'anti-TG. Enfin, il convient de rappeler que la grossesse ne s'arrête pas à l'accouchement et que la vigilance thyroïdienne doit se poursuivre tout au long du post-partum.

Liste des Tableaux :

<u>Tableau N°1:</u> Les antécédents de notre série	47
<u>Tableau N°2:</u> Répartition des femmes enceintes selon la fonction thyroïdienne, le résultat des Ac antiTPO et les valeurs de concentrations de TSH plasmatiques.....	52
<u>Tableau N°3:</u> Relation entre les ATCD et les Ac anti TPO.....	54
<u>Tableau N°4:</u> Prévalence des ATCD selon la fonction thyroïdienne.....	55
<u>Tableau N°5:</u> Résumé des caractéristiques des patientes de notre série.....	58
<u>Tableau N°6</u> Fréquence des hypothyroïdies chez la femme enceinte selon les auteurs.....	60
<u>Tableau N°7</u> Fréquence des Ac anti TPO positifs selon les auteurs.....	63

Liste des figures :

<u>Figure N°1</u> : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.	46
<u>Figure N°2</u> : Répartition des patientes selon les années.	48
<u>Figure N°3</u> : Répartition des patientes selon la présence d'un goitre ou non.	49
<u>Figure N°4</u> : Répartition des goitres en simples et nodulaires.	50
<u>Figure N°5</u> : Répartition des patientes selon le profil fonctionnel thyroïdien.	51
<u>Figure N°6</u> : Prévalence des dysthyroïdies par trimestre.	53
<u>Figure N°7</u> : Etiologies des hypothyroïdies.	56
<u>Figure N°8</u> : Etiologies des hyperthyroïdies.	57

REFERENCES

1. Glinoer, D., The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 1997. 18(3): p. 404–33.
2. Taura, M., M. Izumi, and S. Nagataki, Release of thyroid hormone from circulating thyroglobulin in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1986. 111(2): p. 209–12.
3. Osotimehin, B. and A.A. Awotodu, Serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, thyroxine binding globulin and thyroxine binding pre-albumin concentrations in healthy African adults. *Trop Geogr Med*, 1981. 33(3): p. 281–6.
4. Shupnik, M.A., E.C. Ridgway, and W.W. Chin, Molecular biology of thyrotropin. *Endocr Rev*, 1989. 10(4): p. 459–75.
5. Budenhofer, B.K., et al., Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. 287(1): p. 1–7.
6. Glinoer, D., What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid*, 1999. 9(7): p. 631–5.
7. Casey, B.M., Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2006. 61(6): p. 415–20; quiz 423.
8. Smallridge, R.C., et al., Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid*, 2005. 15(1): p. 54–9.
9. Cignini, P., et al., Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature.
10. Roti, E., R. Minelli, and M. Salvi, Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(5): p. 1679–82.

11. Forehan, S., Thyroid disease in the perinatal period. *Aust Fam Physician*, 2012. 41(8): p. 578–81.
12. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404–33.
13. Bray GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1968;47:1640–7.
14. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258–69.
15. Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997;7:749–54.
16. Schlienger JL. Thyroïde et grossesse. Hypothyroïdie et grossesse (chap 93) p 503–506. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.
17. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 176: 648–652.
18. Thorpe–Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324: 532–536.
19. Guibourdenche J, Noël M, Chevenne D, Vuillard E, Voluménie JL, Polak M, Boissinot C, Porquet D, Luton D. Biochemical investigation of foetal and neonatal thyroid function using the ACS–180SE analyser: clinical application. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 520–526.

20. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbrain SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New Engl J Med* 1999; 341: 549–555.

21. Vulsha T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13–16.

22 . Stagnaro–Green, A., et al., Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011. 21(10): p. 1081–125.

23. Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. *La presse médicale* 2011; 40: 1174–1181.

24. Stagnaro–Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nature reviews endocrinology* 2012; 8: 650–658.

25. Caron P. Thyroïde et grossesse. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2011; 50: 22–25.

26. De Groot L, Abalovich M, Alexander E K, Amino N, Barbour L, Cobin R H, Eastman C J, Lazarus J H, Luton D, Mandel S J, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2543–2565.

27. Cignini P, Cafa E V, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *Journal of prenatal medicine* 2012; 6(4): 64–71.

28. Stagnaro–Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin O P, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081–1125.
29. Kennedy R L, Malabu U H, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *Journal of obstetrics and gynaecology* 2010; 30(8): 774–783.
30. Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert review of clinical immunology* 2011; 7(5): 697–707.
- (4) Forehan S. Thyroid disease in the perinatal period. *Australian family physician* 2012; 41(8): 578–81.
31. Stagnaro–Green A. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2619–2622.
32. HAS. Hypothyroïdies frustrées chez l’adulte : diagnostic et prise en charge. 2007. Disponible à <http://www.has-sante.fr/>. (consulté le 15/06/2013).
33. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2629–2631.
34. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *La presse médicale* 2012; 41: 611–625.

35. Leung A M. Thyroid function in pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2012; 26: 137–140.
36. Forehan S. Thyroid disease in the perinatal period. *Australian family physician* 2012; 41(8): 578–81.
37. Van Den Boogaard E, Vissenberg R, Land J A, Van Wely M, Van Der Post J A M, Goddijn M, Bisschop P H. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2011; 17(5): 605–619.
38. Brucker–Davis F. Carence iodée et grossesse. *Médecine Thérapeutique endocrinologie et reproduction* 2004; 6(5): 293–299.
39. Pearce EN. Effects of iodine deficiency in pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2012; 26: 131–133.
40. Caron P, Glinoer D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J L. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l’allaitement. *Annales d’endocrinologie* 2006; 67(4): 281–286.
41. Lepoutre–Lussey C, Leenhardt L. Faut-il supplémenter en iode pendant la grossesse ? *Réalités en Gynécologie Obstétrique* 2012; 161: 1–3.

42. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynaecol* 1993;81:349-53
43. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:267-88.
44. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynaecol* 1994;84:946-9.
45. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynaecol* 2005;105:239-45.
46. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204.
47. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(2): 334-342.
- Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(2): 334-342.
48. Olivieri A, Valensise H, Magnani F, et al. High frequency of anti-thyroid auto antibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2000;143:741-7.
49. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *J Am Med Assoc* 1990;264:1422-5.
50. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11:1049-53.