

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

*ANNEE: 2016*

*THESE N°: 94*

**BIOLOGIE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES  
AU COURS DE LA GROSSESSE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Farida EL KHATTABI**  
*Née le 15 Août 1990 à Taounate*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Thyroïde – Bilan hormonal – Pathologie thyroïdiennes – Grossesse.

**JURY**

**Mr. A. ABOUZAHIR**  
Professeur de Médecine Interne

**PRESIDENT**

**Mme. S. BOUHSAIN**  
Professeur de Biochimie

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. DAMI**  
Professeur de Biochimie

**Mr. A. BIYI**  
Professeur de Biophysique

**Mr. Y. BJIJOU**  
Professeur d'Anatomie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنتَ العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH  
KILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

**Novembre 1983**

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

**Décembre 1984**

|                          |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie             |
| Pr. BENSAID Younes                    | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie              |

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOUE Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtiham  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSEFFAJ Nadia  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

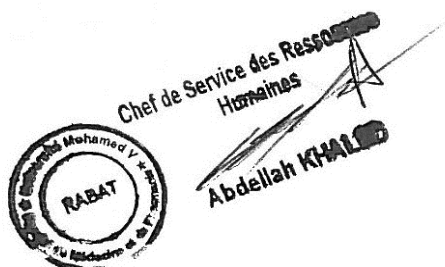
## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

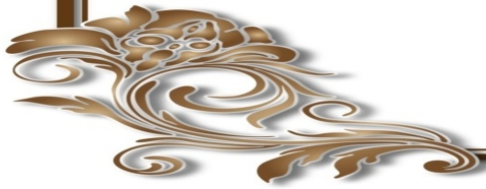
|                                 |                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| Pr. BARKYOU Malika              | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootéchnie                             |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbès      | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila              | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# *Dédicaces*



*Toutes les lettres*

*Ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...*

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

*Aussi, c'est tout simplement que...*

 *Je dédie cette thèse . . .* 



*A mon très cher père*

*EL KHATTABI ABDELKRIM*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'a femme et la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*





*A Ma très chère Mère*

*NAJID RAKIA*

*Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui  
n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes  
études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites  
pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,  
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon  
chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout  
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*





*A Ma Sœur DALILA et Son Mari SAAD*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mes très chères sœurs*

*WIAM, FATIMA ZAHRA, FATINE, WISSAL*

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale, l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*A travers ce travail je vous exprime mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège*





*A mes cousins et cousines :*

*Btissam, Hanae, Sondouss, Samar, Hossam,*

*Yossef, Fatima Zahra, mohamed, fayrouz, Imane*

*Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entourée.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.*

*A Ma grand-mère maternelle*

*A la mémoire de Ma grand-mère paternelle*

*A la mémoire de mes grands parents*

*A mes tantes et mes oncles*

*A tous les membres de la famille EL KHATTABI et NAJID, petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.*





*A mes amis(es)*

*Salma, Meryem, Awatef, Laila, Sara, saida, Hanan, ahlam, molk, Mehdi, zakaria, mohamed*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

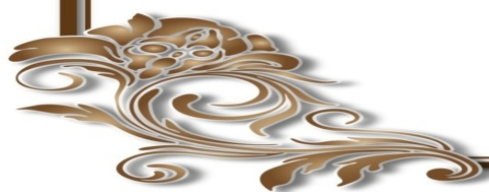
*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*

*A Tous ceux qui ont assisté à ma soutenance*

*Et à tous ceux que j'ai omis de citer*



# *Remerciements*





*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur ABOUZAHIR ALI*

*Professeur de médecine interne*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et  
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,  
notre profond respect et notre plus grande estime.*





*A nôtre maître et Rapporteur de thèse*

*Madame Le Professeur BOUHSAIN SANAE*

*Professeur de biochimie*

*Le long de nos études, nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements, et maintenant vous nous honorez en acceptant de diriger ce travail qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur DAMI.ABDELLAH*

*Professeur de biochimie*

*Vous avez aimablement accepté de juger cette thèse, nous en sommes touchés.*

*Lors de nos années d'études universitaires, nous avons eu la chance de compter  
parmi vos étudiants ; nous avons ainsi pu apprécier la clarté et la précision de  
l'enseignement que vous nous avez dispensé.*

*Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouver ici, l'expression de  
notre profond respect et nos vifs remerciements.*





*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur BIYI.ABDELHAMID*

*Professeur de biophysique*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un  
grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités  
d'enseignant et votre compétence.*





*A notre maître et juge de thèse*  
*Mr le Professeur BJIJOU YOUNES*  
*Professeur d'anatomie*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous  
exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.*



## *Liste des illustrations*



## **LISTES DES ABREVIATIONS**

|                 |                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------|
| °C              | : Degré celsius                                       |
| AAHT            | : Anticorps anti-hormone thyroïdienne                 |
| Ac              | : Anticorps                                           |
| ACOG            | : American college of obstetricians and gynecologists |
| AITD            | : Maladies thyroïdiennes auto immunes                 |
| AMPc            | : Adénosine monophosphate cyclique                    |
| ANS             | : Acide 8-anilino-1-naphtalène sulfonique             |
| ARNm            | : Acide ribonucléique messenger                       |
| ATA             | : Association américaine de la thyroïde               |
| ATP             | : Adénosine triphosphate                              |
| ATS             | : Antithyroïdiens de synthèse                         |
| CBZ             | : Carbimazole                                         |
| CHO             | : Chinese hamster ovary                               |
| Cl <sup>-</sup> | : Chlorure                                            |
| cm              | : Centimètres                                         |
| CV              | : Coefficients de variation                           |
| DIT             | : Diiodotyrosine                                      |
| EA              | : Ester d'acridinium                                  |

|                               |                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| ECLIA                         | : Electrochemiluminescence immuno assay           |
| EDTA                          | : Aide éthylène diamine triacétique               |
| EIA                           | : Immunoenzymométrie                              |
| FCR                           | : Fausses couches récurrentes                     |
| FDG                           | : Fluorodéoxyglucose                              |
| FDH                           | : Dysalbuminémie familiale                        |
| FRTL                          | : Fischer rat thyroid cell line                   |
| FT4                           | : Free T4                                         |
| GDP                           | : Guanosine diphosphate                           |
| GH                            | : Hormone de croissance                           |
| GTP                           | : Guanosine triphosphate                          |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | : Peroxyde d'hydrogène                            |
| HAAA                          | : Anticorps immunoglobulines humaines anti-animal |
| HAMA                          | : Anticorps humains anti-souris                   |
| HAS                           | : Haute autorité de santé                         |
| hCG                           | : Hormone gonadotrope chorionique                 |
| HDL                           | : High density lipoprotein                        |
| HT                            | : Hormones thyroïdiennes                          |
| I <sup>-</sup>                | : Iodure                                          |
| IGF-1                         | : Insulin-like growth factor-1                    |

|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| IRM              | : Imagerie par résonance magnétique                |
| IT3L             | : Index d'hormone libre T3                         |
| IT4L             | : Index d'hormone libre T4                         |
| LDL              | : Low density lipoprotein                          |
| LT4              | : L-thyroxine                                      |
| MAIT             | : Maladies thyroïdiennes autoimmunes               |
| MB               | : Maladie de basedow                               |
| Mg <sup>2+</sup> | : Magnésium                                        |
| MIT              | : Monoiodotyrosine                                 |
| mm               | : Millimètre                                       |
| MMI              | : Méthimazole                                      |
| Na <sup>+</sup>  | : Sodium                                           |
| NFS              | : Numérotation formule sanguine                    |
| NHANES           | : National health and nutrition examination survey |
| NTI              | : Non thyroidal illness                            |
| OMS              | : Organisation mondiale de la santé                |
| PBI              | : Protein-bound iodine                             |
| PTU              | : Propylthiouracile                                |
| RIA              | : Dosage radio-immunologique                       |
| RRA              | : Radioreceptor assay                              |

|        |                                            |
|--------|--------------------------------------------|
| rT3    | : Reverse T3                               |
| RTSH   | : Récepteur de la TSH                      |
| SA     | : Semaine d'aménorrhée                     |
| SNC    | : Système nerveux central                  |
| SPALT  | : Solid phase antigen linked technology    |
| T 3    | : Triiodothyronine                         |
| T3L    | : T3 libre                                 |
| T3T    | : T3 totale                                |
| T4     | : Tétraiodothyronine- Thyroxine            |
| T4 L   | : T4 libre                                 |
| T4T    | : T4 totale                                |
| TAI    | : Thyroïdite auto-immune                   |
| TBG    | : Thyroxin binding globulin                |
| TBIAb  | : Thyroid binding inhibition antibody      |
| TBPA   | : Thyroxin binding prealbumin              |
| TDM    | : Tomodensitométrie                        |
| Tétrac | : Tétraiodoacétique                        |
| Tg     | : Thyroglobuline                           |
| TGT    | : Thyrotoxicose gestationnelle transitoire |
| THBR   | : Thyroid hormone binding ratio            |

|       |                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------|
| TPO   | : Thyroperoxydase                                            |
| TPP   | : Thyroïdite du post-partum                                  |
| TRAK  | : Anticorps antirécepteurs de la thyroid-stimulating hormone |
| TRH   | : Thyrotropin releasing hormone                              |
| Triac | : Acide tri-iodoacétique                                     |
| TSAb  | : Thyroid stimulating antibody                               |
| TSBAb | : Thyroid stimulation blocking antibody                      |
| TSH   | : Thyroid stimulating hormone                                |
| UIC   | : Concentration urinaire en iode                             |

## **LISTES DES FIGURES**

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Trajet de migration de la glande thyroïde .....                                                                                                                                                        | 4  |
| Figure 2: Embryogenèse de la glande thyroïde. ....                                                                                                                                                               | 5  |
| Figure 3: Vue antérieure de la glande thyroïde. ....                                                                                                                                                             | 7  |
| Figure 4 : Vascularisation de la thyroïde-vue antérieure. ....                                                                                                                                                   | 9  |
| Figure 5: Vascularisation de la thyroïde-vue postérieure .....                                                                                                                                                   | 10 |
| Figure 6: Schéma montrant les rapports postérieurs de la glande thyroïde.....                                                                                                                                    | 13 |
| Figure 7: Structure histologique de la glande thyroïde.....                                                                                                                                                      | 15 |
| Figure 8 : Follicules thyroïdiens au repos et en activité .....                                                                                                                                                  | 17 |
| Figure 9: Les hormones thyroïdiennes T3 et T4. ....                                                                                                                                                              | 19 |
| Figure 10 : Récapitulatif de la synthèse des hormones thyroïdiennes .....                                                                                                                                        | 20 |
| Figure 11 : Rôles des hormones thyroïdiennes .....                                                                                                                                                               | 25 |
| Figure 12: Régulation de l'axe thyroïdien .....                                                                                                                                                                  | 28 |
| Figure 13 : Courbes en miroir de thyroid stimulating hormone (TSH) et de<br>human chorionic gonadotropin (hCG) au cours de la grossesse ....                                                                     | 32 |
| Figure 14: Goitrogenèse au cours de la grossesse.....                                                                                                                                                            | 34 |
| Figure 15: Passage transplacentaire des composants du bilan thyroïdien seules la<br>TSH et la T3 ne passent pas.....                                                                                             | 37 |
| Figure 16 : Retard dans la remise à niveau de la TSH hypophysaire pendant les<br>périodes de transition en présence d'un statut thyroïdien instable<br>suite au traitement de l'hyper-ou de l'hypothyroïdie..... | 43 |
| Figure 17 : Relation entre la TSH sérique et les concentrations de T4 libre chez<br>des sujets présentant un état thyroïdien stable et une fonction<br>hypothalamo-hypophysaire normale.....                     | 44 |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 18 : Principe du dosage immunométrique de type « sandwich » applicable à la TSH .....                                                                       | 55  |
| Figure 19 : Séparation par une chambre de dialyse.....                                                                                                             | 59  |
| Figure 20 : Séparation par une colonne de résine d'adsorption Sephadex. ....                                                                                       | 60  |
| Figure 21 : Méthode d'immunodosage en deux étapes .....                                                                                                            | 62  |
| Figure 22 : Méthode en une étape avec analogue marqué.....                                                                                                         | 63  |
| Figure 23: Méthode en une étape avec anticorps marqué.....                                                                                                         | 64  |
| Figure 24 : Représentation schématique d'un dosage par compétition des anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) utilisant un marqueur isotopique. ....          | 69  |
| Figure 25 : Représentation schématique d'un dosage par compétition.....                                                                                            | 70  |
| Figure 26 : Représentation schématique d'un dosage par immunométrie à deux sites des anticorps anti-TPO utilisant un marqueur luminescent....                      | 70  |
| Figure 27 : Représentation schématique de la liaison des anticorps antirécepteur de l'hormone thyroestimulante (anti-RTSH) au récepteur membranaire de la TSH..... | 73  |
| Figure 28 : Représentation schématique d'un dosage par compétition.....                                                                                            | 76  |
| Figure 29 : Interférence dans un dosage immunométrique par anticorps hétérophile.....                                                                              | 79  |
| Figure 30: Exemples d'échographie thyroïdienne .....                                                                                                               | 86  |
| Figure 31 : Etapes d'évolution de goitre.....                                                                                                                      | 96  |
| Figure 32 : Symptômes de l'hypothyroïdie.....                                                                                                                      | 99  |
| Figure 33 : Symptômes de l'hyperthyroïdie.....                                                                                                                     | 105 |
| Figure 34: Evolution des thyroïdites du post partum .....                                                                                                          | 110 |

|                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 35: Stratégie de diagnostic et de prise en charge d'une suspicion d'hypothyroïdie fruste selon la HAS..... | 115 |
| Figure 36 : Arbre décisionnel. Prise en charge en cas de maladie de Basedow. ....                                 | 119 |
| Figure 37 : Courbes de diamètre et périmètre thyroïdiens fœtaux, selon Ranzini et al. et Vuillard. ....           | 122 |
| Figure 38 : Algorithme de la prise en charge de la thyroïdite du post-partum. ....                                | 127 |

## **LISTES DES TABLEAUX**

|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I : La physiologie thyroïdienne pendant la grossesse.....                                                      | 35  |
| Tableau II: Critères d'indication à un dosage de TSH en cas de désir de grossesse selon l'Endocrine Society. ....      | 48  |
| Tableau III : Examens utiles à l'exploration des dysfonctions thyroïdiennes per- et post-partum.....                   | 50  |
| Tableau IV : Caractéristiques des principales méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes libres. ....               | 57  |
| Tableau V : Recommandations pour le dosage des anti-TPO. ....                                                          | 68  |
| Tableau VI : Recommandations pour le dosage des anti-Tg ....                                                           | 71  |
| Tableau VII : Nomenclature des anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH). ....                           | 72  |
| Tableau VIII: Variabilité intra- et inter-individuelle des dosages thyroïdiens ...                                     | 81  |
| Tableau IX : Les intervalles de référence de TSH pour chaque trimestre selon l'ATA. ....                               | 82  |
| Tableau X : Valeurs usuelles de la T4L et T3L. ....                                                                    | 83  |
| Tableau XI : Seuils de positivité des anti-RTSH dosés par six techniques différentes.....                              | 84  |
| Tableau XII: Comparaison des hyperthyroïdies gestationnelles et des hyperthyroïdies liées à la maladie de Basedow..... | 105 |

# *Sommaire*



|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b>                                        | 1  |
| <b>PARTIE 1 : RAPPELS SUR LA GLANDE THYROÏDE</b>           | 3  |
| I. Embryologie                                             | 4  |
| II. Anatomie                                               | 6  |
| A. Description                                             | 6  |
| B. Vascularisation                                         | 8  |
| C. Innervation                                             | 10 |
| D. Drainage lymphatique                                    | 10 |
| E. Rapports directs de la glande thyroïde                  | 11 |
| III. Histologie                                            | 15 |
| A. Le follicule thyroïdien                                 | 15 |
| B. La colloïde                                             | 17 |
| C. Les cellules interstitielles                            | 17 |
| D. Le tissu conjonctif                                     | 18 |
| IV. Hormones thyroïdiennes                                 | 18 |
| A. Sources de l'iode                                       | 18 |
| B. Métabolisme des hormones thyroïdiennes                  | 19 |
| <b>PARTIE 2 : LA THYROÏDE PENDANT LA GROSSESSE</b>         | 30 |
| I. Modifications de la physiologie thyroïdienne maternelle | 31 |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A.Elévation de l'oestradiolémie et du taux de thyrosin binding globulin (TBG) ..... | 31 |
| B.Action « TSH-like » de l'hormone chorionique gonadotrophinique (hCG) .....        | 31 |
| C.Apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III .....            | 33 |
| D.Augmentation de la clairance rénale et des besoins en iode .....                  | 33 |
| E.Modification morphologique de la glande thyroïde .....                            | 34 |
| F.Modification des taux des anticorps antithyroïdiens .....                         | 35 |
| II.Thyroïde fœtale et hormones thyroïdiennes .....                                  | 36 |
| A.Formation embryologique de la thyroïde .....                                      | 36 |
| B.Rôle des hormones thyroïdiennes chez le fœtus .....                               | 36 |
| <b>PARTIE 3 : EXPLORATION DE LA GLANDE THYROÏDE PENDANT LA GROSSESSE</b> .....      | 39 |
| I.Exploration clinique .....                                                        | 40 |
| II.Exploration biologique .....                                                     | 41 |
| A.Les paramètres du bilan hormonal thyroïdien .....                                 | 41 |
| 1.La TSH .....                                                                      | 41 |
| 2.La thyroxine T4 .....                                                             | 43 |
| 3.La triiodothyronine T3 .....                                                      | 45 |
| 4.Les anticorps antithyroïdiens .....                                               | 46 |
| B.Algorithme de prescription du bilan thyroïdien .....                              | 48 |
| C.Phase préanalytique .....                                                         | 51 |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| D.Phase analytique .....                                              | 54        |
| 1.Dosage de TSH .....                                                 | 54        |
| 2.Dosage des hormones thyroïdiennes totales .....                     | 55        |
| 3.Dosages de la thyroxine libre et de la triiodothyronine libre ..... | 56        |
| 4.Dosage des anti-TPO .....                                           | 67        |
| 5.Dosage des anti-thyroglobulines .....                               | 71        |
| 6.Dosage des Anti-RTSH .....                                          | 72        |
| 7.Interférences analytiques .....                                     | 78        |
| E.Phase post-analytique .....                                         | 80        |
| III.Exploration morphologique .....                                   | 85        |
| A.Echographie thyroïdienne .....                                      | 85        |
| B.Scintigraphie thyroïdienne .....                                    | 87        |
| C.Tomodensitométrie X (scanner).....                                  | 88        |
| D.Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....              | 89        |
| E.Cytoponction .....                                                  | 89        |
| <b>PARTIE 4 : PATHOLOGIES THYROÏDIENNES ET GROSSESSE.....</b>         | <b>91</b> |
| I.Carence en iode .....                                               | 92        |
| A.Définition .....                                                    | 92        |
| B.Conséquences .....                                                  | 92        |
| II.Goitre .....                                                       | 94        |

|                                                    |            |
|----------------------------------------------------|------------|
| A.Définition .....                                 | 94         |
| B.Etiologies .....                                 | 94         |
| C.Evolution .....                                  | 95         |
| III.Hypothyroxinémie isolée .....                  | 97         |
| A.Définition .....                                 | 97         |
| B.Etiologies .....                                 | 97         |
| C.Conséquences obstétricales et fœtales .....      | 97         |
| VI.Hypothyroïdie .....                             | 99         |
| A.Définition .....                                 | 99         |
| B.Etiologies .....                                 | 100        |
| C.Conséquences obstétricales et fœtales .....      | 100        |
| V.Hyperthyroïdie .....                             | 101        |
| A.Définition .....                                 | 101        |
| B.Etiologies .....                                 | 101        |
| C.Diagnostic .....                                 | 104        |
| D.Complications maternelles et fœtales .....       | 106        |
| VI.Thyroïdite auto-immune (TAI) .....              | 108        |
| <b>PARTIE 5 : TRAITEMENT ET SURVEILLANCE .....</b> | <b>112</b> |
| A.Goitre .....                                     | 113        |
| B.Hypothyroxinémie isolée .....                    | 113        |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| C.Hypothyroïdie.....                    | 113 |
| D.Hyperthyroïdie .....                  | 118 |
| E.Thyroïdite du post-partum (TPP) ..... | 125 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                 | 128 |

## **RESUME**

## **REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES**

# *Introduction*



La thyroïde est une glande endocrine qui synthétise les hormones thyroïdiennes (HT) (thyroxine ou T4, tri-iodothyronine ou T3) en utilisant l'iode apporté par l'alimentation. C'est un régulateur très précis de notre homéostasie et des variations très subtiles de son activité (dysthyroidies) vont avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme.

La grossesse représente une période de bouleversements endocriniens majeurs. C'est ainsi que la thyroïde subit des changements physiologiques importants. Ses capacités d'adaptation lui permettent néanmoins de faire face à l'augmentation des besoins hormonaux et à la diminution de la charge en iode. Cependant, les dysthyroidies sont fréquentes au cours de la grossesse, la pathologie thyroïdienne étant la deuxième cause de maladie endocrinienne après le diabète gestationnel. Son dépistage est d'un grand intérêt afin de prévenir les complications maternelles et fœtales (mortalité périnatale, retard de développement cérébral, dysthyroidies fœtale...).

Les publications sont croissantes sur le sujet, avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces pathologies.

Cette étude exclut les cancers de la thyroïde et a pour objectifs :

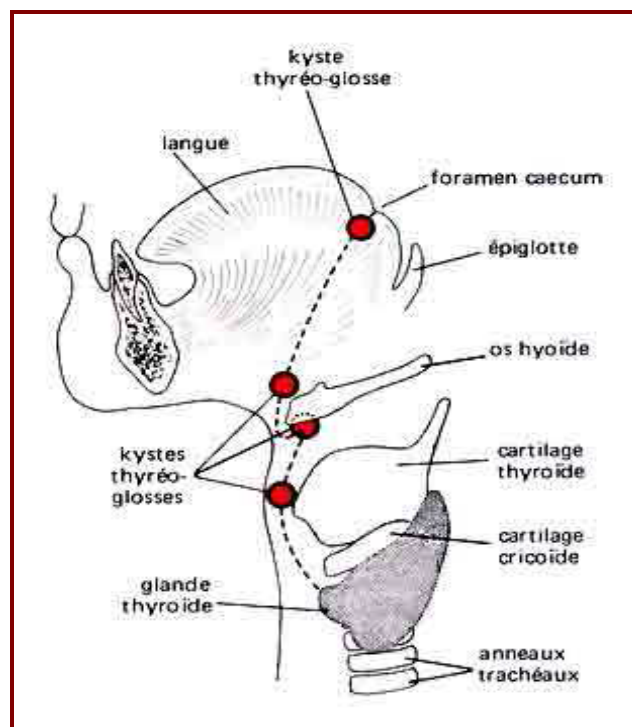
- D'étayer les modifications de la glande thyroïde survenant pendant la grossesse.
- De passer en revue les différents paramètres permettant l'exploration thyroïdienne.
- Et enfin de rappeler les protocoles de la prise en charge à la lumière des dernières recommandations internationales.



*Partie 1 :  
Rappels sur  
la glande thyroïde*

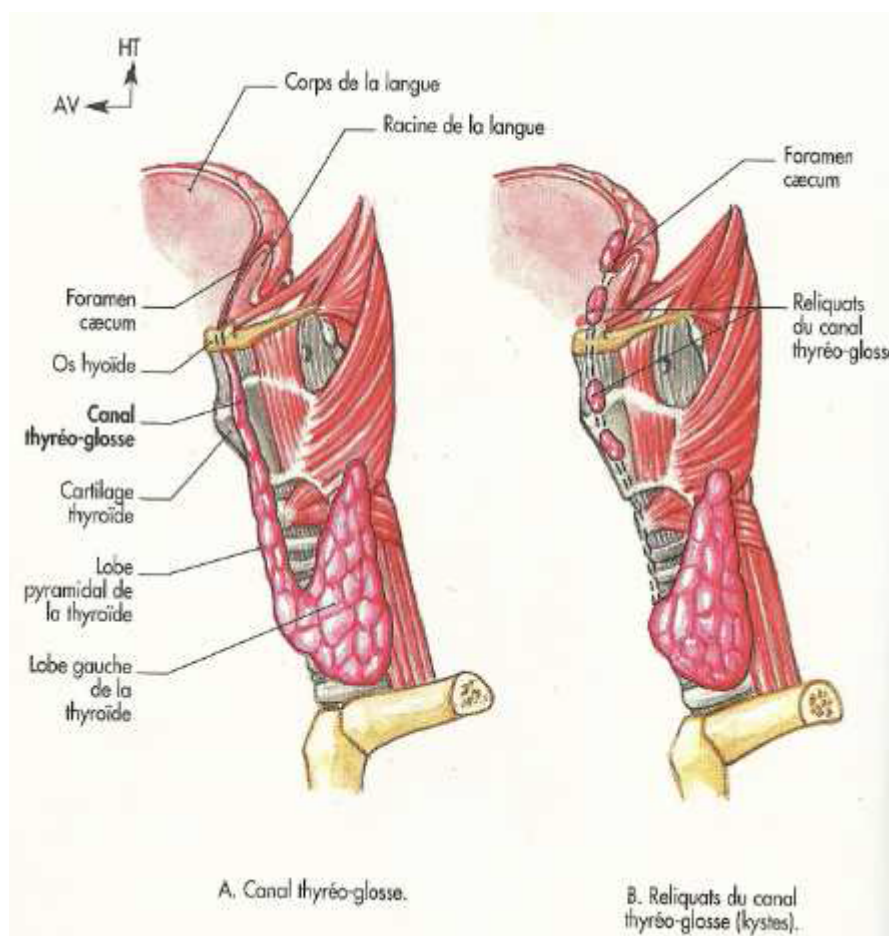
## **I. Embryologie :**

L'organogenèse de la thyroïde a une importance majeure en clinique. Le futur parenchyme thyroïdien apparaît dès la troisième semaine entre la première et la deuxième poche pharyngienne, sous forme d'une prolifération épithéliale du revêtement endodermique formée sur la ligne médiane de la paroi ventrale de l'intestin pharyngien (intestin antérieur). Cette origine correspond au foramen caecum de la langue situé au milieu du « V » lingual. Entre la 4<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> semaine, le tissu endodermique envahit le mésenchyme sous-jacent et migre en avant de l'os hyoïde et des cartilages laryngés, pour finir à la fin de la septième semaine en avant de l'axe viscéral du cou. La glande thyroïde devient fonctionnelle à la fin du 3<sup>ème</sup> mois [1]. Lors de sa migration ce tissu est sphérique puis il devient bilobé alors qu'il progresse caudalement. (fig.1)



**Figure 1 : Trajet de migration de la glande thyroïde [2].**

Tout au long de sa migration la thyroïde reste connectée à la langue par le canal thyroéglasse, mais celui-ci se rétracte et constitue un tractus fibreux qui s'atrophie. La partie basse de ce tractus peut donner naissance au lobe pyramidal de l'alouette [3]. Parfois des reliquats de tractus thyroéglasse peuvent persister et être à l'origine d'un kyste du tractus thyroéglasse représentant 40% des malformations congénitales cervicales de l'enfant [4]. (fig. 2)



**Figure 2 : Embryogenèse de la glande thyroïde [5].**

Durant la 5<sup>ème</sup> semaine de vie in utero, des éléments cellulaires provenant des 4<sup>èmes</sup> et 5<sup>èmes</sup> poches pharyngiennes, rejoignent la composante centrale. Les cellules C parafolliculaires sécrétant la calcitonine se différencient dans les corps ultimobranchiaux à partir des cellules neurales de la 4<sup>ème</sup> poche endoblastique. Elles fusionnent avec le tissu thyroïdien surtout au niveau du tiers moyen des lobes thyroïdiens latéraux, à l'origine du tubercule postérieur de Zuckerlandl [6]. Des ectopies de tissu thyroïdien peuvent exister sur tout le trajet de migration. La totalité de la glande peut ne pas migrer et se développer au niveau de la base de langue, constituant une thyroïde basilinguale. C'est le site le plus fréquent de thyroïde ectopique. La thyroïde linguale est située en général sur la ligne médiane entre le foramen caecum et l'épiglotte [6]. Enfin l'agénésie totale ou hémiagénésie thyroïdienne sont exceptionnelles [1].

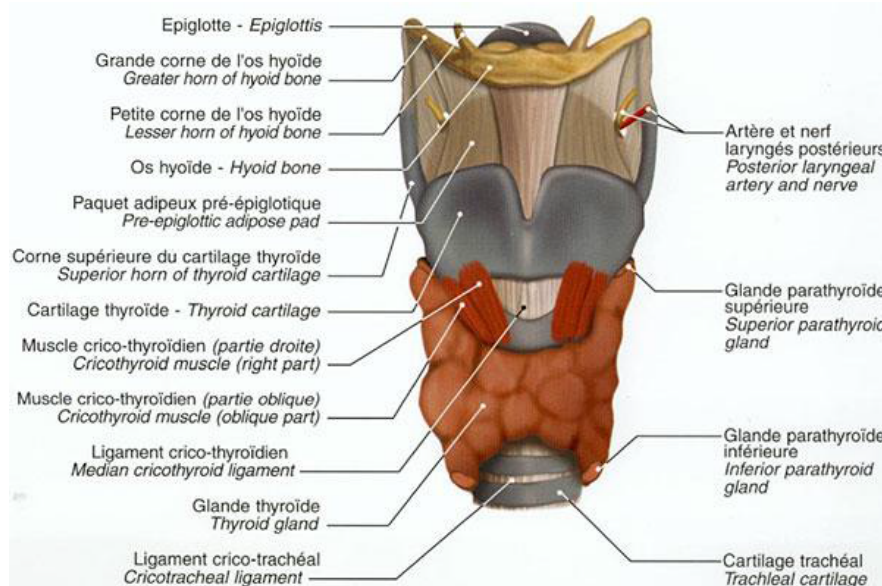
## **II. Anatomie :**

### **A.Description :**

La glande thyroïde est une glande endocrine unique, située à la partie antérieure et médiane du cou. Elle est amarrée par de solides ligaments à la paroi antérieure de la trachée cervicale, conduit cartilagineux qui permet le passage de l'air entre les poumons et le larynx. Cet amarrage explique pourquoi la glande thyroïde ascensionne à la déglutition. Elle se situe en-dessous du cartilage thyroïde (pomme d'Adam), qu'elle recouvre latéralement [7].

La glande thyroïde est composée de deux lobes latéraux, réunis par un isthme médian, en avant de la trachée. En vue antérieure (**fig.3**), l'ensemble de la glande ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière. Chaque lobe a la forme d'une pyramide triangulaire, à sommet ou pôle supérieur

effilé et à sommet ou pôle inférieur arrondi. L'isthme est aplati d'avant en arrière, avec un bord supérieur et un bord inférieur. C'est de son bord supérieur que se détache, à gauche de la ligne médiane en général, un prolongement de longueur variable : le lobe pyramidal ou pyramide de l'alouette.



**Figure 3 : Vue antérieure de la glande thyroïde [8].**

La glande thyroïde mesure en hauteur de 6 à 8 centimètres (cm) au niveau de ses lobes et de 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Elle pèse entre 20 et 30 grammes. Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard. Sa surface est irrégulière, sa consistance est molle, sa couleur varie du rose au violet clair [7,8].

## **B.Vascularisation :**

La glande thyroïde est richement vascularisée par plusieurs pédicules artériels qui sont anastomosés entre eux, à la fois à l'intérieur de la glande et à sa surface, au-dessus et au-dessous de l'isthme. (fig.4 et 5)

### ➤ **Vascularisation artérielle :**

- **L'artère thyroïdienne supérieure** : est une branche de l'artère carotide externe ; elle descend vers le pôle supérieur du lobe thyroïdien puis se divise en trois rameaux qui tombent en pluie juste avant de l'atteindre [7,9].

- **L'artère thyroïdienne inférieure** : est une branche du tronc thyrocervical. Elle est longue et aborde la loge thyroïdienne, où elle se divise, en regard de l'union du tiers moyen et du tiers inférieur du lobe, en une série de rameaux dont trois à destinée glandulaire.

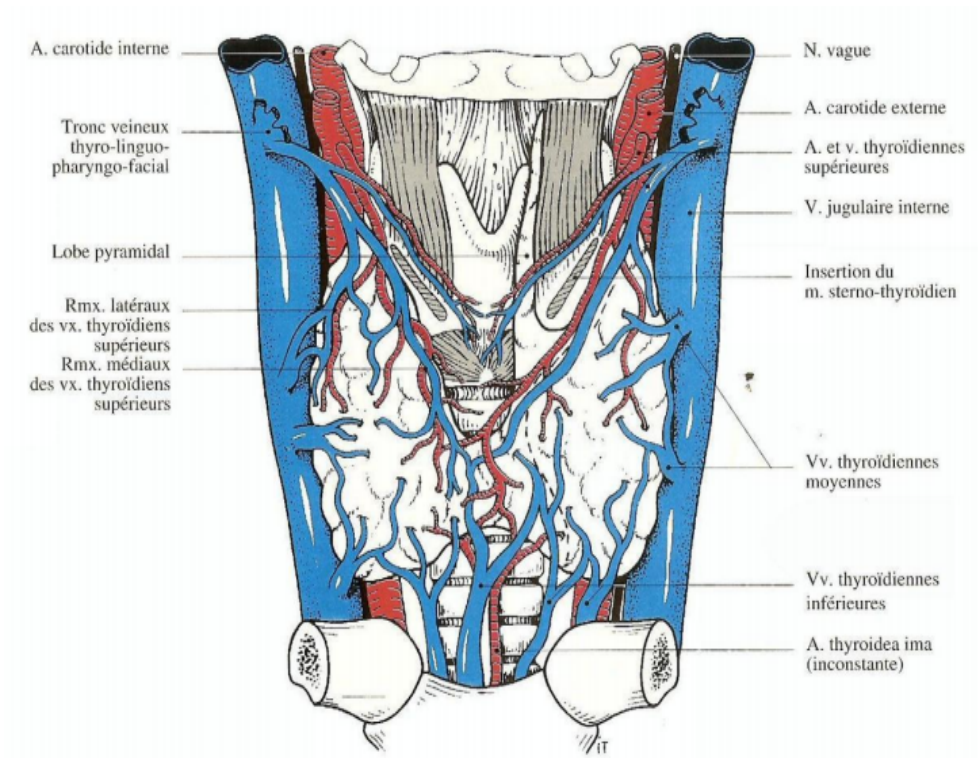
- **L'artère thyroïdienne moyenne** : inconstante, branche collatérale de la crosse de l'aorte, monte devant la trachée pour atteindre le bord inférieur de l'isthme où elle s'anastomose avec l'arcade infra-isthmique [7,9].

➤ **Vascularisation veineuse** : les veines forment à la surface de la glande thyroïde un riche réseau anastomotique. De ce réseau naissent des branches de calibre de nombre variables. Elles peuvent être classées en plusieurs groupes :

- **La veine thyroïdienne supérieure** : se dégage du pôle supérieur du lobe, accompagne l'artère thyroïdienne supérieure et se draine dans la veine jugulaire interne.

- **Les veines thyroïdiennes moyennes** : se jettent directement dans la veine jugulaire interne.

- **Les veines thyroïdiennes inférieures** : se détachent du pôle inférieur du lobe et du bord inférieur de l'isthme, pour se drainer dans la partie inférieure de la veine jugulaire interne et la veine brachio-céphalique gauche.
- **Les veines dorsales** enfin, vont rejoindre le drainage veineux du larynx.



**Figure 4 : Vascularisation de la thyroïde – vue antérieure [9].**

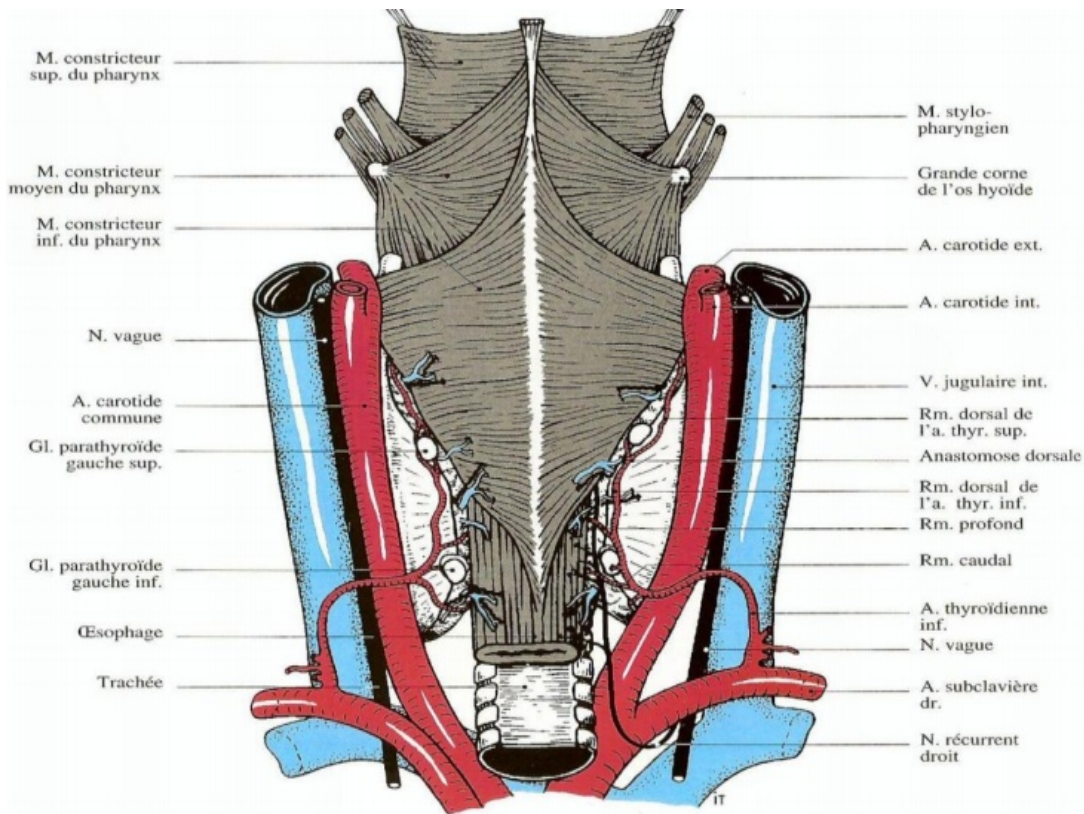


Figure 5 : Vascularisation de la thyroïde – vue postérieure [9].

### C. Innervation :

L'innervation de la thyroïde est essentiellement vasomotrice ; il existe des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques au contact des cellules folliculaire [9].

### D. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la glande thyroïde se fait vers des troncs collecteurs qui suivent le trajet des branches veineuses et rejoignent les nœuds lymphatiques de la veine jugulaire interne.

## **E. Rapports directs de la glande thyroïde :**

Entre la capsule thyroïdienne et le feuillet profond de la lame aponévrotique prétrachéale, il existe dans la gaine thyroïdienne un feutrage cellulaire réalisant un espace de glissement périthyroïdien, c'est le plan de clivage de la thyroïdectomie. Cet espace abrite divers éléments, les glandes parathyroïdes, la terminaison des branches artérielles, les branches d'origine des veines thyroïdiennes, des lobules thymiques aberrants quelquefois, et la portion terminale des nerfs laryngés inférieurs et supérieurs. Tous ces éléments représentent un risque important lors de la chirurgie de la glande thyroïde [7,10].

### **➤ Les nerfs récurrents**

Encore appelés nerfs laryngés inférieurs, ce sont les branches des nerfs pneumogastriques. Ils ont une origine, un trajet, et des rapports différents selon le côté considéré, mais comportent le même risque en cas de chirurgie de la thyroïde (celui de la paralysie récurrentielle) ou en cas de compression par une tumeur volumineuse de la glande.

Le nerf récurrent droit a une origine cervicale tandis que le nerf récurrent gauche prend naissance au niveau du médiastin. Puis ils remontent vers le larynx où ils se terminent en rameaux musculaires destinés à son innervation motrice, à l'exception du muscle cricothyroïdien. Ce sont les nerfs de la phonation [7,10].

### **➤ Les parathyroïdes**

Ce sont des glandes situées à la surface de la glande thyroïde et qui sécrètent les parathormones (hormones hypercalcémiantes, qui s'occupent du métabolisme du calcium). Ce sont des petits corpuscules de taille variable allant de celle d'une lentille à celle d'un haricot, et pesant en moyenne 50 milligramme [10].

Les parathyroïdes se trouvent dans la gaine thyroïdienne, mais en dehors de la capsule propre de la glande. Leur vascularisation est assurée par les artères thyroïdiennes inférieures qui donnent des branches pour les glandes.

En général, elles sont au nombre de quatre : deux supérieures inconstantes et deux inférieures constantes. Mais on peut trouver des parathyroïdes accessoires à l'intérieur du corps thyroïde [10]. **(fig.6)**

- Les parathyroïdes supérieures sont situées sur le bord postéro-interne des lobes latéraux, au-dessus du point de pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure (Valkanyi) située au niveau du cricoïde.

- Les parathyroïdes inférieures sont sur la paroi postérieure de l'extrémité inférieure des lobes latéraux, en dehors des nerfs récurrents et au-dessous de la bifurcation de l'artère thyroïdienne inférieure (Valkanyi).

Les parathyroïdes doivent être soigneusement recherchées et respectées ainsi que leur pédicule vasculaire lors de la thyroïdectomie [10].

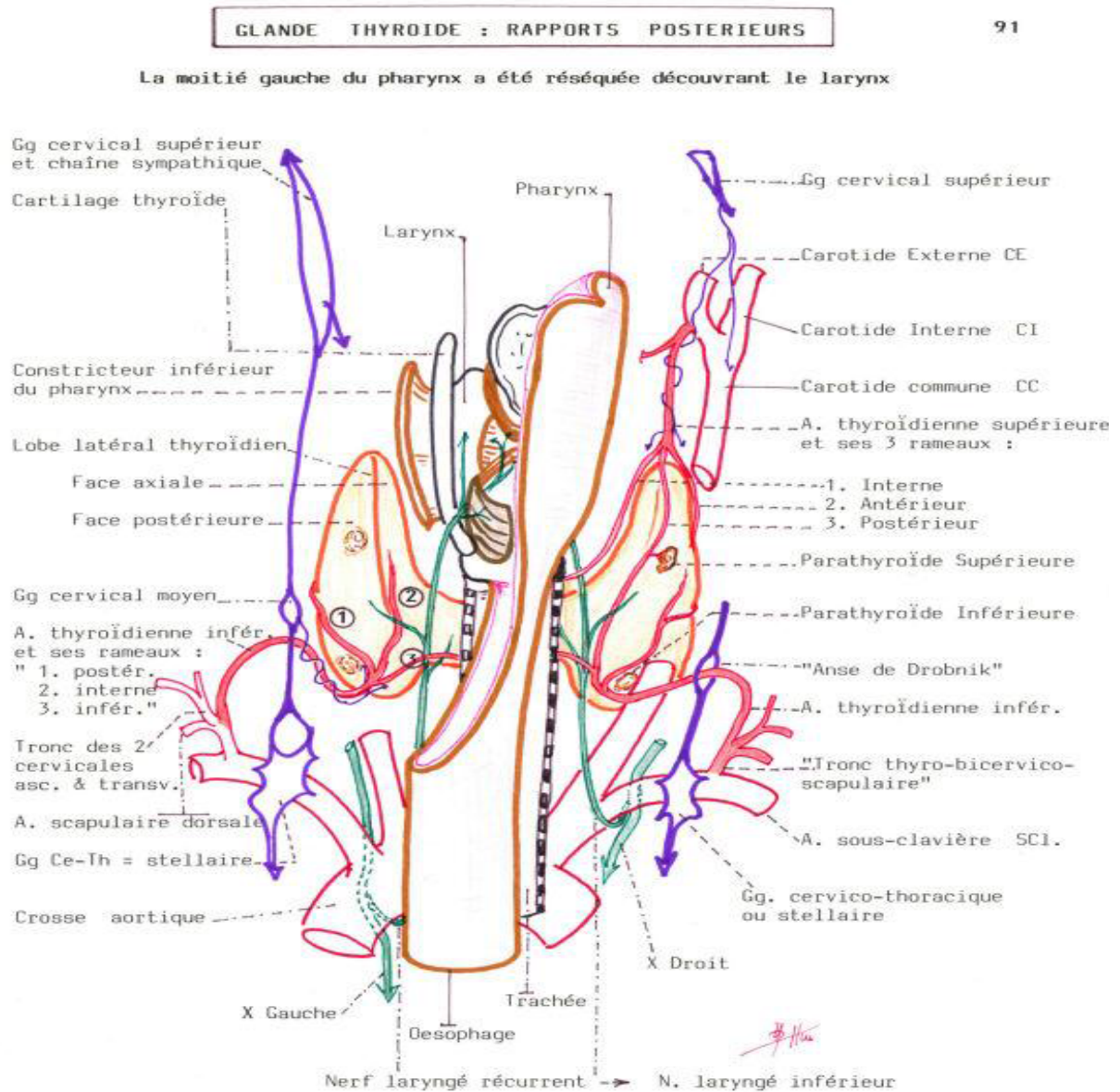


Figure 6 : Schéma montrant les rapports postérieurs de la glande thyroïde [7].

### ➤ Les moyens de fixité de la glande

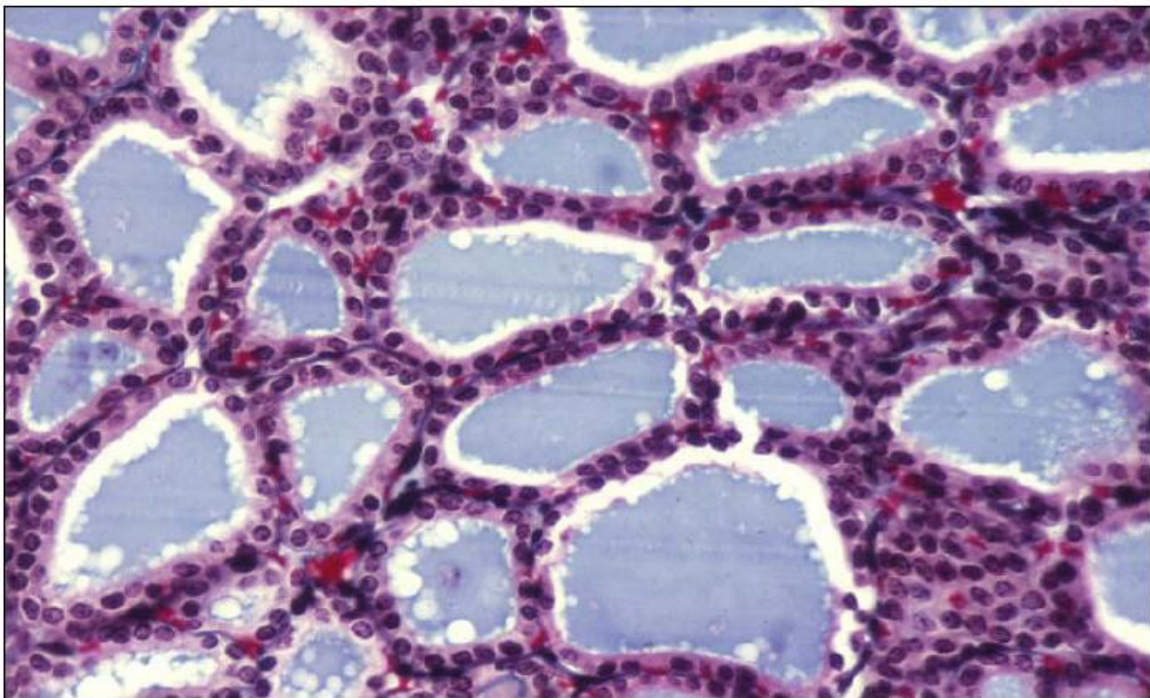
La mobilité du corps thyroïde avec les mouvements de déglutition est un signe caractéristique des tumeurs et hypertrophies thyroïdiennes, elle signe la solidarité des connexions qui unissent la glande à la trachée, la trachée elle-même étant solidaire à l'œsophage.

Le corps thyroïde a ses propres moyens de fixité constitués par : la lame vasculaire, le tissu conjonctif périthyroïdien et un contact intime avec les muscles du cou. Il est fixé à la trachée par des condensations conjonctives denses formant le ligament suspenseur (Wölfler), qui unit les bords supérieurs et la face postérieure de l'isthme dans sa partie haute, aux premiers anneaux trachéaux, au ligament interannulaire ou ligament cricotrachéal, et à la saillie médiane du cricoïde [7,10].

A l'opposé, la face postérieure de l'isthme, dans sa moitié inférieure, adhère à un tissu plus lâche, ce qui explique l'utilité de sa libération de bas en haut au cours de la thyroïdectomie. Les ligaments latérointernes se détachent du bord postérointerne des lobes latéraux mais surtout de la face interne du lobe à sa partie supérieure réalisant une zone d'adhérence plus ou moins dense et serrée selon le cas avec les troisièmes ou quatrièmes anneaux trachéaux [7,10].

### **III. Histologie :**

La thyroïde est entourée d'une capsule conjonctive qui envoie divers prolongements cloisonnant le parenchyme glandulaire sans le subdiviser nettement en lobules. Ces pseudolobules, à leur tour, comprennent des follicules entourés d'un réseau capillaire. Le follicule étant l'unité morphologique et fonctionnelle [10]. (fig.7)



**Figure 7 : Structure histologique de la glande thyroïde [10].**

#### **A.Le follicule thyroïdien : (fig.8)**

Il est constitué par une paroi faite d'un épithélium avec une seule assise cellulaire et une cavité centrale renfermant une substance qui a la consistance d'une gelée : la colloïde.

L'épithélium comprend deux types de cellules :

- **la cellule folliculaire ou thyrocyte** (70%) : c'est la principale cellule de l'épithélium folliculaire. Elle est caractérisée par une polarité très marquée, avec un pôle apical au contact de la colloïde et un pôle basal en rapport étroit avec les capillaires. Au microscope optique, c'est une cellule cubique ou prismatique avec un noyau plus ou moins arrondi qui occupe le tiers inférieur de la cellule. Elle est riche en équipement enzymatique nécessaire à la synthèse des HT à partir de la thyroglobuline (Tg) qu'elle sécrète. Les cellules sont unies entre-elles par des complexes de jonction [11].

- **La cellule parafolliculaire ou cellule C** : appelée aussi « cellule claire », elle dérive du corps ultimobranchial. Elle synthétise la calcitonine et leur transformation maligne donne naissance au cancer médullaire de la thyroïde. Elle prédomine dans la région centrale du tiers moyen des lobes latéraux. La cellule est globuleuse à cytoplasme chromophile, avec un noyau un peu excentré. Elle est soit isolée, soit en petit groupe et se situe entre la lame basale du follicule et les cellules folliculaires. La cellule sécrète aussi de la sérotonine et possède également des activités acétylcholinesthésiques et monoamine oxydasiques. La taille des follicules varie selon l'état fonctionnel de la glande, les follicules périphériques sont fréquemment de plus grande taille que les follicules centraux [10].



**Figure 8 : Follicules thyroïdiens au repos et en activité [11].**

### **B.La colloïde :**

Elle est d'aspect variable, dense, homogène ou granuleux, et présente des affinités tinctoriales variables sans relation certaine avec son état physiologique. Elle est constituée de Tg (70%) et de protéines iodées et non iodées [11].

### **C.Les cellules interstitielles**

Ce sont des cellules situées entre les follicules; elles sont isolées (cellules de Weber) ou groupées en amas (amas de Wölfler) [11].

### **D. Le tissu conjonctif.**

La substance fondamentale conjonctive renferme des fibroblastes, des fibres de réticuline et de collagène, des mastocytes dont les granulations sont riches en bioamines qui pourraient agir sur la libération des HT iodées [10].

Ainsi, les cellules de la thyroïde sont organisées en follicules autour de vésicules thyroïdiennes qui contiennent une substance gélatineuse la colloïde. Ces cellules sont orientées, elles possèdent un pôle apical du côté de la colloïde et un pôle basal du côté des vaisseaux sanguins. Le noyau des cellules folliculaires est relativement actif, la présence d'un réticulum endoplasmique rugueux, riche en ribosomes, démontre une forte activité de biosynthèse des protéines [12].

## **IV. Hormones thyroïdiennes :**

### **A. Sources de l'iode :**

Sur notre planète, la principale réserve en iode est l'eau de mer (10 à 60 µg/L), où l'iode est trouvé sous forme d'iodure. L'ion iodure est oxydé par la lumière en iode élémentaire, volatile. Le cycle de l'iode dans la nature passe donc par son évaporation et sa retombée au sol dans les eaux de pluie. La teneur en iode dans le sol est faible, variant d'une région à l'autre selon l'éloignement maritime, la pluviométrie, la composition chimique des sols et la géologie. Les régions montagneuses granitiques (Alpes, Andes, Himalaya) sont les plus carencées [13].

L'iode total du corps est de 15 à 50 mg avec les 2/3 stockés sous forme d'hormones dans la glande thyroïde [8]. En effet, 10 à 20 mg d'iode sont concentrés dans la glande thyroïde [14].

La principale source d'iode est alimentaire [10]. Les aliments les plus riches sont les algues, les fruits de mer, les poissons de mer, les œufs et les produits laitiers [13,14]. Le sel fortifié en iode représente également une source d'apport importante, mais non obligatoire, résultant du choix du consommateur [13].

## B.Métabolisme des hormones thyroïdiennes :

### 1. Définition :

Les HT iodées, représentées sur la figure 9, sont des hormones apolaires, synthétisées à partir de résidus tyrosine de la Tg.

Ces hormones sont au nombre de deux : la L-tétraïodothyronine ou thyroxine ou T4 et la L-triiodothyronine ou T3.

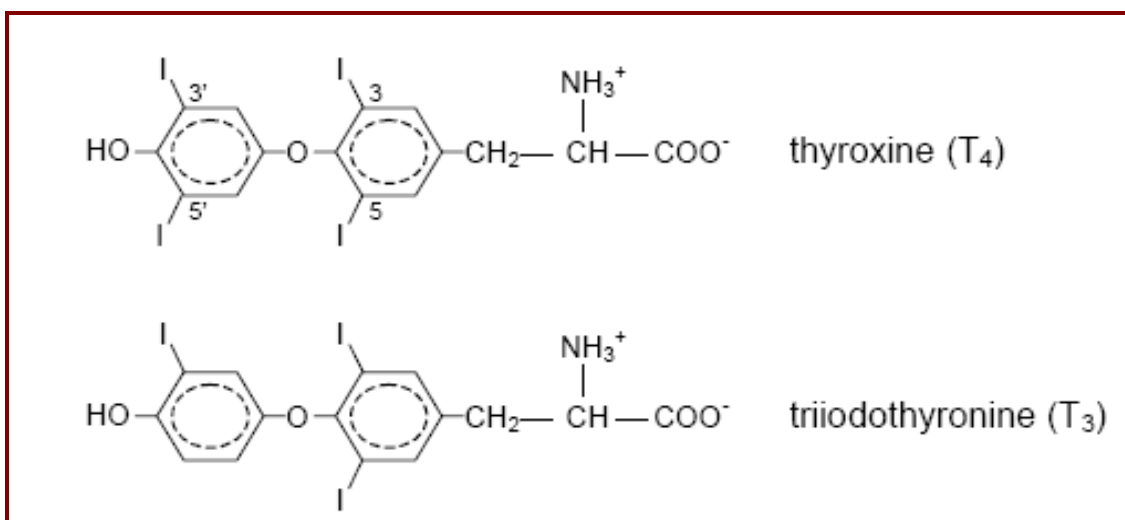


Figure 9 : Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 [15].

## 2. Biosynthèse :

Les HT sont biosynthétisées dans la thyroïde. Cette biosynthèse est stimulée indirectement par l'hormone thyroïdienne hypothalamique (TRH) qui induit la synthèse par l'hypophyse de la thyroïdostimuline (TSH). Les cellules folliculaires permettent l'échange de molécules entre le sang et la colloïde. Le sang fournit les acides aminés nécessaires à la synthèse de la Tg. Cette dernière passe ensuite dans l'appareil de Golgi pour être internalisée dans les vésicules, lesquelles fusionnent avec la membrane apicale des cellules folliculaires en libérant la Tg dans la colloïde par exocytose [12]. (fig.10)

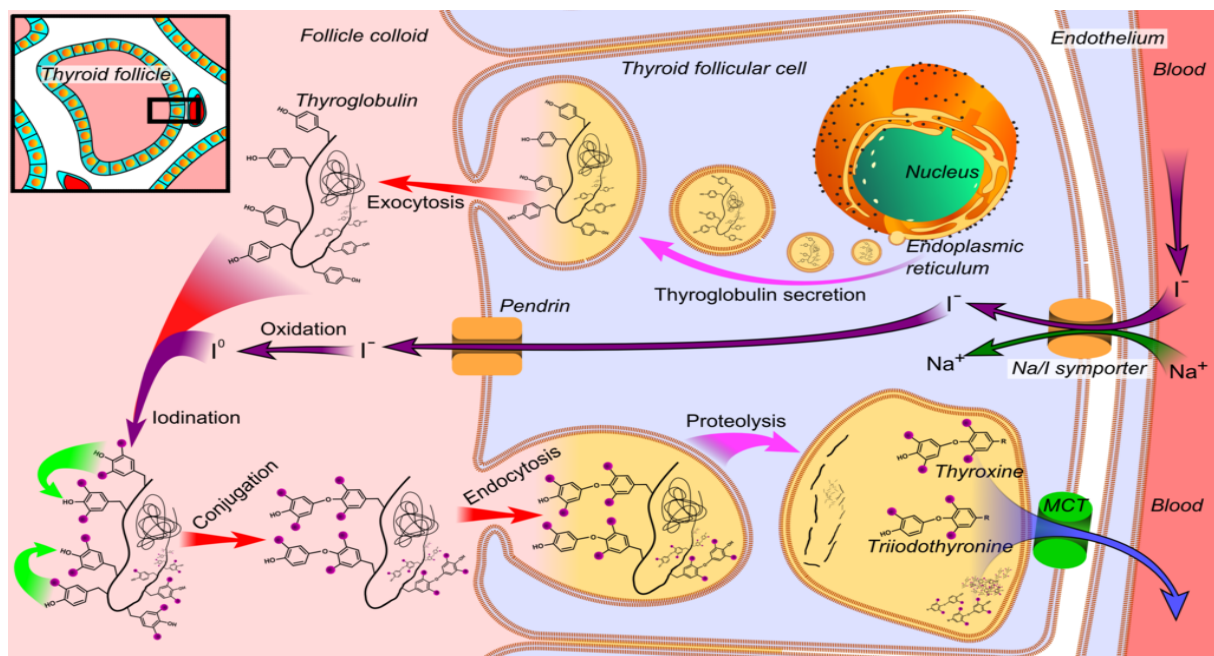


Figure 10 : Récapitulatif de la synthèse des hormones thyroïdiennes [12].

L'iode absorbé par l'alimentation est présent dans l'organisme sous forme d'anions iodure  $I^-$ , qui sont concentrés dans les cellules folliculaires à partir du sang à l'aide du symport Na/I (NIS), qui utilise le gradient électrochimique en

cations sodium ( $\text{Na}^+$ ) pour accumuler les ions  $\text{I}^-$ . Ces derniers traversent ensuite la membrane apicale grâce à la pendrine, qui joue le rôle d'antiport  $\text{Cl}/\text{I}^-$ , pour rejoindre la colloïde, où ils sont oxydés par la thyroperoxydase (TPO) à l'aide de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) pour former du diiode  $\text{I}_2$  susceptible de réagir directement avec les résidus de tyrosine de la thyroglobuline : ceux-ci peuvent être iodés une fois pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT), ou deux fois pour former des résidus de diiodotyrosine (DIT) [12].

La condensation de deux résidus de DIT donne un résidu de  $\text{T}_4$ , tandis que la condensation d'un résidu de MIT sur un résidu de DIT donne un résidu de  $\text{T}_3$ ; la condensation d'un résidu de DIT sur un résidu de MIT donne en revanche un résidu de 3,3',5'-triiodothyronine ( $\text{rT}_3$  ou reverse  $\text{T}_3$ ) qui est biologiquement inactive [12].

Les HT  $\text{T}_4$  et  $\text{T}_3$  sont libérées par digestion du colloïde par des peptidases, à raison de seulement cinq ou six molécules d'HT libérées par molécule de thyroglobuline digérée, le ratio étant d'environ une molécule de  $\text{T}_3$  pour 20 molécules de  $\text{T}_4$  [12].

### **3. Sécrétion :**

La Tg iodée portant  $\text{T}_3$  et  $\text{T}_4$  représente une réserve d'HT. Sous l'action de la TSH, du colloïde est internalisé dans des vésicules d'endocytose qui fusionnent avec des lysosomes. A l'intérieur de ces vésicules de fusion, migrant vers le pôle basolatéral, des peptidases lysosomiales libèrent MIT, DIT,  $\text{T}_3$  et  $\text{T}_4$  de la thyroglobuline. Ce mécanisme d'endocytose au niveau des microvillosités apicales est appelé pinocytose. Le produit de ces vésicules est ensuite libéré dans les capillaires sanguins par exocytose [12]. **(fig.10)**

#### **4. Transport des hormones thyroïdiennes:**

Dans la circulation sanguine, les HT sont très majoritairement liées à des protéines de transport. On considère que 99.9% de la T4 est liée à l'albumine et à trois autres protéines :

- une HDL2 (high density lipoprotein), qui est une lipoprotéine correspondant à un transport non spécifique de la thyroxine,
- une  $\alpha_2$  globuline ou TBPA (thyroxin binding prealbumin),
- une  $\beta$  globuline, qui est la thyroglobuline ou TBG.

La T3, quant à elle, est principalement transporté par la TBPA [16]. Seules les formes libres sont actives c'est-à-dire susceptibles d'avoir une action sur les tissus cibles. Il s'agit de la T4 libre (free T4 ou FT4) et de la T3 libre (FT3). Le volume de distribution est large puisque tous les tissus et les organes possèdent des récepteurs, cependant l'action hormonale est plus intense dans certains tissus tels que : le foie, les reins, les muscles, la peau, les surrénales, le tissu adipeux brun, le cerveau, l'hypophyse [16].

La FT4 est considérée comme une pro-hormone car trois à cinq fois moins active que la FT3. La T4 peut aussi être convertie en rT3, forme inactive d'HT, par la 5-déiodinase. Ces conversions par des désiodases sont intracellulaires. Lorsque l'organisme est en état catabolique comme lors de maladies ou de jeûne, la production de la rT3 augmenterait.

## 5. Mode d'action cellulaire de la FT3 :

La T3 agit par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires et mitochondriaux sur tous les mécanismes de synthèse. Elle accroît la synthèse des ARNm par activation de l'ARN polymérase, elle stimule le transport des acides aminés, et potentialise l'action de certaines hormones. Les répercussions sont immédiates sur les mécanismes de croissance et de différenciation, en particulier des tissus fœtaux. Elle augmente la consommation d'oxygène et par conséquent élève le métabolisme basal. Elle exerce son activité sur la synthèse, la mobilisation et la dégradation des lipides. Ainsi, l'hypercholestérolémie peut constituer un bon signe biologique d'appel d'une hypothyroïdie. Les effets métaboliques sont rapides pour ce qui concerne les glucides et les lipides, tandis qu'ils sont beaucoup plus lents pour les protéines. En conséquence, les effets sur la pousse du poil, par exemple, requièrent plusieurs semaines avant d'être appréciables [16].

## 6. Effets et rôles des hormones thyroïdiennes :

### *a. Effets sur la croissance et le développement*

Les HT sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central (SNC) et pour l'os.

- **Croissance et développement du système nerveux central :**

Le rôle des HT est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elles participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme).

L'excès d'HT est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.

Chez l'adulte, les HT participent également au fonctionnement du SNC, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité [17,18].

- **Croissance et développement du squelette :**

Pendant la période fœtale, les HT ne sont pas nécessaires 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 [17,18].

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 chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les HT permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1). L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit ainsi à un nanisme dysharmonieux.

Chez l'adulte, les HT sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose [17,18].

**b. Effets métaboliques : [17]**

La figure 11 regroupe l'ensemble des effets des HT :

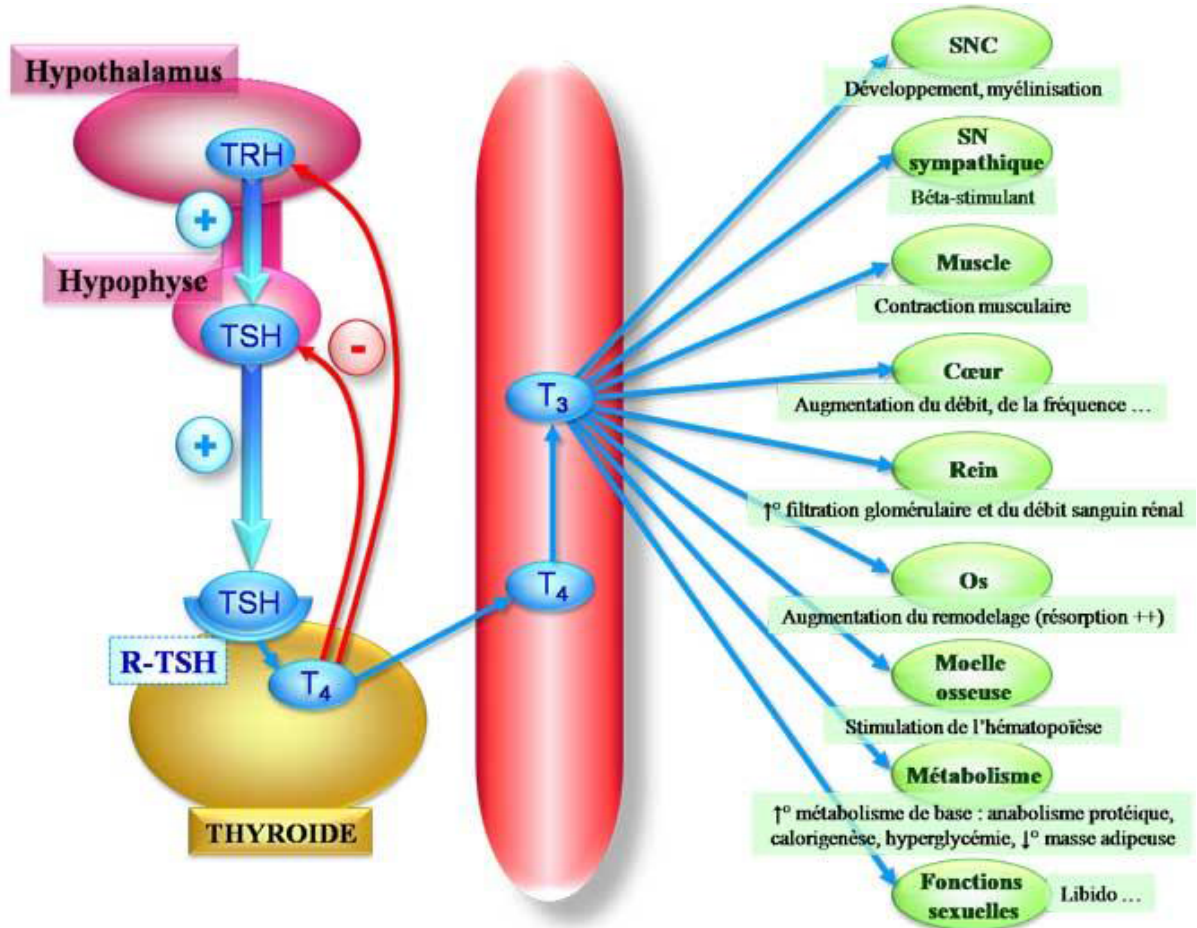


Figure 11 : Rôles des hormones thyroïdiennes [18].

• **Métabolisme basal :**

Les HT augmentent la thermogénèse obligatoire et la consommation d'oxygène. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

- **Métabolisme glucidique :**

Les HT sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production de glucose).

- **Métabolisme lipidique :**

Les effets des HT sur le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogenèse et de l'oxydation des acides gras libres. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.

- **Métabolisme protéique :**

Les HT augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

- **Métabolisme hydro minéral :**

Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

**c. Effets tissulaires :**

Par leur action ubiquitaire, les HT sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici :

- **Au niveau cardiaque :** les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.

- **Au niveau musculaire** : les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.

- Au niveau le type digestif, les HT favorisent le transit.
- Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie.

## **7. Régulation :**

- **Régulation hypothalamo-hypophysaire : (fig.12)**

La régulation de l'activité thyroïdienne dépend essentiellement de la TSH. Celle-ci stimule l'ensemble de la synthèse des HT, de la captation de l'iode à la sécrétion. Elle agit par ailleurs sur la croissance et le développement des thyrocytes [12].

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par l'hypophyse. La sécrétion de TSH est elle-même stimulée par une neurohormone de trois acides aminés, la TRH, sécrétée par l'hypothalamus. La sécrétion d'HT est donc sous la dépendance d'un système hypothalamo-hypophysaire recevant lui-même différentes influences [12].

La plus importante des régulations du système hypothalamo-hypophysaire est le rétrocontrôle négatif exercé par les HT (T3 et T4) sur la sécrétion de TRH par l'hypothalamus et la sécrétion de TSH par l'hypophyse [12].

Par ailleurs, le système nerveux sympathique peut stimuler la sécrétion de TRH par l'hypothalamus tandis que d'autres facteurs inhibent l'hypothalamus et/ou l'hypophyse (sérotonine, somatostatine, dopamine, cortisol).

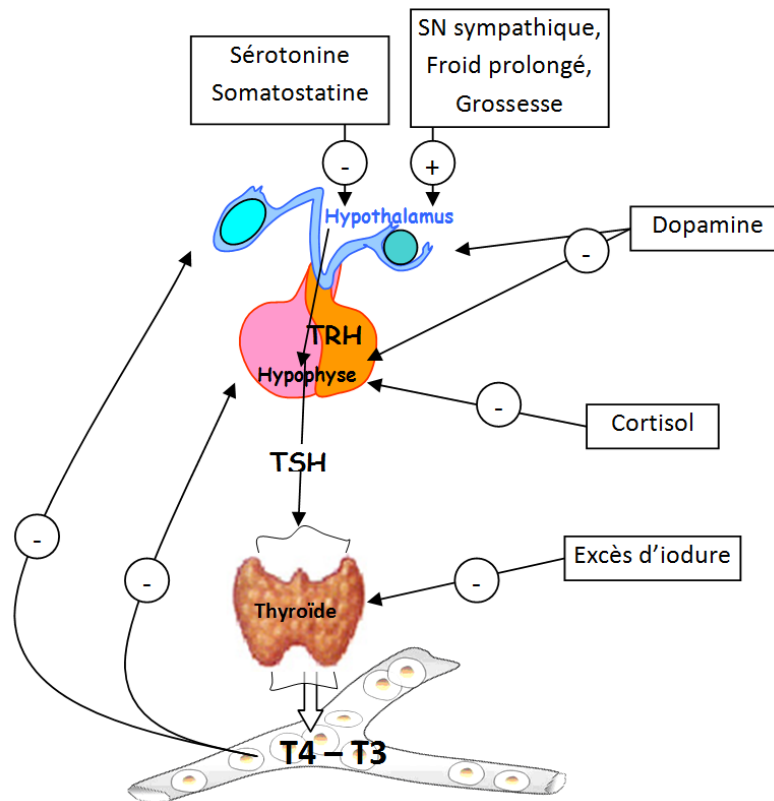


Figure 12 : Régulation de l'axe thyroïdien [12].

- Effet de Wolff-Chaikoff : effet de l'iode :

La deuxième grande forme de régulation de l'hormonogénèse thyroïdienne est l'effet de l'iode lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet Wolff-Chaikoff : de fortes doses d'iode inhibent l'organification en T3 ou T4 et le couplage des radicaux iodotyrosine. Ce mécanisme a pour objectif de protéger la glande contre des excès soudains de l'iode [12].

## **8. Catabolisme et élimination des hormones thyroïdiennes :**

Le catabolisme des HT se déroule principalement dans le foie. Il se déroule en deux phases : la première dénature l'hormone et la prépare pour la deuxième phase, à savoir sa conjugaison avec des groupements glucuronate ou sulfate. Cette conjugaison, en augmentant l'hydrosolubilité des HT, facilite leur élimination biliaire ou urinaire.

Après l'élimination biliaire, les HT conjuguées se retrouvent dans l'intestin pour être éliminées par voie fécale. Dans le tube digestif, une hydrolyse les libère des groupements glucuronate ou sulfate, 10 à 30 % des hormones éliminées peuvent ainsi être réabsorbés chez l'homme [12,13].

Il existe d'autres voies métaboliques du catabolisme des HT. La désamination oxydative puis la décarboxylation aboutit à l'élimination fécale et urinaire de dérivés acétiques, l'acide tri-iodoacétique (Triac) et tétra-iodoacétique (Tétrac), d'une part, et de tri-iodothyronamine et de tétra-iodothyronamine d'autre part. Ces déchets du catabolisme peuvent subir une désiodation permettant à l'organisme de recycler l'iode. Il est important de souligner que ces mécanismes de catabolisme et d'élimination ne concernent que la forme libre des hormones, c'est-à-dire non liées aux protéines plasmatiques [12,13].

*Partie 2 :  
la thyroïde pendant  
la grossesse*



## **I. Modifications de la physiologie thyroïdienne maternelle**

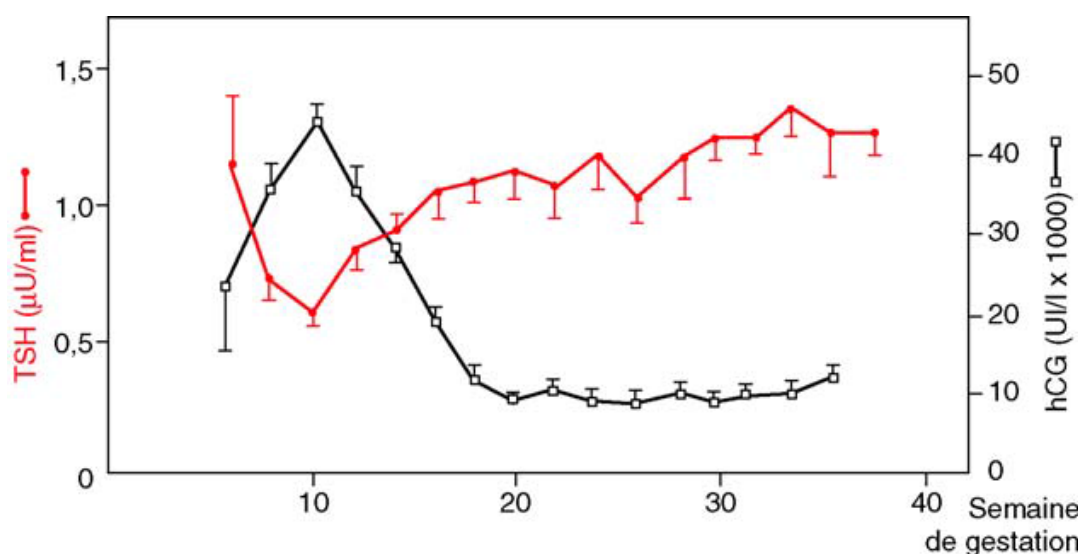
### **A. Elévation de l'oestradiolémie et du taux de thyrosin binding globulin (TBG) :**

Dès le début du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, on observe une élévation significative et physiologique de l'oestradiolémie. Cette sécrétion accrue des œstrogènes induit une augmentation du taux de TBG [19,20]. Son taux sérique augmente dès la 6<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à 20 SA pour ensuite atteindre un plateau [21,22]. Sa concentration plasmatique est multipliée par 2,5. 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 HT totales de l'ordre de 40 à 100 % en comparaison à une femme non enceinte [23]. D'autre part, le taux d'hormones libres (T4L et T3L) diminue significativement spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la décroissance devient moins importante jusqu'au terme [21]. 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 [22].

### **B. Action « TSH-like » de l'hormone chorionique gonadotrophinique (hCG) :**

L'hCG est sécrétée par le placenta. Son taux augmente de manière exponentielle durant les premières semaines de gestation pour atteindre un pic maximal à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse [24]. En raison de son analogie structurelle avec la TSH, l'hCG stimule la glande thyroïde avec un maximum entre la 8<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> SA [25], on parle d'effet « TSH-like ». Il y a ainsi une

corrélation positive entre le taux d'hCG et de T4L alors que la concentration de TSH diminue avec une image en «miroir» en raison du rétrocontrôle négatif. Cette activité thyroïdienne de l'hCG explique que les taux de TSH soient inférieurs chez la femme enceinte en comparaison aux femmes non enceintes [26], diminution considérée comme physiologique [21]. (fig. 13)



**Figure 13 : Courbes en miroir de thyroid stimulating hormone (TSH) et de human chorionic gonadotropin (hCG) au cours de la grossesse [27]**

Dans la deuxième partie de la grossesse, l'hCG atteint un plateau responsable d'une baisse des concentrations des HT et une augmentation progressive de la TSH qui reste le plus souvent dans les limites de la normale [24].

Par ailleurs, l'augmentation de l'activité de la glande thyroïde est responsable de l'élévation du taux de la Tg [27].

### **C. Apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III :**

Trois enzymes interviennent dans la désiodation des HT : les désiodases de type I, II et III. Les types I et II ne semblent pas être modifiés lors de la grossesse [21], par contre le désiodase de type III, qui permet la conversion de la T4 maternelle en r-T3, et de la T3 en T2 [21], augmente dans le placenta, ce qui induit une dégradation périphérique des HT en les inactivant, essentiellement pendant la seconde moitié de la grossesse pour protéger le fœtus d'une production excessive de T4 et T3. La thyroïde maternelle doit compenser cette inactivation en augmentant la production des HT [28].

### **D. Augmentation de la clairance rénale et des besoins en iode :**

La filtration glomérulaire chez la femme enceinte augmente précocement et significativement, pour l'iode et d'autres molécules [21]. Ce phénomène qu'apparaît dès les premières semaines de grossesse et persiste jusqu'au terme, est responsable d'une perte iodée rénale non négligeable [21]. Cette fuite engendre une diminution du taux circulant 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, pour répondre aux différents stimuli liés à la gestation [21].

Tout au long du 1<sup>er</sup> trimestre les besoins fœtaux sont assurés exclusivement par la mère, qui constitue la seule source d'HT pour le fœtus [29]. Pour assurer l'ensemble des besoins materno-fœtaux en HT, la glande thyroïde maternelle doit donc maintenir une euthyroïdie. A partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, la thyroïde fœtale est fonctionnelle et débute sa propre synthèse hormonale, nécessitant un apport iodé suffisant, de source maternelle [29].

### E. Modification morphologique de la glande thyroïde : (fig.14)

Du fait de changements hémodynamiques au cours de la grossesse, le volume thyroïdien est modifié [30]. Ainsi, l'échographie doppler couleur retrouve une augmentation du flux sanguin de la thyroïde pendant la grossesse et une diminution un an après l'accouchement. Par ailleurs, l'augmentation de la production hormonale du fait des changements induits par la grossesse provoque une adaptation physiologique de la glande de type vasculaire avec augmentation du volume de la thyroïde [31].

La taille de la thyroïde augmente de 10% pendant la grossesse dans les régions sans carence en iode et de 20 à 40% dans les régions avec une insuffisance en iode [32].

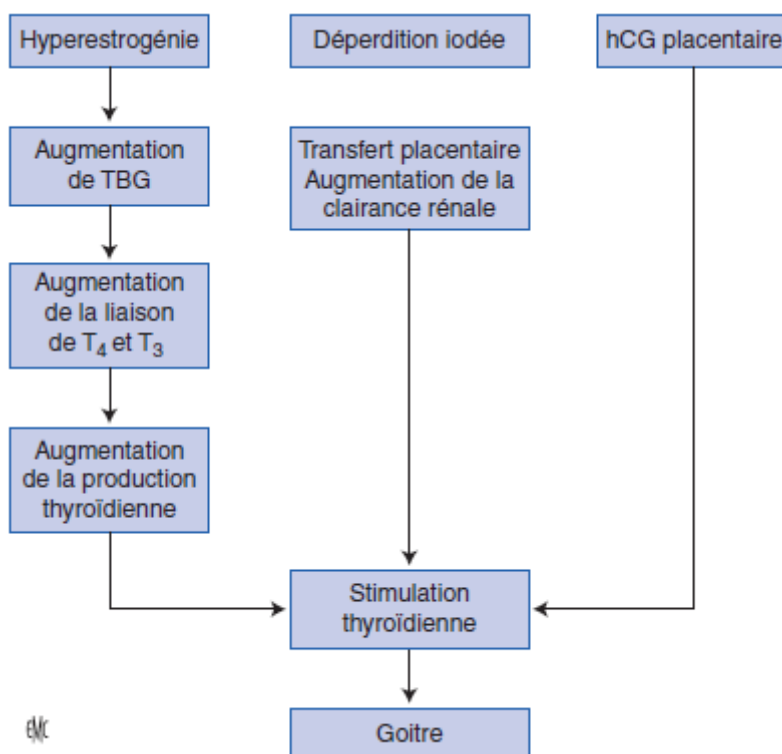


Figure 14 : Goitrinèse au cours de la grossesse [33].

## F. Modification des taux des anticorps antithyroïdiens :

Lors de la grossesse il existe une suppression partielle de l'activité immunologique maternelle qui entraîne une diminution de la production des anticorps antithyroïdiens et en particulier des anticorps anti récepteur de la TSH, avec un rebond immunologique après l'accouchement [34,35]. Les anticorps anti TPO et anti Tg diminuent également progressivement pendant la grossesse, leur augmentation se produit dès la 6<sup>ème</sup> semaine après l'accouchement et reviennent à leur valeur préconceptionnelle dès la 12<sup>ème</sup> semaine après l'accouchement [30].

Le tableau I récapitule l'ensemble des modifications du bilan hormonal thyroïdien au cours de la grossesse et en post-partum.

**Tableau I : La physiologie thyroïdienne pendant la grossesse [30].**

| Parameter       | First trimester | Second trimester | Third trimester | After delivery |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
| hCG             | ↑↑              | ↘→               | ↘               | ↓↓             |
| TSH             | ↘↓              | ↗                | ↗               | ↘              |
| fT <sub>4</sub> | ↗↑              | ↘                | ↘↓              | ↗              |
| fT <sub>3</sub> | ↗↑              | ↘                | ↘↓              | ↗              |
| Treg            | ↑               | ↑↑               | ↘               | ↓↓             |
| TAb             | ↘               | ↓                | ↓↓              | ↑↑             |

→: No change; ↘: Slight decrease; ↓: Decrease; ↓↓: Marked decrease; ↗: Slight increase; ↑: Increase; ↑↑: Marked increase when compared with the previous period.  
 fT<sub>3</sub>: Free triiodothyronine; fT<sub>4</sub>: Free thyroxine; hCG: Human chorionic gonadotropin; TAb: Thyroid autoantibodies; TSH: Thyroid stimulating hormone.  
 Data taken from [2,3,14,18–24,49,52,55].

## **II. Thyroïde fœtale et hormones thyroïdiennes :**

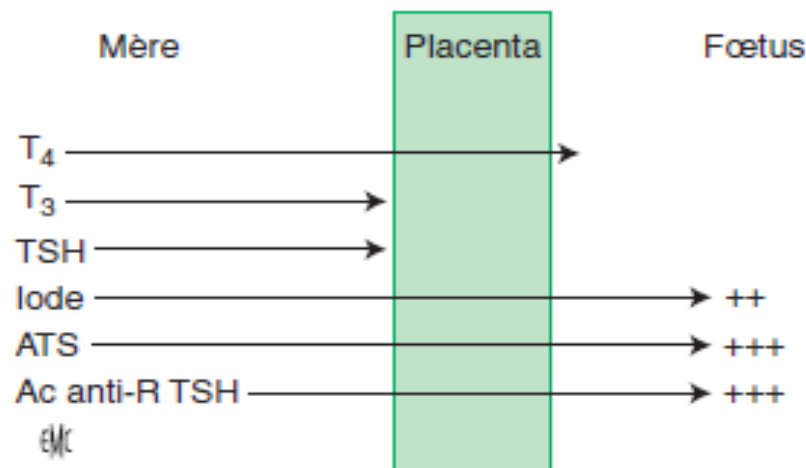
### **A. Formation embryologique de la thyroïde :**

La formation embryologique de la thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse. À sept semaines de développement, la thyroïde a migré dans sa localisation définitive à la face antérieure du cou [33].

La synthèse de la Tg débute dès 12 SA, et la maturité structurale de la glande est complète à 18 SA. La production d'HT devient significative à partir de 20 à 22 SA, avec une captation d'iode par les cellules folliculaires thyroïdiennes qui augmente. 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). 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 (moyenne  $10,2 \pm 3,8$   $\mu$ UI/l). On peut penser qu'il existe chez le fœtus une relative insensibilité de l'hypophyse au rétrocontrôle par la T4 [33].

### **B. Rôle des hormones thyroïdiennes chez le fœtus :**

Le placenta est perméable à l'iode, à la T4 (uniquement en cas de fort gradient de concentration), aux anticorps anti-TPO, aux anticorps anti RTSH et aux drogues antithyroïdiennes. En revanche, il est parfaitement imperméable à la TSH. (fig. 15)



**Figure 15 : Passage transplacentaire des composants du bilan thyroïdien seules la TSH et la T3 ne passent pas [33].**

Le passage transplacentaire des HT de la circulation maternelle à la circulation fœtale est fondamental pour le développement normal du fœtus, en particulier le développement du SNC d'une part de point de vue structurel (organisation tissulaire, migrations neuronales) et d'autre part de point de vue fonctionnel (acquisition de l'intelligence, capacités d'apprentissage).

Ainsi, le rôle des hormones maternelles est important dans la première moitié de la grossesse avant la production endogène d'HT par le fœtus. Le placenta régule à la fois la quantité et la composition des différentes formes d'HT transportées pour assurer un niveau de concentration adapté à chaque stade de développement fœtal. Ce passage transplacentaire est modulé par différents facteurs incluant les protéines suivantes :

- le transporteur membranaire placentaire, qui régule le passage des HT au travers des cellules.

- l'iodothyronine désiodinase qui métabolise les HT.
- les protéines trophoblastiques qui lient les HT.

Dans les situations pathologiques de carence en HT fœtales ou maternelles, le placenta échoue à mettre en place les mécanismes nécessaires 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 à la formation de goîtres. On comprend alors que maintenir un statut hormonal normal chez la mère est le premier vecteur qui assurera l'homéostasie des HT chez le fœtus [33].

*Partie 3 : Exploration  
de la glande thyroïde  
pendant la grossesse*



## **I. Exploration clinique :**

L'examen clinique va chercher à caractériser la pathologie thyroïdienne et le contexte de sa survenue.

➤ **L'interrogatoire** apprécie la survenue récente ou ancienne, la cinétique évolutive, le contexte de goitre ou de maladie thyroïdienne, familiale, géographique ou sporadique. L'anamnèse recherche l'exposition à une carence iodée, à des aliments ou médicaments goitrigènes.

➤ **L'inspection** à jour frisant permettra de repérer sous la peau les lobes hypertrophiés d'un goitre (faire avaler la patiente, ce qui a pour conséquence de provoquer un mouvement d'ascenseur de la thyroïde), ou un ou plusieurs nodules.

➤ **La palpation** apprécie le volume thyroïdien, la symétrie des lobes, la consistance du parenchyme glandulaire, molle, souple, élastique ou plus ferme, à dure (ligneuse ou pierreuse dans les cancers ou certaines formes de thyroïdite très fibreuses). Elle peut susciter une gêne ou une douleur plus ou moins vive et exquise (thyroïdites aiguës et subaiguës).

La mesure du périmètre cervical permet de suivre grossièrement avec le temps l'évolution plus ou moins favorable du goitre. L'examen clinique général recherche enfin des stigmates de dysthyroïdies (hyper- ou hypothyroïdie) [36].

## **II. Exploration biologique :**

Depuis plus de dix ans déjà, les dosages hormonaux présentent à la fois de très bonnes sensibilités et spécificités grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux mais aussi par l'amélioration des signaux de détection. Les techniques utilisent des traceurs enzymatiques ou luminescents plus rarement isotopiques, elles sont toutes automatisées. Toutefois, les performances des divers systèmes analytiques sont encore hétérogènes en termes de précision et d'exactitude. Il appartient au biologiste de faire les choix les plus judicieux afin de répondre en priorité aux critères de qualité de base [37].

### **A. Les paramètres du bilan hormonal thyroïdien :**

Les principaux paramètres biologiques utiles pour l'exploration de la fonction thyroïdienne sont : la TSH, la T4, la T3 et les anticorps antithyroïdiens (Anti TPO, Anti-Tg, Anti-RTSH).

#### **1. La TSH :**

La TSH constitue le paramètre le plus précieux pour l'appréciation de la fonction thyroïdienne. Son utilisation exclusive présuppose toutefois deux conditions essentielles, l'intégrité de l'antéhypophyse et l'état d'équilibre du fonctionnement thyroïdien. En effet, tout processus morbide qui altère la région hypothalamo-hypophysaire peut modifier la production de TSH [38].

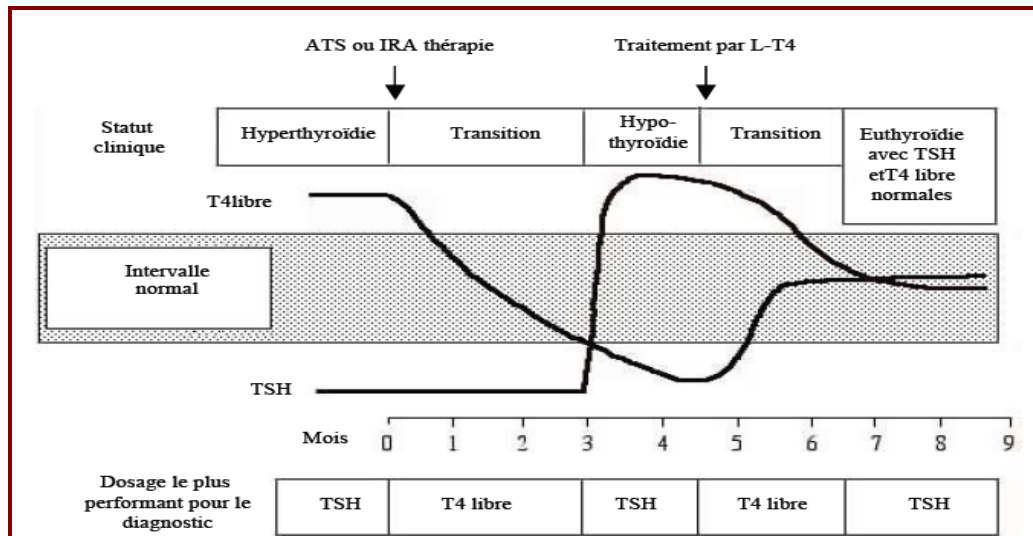
Les indications de son dosage sont :

- L'affirmation de l'euthyroïdie en présence d'un goitre simple, d'un nodule thyroïdien isolé,

- L'adaptation de traitement par la L-thyroxine (LT4) des hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne,
- Le dépistage des dysfonctions thyroïdiennes chez le nouveau-né, lors de la prise de certaines médicaments (amiodarone, carbonate de lithium, interféron, antiangiogénique), après irradiation, et chez les sujets porteurs d'anticorps antithyroïdiens.

Les recommandations américaines proposent un dosage de TSH tous les 5 ans à partir de 35 ans et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne [39].

A noter que les résultats des mesures de la TSH sérique peuvent induire des erreurs diagnostiques pendant les périodes transitoires correspondant à un état thyroïdien instable, par exemple pendant les phases initiales du traitement de l'hyper et de l'hypothyroïdie ou au cours d'un changement de posologie de L-T4. De façon spécifique, il faut 6 à 12 semaines pour que la sécrétion hypophysaire de TSH se rééquilibre à un nouveau statut fonctionnel thyroïdien [40]. De telles périodes de statut thyroïdien instable peuvent aussi survenir à l'occasion d'un épisode de thyroïdite, incluant les thyroïdites du post-partum (TPP), où des résultats discordants de la TSH et de la T4L sont observés. (fig.16)



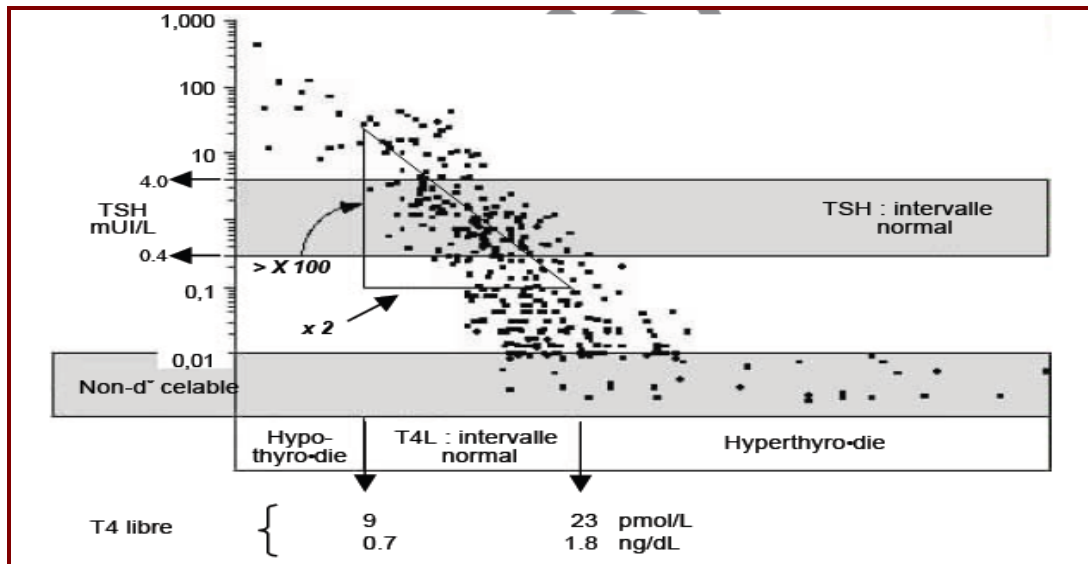
**Figure 16 : Retard dans la remise à niveau de la TSH hypophysaire pendant les périodes de transition en présence d'un statut thyroïdien instable suite au traitement de l'hyper- ou de l'hypothyroïdie [40].**

## 2. La thyroxine T4 :

La thyroxine totale (T4T) et sa forme libre (T4L) sont produites en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est donc un excellent reflet de la production thyroïdienne. Le dosage de la T4T a été totalement remplacé par l'estimation des formes libres depuis près de 20 ans. La T4L ayant une plus forte valeur clinique que la T3L, elle doit donc être dosée en seconde intention après la TSH dans l'exploration des hyper- ou hypothyroïdie. Sa détermination est faite simultanément lorsque la conviction clinique est forte ou lorsqu'il s'agit de patients polypathologiques (et/ou polymédicamentés) [37].

Une compréhension de la relation normale qui existe entre les niveaux de la T4L et la TSH sérique est essentielle pour l'interprétation des dosages thyroïdiens. Lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale, il

existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH sérique et les concentrations de T4L, suite à l'inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse par le rétro-contrôle exercé par les HT. (fig.17)



**Figure 17 : Relation entre la TSH sérique et les concentrations de T4 libre chez des sujets présentant un état thyroïdien stable et une fonction hypothalamo-hypophysaire normale [40].**

Les variations individuelles étroites des valeurs des dosages thyroïdiens (observées dans des études chez des jumeaux) suggèrent que chaque individu a un niveau propre de T4L génétiquement prédéterminé [40,41]. Tout excès (même faible) ou toute déficience de la T4L sera détecté par l'hypophyse, par rapport au point de repère individuel de la T4L, et entraînera une réponse amplifiée et inverse de la sécrétion de TSH.

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 et un taux abaissé de TSH avec une T4L élevée caractérisent l'hyperthyroïdie. 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 T4) [42,43].

### **3. La triiodothyronine T3 :**

La T3 libre (T3L) représente environ 0,2 % de la T3 totale (T3T) [37]. Les concentrations de T3 constituent un reflet de la production périphérique et leur valeur diagnostique dans l'évaluation du fonctionnement thyroïdien, sans être négligeable, est limitée : présentations complexes et inhabituelles d'hyperthyroïdies, discordances entre TSH et T4L, recherche d'une thyroétoxicose chez le patient porteur d'un goitre en région de carence en iode, évaluation de la thyroétoxicose chez un patient sous amiodarone, recherche de surdosage lors de thérapies suppressives par la LT4 et détection précoce de récurrence de maladie de Basedow (MB). La fréquence de sa prescription devrait donc être moindre que celle de la T4L, ce qui en pratique n'est pas vérifié [37].

#### **4. Les anticorps antithyroïdiens :**

Les anticorps antithyroïdiens sont produits contre les principaux antigènes de la thyroïde, constitués par la thyropéroxydase (enzyme-clef de la biosynthèse des HT), la Tg et le récepteur de la TSH (RTSH) [44].

Les anticorps anti-TPO et anti-Tg sont présents chez 5 à 15 % des femmes en âge de procréer et chez 30% des patientes qui ont une maladie auto-immune telle qu'un diabète de type 1 [44].

##### **Les anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) :**

Ce sont des IgG dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ces auto-anticorps sont surtout présents en cas de thyroïdite d'Hashimoto à des titres très élevés, mais peuvent se voir également dans d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes (MB, thyroïdite atrophique, thyroïdite auto-immune asymptomatique...). Dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne la prévalence de anticorps anti-TPO est de 10-12%, elle est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge [45].

##### **Les anticorps antithyroglobuline (Ac anti-Tg) :**

Ils sont de type IgG, moins souvent IgM ou IgA. Ils n'ont pas de rôle pathogène. En pratique clinique, leur dosage dans le cadre des pathologies thyroïdiennes auto-immunes n'est indiquée qu'en cas de forte suspicion clinique et /ou échographique, en cas d'absence d'anticorps anti-TPO, puisque l'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la Tg. Les anticorps anti-Tg sont présents chez 10% de la population générale, mais seulement 3% de la population présente des anticorps anti-Tg sans anticorps anti-TPO détectables (étude américaine NHANES III) [45].

### **Les anticorps antirécepteur de TSH (anti-RTSH)**

Ce sont des anticorps de type IgG1, qui contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg sont pathogènes, en stimulant ou en inhibant les actions du récepteur de la TSH. Les anticorps stimulants et bloquants peuvent coexister chez le même patient, et leur concentration peut changer dans le temps. La présentation clinique (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) dépend de l'affinité et de la concentration relative de l'anticorps dominant [44]. Les anti-RTSH constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la MB [45]. Toutefois, leur persistance en fin de traitement est prédictive d'un risque élevé de récurrence de la maladie. Dans de rares situations, les anti-RTSH sont des anticorps bloquants, responsables d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Ils sont rencontrés dans la maladie d'Hashimoto. Leur caractère pathogène est très bien illustré par les dysthyroïdies fœtales induites par le passage transplacentaire des anticorps maternels [44].

Le risque de dysthyroïdies fœtal et néonatale est négligeable chez les femmes qui ont un taux faible ou nul d'anticorps anti-RTSH avant ou au cours de la gestation. En revanche, un taux élevé d'anticorps anti-RTSH au cours de la grossesse impose une surveillance échographique fœtale à partir de 18 à 22 SA, et une surveillance clinique, et hormonale après l'accouchement afin de diagnostiquer une dysthyroïdie néonatale.

## B.Algorithme de prescription du bilan thyroïdien :

➤ **En cas de désir de grossesse :** les dernières recommandations américaines de l'Endocrine Society [46], recommandent un dépistage ciblé, par le dosage de la TSH, chez les femmes présentant les caractéristiques regroupées dans le tableau II.

**Tableau II : Critères d'indication à un dosage de TSH en cas de désir de grossesse selon l'Endocrine Society [46].**

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Âge > 30 ans                                                                                                     |
| Pathologie auto-immune thyroïdienne, hypothyroïdie ou antécédent familial de pathologie auto-immune thyroïdienne |
| Goitre                                                                                                           |
| Anticorps antithyroïdiens positifs, notamment anticorps anti-thyropéroxydase (ATPO)                              |
| Symptômes évoquant une hypothyroïdie                                                                             |
| Diabète de type 1 ou autre pathologie auto-immune                                                                |
| Infertilité                                                                                                      |
| Antécédent de fausse couche ou accouchement prématuré                                                            |
| Antécédent de radiothérapie cervicale ou cérébrale ou chirurgie thyroïdienne                                     |
| Traitement par lévothyroxine en cours                                                                            |
| Résidence dans une région de carence iodée                                                                       |

### ➤ **En cours de grossesse :**

Il est actuellement recommandé par les différentes sociétés savantes [23] de réaliser un dépistage ciblé par la TSH, mais le débat sur l'intérêt d'un dépistage universel persiste compte tenu de l'absence de grandes études randomisées contrôlées ayant permis d'en étudier le bénéfice [47].

Les arguments pour un dépistage systématique :

- 30% des patientes en hypothyroïdie frustre ne seraient pas identifiées si on suit le dépistage ciblé.
- Les études d'intervention montrent que traiter les femmes en hypothyroïdie frustre diminue le risque de fausse couche spontanée et d'accouchement prématuré [48].

Les arguments contre un dépistage systématique :

- Des études tendent à penser que les patientes en hypothyroïdie, non diagnostiquées par le dépistage systématique, n'auraient pas un risque augmenté de complication pendant leur grossesse.
- La découverte d'une hypothyroïdie même très discrète chez la mère est une source d'angoisse majeure pour la patiente. Aucune prédiction individuelle n'est possible pour évaluer le possible retentissement de cette hypothyroïdie chez l'enfant [48].

Dans tous les cas le diagnostic positif et étiologique repose essentiellement sur le dosage de la TSH, la T4L et les anticorps antithyroïdiens. Lorsqu'une TSH maternelle est élevée, il convient de doser la T4L afin de déterminer s'il s'agit d'une hypothyroïdie vraie ou infraclinique. L'interprétation du résultat du dosage de T4L doit prendre en compte le terme de la grossesse et la méthode de dosage employée. La T3L ne traverse pas le placenta, demander la T3L pendant la grossesse est habituellement limité à des circonstances spécifiques comme la thyrotoxicose prédominante en T3 (rare). Le dosage de T4 et T3 totales peut être utile pendant la grossesse si des dosages fiables de T4L ne sont pas disponibles [25].

➤ **En post-partum**

Un dosage de TSH 6 à 12 semaines après l'accouchement puis à 6 mois est recommandé chez les femmes à haut risque de TPP (positivité des anticorps ATPO, femmes diabétiques de type 1, antécédent de TPP, MB en rémission, hépatite virale chronique,...).

Le tableau III récapitule les examens utiles à l'exploration des dysfonctionnements thyroïdiens en per- et post-partum.

**Tableau III : Examens utiles à l'exploration des dysfonctions thyroïdiennes per- et post-partum [49]**

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Pendant la grossesse | <b>Thyroïdite auto immune connue</b><br>TSH<br>T3 + T4                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Pas de pathologie thyroïdienne connue</b><br><div style="text-align: center;"> Ac antithyroïdiens<br/> ↓<br/> négatifs      positifs<br/> ↓<br/> Stop      ↓<br/>             TSH<br/>             T3 + T4<br/>             ↓<br/>             Ac antirécepteur<br/>             de la TSH<br/>             ↓<br/>             négatifs      positifs<br/>             ↓      ↓<br/>             TSH      risque<br/>             Post-partum      de Basedow<br/>                                  Post-partum </div> |
| 2) Après la grossesse   | <div style="text-align: center;"> TSH<br/> ↙      ↘<br/> Augmentée      Diminuée<br/> ↓      →<br/> T3 T4      Ac antithyroïdiens<br/> Ac antithyroïdiens      Ac antirécepteur de la TSH<br/>                                  T3 totale/T4<br/>                                  Scintigraphie thyroïdienne </div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### **C.Phase préanalytique :**

La plupart des fabricants recommandent l'utilisation du sérum comme échantillon plutôt que du plasma sur EDTA ou héparine. Pour obtenir des résultats optimaux et un rendement maximal du sérum, il est recommandé de laisser les échantillons de sang total coaguler pendant 30 minutes au moins avant centrifugation et séparation. Le sérum peut ensuite être stocké à + 4 - 8° C pendant une semaine. Le stockage à - 20°C est recommandé si le dosage doit être réalisé après plus d'une semaine. La collecte de sérum en tubes de « gel-barrière » n'affecte pas les résultats de la plupart des dosages de TSH et d'HT [40].

La TSH et la T4T dans des échantillons séchés de sang total employés pour le dépistage des hypothyroïdies néonatales sont également stables pendant des mois, si les échantillons sont stockés en présence d'un dessicant. La TSH sérique a été rapportée comme étant légèrement plus stable que la T4 [40].

Par ailleurs, des variables comme le sexe, la race, la saison, la phase du cycle menstruel, le tabagisme, l'activité physique, le jeûne ou la stase veineuse (induite par la phlébotomie) n'ont que des effets mineurs. Etant donné que les différences liées à ces variables physiologiques sont plus petites que celles qui sont dues à la méthodologie des dosages, elles sont considérées comme sans conséquences [40].

L'hémolyse, la lipémie, et l'hyper-bilirubinémie ne produisent en général pas d'interférences significatives dans les dosages immunologiques. Cependant, les acides gras libres peuvent déplacer la T4 des protéines de liaison sériques, ce

qui peut partiellement expliquer les valeurs de T4T basses rencontrées souvent dans les maladies non thyroïdiennes (NTI nonthyroidal illness) [40].

D'autre part, la notion d'iatrogénie avec l'administration de certaines médications (par exemple : amiodarone, glucocorticoïdes,  $\beta$ -bloquants) est importante à connaître car elle peut être à l'origine d'une discordance du bilan thyroïdien.

En effet, les médicaments peuvent affecter les dosages thyroïdiens aussi bien in vivo qu'in vitro. Ceci peut conduire à des erreurs d'interprétation des résultats de laboratoire et à un diagnostic inapproprié, ou à réaliser des dosages complémentaires inutiles et donc à un accroissement des coûts de la prise en charge médicale [50].

- **Effets in vivo :**

En général, la concentration de TSH sérique est moins affectée par des médicaments que les concentrations des HT. Par exemple, l'élévation de la TBG induite par les œstrogènes élève les taux sériques de T4T, mais n'affecte pas la concentration sérique de la TSH, parce que la sécrétion de TSH par l'hypophyse est contrôlée par la T4L, indépendamment des effets des protéines de liaison. Les glucocorticoïdes (à des doses importantes) peuvent abaisser le niveau sérique de la T3 et inhiber la sécrétion de TSH. La dopamine inhibe également la sécrétion de TSH et peut même masquer l'élévation de la TSH dans une hypothyroïdie primaire chez des malades hospitalisés. Le propranolol, souvent administré pour traiter les symptômes de thyrotoxicose, a un effet inhibiteur sur la conversion de T4 en T3. Le propranolol à fortes doses, donné à des sujets sans affection thyroïdienne peut entraîner une élévation de la TSH [40]. L'iode,

contenu dans des solutions désinfectantes de la peau, des produits de contraste radio-opaques employés en coronarographie et CT-scanners, peut entraîner des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés [51]. En outre, des médicaments anti-arythmiques comme l'amiodarone, contenant de grandes quantités d'iode, utilisés pour le traitement des cardiopathies, ont des effets complexes sur le fonctionnement de la thyroïde, et peuvent induire des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés avec anticorps anti TPO positif [40].

Les patients traités par L-T4 et qui prennent de l'amiodarone peuvent avoir des concentrations de TSH sérique anormalement élevées par rapport à leur concentration de T4T [52].

Le lithium peut provoquer l'hypo- ou l'hyperthyroïdie chez 10 % des patients traités par lithium, surtout ceux qui ont des titres positifs des anticorps anti TPO [53-54]. Certains agents thérapeutiques et diagnostiques (exemples : phénytoïne, carbamazépine ou furosémide) peuvent inhiber compétitivement la liaison des HT aux protéines plasmatiques dans un échantillon, et ainsi accroître sensiblement la T4T ce qui, par le mécanisme du rétro-contrôle, conduit à une réduction des valeurs de la T4T sérique [40].

- **Effets in vitro.**

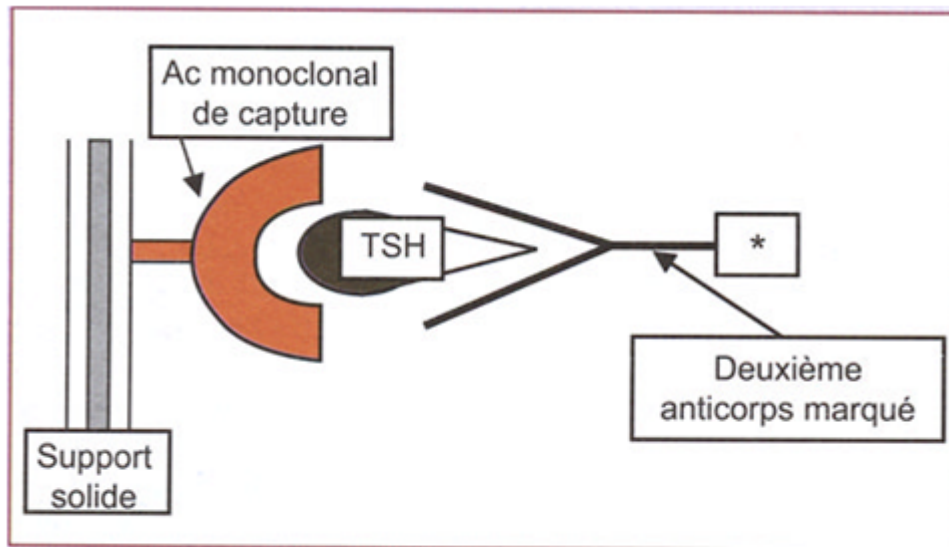
L'administration d'héparine par voie intraveineuse peut libérer des acides gras libres par la stimulation in vitro de la lipoprotéine-lipase, ce qui inhibe la liaison de la T4 aux protéines sériques et élève artificiellement la T4L.

## **D.Phase analytique :**

### **1. Dosage de TSH :**

#### **➤ Immunoanalyse par méthode immunométrique à deux sites (méthode sandwich) : (fig.18)**

Il s'agit d'un dosage immunologique par méthode immunométrique à deux sites fondé sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux sites différents de la TSH. Un de ces anticorps, appelé anticorps de capture, est immobilisé sur un support solide. La présence de l'antigène sur la phase solide sera mise en évidence à l'aide d'un deuxième anticorps monoclonal, appelé anticorps traceur qui est couplé à un marqueur (anticorps marqué). Ce type de dosage est aussi appelé «dosage sandwich». L'antigène est littéralement pris en sandwich entre les deux anticorps monoclonaux. En mesurant l'activité de marqueur, on peut accéder indirectement à la concentration de l'antigène dans la solution testée. Pour obtenir une mesure quantitative on se réfère à la courbe d'étalonnage établie à l'aide de concentrations connues d'antigène [55]. Différents marqueurs peuvent être utilisés : enzymatiques, luminescents, fluorescents ou radio isotopiques. Les méthodes de dosages utilisées doivent avoir une limite de détection fonctionnelle d'au moins 0.01-0.02 mUI /l (cas des dosages de 3<sup>ème</sup> génération) [39].



**Figure 18 : Principe du dosage immunométrique de type « sandwich » applicable à la TSH [55].**

## **2. Dosage des hormones thyroïdiennes totales :**

Au cours des quarante dernières années, les méthodes de dosage de T4 et T3 totales (T4T et T3T) sériques ont évolué grâce à une variété d'apports technologiques. Le test protein-bound iodine (PBI) des années 50 qui estimait la concentration de T4T à partir de « l'iodure lié aux protéines » a été remplacé dans les années 60 par des méthodes de compétition utilisant les protéines de liaison. Ultérieurement, dans les années 70, suivirent les méthodes de dosage radio-immunologiques (RIA). Actuellement, les concentrations sériques de T4T et de T3T sont dosées par des méthodes immunologiques compétitives qui sont désormais surtout, non-isotopiques. Elles utilisent des enzymes, la fluorescence ou des molécules chimiluminescentes comme signaux. Les dosages d'hormones

totales nécessitent la présence d'un inhibiteur (agent déplaçant ou bloquant) tel que l'acide 8-anilino-1-naphtalène-sulfonique (ANS), ou le salicylate pour libérer les hormones des protéines porteuses [40]. L'inhibition de la liaison par ces agents ainsi que la dilution importante des échantillons dans les tests modernes, facilitent la liaison des hormones aux anticorps. La concentration de T3T, dix fois moindre que celle de la T4T dans le sang, présente un défi technique de sensibilité et de précision et cela malgré l'emploi d'un volume d'échantillon plus conséquent [56]. Malgré la disponibilité de préparations hautement purifiées de L-thyroxine et de L-triiodothyronine cristallisées, aucune méthode de référence pour la T4T ou la T3T n'a encore été établie [57]. La nature hygroscopique des préparations cristallisées peut influencer sur l'exactitude de la pesée gravimétrique [58].

### **3. Dosages de la thyroxine libre et de la triiodothyronine libre :**

Le dosage d'hormones libres en biologie clinique est réalisé en utilisant, soit le calcul d'index, soit le dosage du ligand, faisant appel à des méthodes par séparation physique qui isolent les hormones libres de celles liées aux protéines, soit le dosage du ligand sans séparation physique (méthodes immunologiques) [59,60,61]. Les méthodes par séparation physique sont uniquement manuelles, techniquement exigeantes et trop onéreuses pour un usage clinique courant. Les dosages directs des HT sont les plus utilisés en biologie clinique, où ils sont exécutés par des techniques automatisées d'immuno-analyse [40]. Le tableau IV regroupe les caractéristiques des principales méthodes de dosage des HT libres.

**Tableau IV : Caractéristiques des principales méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes libres [62].**

| <b>Méthode</b>                                                                   | <b>Qualités</b>                                                                                                                                         | <b>Défauts</b>                                                                                                                              | <b>Interférences</b>                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dialyse/RIA</b>                                                               | -Méthode absolue                                                                                                                                        | -Technique lourde peu applicable en routine<br>-Dilution<br>-Séparation longue (18h)                                                        | -Pas d'interférence de FDH1 (T4L) et AAHT2<br>-Effet <i>in vitro</i> de l'héparine très marqué (T4L)  |
| <b>Ultrafiltration/RIA</b>                                                       | -Méthode absolue<br>-Absence de dilution<br>-Séparation rapide (1-2h)                                                                                   | -Technique très délicate non commercialisée                                                                                                 | -Pas d'interférence de FDH (T4L) et AAHT<br>-Effet <i>in vitro</i> de l'héparine moins marqué         |
| <b>Immunodosage en deux étapes</b>                                               | -Pas de contact direct entre le ligand et le sérum<br>-Automatisable                                                                                    | -Méthode relative<br>-Dilution - Séquestration<br>-En méthode manuelle : reproductibilité médiocre, dérive<br>-Dynamique de réponse limitée | -Faible ou nulle de la FDH (T4L)<br>-Pas d'interférence des AAHT                                      |
| <b>Immunodosage en une étape avec ligand marqué, traceur analogue radioactif</b> | -Praticabilité<br>-Reproductibilité<br>-Dynamique de réponse suffisante                                                                                 | -Méthode relative<br>-Dilution - Séquestration<br>-Influence de la concentration en protéines de transport (albumine)                       | -Très marquée et systématique de la FDH (T4L) et des AAHT<br>-Baisse paradoxale de T4L sous héparine  |
| <b>Immunodosage en une étape avec anticorps marqué</b>                           | -Praticabilité (automatisable)<br>-Reproductibilité<br>-Dynamique de réponse suffisante<br>-Pas de réactivité du ligand avec les protéines de transport | -Méthode relative<br>-Dilution - Séquestration                                                                                              | -Faible de la FDH (T4L)<br>-Possible des anti-T4 pour T4L homologue<br>-Possible des anti-T3 pour T3L |

FDH : dysalbuminémie familiale ;

AAHT : anticorps anti-hormone thyroïdienne.

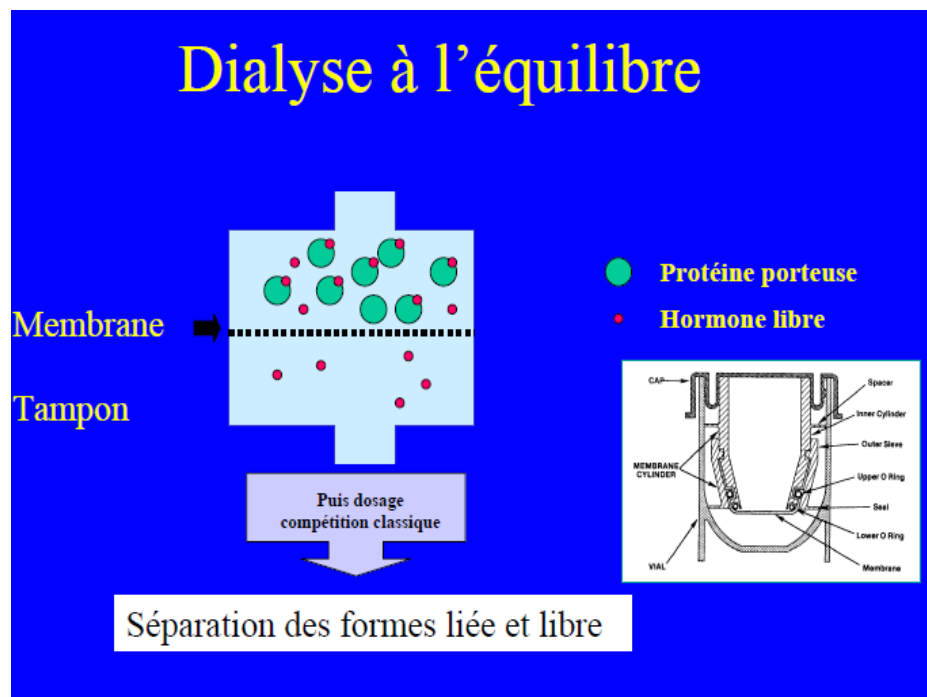
### ***3.1 Dosages du ligand pour l'estimation de la T4 libre et la T3 libre :***

Ces méthodes emploient, soit une approche en deux étapes, soit en une seule. Les tests en deux étapes utilisent une séparation physique des hormones libres et liées avant le dosage des hormones libres par un dosage immunologique sensible. Par contraste, les dosages du ligand en une étape visent à quantifier les hormones libres en présence des protéines de liaison. Les méthodes en deux étapes sont moins enclines aux artéfacts non spécifiques. Les méthodes à une étape peuvent être faussées quand l'échantillon et les étalons ont une affinité différente pour le traceur du test [59].

#### ***a. Dosage du ligand faisant appel à une séparation physique (méthodes absolues) :***

La séparation physique des hormones libres de celles liées est accomplie, soit avec une membrane semi - perméable qui utilise une chambre de dialyse selon une technique d'ultrafiltration, soit avec une colonne de résine d'adsorption Sephadex [40] (**fig. 19 et 20**). Bien qu'il n'y ait pas de méthodes de référence officiellement reconnues « gold standard » pour le dosage des hormones libres, il est généralement considéré que les méthodes qui emploient la séparation physique sont les moins influencées par les protéines liantes, et fourniraient des valeurs d'hormones libres qui reflètent le bon niveau des hormones libres circulantes [63]. Cependant, les méthodes par dialyse qui emploient une étape de dilution peuvent sous-estimer la T4L quand les inhibiteurs de la liaison sont présents dans l'échantillon. L'adsorption de T4 à la membrane peut également poser problème [63]. Par contraste, de telles

méthodes peuvent surestimer la T4L sérique de malades traités à l'héparine par suite de génération in vitro d'acides gras libres [64]. Les méthodes par séparation physique sont fastidieuses et trop coûteuses pour un dosage de routine en biologie clinique. Elles sont habituellement uniquement pratiquées dans les laboratoires de référence. Les méthodes de dosage de T3L qui emploient la séparation physique ne sont disponibles que dans quelques laboratoires de recherche spécialisés.



**Figure 19 : Séparation par une chambre de dialyse [65].**

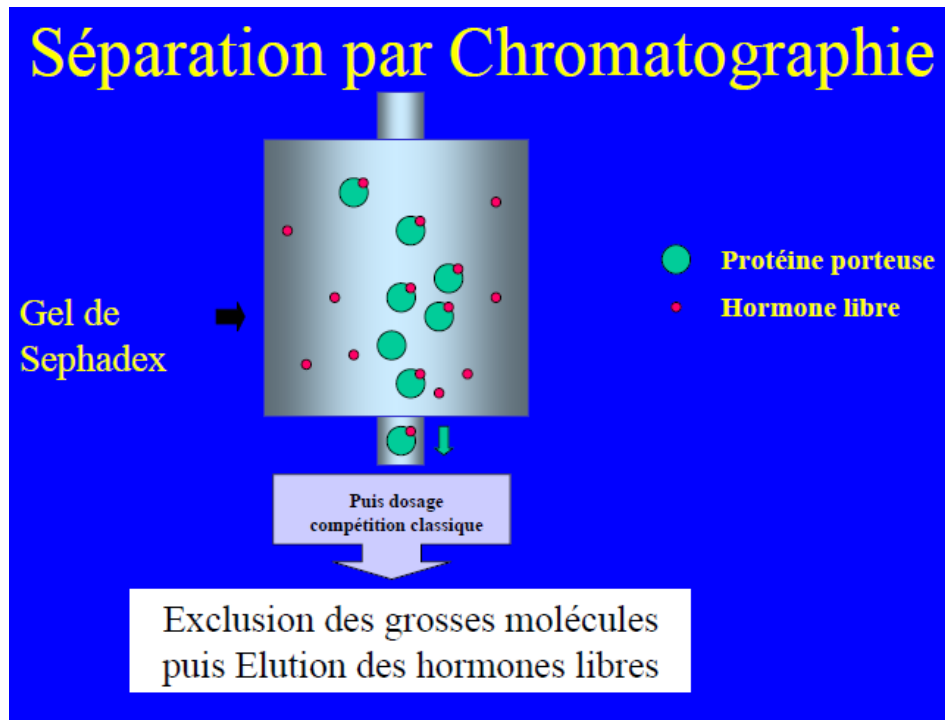


Figure 20 : Séparation par une colonne de résine d'adsorption Sephadex [65].

### *b. Dosage du ligand sans séparation physique :*

La plupart des méthodes de dosage immunologique des hormones libres utilisées actuellement emploient un anticorps spécifique à haute affinité pour séquestrer une petite quantité de l'hormone totale de l'échantillon. Les sites de liaison inoccupés de l'anticorps sont habituellement inversement proportionnels à la concentration de l'hormone libre, et peuvent être quantifiés en utilisant l'hormone marquée par radioactivité, fluorescence ou chimiluminescence. Le signal produit est converti en une concentration d'hormones libres utilisant des calibrateurs basés sur des valeurs d'hormones libres définies par une méthode employant la séparation physique. Les clés de validité de ces méthodes sont doubles. En premier lieu, il est nécessaire d'utiliser des conditions qui

maintiennent l'équilibre entre les hormones libres et celles liées aux protéines, et de minimiser les effets de dilution qui affaiblissent l'influence de tout inhibiteur endogène présent dans l'échantillon. Deuxièmement, il est important d'utiliser des calibrateurs sériques qui contiennent des concentrations d'hormones libres connues et qui se comportent pendant le dosage d'une manière identique aux échantillons des patients. Trois approches générales ont été utilisées pour développer des dosages immunologiques de T4L et T3L de ce type : deux étapes avec hormone marquée; une étape avec analogue marqué; et une étape avec anticorps marqués [40].

 **Méthodes à deux étapes avec hormones marquées /rétro-titrage :**  
(fig.21)

Dans une première étape d'incubation, ces méthodes ont utilisé un anticorps anti-hormone avec une affinité élevée ( $> 10^{11}$  mol/L) lié à un support solide (tube, particules ou Sephadex ultrafin) pour séquestrer une petite proportion d'hormone totale d'un échantillon de sérum dilué. Après une courte période d'incubation, les éléments non liés sont éliminés avant la deuxième étape dans laquelle une quantité suffisante d'hormone marquée est ajoutée pour se lier aux sites inoccupés de l'anticorps. Après lavage, la quantité d'hormone marquée liée à l'anticorps fixé à la phase solide est quantifiée grâce à des standards gravimétriques ou de calibrateurs qui ont des valeurs d'hormones libres définies par une méthode de référence. Les méthodes en une étape, faisant appel à des analogues d'hormones marqués ont été introduites vers la fin des années 70. Ces nouvelles méthodes étaient moins exigeantes en main-d'oeuvre que les techniques en deux étapes [40].

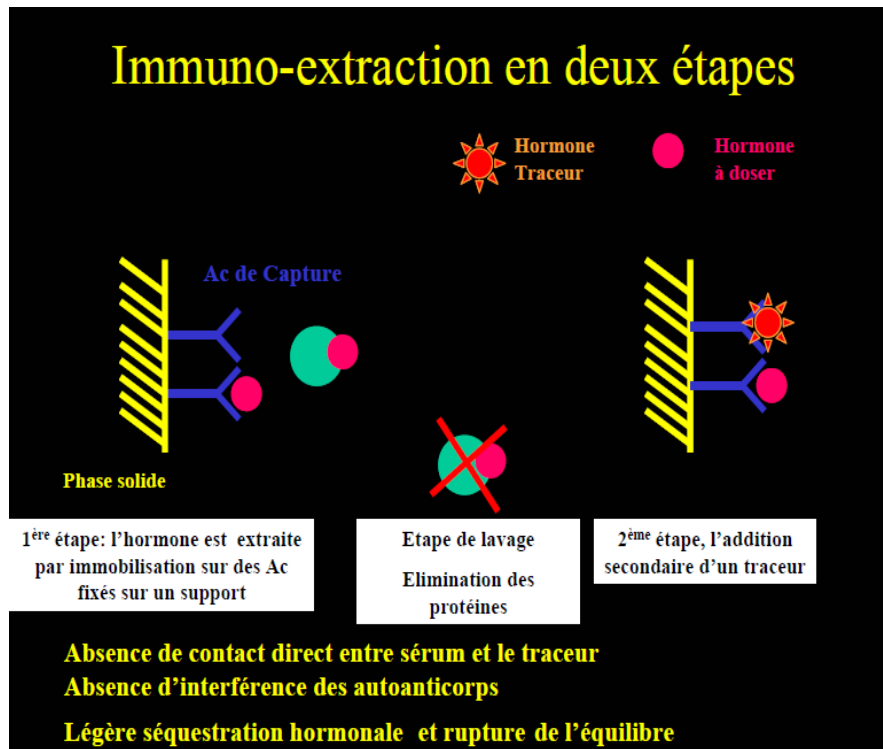
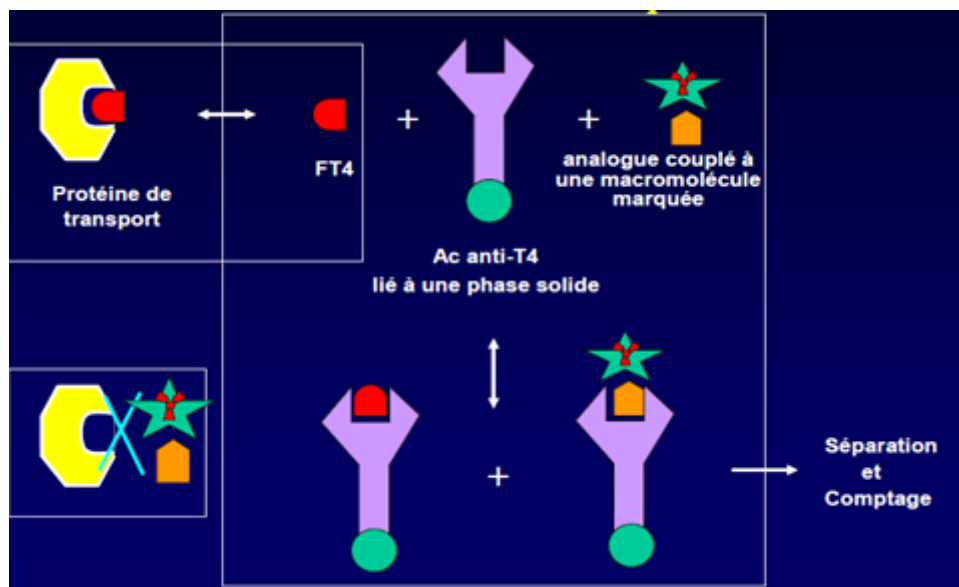


Figure 21 : Méthode d'immunodosage en deux étapes [65].

#### Méthodes par analogues marqués d'hormones en une étape : (fig.22)

La validité physico-chimique des méthodes en une étape par analogues marqués d'hormones était dépendante du développement d'un analogue possédant une structure moléculaire totalement non réactive avec les protéines sériques, mais pouvant se lier aux sites inoccupés de l'anticorps anti-hormone. Quand ces conditions sont remplies, l'analogue, qui est chimiquement associé à un signal tel qu'un isotope ou une enzyme, peut entrer en compétition avec les hormones libres pour un nombre limité de sites de liaison de l'anticorps dans un format classique de dosage immunologique par compétition. Bien que conceptuellement attirante, cette approche est techniquement difficile à réaliser

dans la pratique. Les méthodes par analogues ont été principalement mises au point pour des valeurs normales de T4L en présence de TBG élevée (ex : grossesse). Cependant, il a été établi que leur exactitude diagnostique était faible en présence de concentrations anormales d'albumine, FDH, NTI, concentrations élevées d'acides gras libres ou d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes (AAHT). La plupart des méthodes avec analogues ont été abandonnées après une décennie de critiques, parce que ces problèmes n'ont pas trouvé de solution satisfaisante [66].



**Figure 22 : Méthode en une étape avec analogue marqué [65].**

### ✚ Méthodes par anticorps marqués : (fig.23)

Les méthodes par anticorps marqués dosent également les hormones libres à partir de la fraction des sites des anticorps anti-hormones occupés. Cette approche compétitive utilise des immuno-absorbants spécifiques pour évaluer les sites de liaison de l'anticorps inoccupé dans le mélange réactionnel. La base physico-chimique de ces méthodes par anticorps marqués suggère qu'elles peuvent être sujettes aux mêmes erreurs que les méthodes plus anciennes d'analogues. Cependant, les différences physico-chimiques dues à la liaison d'analogues au support solide s'accompagnent de différences cinétiques qui résultent en une diminution de l'affinité des analogues pour les protéines liantes endogènes et ainsi en un dosage de l'hormone libre plus fiable. L'approche par l'anticorps marqué est actuellement l'approche préférée pour le dosage des hormones libres sur la plupart des plates formes automatisées [40].

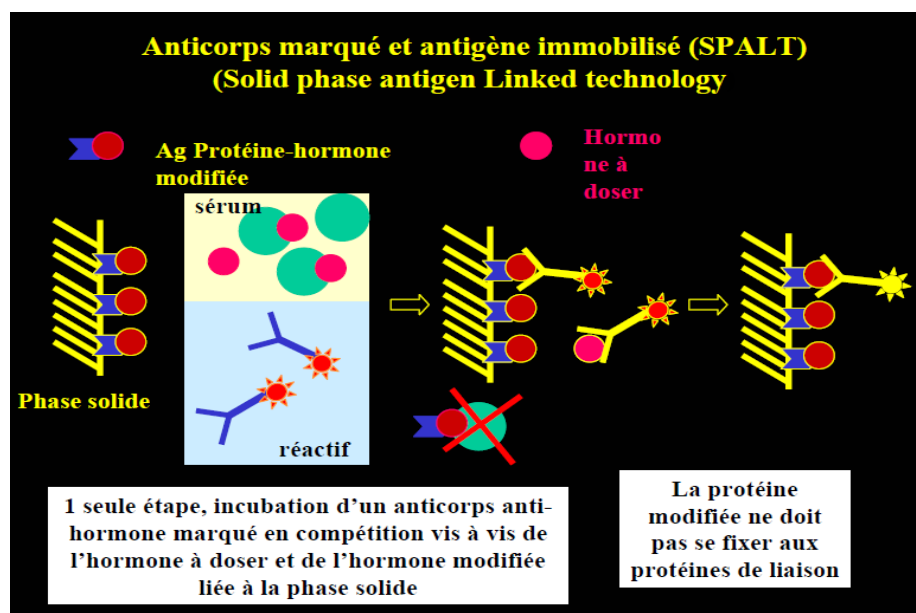


Figure 23 : Méthode en une étape avec anticorps marqué [65].

On distingue donc les méthodes absolues (physiques) avec calibrateurs en milieu tampon étalonnés par gravimétrie, et les méthodes relatives ou comparatives avec calibrateurs sériques dont la concentration en hormone libre est déterminée à l'aide d'une méthode absolue.

### ***3.2 Méthodes par calcul de l'index d'hormone libre : IT4L et IT3L***

L'évaluation des index d'hormones libres est réservée à certaines indications telle que la grossesse. Ces méthodes sont des estimations des hormones libres qui exigent deux dosages séparés [67] : un dosage des hormones totales (T4T ou T3T) et une évaluation de la concentration des protéines de liaison des HT utilisant un test immunologique pour la TBG, ou un test « d'adsorption » de la T4 ou de la T3 appelé rapport de liaison des HT (THBR pour thyroid hormone binding ratio). Les index peuvent également être calculés à partir d'un dosage de T4T associé à une évaluation de la fraction de T4L déterminée par dialyse avec la I<sup>125</sup> T4. Dans ce cas, la qualité et la pureté du traceur employé ont un impact critique sur l'exactitude de l'index [40].

#### **Index qui utilise le dosage de la TBG :**

Le calcul d'un IT4L qui utilise exclusivement la TBG améliore l'exactitude diagnostique par rapport à la T4T lorsque les anomalies résultent d'une concentration anormale de TBG. L'approche par l'index T4T/TBG n'est pas complètement dépendante de la TBG, elle ne corrige pas la présence de protéines liantes anormales différentes de la TBG ni la présence de molécules de TBG qui ont des affinités anormales [68]. Donc, en dépit des avantages théoriques à utiliser un dosage de TBG direct, les index T4T/TBG sont rarement utilisés parce que la capacité de fixation de la TBG peut être altérée

indépendamment de changements dans la concentration de la TBG, surtout chez des patients avec une affection non thyroïdienne. De plus, la liaison par la TBG reflète 60–75 % de la capacité liante totale du sérum, donc compter sur la seule TBG exclut la liaison d'hormones à la transthyrétine et à l'albumine [40].

**✚ Index qui utilise un ratio de liaison des hormones thyroïdiennes (THBR) ou test de capture (ou de transfert) :**

Les tests « d'adsorption » ont été utilisés pour estimer la liaison des HT aux protéines depuis les années 50. Les tests « classiques » d'adsorption ajoutent une trace de T3 ou de T4 radio-marquée à l'échantillon et permettent à l'hormone marquée de se répartir entre les protéines de liaison de la thyroxine exactement de la même manière que les hormones endogènes [67]. Comme seulement une trace de T3 ou de T4 marquée est utilisée, l'équilibre initial est à peine modifié. La distribution du traceur dépend de la saturation des protéines liantes. L'addition d'un liant secondaire ou adsorbant (résine d'échangeuse d'anions, talc, éponge de polyuréthane, charbon de bois, ou des billes enrobées, etc.) conduit à une redistribution du traceur de T3 ou de T4 dans un nouvel équilibre qui inclut alors le liant. La quantité de traceur séquestrée par l'adsorbant dépend de la saturation des protéines liantes, elle est proportionnelle au degré de saturation des protéines liantes. La fixation du traceur par l'adsorbant mime un dosage indirect de TBG. Il a été recommandé d'utiliser un échantillon de sérum normal comme standard pour normaliser la réponse des dosages et permettre de rendre le résultat sous forme d'un ratio par rapport à la normale c.-à-d. un « ratio de liaison d'HT (THBR) » [40]. Les tests THBR actuels produisent habituellement des valeurs de T4L et de T3L normales lorsque les anomalies de la TBG sont faibles (ex : pendant la grossesse). Cependant quelques uns de ces tests peuvent produire des valeurs d'index erronément anormales quand les

patients présentent d'importantes anomalies des protéines liantes (élévation ou diminution congénitale de la TBG, hyperthyroxinémie, dysalbuminémique familiale (FDH), auto-AAHT et NTI) et en présence de certains médicaments qui influencent la liaison des HT aux protéines [40].

#### **Index qui utilise une détermination de la fraction des hormones libres :**

Les premiers dosages des hormones libres développés dans les années 60 étaient des index, calculés à partir du produit de la fraction de l'hormone libre d'un dialysat et du dosage de la T4T (fait par PBI puis par RIA). L'approche par index de la fraction libre a ensuite été étendue à la mesure du taux de transfert d'hormones marquées à travers une membrane séparant deux chambres contenant le même échantillon non dilué. Les index d'hormones libres calculés avec les fractions libres isotopiques ne sont pas complètement indépendants des concentrations de TBG et en outre sont influencés par la pureté radio-chimique du traceur, la matrice du tampon et le facteur de dilution employé [40].

#### **4. Dosage des anti-TPO :**

Le dosage des Ac anti-TPO était jadis pratiqué par hémagglutination passive dont l'absence de sensibilité a été souvent rapportée. Les Ac anti-TPO doivent donc être mesurés à l'aide de techniques par immunoanalyse beaucoup plus sensibles. Il existe des méthodes par compétition (**fig. 24**) utilisant un traceur isotopique ou luminescent (**fig. 25**) et des méthodes immunométriques à deux sites appelées encore méthodes sandwich (**fig. 26**) comportant un marqueur jadis exclusivement isotopique remplacé de plus en plus par des traceurs enzymatique, fluorescent ou luminescent [69]. Le tableau V résume les recommandations à respecter lors du choix des réactifs.

Tableau V : Recommandations pour le dosage des anti-TPO [69].

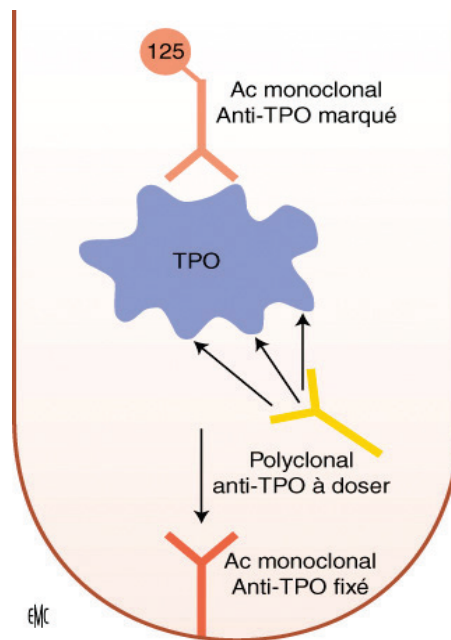
**Recommandations pour les dosages d'anticorps anti-TPO**

- Bannir l'hémagglutination passive
- Choisir un dosage utilisant une TPO hautement purifiée, native ou recombinante
- S'assurer que les valeurs de référence ont été établies selon les normes de l'ATA

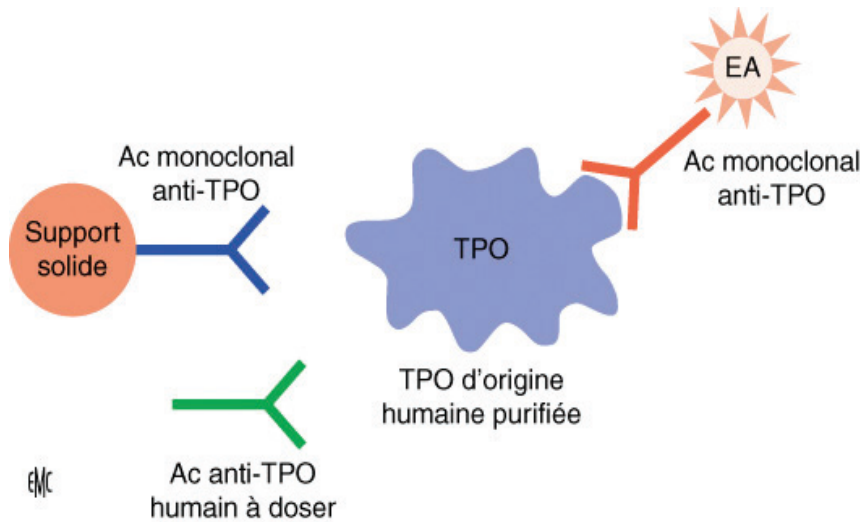
La plupart des dosages des anticorps anti- TPO actuels sont quantifiés en unités internationales qui utilisent la préparation de référence MRC 66/387. Malheureusement, l'utilisation de ce standard primaire ne réduit pas les variations constatées entre les diverses méthodes comme le montre la grande variabilité dans les limites de sensibilité affirmées par les fabricants des différentes trousse de dosage (zone de 0.3 à 20 kUI/L) ainsi que les différences dans les limites normales de référence [40].

La limite normale inférieure paraît être en rapport avec des facteurs techniques. Plus précisément, des dosages mentionnant une limite de détection basse ( $< 10$  kUI/L) rapportent en général des taux des anti-TPO indétectables chez des sujets normaux sélectionnés. De telles méthodes suggèrent que la présence des anti-TPO est un signe pathologique. Par contre, les dosages de anti-TPO rapportant une limite de détection plus élevée ( $> 10$  kUI/L) indiquent en général une « zone normale de référence » pour les anti-TPO. Comme de tels dosages paraissent n'avoir aucune amélioration de leur sensibilité de détection des maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD), ces valeurs comprises dans la

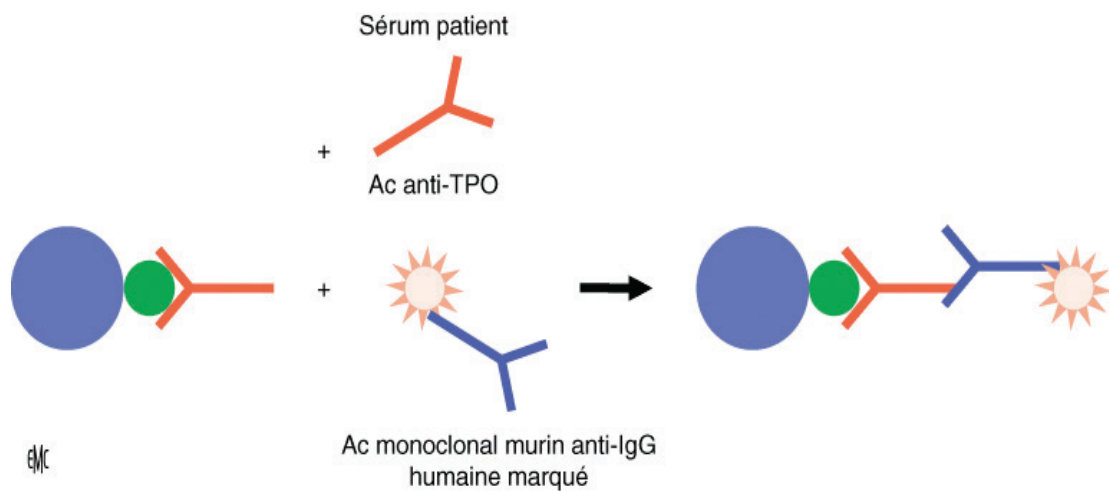
« zone normale » peuvent représenter un « bruit de fond » non spécifique du dosage et être sans signification pathologique. Donc, des individus avec des taux faibles en anti-TPO et/ou en anti-Tg ne devraient pas être considérés comme des sujets sains jusqu'à ce que des études de suivi à long terme montrent qu'ils n'ont pas de risque accru de développer un dysfonctionnement thyroïdien [40].



**Figure 24 : Représentation schématique d'un dosage par compétition des anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) utilisant un marqueur isotopique. TPO : thyroperoxydase [69].**



**Figure 25 : Représentation schématique d'un dosage par compétition des anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) utilisant un marqueur luminescent. EA : ester d'acridinium [69].**



**Figure 26 : Représentation schématique d'un dosage par immunométrie à deux sites des anticorps anti-TPO utilisant un marqueur luminescent. IgG : immunoglobuline [69].**

## 5. Dosage des anti-thyroglobulines :

L'hémagglutination passive doit être abandonnée au profit de méthodes par immunoanalyse par compétition ou immunométriques utilisant des traceurs isotopiques, enzymatiques, fluorescents ou luminescents. Cependant, malgré une calibration avec un étalon unique MRC 65/93, il existe une variabilité des résultats puisque la valeur des seuils annoncés par le fabricant s'étend de moins de 4 UI/ml à 344 UI/ml selon la méthode pratiquée. De plus, des immunodosages présentant une très large spécificité doivent être utilisés pour une détection de façon optimale de tous les anticorps présentant différentes affinités et dirigés contre les divers épitopes de la Tg [69]. Le tableau VI précise les recommandations à respecter.

**Tableau VI : Recommandations pour le dosage des anti-Tg [69]**

### **Recommandations pour le dosage d'anticorps antithyroglobuline**

- Bannir l'hémagglutination passive
- Dans les régions non carencées en iode, pratiquer le dosage comme marqueur de MAIT chez les sujets anti-TPO négatifs
- Utiliser des dosages de large spécificité dans le suivi du cancer différencié de la thyroïde

## 6. Dosage des Anti-RTSH :

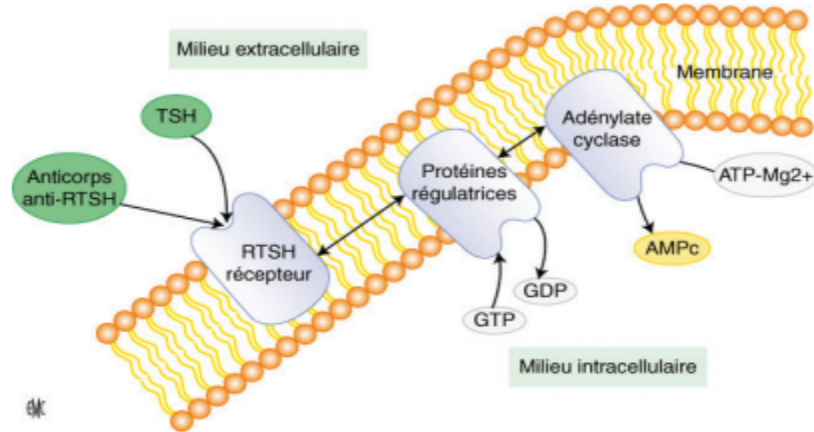
Plusieurs appellations sont utilisées selon la méthodologie utilisée pour les doser [69]. (tableau VII)

**Tableau VII : Nomenclature des anticorps antirécepteur de l'hormone thyroestimulante (TSH) [69].**

| Appellation        | Signification                                                                 | Méthode de dosage                                                                 | Fonction détectée                                                                          |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRAb               | <i>TSH receptor antibody</i>                                                  | Tous les dosages ci-dessous                                                       | Tous les Ac anti-RTSH, stimulants et bloquants                                             |
| TSAb               | <i>Thyroid stimulating antibody</i>                                           | Mesure de la production d'AMP cyclique sur cultures de cellules exprimant le RTSH | Ac anti-RTSH stimulant le système adénylcyclase                                            |
| TSBAbs             | <i>Thyroid stimulation blocking antibody</i>                                  | Idem, en présence d'une dose fixe de TSH                                          | Ac anti-RTSH bloquants la stimulation induite par la TSH                                   |
| TBIAbs ou « TRAK » | <i>TSH binding inhibiting antibody</i><br><i>TSH-rezeptor-autoantikörpern</i> | Compétition de la liaison de la TSH à son récepteur                               | Tous les Ac anti-RTSH, stimulants et bloquants, capables de se lier au récepteur de la TSH |

AMP : adénosine monophosphate cyclique ; RTSH : récepteur de l'hormone thyroestimulante ; Ac : anticorps.

Ils sont dénommés stimulants (TSAb pour thyroid stimulating antibody) ou bloquants (TSBAbs pour thyroid stimulation blocking antibody) quand leur dosage utilise une technique biologique capable d'identifier, via la génération d'AMPc, leur effet stimulant (**fig.27**) ou bloquant sur des cultures de cellules [69].



**Figure 27 : Représentation schématique de la liaison des anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne stimulante (anti-RTSH) au récepteur membranaire de la TSH activant l'adénylate cyclase via les protéines G régulatrices [69].**

**RTSH : récepteur de la TSH ; GTP : guanosine triphosphate ; GDP : guanosine diphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate ; Mg<sup>2+</sup> : magnésium.**

Dans les laboratoires de biologie de routine, les Ac anti-RTSH sont dosés par des méthodes reposant sur l'inhibition de la liaison de la TSH à son récepteur et devraient être appelés « anticorps inhibant la liaison de la TSH ». Il s'agit des TBIAb, terminologie anglo-saxonne, pour thyroid binding inhibition antibody. En réalité, la terminologie de « TRAK » (anticorps antirécepteurs de la thyroid-stimulating hormone) a été adoptée par analogie à la dénomination des premières trousse de dosage par radiorécepteur commercialisées dans les années 1980 avec la distinction de TRAK porcin ou humain liée à l'origine du récepteur de la TSH utilisé dans la trousse. Enfin, ces dernières années, l'utilisation d'un anticorps monoclonal (M22) dirigé contre le domaine extracellulaire du RTSH a généré des méthodes dites « de troisième génération ».

3G », mais la signification fonctionnelle de cette appellation reste cependant discutée [69].

### **Dosages biologiques des anticorps thyroéostimulants et anticorps bloquants :**

Le principe de ces dosages repose, pour les TSA<sub>b</sub>, sur l'action de stimulation de cellules thyroïdiennes humaines ou porcines en culture primaire, de lignées cellulaires FRTL-5 de rat (fischer rat thyroid cell line) et plus récemment de cellules non thyroïdiennes (chinese hamster ovary « CHO ») transfectées avec le gène du récepteur humain RTSH. L'activité bloquante des TSA<sub>b</sub> est révélée sur les mêmes systèmes, par l'inhibition de l'effet stimulant d'une dose fixe de TSH. Un nouveau dosage de TSA<sub>b</sub> utilisant un RTSH chimérique et des lignées cellulaires transfectées avec le gène de la luciférase a été récemment rapporté. Avec ce dosage, le titre des anticorps stimulants est en corrélation forte avec l'intensité des signes oculaires de l'orbitopathie basedowienne. Ces méthodes présentent l'avantage de révéler l'effet biologique, mais les difficultés techniques liées notamment à la culture cellulaire en limitent l'utilisation à des centres spécialisés [69].

### **Dosages immunologiques par compétition :**

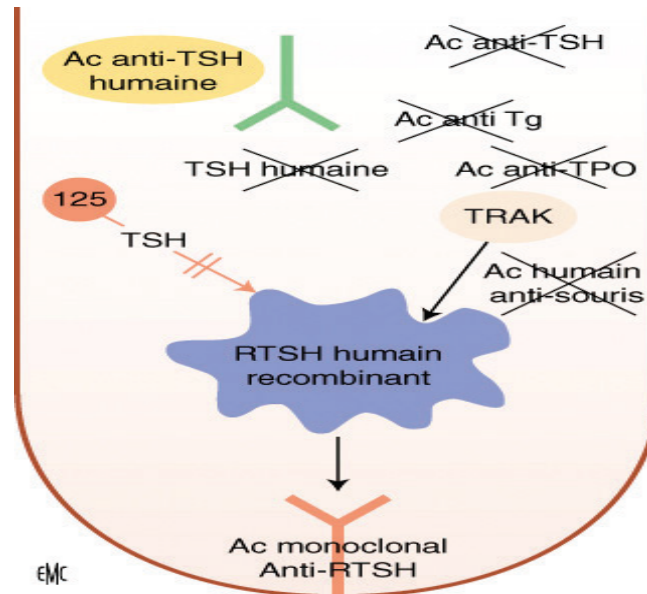
#### ➤ **Dosages de première génération :**

En 1974, est mis en place le premier dosage d'Ac anti-RTSH. Il s'agit d'une technique utilisant la compétition vis-à-vis de membranes thyroïdiennes humaines semi-purifiées entre les IgG purifiées à partir du sérum de patients basedowiens et la TSH radiomarquée. En 1982 sont utilisées des préparations solubilisées de RTSH porcin, ce qui améliore la sensibilité et la spécificité du

dosage. Ces méthodes, dites de première génération, ont été commercialisées pendant de nombreuses années sous le nom de Thybia assay et de TRAK assay. Leurs performances analytiques ont été très critiquées : absence de précision dans les faibles concentrations avec des coefficients de variation (CV) supérieurs à 15 %, manque de sensibilité clinique (50 à 76 %) dans le diagnostic de la MB [69].

➤ **Dosages de seconde génération :**

En 1999, deux équipes réussissent à produire des anticorps monoclonaux dirigés contre le RTSH humain ou porcin. Un nouveau dosage appelé de seconde génération (2G) utilisant le RTSH humain fixé sur les parois des tubes et de la TSH bovine radiomarquée comme traceur est alors commercialisé sous le nom de TRAK humain (**fig. 28**). La sensibilité clinique de ce dosage est excellente, permettant la détection des Ac anti-RTSH chez la quasi-totalité des patients porteurs d'une MB non traitée. Parallèlement, des dosages par chimiluminescence utilisant le RTSH humain et de la TSH biotinylée se sont également développés [69].



**Figure 28 : Représentation schématique d'un dosage par compétition des anticorps (Ac) antirécepteur de l'hormone thyroéstimulante (RTSH) utilisant un marqueur isotopique et un récepteur humain de la TSH. Tg : thyroglobuline ; Ac anti-TPO : anticorps antithyroperoxydase ; TRAK : TSH binding inhibiting antibody [69].**

➤ **Dosages utilisant l'anticorps monoclonal M22 :**

En 2004, Smith et al. [70] développent un anticorps monoclonal de très forte affinité, le M22, dirigé contre la poche du RTSH. De nouveaux dosages basés sur la compétition entre les Ac anti-RTSH et le M22 marqué à la biotine (EIA) ou au ruthénium (ECLIA) vis-à-vis d'un RTSH porcin sont alors commercialisés par différentes sociétés qui en vantent les qualités : absence

d'isotopie permettant une utilisation dans les laboratoires de routine, rapidité de la méthode ECLIA effectuée sur automate d'immunoanalyse.

La haute sensibilité de la méthode EIA utilisant le M22 biotinylé est publiée à plusieurs reprises [71]. Il convient de préciser que même si la sensibilité fonctionnelle de cette technique est abaissée, la sensibilité clinique reste identique à celle du TRAK humain 2G et aux autres méthodes utilisant le M22 marqué puisque toutes ces méthodes permettent la détection des Ac anti-RTSH chez la quasi-totalité des Basedowiens non traités. En outre, il est démontré que ces nouveaux dosages, bien que calibrés sur le même standard international (WHO 90/672) génèrent des valeurs plus basses ou plus élevées selon la technique (EIA ou ECLIA) pratiquée tant pour le diagnostic que pour le pronostic de la MB [72, 73]. Cette variabilité a été attribuée à de multiples facteurs notamment :

- L'accessibilité différente des épitopes du RTSH selon la configuration réactionnelle de chaque dosage utilisant un récepteur fixé sur un support solide (TRAK humain et EIA) ou un récepteur solubilisé (ECLIA) ;
- Le type de traceur variant selon la méthodologie pratiquée (TSH radiomarquée, TSH biotinylée ou M22 couplé au ruthénium) ;
- L'origine du RTSH porcin pour toutes les techniques autres que le TRAK humain 2G. Actuellement, cette variabilité interméthodes peut entraîner des erreurs dans l'interprétation des résultats par les cliniciens, notamment dans le suivi de la MB.

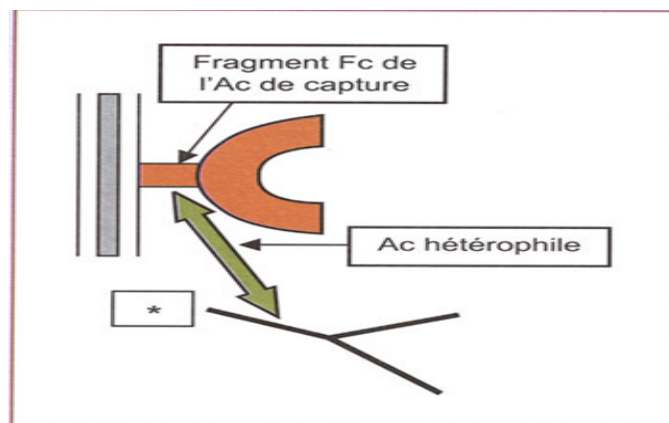
Une recalibration prochaine de toutes les techniques sur un nouvel étalon international devrait permettre à l'avenir une harmonisation des résultats pour un suivi biologique optimal des patients Basedowiens traités. Enfin, l'appellation de « méthode 3G » devrait être abandonnée [72, 74] au profit de dosages utilisant le M22 (« M22-based assay » de la littérature actuelle). En effet, le label de technique 3G ne devrait être attribué qu'aux futurs dosages permettant la distinction des Ac anti-RTSH stimulants des Ac anti-RTSH bloquants [75].

## **7. Interférences analytiques :**

En plus de la variabilité physiologique intrinsèque des valeurs hormonales, des facteurs peuvent influencer la sensibilité, la réactivité et la spécificité des dosages thyroïdiens chez des patientes qui présentent des anomalies génétiques des protéines de liaison ou une maladie non thyroïdienne sévère. Il faut également tenir compte d'autres facteurs, comme la présence dans le sérum d'auto-AAHT, d'anticorps anti-Tg, et d'anticorps hétérophiles (HAMA), qui peuvent influencer sur l'exactitude des dosages (**fig.29**) [40].

Les anticorps hétérophiles se divisent en deux groupes. Soit ce sont des anticorps faiblement réactifs, multi-spécifiques correspondant fréquemment à un facteur rhumatoïde (de type IgM), soit ce sont des anticorps largement réactifs induits par les infections ou par l'exposition à des traitements contenant des anticorps monoclonaux [76]. Ceux-ci sont parfois appelés anticorps humains anti-souris (HAMA). Alternativement, de tels anticorps peuvent correspondre à des immunoglobulines humaines anti-animal (HAAA), produits contre des antigènes spécifiques bien définis après exposition à un agent thérapeutique lequel contient des antigènes d'origine animale (par exemple : anticorps de

souris) ou encore à la suite d'une immunisation occasionnelle dans le cadre d'une exposition sur les lieux de travail (par exemple : les travailleurs manipulant des animaux) [40]. HAMA comme HAAA affectent la méthodologie des immuno-dosages plus que des tests immunologiques par compétition, en créant un pont entre l'anticorps de capture et l'anticorps du signal, entraînant ainsi un faux signal et, comme conséquence, des valeurs de mesure très élevées et inappropriées [77]. Les producteurs des dosages de laboratoire essaient actuellement d'utiliser diverses approches pour traiter cette question des HAMA, avec des degrés de réussite variables, incluant par exemple l'emploi de combinaisons chimériques d'anticorps et d'agents bloquants afin de neutraliser les effets des HAMA sur leurs dosages [44].



**Figure 29 : Interférence dans un dosage immunométrique par anticorps hétérophile [55].**

## **E.Phase post-analytique :**

### **+ Variabilité intra-individuelle et inter-individuelle :**

Il existe une plus grande variabilité inter-individuelle comparativement à la variabilité intra-individuelle des paramètres thyroïdiens [78]. La stabilité des concentrations de T4 sérique intra-individuelle reflète la longue demi-vie (7 jours) de la thyroxine et le niveau individuel de référence de la T4T, génétiquement prédéfini. La stabilité des concentrations de T3 intra-individuelle reflète l'autorégulation du taux de conversion de T4 en T3 [40]. La variabilité inter-individuelle est particulièrement importante pour les concentrations de la Tg sérique, parce que les sujets ont des volumes thyroïdiens très différents dans une population. Cette variation est liée aux niveaux sériques de TSH et aussi aux conditions pathologiques altérant le parenchyme thyroïdien en raison des niveaux sériques de TSH, et peut-être parce qu'il peut exister des conditions pathologiques associées avec atteinte du parenchyme thyroïdien (par exemple: thyroïdite). Tous ces facteurs influencent les concentrations sériques de Tg [40].

Les valeurs sériques de TSH montrent également une variabilité élevée, aussi bien inter-qu'intra-individuelle [41]. Cette variabilité reflète principalement la demi-vie brève de la TSH (~ 60 minutes) avec ses variations circadiennes et diurnes, où les niveaux culminent la nuit et atteignent leur nadir entre 10h et 16h. L'amplitude de la variabilité diurne de la TSH sur une période de 24 heures varie approximativement du simple au double [40]. Cependant, comme ces changements se situent dans les normes de référence normales de la TSH pour l'ensemble de la population, ils ne compromettent pas l'utilité d'un résultat isolé, individuel de TSH pour diagnostiquer un dysfonctionnement

thyroïdien. De plus, la TSH est généralement dosée pendant la journée et en ambulatoire, période pendant laquelle la variabilité de la TSH est la plus réduite.

Le tableau VIII montre la variation biologique de divers échantillons sériques thyroïdiens, exprimée en termes de variabilités inter-individuelle et intra-individuelle, au cours de différentes périodes de temps [41,78].

**Tableau VIII : Variabilité intra- et inter-individuelle des dosages thyroïdiens [40]**

| Echantillon de sérum | Durée      | % CV* | % CV** |
|----------------------|------------|-------|--------|
| T4T-T4L              | 1 semaine  | 3,5   | 10,8   |
|                      | 6 semaines | 5,3   | 13,0   |
|                      | 1 an       | 9,2   | 17,1   |
| T3T-T3L              | 1 semaine  | 8,7   | 18,0   |
|                      | 6 semaines | 5,6   | 14,8   |
|                      | 1 an       | 12,0  | 16,8   |
| Thyrotropine (TSH)   | 1 semaine  | 19,3  | 19,7   |
|                      | 6 semaines | 20,6  | 53,3   |
|                      | 1 an       | 22,4  | 37,8   |
| Thyroglobuline (Tg)  | 1 semaine  | 4,4   | 12,6   |
|                      | 6 semaines | 8,7   | 66,6   |
|                      | 4 ans      | 14,0  | 35,0   |

\*intra-individuelle : \*\*inter-individuelle

### Valeurs de référence pendant la grossesse

#### ➤ TSH :

Du fait des changements physiologiques au niveau thyroïdien, les intervalles de référence des femmes non enceintes pour la TSH ne doivent pas être appliqués chez les femmes enceintes [29,30]. Utiliser les intervalles de référence de la femme non enceinte induit un sur-diagnostic d'hyperthyroïdie et un sous diagnostic d'hypothyroïdie [47]. Des intervalles spécifiques à chaque

trimestre de la grossesse devraient être utilisés, les intervalles de TSH recommandés par le guide de l'Association Américaine de la Thyroïde [27], basés sur des données de multiples cohortes de femmes enceintes, sont les suivants :

**Tableau IX : Les intervalles de référence de TSH pour chaque trimestre selon l'ATA [26].**

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| Premier trimestre   | 0.1-2.5 mUI/L |
| Deuxième trimestre  | 0.2-3 mUI/L   |
| Troisième trimestre | 0.3-3 mUI/L   |

➤ **T4 et T3 :**

De la même manière que pour la TSH, les intervalles de référence des femmes non enceintes pour la T3 et la T4 ne doivent pas être appliqués chez les femmes enceintes [29]. La mesure de la T3L et de la T4L est difficile pendant la grossesse, en raison d'un taux élevé de TBG et d'un taux diminué d'albumine, ce qui diminue la fiabilité des tests (25,26). Le guide de l'ATA conclue que l'établissement d'une méthode de dosage spécifique et des intervalles de référence spécifiques de chaque trimestre est nécessaire [27], et le guide de l'Endocrine Society recommande une interprétation prudente du dosage de la T4L sérique pendant la grossesse, et recommande également que chaque laboratoire établisse des intervalles spécifiques de chaque trimestre pour les femmes enceintes [79].

Le tableau X donne à titre indicatif les valeurs normales de la T4L et T3L.

**Tableau X : Valeurs usuelles de la T4L et T3L [80,81].**

|     | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>eme</sup> trimestre | 3 <sup>eme</sup> trimestre |
|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| T4L | 9-21 pmol/L               | 8 – 19 pmol/L              | 7 – 16 pmol/L              |
| T3L | -                         | -                          | 3,4 – 6,5 pmol/L           |

➤ **Anti-TPO et anti Tg:**

Les valeurs normales des anticorps anti TPO et anti Tg varient en fonction des techniques.

A titre indicatif les valeurs de référence des anticorps anti TPO sont inférieures à 100 U/ml, et celles des anticorps anti Tg inférieures à 50 U/ml [82].

➤ **Anti-RTSH :**

En dépit de l'adoption d'une nouvelle préparation de référence internationale MRC 90/672, les valeurs des anti-RTSH sont encore dépendantes du dosage employé et les limites de référence varient selon la sélection de la population normale utilisée pour déterminer le niveau seuil pour un résultat positif. Ce seuil est généralement défini comme valant deux déviations standard de la valeur moyenne des sujets normaux [40].

Le tableau ci-dessous regroupe les limites de détection et les seuils de positivité des anti-RTSH en (UI/L) dosés à l'aide de six techniques (trois méthodes 2G et trois utilisant l'Ac M22). Les techniques 2G ont été effectuées à

l'aide du TRAK humain (TRAKh), avec une méthode par radiorécepteur porcin (pRRA), et avec une méthode Elisa [83].

**Tableau XI : Seuils de positivité des anti-RTSH dosés par six techniques différentes [83].**

| Dosage                           | TRAKh                             | pRRA                              | Elisa Teco 2G                   | Elisa Medizym                  | Elisa RSR 3G                   | Eclia                                       |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| Principe                         | Compétition<br>(TSH radiomarquée) | Compétition<br>(TSH radiomarquée) | Compétition<br>(TSH biotinylée) | Compétition<br>(M22 biotinylé) | Compétition<br>(M22 biotinylé) | Compétition<br>(M22 couplé<br>au ruthénium) |
| Génération                       | 2G                                | 2G                                | 2G                              | 3G                             | 3G                             | 3G                                          |
| Détection                        | Radioactivité                     | Radioactivité                     | EIA                             | EIA                            | EIA                            | ECL                                         |
| Récepteur                        | Humain                            | Porcin                            | Porcin                          | Porcin                         | Porcin                         | Porcin                                      |
| Standard                         | NIBSC<br>90/672                   | NIBSC<br>90/672                   | NIBSC<br>90/672                 | NIBSC<br>90/672                | NIBSC<br>90/672                | NIBSC<br>90/672                             |
| Limite de détection (UI/L)       | 0,3                               | 0,3                               | 0,21                            | 0,16                           | 0,12                           | 0,3                                         |
| Sensibilité fonctionnelle (UI/L) | 0,9                               | 1                                 | 0,85                            | 0,22                           | 0,22                           | 0,9                                         |
| Seuil de positivité (UI/L)       | 1,5<br>(zone grise : 1-1,5)       | 1,5<br>(zone grise : 1-1,5)       | 2<br>(zone grise : 1-2)         | 0,4<br>(zone grise : 0,3-0,4)  | 0,4                            | 1,75                                        |

EIA : immunoenzymométrie ; ECL : électrochimiluminescence.

## **Variations du bilan thyroïdien au cours des pathologies thyroïdiennes chez la femme enceinte:**

### **a. Hypothyroïdie :**

➤ **Hypothyroïdie infraclinique** : est définie par une TSH augmentée entre 2.5 et 10 mUI/L avec une T4L normale, sa prévalence est de 2 à 3% [26,27].

➤ **Hypothyroïdie clinique** : est définie par une TSH élevée (>2.5mUI/L) et une T4L basse. Les femmes avec une TSH > ou = à 10mUI/L quel que soit le taux de T4L sont aussi considérées comme ayant une hypothyroïdie clinique [23]. Sa prévalence est de 0.3 à 0.5% [26,27]

## **b. Hyperthyroïdie :**

➤ **Hyperthyroïdie infraclinique** : est définie par une TSH en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux de T3L, T4L ou les deux normaux [26,30].

➤ **Hyperthyroïdie clinique** : est définie par une TSH basse, en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux élevés de T4L, T3L ou les deux [26].

## **III. Exploration morphologique :**

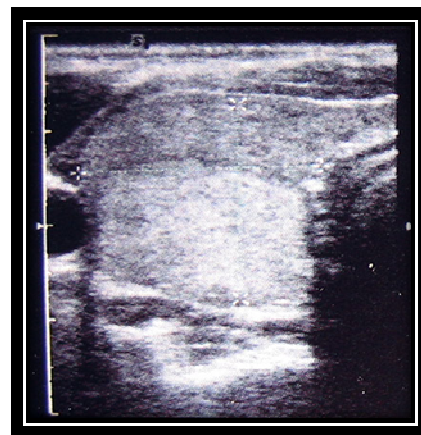
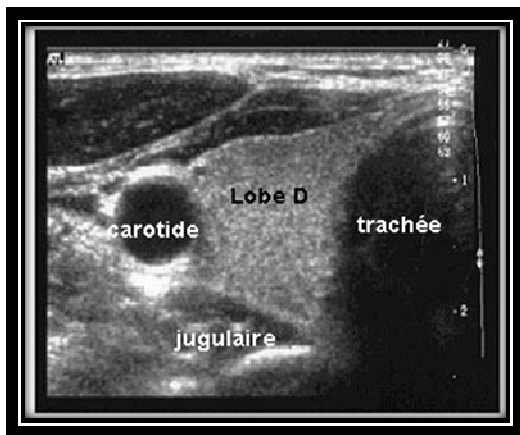
### **A.Echographie thyroïdienne :**

L'échographie est une modalité d'imagerie aujourd'hui largement utilisée dans le domaine médical et dont le principe repose sur la propagation d'ondes ultrasonores dans les tissus biologiques. Elle permet d'acquérir en temps réel une image des propriétés acoustiques du milieu étudié. Par rapport à d'autres modalités d'imageries (la radiographie ou la magnétique), l'échographie a l'avantage d'être non invasive, non ionisante et d'avoir un coût relativement faible [84].

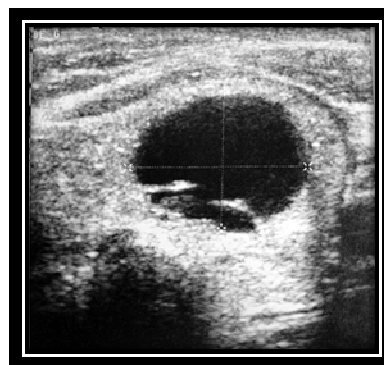
Elle étudie la topographie, la structure, la taille, le nombre, l'échostructure, les limites de la thyroïde et du nodule en particulier. Elle permet aussi de déceler des nodules infracentimétriques et les adénopathies suspectes [12].

Elle est obligatoire si la palpation révèle la présence d'un nodule. Elle permet de déceler des nodules de moins de 5 millimètre (mm) de diamètre, elle apporte des critères de malignité du nodule dominant et des autres nodules non

palpables. L'hypoéchogénicité, les microcalcifications, l'absence de halo périphérique, des limites irrégulières, l'hyper vascularisation intra-nodulaire sont des critères péjoratifs. Elle détecte les adénopathies cervicales suspectes de quelques millimètres de diamètre. La combinaison de ces caractères échographiques pourrait avoir une haute valeur prédictive de malignité [85].  
(fig.30)



a) coupe horizontale : lobe droit normal. b) coupe horizontale : nodule postérieur droit hyperéchogène.



a) Kyste thyroïdien gauche anéchogène + inclusions postérieures. Renforcement postérieur de l'image.

**Figure 30 : Exemples d'échographie thyroïdienne (a), (b), (c) [86].**

L'échographie occupe ainsi une place essentielle dans le diagnostic et la surveillance de pathologies thyroïdiennes. Elle permet une appréciation de la glande thyroïde en globalité, et renseigne sur :

- ***Le volume de la thyroïde :***

La biométrie doit comprendre la mesure pour chaque lobe de trois diamètres, et le volume de chaque lobe est calculé par la formule: diamètre antéro-postérieur  $\times$  diamètre transverse  $\times$  hauteur  $\times 0.5$ . Le volume thyroïdien est important à préciser puisqu'il permet de définir le statut iodé d'une population et permet aussi d'évaluer la prévalence du goitre. Des études ont pu montrer que le volume thyroïdien normal est variable en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et du poids, ainsi il présente une corrélation avec ces paramètres [84].

- ***La vascularisation de la glande :***

Un appareil échographe munie d'un Doppler couleur ou pulsé permet d'apprécier la vascularisation de la glande [84].

- ***Les pathologies thyroïdiennes :***

L'échographie thyroïdienne permet de confirmer le diagnostic d'un nodule découvert cliniquement ou lors d'un autre examen, aussi, elle participe à l'élaboration de suspicion de malignité, guide la ponction et permet également la surveillance [84].

## **B.Scintigraphie thyroïdienne :**

C'est la seule technique donnant une image fonctionnelle de la thyroïde permettant la détection de foyers d'autonomisation. Elle permet de différencier les nodules hyperfonctionnels (chauds) ou hypofonctionnels (froids) ou

indéterminés (isofixants) [87]. Elle permet également de préciser si un nodule cliniquement solitaire est dominant dans un goitre multihétéronodulaire et de révéler une extension en sous sternal [87].

Ainsi la scintigraphie thyroïdienne permet de dresser une cartographie du parenchyme thyroïdien et ses lésions en fonction de leur aptitude de fixer ou non le traceur. Mais la place de la scintigraphie a régressée depuis l'apparition de l'échographie, la cytoponction et les dosages hormonaux performants [87].

Trois traceurs sont communément utilisés:

-Iode<sup>131</sup> : est le traceur le plus anciennement utilisé et le plus irradiant.

-Iode<sup>123</sup> : plus adéquat. Il irradie peu, il peut être utilisé même chez le nouveau-né et l'enfant.

-Pertechnétate TcO<sub>4</sub> : il est plus facilement disponible que l'iode 123, et moins irradiant ce qui permet de l'utiliser à tout âge. TcO<sub>4</sub> est considéré aujourd'hui comme le traceur de choix en pathologie thyroïdienne conventionnelle, et l'iode 123 étant réservé à l'exploration de rares troubles de l'hormonosynthèse. D'autres traceurs isotopiques peuvent être utilisés: le thallium 201 (Tl201), l'octéotide et le fluorodéoxyglucose (FDG) [87].

La scintigraphie est contre indiquée durant la grossesse et l'allaitement. Une éventuelle surcharge iodée et la prise d'HT peuvent modifier les résultats et doivent être recherchées systématiquement.

### **C.Tomodensitométrie X (scanner)**

La TDM est un examen irradiant, et si une injection d'iode est réalisée, l'examen doit être fait après une éventuelle scintigraphie. Lorsqu'il s'agit du

bilan d'un goitre nodulaire, il est préférable de ne pas injecter d'iode qui risque de précipiter le patient en hyperthyroïdie [86]. La TDM a deux indications les goitres plongeants et le bilan d'extension des cancers [86].

Il n'existe aucune contre-indication à la réalisation de TDM. En cas de grossesse, si l'examen irradiant ne concerne pas la région abdomino-pelvienne, le scanner sera réalisé [88].

### **D.Imagerie par résonnance magnétique nucléaire (IRM)**

Non irradiante et sans injection d'iode, ne donne que des renseignements anatomiques. Elle nécessite de disposer d'une antenne de surface, l'étude de la partie supérieure du thorax est possible [86].

Le signal est légèrement supérieur au muscle en T1 et T2. On ne peut pas différencier les nodules bénins des nodules malins. Elle a trois indications, le goitre plongeant, le bilan d'extension (en particulier musculaire) des cancers, et la recherche de récurrence d'un cancer thyroïdien [86].

La réalisation d'un examen IRM n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte. Toutefois, en raison du principe de précaution, si l'examen n'est pas indispensable, il est conseillé d'attendre la fin de la grossesse. Par contre, l'injection de produit de contraste est contre indiquée [88].

### **E.Cytoponction :**

Elle recherche avant tout une pathologie tumorale, bénigne ou maligne [89]. Elle est recommandée quelle que soit la taille du nodule s'il présente des échographiques de malignité ou en cas de contexte à risque : antécédent familial de cancer médullaire thyroïdien, taux de calcitonine élevé à deux reprises ou

nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase. Le compte-rendu doit conclure au caractère bénin, suspect, malin, ou ininterprétable [87]. Cette technique est la méthode de référence pour le diagnostic différentiel des nodules thyroïdiens. Elle est réalisée à l'aide d'un échoguidage qui a prouvé son intérêt par une diminution du taux de ponctions faussement négatives par comparaison à un guidage par la palpation [85]. Tout nodule thyroïdien solitaire de plus de 1 cm doit être ponctionné sauf s'il est hyper fonctionnel, c'est à dire associé à un dosage sérique de la TSH bas ou indétectable. Cependant, c'est une technique qui nécessite un cytologiste expérimenté, un échantillon correctement prélevé et étalé sur lames. Les difficultés pratiques de ce test obligent fréquemment à répéter l'examen et 10 à 20 % des frottis sont ininterprétables [85].

*Partie 4 :  
Pathologies thyroïdiennes  
et grossesse*



## **I. Carence en iode :**

### **A.Définition**

La carence en iode se définit par une concentration urinaire en iode (UIC) inférieure à 100µg/L [14]. 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 [24]. 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) [24].

En 2012 ont été publiées des recommandations sur la supplémentation en iode des femmes enceintes [90]. L’OMS et L’Endocrine Society préconisent un apport iodé de 200 à 300 µg par jour.

### **B.Conséquences :**

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 goitrigénèse chez la femme [91].

Une carence sévère en iode avec iodurie 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 morbidimortalité néonatale et périnatal secondaire à des altérations de la réponse immunitaire, responsable d'une augmentation des infections néonatales [92].

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 paraparésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important [92].

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 myxoedémateux, 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 [92].

## **II. Goitre :**

### **A.Définition :**

Un goitre simple ou diffus se définit comme une hypertrophie thyroïdienne diffuse normofonctionnelle (c'est-à-dire ne provoquant ni hypothyroïdie, ni hyperthyroïdie), non inflammatoire, et non cancéreuse. La thyroïde prend du volume, et un goitre qui a initialement un aspect homogène, évolue en formations nodulaires, sans signe clinique au début. Ces nodules sont majoritairement bénins, mais certains peuvent être cancéreux ou hyperfonctionnels avec une symptomatologie et des risques de complications lorsque le goitre est au stade multinodulaire [93].

### **B.Etiologies :**

La genèse du goitre est liée à une l'hypersécrétion de TSH, même si sa valeur reste dans la fourchette de valeurs normales. La carence iodée en est la principale cause, puisque la prévalence est moins importante dans les pays où l'apport iodé est adéquat, comme par exemple aux Etats-Unis, on observe seulement 4,5% de goitres contre 15,8% dans la population mondiale.

D'autres facteurs sont en cause au cours de la grossesse:

- La  $\beta$ -HCG avec son effet TSH-like qui augmenterait les pertes urinaires.
- Les œstrogènes qui ralentissent le symporteur d'iode, et accentuent l'éventuelle carence iodée.

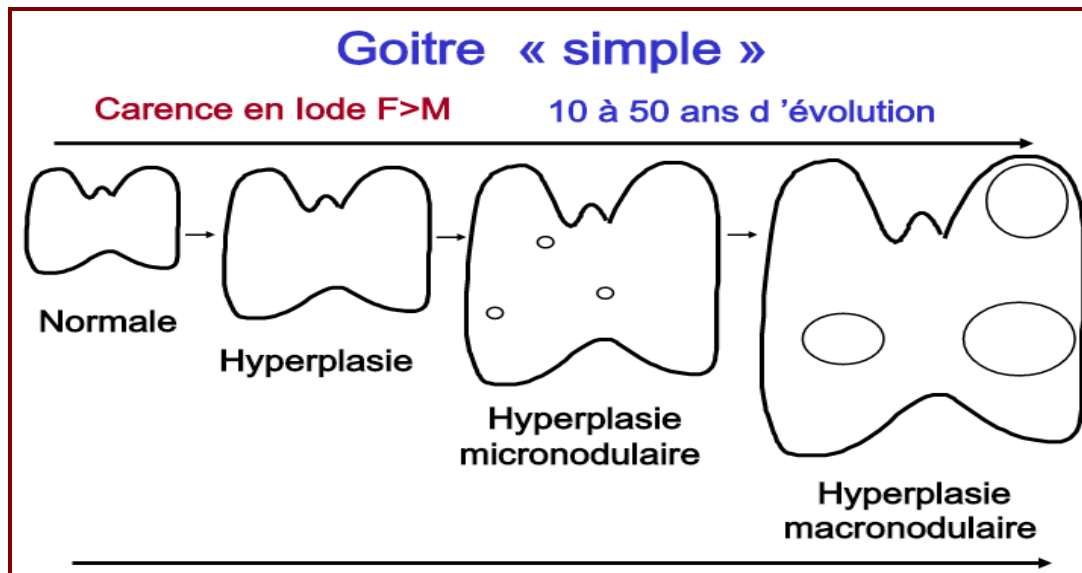
- Le tabagisme potentialise les effets de la carence iodée.
- L'alimentation tels que le chou, le colza, le manioc, apporte certains produits comme les thiocyanates, et la goitrine, qui interviennent dans le métabolisme des HT.
- Certains médicaments, comme le lithium par exemple, ont un effet goitrigène [93].

### **C.Evolution :**

Un goitre se développe lorsque les cellules thyroïdiennes se multiplient et s'atrophient. Au départ, il s'agit d'une hypertrophie diffuse et homogène, avec un parenchyme souple. A ce stade, il est partiellement ou totalement réversible, et le sujet reste euthyroïdien. On dit qu'il y a goitre lorsque la surface de chacun des lobes est plus importante que celle de la dernière phalange du pouce de la patiente. On peut également estimer le volume de la thyroïde par échographie, en assimilant les lobes à des sphères. Dans ce cas, il y a goitre au delà de 18 cm<sup>3</sup> chez la femme adulte. On peut y voir quelques nodules, qui n'ont une importance que parce qu'ils témoignent d'une évolution vers le goitre multinodulaire [94]. En évoluant, le goitre commence à déformer la région cervicale antérieure, sa surface devient irrégulière, avec ou sans nodules (**fig.31**). C'est cette nodularisation qui est irréversible. Des signes de dysfonctions thyroïdiennes peuvent apparaître, et la concentration de TSH doit être vérifiée [94]. C'est à un stade plus avancé de goitre multinodulaire que les complications commencent. Les complications d'un goitre sont variables :

- L'hémorragie ou hématocele (accumulation de sang),

- L'hyperthyroïdie, retrouvée dans les goitres multinodulaires toxiques, la synthèse des HT n'obéissant plus aux variations de la TSH,
- Une compression des organes voisins de la glande : dysphagie, troubles de la phonation, dyspnée, ou compression veineuse (veines jugulaires),
- Une cancérisation,
- Exceptionnellement, une infection du goitre, appelée strumite [94].



**Figure 31 : Etapes d'évolution de goitre [95].**

### **III. Hypothyroxinémie isolée :**

#### **A.Définition :**

L'hypothyroxinémie isolée est définie par un taux de TSH normal associé à un taux de T4L diminué [28].

#### **B.Etiologies :**

L'insuffisance en iode modérée à sévère pendant la grossesse peut être responsable d'une hypothyroxinémie maternelle du fait d'une augmentation des besoins en iode pendant la grossesse. En effet, la stimulation de la thyroïde par l'hCG lors d'une carence iodée entraîne une production préférentielle de T3. La production de T4 devient basse par rapport à l'augmentation des taux de TBG pendant la grossesse, ce qui diminue la saturation de la TBG par la T4 menant finalement à une diminution des taux de T4L. Les taux de T3 circulante restent normaux permettant de maintenir une TSH normale. D'où hypothyroxinémie biochimique [96].

D'autres facteurs de risque potentiels d'hypothyroxinémie maternelle sont l'auto-immunité thyroïdienne et les contaminants environnementaux, qui peuvent perturber la synthèse HT et inhiber l'assimilation de l'iode [96].

#### **C.Conséquences obstétricales et fœtales :**

Seule la T4L peut traverser la barrière placentaire. Ainsi lors d'une hypothyroxinémie maternelle, il y a peu de T4 disponible pour les tissus embryonnaires et fœtaux pendant la première moitié de la grossesse, cela conduit à une quantité de T3 diminuée pour les récepteurs à la T3 dans le cerveau fœtal [96].

Des auteurs ont montré qu'une hypothyroxinémie maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse entraîne des troubles du développement moteur et mental chez les enfants âgés de un à deux ans [96]. Une étude en 2004 a révélé que 87.5% des enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie pendant la première partie de la grossesse due à une insuffisance en iode, avaient un déficit d'attention, des scores plus bas de développement mental à 9 mois et 14 mois ainsi que des troubles d'hyperactivité à 8-10 ans [96]. Une récente étude en 2010 a évalué le développement de la communication chez les enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie isolée, Il y avait 1.5 à 2 fois plus de risque de trouver des résultats altérés chez les enfants à 3 ans nés de mères ayant eu une T4L diminué [24]. Cependant, deux études observationnelles n'ont pas retrouvé de relation entre l'hypothyroxinémie maternelle et un retard de développement : Su PY et al en 2011 n'ont pas retrouvé d'association entre l'hypothyroxinémie maternelle à 5-20 semaines de grossesse et un retard de développement neurologique à l'aide de tests réalisés chez des enfants à 6 mois [96]. Craig WY et al en 2012 n'ont pas retrouvé d'association entre l'hypothyroxinémie maternelle au 2<sup>ème</sup> trimestre et les scores de développement moteur, mental et de langage à 2 ans [96].

Bien que la relation entre la dysfonction thyroïdienne et les conséquences délétères pour la mère et l'enfant ait été bien établie, les données montrant l'impact positif d'une intervention sur les complications sont limitées. Aucune étude à ce jour, n'a démontré un bénéfice pour le traitement d'une hypothyroxinémie isolée [28].

## VI. Hypothyroïdie :

### A.Définition :

L'hypothyroïdie désigne l'ensemble des manifestations cliniques liées à un déficit de sécrétion en HT et à une augmentation de la TSH. 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, oedèmes ou crampes musculaires. En revanche l'apparition d'un goitre, une sécheresse cutanée, une alopecie ou une bradycardie doivent attirer l'attention [97].

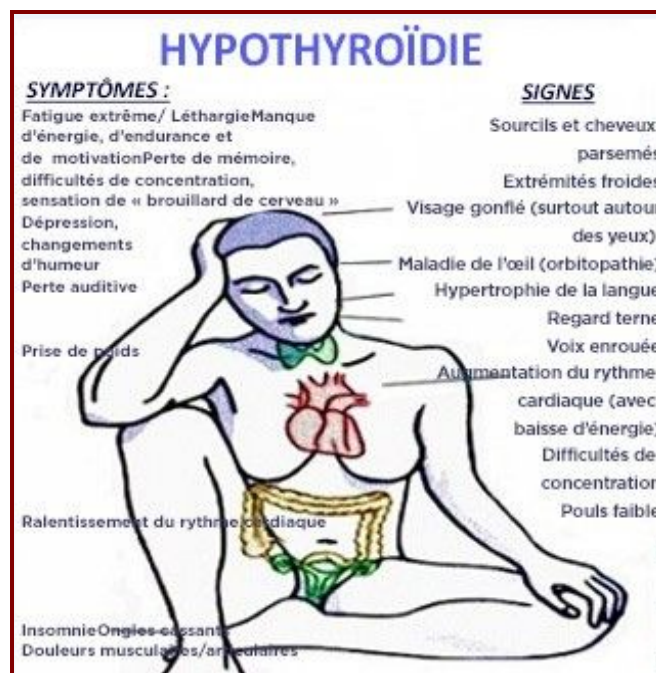


Figure 32 : Symptômes de l'hypothyroïdie [98]

## **B.Etiologies :**

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 [27, 28]. Elle est plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto immune tel qu'un diabète de type 1 [20]. 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 [24]. 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 [31], une résistance aux HT [24].

Une hypothyroïdie secondaire à un problème hypophysaire provoquant une TSH basse est rare chez une femme enceinte [31].

## **C.Conséquences obstétricales et fœtales :**

✓ Complication obstétricales :

On note une augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, des hémorragies du postpartum, de la pré-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés, de fausse couche, de rupture placentaire et d'accouchement prématuré [20]. Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et importante [28].

✓ Complications fœtales :

Ont été rapportés un retard de croissance intra-utérin, une morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue [20], des anomalies fœtales de type hydrocéphalie et hypospadias, petit poids de naissance et détresse respiratoire néonatale [30]. L'hypothyroïdie affectera également le développement neuropsychologique du nourrisson et de l'enfant avec une diminution des capacités intellectuelles [20,28].

## **V. Hyperthyroïdie :**

### **A.Définition :**

Il s'agit d'une augmentation de la sécrétion d'HT entraînant une diminution de la sécrétion de TSH par rétrocontrôle négatif. L'hyperthyroïdie est la deuxième endocrinopathie de la femme enceinte, après le diabète gestationnel. Il s'agit le plus souvent d'une hyperthyroïdie biologique. L'état d'hypermétabolisme physiologique associé à la gestation peut rendre difficile le diagnostic si celui-ci n'était pas connu avant la conception [99]. Il existe cependant une forme spécifique d'hyperthyroïdie secondaire à la grossesse, la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT) [99].

### **B.Etiologies :**

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 MB [26, 27].

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 [24]. Les autres causes de thyrotoxicose pendant la grossesse sont : la TGT [20,30], l'adénome toxique ou le goitre multi nodulaire toxique, la thyrotoxicose factice [20,24], la thyroïdite subaiguë, la grossesse molaire, le choriocarcinome et l'adénome hypophysaire à TSH (exceptionnel) [20]. La thyroïdite subaiguë douloureuse ou la thyroïdite silencieuse sont des causes rares d'hyperthyroïdie [24].

#### **❖ La thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT) :**

La TGT est liée à une stimulation excessive du récepteur de la TSH par l'hCG, à des concentrations au moins supérieures à 200 000 IU/L [29]. 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 est similaire cliniquement et biologiquement à une MB sans anticorps antithyroidiens, sans goitre et sans ophtalmopathie [29]. Les symptômes sont variables allant de simples nausées matinales à un hyperemesis gravidarum (vomissements importants, perte de poids de plus de 5 %, déshydratation, perturbations du bilan hépatique, cétonurie) nécessitant le plus souvent une hospitalisation [100]. Environ 50 % des patientes présentant un hyperemesis gravidarum sont en situation de thyrotoxicose [100].

C'est une hyperthyroïdie transitoire, caractérisé par une T4L élevée avec une TSH basse [24]. Elle peut se produire chez les femmes avec une grossesse gémellaire ou plus, chez qui les taux de hCG sont particulièrement élevés [27,28]. 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 [20,27]. Des variantes moléculaires du récepteur à la TSH ont été décrites rendant celui-ci inhabituellement plus sensible à l'hCG [28].

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 [20,27], les concentrations de l'hCG sont positivement corrélées à la sévérité des nausées [28].

### ❖ **La maladie de Basedow (MB) :**

La grossesse peut survenir chez une femme en cours de traitement pour une MB ou aux antécédents de MB traitée radicalement par chirurgie ou iode radioactif [20, 24].

Dans tous les cas il est recommandé de différer une grossesse lorsqu'une MB connue n'est pas contrôlée [30]. Les femmes ayant une thyrotoxicose doivent être en euthyroïdie avant la conception [24]. L'utilisation d'une contraception jusqu'à ce que la maladie soit contrôlée est recommandée [24]. Un traitement radical (iode 131 ou thyroïdectomie) 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 RTSH 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 [24].

En raison de l'immunosuppression pendant la grossesse, le développement d'une MB ou la rechute d'une hyperthyroïdie est rare et se produit souvent pendant le premier trimestre avec une aggravation des signes cliniques de thyrotoxicose (effet TSH-like de l'hCG), [22]. Au cours de la deuxième moitié de la grossesse on constate une amélioration de la thyrotoxicose liée à une diminution du taux des anticorps anti-RTSH, une augmentation de la TBG et une réduction du pool iodé intra-thyroïdien [20,31].

La MB récidive fréquemment 4 et 8 mois après l'accouchement lorsque l'immunosuppression cesse [22].

### **C.Diagnostic :**

Le diagnostic clinique d'hyperthyroïdie n'est pas toujours évident car les symptômes sont le plus souvent communs aux symptômes décrits au cours d'une grossesse normale : tachycardie, sueurs, dyspnée, nervosité, vomissements. L'absence de prise de poids ou l'amaigrissement d'une femme enceinte doit faire évoquer ce diagnostic [29].

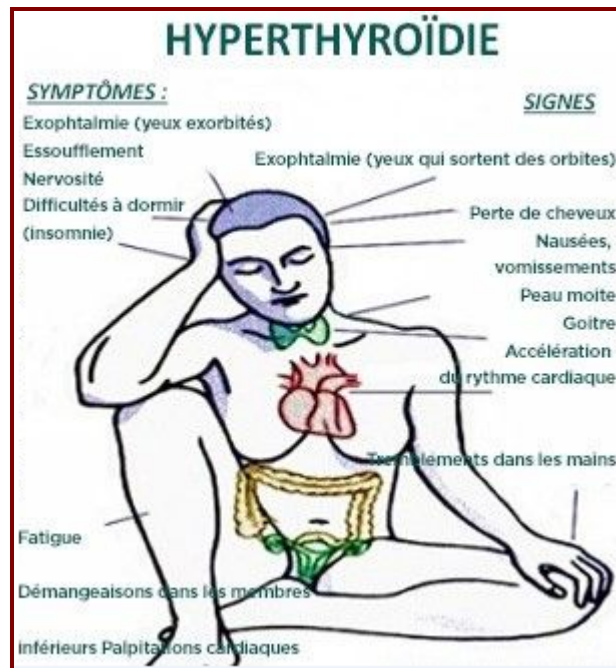


Figure 33 : Symptômes de l'hyperthyroïdie [98].

Le tableau XII représente une comparaison entre hyperthyroïdies gestationnelles et des hyperthyroïdies liées à la MB.

**Tableau XII : Comparaison des hyperthyroïdies gestationnelles et des hyperthyroïdies liées à la maladie de basedow [20].**

|                                                             | Hyperthyroïdie gravidique | Maladie de Basedow         |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Signes antérieurs à la grossesse                            | non                       | habituels                  |
| Intensité des signes thyrotoxiques                          | discrète à modérée        | discrète, modérée, intense |
| Nausées, vomissements                                       | habituels                 | rare                       |
| Goitre                                                      | absent ou discret         | habituel                   |
| Signes oculaires                                            | non                       | possibles                  |
| Anticorps anti-RTSH                                         | non                       | habituels                  |
| RTSH : récepteur de la <i>thyroid stimulating hormone</i> . |                           |                            |

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de TSH couplé aux hormones libres. En cas d'hyperthyroïdie biologique (TSH effondrée, élévation des hormones libres), un dosage systématique des anticorps dirigés contre le RTSH devra être associé [101]. Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par le dosage de T4L augmentée et l'abaissement de la TSH. En effet le diagnostic de MB repose sur la mise en évidence d'un goitre homogène et vasculaire [20, 30], des signes d'orbitopathie ou un myxœdème pré tibial [20] et la présence des anticorps anti-RTSH [20,30] qui sont présents chez plus de 90% des patients avec une MB. L'échographie cervicale peut compléter l'examen clinique, la scintigraphie thyroïdienne étant contre indiquée pendant la grossesse [20,27]. A noter que l'ATA ne recommande pas l'utilisation de l'échographie thyroïdienne pour différencier les causes de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse [24].

#### **D.Complications maternelles et fœtales :**

Une thyroétoxicose peut être marquée par des complications maternelles : insuffisance cardiaque, hypertension gravidique [20,30], prééclampsie, fausse couche spontanée tardive, anémie, infections, accouchements prématurés, [22,30], rupture placentaire, rarement une crise throttoxique [26,35]. Parmi les complications fœtales qui peuvent survenir : anencéphalie, imperforation anale, fente labiopalatine, hypotrophie fœtale, retard de croissance intra-utérin, petit poids de naissance, rare mort in-utéro [24,31].

La présence d'une MB expose au risque d'une dysthyroïdie fœtale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-RTSH [20,24]. 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 fœtale et néonatale, taux élevés d'anticorps anti RTSH entre 22 et 26 semaines de grossesse à l'origine de l'hyperthyroïdie fœtale et néonatale [24].

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 [20,24] , avec une histoire antérieure de naissance d'un enfant avec une hyperthyroïdie ou une thyroïdectomie pour hyperthyroïdie pendant la grossesse [24], un nouveau-né avec une MB et une élévation précédente des anticorps anti RTSH [90], **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** [90].

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 fœtale [90]. 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 [26,30], ils doivent être examinés par un endocrinologue et traités si nécessaire.

Les femmes sans anticorps anti RTSH et ne nécessitant pas d'antithyroïdiens ont un très faible risque de dysfonction thyroïdienne fœtale ou néonatale [90].

## **VI. Thyroïdite auto-immune (TAI) :**

La présence des anticorps anti-thyroidiens (Anti-TPO et/ou Anti-Tg) indique qu'un processus auto immunitaire se produit dans la glande thyroïde [28]. La majorité des femmes positives pour ces anticorps sont en euthyroïdie car le degré de destruction thyroïdienne n'est pas suffisant pour causer de dysfonction thyroïdienne [102].

L'étude prospective de Stagnaro-Green A et al en 1990 est la première étude évoquant une association entre fausses couches récurrentes (FCR) et présence des anticorps thyroïdiens [32,34]. Les FCR étant définies par deux fausses couches consécutives ou un total de trois fausses couches [32,34].

Une étude récente a confirmé ces résultats et a retrouvé que les femmes ayant des anticorps antithyroïdiens et qui sont en euthyroïdie ont 2 à 3 fois plus de risque de fausse couche spontanée et d'accouchement prématuré [103]. Ces données ont été retrouvées également par plusieurs méta-analyses [26,34].

D'autre part, certains auteurs ont étudié les effets des anticorps anti TPO maternels sur le développement cognitif fœtal. L'étude de Henrichs.J et al en 2012 n'a trouvé aucune preuve pour affirmer une association entre la présence des anticorps anti TPO maternels à des taux élevés et le fonctionnement cognitif verbal et non verbal des enfants. Dans cette cohorte, des taux élevés d'anticorps anti TPO maternels étaient associés avec une augmentation du risque de déficit de l'attention, de problèmes d'hyperactivité à l'âge de 3 ans [96]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Les hypothèses étiologiques sont la présence de modifications subtiles du statut en HT maternelles, un impact direct des anticorps sur l'interaction entre le fœtus et le placenta ou la supposition que la présence des anticorps thyroïdiens représente un épiphénomène indiquant un processus auto immun généralisé [28].

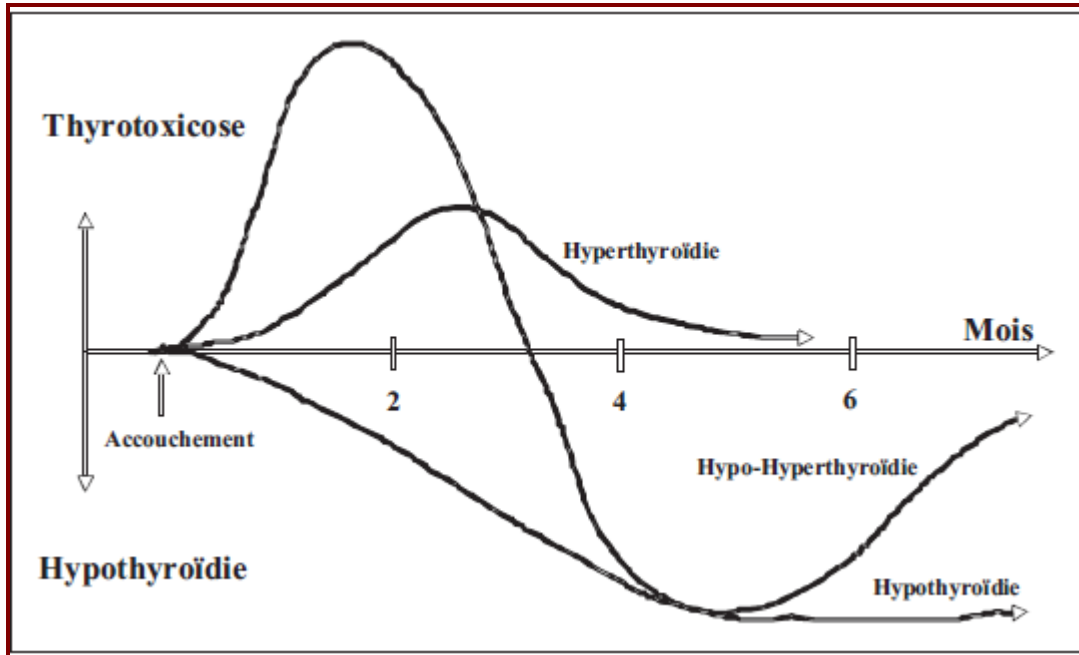
Cependant, l'association entre les anticorps thyroïdiens et les FCR n'est pas reconnue de façon consensuelle en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées [24].

### ➤ **Thyroïdite du post-partum (TPP) :**

La TPP est une dysfonction thyroïdienne auto immune qui survient dans l'année suivant l'accouchement chez une patiente en euthyroïdie avant sa grossesse. Son incidence chez les femmes sans autre pathologie thyroïdienne auto immune varie selon les différences géographiques et les différentes études entre 1,1 et 18,2 %. Son incidence réelle est estimée à 5,4 %. Il s'agit d'une pathologie auto-immune qui survient à un moment de rebond immunologique post immunosuppression liée à la grossesse [29]. En effet, les femmes présentant une positivité des anticorps anti TPO ou des anticorps anti-Tg ont 33 à 50 % de risque de développer une TPP. Plus le taux d'anticorps sera élevé, plus le risque de développer une TPP est élevé. Histologiquement, la TPP se caractérise par un infiltrat lymphocytaire similaire aux thyroïdites silencieuses [100].

La prévalence de la TPP est de 25% en cas de diabète de type 1 ou d'hépatite chronique virale, de 14% en cas de lupus érythémateux systémique et de 44% avec une histoire antérieure de MB [90].

La présentation classique de la TPP (**fig.34**) est une thyrotoxicose transitoire due à la fuite d'HT dans une glande endommagée par le processus auto immun, suivie par une hypothyroïdie transitoire, avec un retour à l'euthyroïdie avant la fin de la première année du postpartum [104,105].



**Figure 34 : Evolution des thyroïdites du post partum [20].**

La plupart des femmes restent asymptomatiques, 20 à 30% des patientes avec une TPP ont des symptômes de thyrotoxicose [90]. La phase de thyrotoxicose se produit 2 à 4 mois après l'accouchement pour certaines et entre 1 et 6 mois après l'accouchement pour d'autres plus communément à 3 mois, et typiquement ne persiste pas plus de 2 mois [90]. Parmi les symptômes les plus communs on retrouve les palpitations, l'asthénie, l'intolérance à la chaleur, l'irritabilité [105], la perte de poids, l'anxiété, la nervosité. Les symptômes d'hyperthyroïdie lors de la TPP ont tendance à être plus légers que l'hyperthyroïdie due à MB.

La phase de l'hypothyroïdie se produit 3 à 12 mois après l'accouchement [26], ou entre 3 à 8 mois pour d'autres plus communément à 6 mois [90]. Elle dure habituellement 4 à 6 mois [90]. Les femmes sont plus souvent symptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie que dans la phase d'hyperthyroïdie [24].

L'hypothyroïdie a tendance à se produire plus tôt quand elle est précédée par une thyrotoxicose que quand elle apparaît seule [90]. Les symptômes plus fréquemment retrouvés sont : les troubles de la concentration, la peau sèche [24], l'intolérance au froid, l'asthénie, les troubles de la mémoire [104], la constipation et la dépression.

L'association entre la TPP et la dépression du postpartum reste une question non résolue [105]. Les études ont des résultats variables avec certaines retrouvant une association significative d'autres non. Il est noté que 43% des études ont démontré une relation entre la TPP et la dépression du postpartum [104]. Une étude prospective (Harris B et al en 2002) évaluant l'impact du traitement par lévothyroxine contre placebo chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO pendant la grossesse, n'a pas retrouvé de modification du taux de dépression du postpartum par le traitement par lévothyroxine [24]. De même les études évaluant l'association entre la présence des anticorps thyroïdiens dans le postpartum chez les femmes euthyroïdes et la dépression du postpartum ont des résultats variables ne permettant pas de conclure [104].

*Partie 5 :*  
*Traitement et surveillance*



## A. Goitre :

Le goitre en lui-même n'est pas une maladie, c'est un symptôme dont il faut identifier les raisons de son apparition et traiter ses éventuelles complications. Aucune indication n'existe à interrompre un traitement freinateur par L-thyroxine lorsque le goitre est connu et traité avant la grossesse. La découverte d'un volumineux goitre au cours de la grossesse peut justifier un traitement freinateur pour essayer d'en réduire le volume. Il faudra seulement s'assurer de la normalité du bilan thyroïdien et adapter un traitement par HT. Il est souvent nécessaire de majorer la posologie de LT4 en cours de grossesse pour maintenir la TSH dans l'objectif thérapeutique [94].

## B. Hypothyroxinémie isolée :

Il n'y a pas de données démontrant une amélioration des complications lorsque la mère est traitée par lévothyroxine, par conséquent l'hypothyroxinémie isolée ne devrait pas être traitée [24].

## C. Hypothyroïdie:

 Hypothyroïdie clinique : le traitement d'une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse est une urgence. [24]. L'ATA recommande le traitement pour toutes les femmes enceintes avec une TSH>10mUI/L, quel que soit leur taux de T4L ou leur statut en anticorps anti TPO [34]. La dose substitutive de lévothyroxine est de 1.6 à 2 µg/kg par jour [21,30], 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 [21,30]. 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 [29,30]. La supplémentation en calcium ou en fer peut réduire l'absorption de la lévothyroxine et doit être prise séparément, de même que les produits contenant du soja [32].

Negro R et al en 2010, dans une étude prospective randomisée, dont les objectifs étaient de déterminer si le traitement d'une maladie thyroïdienne pendant la grossesse diminuait l'incidence des complications délétères et de comparer l'efficacité d'un dépistage universel par rapport au dépistage ciblé dans la détection d'une dysfonction thyroïdienne, ont montré que le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une TSH>2.5mUI/L pendant le premier trimestre de la grossesse permettait une diminution significative de la survenue d'évènements délétères [106].

 **Hypothyroïdie infra clinique :** le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique pendant la grossesse n'est pas consensuel 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 [107]. Alors que en France, la HAS (Haute Autorité de Santé) [108], 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 :

- Si la TSH est >4mUI/L avec une T4L normale on est dans le cadre d'une hypothyroïdie infra clinique, le traitement est recommandé avec comme cible une TSH <2.5mUI/L

- Si la TSH est entre 3 et 4 mUI/L avec des anticorps anti TPO positifs : surveillance mensuelle. (fig.35)

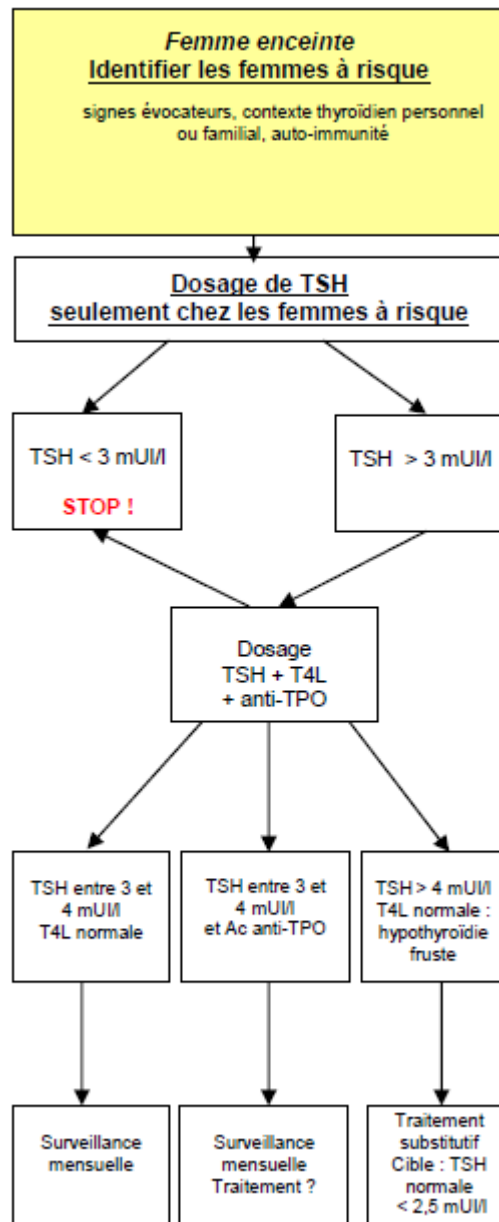


Figure 35 : Stratégie de diagnostic et de prise en charge d’une suspicion d’hypothyroïdie fruste selon la HAS [108].

Par ailleurs l'Endocrine Society recommande en 2012, le traitement par l'évothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique qu'elles soient positives ou négatives pour les anticorps anti TPO [90]. Une seule étude randomisée contrôlée à ce jour a montré une réduction significative des complications obstétricales et néonatales quand les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique avec des anticorps anti TPO étaient traitées au premier trimestre [47].

➤ **Hypothyroïdie sous traitement par par la l'évothyroxine avant la grossesse :**

❖ **Avant la conception :** l'ATA et l'Endocrine Society recommandent un taux de TSH < 2.5 mUI/L avant la conception chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie [24]. Idéalement un taux de TSH < 1.2 mUI/L réduirait probablement le risque d'hypothyroïdie légère au début de la grossesse mais aucune différence en termes de conséquences n'a été démontrée avec cette approche [24]. Une étude publiée en 2010, a montré que si le taux de TSH avant la grossesse était < 1.2 mUI/L, seulement 12% des patientes ont nécessité une augmentation de l'évothyroxine au premier trimestre. Alors que la majorité des femmes avec une TSH > 1.2 UI/L avant la grossesse ont nécessité une augmentation du dosage de l'évothyroxine de manière précoce pendant la grossesse [28].

❖ **Au cours de la grossesse :** les besoins en l'évothyroxine augmentent chez près de 80% des femmes qui présentent une hypothyroïdie connue avant la grossesse [27]. Cette 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 [24]. 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 [90].

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) [90].

La surveillance biologique se fait par le dosage de la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse [24,26], et plus fréquemment si l'euthyroïdie n'a pas été atteinte [28], puis au moins une fois entre 26 et 32 semaines de grossesse [24,26].

Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent, la dose de lévothyroxine est alors celle d'avant la grossesse [20, 24]. Un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être fait 6 semaines après l'accouchement [28,35]. 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 [20,31]. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né n'est pas nécessaire [26].

## **D. Hyperthyroïdie :**

### **➤ Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT) :**

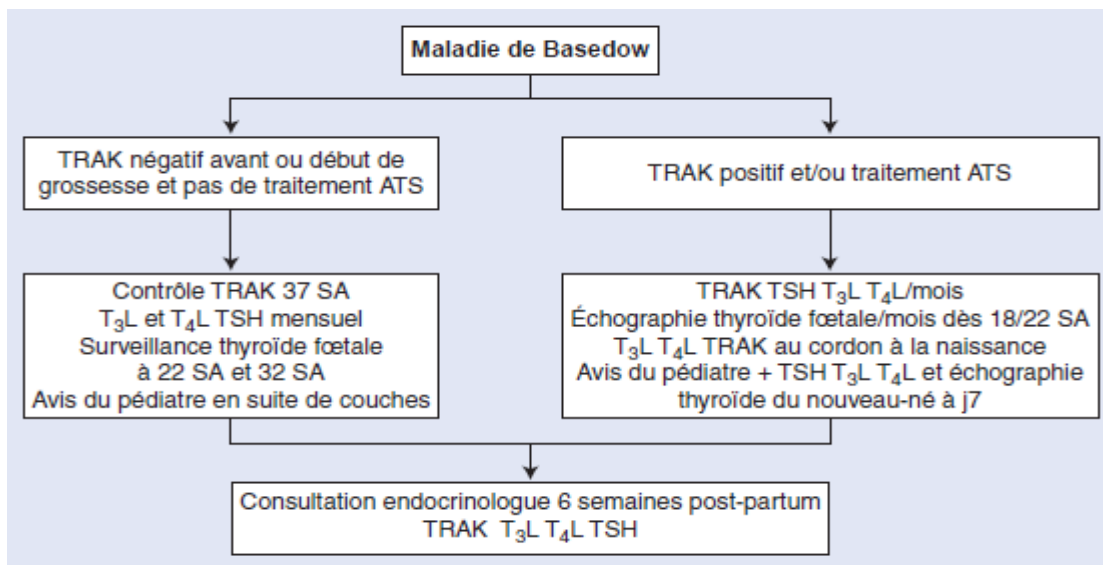
La TGT une maladie spontanément résolutive, la prise en charge est symptomatique, les antithyroïdiens ne sont pas indiqués [24], sauf dans les situations exceptionnelles ou les symptômes sont sévères [30,31]. Chez les femmes avec des vomissements gravidiques, le contrôle des vomissements et le traitement de la déshydratation par voie intra veineuse sont les traitements habituels. Parfois l'hospitalisation est nécessaire [24]. Les femmes étant très thyrotoxiques ou qui ont en plus une T3T sérique élevée doivent être suivies. Les bêtabloquants comme le metoprolol peuvent être utiles et peuvent être utilisés avec l'accord de l'obstétricien [90].

### **➤ Maladie de Basedow (MB) :**

#### **• *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 fœtale 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 réascension soit extrêmement faible [29].

La figure 36 résume les modalités de la prise en charge de la MB chez une femme enceinte.



**Figure 36 : Arbre décisionnel. Prise en charge en cas de maladie de Basedow. TRAK : anticorps antirécepteurs de la thyroid-stimulating hormone (TSH) ; ATS : antithyroïdiens de synthèse ; SA : semaines d'aménorrhée ; T3L : tri-iodothyronine libre ; T4L : thyroxine libre [29].**

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 [20]. 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 été utilisés, il faut alors surveiller attentivement la croissance fœtale. Idéalement, on arrête les bêtabloquants à l'approche du terme de la grossesse afin d'éviter les répercussions fœtales de cette molécule (hypoglycémie, bradycardie, et hypotension) [29].

Le propylthiouracile (PTU) est l'antithyroïdien recommandé pour le traitement de l'hyperthyroïdie au premier trimestre de la grossesse [29]. En effet, le carbimazole (CBZ) est associé à des malformations congénitales telles que des aplasies du scalp, atrésie des choanes et fistules trachéo-oesophagiennes [29]. 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 [29]. 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 [29].

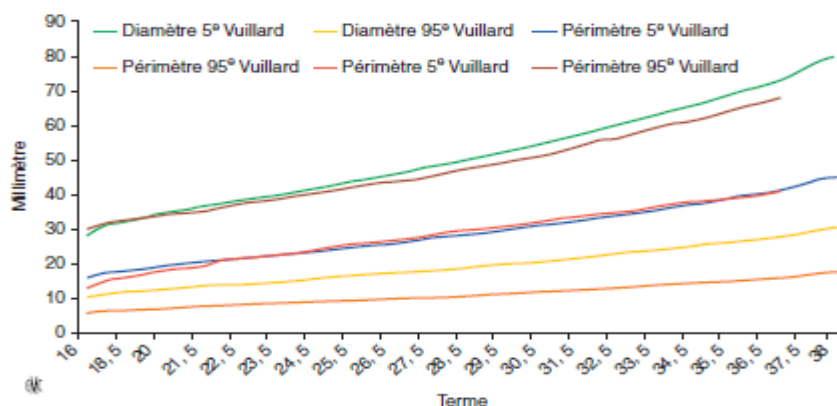
L'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement [29].

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) [20], ou allergiques aux ATS, ou quand les voies respiratoires sont comprimées par un goitre [28], ou quand la patiente nécessite de fortes doses d'antithyroïdiens soit plus de 30 mg/j pour le méthimazole (MMI) (métabolite actif du CBZ) et

450mg/j pour le PTU [90]. Le dosage des anticorps anti RTSH est nécessaire avant la chirurgie pour évaluer le risque potentiel d'hyperthyroïdie fœtale.

- ***Prise en charge fœtale :***

Les TRAK passent librement la barrière placentaire et peuvent stimuler la thyroïde fœtale. L'hyperthyroïdie fœtale 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 [29]. En cas de positivité des TRAK ou de traitement par ATS, une évaluation échographique de la thyroïde fœtale 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 fœtale [29]. 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 [29]. 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 (**fig. 37**) [29].



**Figure 37 : Courbes de diamètre et périmètre thyroïdiens fœtaux, selon Ranzini et al. et Vuillard [29].**

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 [29].

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 [29]. S'il persiste un doute diagnostique, la cordocentèse peut être envisagée. C'est elle qui constitue le « gold standard »

pour l'exploration de la fonction thyroïdienne fœtale mais elle reste pourvoyeuse de complications à type d'hémorragie, d'infection, de bradycardie, de rupture prématurée des membranes, voire de mort fœtale in utero dans 0,5 à 9% des cas [29].

La présence d'un goitre hyperthyroïdien est le témoin de stimulation de la thyroïde fœtale 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 [29].

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) [29].

Les résultats de ces prises en charge sont le plus souvent satisfaisants en ce qui concerne la régulation de la taille du goitre et les bilans sur le sang de cordon immédiatement à la naissance. En post-partum, le nouveau-né devra bénéficier d'une prise en charge pédiatrique spécifique [29].

➤ **Evolution et surveillance du traitement:**

Chez les femmes connues comme ayant une MB, il y a une amélioration clinique pendant la grossesse, cela est probablement dû à l'immunosuppression relative de la grossesse, si bien que les antithyroïdiens peuvent être baissés ou stoppés [28]. Pendant le premier trimestre, certaines femmes avec une MB peuvent avoir une exacerbation des symptômes, puis la suite naturelle et l'amélioration au deuxième et troisième trimestre, l'arrêt des antithyroïdiens est possible dans 20 à 30% des cas dans le dernier trimestre [24]. Une exception est la femme avec des taux élevés d'anticorps anti RTSH et qui nécessite le maintien des antithyroïdiens jusqu'à l'accouchement [24].

La T4L 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 [24]. La concentration de la T4L maternelle doit être maintenue à la limite supérieure de la normale [24] ou juste au-dessus pour assurer une euthyroïdie fœtale [20]. Dans le cas où les valeurs normales de T4L ne sont pas disponibles en fonction du trimestre de la grossesse, le taux de T4T doit être maintenu à 1.5 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence normal [90]. Dans tous les cas, la TSH doit être  $<2.5\text{mUI/L}$  au cours du premier trimestre [30]. Les femmes avec une MB en rémission pendant la grossesse doivent avoir un dosage de la TSH à 3-6 mois [90].

Les antithyroïdiens franchissent la barrière foetoplacentaire et des fortes doses peuvent conduire à une hypothyroïdie fœtale et néonatale [24].

Des doses modérées d'antithyroïdiens (c'est-à-dire CBZ 25-30mg/j ou PTU <300mg/j et 150-200mg/j pour d'autres, MMT 20mg/j) apparaissent inoffensives pour le nourrisson allaité, le traitement doit être prît après les tétées [30,31]. Il n'a pas été montré que le traitement par MMT pendant l'allaitement influençait la fonction thyroïdienne du nouveau-né [31].

Un suivi de la fonction thyroïdienne des enfants allaités de mères prenant des antithyroïdiens (surtout celles avec de fortes doses) doit être envisagé [26].

### **E. Thyroïdite du post-partum (TPP): (fig.38)**

Le traitement de la phase de thyrotoxicose de la TTP est le plus souvent symptomatique [29]. Le propranolol à la dose minimale efficace est le traitement de choix. Les antithyroïdiens sont contre indiqués [24]. Après la résolution de la phase de thyrotoxicose, la TSH doit être dosée tous les 2 mois (ou lorsque qu'il y a des symptômes évocateurs) jusqu'à un an du postpartum pour rechercher une hypothyroïdie [24].

D'après les recommandations de l'ATA, il y a plusieurs options pour les femmes symptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie : soit contrôle de la TSH à 4-8 semaines, soit débiter directement la lévothyroxine [24]. Le traitement par lévothyroxine dans la phase d'hypothyroïdie est indiqué d'emblée lorsque le taux de TSH est >10mUI/L [24], lorsque la TSH est élevée pendant plus de 6 mois, lorsque la femme allaite [28] ou essaye de concevoir, lorsque les symptômes sont sévères, ou si la femme désire un traitement [24]. Selon le guide de la Endocrine society, les femmes symptomatiques doivent avoir un traitement d'emblée [90].

Les femmes asymptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie doivent avoir un contrôle de la TSH à 4-8 semaines, elles ne nécessitent pas obligatoirement de traitement mais la TSH doit être  $<10\text{mUI/L}$  [90]. Si la TSH est toujours au-dessus de l'intervalle de référence à 4-8 semaines elles doivent recevoir un traitement par l'évothyroxine [90]. Un arrêt de cette supplémentation doit être envisagé de façon progressive car la fonction thyroïdienne redevient le plus souvent normale [29]. La réduction des doses du traitement pourra être tentée 6 à 12 mois après l'initiation. Les femmes qui ont eu un épisode de TPP et qui sont en euthyroïdie à la fin de la première année après l'accouchement sont plus à risque de développer une hypothyroïdie permanente, elles nécessitent une surveillance annuelle de la TSH [21]. En effet les femmes avec une histoire de TPP ont un risque plus élevé de développer une hypothyroïdie permanente dans les 5 à 10 ans après l'épisode de TPP [90]. Plus le taux de TSH est élevé à 6 mois du postpartum plus la patiente a de risques de rester en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum [90].

Il n'y a qu'une seule étude (Negro et al en 2007) qui ait montré un bénéfice de l'administration de sélénium, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le sélénium pendant la grossesse chez les femmes ayant des anticorps anti TPO [104].

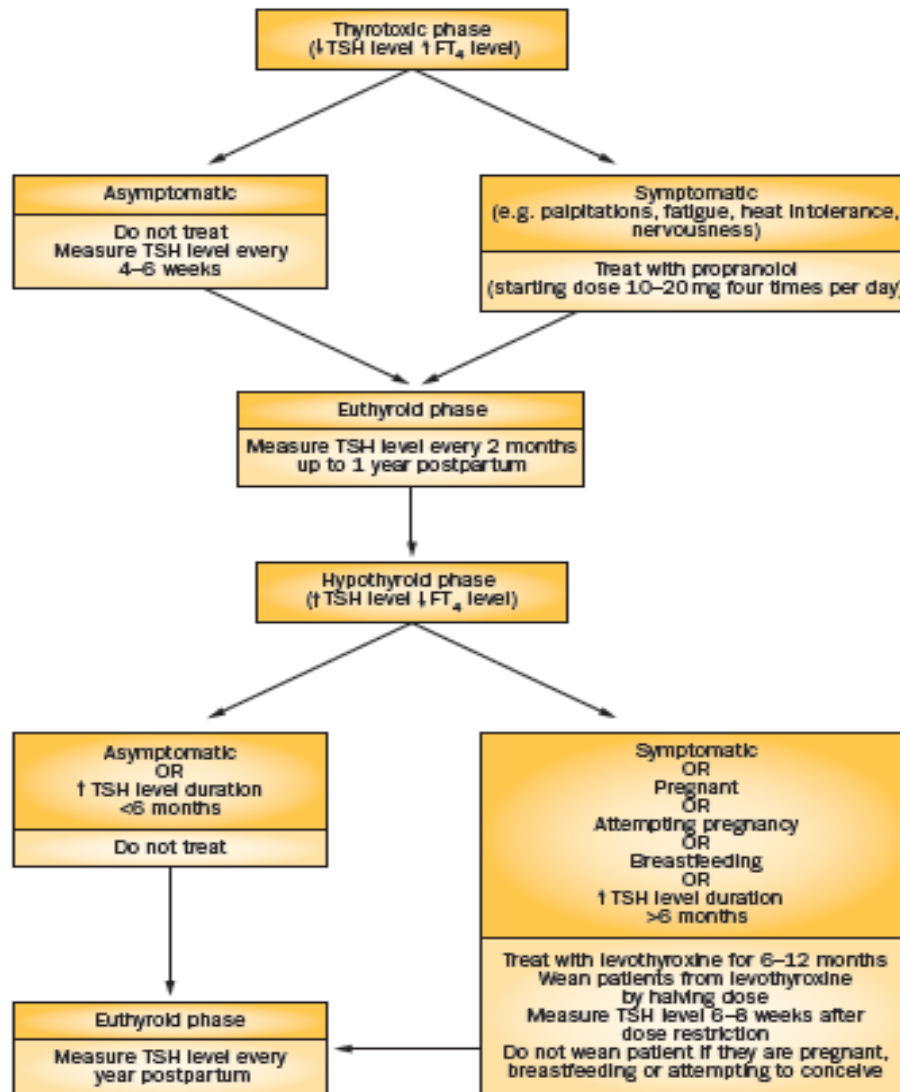


Figure 38 : Algorithme de la prise en charge de la thyroïdite du post-partum [24].

## *Conclusion*



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

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

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 naître.

## *Résumé*



## **RESUME**

**Titre :** Biologie des pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse

**Auteur :** EL KHATTABI FARIDA

**Mots clés :** Thyroïde -Bilan hormonal-Pathologies thyroïdiennes-Grossesse

La grossesse représente une période de bouleversements endocriniens majeurs. Les perturbations de l'homéostasie thyroïdienne maternelle au cours de la grossesse sont fréquentes et associées à des complications maternelles et fœtales. Leur prise en charge représente un enjeu de santé publique pouvant justifier un dépistage par dosage de la TSH mais aucune attitude consensuelle universelle n'est définie. Par ailleurs, les valeurs de référence de la TSH (et de la T4 libre) spécifiques chez la femme enceinte en fonction du trimestre de grossesse sont actuellement adoptées. Grâce à un dépistage précoce, à une substitution en hormones thyroïdiennes et un monitoring biologique régulier, l'hypothyroïdie n'aura aucune influence sur la grossesse et sur l'enfant. Au cours de l'hyperthyroïdie, le dosage des anticorps anti-RTSH par des techniques sensibles, l'utilisation de protocoles précis de monitoring échographique de la thyroïde fœtale ainsi que la prise d'antithyroïdiens de synthèse ont permis la naissance d'enfants euthyroidiens. Dans tous les cas, la collaboration des obstétriciens, des endocrinologues, des biologistes, des radiologues et des pédiatres est indispensable pour une prise en charge optimale des patientes et de leur enfant à naître.

## **ABSTRAT**

**Title :** Biology of thyroid diseases during pregnancy

**Author :** EL KHATTABI FARIDA

**Key words :** Thyroid-Hormonal balance-Thyroid disorders- Pregnancy

Pregnancy is a time of major endocrine disruption. Disturbances of maternal thyroid homeostasis during pregnancy are frequent and associated with maternal and fetal complications. Their treatment is a public health issue that could justify a TSH assay screening, but the universal consensus attitude is not defined. Moreover, the reference values of TSH (and free T4) specific to pregnant women according to the trimester of pregnancy are being adopted. With early detection, a substitution of thyroid hormones and regular biological monitoring, hypothyroidism will have no influence on the pregnancy and the child. In hyperthyroidism, measurement of anti- TSHR antibody by sensitive techniques, the use of specific protocols for ultrasound monitoring of fetal thyroid, as well as, take the anti-thyroid drugs, allowed the birth of children euthyroid.

In all cases, the collaboration of obstetricians, endocrinologists, biologists, radiologists and pediatricians is essential for optimal management of patients and their unborn child.

## ملخص

**عنوان الأطروحة :** بيولوجيا أمراض الغدة الدرقية خلال فترة الحمل

**من طرف :** فريدة الخطابي

**الكلمات الأساسية :** الغدة الدرقية-التوازن الهرموني -أمراض الغدة الدرقية-الحمل

يمثل الحمل فترة حساسة تعرف خلالها الغدد الصماء اضطرابات مهمة، فالاختلال في توازن الغدة الدرقية عند الأمهات خلال فترة الحمل منتشر جدا و يؤدي لعدة مضاعفات تخص الأم و الجنين معا. علاج هذه الاضطرابات يمكن أن يبرر بفحص عن طريق تحليل الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) مع أنه لم يتم بعد الإجماع على موقف موحد. وعلاوة على ذلك ، فبالنسبة للأمهات الحوامل يتم الاعتماد على قيم مرجعية خاصة بكل ثلاثة أشهر من الحمل لكل من TSH والتير وكسين الحر(T4).

بفضل الكشف المبكر ، و تعويض الجسم بهرمونات الغدة الدرقية و المراقبة البيولوجية المنتظمة ، فإن قصور الغدة الدرقية لن يكون له أي تأثير على الحمل و الطفل.

و في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية، فإن قياس الأجسام المضادة لمستقبلات TSH بواسطة تقنيات حساسة، واستخدام بروتوكولات محددة لمراقبة الغدة الدرقية للجنين بواسطة الموجات فوق الصوتية، وكذلك استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية، مكن من ولادة أطفال طبيعيين بغدة درقية سليمة.

في جميع الحالات، فالتعاون بين أطباء التوليد و الغدد الصماء، و الإحيائيين، وأطباء الأشعة وأطباء الأطفال أمر ضروري لعلاج أمثل للأم و جنينها.

*REFERNECES  
BIBLIOGRAPHIQUES*



- [1] **Fancy.T, Gallagher.D,et Hornig.J-D.** Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol. Clin. North Am. 43, 221–7, vii.2010
- [2] **Langman.J.** Embryologie médicale, Masson.2000
- [3] **Sturniolo.G et al.** The thyroid pyramidal lobe: frequency, morphological features and related diseases. Chir. Ital. 60, 41–6 .2008
- [4] **Charrier.J-B, G. E.** Kystes et fistules congénitaux de la face et du cou. Arch. Pédiatrie
- [5] **Gil-Carcedo.E, Menéndez.M-E, Vallejo.L-A, Herrero.D. et Gil-Carcedo. L-M.** The Zuckerkandl tubercle: problematic or helpful in thyroid surgery? Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 270, 2327–32.2013
- [6] **Bonfils.P, Chevalier.J-M.** Anatomie ORL. Médecine.Flammarion.2005
- [7] **Chevrel.J-P, Fontaine.C,** Anatomie Clinique Tête et Cou, Springer Editions
- [8] **Netter.F-H.** Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson
- [9] **Reed.A-F.** The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid
- [10] **Chapuy.Y.** Anatomie du corps de la thyroïde. Encycl-Med Chir ; 10002-A10

- [11] <http://histoblog.viabloga.com/texts/la-glande-thyroide>
- [12] **Boron.W.** Synthesis of Thyroid Hormones. Medical Physiology: A cellular and Molecular Approach. 2003
- [13] **Brucker-Davis.F.** Carence iodée et grossesse. Médecine Thérapeutique endocrinologie et reproduction.2004; 6(5): 293-299
- [14] **Caron.P, Glinoe.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
- [15] [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones\\_TRH\\_TSHa3.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_TRH_TSHa3.php)
- [16] **Piketty-M.L.** Physiologie de la thyroïde. In : VAUBOURDOLLE M. et al. Biochimie structurale métabolique et clinique, 2<sup>ème</sup> édition, Groupe Liaisons Santé,Rueil-Malmaison, 2001 : 569-585.
- [17] **Pérez-Martin.A.** Physiologie de la glande thyroïde. Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde.2006-2007;9 : (7-8-9)
- [18] **Nedelec.A.** Physiologie de la thyroïde. Disponible sur : [www.memobio.fr](http://www.memobio.fr)
- [19] **Caron.P.** Dysthyroïdies et grossesse. La presse médicale.2011; 40: 1174-1181

- [20] **Casey.B-M.** Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.*2006. 61(6): p. 415-20; quiz 423
- [21] **Glinoeer.D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.*2008. 18(3): p. 404-33.3
- [22] **Budenhofer.B-K, et al.**Thyroid (dys)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.*2013. 287(1): p. 1-7
- [23] **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
- [24] **Schlienger.J-L, Luca.F, Grunenberger.F, Goichot.B.** La grossesse : un défi pour la thyroïde. *Médecine interne, endocrinologie et nutrition, hôpital de Haute pierre*, vol. 16, n° 3, juillet-août-septembre.2010
- [25] **Roti.E, Minelli.R, and Salvi.M.** Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab.*2007.81 (5): p. 1679
- [26] **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
- [27] **Wémeau.J-L, Herbomez.M, Perimenis.P, Vélayoudom.F-L.** La Thyroïde et grossesse. *Endocrinologie* 2.2005

- [28] **Bricaire.L, Groussin.L.** Pathologies thyroïdiennes et grossesse. Revu Med Interne.2014
- [29] **Fisher.D-A,** Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol,2008. 40(1): p. 16-31
- [30] **Gaberscek.S, Zaletel.K.** Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert review of clinical immunology.2011; 7(5): 697-707
- [31] **Ducarme.G, Châtel.P, Luton.D.** Syndromes endocriniens du postpartum. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.2008; 37: 223-228
- [32] **Stagnaro-Green.A, Abalovich.M, Alexander.E, Azizi.F, Mestman.J, Negro.R, Nixon.A, Pearce.E-N, Soldin.O-P, Sullivan.S, Wiersinga.W.** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnostic and management of bthyroid d isease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21(10): 1081-1125
- [33] **Luton.D, Châtel.P, Ceccaldi.P-F, Davtian.C, Poujade.O, Amate.P, Kather.C.** Thyroïde et grossesse .Elsevier Masson.2014
- [34] **Stagnaro-Green.A, Pearce.E.** Thyroid disorders in pregnancy. Nature reviews endocrinology.2012; 8: 650-658
- [35] **Caron.P.** Thyroïde et grossesse. Médecine clinique endocrinologie et diabète.2011; 50: 22-25

- [36] **Klein.M, Brunaud.L.** Goitre et nodule thyroïdien. Endocrinologie.2008
- [37] **Szymanowicza.A, Watineb.J, Perrin.A, Blanc-Bernard-Nourdine.E, Perrin.M.** Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue). Biochimie.2010
- [38] **Spencer.C.** National academy of clinical biochemistry. Guidelines Development. International Thyroid Testing Guidelines. Implications for Clinical Practice.2001
- [39] **Herbomez. M.** Bilan biologique et immunologique de la fonction thyroïdienne. Quels tests Quelles indications ? Biologie pathologie génétique.2012
- [40] **Piere.C.** L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), et the national academy of clinical biochemistry.
- [41] **Andersen.S, Pedersen.K-M, Bruun.N-H and Laurberg.P.** Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab.2002; 87:1068-72

- [42] **Oliveira.J-H, Persani.L, Beck-Peccoz.P and Abucham .J.** Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. J Clin Endocrinol Metab.2001; 86:1694-9
- [43] **Ladenson .P-W, Singer.P-A, Ain.K-B, Bagchi.N, Bigos.S-T, Levy.E-G et al.** American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 160:1573-5
- [44] **Herbomez.M.** Quel bilan biologique et immunologique demander? Dans Tout ce que le généraliste doit savoir sur la thyroïde, Médecine clinique & endocrinologie, diabète, série. Mars 2009, 48-53
- [45] **Donadio-Andréi.S, Chikh.K,Iss.C., Kuczewski.E, Gauchez.A- S, Ronin.C, Charrié.A.** Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH ? How significant is the TSH level in the circulation.2013
- [46] **Negro.R.** Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? The journal of clinical endocrinology and metabolism.2012; 97(8): 2629-2631
- [47] **Negro.R, Schwartz.A, Gismondi.R, Tinelli.A, Mangieri.T, Stagnaro-Green.A.** Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. The journal of clinical endocrinology and metabolism.2010; 95(9): 44-48.

- [48] [http://www.endocrinologie-paris6.com/507\\_p\\_22911/thyroide-et-grossesse-actualite-2010.html](http://www.endocrinologie-paris6.com/507_p_22911/thyroide-et-grossesse-actualite-2010.html)
- [49] **Bléty.O,Molina.V,Somogyi.A.** Surveillance biologique des pathologies auto-immunes pendant la grossesse. Medecine interne et nephrologie.2002
- [50] **Kailajarvi.M, Takala.T, Gronroos.P, Tryding.N, Viikari.J, Irjala.K** et al. Reminders of drug effects on laboratory test results. Clin Chem.2000; 46:1395-1400
- [51] **Meurisse.M, Gollogly.M-M, Degauque.C, Fumal.I, Defechereux.T** and **Hamoir.E.** Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment- review of the literature. World J Surg.2000; 24:1377-85.
- [52] **Martino.E, Bartalena.L, Bogazzi.F** and **Braverman.L-E.** The effects of amiodarone on the Thyroid. Endoc Rev.2001; 22:240-54
- [53] **Lazarus.J-H.** The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid.2001; 8:909-13
- [54] **Oakley.P-W, Dawson.A-H** and **Whyte.I-M.** Lithium: thyroid effects and altered renal handling. Clin Toxicol.2000; 38:333-7
- [55] **Wemeau.J-L,herbomez.M.** L'exploration biologique de la thyroïde :quels examens,pour quelles indications ?- clinique endocrinologique.2005

- [56] **Karapitta.C-D, Sotiroudis.T-G, Papadimitriou.A and Xenakis.A.** Homogeneous enzyme immunoassay for triiodothyronine in serum. Clin Chem 2001; 47:569-74
- [57] **Tai.S-S-C, Sniegowski.L-T and Welch.M-J.** Candidate reference method for total thyroxine in human serum: Use of isotope-dilution liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. Clin Chem 2002; 48:637-42.
- [58] **Thienpont.L-M, Fierens.C, De Leenheer.A-P and Przywara.L.** Isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/electro-spray ionization-tandem mass spectrometry for the determination of triiodo-L-thyronine in serum. Rapid Commun Mass Spectrom.2000; 13:1924-31
- [59] **Despres.N and Grant.A-M.** Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation.clin chem.2001.44:440.54
- [60] **Ekins.R.** The science of free hormone measurement. Proc UK NEQAS Meeting.1998; 3:35-59
- [61] **Wang.R, Nelson.J-C, Weiss.R-M and Wilcox.R-B.** Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. Thyroid.2000; 10:31-9
- [62] **Sapin.R, Schlienger.J-L.** Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) : techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. Ann Biol Clin.2003, 61: 411-20

- [63] **Holm SS andreasen L, Hansen.S-H, Faber.J and Staun-Olsen.P.** Influence of adsorption and deproteination on potential free thyroxine reference methods. Clin Chem.2002; 48:108-114
- [64] **Sapin.R, Schlienger.J-L,Gasser.F, Noel.E, Lioure.B, Grunenberger.F.** Intermethod discordant free thyroxine measurements in bone marrow-transplanted patients. Clin Chem 2000;46:418-22
- [65] **Massart.C.** Bilan thyroïdien.2013 disponible sur : <https://www.workspace.swe.siemens.com/content/10000003/academie/secmat/2013%20-%20AF2%20Bilan%20Thyro%C3%AFdien%20-%20%2026%20mars%202013>
- [66] **Ekins.R.** Measurement of free hormones in blood. Endocr Rec.1990. Feb;11(1):5-46.
- [67] **Hay.I-D, Bayer.M-F, Kaplan.M-M, Klee.G-G, Larsen.P-R and Spencer.C-A.** American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. Clin Chem.1991; 37:2002 - 2008
- [68] **Sarne.D-H, Refetoff.S, Nelson.J-C and Linarelli.L-G.** A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab.

- [69] **Massart.C , Herbomez. M.** Autoanticorps des maladies auto-immunes de la thyroïde. Indications des dosages. EMC - Biologie médicale. Volume 8- n°1-mars 2013
- [70] **Smith.B-R, Bolton.J, Young.S, Collyer.A, Weeden.A, Bradbury.J, et al.** Anew assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid*.2004;**14**:830–5
- [71] **Noh.J-Y, Miyazaki.N, Ito.K, Takeda.K, Hiramatsu.S, Morita.S, et al.,** Amino N. Evaluation of a new rapid and fully automated electrochemiluminescence immunoassay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid*.2008;**18**:1157–64
- [72] **Massart.C, Sapin.R, Gibassier.J, Agin.A, d’Herbomez.M.** Nouveaux dosages des anticorps antirécepteur de la TSH : performances analytiques et cliniques dans le diagnostic de la maladie de Basedow. *Ann Biol Clin*.2009;**67**:661–7.
- [73] **Massart.C, Sapin.R, Gibassier.J, Agin.A, d’Herbomez.M.** Inter-method variability in TSH-receptor antibody measurement: implication for the diagnosis of Graves’ disease and for the follow-up of Graves’ ophthalmopathy. *Clin Chem* 2009;**55**:183–6
- [74] **Massart.C, Gibassier.J, d’Herbomez.M** Clinical value of M22-based assays for TSH-receptor antibody (TRAb) in the follow-up of antithyroid drug treated Graves’ disease : comparison with the second generation human TRAb assay. *Clin Chim Acta*.2009;**407**:62–6

- [75] **Morgenthaler.M-G.** Clinical utility of human TSH-receptor antibody determination- Is there still doubt?- November. 2008
- [76] **Martel.J, Despres.N, Ahnadi.C-E, Lachance.J-F, Monticello.J-E, Fink.G, Ardemagni.A, Banfi.G, Tovey.J, Dykes.P, John.R, Jeffery.J and Grant.A-M.** Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. Clin Chem Lab Med.2000; 38:785-93
- [77] **Kricka.L-J.** Human anti-animal antibody interference in immunological assays. Clin Chem.2000; 45:942-56.
- [78] **Fraser.C-G.** Biological Variation: from principles to practice. AACC Press, Washington DC. 2001
- [79] **Negro.R.** Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? - The journal of clinical endocrinology and metabolism.2012; 97(8): 2629-2631
- [80] **Sapin.R, Gasser.F, D’Herbomez.M, Ebert.C, Wemeau.J-L, Schlienger.J-L.** Evaluation du bilan hormonal thyroïdien sur Elecsys. Immunoanal Biol Spec.
- [81] **Sapin.R, Schlienger.J-L, Goichot.B, Gasser.F, Grucker.D.** Evaluation of Elecsys free triiodothyronine assay: relevance of age-related reference ranges. Clin Biochem.2000 ; 31 : 399-404

- [82] **Nduwaya.L,et al.** Fonction et autoimmunité thyroïdienne.Elsevier Mass.SAS.2015
- [83] **C. Massart,R. Sapin,J. Gibassier,A. Agin,M. d’Herbomez.** Nouveaux dosages des anticorps anti-récepteur de la TSH : performances analytiques et cliniques dans le diagnostic de la maladie de Basedow. Ann Biol Clin 2009 ; 67 (6) : 661-7
- [84] **Basarab.A.** Estimation du mouvement dans des séquences d’images échographiques : application à l’élastographie de la thyroïde. L’Institut National des Sciences Appliquée de Lyon.2008
- [85] **Hegedus, L.** Thyroid ultrasound. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2001. 30: 339-360
- [86] **Duron.F.** Exploration de la glande thyroïde.2001. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.TDM.html>
- [87] **Marias.P, Chapuis.J, Lequeux.Y.** L’exploration d’une anomalie thyroïdienne. 2012
- [88] <http://www.scanner33.com>
- [89] **Negro.R, Formoso.G, Mangieri.T, Pezzarossa.A, Dazzi.D, Hassan.H.** Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab.2006; 91:2587–91

- [90] **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
  
- [91] **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.
  
- [92] **P. Caron.** Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. Service d'endocrinologie, France.2006
  
- [93] **Léger.A.** Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement, 4<sup>ème</sup> édition, Médecine- Science Flammarion Paris.2001, 225 pages, passim.
  
- [94] **Willem.J-P.** Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin.2010, 172 pages, passim.
  
- [95] <http://slideplayer.fr/slide/5455798/>
  
- [96] **Henrichs.J, Ghassabian.A, Peeters.R-P, Tiemeier.H.** Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why ?. Clinical endocrinology.2013; 0: 1-11.

- [97] **Fischer-Ghanassia.P,Ghanassia.E.** Thyroïde et grossesse. Endocrinologie. Nutrition. 6<sup>e</sup> éd.2011
- [98] <http://femininisrael.com/2016/01/28/quelles-differences-entre-lhypo-et-lhyperthyroidie-et-quels-sont-les-traitements-les-plus-adaptes/>
- [99] **Bournaud.C, Orgiazzi.J.** Thyroid and pregnancy. Ann Endocrinol.Paris. 2003;64:324-31
- [100] **Glinoe.D.**What happensto the normalthyroid during pregnancy ? Thyroid.9(7):p.631-5 ; 15
- [101] **Koliakos.G, Gaitatzi.M and Grammaticos.P.** Stability of serum TSH concentratin after non refriferated storage. Minerva Endocrinol.2000; 24:113-5
- [102] **Van Den Boogaard.E, Vissenberg.R, Land.J-A, Van Wely.M, Van Der Post.JAM, Goddiijn.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
- [103] **Forehan.S.** Thyroid disease in the perinatal period. Australian family physician 2012; 41(8):578-81
- [104] **Stagnaro-Green.A.** Approach to the patient with postpartum thyroiditis. The journal of clinical endocrinology and metabolism.2012; 97(2): 334-342

- [105] **Stagnaro-Green.A.** Postpartum thyroiditis. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism.2004; 18(2): 303-316
  
- [106] **Negro.R, Schwartz.A, Gismondi.R, Tinelli.A, Mangieri.T, Stagnaro-Green.A.** Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2012; 95(4): 1699-1707
  
- [107] **Stagnaro-Green.A.** Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease. The journal of clinical endocrinology and metabolism.2012; 97(8): 2619-2622
  
- [108] Recommandation de l'HAS : l'Hypothyroïdies frustres diagnostique et prise en charge disponible : <http://www.has-santé.fr>

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
الحمد لله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 94

سنة : 2016

## بيولوجيا أمراض الغدة الدرقية خلال فترة الحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

الآنسة : فريدة الخطابي

المزودة في: 15 غشت 1990 بتاونات

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الغدة الدرقية – التوازن الهرموني – أمراض الغدة الدرقية – الحمل.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: علي أبو زاهر

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: سناء بوحسين

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد: عبد الحميد بيبي

أستاذ في الفيزياء الحيوية

السيد: يونس بجيجو

أستاذ في علم التشريح