

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

ANNEE : 2015

THESE N° : 46

RAPPORTER ET ANALYSER LES DONNÉES
ACTUELS DE LA LITTÉRATURE SUR
LES DYSTHYROÏDIES CHEZ LA FEMME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle : ELGUEZOULI SOFIA

Née le 15 Avril 1988 à Mohammedia

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Dysthyroïdies, Femme, Grossesse, Post-partum, Ménopause.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de biochimie

Mr. L. BALOUCH

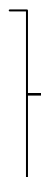
Professeur de biochimie

Mme. S. AOUI

Professeur de parasitologie

Mr. Y. SEKHSOUKH

Professeur de microbiologie



PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْكَ



**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 CHKILI
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 – Clinique Royale
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

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. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

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

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*

Neurologie

Radiologie

Gastro-Entérologie

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

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

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
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

Neurochirurgie
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

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

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*

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

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

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

Novembre 1998

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

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

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale

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

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. BENABDELJIL 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*
 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*

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

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

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

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
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique

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

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
 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*

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

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
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 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 Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khaled
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*

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
 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

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. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 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

Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 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
 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

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*

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*
 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

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

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

Pr. RAISSOUNI Maha*

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
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

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
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

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*

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
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. BARKYOU Malika
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Histologie-Embryologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
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 ALLAH
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral
et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours
sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde
dans son vaste paradis, à
toi mon père.*

*Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité,
de la persévérance et de la droiture.*

*Merveilleux papa, j'espère que j'ai été à la hauteur
de tes espérances.*

*Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance
et de ma gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant puisse te bénir et t'accorder une
Longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.
Je t'aime beaucoup papa.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de
mon cœur, ma vie et mon bonheur ;
maman que j'adore.*

*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 et pour tous les sacrifices que tu n'as
cessé de me donner depuis ma naissance,
Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants
suivent le bon chemin dans leur
vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de
mon profond amour.*

À mes très chers frères Khalil, Samir, Rabie et Réda

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

À tout les membres de ma famille, petits et grands

Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé, vous avez toujours été présents pour moi. Que ce travail soit un témoignage de ma profonde affection.

À ma très chère amie Sara

Merci pour les bons souvenirs qu'on a partagé ensemble et ton soutien durant tout au long de ce projet, tu es ma très chère sœur adorée.

À mes amis

Ghizlane A, Btissam B, Wissal A.

En souvenir de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés. Veuillez trouver ici un témoignage de ma profonde estime et ma sincère amitié. Après ma famille, vous êtes les personnes qui comblent mon quotidien et dont j'apprends énormément.

Remerciements



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en
acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance m'ont beaucoup
touché.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de notre
haute considération.*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur Lhoussine BALOUCHE

Professeur de biochimie

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés et
bénéficier de votre expérience.*

*Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos
multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veuillez accepter Monsieur, l'expression de ma profonde reconnaissance
et ma grande estime.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame le Professeur Sarra AOUI

Professeur de Parasitologie

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve de siéger
parmi le jury de notre thèse.*

*Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne sont un
secret pour personne.*

*Veuillez accepter, Madame, l'expression de ma grande admiration et
mes sincères respects.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOUKH

Professeur de microbiologie

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse
reconnaissance.*



***LISTE DES
ILLUSTRATIONS***



Liste des figures

- Figure 1 :** La morphologie du corps thyroïdien.
- Figure 2 :** Rapports du corps thyroïde sur une vue antérolatérale gauche.
- Figure 3 :** Vascularisation et innervation de la thyroïde.
- Figure 4 :** follicules thyroïdiens.
- Figure 5 :** follicules au repos et en activité.
- Figure 6 :** la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Figure 7 :** la régulation des hormones thyroïdiennes.
- Figure 8 :** Effets hémodynamiques de l'hypothyroïdie.
- Figure 9 :** Structure de la lévothyroxine.
- Figure 10 :** Physiopathologie de la maladie de Basedow.
- Figure 11 :** Structure chimique des principaux ATS.
- Figure 12 :** Hypertrophie de la thyroïde.
- Figure 13 :** Le nodule thyroïdien.
- Figure 14 :** Cancer thyroïdien papillaire.
- Figure 15 :** Cancer thyroïdien folliculaire.
- Figure 16 :** Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery.
- Figure 17 :** Evolution des hormones thyroïdiennes et de la TSH lors d'une thyroïdite.
- Figure 18 :** Algorithme de la prise en charge de la thyroïdite du post-partum.
- Figure 19 :** Apports recommandés en iode selon l'âge.

Liste des tableaux

- Tableau 1 :** Les principales causes d'hypothyroïdie.
- Tableau 2 :** Principales sources de surcharge iodée.
- Tableau 3 :** Les médicaments de l'hypothyroïdie.
- Tableau 4 :** Fréquence de la surveillance de la TSH dans les circonstances à risque d'hypothyroïdie.
- Tableau 5 :** Diagnostic différentiel de l'hyperthyroïdie.
- Tableau 6 :** Les thérapeutiques antithyroïdiennes.
- Tableau 7 :** Comparaison des traitements de l'hyperthyroïdie.

Liste des abréviations

FT3	: Triiodothyronine libre
FT4	: Thyroxine libre
TSH	: Thyroid stimulating hormone
HT	: Hormones thyroïdiennes
TPO	: thyroperoxydase
TG	: thyroglobuline
Anti-TG	: Anti-Thyroglobuline
Anti-TPO	: Anti-Thyroperoxydase
IFN	: Interféron
IM	: Intra-musculaire
INR	: International Normalized Ratio
IV	: Intra-veineuse
T4L	: T4 Libre
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrope
TBG	: Thyroxin Binding Globulin
HLA	: Human Leucocyte Antigen
RTSH	: Récepteur de la TSH
IG	: immunoglobuline
AMPc	: Adenosine monophosphate cyclique
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
ATS	: Antithyroïdiens de Synthèse
PTU	: Propylthiouracyle
ATA	: Association Américaine de la Thyroïde
HAS	: Haute Autorité de Santé
IMC	: Indice de Masse Corporelle
NHANES	: National Health And Nutrition Examination Survey
QI	: Quotient Intellectuel
SPM	: syndrome prémenstruel
AVC	: accident vasculaire cérébrale



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
OBJECTIF	3
MATERIEL ET METHODE.....	3
Partie 1 : La glande thyroïde.....	4
I. RAPPEL ANATOMIQUE.....	5
1-Aspect et morphologie	5
2-Topographie	6
3-Vascularisation et innervation	9
II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	10
III. RAPPEL HISTOLOGIQUE	13
IV. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES	15
V. REGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE	16
VI. LES EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES	18
1-Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal	18
2-Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes.....	18
3-Effets spécifiques d'organes	19
Partie 2 : Les pathologies thyroïdiennes	20
Chapitre 1 : L'hypothyroïdie de l'adulte	22
Introduction	22
I-EPIDEMIOLOGIE	22
II-PHYSIOPATHOLOGIE	26
1-Physiopathologie générale	26
2-Etiologie.....	30
III-CONDUITE THERAPEUTIQUE	35
1-Les molécules.....	35
2-Surveillance thérapeutique.....	38
3-Le conseil du pharmacien	40
Conclusion.....	43
Chapitre 2: Hyperthyroïdie.....	45

Introduction	45
I-EPIDEMIOLOGIE	45
II-PHYSIOPATHOLOGIE	46
1. Une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	46
2. Par une destruction des vésicules thyroïdiennes, libérant les hormones thyroïdiennes préformées	50
III-TRAITEMENTS.....	52
1-Moyens thérapeutiques	52
2-Conseils aux patients à l'officine	59
Conclusion.....	60
Chapitre 3 : Goitres simples et nodulaires.....	61
Introduction	61
I-EPIDEMIOLOGIE	62
III-ETIOLOGIES	63
IV-TRAITEMENT	64
Conclusion.....	65
Chapitre 4: Le nodule thyroïdien	66
Introduction	66
I-EPIDEMIOLOGIE	67
II-SIGNES CLINIQUES.....	67
III-TRAITEMENT	68
1-Traitements en fonction du nodule	68
2-Chirurgie	69
3-Les ultrasons focalisés de haute intensité	69
Conclusion	70
Chapitre 5 : Les cancers de la thyroïde.....	71
Introduction	71
I-EPIDEMIOLOGIE	72
II-SIGNES CLINIQUES.....	73
III-TRAITEMENT	74

CONCLUSION	76
Chapitre 6 : Exploration de la thyroïde	77
I-EXPLORATION STATIQUE.....	77
1-Dosages sanguins statiques	77
2-Analyse des effets périphériques	78
III-EXPLORATION DYNAMIQUE	78
1-Epreuve de stimulation par la TRH : la plus utilisée	78
2-Epreuve de stimulation par la TSH: test de Querido	78
3-Epreuve de freinage à la T3: Test de Werner	79
IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DYSTHYROÏDIES	79
1-Les paramètres explorés.....	79
2-Les dysthyroïdies	81
Partie 3 : La thyroïde pendant la grossesse, le postpartum et la ménopause	85
Chapitre 1 : Les Modifications physiologiques de la thyroïde pendant la grossesse ..	86
I-LA THYROÏDE	86
II-LES HORMONES THYROÏDIENNES	86
III-LA TSH.....	88
IV-La thyroglobuline et les protéines de transport.....	90
V-L'iode et les anticorps thyroïdiens	91
Chapitre 2 : Les dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum	93
I-L'HYPOTHYROÏDIE.....	93
1-Eléments de définition	93
2-Hypothyroïdie infra-clinique pendant la grossesse.....	94
3-Les conséquences obstétricales et fœtales	95
4-Prise en charge	97
5-Cas particulier de la femme traitée avant la grossesse par lévothyroxine	99
II-L'HYPOTHYROXINEMIE ISOLEE.....	101
1-Définition	101
2-Les conséquences obstétricales et fœtales	101
3-Causes de l'hypothyroxinémie maternelle pendant la grossesse	103

4-Prise en charge	103
III-L'HYPERTHYROÏDIE	105
1-Définition	105
2-Complications maternelles et fœtales	107
3-Prise en charge	110
4-Cas particulier de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire	113
IV-LA THYROÏDITE DU POSTPARTUM.....	115
1-Définition	115
2-Présentation.....	116
3-Prise en charge	119
Chapitre 3 : L'auto immunité thyroïdienne	123
1-Généralités	123
2-Complications obstétricales et fœtales.....	124
3-Prise en charge	127
Chapitre 4 : Le rôle de l'iode.....	130
1-Les besoins en iode	130
2-Les sources d'apport iodé	131
3-La carence en iode pendant la grossesse.....	132
3.1 - Définition de la carence en iode.....	132
3.2 - Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse	133
Chapitre 5 : La thyroïde pendant la ménopause.....	136
1-IMPACT DE LA MENOPAUSE SUR LE FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN	136
1-Modifications de la taille de la thyroïde	136
2-Auto-immunité	137
II-IMPACT DE LA MENOPAUSE SUR LES MALADIES THYROÏDIENNES.....	137
1-Dysfonctions thyroïdiennes	137
2-Cancers thyroïdiens.....	140
III-Interrelations pathologie thyroïdienne – ménopause	140
IV-THERAPIE HORMONALE DE SUBSTITUTION (THS) ET CONTRACEPTION ..	140

CONCLUSION.....	143
RESUME.....	145
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	149



INTRODUCTION



Les hormones thyroïdiennes ont un rôle crucial dans le fonctionnement normal de l'organisme. On les retrouve intervenir presque partout, dans le développement, la production énergétique, et la stimulation de plusieurs métabolisme... Chez la femme, ces hormones interviennent dans l'activité ovarienne, l'état du cycle menstruel, les capacités de reproduction, le déroulement des grossesses... Bref un organisme déficitaire se voit inhiber.

Les maladies thyroïdiennes pourraient concerner 25 à 30 % de la population générale. L'exploration de la fonction et de la morphologie thyroïdiennes est une expérience récurrente et indispensable dans la vie d'une femme avec des particularités à la grossesse, en post-partum et à la ménopause. Quelle que soit la pathologie considérée, la femme est 3 à 4 fois plus à risque que l'homme.

La thyroïde subit de nombreux changements physiologiques pendant la grossesse. Son activité fonctionnelle est augmentée presque de 50% quant à la production hormonale.

Les dysthyroïdies pendant la grossesse peuvent avoir de sérieuses conséquences sur la mère et le fœtus. Malheureusement ces troubles ne sont pas rares, la prévalence de l'hypothyroïdie est de 2 à 3% et celle de l'hyperthyroïdie de 1 à 3%. La thyroïdite du postpartum se retrouve chez 5,4% des femmes, elle présente un risque d'hypothyroïdie permanente important.

Après la ménopause, l'hypothyroïdie est significativement fréquente, ce trouble provient souvent du vieillissement prématuré de la glande, sans doute lié à la diminution des hormones féminines. Le diagnostic n'est pas facile à cette période où le corps change et où l'organisme doit s'adapter à une nouvelle situation physiologique qui peut générer le déséquilibre en l'absence de sa prise en modération dans le temps.

Après un rappel sur la glande thyroïde, élément indispensable, afin de pouvoir comprendre les mécanismes de dysfonctionnements de la glande, ainsi que les éléments perturbateurs les plus souvent mis en cause, nous regarderons ensuite ses différentes pathologies. Une autre partie sera réservée à l'étude de la thyroïde pendant la grossesse, le post-partum, et la ménopause.

OBJECTIF

Ce travail a été pensé pour réaliser une synthèse de la littérature actuelle sur les problèmes thyroïdiens chez la femme.

MATERIEL ET METHODE

Par des mots clés nous avons réalisé une bibliographie en consultant les différentes sources reconnues ayant un rang académique dans le domaine : Pub Med, Science direct,...En lisant les titres des différents articles repérés par cet acte préliminaire, nous avons parfaire une sélection des documents qui pourraient répondre à notre objectif. Après une première lecture des publications les plus pertinentes retenues, puis grâce à d'autres relectures, nous avons progressivement pu dégager une synthèse sur les pathologies thyroïdiennes chez la femme. Nous avons estimé utile de profiter de l'occasion pour travailler sur la thyroïde d'une façon générale, et finir par se concentrer dans l'une des parties sur les dysthyroïdies chez la femme.

PARTIE 1 :

« LA GLANDE THYROÏDE »

I. RAPPEL ANATOMIQUE

La thyroïde est une glande impaire médiane, située à la face antérieure et latérale du cou, dans la région sous-hyoïdienne. Elle est plaquée sur le larynx et la partie supérieure de la trachée. (1)

1. Aspect et morphologie : (fig. 1)

1.1 Aspect

La thyroïde normale a une coloration rose tirant sur le rouge plutôt clair, une consistance molle, répressible et friable et une surface apparemment lisse. Son volume varie en fonction de l'âge, son poids normal est de 25 à 30 g, et son volume totale est de l'ordre de 10 à 28 ml. (1,2)

1.2 Morphologie

Elle présente deux lobes latéraux, droit et gauche, qui sont réunis par un isthme large et mince, donnant à l'ensemble un aspect en H. Du bord supérieur de l'isthme, part inconstamment un prolongement supérieur, le plus souvent latéralisé à gauche : le lobe pyramidal. (Fig1)

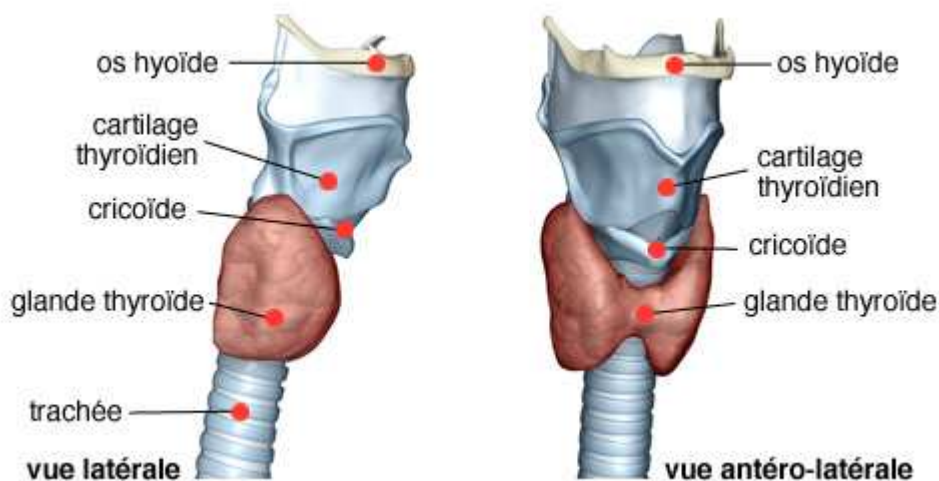


Figure 1 : La morphologie du corps thyroïdien (1)

2. Topographie

2.1 Topographie et moyens de fixité :

Dans la majorité des cas, la position est moyenne : isthme en regard des deuxième et troisième anneaux, lobes répondant pour moitié à la trachée, pour moitié au larynx.

À côté des moyens de fixité propres au corps thyroïde (lames vasculaires, conjonctif périthyroïdien , contact intime avec les muscles) , le corps thyroïde est fixé à la trachée par des condensations conjonctives denses, décrites sous le nom de ligaments de Gruber. (3)

2.2 Rapports antérieurs :

Ces rapports sont représentés d'abord par la peau de la face antérieure du cou , qui est fine , bien vascularisée, et se cicatrise facilement . De part et d'autre de la ligne médiane, jusqu'au contact de la saillie des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, apparaissent les veines jugulaires antérieures, qui sont comprises dans l'épaisseur de l'aponévrose cervicale superficielle. Et latéralement en superficie, se trouve la saillie volumineuse des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. (3)

2.3 Lames vasculaires : (fig2)

- La lame latérale constituée par la veine thyroïdienne moyenne qui est très inconstante.

Cette veine unit la partie moyenne du lobe près de son bord postérieur à la veine jugulaire interne.

- La lame supérieure, assez lâche, dépourvue de graisse, contient les artères et les veines thyroïdiennes supérieures.

- La lame thyroïdienne inférieure est plus épaisse et plus profonde. Elle contient dans son épaisseur les branches de division de l'artère thyroïdienne inférieure, des veines thyroïdiennes inférieures, les troncs collecteurs lymphatiques latéraux inférieurs, et parfois une parathyroïde aberrante. Elle est traversée profondément par le nerf récurrent. (3)

- Quant à la lame médiane, antérieure, prétrachéale, elle est fixée au bord inférieur de l'isthme, en continuité avec les lames précédentes, elle est épaisse, grasseuse, elle contient les veines thyroïdiennes médianes, l'artère thyroïdienne inconstante de Neubauer, des éléments lymphatiques et parfois des parathyroïdes aberrantes.

2.4 Rapports avec les parathyroïdes : (fig 2)

- En général on distingue:

➤ **Les parathyroïdes supérieures :** Elles sont les plus fixes , situées à la face postérieure du corps thyroïde , en dehors de la capsule thyroïdienne , au niveau d'un renflement appelé: le tubercule de Zukerkandel dans l'épaisseur du fascia périthyroïdien , à la hauteur du cartilage cricoïde .

➤ **Les parathyroïdes inférieures :** Elles sont plus variable , situées à la face postérieure du pôle inférieur du corps thyroïde, toujours en dehors de la capsule thyroïdienne.

- Leur vascularisation artérielle est assurée par une branche de l'artère thyroïdienne Inférieure.

2.5 Rapport du corps thyroïde et des nerfs laryngés : (fig 2, 3)

- Les nerfs laryngés sont utiles à connaître non seulement pour éviter leur blessure au cours des exérèses thyroïdiennes, mais encore pour expliquer leur atteinte au cours des processus tumoraux.

• Le nerf récurrent droit:

- Son origine est cervicale, il se détache du pneumogastrique droit en arrière de l'artère sous clavière .

- Il monte jusqu'au larynx par un trajet oblique, dans la gouttière formée à droite par la trachée et l'oesophage accolé.

• Le nerf récurrent gauche:

- Il est d'origine thoracique, il se détache du pneumogastrique gauche en regard de la face inférieure de la crosse de l'aorte.

- Il se dirige en haut vers le larynx en restant appliqué sur l'oesophage qui déborde à gauche de la trachée.

-Au cours de leurs trajets ascendants, les deux nerfs récurrents fournissent de nombreux rameaux collatéraux.

-Les deux récurrents au niveau de l'extrémité inférieure du lobe thyroïdien contractent des rapports variables avec l'artère thyroïdienne inférieure : repère chirurgical important.

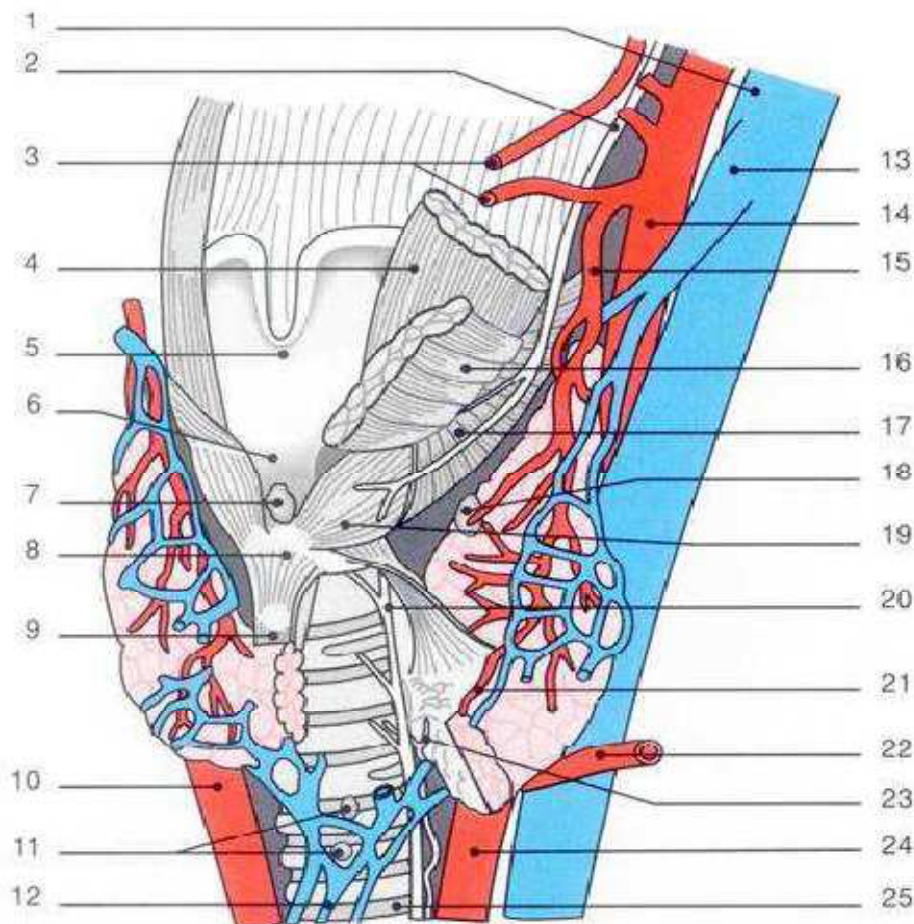


Figure 2 : Rapports du corps thyroïde sur une vue antérolatérale gauche. (6)

1.Veine jugulaire interne ; 2. nerf laryngé externe ; 3. artère laryngée supérieure ; 4. Muscle thyrohyoïdien ; 5. cartilage thyroïde (tubercule thyroïdien) ; 6. membrane cricothyroïdienne ; 7. ganglion préaryngé de Poirier ; 8. cartilage cricoïde (tubercule cricoïdien) ; 9. ligament médian de Gruber ; 10. artère carotide primitive ; 11. ganglions prétrachéaux ; 12. veines thyroïdes médianes ; 13. tronc veineux thyroïdofacial ; 14. artère carotide externe ; 15. vaisseau thyroïdien supérieur ; 16.muscle sternothyroïdien ; 17. constricteur inférieur du pharynx ; 18. parathyroïde supérieure ; 19. cricothyroïdien ; 20. nerf récurrent ; 21. anastomose sus-isthmique 22. artère thyroïdienne inférieure ; 23. parathyroïde inférieure ; 24. artère carotide primitive et nerf pneumogastrique ; 25. trachée et artère oesophagotrachéale.

3. Vascularisation et innervation

3.1 Vascularisation artérielle : (fig 3)

- La vascularisation artérielle du corps thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante. Ces artères sont coudées, flexueuses, ce qui facilite l'extériorisation de la glande au cours des exérèses chirurgicales. (3)

a. L'artère thyroïdienne supérieure :

Elle est la plus volumineuse, naît de la carotide externe , aborde le pôle supérieur du lobe latéral et se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe.

b. L'artère thyroïdienne inférieure :

- Représente la branche la plus interne du tronc bicervicoscapulaire. Née de l'artère sous-clavière , elle se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches: inférieure , postérieure et interne .

c. L'artère thyroïdienne moyenne :

- Elle est inconstante, elle naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

3.2 Vascularisation veineuse : (fig 3)

- Elles forment à la surface du corps thyroïde, le plexus thyroïdien. Ce plexus est fait de veines irrégulières, sinueuses sur la convexité de la glande, Ce réseau se déverse par:

- ❖ La veine thyroïdienne supérieure, parallèle et postérieure à l'artère.
 - ❖ La ou les veines thyroïdiennes inférieures.
 - ❖ La veine thyroïdienne moyenne, inconstante, formée d'une ou de deux branches plus ou moins volumineuses, selon les cas et surtout l'état fonctionnel du lobe.
- L'ensemble des veines thyroïdiennes, se jette dans la veine jugulaire interne.

3.3 L'innervation : (fig 3)

- L'innervation de la glande thyroïde est double :

- D'une part sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux.
- D'autre part parasympathique par des filets du nerf laryngé supérieur et inférieur.

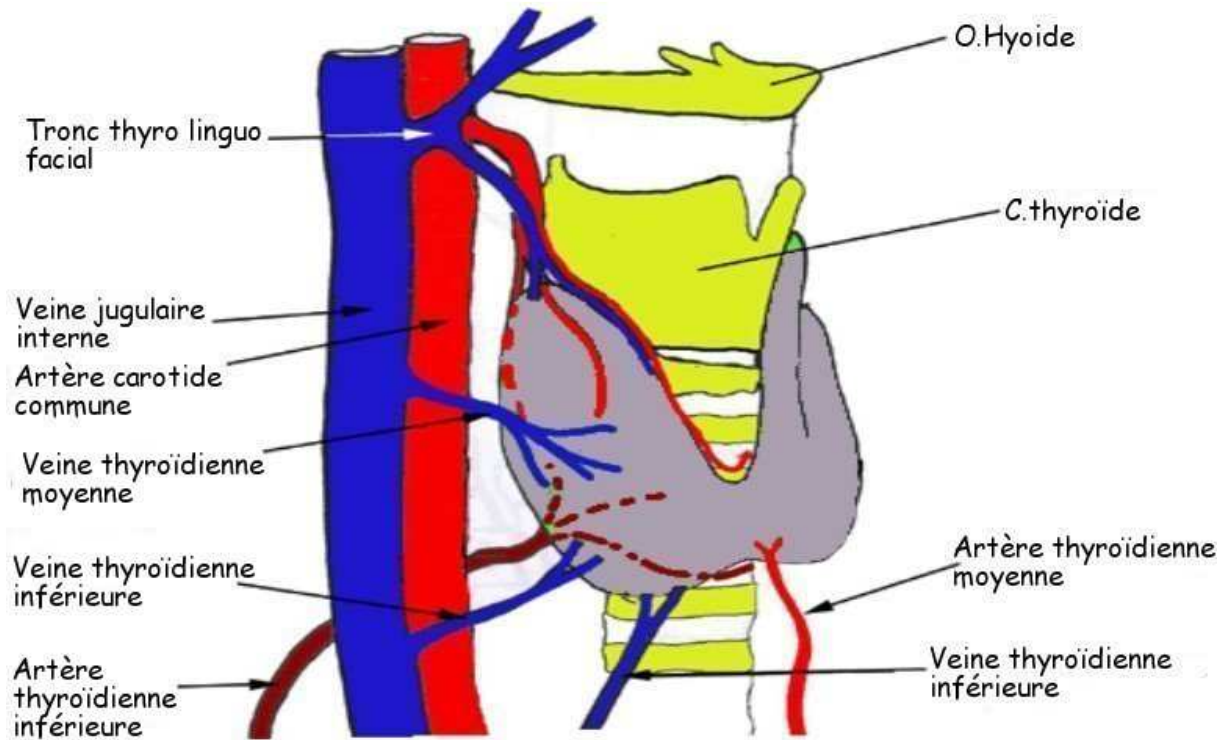


Figure 3 : Vascularisation et innervation de la thyroïde. (2)

II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

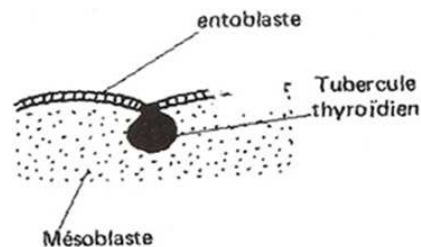
- La glande thyroïde dérive d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimes branchiaux (CUB). L'ébauche centrale apparaît au début de la troisième semaine du développement, sous la forme d'un épaissement endodermique médian, sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyro-glosse), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait de l'allongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position définitive. (1)

- A la 7^é semaine , les CUB , issus des quatrièmes poches pharyngées , viennent au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale , avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx . Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuroectodermiques , originaires des crêtes neurales , qui s'éparpillent dans les follicules thyroïdiens en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellules C ou parafolliculaires) productrices de la calcitonine . La thyroïde a alors sa morphologie définitive mais les cellules qui la composent sont encore des précurseurs indifférenciés des thyrocytes. Ces derniers s'organisent en follicules et commencent à exprimer les différents acteurs de la biosynthèse hormonale. La différenciation cellulaire s'achève vers la onzième semaine de développement avec la production des premières hormones thyroïdiennes par le fœtus. (7)

- Développement embryologique en étapes : (8)

- **Première étape: formation du tubercule thyroïdien.**

- o Fin de la 3^{ème} semaine du développement.
- o Il dérive du plancher de l'intestin pharyngien (épithélium pharyngien = entoblaste).
- o Extension dans le mésoblaste sous-jacent.

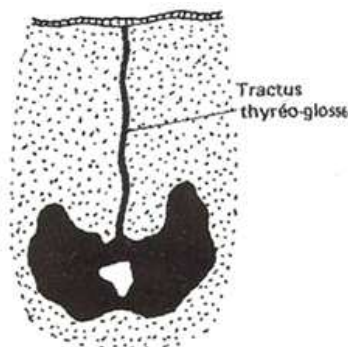


- **Deuxième étape : évolution du tubercule thyroïdien en poche de Bochdalek.**

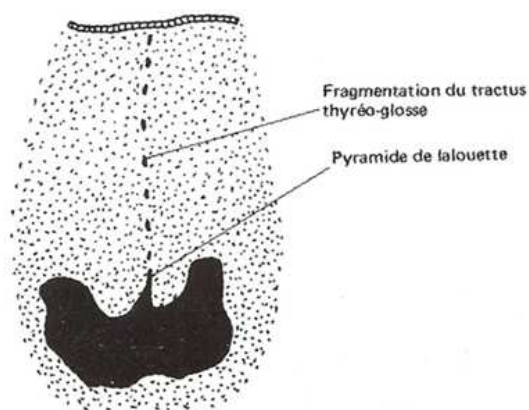
- o Début de la 4^{ème} semaine du développement.
- o La poche de Bochdalek migre dans le mésoblaste et reste liée à l'épithélium pharyngien par un pédicule initialement creux : le canal ou pédicule thyroglosse.



- **Troisième étape : évolution du pédicule thyro-glosse en tractus thyro-glosse.**
 - o Fin de la 4^{ème} semaine du développement.
 - o Oblitération de la lumière du pédicule thyro-glosse qui devient fibreux = tractus thyro-glosse.



- **Quatrième étape : fragmentation et disparition du tractus thyro-glosse.**
 - o Pendant la 5^{ème} semaine du développement.
 - o Remarque: La partie inférieure du tractus thyro-glosse persiste et constitue la pyramide de Lalouette.



- **Cinquième étape : développement des vaisseaux et mise en place d'un réseau vasculaire intra-glandulaire.**
 - o 8^{ème} semaine de du développement.
- **En parallèle...**
 - o La multiplication cellulaire au niveau de la poche de Bochdalek lui donne un aspect bilobé.
 - o La poche de Bochdalek évolue pour former l'ébauche thyroïdienne puis le corps thyroïdien constitué de deux lobes latéraux, réunis entre eux par une zone rétrécie appelée l'isthme.

III. RAPPEL HISTOLOGIQUE

- L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien, sphère de 200 à 300 micromètres de diamètre constituée d'une paroi épithéliale et d'un contenu amorphe, pâteux et jaunâtre à l'état frais : la colloïde. (fig 4) (9)
- L'épithélium est unistratifié , et contient des cellules folliculaires , -dites majoritaires ou thyrocytes – responsables de la biosynthèse des HT, et des cellules plus claires dites parafolliculaires –ou cellules C- responsables de la biosynthèse de la calcitonine. (9)
- Quand la glande est en activité la colloïde est réduite, le noyau est plus basal, et les organites sont plus développés. (fig 5)

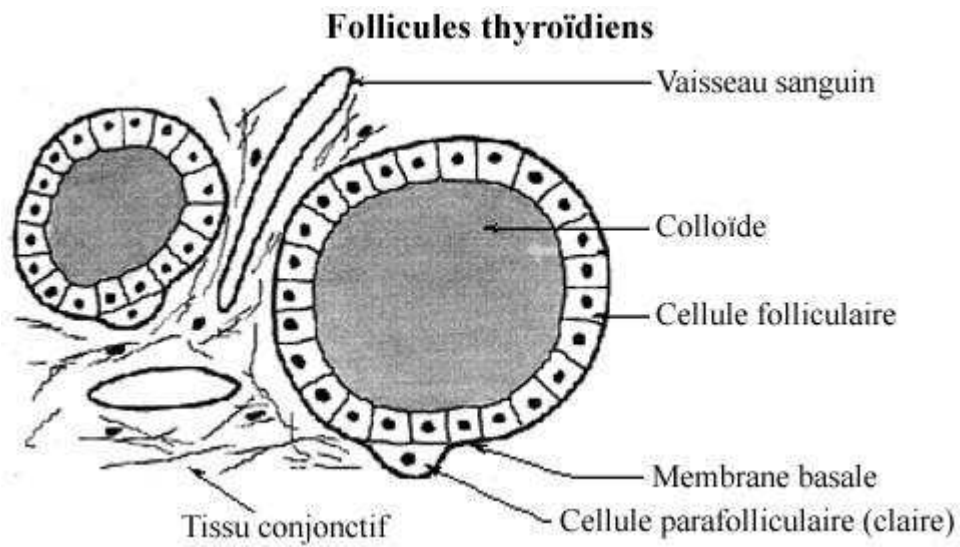


Figure 4 : follicules thyroïdiens

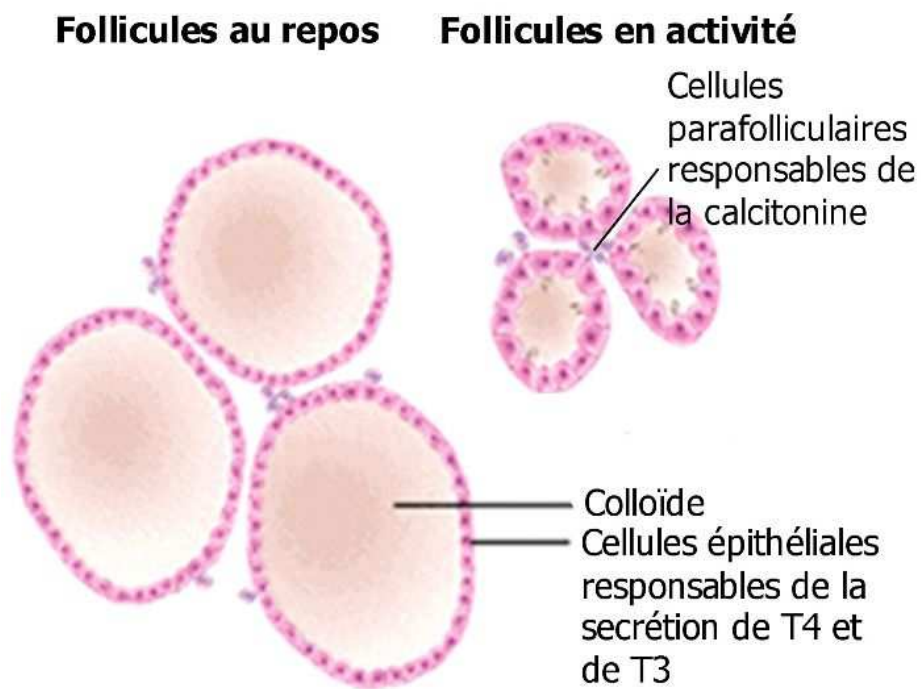


Figure 5 : follicules au repos et en activité. (10)

IV. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

- La biosynthèse des HT commence par la capture de l'ion iodure (I-) à la membrane basolatérale du thyrocyte. (11,12)

- Cette capture est assurée par le symporteur du sodium et de l'iodure (NIS) grâce à un gradient de Na⁺ entretenu par une adénosine triphosphatase (ATPase) membranaire. Au pôle apical, l'iodure est transporté vers la colloïde grâce à un transporteur spécifique : la pendrine. Sous l'action d'enzymes membranaires, la thyroperoxydase (TPO) et un système générateur de peroxyde d'hydrogène (la thyroïde oxydase ou THOX), l'iodure est incorporé dans la thyroglobuline (TG) qui contient les précurseurs non iodés des HT (11,12,13). La TG est alors internalisée par pinocytose sous forme de vésicules recouvertes de clathrine. Après libération du manteau de clathrine, la gouttelette de colloïde est successivement fusionnée avec des organites intracytoplasmiques, les endosomes précoces puis tardifs puis les lysosomes. Sous l'action des enzymes des lysosomes, les HT sont libérées et sécrétées tandis que la TG est progressivement dégradée. (11,14)

- Quelques gouttelettes de colloïde échappent à la fusion avec les lysosomes, traversent la cellule et sécrètent la TG, plus ou moins fortement iodée, dans la circulation générale. (13)

- Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport : (14)

- Non spécifiques : Albumine,

- Spécifiques : Thyroxin Binding Globulin (TBG) et Thyroxin Binding Pre-Albumin (TBPA).

- Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire (0,01 à 0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3) est active.

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

- La demi-vie de T3 est de 24h ; elle est beaucoup plus brève que la T4 dont la demi-vie est de 7jours.

- Biologiquement la T3 est plus active que la T4 mais sa concentration plasmatique est plus faible.

- Ces hormones thyroïdiennes mises en circulation sont dégradées au niveau du foie.
(12,14)

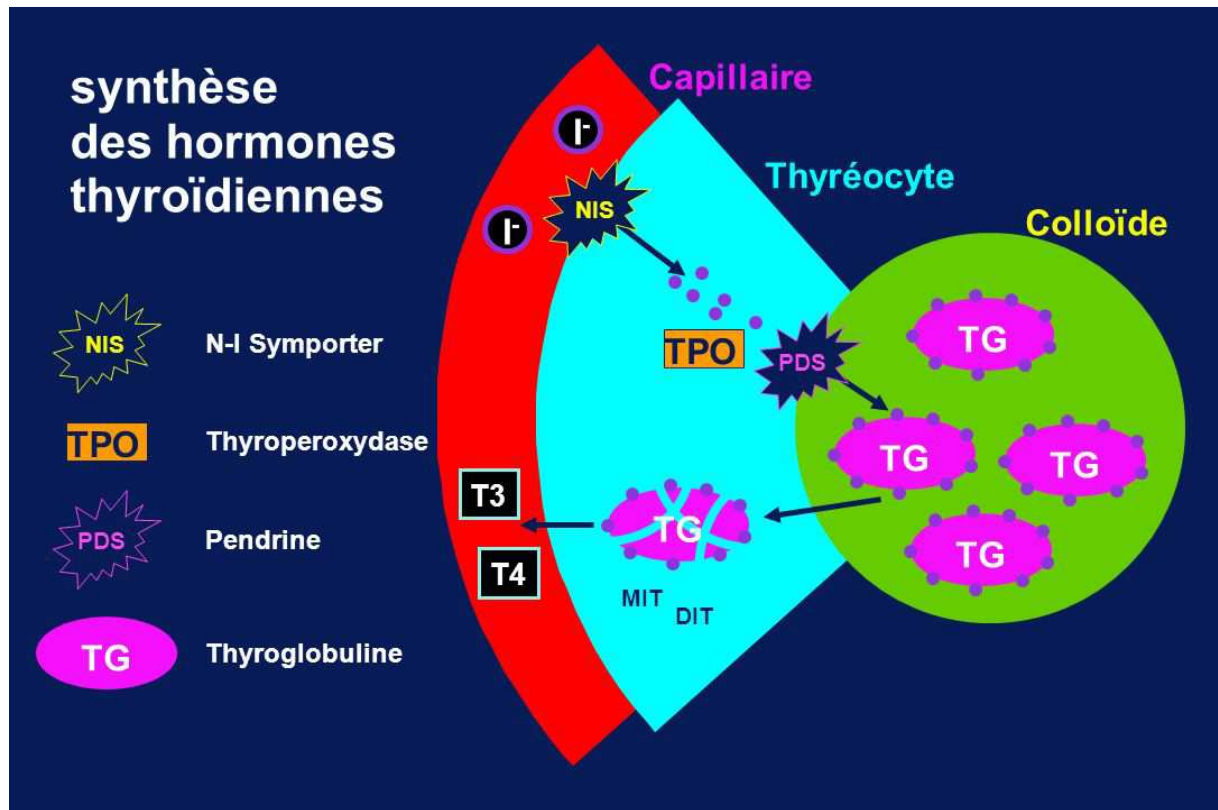


Figure 6 : la synthèse des hormones thyroïdiennes (13)

V. REGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE : (FIG7)

- Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne. (9)

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

D'autres facteurs modulent également la fonction thyroïdienne (11,12). Il s'agit par exemple de multiples afférences neuronales qui stimulent ou inhibent la libération de la TRH dans le NVP. D'autres facteurs agissent directement sur la thyroïde comme les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, qui sont plutôt inhibitrices ou certains facteurs de croissance. FGF: fibroblast growth factor ; IFN : interferon ; IGF-1 : insulin-like growth factor ; IL1 : Interleukine 1 ; TGF: tumor growth factor ; TNF : tumor necrosing factor. (9,11,12,15)

- L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolf-Chaikoff). (12)

- L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse. (12)

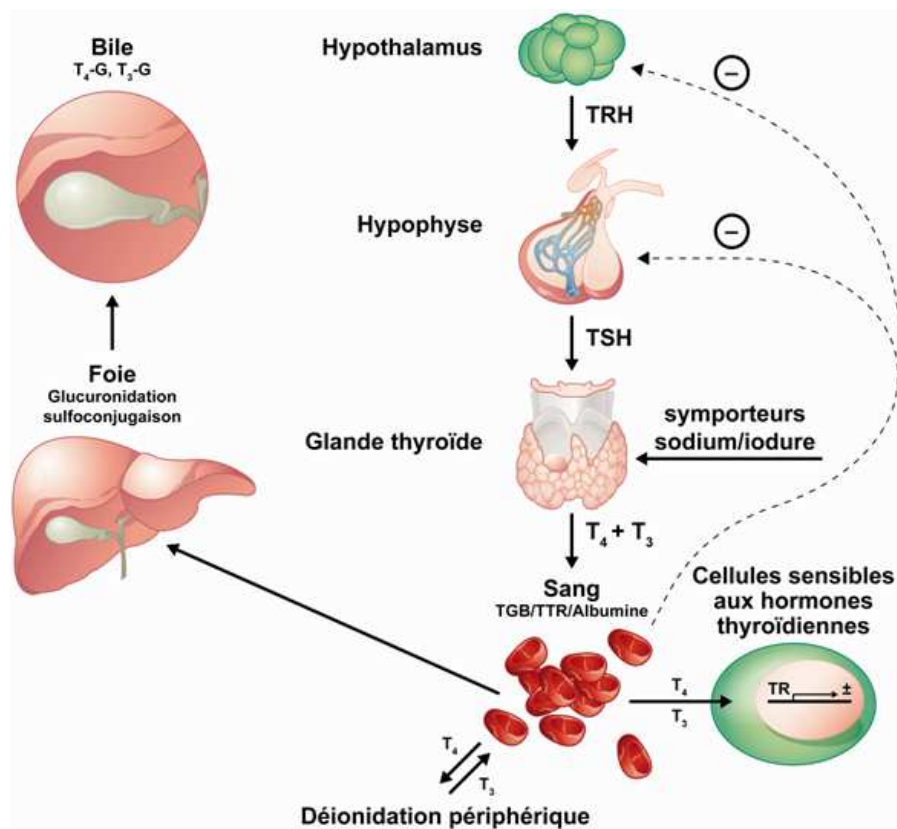


Figure 7 : la régulation des hormones thyroïdiennes. (15)

VI. LES EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES :

- Les effets des HT sont variés mais s'exercent sans véritables organes cibles spécifiques. (9)

-Classiquement, au cours du développement embryonnaire et fœtal, on sépare les effets métaboliques et les effets spécifiques d'organe. (9,16)

1. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal

➤ Pour l'os :

- Les HT apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance : les enfants déficitaires ont un poids et une taille dans les limites de la normale mais leurs épiphyses osseuses sont peu ou pas calcifiées.

➤ Pour le système nerveux :

- L'appréciation d'un déficit intra-utérin est difficilement perceptible à la naissance puisque la maturation nerveuse est alors loin d'être achevée. (11,15)

2. Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

L'action générale des HT est d'accroître les métabolismes : (11,17)

➤ Le métabolisme de base :

- Les HT augmentent la thermogénèse obligatoire et la consommation d'O₂ dans tous les tissus.

➤ Le métabolisme glucidique :

- Les HT sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale du glucose, en favorisant la glycogénolyse et en réduisant la glucogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique.

➤ Le métabolisme protidique :

- Les HT interviennent de façon discordante, avec une stimulation conjointe de la synthèse et du catabolisme protidiques.

➤ Le métabolisme lipidique :

- L'action des HT sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrices à des concentrations supérieures.

-Autres effets :

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de vitamines et des coenzymes dont elles dérivent. Elles augmentent aussi la cétogenèse et l'absorption intestinale du calcium.

3. Effets spécifiques d'organes

- Après la naissance, les HT stimulent la chondrogenèse, la croissance des cartilages de conjugaison et l'ossification enchondrale. (9)

- Par leur action ubiquitaire, les HT sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici : (11)

- Au niveau cardiaque, les HT exercent :
 - Une accélération du rythme cardiaque (effet chronotrope).
 - Une augmentation de la contractilité (effet inotrope).
 - Une amélioration de la conduction (effet dromotrope).
 - Une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope).
- 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.

- Sur le tube digestif, les HT favorisent le transit.
- Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer.

PARTIE 2:

***«LES PATHOLOGIES
THYROÏDIENNES»***

La maladie thyroïdienne revêt plusieurs formes. Les principaux états qui se présentent dans les maladies thyroïdiennes sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie. Les dysthyroïdies peuvent avoir une origine auto-immune. La glande peut être aussi affectée par des nodules, par un cancer, ou être le siège d'une inflammation étendue (thyroïdites).

CHAPITRE 1 : L'HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE

Introduction

L'hypothyroïdie se traduit par des symptômes cliniques en rapport avec une insuffisance en hormones thyroïdiennes. (18) En fonction du site atteint, on distinguera l'hypothyroïdie primaire (résultant d'une atteinte primitive de la glande), l'hypothyroïdie secondaire (ou centrale : consécutive à un défaut de sécrétion de TSH par atteinte de l'hypophyse) et l'hypothyroïdie tertiaire (résultante d'une atteinte de l'hypothalamus avec défaut de sécrétion de la TRH). (19) L'hypothyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) est définie par une élévation de la TSH et une baisse de la T4L associées à des signes cliniques d'hypothyroïdie alors que l'hypothyroïdie infra clinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) est définie par une élévation isolée de la TSH sans altération des concentrations hormonales avec une symptomatologie fruste ou absente. Les thyroïdites désignent un ensemble d'affections inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes développées au sein de la thyroïde.

Le traitement des hypothyroïdies est simple et efficace mais répond à des règles de prescription et de surveillance qu'il faut connaître. L'objectif étant d'éviter les patients sur-traités ou sous-traités par une meilleure prise en charge en promouvant une fonction thyroïdienne normale à long terme.

I. EPIDÉMIOLOGIE

L'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent. Sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % de la population, elle touche plus volontiers les femmes que les hommes (3% des hommes et 7,5% de femmes) et son incidence augmente avec l'âge, notamment après la ménopause (elle touche 10% des sujets âgés) (20). La prévalence de l'hypothyroïdie patente dans la population générale est estimée à 0,35 % (20,21). Cependant, les formes avancées sont, de nos jours, rarement vues dans les pays développés (19).

Les populations définies comme étant à risque de développer une hypothyroïdie sont :

-Les sujets aux antécédents personnels ou familiaux de thyropathies auto-immunes: maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite du post-partum, autres maladies auto-immunes (vitiligo, syndrome de Goujerot-Sjögren, sclérose en plaques, hypertension artérielle pulmonaire primitive, diabète de type I, etc.).

-Les sujets porteurs de goitre (l'hypothyroïdie avec un goitre endémique est devenue exceptionnelle en Europe car la plupart des pays européens iodent le sel de cuisine), et les sujets ayant des antécédents de thyroïdite subaigüe (32) ;

-Les sujets atteints de syndrome de Turner ou de mongolisme (21) ;

-Des patients ayant reçu un traitement isotopique par de l'iode radiomarqué ou ayant eu une radiothérapie ;

-Des patients ayant eu une thyroïdectomie partielle (23) ;

-Des patients sous amiodarone, lithium, IFN α , ... ;

Chez les fumeurs, la prévalence d'hypothyroïdie est moins importante que chez les sujets non fumeurs. Cependant, un patient hypothyroïdien fumeur aura plus de signes cliniques que le sujet hypothyroïdien non fumeur (du fait de la présence des thiocyanates) (24).

Il semble qu'il y ait moins de problèmes thyroïdiens dans les pays où les apports iodés ont été légèrement accrus.

Parmi les causes reconnues d'hypothyroïdies : (19)

-50% sont auto-immunes, et pour la plupart en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto.

-40% sont secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie (iode radioactif, chirurgie).

-Les 10% restantes sont de causes variées :

— Mauvaise observance d'un traitement substitutif,

— Effets secondaires médicamenteux : lithium, médicaments contenant de l'iode (amiodarone, etc.),

— Chirurgie pour cause carcinologique,

— Séquelles de radiothérapie cervicale ou thoracique.

Hypothyroïdie sans goitre	Hypothyroïdie avec goitre
Thyroïdites auto immunes atrophiques : — post-ménopausiques+++ — à distance d'une thyroïdite du postpartum	Thyroïdites : -de Hachimoto++ — subaigüe de De Quervain — du post-partum — de Riedel
Iatrogènes : — thyroïdectomies — traitements radio-isotopiques — irradiation cervicale — inhibiteurs de tyrosine-kinases	Infiltrations néoplasiques et par surcharge
Déficit thyroïdote	Carence en iode
Etats de résistance à la TSH	Anomalies congénitales de la biosynthèse hormonale

Tableau 1 : Les principales causes d'hypothyroïdie. (25)

Les médicaments les plus souvent incriminés dans l'hypothyroïdie iatrogène sont :

- L'amiodarone : 22% des patients traités par l'amiodarone développent une hypothyroïdie,
- Les antithyroïdiens de synthèse,
- L'IFN α avec une hypothyroïdie permanente dans 10 à 20 % des cas,
- Le lithium,
- Les produits de contraste radiographiques peuvent aussi induire une hypothyroïdie d'autant plus que le sujet sera prédisposé (antécédents familiaux, anticorps antithyroïdiens). (26) L'hypothyroïdie induite par traitement par iode 131 est plus fréquente chez les sujets jeunes, de sexe féminin et lors de radiothérapie associée à une chimiothérapie ou à un apport iodé important et chronique. (20)

La fréquence de survenue et l'expression clinique de l'hypothyroïdie induite par l'iode sont influencées par divers facteurs : (26)

- L'environnement : un apport journalier en iode élevé, comme la consommation régulière de produits riche en algues, ou lors d'un traitement par amiodarone,
- L'âge : la thyroïde apparaît plus vulnérable chez le fœtus, le nouveau-né et la personne âgée (on parlera de sujet âgé pour une personne de plus de 65 ans),
- Les pathologies : les patients ayant des antécédents thyroïdiens auto-immuns

ou non ou, une affection thyroïdienne infraclinique, sont à risque. De même sont à risque : les personnes ayant subies un traitement par iode radioactif pour une maladie de Basedow, une thyroïdectomie subtotale ou une thyroïdite subaigüe.

Certaines maladies extrathyroïdiennes semblent prédisposer : la mucoviscidose, la bêtathalassémie majeure, l'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse. Du fait de la généralisation actuelle des dosages thyroïdiens, 90% des hypothyroïdies diagnostiquées sont infracliniques. (21)

L'hypothyroïdie infraclinique toucherait 4 à 8% de la population générale, avec une nette prépondérance féminine (sex-ratio compris entre 2 et 3) et une augmentation de la prévalence avec l'âge (9 à 16 % des plus de 60 ans.). (19)(27)

La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique est plus élevée chez certaines personnes présentant un risque plus élevé par rapport à la population générale : (19)

- Les femmes âgées de plus de 60 ans,
- En cas d'antécédents personnels ou familiaux thyroïdiens : thyroïdite transitoire, dysthyroïdie, thyroïdectomie, irradiation cervicale ou thoracique haute, traitement par l'iode radioactif d'une maladie de Basedow, inobservance du traitement hormonal,
- Traitements potentiellement thyrotoxiques : amiodarone, lithium, IFN

ou autres cytokines, produits de contraste iodés, (19)

- TSH élevée, le niveau d'élévation de la TSH est en lui-même prédictif de l'évolution vers une hypothyroïdie patente. Le risque de progression de l'hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée ne paraît réellement significatif que pour une TSH supérieur à 60mU/l.

- Présence d'anticorps anti TPO, le risque de développer une hypothyroïdie patente est majoré par la présence d'anticorps anti TPO, ils ont un rôle pronostic. (28) Le taux de conversion est estimé à 2% par an en l'absence d'auto-immunité et de 4% par an lorsque les anticorps anti TPO sont présents.
- Grossesse, la prévalence de l'hypothyroïdie fruste au cours de la grossesse est supérieure à 2%), ce qui augmente le risque de fausse couche, d'hypertension gravidique, de déficit intellectuel de l'enfant.

Environ un tiers évoluera vers une hypothyroïdie avérée et un autre tiers, voire même 50 % des cas, verra son taux de TSH se normaliser spontanément. (28)

Le risque absolu d'évolution vers l'hypothyroïdie patente dans la population générale est estimé à 5 % par an lorsque la recherche d'anticorps est positive et jusqu'à 80 % à 4 ans dans une population âgée de plus de 65 ans.(19)

Le traitement substitutif sera théoriquement prescrit à vie, bien qu'une rémission spontanée puisse survenir dans 20% des hypothyroïdies auto-immunes. (33) Toutefois, 48% des patients traités sont soit en hypothyroïdie, soit en hyperthyroïdie iatrogène.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ET CONSEQUENCES CLINIQUE

L'hypothyroïdie est responsable d'une diminution des réactions énergétiques cellulaires à tous les niveaux, celles d'anabolismes mais aussi celles de catabolismes. Un ralentissement général du fonctionnement de l'organisme en découle. (29)

1. Physiopathologie générale

1.1 Modifications de la peau et des muqueuses (22)

L'hypothyroïdie occasionne une infiltration de glycosaminoglycanes (acide hyaluronique et sulfate B de chondroïtine) dans les tissus, responsable d'une infiltration cutané-muqueuse ferme et élastique du derme et de l'hypoderme. On observe alors un myxoedème : infiltration des muqueuses. Ce myxoedème peut être compliqué dans 4 % des cas d'une ascite exsudative. Celle-ci est due à des troubles de la perméabilité capillaire

favorisant l'extravasation de liquide riche en protides des espaces intravasculaires vers les espaces extravasculaires associés à une diminution du retour lymphatique.

Une vasoconstriction et une anémie sont responsables d'une peau froide et pâle. La sécrétion des glandes sébacées et sudoripares est diminuée provoquant une peau sèche et squameuse. La cicatrisation est lente. (20)

1.2 Au niveau de l'appareil cardiovasculaire (2)

La perte des effets inotropes et chronotropes des hormones thyroïdiennes, ainsi que la baisse du remplissage ventriculaire provoquent une diminution du débit cardiaque au repos (mais une augmentation lors de l'effort). Une diminution de la consommation en oxygène limite les effets de la diminution du débit cardiaque mais provoque une perte d'efficacité myocardique. Les résistances vasculaires périphériques augmentent au repos (mais diminuent à l'effort) provoquant une augmentation de la post-charge et donc une augmentation du travail cardiaque et la vascularisation des tissus diminue. (20) La vitesse circulatoire est réduite.

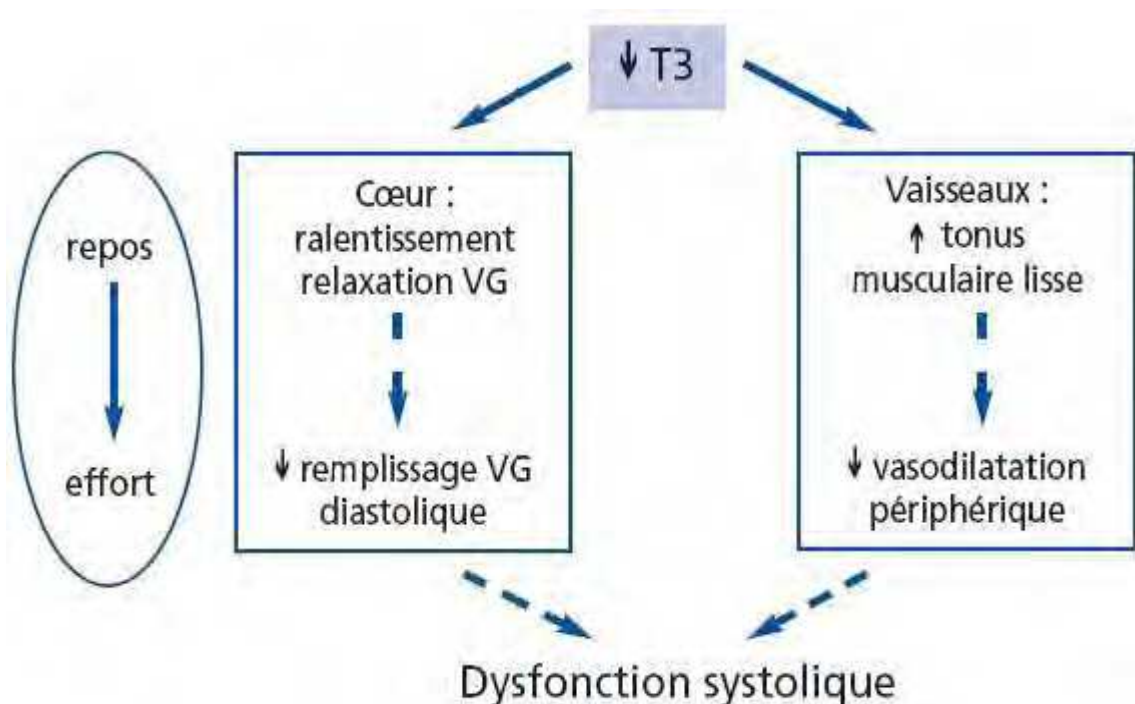


Figure 8 : Effets hémodynamiques de l'hypothyroïdie. (31)

De plus, le myocarde est infiltré par la substance mucoïde et par un épanchement péricardique (riche en albumine et en cholestérol), dilatant ainsi le myocarde.

Un allongement du potentiel d'action et de l'intervalle QT, secondaire à l'action des hormones au niveau des canaux potassium voltage-dépendant, provoque des extrasystoles ventriculaires. (31)

1.3 Au niveau du système nerveux (22)

La carence hormonale provoque un ralentissement de toutes les fonctions intellectuelles avec une infiltration mucoïde dans les fibres nerveuses. Le déficit en hormones thyroïdiennes peut avoir des conséquences au niveau du système nerveux central, avec ataxie cérébelleuse, crises convulsives, encéphalopathies démentiellles. Mais, il peut avoir aussi des conséquences sur le système nerveux périphérique se traduisant par une neuropathie, polyneuropathie sensitivomotrice axonale le plus souvent, plus rarement par un syndrome du canal carpien ou une neuropathie multifocale.

1.4 Au niveau musculaire (22)

Les masses musculaires sont infiltrées, ainsi que les tissus sous-cutanés. On observe une lenteur de la contraction et de la décontraction musculaire. (32) Le déficit en hormones thyroïdiennes peut avoir des conséquences sur le système nerveux périphérique se traduisant par une myopathie avec myalgie, crampes douloureuses et fatigabilité musculaire anormale, des sensations d'enraidissements musculaires prédominant aux racines des membres et aux ceintures scapulaires et pelviennes, et parfois de myotonie.

1.5 Au niveau du squelette (22)

Chez les enfants, la carence thyroïdienne provoque un arrêt de la croissance des os longs avant la puberté avec l'apparition d'une dysgénésie épiphysaire due à un retard d'apparition des noyaux épiphysaire et de condensation osseuses. Les ostéopathies accompagnant l'hypothyroïdie de l'adulte restent exceptionnelles et aspécifiques, mais on observe une diminution du turnover du métabolisme osseux.

1.6 Sur le métabolisme (22)

Sur le plan glucidique : la courbe d'hyperglycémie provoquée est variable : soit normale, soit aplatie, soit même du type diminution de la tolérance glucidique. Sur le plan lipidique : l'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie sont dues à la baisse du catabolisme lipidique. C'est la T3 qui a un effet sur le plan lipidique, notamment sur le cholestérol et à un moindre degré sur les triglycérides.

Au niveau du métabolisme protidique : la masse protéique musculaire est réduite.

Au niveau du métabolisme phosphocalcique : il y a une précipitation calcique osseuse anormalement élevée.

Enfin, au niveau du métabolisme énergétique : la consommation en oxygène est réduite avec une baisse du métabolisme basal et avec hypothermie.

1.7 Au niveau de l'hémostase (22)

L'hypothyroïdie semble favoriser un état de procoagulabilité en induisant une diminution de la fibrinolyse, une hyperhomocystéinémie et une élévation de la protéine C réactive. (33) De plus, l'inhibition de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-I) et du facteur VII est diminuée, cette diminution est associée à une augmentation du risque de thrombose.

1.8 Autres (22)

Les muscles respiratoires sont eux aussi infiltrés par la substance mucoïde et un épanchement pleural bilatéral est fréquent. Les centres respiratoires sont, quant à eux, déprimés.

Le péristaltisme intestinal est réduit et une constipation s'installe.

Une anémie normochrome, normocytaire, voire macrocytaire, est constante. La masse sanguine est augmentée mais le volume globulaire est bas.

Une insuffisance surrénale fonctionnelle peut brutalement se démasquer lors de la mise en route de l'opothérapie substitutive.

2. Etiologie

2.1 Hypothyroïdie périphérique

On parle d'hypothyroïdie primaire ou périphérique lorsqu'il s'agit d'une atteinte primitive de la glande thyroïde. (27) On ne parlera pas des goitres endémiques euthyroïdiens.

a. Hypothyroïdies post-thérapeutiques

- Iode radioactif

Le risque d'hypothyroïdie demeure lors d'administration d'iode radioactif. Cette insuffisance thyroïdienne peut apparaître jusqu'à plusieurs années après le traitement et s'aggrave progressivement. (22)

-Chirurgie

La thyroïdectomie totale entraîne inéluctablement une hypothyroïdie sévère et précoce. La thyroïdectomie partielle peut aussi se compliquer d'une insuffisance thyroïdienne mais à un bien moindre degré. Ce résultat dépend de la quantité de parenchyme enlevée, difficilement appréciable, et de l'état du parenchyme restant. (22)

- Médicaments et surcharge iodée (25)

L'hypothyroïdie induite par l'iode est la conséquence de plusieurs mécanismes.

Elle survient sur un terrain fragile : sujet âgé ou sujet avec une cardiopathie. Les hypothyroïdies induites par une surcharge iodée prédominent dans les pays où l'apport iodé est abondant et sont favorisées par l'auto-immunité thyroïdienne.

Type de traitement	Produit	Concentration en iode
Traitements oraux	Amiodarone	75mg/cp.
	Iodure de potassium cp. à 130mg	100mg/cp.
	Solution de Lugol	6 ,3 mg/goutte
	Hormones thyroïdiennes	
Antiseptiques et topiques locaux	Povidone iodée	10 mg/ml
	Alcool iodé, teinture d'iode	40 mg/ml
	Diprosept, Locacorte-Vioforme	
Agents de contraste radiographique	Hexabrix, gastrografin, ioméron, Iopamiron, Lipiodol ultrafluide, Omnipaque, optiject, Optirax, télébrix, Ultravist, Visipaque	300 à 500 mg/cp. ou ml
Autres	Préparations laxatives (Dragées Fuca) Produits diététiques (biscottes aux algues, ailerons de requin, etc.) Toniques généraux (jouvence de l'Abbé Souris) Certaines préparations homéopathiques	

Tableau 2 : Principales sources de surcharge iodée. (25)

b. Les hypothyroïdies auto-immunes

- La thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto

La thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto prédomine chez la femme et son incidence est plus élevée quand les apports alimentaires sont riches en iode. (20) Dix pourcents des femmes adultes seraient porteuses d'une thyroïdite asymptomatique, mais seules 5 % développent chaque année une hypothyroïdie.

Cette thyroïdite est liée à une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande thyroïde. (27) Elle s'accompagne d'un goitre diffus, indolore et très ferme (de la consistance d'un pneu en caoutchouc) et évolue vers la destruction du parenchyme thyroïdien. (Une complication rare impose une surveillance régulière : c'est une transformation lymphomateuse thyroïdienne (1% des cas).

-La thyroïdite lymphocytaire chronique atrophique

La thyroïdite lymphocytaire chronique atrophique est la thyropathie auto-immune la plus fréquente. Elle est essentiellement féminine, surtout après la ménopause, mais peut survenir à

distance des accouchements et n'épargne pas l'homme et l'enfant. (20)(21) D'installation insidieuse, elle correspond à une thyroïdite de Hashimoto associée à une thyroïde de taille normale ou diminuée. (20) En effet, cette thyropathie auto-immune ne s'accompagne pas de goitre, mais au contraire d'une atrophie thyroïdienne progressive (involution thyroïdienne spontanée).

- Les thyroïdites auto-immunes asymptomatiques

Caractérisées par un titre positif d'anticorps antithyroïdiens et un aspect hypoéchogène du parenchyme thyroïdien, ces thyroïdites touchent le plus souvent les femmes. Une surveillance clinique et le dosage annuel de la TSH sont recommandés car 5% d'entre elles développent chaque année une hypothyroïdie. Les surcharges en iode et une grossesse sont des circonstances susceptibles de démasquer la carence hormonale. (21)

-La thyroïdite du post-partum

La thyroïdite du post-partum est elle, une maladie très fréquente (5 à 9 % des femmes) apparaissant dans l'année suivant la délivrance, elle survient plus souvent chez des femmes ayant déjà un titre élevé d'anticorps antithyroïdien lors du premier trimestre de grossesse. Son incidence apparaît trois fois plus fréquente en cas de diabète de type 1 et le risque de récurrence au décours des grossesses suivantes est de 40 %.(20)(21)(28) Une perturbation de l'auto-immunité est mise en cause dans 60 % des cas. (28) Les thyroïdites du post-partum sont le plus souvent ignorées car elles sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Cinq à six pourcents des femmes auraient un taux d'anticorps significatif après l'accouchement et 50 à 66 % d'entre elles constitueraient une thyroïdite. (19)

c. La thyroïdite subaigüe de De Quervain

La thyroïdite subaigüe de De Quervain est une inflammation virale de la glande thyroïde. Différents virus ont été incriminés : le virus des oreillons, coxsackie virus, le virus de l'influenza et l'adénovirus. (34) L'atteinte thyroïdienne évolue en trois phases : thyrotoxicose puis hypothyroïdie transitoire de quelques semaines et enfin, régénération des vésicules thyroïdiennes rétablissant progressivement l'euthyroïdie.

2.2 L'hypothyroïdie centrale

L'hypothyroïdie centrale est rare, infiniment moins fréquente que l'hypothyroïdie primaire (rapport d'environ 1/1000). Elle doit être évoquée en cas de contexte évocateur : pathologie connue de la région hypothalamo-hypophysaire (surtout lorsque d'autres déficits antéhypophysaires ont été identifiés) ; traumatisme crânien ; radiothérapie cérébrale ; ou encore hémorragie méningée. (21) L'hypothyroïdie centrale fait suite à une anomalie de la production de TSH, secondaire à une maladie hypophysaire (hypothyroïdie secondaire) ou hypothalamique (hypothyroïdie tertiaire).

a. Hypothyroïdie secondaire à une atteinte hypothalamo-hypophysaire

Une insuffisance antéhypophysaire peut être responsable de la mise au repos de la glande thyroïde par défaut de stimulation.(22) Cette hypothyroïdie se caractérise par une infiltration cutanéomuqueuse moins marquée, une pâleur plus accentuée, une association à d'autres déficits endocriniens liés à l'atteinte de l'axe corticotrope ou gonadotrope dont les signes masquent souvent l'insuffisance thyroïdienne, et, une absence d'élévation de la TSH malgré l'effondrement des hormones thyroïdiennes.(20)(22) Les symptômes habituellement reportés sont : une asthénie (52 %), des maux de tête (39%) et des troubles de la fonction sexuelle. (28%) Si la lésion est antéhypophysaire, les causes peuvent être tumorales, vasculaires ou iatrogènes (chirurgie ou radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire, médicamenteuse : inhibiteurs des tyrosines kinases). Si la lésion est hypothalamique, les causes peuvent être tumorales. (22)

b. Hypothyroïdie par résistance aux hormones thyroïdiennes

Il s'agit d'une anomalie génétique liée à une mutation du gène du récepteur β des hormones thyroïdiennes. Elle se traduit par une diminution de l'affinité des récepteurs pour la T3. Paradoxalement, la TSH est élevée malgré une diminution relative du taux des hormones thyroïdiennes. Dans les formes majeures, une hypothyroïdie clinique se développe alors que la T3 et la T4 sont apparemment élevées. Les manifestations cliniques s'observent chez le petit enfant avec retard du développement psychomoteur et retard de la maturation osseuse. (22)

2.3 L'hypothyroïdie chez la femme enceinte

La grossesse représente un état critique pour la thyroïde maternelle qui est susceptible de se décompenser pour plusieurs raisons : (35)

L'HCG stimule la thyroïde, abaissant ainsi la TSH maternelle (d'où le fait que les normes hors et lors de la grossesse soient différentes), ce qui est susceptible de décompenser une hypothyroïdie qui était fruste jusqu'alors,

La mère fournit les hormones thyroïdiennes au fœtus, de façon exclusive lors du premier trimestre de la grossesse, entraînant une augmentation de la demande de la thyroïde et donc une augmentation des besoins iodés de la mère,

L'inflation ostrogénique provoque une augmentation du taux de TBG, ce qui augmente la synthèse en hormones thyroïdiennes.

La clairance rénale iodée de la mère augmente provoquant une fuite urinaire d'iode alors que la thyroïde fœtale puise ses besoins en iode chez la mère.

Pendant la grossesse, l'augmentation des taux de TBG (synthétisée par le foie) sous l'effet de des œstrogènes et de la dégradation accrue par les désiodases placentaires ainsi que l'augmentation du volume de distribution occasionnent une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. Cela nécessite donc une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (en particulier pendant le premier trimestre et sous l'effet de la HCG). (21) Physiologiquement, de la onzième à la quatorzième semaine d'aménorrhée la TSH est basse, voire effondrée et la T4L à la limite supérieure de la normale.

C'est ainsi que les besoins en lévothyroxine des femmes enceintes hypothyroïdiennes augmentent d'environ 30 à 50 % entre le début et la fin de la grossesse. La lévothyroxine doit être augmentée dès la septième semaine d'aménorrhée. Les besoins augmentent ensuite de la 12 à 14 semaine d'aménorrhée et se stabilisent ensuite. Après la délivrance, la patiente peut revenir aux posologies préconceptionnelles, sauf en cas d'allaitement. (20) Une hypothyroïdie chez une femme enceinte est associée à une augmentation du risque de fausse-couche précoce, de complications obstétricales (hypertension artérielle, retard de croissance intra-utérin, accouchements prématurés), et de complications néonatales (anomalies du développement intellectuel...). Le cerveau fœtal possède des récepteurs aux hormones

thyroïdiennes dès la dixième semaine d'aménorrhée et la thyroïde fœtale devient fonctionnelle à partir du deuxième trimestre de la grossesse. (27)(35)

2.4 Autres

L'hypothyroïdie résulte rarement d'un processus infiltratif (lymphome, métastase intrathyroïdienne et cancers diffus, thyroïdite de Riedel, hémochromatose, amylose avec infiltration thyroïdienne de dépôts amyloïdes, sarcoïdose). (21) Une hypothyroïdie asymptomatique peut être présente au cours d'un syndrome néphrotique lorsque la protéinurie est massive et prolongée, celle-ci provoquerait une fuite urinaire en TBG, T4 libre et T4 totale, T3 libre et T3 totale. (36)

III. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Un bon équilibre de la fonction thyroïdienne est parfois difficile à atteindre pour de multiples raisons, certaines liées au patient ou au médecin, d'autres à une relation médecin-malade peu satisfaisante. La première prescription est importante, le patient doit comprendre et ingérer de nombreux paramètres : l'indication du traitement, sa durée, le moment idéal de la prise médicamenteuse, les répercussions d'un dosage excessif ou insuffisant ainsi que les éventuelles interférences médicamenteuses. Quelle que soit l'origine de l'hypothyroïdie, le traitement aura pour but de compenser la carence en hormones thyroïdiennes, dont l'objectif sera de restaurer et maintenir l'euthyroïdie. (27)

1. Les molécules

1.1 Lévothyroxine

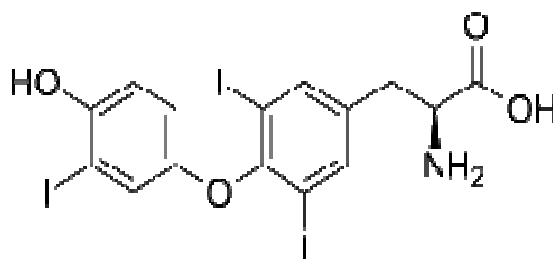


Figure 9 : Structure de la lévothyroxine (37)

Actuellement, le traitement classique de l'hypothyroïdie repose sur l'administration orale de l'évothyroxine sodique synthétique commercialisée sous deux présentations orales : L-Thyroxine ® en gouttes, Lévothyrox ® en comprimé.

Lévothyrox cp ® est d'usage aisé compte tenu de la multiplicité des dosages (les comprimés de Lévothyrox® sécables sont dosés de 25 à 200 µg avec tous les intermédiaires de 25µg en 25µg, permettant ainsi un ajustement optimal de la posologie). (21) Les spécialités de l'évothyroxine sodique sont inscrites au répertoire des médicaments génériques dont la spécialité de référence est le Lévothyrox cp®.

Cependant, la l'évothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite et chez certaines personnes un changement de formulation peut provoquer une variation d'exposition et donc perturber l'équilibre thérapeutique. C'est pourquoi, chez les patients atteints de troubles cardio-vasculaires, chez les femmes enceintes, les enfants et les sujets âgés ou dans certaines conditions où l'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir, une surveillance de l'équilibre thérapeutique devra être faite s'il y a changement entre deux spécialités.

La forme goutte de L-Thyroxine® est dosée à 5µg de l'évothyroxine sodique par goutte. Ces formes sont ainsi très commodess chez les sujets âgés ou lors d'une introduction très progressive du traitement.

Il existe également la L-Thyroxine en injectable, conditionnée en ampoule de 1ml à 0,2mg/ml utilisable en IV et IM. Elle est réservée à la réanimation parentérale, aux intolérances digestives ou au coma myxoédémateux. (21)

1.2 Triiodothyronine

La triiodothyronine ou liothyronine sodique est aussi commercialisée sous forme de comprimés Cynomel® dosés à 25 µg. (21) Elle est d'un maniement plus difficile car sa demi-vie est courte (24 heures). Les effets pharmacologiques se manifestent en quelques heures et sont optimaux après 2 à 3 jours. Elle a donc une action rapide mais brève. De plus, chaque administration entraîne une augmentation rapide des taux sériques de T3 (en 2 à 4 heures), ces taux redeviennent normaux en 24 heures, mais ils exposent le patient à une hyperthyroïdie plusieurs heures par jour et donc exposent à des risques cardiaques.

Celle-ci est parfois utilisée dans la phase initiale du traitement ou lorsqu'un effet rapide

et transitoire est recherché (lorsque l'hypothyroïdie menace le pronostic vital du patient). Cependant, dans le traitement substitutif au long cours elle ne doit pas être très utilisée seule car son intensité d'action est beaucoup plus importante que celle de la lévothyroxine. (27)

1.3 Lévothyroxine+triiodothyronine

Certains auteurs proposent d'adapter à la lévothyroxine (100µg) de la triiodothyronine (20µg) afin d'être plus proche de la physiologie (Euthyral cp ®). Cependant, il a été souligné une instabilité de ce médicament à la lumière, à la température et à l'humidité en plus de son instabilité de ses taux plasmatiques. (21) De plus, en raison d'une augmentation des concentrations sériques en T3, son emploi n'est pas recommandé chez le patient coronarien(27)

1.4 Préparations à base d'hormones thyroïdiennes

Des préparations d'hormones desséchées obtenues de glandes thyroïdes d'animaux sont également disponibles. Elles contiennent de la T4 et de la T3 en quantité variable, elles sont donc non recommandées.

DC	Spécialités	Présentations	Posologie moyenne pour un adulte	A retenir
Liothyronine T3	Cynomel	Comprimés sécables à 25 µg	75 µg/j	En deux à trois prises
Lévothyroxine T4	L-thyroxine	Solution injectable 0,2mg/ml, ampoule de 1ml	100 à 150 µg/j	En une seule injection par jour
	Lévothyrox	Comprimés à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg		En une prise le matin à jeun
Liothyronine T3 + lévothyroxine T4	Euthyral	Comprimés sécables à 20 µg de liothyronine et 100 µg de lévothyroxine	50 à 150 µg/j de lévothyroxine	En une prise le matin à jeun

Tableau 3 : Les médicaments de l'hypothyroïdie. (27)

1.5 Le perchlorate de potassium

Le perchlorate de potassium (KClO₄) empêche la captation d'iodure du fait de leur

analogie structurale par un mécanisme de compétition avec l'iode au niveau de son transport actif. Le KClO_4 favoriserait également un flux sortant d'iodure vers la circulation sanguine par compétition au niveau d'un site de liaison sur le transporteur. Ce mouvement sortant d'iodure au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte est favorisé par le gradient de concentration de l'iodure et par une différence de potentiel.

2. Surveillance thérapeutique

La surveillance clinique et biologique évalue l'efficacité et la tolérance du traitement. (22) Le contrôle de l'efficacité recherche à la fois la disparition des signes d'hypothyroïdie et des signes de surdosages en hormones thyroïdiennes (nervosité, palpitation, insomnie). (22)(27) L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration en TSH dans les limites de la normale. Cependant une valeur cible sera spécifiquement déterminée pour chaque patient. Une fois l'euthyroïdie obtenue avec une posologie déterminée, la surveillance de la TSH se fera de façon annuelle ou semestrielle. (20)(21)

La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie s'effectue grâce au dosage de la TSH. Le contrôle de la fonction thyroïdienne, après l'institution d'un traitement substitutif ou après tout changement de posologie, n'est à prévoir qu'au bout de 6 à 8 semaines au moins (état d'équilibre, considérant sa demi-vie prolongée). (21)(22)

Une TSH élevée témoigne alors d'une posologie insuffisante de lévothyroxine, qui doit donc être majorée. (21) Une TSH basse témoigne au contraire d'un surdosage, nécessitant une diminution de la posologie. Il est inutile de doser la T_4 libre, qui peut être parfois discrètement augmentée sous traitement par lévothyroxine, ce qui n'a pas la signification d'un surdosage thérapeutique. Toutefois, on peut avoir recours au dosage des hormones thyroïdiennes libres dans certaines situations : doute sur l'observance du patient, traitement par amiodarone, instabilité inexplicée de l'hypothyroïdie. (27)

Dans certains cas, la TSH peut rester élevée malgré des augmentations de dose de lévothyroxine :

- Une mauvaise observance (le plus souvent niée),
- Une interférence médicamenteuse,
- Une interférence nutritionnelle,

Une malabsorption organique vraie.

Une mauvaise observance du traitement substitutif représente une des plus fréquentes causes de difficulté d'équilibration du bilan thyroïdien chez un patient hypothyroïdien. Son diagnostic doit être avant tout un diagnostic d'élimination afin d'écarter tout autre cause possible de résistance à l'opothérapie substitutive. Or, un mauvais délitement des comprimés chez certains patients peut participer à une résistance apparente au traitement substitutif, considérant une biodisponibilité équivalente entre les différentes formes de lévothyroxine par voie orale. Dans le cas d'une mauvaise observance, une administration intramusculaire une à deux fois par semaine pourra représenter une solution, voire une administration hebdomadaire par voie orale d'une dose de lévothyroxine légèrement supérieure à 7 fois la posologie quotidienne.

La surveillance d'une hypothyroïdie par surcharge iodée repose sur le dosage de l'iodurie des 24 heures tous les 3 mois jusqu'à normalisation, et sur le bilan thyroïdien toutes les 6 semaines jusqu'à normalisation. (22)

Chez le sujet âgé, on ne cherchera pas forcément à normaliser la TSH si le risque coronarien est grand. L'objectif sera avant tout d'améliorer le confort du patient et de normaliser sa concentration en T4 libre. De plus, il sera indispensable de surveiller l'évolution de l'ostéoporose chez le sujet âgé ostéoporotique sévère, celle-ci pouvant s'aggraver en cas de freination importante de la sécrétion de TSH. (27)

La tolérance, surtout myocardique, est évaluée par un examen clinique et un électrocardiogramme à la recherche d'une ischémie myocardique. Cette évaluation est systématique chez le sujet âgé avant la mise en route du traitement, à chaque modification de posologie, puis mensuelle. En cas de précordialgie ou de modification électrique, il est conseillé de reprendre la posologie antérieure inférieure avec un palier plus prolongé, tout en renforçant le traitement anti-ischémique si cela est possible. (22)

Chez la femme enceinte, la surveillance de la TSH doit être régulière et plus fréquente. (27)

Dans les hypothyroïdies centrales, la surveillance biologique est réalisée par le dosage de l'hormone substituée. Le dosage de la TSH est inutile.

Dans l'hypothyroïdie infraclinique, un dosage des anticorps antithyroïdiens et/ou

éventuellement de la T4 libre est réalisé. Un premier contrôle de la TSH est effectué trois mois après le premier dosage initial : si l'hypothyroïdie reste asymptomatique les contrôles suivants seront effectués tous les six mois si la recherche initiale des anticorps est positive ou tous les deux à trois ans si la recherche initiale des anticorps est négative. (27)

Chirurgie thyroïdienne (non totale)	A 2 mois puis à 1 an après
Lithium	2 fois par an
Amiodarone	2 fois par an au début puis 1 fois par an
Traitement par l'iode 123	Tous les ans
Antithyroïdiens de synthèse	Tous les mois au début puis tous les 3 mois
Antécédents de Basedow (quel que soit le traitement)	Tous les ans

Tableau 4: Fréquence de la surveillance de la TSH dans les circonstances à risque d'hypothyroïdie. (38)

3. Le conseil du pharmacien

Le traitement prescrit par le médecin sera dans la plupart des cas un traitement à vie et permettra d'apporter aux patients les hormones thyroïdiennes qui lui font défaut et de mener une vie tout à fait normale. Il est important d'insister sur l'objectif attendu du traitement (normaliser la fonction thyroïdienne) et de bien le faire comprendre aux patients afin d'améliorer l'observance surtout lorsque le plan de prise paraît complexe (dosages différents les jours pairs et impairs, recours à des gouttes buvables en complément des comprimés), afin d'optimiser la posologie. Il faudra expliquer que ces contraintes sont nécessaires à l'obtention d'une TSH dans les valeurs cibles et qu'elles permettent d'éviter tout risque de surdosage. (27)

Les modalités de prise du médicament seront à respecter : (27)

Les comprimés de lévothyroxine sont à prendre le matin à jeun (trente minutes avant le petit déjeuner) car les aliments ralentissent l'absorption digestive de la lévothyroxine.

Il faudra toujours signaler la prise de ce médicament aux médecins et aux pharmaciens car de nombreux traitements, même sans ordonnance, peuvent interférer avec la

lévothyroxine. Un plan de prise précis pourra être proposé lorsque des médicaments prescrits pourront interférer avec l'absorption digestive.

Les différents symptômes d'hypothyroïdie disparaissent au fur et à mesure de la normalisation de la fonction thyroïdienne. Cependant, l'efficacité du traitement n'apparaît qu'au bout de 2 à 3 semaines. Les effets du traitement sur la fatigue ou la constipation ne sont pas immédiats, ils ne se manifesteront seulement au bout de 15 jours à un mois de traitement.

Le dosage prescrit par le médecin, ainsi que les ajustements de posologie devront être respectés afin d'arriver rapidement à l'équilibre souhaité. (39)

Les boîtes de médicaments des dosages précédents devront être rapportées à la pharmacie afin d'éviter tout risque de confusion dans le dosage. Il faut conseiller au patient de ne pas garder les dosages précédents (s'il y a eu des modifications de dosage) ; il y a toujours un risque de les prendre par mégarde et d'entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne.

L'oubli de prise ponctuelle n'a pas de conséquence. (39) Il ne faut pas doubler la prise suivante (il ne faudra pas la rattraper), il faudra juste le signaler au médecin lors de la prochaine visite de contrôle. Les comprimés sont à prendre à heure fixe afin de ne pas oublier la prise.

En cas de voyage à l'étranger, la recherche d'un médicament identique, en cas de perte ou d'oubli de la boîte de médicaments, n'est pas recommandé (ne pouvant s'assurer de sa qualité). Il faudra juste signaler au médecin à son retour de la période d'arrêt, afin de bien interpréter les dosages biologiques.

Les signes pouvant évoquer un surdosage en hormones thyroïdiennes sont à connaître, apparaissent alors les symptômes de l'hyperthyroïdie : palpitations, insomnie, nervosité, diarrhée, sueurs, amaigrissements. S'ils surviennent, ils imposent une consultation médicale. (39)

Une surveillance de la fonction thyroïdienne est indispensable, il est donc très important de respecter les visites avec le médecin ainsi que les contrôles biologiques hormonaux qui permettent, si cela est nécessaire, d'adapter le dosage de la lévothyroxine.

Certaines situations nécessitent une augmentation du dosage de la lévothyroxine : en période de froid, lors de la puberté, d'une grossesse ou en cas de survenue d'une maladie au long cours. (27) Au contraire, il peut y avoir une diminution du dosage en été, en cas de survenue de troubles cardiaques ou avec l'âge. En cas de survenue d'une grossesse, la surveillance clinique et biologique sera renforcée car les besoins en hormones thyroïdiennes seront modifiés ; mais il faudra rassurer la patiente, dès lors que le traitement est bien conduit, il n'y a pas de risque pour le fœtus. Chez un sujet âgé ou présentant une insuffisance cardiaque ou coronarienne ou, en cas de troubles du rythme, la normalisation de la TSH sera plus longue à obtenir que chez un sujet jeune en bonne santé. Il peut être nécessaire de soutenir le patient afin d'éviter qu'il ne se décourage. (27)

Enfin, le stress sera à éviter, il perturbe les réponses auto-immunes de l'organisme ; ainsi que le tabac (et le tabagisme passif) favorisant la survenue de certaines dysthyroïdies.

Les hormones thyroïdiennes contribuent à réguler le métabolisme. Elles jouent un rôle direct sur le poids corporel, le niveau d'énergie et l'aptitude à absorber les nutriments fournis par l'alimentation. C'est pourquoi, en attendant l'efficacité optimale des médicaments,

certaines changements dans l'alimentation sont utiles. Une alimentation équilibrée et faible en matières grasses mais riche en glucides complexes (pain complet, céréales, fruits et légumes, produits laitiers allégés) est nécessaire afin de limiter la prise de poids, et des mesures hygiéno-diététiques pourront prévenir une constipation. (27)(39) Il est recommandé, afin de favoriser un transit régulier, d'absorber beaucoup d'aliments riches en fibres (fruits frais, légumes crus, céréales complète). Si ces mesures ne suffisent pas, on pourra proposer durant quelques temps un laxatif osmotique doux. Il est important de souligner que la perte pondérale sous traitement hormonal substitutif est inférieure à 10 % du poids corporel. Ainsi, les habitudes alimentaires du patient et son activité physique doivent être étudiées. Cette perte de poids peut atteindre quelques kilogrammes pour une hypothyroïdie sévère, cela dépendra surtout de la rétention d'eau du patient. La pratique régulière d'exercice physique améliorerait le fonctionnement de la glande thyroïde en incitant la production d'hormones thyroïdiennes et en augmentant la sensibilité des tissus à ces hormones thyroïdiennes. Ces activités physiques sont d'autant plus importantes pour limiter la prise de poids. (40)

Conclusion

L'hypothyroïdie est la pathologie hormonale la plus fréquente, notamment chez la femme. Elle peut être suspectée cliniquement et la confirmation diagnostic est facilement apportée, dans les formes primitivement thyroïdiennes, par la mesure de la TSH. Elle nécessite un minimum d'enquête étiologique.(25) L'auto-immunité représente l'étiologie la plus fréquente.(21) Cette maladie est découverte actuellement à un stade précoce et de façon fortuite, sur une biologie demandée devant une symptomatologie non spécifique. Ces situations peuvent remarquablement bénéficier de l'hormonothérapie substitutive qui va permettre la correction de la carence hormonale. Elle est simple et efficace mais sa prescription et sa surveillance répondent à des règles précises qu'il convient de bien connaître. (21)

La réalisation d'un consensus sera nécessaire pour établir la borne supérieure du dosage de la TSH afin de préciser la définition de l'hypothyroïdie infraclinique. De même, les répercussions cliniques d'une hypothyroïdie fruste reste à être clairement identifiées. L'utilité et les indications du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique restent encore à être

démontrées par des études complémentaires.

De même, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la place des dosages biologiques dans le diagnostic de l'hypothyroïdie patente ou infraclinique.

Enfin, une standardisation des résultats fournis par les laboratoires serait bénéfique afin de faciliter le travail des cliniciens.

CHAPITRE 2 : L'HYPERTHYROÏDIE

Introduction

Sur le plan sémantique, on peut différencier l'hyperthyroïdie et la thyrotoxicose. Le terme thyrotoxicose se réfère aux signes et symptômes provoqués par une inflation en hormones thyroïdiennes. Tandis que le terme d'hyperthyroïdie s'adresse plus spécifiquement à une situation où cette inflation est due à une hypersécrétion en hormones thyroïdiennes, elle-même due à une surproduction de la glande.

Cependant, cette distinction ne concerne ni la présentation clinique, ni la gravité, ni l'évolution de la maladie. (41)

C'est ainsi que l'hyperthyroïdie désigne un hyperfonctionnement de la glande thyroïde, ce qui accroît la production en hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose (état d'intoxication par les hormones thyroïdiennes). (42) Elle a presque toujours une origine primitivement thyroïdienne. La sécrétion de la TSH est freinée par un rétrocontrôle exercé par les hormones thyroïdiennes et le taux de la TSH devient inférieur à la limite de détection du dosage. Cependant, des exceptions à cette règle existent, caractérisées par une sécrétion inappropriée de la TSH. Dans une thyrotoxicose franche, le taux de T4 libre et le taux de T3 libre sont supérieurs à la normale (établie sur une population de référence). Dans les thyrotoxicoses infracliniques (dites frustes), la TSH est aussi freinée mais les taux de T4 et de T3 libres peuvent être encore dans les limites de la normale. (43)

I. EPIDÉMIOLOGIE

L'hyperthyroïdie est fréquente et touche cliniquement 0,5 % de la population mais 1 à 2 % de la population a les critères biologiques de sa définition, allant jusqu' à 3 % chez les sujets âgés de plus de 80 ans, avec une prédominance 7 fois plus élevée chez la femme.(25) L'hyperthyroïdie infraclinique atteint moins de 2 % des personnes âgées de plus de 60 ans et le risque d'évolution vers une hyperthyroïdie clinique varie entre 6 et 30 % après un suivi de 1 à 4 ans.

L'incidence et les causes de cette hyperthyroïdie varient en fonction de l'origine géographique de la population (liées à leur apport iodé alimentaire moyen), de leur âge et de leur sexe.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperthyroïdie peut résulter de plusieurs causes et par conséquent de processus physiopathologiques totalement différents. Pour qu'un traitement approprié puisse être administré, il est évidemment essentiel d'identifier la cause précise. D'un point de vue physiopathologique, l'hyperthyroïdie peut résulter de deux mécanismes distincts :

1. Une augmentation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes

Il s'agit d'une hyperthyroïdie vraie, liée à une hyperactivité, de toute ou partie de la thyroïde. On retrouve quatre étiologies :

1.1 La maladie de Basedow (43)

La maladie de Basedow est une thyroïdite auto-immune avec une composante génétique et une composante environnementale prédisposant à la survenue de cette maladie : (44)

- Certaines sous classes de gènes HLA de classe II ont été identifiées comme facteurs génétiques prédisposant,
- Parmi les facteurs environnementaux prédisposant, on retrouve les stress majeurs, les IFN ainsi que la période post-grossesse.

Ainsi, chez des sujets génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs environnementaux, des perturbations immunitaires se produisent.

Les troubles de l'immunité cellulaire jouent un rôle initiateur fondamental : les systèmes immunitaires protecteurs (lymphocytes T suppresseurs) s'effondrent tandis que les systèmes agresseurs sont activés (lymphocytes T effecteurs dirigés contre les antigènes thyroïdiens). L'hypothalamus sécrète des lymphokines (médiateurs de l'hypersensibilité retardée) dans le sang qui agissent sur des cellules cibles immunocompétentes, en particulier des macrophages, qui vont activer des lymphocytes T et B par leurs produits de sécrétion. De

plus, ces cellules immunocompétentes acquièrent des propriétés cytotoxiques provoquant ainsi des lésions aux cellules thyroïdiennes (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps).

Les troubles de l'immunité humorale provoquent l'activation des lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps anti RTSH. Les plasmocytes, dérivés des lymphocytes B activés, produisent des anticorps antithyroïdiens : anticorps anti Tg et anti TPO non spécifiques de la maladie mais présents dans 80 à 90 % des cas. Les anticorps anti RTSH sont hautement spécifiques de la maladie de Basedow, ils stimulent de façon excessive la sécrétion d'hormones thyroïdiennes en reproduisant les effets de la TSH et provoquant ainsi une inefficacité du rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes. (22)

Si les processus immunologiques menant à la maladie de Basedow sont peu connus, la cause de l'hyperthyroïdie est la présence d'Ig G qui se lient au récepteur de la TSH et l'activent. Cette activation stimule la croissance et la prolifération des cellules folliculaires, responsables de la croissance de la glande thyroïde et de la stimulation de la production d'hormones thyroïdiennes (plus particulièrement la T3 par rapport à la T4). (44)

Une orbitopathie est spécifique de la maladie de Basedow mais sans relation avec le degré de thyrotoxicose. Elle peut précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose.

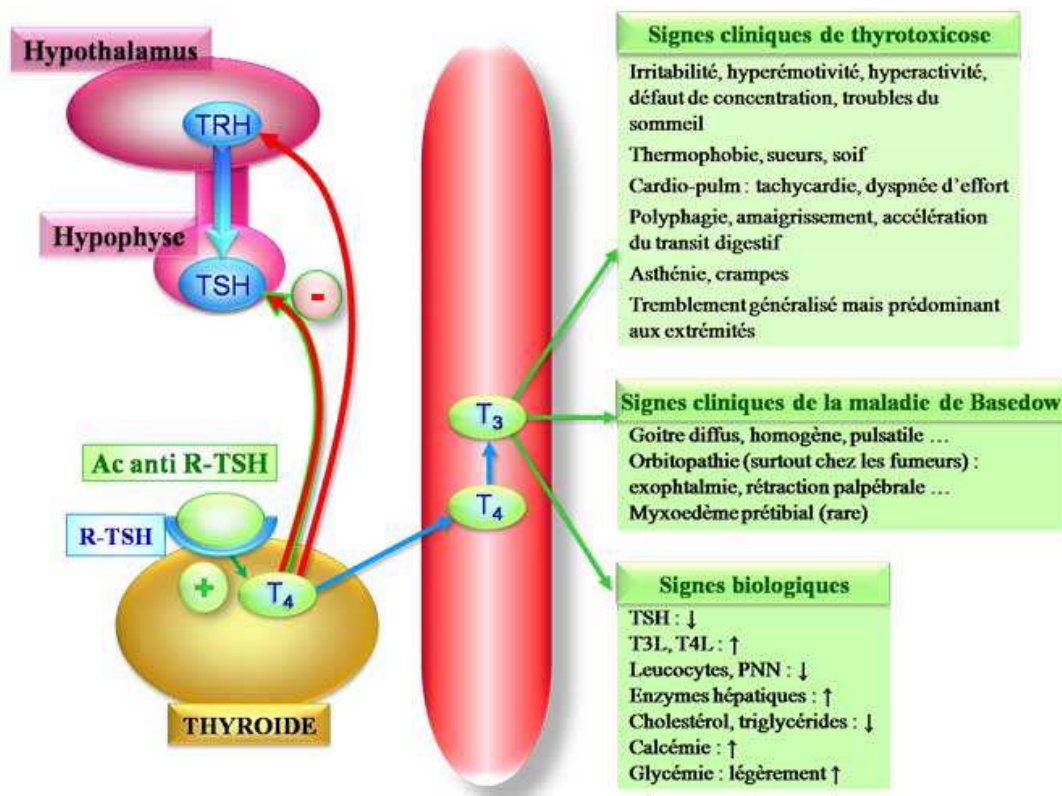


Figure 10 : Physiopathologie de la maladie de Basedow. (45)

1.2 Les nodules hypersécrétants

Les nodules hypersécrétants se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur. Le goitre multinodulaire toxique et l'adénome toxique sont le résultat d'une hyperplasie focale des cellules folliculaires thyroïdiennes dont le fonctionnement devient autonome et indépendant de la stimulation de la TSH. Des mutations somatiques activatrices du gène du récepteur de la TSH ou encore de la protéine Gs (impliquée dans la production d'AMPC) ont été retrouvées dans un certain nombre de cas, expliquant la prolifération cellulaire et cette capacité à synthétiser les hormones thyroïdiennes. Il est probable que d'autres mutations soient impliquées. (44)

Seules les cellules du ou des nodules sont hyperactives, le reste des cellules est au repos car encore sous le contrôle de la TSH qui est freinée par les hormones thyroïdiennes.

On distingue le nodule toxique, qui est une tumeur vésiculaire thyroïdienne autonome capable de sécréter des hormones thyroïdiennes et de proliférer en l'absence de TSH. Lorsque le nodule devient suffisamment volumineux, sa sécrétion hormonale devient suffisante pour entraîner une thyrotoxicose avec un taux de T4 et T3 libre élevé et une TSH freinée (les cellules thyroïdiennes n'obéissent plus à la régulation normale de la thyroïde). (22)

On distingue le goitre multinodulaire toxique lorsque la thyroïde est hyperplasiée (présence d'un goitre) et comprend plusieurs adénomes toxiques. (44)

Le goitre toxique familial non auto-immun, très rare, est une pathologie génétique où toutes les cellules possèdent une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Le goitre toxique familial se différencie de la maladie de Basedow par l'absence d'anticorps, l'absence d'exophtalmie, et le fait qu'elle récidive toujours.

1.3 Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Au cours d'une grossesse normale, en dehors de toute hyperthyroïdie, le volume de la thyroïde ainsi que la T4 totale sont augmentés sous l'effet des œstrogènes qui augmentent le taux de protéines vectrices, notamment la thyroglobuline. (22) De plus, au cours du premier trimestre de la grossesse l'HCG exerce un effet « TSH-like » responsable d'une diminution modérée et isolée de la TSH. (41) Chez certaines femmes au début de leur grossesse, l'hormone chorionique gonadotrope (HCG), présentant une homologie structurale avec la TSH, se comporte comme un agoniste faible des récepteurs à la TSH. Elle est produite à très haute concentration et peut donc être responsable d'une hyperthyroïdie.

Mais une hyperthyroïdie pendant la grossesse peut aussi être associée à des tumeurs placentaires, testiculaires ou ovariennes. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire se différencie de la maladie de Basedow par l'absence d'anticorps. (42)

1.4 Une surcharge iodée

Les surcharges iodées ne sont en général pas alimentaires mais plutôt iatrogènes, et apparaissent après administration d'amiodarone, de produits de contrastes radio-iodés, de produits de phytothérapies (le maca) ou encore après ingestion de produits riches en iode tels que les algues. (44) Tous les médicaments contenant de l'iode prescrits au long cours peuvent

avoir le même effet, le plus connu est l'amiodarone.

Sur une thyroïde pathogène, une surcharge iodée conduit à l'absence directe d'effet Wolff-Chaikoff : il se produit une hyperthyroïdie. L'augmentation de la disponibilité en iode accroît la capacité de synthèse hormonale (mécanisme fonctionnel) par des tissus thyroïdiens pathologiques devenant hyperfonctionnels.

Celle-ci survient sur des thyroïdes porteuses soit d'une maladie de Basedow latente, soit sur des goitres autonomes ou nodules fonctionnels non encore toxiques. (25)(42) Cette hyperthyroïdie prédomine dans la population masculine âgée de plus de 40 ans. (22) C'est pour cela qu'il faut, dans la mesure du possible, éviter les produits de contrastes et médicaments iodés chez les patients porteurs de goitre nodulaire.

2. Par une destruction des vésicules thyroïdiennes, libérant les hormones thyroïdiennes préformées

Il n'y a pas d'augmentation de synthèse, on parlera plutôt de thyrotoxicose. Plusieurs causes peuvent entraîner cette lyse des cellules thyroïdiennes ; par ordre de fréquence décroissante, on retrouve : (46)

2.1 La thyroïdite subaigüe ou maladie de De Quervain

Inflammation de la thyroïde d'origine virale, elle se manifeste initialement par une thyrotoxicose évoluant progressivement vers une hypothyroïdie puis vers l'euthyroïdie.

2.2 La thyroïdite silencieuse du post-partum

D'origine auto-immune, avec la présence d'anticorps anti TPO mais sans signe inflammatoire ; la thyroïdite silencieuse du post-partum se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire spontanément résolutive. (42) Elle touche 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement mais passe souvent inaperçue car la symptomatologie est peu bruyante. Elle débute par une phase initiale de thyrotoxicose d'intensité modérée avec présence d'un petit goitre ferme et indolore dans les 4 à 5 semaines suivant l'accouchement, suivie d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et transitoire survenant

entre le 4^{ème} et le 7^{ème} mois. Elle évolue le plus souvent spontanément vers un retour à l'euthyroïdie mais peut récidiver après chaque grossesse ou se transformer en hypothyroïdie définitive. (42)

2.3 Les thyroïdites iatrogènes

Sur une glande saine, une surcharge iodée peut induire une thyrotoxicose toxique par destruction de la glande. Il s'agit d'une hyperthyroïdie liée à l'iode de type II survenant sur une glande sans pathologie thyroïdienne préexistante. La surcharge iodée détruit la structure vésiculaire thyroïdienne et libère ainsi dans la circulation le contenu hormonal (mécanisme lésionnel). Ces hyperthyroïdies se réduisent spontanément mais se transforme parfois en hypothyroïdie par réparation de l'épithélium. (25)

2.4 Apport exogène d'hormones thyroïdiennes

De façon iatrogène par des traitements mal conduits de lévothyroxine ou de façon volontaire, il s'agit encore d'une thyrotoxicose sans hyperthyroïdie (ni goitre ni symptomatologie oculaire). (42) Cet apport se retrouve lors d'ingestion d'hormones thyroïdiennes dans un but d'amaigrissement, nié souvent par le patient (thyrotoxicose factice) ou lors d'un traitement freinateur par lévothyroxine prescrit à tort à un patient porteur d'un goitre « autonome » produisant des hormones thyroïdiennes de façon indépendante de la TSH (thyrotoxicose iatrogène).

Augmentation de la production des hormones thyroïdiennes	Augmentation du relâchement des hormones thyroïdiennes par inflammation de la glande
Maladie de Basedow Goitre multinodulaire toxique Adénome toxique Hashitoxicose Maladie trophoblastique (môle hydatiforme, choriocarcinome) Tumeur des cellules germinales	Thyroïdite subaigüe de De Quervain Thyroïdite silencieuse Autres formes secondaires à l'amiodarone, à l'iode radioactif, à l'interféron α , etc

Tableau 5 : Diagnostic différentiel de l'hyperthyroïdie. (44)

III. TRAITEMENTS

Les thyrotoxicoses sont généralement traitées en ambulatoire mais certaines situations urgentes nécessitent une prise en charge immédiate voire une hospitalisation : crise aigüe thyrotoxique, cardiomyopathie chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque, orbitopathie maligne, forme cachectisante du vieillard ou encore, maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte. (46)

1. Moyens thérapeutiques

1.1 Mesures générales et traitement symptomatiques

Dans toutes les thyrotoxicoses, les mesures non spécifiques, diminuant les effets des hormones thyroïdiennes, sont indiquées en début de traitement si les patients sont franchement symptomatiques et en attendant la normalisation des hormones thyroïdiennes par les autres traitements. (47)

Un repos physique et psychique est recommandé (arrêt de travail de 15 jours à un mois est le plus souvent indispensable). (22)

— Afin de lutter contre l'anxiété occasionnée par la maladie, des anxiolytiques sont recommandés tels les benzodiazépines (le bromazépam par exemple). (22)

— Les β bloquants

Sont utilisés de préférence les non cardiosélectifs et ceux sans activités sympathomimétiques intrinsèques (comme le propranolol). Ils permettent (par voie orale ou intraveineuse à la posologie de 60 à 160 mg par 24 h) de bloquer les effets périphériques des hormones thyroïdiennes en excès en bloquant l'activité adrénergique excessive existant dans l'hyperthyroïdie. (22)(41) Ils bloquent les récepteurs cardiaques adrénergiques β_1 , diminuant ainsi les symptômes cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie et améliorant la tolérance à l'effort. Le blocage concomitant des récepteurs β_2 adrénergiques n'apporte pas de bénéfice symptomatique supplémentaire à part une réduction plus importante de la consommation en oxygène de l'organisme. (31)

Les β bloquants cardiosélectifs apparaissent équivalents à des molécules plus anciennes et non cardiosélectives mais leur pharmacocinétique permet un traitement en une seule prise journalière contribuant ainsi à améliorer l'observance. De plus, le propranolol à haute dose

inhibe la conversion périphérique de la T4 en T3 par une action retardée sur la monodésiodase de type I (au bout d'une semaine de traitement) et, agit par un effet stabilisant de membrane. (31)

Actuellement, de nombreux bêtabloquants ont été utilisés avec une efficacité identique à celle du propranolol. Ils permettent d'améliorer certains signes cliniques neuro-végétatifs : fièvre, sueurs, troubles digestifs, tremblements, nervosité, myopathie, fatigabilité musculaire, ainsi que la paralysie chez les patients atteints de paralysie périodique hypokaliémique. Enfin lors d'atteinte musculaire, les β bloquants, en bloquant les catécholamines, peuvent provoquer une amélioration de la force de certains muscles, notamment celle des muscles respiratoires. (41)

Ils sont classiquement recommandés avant la thyroïdectomie. Ils peuvent cependant aggraver l'insuffisance cardiaque chez le patient hyperthyroïdien traité dans certaines conditions : la chirurgie thyroïdienne ou entraîner un collapsus lors de crise thyrotoxique (ils sont contre-indiqués en cas de l'augmentation de l'insuffisance cardiaque). (41)

- Les inhibiteurs calciques bradycardisants (exemple : le vérapamil), peuvent être utilisés en cas de diminution de la sensibilité au propranolol, notamment chez le sujet âgé. (41)

- Les digitaliques en association avec les bêtabloquants sont parfois nécessaires afin de contrôler une éventuelle fibrillation auriculaire lors de la thyrotoxicose. (41)

- Un support hémodynamique est nécessaire en cas de défaillance cardiaque sévère. Cependant, le recours aux amines vasopressives s'avère parfois inefficace. De plus, l'indication d'un support hémodynamique par ballon de contre-pulsion intra-aortique ou même l'assistance circulatoire externe peut être discutée dans certains centres spécialisés dans des situations d'exception.(41)

- Enfin une contraception efficace sera proposée chez la femme en âge de procréer.

1.2 Médicaments inhibant la production d'hormones thyroïdiennes

1.2.1 Les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

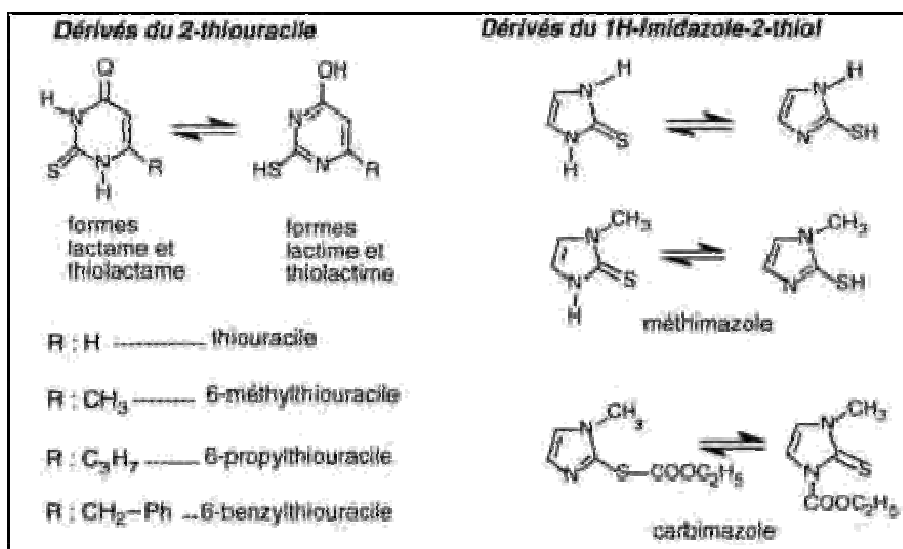


Figure11 : Structure chimique des principaux ATS. (37)

Ce sont des dérivés des thio-urées : carbimazole Néomercazole cp ® , comprimé de 5 et 20 mg ; le propylthiouracyle (PTU) proracyl cp ® comprimé à 50 mg; et le benzylthiouracile basdène cp ® comprimé de 25 mg.

Ils inhibent la synthèse hormonale par blocage de la TPO, ce qui inhibe l'organification de l'iode et empêche ainsi son incorporation à la tyrosine.

Cependant, ils n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées, ils ont donc un effet purement suspensif. De plus, il faut aussi tenir compte de la longue demi-vie de la thyroxine (4 à 6 jours), c'est pourquoi un délai de 10 à 15 jours est nécessaire pour leur action. (42) Le PTU a en plus une action inhibitrice de la conversion de la T4 en T3 à haute dose. Enfin, les ATS peuvent avoir une action immunosuppressive sur les thyrocytes et d'autres cellules du système immunitaire ainsi qu'un effet antioxydant. (44)

Les ATS sont concentrés sélectivement dans la glande thyroïde (le rapport thyroïde/plasma est d'environ de 100/1). (44) Ils ne sont administrés que par voie orale, bien que la voie rectale puisse être utilisable dans des cas exceptionnels. (41)

Le traitement comporte une phase d'attaque puis une phase d'entretien prolongée pendant une durée totale d'au moins 18 mois.

Dénomination commune	Nom de commercialisation	Présentation	Posologie habituelle
Thiamazole	Thyrozole	Cp. A 5,10 et 20 mg	2,5-40 mg/j
Carbimazole	Néo-mercazole	Cp. A 5 et 20 mg	2,5-60 mg/j
Benzylthio-uracile	Basdène	Cp. A 25 mg	25 à 600 mg/j
Propylthio-uracile	Proracyl	Cp. A 50 mg	25-600 mg/j

Tableau 6 : Les thérapeutiques antithyroïdiennes (25)

1.2.2 La solution de lugol

Il s'agit d'une solution d'iode stable qui inhibe transitoirement la synthèse hormonale par effet Wolff-Chaikoff. Elle est utilisée en per-opératoire afin de diminuer le volume de la glande (permettant ainsi d'effectuer l'opération en toute sécurité) mais il n'a pas été démontré qu'elle diminuait significativement la perte de sang per-opératoire. (48)

1.2.3 Les corticoïdes

Les corticoïdes inhibent la conversion de la T4 en T3 ainsi que la destruction vésiculaire dans certaines formes de thyroïdites (thyroïdites induites par l'amiodarone). De même, dans les crises thyrotoxiques ce blocage peut freiner les effets d'une poussée de thyrotoxicose avec atteinte musculaire. (49)

1.2.4 Le perchlorate de potassium

Le perchlorate de potassium, en entrant en compétition avec l'iodure, inhibe sa capture et permet un flux sortant d'iodure vers la circulation sanguine. Cependant, il n'a pas d'effet sur le relargage d'hormones thyroïdiennes déjà synthétisées. Il peut ainsi être utilisé en association aux ATS dans les hyperthyroïdies graves par surcharge iodée, ou encore, en prévention de thyrotoxicose à l'occasion d'une surcharge iodée, notamment lors de

l'utilisation d'un produit de contraste iodé. Enfin, le perchlorate de potassium est utilisé lors de la préparation à une intervention cardiaque chez un patient sous cordarone cp®. (50)

1.2.5 Traitement isotopique par l'iode

Il s'agit d'un traitement initial ou d'un traitement de deuxième intention après les ATS, chez les patients atteints de la maladie de Basedow ou d'un goitre multinodulaire toxique. Il permet de contrôler l'hyperthyroïdie chez 80 à 90 % des patients en 8 semaines. Peu indiquée lors de gros goitre, surtout s'il est nodulaire, cette méthode peut être une alternative à la chirurgie (lors de refus ou chez une personne âgée) dans le traitement radical de la maladie de Basedow, en particulier des formes récidivantes. (22)(46)

1.2.6 Traitement chirurgical

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être parfois nécessaire chez des patients ayant subi des effets secondaires sérieux avec un ATS, chez des patients avec un goitre important ou des nodules suspects, ou encore chez des patients refusant l'iode radioactif ou souhaitant un traitement rapide et définitif. C'est le traitement de choix de la thyrotoxicose liée au goitre toxique restant réfractaire à l'association d'un ATS et d'un β bloquant.

En fonction de l'étiologie, on choisira la thyroïdectomie totale ou subtotale, la lobectomie ou l'énucléation. (41)

1.2.7 Plasmaphérèse et hémoperfusion

Traitements d'exceptions dans la prise en charge de la thyrotoxicose, elles reposent sur l'épuration des hormones thyroïdiennes. Cependant, elles restent des techniques anciennes n'ayant pas fait leurs preuves au niveau de leur efficacité réelle ni au niveau de leurs indications. De plus, elles comportent un risque pour le patient, de part son accès veineux et de son immunodépression induite. (41)

1.2.8 Nouvelle approche thérapeutique

Un agoniste partiel des récepteurs de la TSH a été synthétisé, il aurait pour rôle

d'inhiber sélectivement l'activation de ces récepteurs par la TSH et les anticorps, ce qui mènerait à l'inhibition de la régulation du transcrit d'ARNm de la TPO. Il s'agit d'une molécule de bas poids moléculaire qui pourrait être utilisé dans le traitement de la maladie de Basedow mais qui est pour l'instant en cours d'étude. (51)

Traitement	Avantages	Désavantages	Recommandations
Antithyroïdiens	— Rassurant pour le patient — Evite l'hypothyroïdie	— Consultations et dosages hormonaux fréquents — Effets secondaires (1^{ère} année surtout) — Taux de rémission modéré (maladie de Basedow)	— Traitement de 1^{ère} intention dans toute hyperthyroïdie — A long terme si patients jeunes, lors de petits goitres ou refus d'autre traitement
Chirurgie	— Effet rapide et définitif sur l'hyperthyroïdie et/ou sur les symptômes locorégionaux (goitre symptomatique)	— Couteuse — Hospitalisation avec anesthésie générale — Risques : cicatrice, adhérence, hyperparathyroïdie, paralysie récurrentielle — Hypothyroïdie postopératoire — Hyperthyroïdie récidivante	— Goitre toxique volumineux — Hyperthyroïdie mal contrôlée ou allergie aux antithyroïdiens — Hyperthyroïdie persistante (à long terme) — Refus d'autre traitement — Suspicion de carcinome (pathologies thyroïdiennes multiples)
Iode radioactif	— Simplicité et efficacité — Définitif	— Effet progressif — Plusieurs doses parfois nécessaires (selon l'étiologie et la dose prescrite ou autorisée selon la loi) — Hypothyroïdie fréquente — Anxiété, peur liée à la radioactivité	— Nombreux patients avec maladie de Basedow, goitre toxique et petits goitres — Goitres toxiques volumineux inopérables ou refus d'opération

Tableau 7 : Comparaison des traitements de l'hyperthyroïdie. (25)

2-Conseils aux patients à l'officine

Il n'est pas nécessaire de se préoccuper de sa thyroïde au quotidien. En cas de traitement thyroïdien, l'équilibre thyroïdien fragile doit être préservé, mais cet équilibre peut être difficile à obtenir et à maintenir. Pour le préserver et éviter certaines complications, il est important de suivre certaines règles :

Respecter les doses prescrites et les horaires de prise,

Ne pas oublier de prendre son traitement et ne pas l'arrêter si l'on se sent mieux,

Faire attention aux autres prises médicamenteuses qui peuvent interagir sur l'efficacité du traitement, connaître les signes de surdosage, il s'agit des symptômes d'hypothyroïdie : manque de dynamisme, ralentissement intellectuel, frilosité, chute des cheveux, prise de poids, constipation, etc.

Prendre du repos : un temps de sommeil suffisant est nécessaire ainsi que des moments de repos durant la journée. (52)

Il faut insister sur la nécessité de surveiller tous signes d'agranulocytose : fièvre, diarrhée, hypersudation. Une consultation immédiate est nécessaire dans ce cas car ce sont les signes précurseurs d'une toxicité hématologiques. (53)

Toute automédication renfermant de l'iode doit être évitée : compléments alimentaires vitaminiques contenant de l'iode, phytothérapie (algue) qui pourrait interférer avec l'efficacité du traitement. (53) Lors de nouveau traitement, il faudra prévenir son médecin et son pharmacien car certains médicaments peuvent perturber le fonctionnement de la thyroïde.

Le tabac devra être arrêté, ainsi que le tabagisme passif.

Certaines périodes critiques de la vie nécessitent une surveillance particulière. A l'adolescence, il convient de prêter attention à la croissance, aux altérations du caractère, à un retard pubertaire, à des difficultés scolaires et à une augmentation de volume de la glande. Pendant et après la grossesse, il faut être particulièrement vigilant et veiller à maintenir un apport suffisant en iode. Après 60 ans, les troubles thyroïdiens deviennent plus fréquents et plus difficiles à diagnostiquer car les manifestations d'hyperthyroïdie peuvent être discrètes et mises, à tort, sur le compte du vieillissement.

Au niveau alimentaire, un régime spécifique n'est pas nécessaire, une alimentation

équilibrée sera tout de même recommandée. Il n'y a pas de précaution alimentaire particulière à adopter, si ce n'est d'éviter des excès spécifiques.

En cas d'hyperthyroïdie, le calcium est anormalement excrété dans les urines. Il faudra alors compenser cette perte afin d'éviter l'ostéoporose, d'autant plus qu'il s'agira d'une femme ménopausée. Une alimentation riche en calcium sera recommandée (produits laitiers, légumes verts feuillus : choux, épinards).

De même, du fait de la perte de poids, une alimentation bien équilibrée et suffisamment calorique (notamment riche en protéines et en corps gras) est nécessaire afin de maintenir un poids sain et un certain niveau d'énergie.

Conclusion

L'élévation durable des taux d'hormones thyroïdiennes libres est responsable d'un tableau clinique de thyrotoxicose. Les symptômes d'hyperfonctionnements thyroïdiens sont responsables d'inconforts et de possibles complications, notamment cardiaques et osseuses. Leur sévérité dépend de l'ancienneté et du niveau de l'hyperhormonémie, mais aussi de facteurs intrinsèques de sensibilité aux hormones thyroïdiennes et de l'existence de pathologies associées. L'hyperthyroïdie peut résulter de plusieurs causes et par conséquent, de processus physiopathologiques totalement différents. La maladie de Basedow est l'étiologie la plus fréquente. Devant un tableau clinique évocateur d'hyperthyroïdie, il est primordial de poser un diagnostic étiologique précis afin de définir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée. L'imagerie n'est nécessaire que lorsque l'anamnèse et la clinique ne permettent pas d'affirmer le diagnostic étiologique.

CHAPITRE 3 : GOITRES SIMPLES ET NODULAIRES

Introduction

C'est l'augmentation diffuse de volume du corps thyroïde. Le goitre se manifeste par un gonflement de la région antérieure du cou. Le goitre peut être homogène ou hétérogène comprenant un ou plusieurs noyaux. On distingue: (54)

- Les goitres tumoraux qui sont irréguliers ; la tumeur peut être bénigne ou maligne ;
- Les goitres inflammatoires qui se voient au cours des thyroïdites ;
- Les goitres vasculaires de l'hyperthyroïdie (maladie de Basedow) ;
- Les goitres avec hypothyroïdie qui sont dus à un trouble de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- Les goitres simples qui correspondent à une augmentation isolée de volume de la glande, sans tumeur, sans inflammation, sans trouble de la sécrétion thyroïdienne.

Les goitres simples peuvent également évoluer en quelques années pour finalement aboutir à l'apparition d'adénomes (tumeurs ou pseudotumeurs). Ce goitre sur lequel apparaissent des nodules thyroïdiens est appelé goitre multinodulaire.

Les lésions de la glande sont irréversibles et les nodules peuvent être fonctionnels (captation d'iode, synthèse de T4 et de T3, etc.).

À la longue, cette formation peut devenir thyrotoxique, aboutissant ainsi à un goitre multinodulaire toxique qui va entraîner une hyperthyroïdie.

HYPERTROPHIE DE LA THYROÏDE (GOÎTRE)

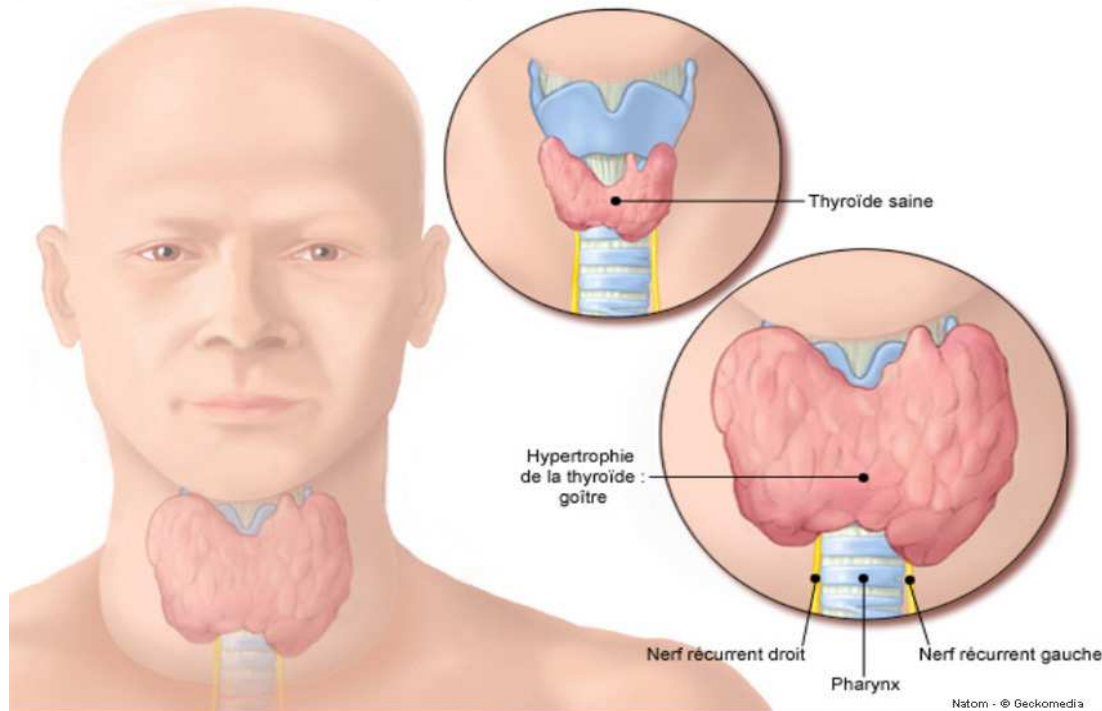


Figure 12 : Hypertrophie de la thyroïde (55)

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une affection extrêmement fréquente et le goitre « simple » est la pathologie endocrinienne la plus répandue dans le monde. Son incidence augmente avec l'âge et à partir de la puberté, il existe une forte prépondérance féminine. (56)

Selon la prévalence du goitre dans la population, on parle de :

- o **Goitre endémique**, lorsque plus de 10 % de la population âgée de 6 à 12 ans est atteinte. De nombreux pays sont touchés, surtout les régions montagneuses : Himalaya, Afrique centrale, mais aussi l'Europe (97 millions de goitreux en 1992 : Europe de l'Est, centrale et du Sud et dans notre pays, Alpes, Pyrénées, Centre. En France, une enquête nationale réalisée dans les écoles en 1986 a rapporté une prévalence globale de 16,7 % avec d'importantes disparités selon les régions.

- o **Goitre sporadique** : par définition, moins de 10 % de la population considérée est atteinte, surtout de sexe féminin. Ces goitres ont un caractère familial très fréquent. (56)

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Toute situation réalisant une entrave au fonctionnement normal de la thyroïde peut entraîner une hypertrophie compensatrice de la glande :

- La stimulation par la TSH est le premier facteur invoqué. Néanmoins, il n'existe pas toujours de corrélation entre le taux de TSH et le volume de la glande, et des goitres peuvent continuer à progresser malgré l'administration d'hormones thyroïdiennes qui freinent la TSH.
- D'autres facteurs de croissance sont donc possiblement impliqués : EGF ; IGF 1 ; interleukine 1 ; anticorps stimulant le récepteur de la TSH (TGI : Thyroid Growth Immunoglobulins, dont l'existence est actuellement contestée) ; mutations du R-TSH, possibles, non démontrées à l'heure actuelle.
- Enfin, la tendance naturelle de la thyroïde normale est d'évoluer vers la dystrophie : au sein d'un même follicule thyroïdien, certaines cellules ont un pouvoir de replication plus important que d'autres. Si ces cellules ont un équipement important en enzymes elles vont produire des nodules « chauds », sinon des nodules « froids ». (56)

III. ETIOLOGIES

Il existe de nombreuses causes de goitre : (54,56)

- Le goitre idiopathique correspond à une hypertrophie de la glande thyroïde qui s'observe au moment de la puberté essentiellement chez la jeune fille et durant la grossesse ou la ménopause. Il s'agit le plus souvent de formes familiales.
- Le goitre peut être le résultat d'une carence en iode, élément important entrant dans la composition des hormones thyroïdiennes (goitre endémique des buveurs d'eau potable pauvre en iode dans certaines régions). La carence en iode est quelque fois relative. Elle survient au cours de l'augmentation des besoins de l'organisme en cet élément. Le plus souvent il s'agit de la grossesse, de la puberté, et de la lactation. Dans ce cas on

parle de thyroïse compensatrice. Les carences iodées relatives peuvent également être le fruit d'altération de la glande thyroïde allant de l'hyperplasie diffuse au goitre colloïde.

- Le déficit congénital en enzymes peut également être source de goitre à cause d'une synthèse défectueuse des hormones thyroïdiennes. La dyshormonogénèse correspond à un trouble congénital de la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Cette affection se manifeste durant l'enfance et l'adolescence.
- Le goitre iatrogène est le résultat d'absorption de substances goitrigènes provenant de médicaments. Il s'agit (entre autres) des thiocyanates, du lithium, de l'acide para-aminosalicylique (PAS) et des médicaments contenant des antithyroïdiens de synthèse.
- Le goitre alimentaire correspond à une variété d'augmentation de la glande thyroïde due à l'absorption de certains aliments comme par exemple les choux. En effet ces aliments contiennent des substances que l'on nomme goitrigènes susceptibles d'expliquer la présence de goitres endémiques dans certains pays voir certaines régions.

IV. TRAITEMENT

Le traitement du goitre est fonction de sa variété, de son évolution et de sa cause. (57)

Généralement il est procédé à un apport d'iode exogène (provenant de l'extérieur) en cas de carence iodée. Cet apport d'iode se fait sous forme de gouttes de Lugol forte prescrites à raison de cinq gouttes par jour)

Quelquefois la synthèse d'hormones thyroïdiennes est impossible par la glande thyroïde (déficiência synthétique) il est alors procédé à l'administration d'hormones thyroïdiennes.

La thyroïdectomie consistant à procéder à l'ablation de la thyroïde plus ou moins entièrement est quelquefois utilisée dans certaines pathologies thyroïdiennes. Les indications chirurgicales s'adressent essentiellement aux goitres s'accompagnant de signe de compression ou encore aux goitres volumineux et inesthétiques.

En présence d'un goitre du nouveau-né, il est nécessaire de prescrire de la lévothyroxine à raison de trois microgrammes par kilo et par jour et ceci durant une semaine et iodure 50 microgrammes.

Quand on constate un goitre diffus asymptomatique c'est-à-dire au cours duquel le patient ne présente aucun signe l'abstention thérapeutique est la règle.

En présence d'un goitre diffus important de l'adulte il est nécessaire d'administrer de la lévothyroxine de façon à diminuer la sécrétion de TSH. Les posologies (les quantités) ordonnées sont de l'ordre de 100 à 200 microgrammes par jour. Il est également possible d'ordonner des extraits thyroïdiens à la dose de 0,10 à 0,15 g par jour. Généralement ceci permet une régression voire une stabilisation de l'affection ancienne.

Conclusion

Le "goitre" est un terme très imprécis qui ne désigne pas une maladie: ceci veut tout simplement dire que votre thyroïde est plus grosse que la normale. Dans toutes les maladies thyroïdiennes, on retrouve ce terme de goitre. Voici quelques exemples du discours des médecins: si vous avez des nodules, les médecins parleront de "goitre nodulaire". Si vous avez une hyperthyroïdie de Basedow, ils parleront de "goitre vasculaire". Si vous avez une maladie de Hashimoto, on dira que vous avez un "petit goitre ferme"...

CHAPITRE 4 : LE NODULE THYROÏDIEN

Introduction

Le nodule thyroïdien est une petite protubérance qui se forme sur la glande thyroïde, glande chargée de réguler le métabolisme de base de l'organisme située à la base du cou. Cette tuméfaction peut correspondre à des lésions très variées : tumeur bénigne (adénome), kyste, nodule avec fonction normale ou avec de la thyroïdite, cancer. Les nodules thyroïdiens sont bénins dans 80 % des cas. (58)

Il est bénin dans 80 % des cas. Il peut correspondre à différents types de lésions de nature et de taille différentes. Un seul nodule (parfois plusieurs) peut toucher un seul lobe (sur les deux) de la thyroïde.

Lorsqu'on retrouve plusieurs nodules au sein de la thyroïde, il s'agit d'un goitre multinodulaire.

Quels sont les différents types de nodules ?

- L'adénome est une tumeur bénigne composée de cellules proches de celles du tissu normal. Pour le différencier d'un nodule cancéreux, il faut réaliser une biopsie (ponction et analyse du nodule).

- Le kyste, rempli de liquide, est le plus souvent bénin.

- Le nodule thyroïdien apparaît le plus souvent chez des personnes atteintes d'une inflammation de la thyroïde.

- Le nodule cancéreux, qui représente 5 % de tous les nodules thyroïdiens, est un cancer rarement mortel : la survie à plus de 5 ans est supérieure à 98 %.

NODULE DE LA THYROÏDE

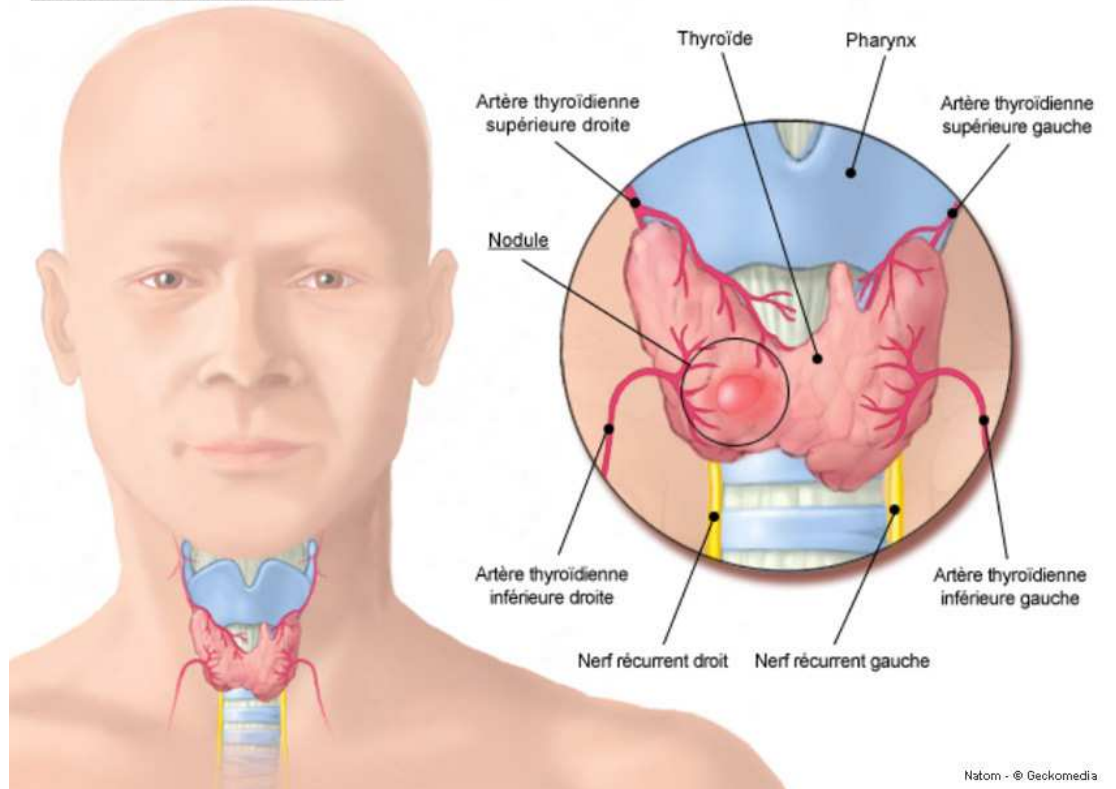


Figure 13: Le nodule thyroïdien. (59)

I. EPIDEMIOLOGIE

Environ 4 % de la population adulte est porteuse d'un nodule thyroïdien palpable. En réalité, les études autopsiques et échographiques ont montré que 30 à 60 % des adultes ont des nodules occultes, cliniquement inapparents : leur proportion s'accroît avec l'âge (la prévalence est sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés). (56)

Les nodules sont 2 à 3 fois plus fréquents pour le sexe féminin : la grossesse, la carence relative en iode, l'irradiation cervicale en constituent des facteurs favorisants.

II.SIGNES CLINIQUES

La grande majorité des nodules thyroïdiens n'entraîne aucun symptôme. La plupart sont découverts par le médecin au moment d'une consultation de routine. On peut parfois observer : (59)

- Une petite protubérance à la base du cou (juste en dessous de la pomme d'Adam).
- Une sensation de pression dans le cou.
- Une difficulté à avaler ou une respiration gênée, lorsque la taille du nodule est importante.
- Une douleur au cou, qui peut s'étendre à la mâchoire.
- Si les nodules produisent des hormones thyroïdiennes, des signes d'hyperthyroïdie : une perte de poids, des palpitations cardiaques, des troubles du sommeil, une faiblesse musculaire, de la nervosité ou de l'irritabilité.

III. TRAITEMENT

1- Traitements en fonction du nodule (58)

La majeure partie des nodules thyroïdiens étant sans gravité, le traitement n'est pas toujours de mise bien qu'il faille continuer à les surveiller.

Il convient toutefois de distinguer les différents nodules existant pour adopter l'attitude la plus adaptée en fonction de leur nature.

-Nodules chauds

Les nodules chauds peuvent se manifester avec une hypothyroïdie ou avec une hyperthyroïdie.

- Le traitement des nodules thyroïdiens chauds accompagnés d'une hyperthyroïdie passe par la chirurgie dans la mesure où aucune contre-indication n'existe (c'est notamment le cas chez les personnes âgées).
- Lorsqu'un nodule chaud est isolé, il est possible de le traiter par iode radioactif.
- Lorsque le nodule chaud s'accompagne d'une hypothyroïdie, son évolution est très variable en fonction du sujet. On se contente le plus souvent de le surveiller pour s'assurer qu'il ne dégénère pas.

-Nodules froids

Les nodules froids peuvent être soit liquidiens soit solides.

- Le traitement des nodules thyroïdiens froids et liquidiens (kystes) peut n'être qu'une simple cytoponction. Si le nodule mesure moins de 1 cm on se contentera de le surveiller.

- Les nodules froids qui contiennent du sang (hématocèle) sont opérés s'ils ne disparaissent pas spontanément, s'ils persistent, ou s'ils récidivent.
- Les nodules froids solides peuvent cacher un cancer thyroïdien. En application du principe de précaution, on s'oriente vers l'ablation de la thyroïde.

-Nodules mixtes

Comme pour les nodules solides on se contentera de les surveiller s'ils sont de petite taille.

2-chirurgie

La chirurgie thyroïdienne peut être envisagée même si les résultats d'une cytoponction ne le justifient pas nécessairement. On estime en effet que leur fiabilité n'est pas absolue et en cas de doute les médecins préfèrent opérer, surtout chez les hommes pour qui le risque de cancer est plus élevé.

Par ailleurs, l'intervention chirurgicale est souvent envisagée lorsque :

- les nodules sont susceptibles de dégénérer ;
- ils s'accompagnent d'une adénopathie (ganglions) ;
- en cas d'antécédents familiaux ;
- s'ils sont suspectés d'être malins.

Les nodules concernés sont :

- ceux qui sont anciens (on les voit déjà dégénérer) et qui présentent de micro-calcifications ;
- ceux qui présentent une forme irrégulière, mal délimitée ;
- ceux qui sont richement vascularisés (un réseau artériel s'est organisé) ;
- ceux qui prennent du volume malgré un traitement de thyroïde à la lévothyroxine ;
- ceux qui récidivent après avoir dans un premier temps diminué ;
- ceux qui adhèrent aux tissus voisins.

3-HIFU : les ultrasons focalisés de haute intensité

Les ultrasons focalisés de haute intensité, aussi appelés HIFU, sont des ondes sonores inaudibles. Ils ont fait leurs preuves après de nombreuses études et essais médicaux. Il s'avère qu'avec cette technique, les patients atteints de nodules à la thyroïde ont un nouveau moyen de guérison.

-Un traitement par échothérapie moins invasif

Les ultrasons focalisés de haute intensité sont réalisés par échothérapie. Elle permet de détruire les nodules thyroïdiens et constitue un traitement efficace.

HIFU est un traitement qui :

- permet d'éviter la chirurgie et donc une cicatrice ;
- s'exécute en anesthésie locale ;
- ne demande pas une hospitalisation du patient.

-Son utilisation : Le traitement HIFU peut remplacer l'ablation de la glande thyroïde. (58)

Conclusion

Le nodule thyroïdien n'est une urgence diagnostique, mais mérite au minimum une surveillance. La bénignité est à remettre en question lorsque la clinique ou les analyses échographiques ou cytologiques sont suspectes.

CHAPITRE 5 : LES CANCERS DE LA THYROÏDE

Introduction

Le cancer de la thyroïde est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules de la thyroïde. Le mot « maligne » signifie que la tumeur peut se propager (métastases) à d'autres parties du corps.

La thyroïde fait partie du système endocrinien. C'est une petite glande qui se trouve à l'avant du cou, sous le larynx, ou boîte vocale. Elle est divisée en 2 parties, appelées lobes, situées de chaque côté de la trachée. Les lobes sont reliés l'un à l'autre par un fin morceau de tissu appelé isthme. La thyroïde est formée de 2 types de cellules:

- Les cellules folliculaires qui fabriquent les hormones thyroïdiennes. Ces hormones aident à contrôler les fonctions du corps, dont la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la température et le poids du corps.
- Les cellules C sont aussi appelées cellules parafolliculaires. Celles-ci produisent la calcitonine, une hormone qui aide à contrôler les taux de calcium et de phosphate dans votre sang.

Les cellules de la thyroïde subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Ces changements peuvent engendrer des affections non cancéreuses, ou bénignes, comme l'hypothyroïdisme, l'hyperthyroïdisme, la thyroïdite et des nodules thyroïdiens.

Dans certains cas, des modifications dans différents types de cellules thyroïdiennes peuvent causer un cancer de la thyroïde. Le cancer papillaire de la thyroïde est le cancer le plus courant de la thyroïde. Il représente environ 70 % de tous les cancers de la thyroïde. (60)

Le deuxième type de cancer le plus courant de la thyroïde est le carcinome folliculaire de la thyroïde. Les cellules thyroïdiennes modifiées peuvent aussi se transformer en cancer anaplasique de la thyroïde, mais c'est peu fréquent. Enfin, le carcinome médullaire de la

thyroïde est un autre type de cancer, qui prend naissance dans les cellules C de la thyroïde. (61)

Des types rares de cancers de la thyroïde peuvent aussi se manifester. Le lymphome, le carcinome épidermoïde et le sarcome en sont des exemples.

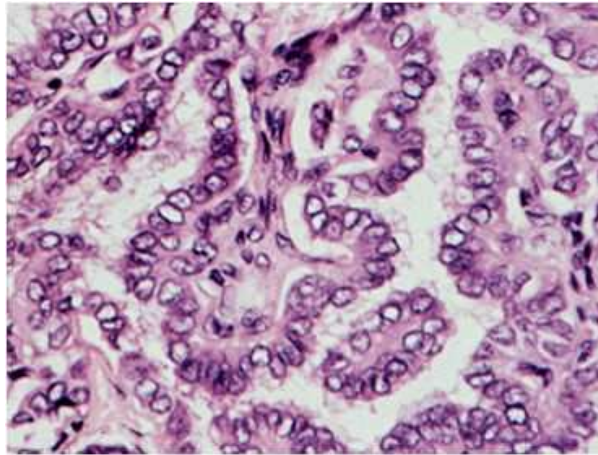


Figure 14: Cancer thyroïdien papillaire (60)

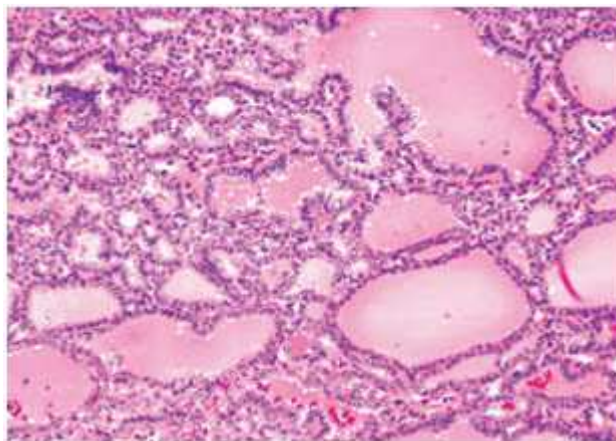


Figure 15: Cancer thyroïdien folliculaire (61)

I. EPIDÉMIOLOGIE

Le cancer de la thyroïde est une maladie dont le point de départ est la transformation maligne d'une des populations de cellules composant la glande thyroïde. (62)

Comme pour toutes les maladies affectant la glande thyroïde, il existe une très nette prédominance féminine. Dans le cas des cancers de la thyroïde, ceux-ci sont de 2 à 4 fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 50 ans. Cette pathologie affecte très rarement l'enfant et, chez l'adulte, sa fréquence augmente avec l'âge. (62)

Les cancers thyroïdiens ne sont plus rares, bien qu'ils ne représentent que moins d'un pour-cent des cancers de l'homme mais 3,7 % des cancers de la femme.

Dans le monde, les taux annuels d'incidence pour 100 000 personnes sont de 5,5 pour les hommes et de 13,8 pour les femmes.

En Europe, ces taux sont beaucoup plus élevés avec 7,0 pour les hommes et 17,0 pour les femmes.

Des publications récentes ont mis en évidence, dans de nombreux pays, une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde. De ce fait, ce cancer est maintenant la quatrième localisation de cancer chez la femme. (62).

II. SIGNES CLINIQUE

Les signes et symptômes du cancer de la thyroïde peuvent aussi être causés par d'autres affections médicales. Il est donc important de consulter un médecin si des symptômes inhabituels se manifestent. (63)

Le cancer de la thyroïde peut engendrer les signes et symptômes suivants : (63,64)

- masse à la partie antérieure et inférieure du cou
- voix enrouée
- difficulté à avaler
- difficulté à respirer
- ganglions lymphatiques du cou enflés
- toux persistante qui n'est pas due à un rhume
- mal de gorge qui n'est pas dû à un rhume
- douleur au cou qui persiste

Il est important de savoir que bien des personnes ayant récemment reçu un diagnostic de cancer de la thyroïde peuvent n'avoir aucun de ces signes et symptômes.

Le carcinome médullaire de la thyroïde est une forme rare du cancer de la thyroïde qui se caractérise par une augmentation du taux de l'hormone nommée calcitonine dans la circulation sanguine, ce qui peut causer des signes et symptômes additionnels tels que :

- diarrhée
- peau du visage empourprée (rouge)

III. TRAITEMENT

Le traitement du cancer de la thyroïde est administré par des endocrinologues, des chirurgiens et des spécialistes du cancer (oncologues). Certains se spécialisent en radiothérapie et d'autres en chimiothérapie (médicaments). Ces médecins discutent avec la personne atteinte de cancer afin de déterminer un plan de traitement. (65)

Les plans de traitement sont conçus de façon à répondre aux besoins uniques de chaque personne atteinte de cancer. Les décisions relatives au traitement du cancer de la thyroïde reposent sur les éléments suivants : (66)

- type de cancer de la thyroïde
- stade du cancer
- grade du cancer (bien différencié ou peu différencié)
- âge et état de santé général de la personne atteinte

-Options de traitement du cancer de la thyroïde (64,66)

- chirurgie
 - o presque toujours employée pour traiter le cancer de la thyroïde
 - o réalisée pour enlever une partie ou la totalité de la glande thyroïde et habituellement certains ganglions lymphatiques autour de la glande thyroïde
- traitement à l'iode radioactif (IRA, I-131)
 - o couramment utilisé après la chirurgie dans le traitement du carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde, pour les tumeurs d'une taille particulière
 - o forme de radiothérapie qui irradie directement les cellules cancéreuses de la thyroïde

- o n'est pas employé pour traiter le carcinome médullaire ou anaplasique de la thyroïde, puisque ces carcinomes ne fixent pas l'iode
- hormonothérapie
 - o utilisée pour inhiber la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) afin d'empêcher le cancer de réapparaître
 - o aussi employée pour remplacer les hormones thyroïdiennes et soulager les symptômes d'hypothyroïdie causés par l'ablation de la glande thyroïde
- radiothérapie externe
 - o peut être administrée après la chirurgie si le traitement à l'I-131 n'est pas possible
 - o peut être administrée après la chirurgie et le traitement à l'I-131 pour détruire les cellules cancéreuses qui n'ont pas absorbé l'iode radioactif
 - o peut être utilisée pour traiter le carcinome anaplasique de la thyroïde ou d'autres tumeurs qu'on ne peut pas enlever par chirurgie
 - o peut être employée pour soulager les symptômes causés par les métastases et améliorer la qualité de vie
- chimiothérapie
 - o n'est pas couramment utilisée pour traiter le carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde, à l'exception de certains cas où le cancer s'est propagé et ne réagit pas à l'I-131 – la plupart des personnes atteintes d'un cancer bien différencié de la thyroïde n'ont pas besoin de chimiothérapie
 - o plus couramment employée pour traiter le carcinome anaplasique de la thyroïde qui s'est souvent propagé au moment du diagnostic et qui ne peut être maîtrisé par la radiothérapie
- thérapie biologique
 - o peut être employée pour traiter le carcinome médullaire de la thyroïde qui est avancé ou métastatique
 - o peut être administrée aux personnes atteintes d'un carcinome médullaire de la thyroïde qui ne peuvent pas avoir de chirurgie
- suivi après le traitement

- o Il est important d'avoir régulièrement des visites de suivi, en particulier au cours des premières années qui suivent le traitement.

Conclusion

Il n'existe pas un cancer de la thyroïde, mais plusieurs. Le pronostic est globalement bon, il dépend du type histologique, de l'éventuelle présence de métastases. La survie globale à 5 ans est estimée à 95%

CHAPITRE 6 : EXPLORATION DE LA THYROÏDE

Les affections de la glande thyroïde se manifestent presque toutes par des symptômes résultant d'une production augmentée ou insuffisante des HT et par des symptômes locaux, comme une augmentation du volume de la glande thyroïde appelée goitre. En raison des effets des HT sur tous les grands systèmes de l'organisme, de nombreux troubles physiques et biochimiques résulteront d'un état hyperthyroïdien ou hypothyroïdien.

L'état fonctionnel de la thyroïde peut être estimé en étudiant:

- la teneur du sang en hormones et autres composés iodés.
- Le renouvellement de l'iode et sa répartition dans la glande.
- Les effets périphériques des HT.
- Le mécanisme de régulation de l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. (34)

I. EXPLORATION STATIQUE

1. Dosages sanguins statiques

L'exploration fonctionnelle de la thyroïde a considérablement changé au cours de la dernière décennie. En effet, le diagnostic des dysfonctionnements thyroïdiens a été radicalement transformé par le dosage ultrasensible de la TSH et celui des formes libres des hormones (T4L, T3L).

- L'analyse des T4L et T3L, évite le problème des variations des taux de protéines porteuses. En pratique courante, le dosage de T4L et de TSH est suffisant pour explorer le statut thyroïdien.
- Mesure de l'iodémie et de l'iodurie des 24 heures en cas de suspicion d'une surcharge ou d'une carence iodée.
- La thyroglobuline (TG): est dosée au cours de la surveillance des cancers thyroïdiens traités par thyroïdectomie totale (34).

2. Analyse des effets périphériques (34)

1.1 Détermination du métabolisme de base (MB)

La mesure du MB définie comme la quantité de chaleur produite par l'organisme dans des conditions basales a été une méthode des plus utilisées pour évaluer la fonction thyroïdienne mais la difficulté de définir ces conditions de base et le grand nombre de facteurs extra-thyroïdiens influençant sa mesure l'ont fait abandonner (entre 35 et 39 Kcal/m²/heure).

1.2 Etude du réflexe achilléen

La mesure du temps écoulé entre la percussion du tendon et la demi-relaxation musculaire représente le temps de demi-relaxation musculaire. Les valeurs normales étant comprises entre 270 et 330 ms. Ces valeurs sont faibles au cours de l'hyperthyroïdie, grandes au cours de l'hypothyroïdie.

II. EXPLORATION DYNAMIQUE (34)

1. Epreuve de stimulation par la TRH : la plus utilisée

L'injection intraveineuse de TRH à la dose optimale: 200 µg provoque une augmentation rapide du taux de TSH qui est maximum après 30 à 60 mn et retourne au niveau de base en 3 H. L'épreuve permet d'évaluer les réserves hypophysaires en TSH dans les cas douteux d'hypofonctionnement hypophysaire et de différencier des lésions hypothalamique et pituitaire, particulièrement dans le cas de nanisme hypopituitaire.

Ce test peut être également utilisé pour faire le diagnostic d'une hyperthyroïdie. En effet, dans ce cas, l'élévation de la TSH ne se produit pas. Par contre, dans l'hypothyroïdie primaire, l'élévation de la TSH est importante et prolongée.

2. Epreuve de stimulation par la TSH: test de Querido

Elle permet de distinguer les hypothyroïdies primaires des hypothyroïdies secondaires. Dans les premières, la glande thyroïde est pleinement stimulée par la TSH endogène et l'injection exogène ne cause pas de stimulation supplémentaire. Dans les hypothyroïdies secondaires, la TSH injectée provoque une augmentation significative de l'activité

thyroïdienne. Celle-ci est mesurée par l'évaluation de la captation thyroïdienne de l'iode avant et après l'injection de TSH.

3. Epreuve de freinage à la T3: Test de Werner

Chez les sujets normaux, l'administration de T3 provoque une diminution de l'activité thyroïdienne par suppression de la sécrétion de TSH. Dans certains cas comme la maladie de Basedow et l'adénome toxique où la fonction thyroïdienne est indépendante de TSH, la T3 n'affecte pas la fonction thyroïdienne (absence de freinage). L'évaluation de l'activité de la glande thyroïde est réalisée par la captation thyroïdienne de l'iode avant et après l'injection de T3.

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DYSTHYROÏDIES

1. les paramètres explorés (45)

1.1 Les hormones thyroïdiennes

Thyroxine (T4) totale ou libre (T4L) ; triiodothyronine (T3) totale ou libre(T3L).

Le dosage de la thyroxine libre a tendance à se généraliser en Europe occidentale et aux Etats-Unis. Les méthodes de mesure, isotopiques ou non, sont actuellement bien standardisées et reproductibles et l'avantage de la T4L par rapport au dosage de la T4 totale est indiscutable, ne fût-ce qu'en raison de la très large utilisation de la contraception par des estroprogestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante et, par voie de conséquence, le taux de T4 totale.

Le dosage de la T3 totale ou libre fait appel aux mêmes techniques, mais la mesure de la T3L est plus délicate que celle de la T4L, du fait des concentrations circulantes beaucoup plus faibles et de la moindre affinité des protéines vectrices pour la T3, ce qui rend plus difficile l'obtention de l'équilibre avec les anticorps anti-T3.

1.2 La TSH

Un paramètre majeur dans l'exploration thyroïdienne en routine, l'amélioration progressive de la sensibilité de son dosage a permis d'obtenir une meilleure discrimination entre les états d'euthyroïdie et d'hyperthyroïdie.

Le dosage de la TSH est nettement plus sensible et spécifique de l'hypothyroïdie que celui de la T4 libre ou de la T3 libre. Il constitue actuellement le test de référence en matière de pathologie thyroïdienne chez un patient sans maladie sévère car son taux est le meilleur reflet de l'effet biologique des hormones thyroïdiennes.

1.3 La thyroglobuline (Tg)

Son dosage s'est amélioré avec la mise au point de méthodes immunoradiométriques qui ont permis d'obtenir une augmentation de la sensibilité et une interférence de plus en plus faible des auto-anticorps anti-Tg, mais sans que l'on puisse encore s'affranchir de leur recherche ou, plus couramment, d'un test de récupération. Les dosages actuels en chimiluminescence ont une sensibilité comparable avec moins de risque quant à la gestion des produits radioactifs.

1.4 Les auto-anticorps

Le titrage par méthode immunologique, des anticorps anti-Tg et des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO = enzyme permettant l'oxydation de l'iodure en iode qui va se fixer sur les résidus thyrosyl de la TG) a constitué un important progrès par rapport à l'hémagglutination passive et à l'immunofluorescence, méthodes semi quantitatives, moins spécifiques et moins sensibles.

Le titrage (par compétition) des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH ne permet pas de distinguer les anticorps stimulants (les plus fréquents) des anticorps bloquants. C'est bien sûr, le contexte clinique qui permet de rattacher la présence de ces anticorps à une pathologie, mais il peut- être intéressant, dans certains cas particuliers, de caractériser ces anticorps sur le plan fonctionnel.

Les anti-TG sont aussi dosés par chimiluminescence et peuvent épauler le diagnostique d'une thyroïdite auto-immune.

1.5 La TBG

Sa mesure indirecte par le test de liaison de la T3 sur résine permettait le calcul de l'index de thyroxine libre. Celui-ci a été abandonné au profit du dosage de la T4 libre. Par contre, le dosage direct de la TBG par méthode immunologique est utile dans des conditions pathologiques particulières que nous aborderons plus loin.

1.6 La T3 inverse : 3, 3', 5' triiodothyronine (rT3)

Son dosage radioimmunologique a permis de progresser dans la connaissance physiopathologique de certaines affections thyroïdiennes et en particulier de la pathologie liée à l'utilisation de l'amiodarone.

1.7 L'iodémie et l'iodurie

L'iodémie et l'iodurie sont encore utiles dans l'exploration des surcharges iodées ou des goîtres avides d'iode par fuite urinaire d'iodure.

1.8 La calcitonine

La calcitonine, enfin, occupe une place à part. Son dosage à l'état basal ou après stimulation par la pentagastrine, reste l'instrument essentiel du diagnostic biologique des cancers à cellules C.

2. les dysthyroïdies (34)

2.1 Hypothyroïdies

a. Hypothyroïdie primaire

T4L, T3L sont diminuées et TSH élevée.

-Situations:

+Ectopie thyroïdienne ou athyreose,

- +Hypothyroïdie congénitale par déficit enzymatique,
- +Carence en Iode,
- +Inflammatoire auto-immune: Hashimoto,
- +Thérapeutique: thyroïdectomie, irradiation par ^{131}I .

b. Hypothyroïdie secondaire

- T4L, T3L, TSH sont diminuées.
- Atteinte hypophysaire,

+tumeur,

+nécrose post-traumatique.

c. Hypothyroïdie tertiaires

- T4L, T3L, TSH sont diminuées.

-Atteinte hypothalamique.

+tumeur,

+traumatisme,

+AVC.

-Test à la TRH permet de préciser le diagnostic.

d. Hypothyroïdie périphériques

-Anomalies des récepteurs des HT des cellules cibles.

-défaut de formation de T3 à partir de T4: problème de désiodation.

2.2 Hyperthyroïdies

a. examens biologiques

-TSH basse voire effondrée, les HT sont augmentés,

-il existe des hyperthyroïdies à T3 seule augmentée.

b. Etiologies:

b.1 auto-immune

****maladie de Basedow***

+touche plus la femme.

+il existe une prédisposition génétique.

+présence d'anticorps stimulants le récepteurs à la TSH.

+Cliniquement : goitre, manifestations oculaires marquées (hyperhémie, larmoiement, exophtalmie, photophobie, œdème des paupières...)

+anti-RTSH augmentés.

****La thyroïdite de Hashimoto***

+hyperthyroïdie possible dans sa phase initiale.

+absence d'anticorps anti-récepteur de la TSH,

+présence d'anticorps anti-TPO à un titre élevé.

****Thyroïdite du postpartum***

+survient dans les semaines suivant l'accouchement.

+souvent inaperçue.

+hyperthyroïdie transitoire, parfois suivie d'une hypothyroïdie.

+Anti-TPO très positifs.

b.2 Nodules hypersecrétants

-touche la femme surtout.

-syndrome de thyrotoxicose pur.

****Goitre multi-nodulaire toxique***

+résulte de l'évolution du goitre multi-nodulaire ancien.

+hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode.

****Adénome toxique***

+dû à une mutation somatique: hypersensibilité à la TSH et échappement aux mécanismes de régulation.

b.3 Hyperthyroïdies iatrogènes

-Iode: produits de contraste ou amiodarone.

-HT.

-INF.

b.4 thyroïdite subaigüe

- secondaire à une infection virale (rhinopharyngée).
- inflammation douloureuse de la thyroïde.
- thyrotoxicose au début puis retour à la normale.

b.5 thyrotoxicose gestationnelle

- +stimulation des récepteurs à TSH par HCG.
- +nervosité, absence de prise de poids, tachycardie, vomissement excessifs.

PARTIE 3:

***« LA THYROÏDE PENDANT LA
GROSSESSE, LE POST-PARTUM
ET LA MÉNOPAUSE »***

CHAPITRE 1 : LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA THYROÏDE PENDANT LA GROSSESSE

La physiologie de la thyroïde subit de nombreux changements pendant la grossesse. (68).

I. LA THYROÏDE

Plusieurs facteurs influencent la taille de la thyroïde maternelle, on retrouve la consommation en iode, les gènes, le genre, l'âge, la TSH, les mesures anthropométriques, la parité et le tabac (69). Le volume de la thyroïde chez les femmes non enceintes augmente avec le poids corporel, l'âge, l'IMC, l'eau totale du corps. Pendant la grossesse une corrélation positive a aussi été trouvée entre le volume de la thyroïde et l'IMC (69). Le gain de poids pendant la grossesse est de manière prédominante à l'augmentation de l'eau totale corporelle, la grossesse est caractérisée par une hypervolémie. L'augmentation du volume de l'eau augmente le poids du corps et l'IMC, ces deux facteurs peuvent aussi augmenter le volume de la thyroïde pendant la grossesse (69). Avec l'échographie doppler couleur, on retrouve une augmentation du flux sanguin de la thyroïde pendant la grossesse et une diminution un an après l'accouchement, le volume thyroïdien est donc modifié du fait de changements hémodynamiques (69). En effet, la vascularisation de la thyroïde augmente pendant la grossesse (70). L'augmentation de la production hormonale pendant la grossesse du fait des changements induits par la grossesse (décrit plus bas) provoque une adaptation physiologique de la glande de type vasculaire avec augmentation du volume de la thyroïde aux alentours de 10-15% (71). 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 (72).

II. LES HORMONES THYROÏDIENNES

L'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle est augmentée pendant la grossesse. On a une stimulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes jusqu'à 50% (68-73,72) du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique de la TBG (protéine de

transport des hormones thyroïdiennes) sous l'effet des œstrogènes au cours des premières semaines de grossesse (68,74,75,76), de l'action TSH like de la hCG avec son pic en fin de premier trimestre et de l'apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type 3 qui augmente la clairance métabolique de la thyroxine (68,73,75,76). La désiodase placentaire de type 3 transforme la T4 (75,76) mais également la T3 (76) d'origine maternelle en reverse-T3, iodothyronine inactive. La demande augmentée en hormones thyroïdiennes est aussi due au plus grand volume de distribution de la T4 dû à l'augmentation du volume plasmatique pendant la grossesse. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien se régule pour augmenter le pool de T4 pour l'unité fœto-maternelle (13). La HCG et la TSH stimulent la production endogène de T4 (et T3) lorsque la glande est intacte et maintiennent un état d'euthyroïdie pendant la grossesse (72).

Les taux de T4 libre sont typiquement les plus hauts au premier trimestre, quand il y a des taux élevés de hCG, et diminuent ensuite (73,74). Après le premier trimestre, les taux de T3 libre et T4 libre chutent, ce qui fait qu'au troisième trimestre les taux peuvent être plus bas que les valeurs normales en dehors de la grossesse (77). Les études montrent une certaine diminution de la T4 libre tout au long de la grossesse (72). Une diminution des hormones thyroïdiennes vers la fin de la grossesse est confirmée par le fait que Sweeney et al en 2006 aient trouvé une diminution de l'expression du récepteur aux hormones thyroïdiennes (77).

Du fait des changements naturels concernant les taux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse, les tests permettant d'étudier la fonction thyroïdienne doivent être interprétés différemment chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (74). Les intervalles de référence des femmes non enceintes pour la T3 et la T4 ne doivent pas être appliqués chez les femmes enceintes (74). La mesure de la T3 libre et de la T4 libre 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 (74,70,72). On a des modifications de la cinétique des protéines de liaison dû à la grossesse (4). Une méthode de dosage de la T4 libre pendant la grossesse existe et est fiable : LC-MS/MS : la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, mais n'est pas largement disponible (74,76,72).

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 (72).

Le guide de la société endocrinienne recommande une interprétation prudente du dosage de la T4 libre sérique pendant la grossesse, il recommande que chaque laboratoire établisse des intervalles spécifiques de chaque trimestre pour les femmes enceintes (78). L'intervalle de la T4 totale d'une femme non enceinte peut être adapté dans le 2ème et 3ème trimestre en multipliant cet intervalle par 1.5 (78). La T4 totale sérique s'élève rapidement pendant le premier trimestre à environ 150% de l'intervalle de la femme non enceinte du fait de l'augmentation de la TBG induite par les œstrogènes (78). D'après le guide, l'index de T4 libre « T4 ajustée » paraît être un test fiable pendant la grossesse (14). Ce qui veut dire que le guide suggère d'utiliser la T4 totale, ou l'index de T4 libre « T4 ajustée » à 1.5 fois la limite supérieure, étant donné que beaucoup de laboratoire ont abandonné la mesure de la T4 totale(79).

En l'absence de méthode adaptée pour doser la T4 libre pendant la grossesse, les résultats des dosages réalisés doivent être interprétés avec prudence, le taux de TSH maternelle devrait être considéré comme étant l'indicateur le plus précis de l'état thyroïdien de la grossesse dans la plupart des circonstances (75). La T3 libre ne traverse pas le placenta, demander la T3 libre pendant la grossesse est habituellement limité à des circonstances spécifiques comme la thyrotoxicose prédominante en T3 (73).

III. La TSH

La TSH peut être diminuée au premier trimestre chez les femmes enceintes qui par ailleurs ont une glande thyroïdienne normale, environ 10% des femmes ont une TSH en dessous de la normale et jusqu'à 10% des femmes ont une TSH indétectable (69,77). Pendant le premier trimestre de la grossesse, les taux de TSH maternels sont significativement plus bas qu'avant la grossesse, du fait de la réaction croisée de la hCG sur les récepteurs de la TSH de la glande thyroïde (74,72). Fréquemment la TSH au premier trimestre est en dessous de la limite inférieure classique de 0.4mUI/L (72). La TSH augmente et atteint la valeur la plus haute au troisième trimestre, 3 à 4 jours après l'accouchement la TSH est au plus haut (69). Quatre mois après l'accouchement le taux de TSH est plus bas qu'au troisième trimestre (69).

Une étude de Lambert-Messerlian et al en 2008 a confirmé que les hormones thyroïdiennes libres sont augmentées et la TSH est diminuée au début de la grossesse (77),

puis les taux d'hormones diminuent et la TSH augmente au fur et à mesure que la grossesse progresse d'après Gong et Hoffman en 2008 et Larsson et al en 2008 (77).

Le placenta produit la hCG dès la première semaine après la conception, le taux d'hCG est le plus élevé pendant la 10ème semaine de grossesse avant qu'il ne commence à diminuer et atteigne un plateau lors de la 20ème semaine de grossesse (69,77). Pour d'autres le pic de hCG se produit entre la 7ème et 11ème semaine de grossesse (13). La hCG et la TSH sont des hormones glycoprotéiques et ont en commun la sous-unité alpha, leur sous-unité beta ont aussi des homologies significatives, ce qui fait que la hCG a une activité thyrotropique (73,70,77). La hCG et la TSH ont des similarités de structure comme le récepteur, la hCG stimule la thyroïde, la stimulation du récepteur de la TSH dépend de l'amplitude et de la durée du pic d'hCG (69).

Les taux bas de TSH au premier trimestre reflètent les taux élevés d'hCG pendant cette période (69,70). Le taux de TSH est typiquement bas au premier trimestre quand les taux de hCG sont hauts (74). D'après une étude Lockwood CM et al en 2009, pour un taux de hCG au-dessus de 400000UI/L la TSH était indétectable chez 100% des femmes et la T4 libre avait augmenté dans 80% des cas (69).

De la même manière que pour les hormones thyroïdiennes, 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 (74,76). Utiliser les intervalles de référence de la femme non enceinte induit un sur-diagnostic d'hyperthyroïdie et un sous-diagnostic d'hypothyroïdie (73). Des intervalles spécifiques à chaque trimestre de la grossesse devraient être utilisés, quand ils ne sont pas disponibles les intervalles de TSH recommandés par le guide de l'Association Américaine de la Thyroïde (72), basés sur des données de multiples cohortes de femmes enceintes, sont les suivants :

Premier trimestre : 0.1-2.5mUI/L

Deuxième trimestre : 0.2-3mUI/L

Troisième trimestre : 0.3-3mUI/L

Panesar et al ont retrouvé, dans une étude prospective de 343 chinoises, une valeur normale de TSH de 0.003-2.3mUI/L (80). Pearce et al en étudiant 585 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens à Boston, avant 14 semaines de grossesse, ont trouvé 95% de TSH

entre 0.04-3.6mUI/L (80). Gilbert et al ont étudié 1817 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens en Australie entre 9 et 13 semaines de grossesse et ont rapporté un intervalle de TSH à 0.02-2.15mUI/L (80). Stricker et al ont étudié 783 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens à Genève, et ont retrouvé un intervalle à 0.08-2.83mUI/L (80). Il existe donc une cohérence pour l'intervalle de référence de la TSH.

Les études concernant des différences ethniques sur la fonction thyroïdienne ont des résultats variables. Price et al en 2001 n'ont pas retrouvé de différences dans les taux d'hormones thyroïdiennes, une autre étude de La'Ulu SL et al en 2007 a retrouvé des variations dans les hormones au deuxième trimestre en fonction des différents groupes ethniques (77). Il y a des différences ethniques légères mais significatives dans le taux de TSH (72). Une étude de Benhadi N et al en 2007 a retrouvé des différences ethniques au niveau du taux de TSH (77). Les noires et les asiatiques ont un taux de TSH en moyenne 0.4mUI/L plus bas que les blanches, et ces différences persistent pendant la grossesse (72). Cela suggère que en plus des intervalles spécifiques en fonction du trimestre de la grossesse, des intervalles spécifiques en fonction du groupe ethnique peuvent être nécessaires (77).

D'après une étude d'Aoki Y et al en 2007 basée sur l'étude NHANES 1999-2002 (National Health And Nutrition Examination Survey aux Etats-Unis), la prévalence des troubles thyroïdiens pendant la grossesse varie en fonction des différents groupes ethniques (77).

IV. LA THYROGLOBULINE ET LES PROTEINES DE TRANSPORT

La thyroglobuline augmente pendant la grossesse du fait d'une augmentation de l'activité de la glande thyroïde (70).

La Thyroxine Binding Globulin (TBG) est une protéine de transport majeure des hormones thyroïdiennes, on retrouve également la transthyréline et l'albumine (69). L'albumine, qui a l'affinité la plus basse pour la thyroxine (T4) et qui permet une libération rapide de T4 diminue peu à peu pendant la grossesse (69). Pendant la grossesse, la production de TBG par le foie augmente (69,70) et sa demi-vie est prolongée, du fait d'une augmentation de la sialylation (69,76) et de la glycosylation (76) de la TBG induite par les œstrogènes. En effet, le niveau d'œstrogène sérique est augmenté pendant la grossesse, cela diminue le

métabolisme de la TBG avec environ 1.5 à 2 fois plus de TBG circulante à 6-8 semaines de grossesse comparé aux femmes non enceintes en euthyroïdie (74,76,72), avec un taux restant élevé jusqu'à l'accouchement (74,72). On a une prolongation de la demi-vie de la TBG de 15 minutes à 3 jours (70). La TBG augmente donc au premier trimestre, atteint un plateau au deuxième trimestre et retourne à la normale après l'accouchement (77). L'augmentation de la TBG entraîne une augmentation de la fraction liée de la T4 et à une diminution transitoire de la forme libre (81).

V. L'IODE ET LES ANTICORPS THYROÏDIENS

Il existe une augmentation des besoins en iode pendant la grossesse du fait d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode sous l'effet de l'hyperoestrogénie, du transfert transplacentaire d'une fraction de l'iode inorganique maternel vers le fœtus au cours de la deuxième partie de la grossesse afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde fœtale (68,69,70). Les besoins en iode augmentent également du fait d'une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes pour maintenir une euthyroïdie maternelle (69,73,70), l'augmentation des besoins en iode quotidiens est de 50% (72).

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 (68,74,75). Les anticorps anti TPO et anti TG diminuent progressivement pendant la grossesse, leur augmentation se produit dès la 6ème semaine après l'accouchement et reviennent à leur valeur préconceptionnelle dès la 12ème semaine après l'accouchement (69).

Voici un tableau récapitulant les variations des différents paramètres précédemment cités pendant la grossesse :

Parameter	First trimester	Second trimester	Third trimester	After delivery
hCG	↑↑	↘→	↘	↓↓
TSH	↘↓	↗	↗	↘
fT ₄	↗↑	↘	↘↓	↗
fT ₃	↗↑	↘	↘↓	↗
Treg	↑	↑↑	↘	↓↓
TAb	↘	↓	↓↓	↑↑

→: No change; ↘: Slight decrease; ↓: Decrease; ↓↓: Marked decrease; ↗: Slight increase; ↑: Increase; ↑↑: Marked increase when compared with the previous period.
fT₃: Free triiodothyronine; fT₄: Free thyroxine; hCG: Human chorionic gonadotropin; TAb: Thyroid autoantibodies; Treg: regulatory T cell; TSH: Thyroid stimulating hormone.
Data taken from [2,3,14,18–24,49,52,55].

Medscape Source: Expert Rev of Clin Immunol © 2011 Expert Reviews Ltd

Figure 16: Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery (69)

CHAPITRE 2 : LES DYSTHYROÏDIES PENDANT LA GROSSESSE ET LE POSTPARTUM

I. L'HYPOTHYROÏDIE

1 – Eléments de définition

L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH élevée ($>2.5\text{mUI/L}$) et une T4 libre basse. Les femmes avec une TSH $>$ ou $=$ à 10mUI/L quel que soit le taux de T4 libre sont aussi considérées comme ayant une hypothyroïdie clinique (72). Sa prévalence est de 0.3 à 0.5% (68,74,75,78).

L'hypothyroïdie infra clinique est définie par une TSH augmentée entre 2.5 et 10mUI/L avec une T4 libre normale, sa prévalence est de 2 à 3% (68,74,75,78). Dans certaines études sur la relation entre les maladies thyroïdiennes et la grossesse, le seuil de TSH utilisé était de 4.2mUI/L , la limite actuelle acceptée est de 2.5mUI/L comme nous l'avons dit précédemment, la prévalence de l'hypothyroïdie infra clinique sera, sans aucuns doutes, plus élevée dans les futures études (74).

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 (74,70,75,72). Elle est plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto immune tel qu'un diabète de type 1 (68,75). 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 (72). 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 (70), une résistance aux hormones thyroïdiennes, une hypothyroïdie centrale avec une TSH biologiquement inactive (72). Une hypothyroïdie secondaire à un problème hypophysaire provoquant une TSH basse est rare chez une femme enceinte (77).

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est facile chez les femmes ayant un antécédent

thyroïdien personnel : thyroïdectomie, traitement par iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne, ou un antécédent thyroïdien familial (68,75). Il peut aussi se faire devant des signes évocateurs comme l'asthénie, la chute des cheveux, une sécheresse cutanée, un goitre, un bourrelet pseudomyotonique (68,75,78), la sensibilité au froid (78). Mais les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être masqués par l'état d'hypermétabolisme de la grossesse (70,77). Il sera confirmé par une augmentation de la TSH, alors que la T4 libre reste le plus souvent dans les limites normales (68,75).

2- Hypothyroïdie infra-clinique pendant la grossesse

De nombreuses études ont étudié l'impact de l'hypothyroïdie infra-clinique sur la mère et le fœtus pendant la grossesse. Une proportion de ces études a montré l'association à des effets délétères materno-fœtaux : fausses couches, accouchement prématuré, mort fœtale in utero, pré-éclampsie, infection, détresse respiratoire aiguë à la naissance, hypertension artérielle gravidique, diabète gestationnel, diminution du quotient intellectuel chez les enfants (82,83,84,85). Mais la plupart de ces études ont utilisé des seuils de normalité pour la limite supérieure de la TSH entre 4 et 5 mUI/L et non pas 2,5 m UI/au premier trimestre de grossesse comme valeur de référence récemment établie (78,83). L'équipe de Benhadi a montré une élévation des taux de fausses couches pour tout doublement de TSH dans des valeurs normales (86). De même l'équipe de Negro, dans une série de 4123 femmes enceintes au 1er trimestre de grossesse avec ATPO négatifs, a montré pour les femmes avec une TSH entre 2,5 et 5 mUI/L une augmentation de risque de fausse couche de 60 % par rapport aux femmes ayant des TSH inférieures à 2,5 mUI/L (78,87).

Concernant l'effet bénéfique d'un traitement par lévothyroxine dans les hypothyroïdies infra-cliniques, il est moins établi que dans l'hypothyroïdie vraie. Seule deux études prospectives d'intervention sont publiées. La première italienne a étudié 4562 femmes au premier trimestre de grossesse en les séparant en 2 groupes : l'un systématiquement dépisté en début de grossesse avec mesure de TSH, T4L et ATPO et l'autre uniquement dépisté en présence de facteurs de risque de dysthyroïdies (selon les critères sus mentionnés) correspondant à un groupe à haut risque (88). Les femmes du deuxième groupe, non dépistées en début de grossesse car considérées à bas risque, étaient

prélevées en post-partum pour évaluation de la fonction thyroïdienne et dosage des ATPO. Toutes les femmes dépistées en début de grossesse dont la TSH était supérieure à 2,5 mUI/L ou qui avaient des ATPO positifs étaient traitées par lévothyroxine pendant leur grossesse. Le nombre d'événements indésirables était significativement moins important dans le groupe des femmes traitées pendant la grossesse par rapport aux femmes qui présentaient une hypothyroïdie infra-clinique identifiée seulement en post-partum (88). La seconde étude menée par Lazarus et al, a comparé de fac, on prospective l'intérêt de traiter par lévothyroxine ou non des femmes enceintes du Royaume-Uni et du Nord de l'Italie présentant une hypothyroïdie infra-clinique, en évaluant le quotient intellectuel (QI) de leurs enfants à l'âge de 3 ans. Trois cent quatre-vingt-dix femmes ont été traitées par lévothyroxine 150g par jour à partir d'un âge gestationnel médian de 13 semaines et 3 jours soit à la fin du premier trimestre de grossesse, période critique pour le développement neurologique, 404 n'ont pas été traitées. Il n'y avait aucune différence de QI entre les enfants des deux groupes évalués à l'âge de 3 ans (89).

En conclusion, il est donc difficile de conclure face au petit nombre d'études disponibles. La majorité des études montrent une association claire entre hypothyroïdie infra-clinique et événements materno-fœtaux délétères. L'intérêt d'une intervention médicale précoce semble être bénéfique mais doit être confirmé par plus d'études prospectives.

3 - Les conséquences obstétricales et fœtales

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du développement du cerveau chez l'homme. Les premières phases du développement du cerveau correspondent à la division et à la différenciation cellulaire survenant au cours de la première moitié de la grossesse (90). Jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle (68,70) et ce transfert de la T4 maternelle vers le fœtus se poursuit pendant toute la grossesse, puisque 15 à 30% de la T4 mesurée dans le cordon ombilical au moment de la naissance sont d'origine maternelle (68,90). La T3 maternelle ne traverse pas le placenta (73). A 10 semaines de grossesse, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires de la thyroïde et la synthèse de la

thyroglobuline commence (91). A partir de la 11- 12ème semaine de grossesse, la thyroïde fœtale acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes, la TSH et la TBG deviennent détectables dans le sérum (91). Dès la 17ème semaine de grossesse, on constate une augmentation progressive des taux de T4, TSH et de TBG (91). La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'après 16 à 18 semaines de grossesse (68,75). D'autre part, la désiodase de type 2 est présente dans les cellules neuronales dès les premières semaines et des récepteurs à la T3 ont été mis en évidence dans le cerveau du fœtus humain dès la huitième semaine de grossesse (68,84).

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

Augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, des hémorragies du postpartum (68,69,75,77), de la pré-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés (68,75), de rupture placentaire (69,77,92), accouchement prématuré, fausse couche (69,70,77).

Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et, importante en particulier au cours d'une thyroïdite chronique auto-immune (75).

Et par des complications fœtales :

Retard de croissance intra-utérin (68,75), morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue (68,70,75), anomalies fœtales de type hydrocéphalie et hypospadias (69,77), petit poids de naissance, détresse respiratoire néonatale (69,70,77).

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

Il existe une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant eu une hypothyroïdie pendant la grossesse (68,75). En 1999, Haddow et al rapportaient pour la première fois une diminution des performances intellectuelles chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères ayant eu une hypothyroïdie (moyenne de TSH 13mUI/L) au cours du deuxième trimestre de la grossesse, soit non diagnostiquée et non traitée, soit traitée de façon inadéquate. A partir de 25216 femmes enceintes, ils ont sélectionnés 62 femmes avec une TSH au-dessus du 98ème percentile et une T4 libre basse et 124 femmes avec des valeurs normales. L'hypothyroïdie était secondaire à une thyroïdite chronique auto immune chez 77% des patientes. Le QI des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes non traitées était

significativement diminué (100 versus 107), alors que le QI des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes traitées était comparable à celui des enfants nés de femmes euthyroïdiennes. 19% des enfants nés de mères ayant eu une hypothyroïdie au cours de la grossesse avaient un QI<85 et 5% pour les enfants nés de femmes euthyroïdiennes (68,73,75). D'après une étude de Klein RZ et al en 2001, il existe une corrélation entre la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle et la diminution du QI chez les enfants âgés de 7 à 9 ans attestant d'une relation entre la présence d'une hypothyroïdie au cours de la première moitié de la grossesse et l'apparition des anomalies du développement intellectuel de ces enfants (68,75).

4 - Prise en charge

Le traitement d'une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse est urgent. Les données disponibles confirment l'intérêt de traiter une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse (72).

La dose substitutive de lévothyroxine est de 1.6 à 2µg/kg par jour pour une hypothyroïdie clinique (68,75), 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 (68,75,78). 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 (68,74,75,78).

Il faut se poser la question d'un traitement de charge de 150 à 200µg/j pendant 3 à 4 jours dans les cas sévères (73). La supplémentation en calcium ou en fer peut réduire l'absorption de la lévothyroxine et doit être prise séparément (73,77), de même avec les produits contenant du soja (77).

Tan TO et al en 2006 n'ont rapporté aucune augmentation des complications obstétricales et néonatales chez les femmes avec une hypothyroïdie traitée (70).

Le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique est controversé, une seule étude à ce jour a montré un effet bénéfique du traitement sur la survenue d'évènements délétères pour la mère et le fœtus. 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, a montré que le traitement par l'évothyroxine 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 (87).

Les recommandations pour le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique pendant la grossesse diffèrent parmi les organisations professionnelles. Le Collège Américain d'obstétrique et de Gynécologie dans leur guide de 2002 ne recommande pas le traitement des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique en raison du manque de données montrant un bénéfice fœtal, cette recommandation a été réaffirmée en 2007 (93).

L'Association Américaine de la Thyroïde dans son guide de 2011, recommande le traitement par l'évothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une hypothyroïdie infra clinique (72). Par contre, du fait du manque d'études contrôlées randomisées, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique chez les femmes sans anticorps anti TPO (72). L'ATA recommande le traitement pour toutes les femmes enceintes avec une TSH>10mUI/L, quel que soit leur taux de T4 libre ou leur statut en anticorps anti TPO (72). Le traitement recommandé est la T4 orale, avec pour objectif l'obtention d'une TSH dans les intervalles de référence pour chaque trimestre (72). Pour les femmes ayant une hypothyroïdie infra clinique non traitée, il est recommandé de contrôler la TSH et la T4 libre toutes les 4 semaines jusqu'à 16-20 semaines de grossesse et au moins une fois entre 26-32 semaines de grossesse (72).

Le guide de la Société Endocrinienne réalisé en 2012, recommande 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 (78). Les études sur l'hypothyroïdie infra clinique ont donné des résultats conflictuels, et 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 : étude de Negro R et al en 2010 (94). Malgré le fait qu'il y ait peu d'études randomisées contrôlées pertinentes, cette recommandation paraît raisonnable étant donné que indépendamment de l'auto immunité thyroïdienne, une TSH élevée est associée avec un risque de fausse couche et une TSH élevée en début de grossesse peut prédisposer la mère à

une détérioration de la fonction thyroïdienne dans les mois qui suivent (94).

5-Cas particulier de la femme traitée avant la grossesse par l'évothyroxine

Les besoins en l'évothyroxine augmentent pendant la grossesse. En effet, les besoins en l'évothyroxine augmentent chez près de 80% des femmes qui présentent une hypothyroïdie connue avant la grossesse (75). L'augmentation des besoins en l'évothyroxine est précoce et corrélée avec l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne maternelle (68,75), elle résulte de l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes pendant toute la gestation.

La hCG et la TSH ne peuvent pas stimuler la production de manière suffisante, la demande croissante d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse va être dépassée et une hypothyroïdie maternelle se produit (72). Les études ont montré que la hausse des besoins en T4 se produit à 4-6 semaines de grossesse, puis continue d'augmenter jusqu'à 16-20 semaines de grossesse puis on atteint un plateau jusqu'à l'accouchement (72).

Du fait de l'impact délétère de l'hypothyroïdie sur la santé de la mère et du fœtus, il est important de maintenir l'euthyroïdie pendant la grossesse chez toutes les femmes traitées par l'évothyroxine (74). Certains préconisent d'avoir une $TSH < 2.5 \text{ mUI/L}$ chez les femmes prévoyant une grossesse (74,72), d'autres préconisent une $TSH < 1.2 \text{ mUI/L}$ (13). Une étude d'Abalovich et al publiée en 2010, a montré que si le taux de TSH avant la grossesse était $< 1.2 \text{ mUI/L}$, alors seulement 12% de ces femmes avaient nécessité une augmentation de l'évothyroxine au premier trimestre. La majorité des femmes avec un $TSH > 1.2 \text{ UI/L}$ avant la grossesse ont nécessité une augmentation du dosage de l'évothyroxine de manière précoce pendant la grossesse (74). Entre 50 et 85% des femmes avec une hypothyroïdie traitée par de la T4 exogène ont besoin d'augmenter les doses de traitement pendant la grossesse (72).

Il est actuellement recommandé par le guide de l'ATA et de la société endocrinienne d'avoir un taux de $TSH < 2.5 \text{ mUI/L}$ avant la conception chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, les femmes ayant un désir de grossesse doivent avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et doivent ajuster leur dose de l'évothyroxine pour atteindre cet objectif en préconceptionnel (72,74). Idéalement un taux de $TSH < 1.5 \text{ mUI/L}$ réduirait probablement le risque d'hypothyroïdie légère au début de la grossesse mais aucunes différences en termes de

conséquences n'ont été démontrées avec cette approche (72). Il y a beaucoup de variabilité interindividuelle sur la quantité nécessaire de lévothyroxine pour maintenir un état d'euthyroïdie avec des femmes qui nécessitent une hausse de 10-20% alors que d'autres nécessitent une hausse de 80% (72). La dose de lévothyroxine doit être augmentée à 4-6 semaines de grossesse et peut nécessiter une hausse de 30% à 50% du dosage, 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) (78). Les cliniciens doivent se baser sur l'étiologie de l'hypothyroïdie, le taux de TSH avant la conception pour avoir une idée sur l'augmentation de T4 nécessaire (72).

Le guide l'ATA et de la société endocrinienne recommandent aux patientes traitées pour une hypothyroïdie qui tombent enceinte d'augmenter leur 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 (72,78). Cela peut être fait pour une prise par jour en augmentant la dose de 2 comprimés par semaine, ou d'augmenter la dose de 25-30% par jour (72,78).

Lorsque la TSH est dosée pendant la grossesse, le guide de la société endocrinienne préconise une augmentation de lévothyroxine en moyenne de 25-50µg/j pour une TSH entre 5-10mUI/L, de 50-75µg/j pour une TSH entre 10-20mUI/L, de 75-100µg/j pour une TSH au-dessus de 20mUI/L (78).

D'autres augmentent la lévothyroxine de 25µg/jour si la posologie pré gestationnelle était inférieure à 100µg/jour, et de 50µg/jour si la posologie pré gestationnelle était supérieure à 100µg/jour, après avoir dosé la TSH dès que la grossesse est confirmée (75).

La surveillance des femmes sous lévothyroxine avant la grossesse se fait par le dosage de la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse (72,73,74), et plus fréquemment si l'euthyroïdie n'a pas été atteinte (74), puis au moins une fois entre 26 et 32 semaines de grossesse (72,73).

Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse, la dose de lévothyroxine est alors celle d'avant la grossesse (68,74,75). Un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être fait 6 semaines après l'accouchement, la TSH et les hormones thyroïdiennes ne sont plus affectées par la grossesse

à ce moment (70,72,74). Il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel chez les patientes poursuivant un traitement substitutif par l'évothyroxine, avec si possible une prise de l'évothyroxine après les tétées (68,70,75).

Avec un traitement adéquat pendant la grossesse, un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né n'est pas nécessaire (73).

II. L'HYPOTHYROXINEMIE ISOLEE

1 – Définition

L'hypothyroxinémie isolée est définie par un taux de TSH normal associé à un taux de T4 libre diminué (74).

2 - Les conséquences obstétricales et fœtales

Le cerveau fœtal dépend de la T4 circulante, avec conversion de la T4 en T3 par la désiodiase de type 2 (95). 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 (95).

D'après une étude Pop VJ et al de 1999 une diminution de la T4 libre maternelle à la 12^{ème} semaine de grossesse entraîne une altération du développement neurocognitif (échelle de Bailey) au cours de la première année de vie (68,95). Pop VJ et al ont également montré en 2003 qu'une hypothyroxinémie maternelle du premier trimestre de la grossesse entraîne des troubles du développement moteur et mental chez les enfants âgés de un à deux ans (68,95).

Une étude en Italie (n=27) de Vermiglio F et al en 2004, a observé que 87.5% des enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie pendant la première partie de la grossesse à 8-13 ou 20 semaines de grossesse, dû à une insuffisance en iode, avaient un déficit d'attention, des troubles d'hyperactivité à 8-10 ans (95).

Li et al ont noté que les enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie maternelle entre 16 et 20 semaines de grossesse avaient des scores plus bas aux tests de développement mental et psychomoteur sur l'échelle de Bayley II à 25-30 mois (95).

Une étude prospective de russe de Kasatkina EP et al en 2006, a montré que l'hypothyroxinémie maternelle à 5-9 semaines de grossesse était associée avec un retard des performances cognitives des enfants à l'âge de 6, 9 et 12 mois (84).

Une récente étude de Henrichs J et al en 2010 aux Pays-Bas basée sur la Génération R study, 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 T4 libre en dessous du 5ème ou 10ème percentile (72).

Une étude prospective portugaise de Costeira et al en 2011, évaluant le développement de 86 enfants à 12, 18 et 24 mois, a montré que les enfants nés de mères avec une T4 libre basse au 1^{er} trimestre avaient des scores plus bas que les contrôles à 18, 24 mois (84).

Une récente étude en Espagne (n=1761) de Julvez J et al en 2013, a trouvé qu'une T4 libre basse (<5ème percentile) chez des femmes enceintes par ailleurs en bonne santé prédisait des scores plus bas de développement mental chez les enfants sur l'échelle de Bayley à 14 mois (95).

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 (95). Craig WY et al en 2012 n'ont pas retrouvé d'association entre l'hypothyroxinémie maternelle au 2ème trimestre et les scores de développement moteur, mental et de langage à 2 ans (95).

3 - Causes de l'hypothyroxinémie maternelle pendant la grossesse

L'insuffisance en iode modérée à sévère pendant la grossesse peut être responsable d'une hypothyroxinémie maternelle (95) du fait d'une augmentation des besoins en iode pendant la grossesse, dont les origines ont été expliquées précédemment et plus bas. Une insuffisance sévère en iode n'existe presque plus dans les pays développés, ou des programmes nationaux de supplémentation de l'alimentation, par exemple utilisation du sel iodé, sont appliqués depuis plusieurs années (95). Mais il persiste encore environ 50% de l'Europe qui

reste en insuffisance légère en iode (95). Lors d'une exposition à une insuffisance légère à modérée en iode, la stimulation de la thyroïde par la hCG résulte en une production préférentielle de T3 sur T4. 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, ce qui mène finalement à une diminution des taux de T4 libre (95). Les taux de T3 circulante restent normaux permettant de maintenir une TSH normale, la femme enceinte est devenue biochimiquement hypothyroxinémique dû à une insuffisance de consommation en iode (95). La supplémentation adéquate en iode pendant la grossesse peut réduire le risque de développer une hypothyroxinémie.

Une autre cause d'hypothyroxinémie est l'auto immunité thyroïdienne (95).

D'autres facteurs de risque potentiels d'hypothyroxinémie maternelle sont les contaminants environnementaux, qui peuvent perturber la synthèse des hormones thyroïdiennes et inhiber, l'assimilation de l'iode (95).

4 - Prise en charge

Il n'y a pas de données démontrant une amélioration des complications sur la mère et/ou le fœtus lorsque la mère est traitée par lévothyroxine, par conséquent l'hypothyroxinémie isolée ne devrait pas être traitée (72,74).

Le guide de l'ATA ne recommande pas le traitement de l'hypothyroxinémie isolée pendant la grossesse (72).

Le guide de la société endocrinienne de 2012, dit que la prise en charge d'une hypothyroxinémie isolée est controversée et nécessite plus d'études. Cependant, l'avis du comité est de dire qu'un traitement substitutif partiel peut être initié par le médecin (78). Cette intervention est non prouvée, il n'y a aucune données montrant un bénéfice à traiter l'hypothyroxinémie isolée (93).

En résumé :

Depuis les deux dernières décennies, les recherches ont identifié de multiples conséquences délétères affectant la mère et le fœtus en rapport avec des anomalies des hormones thyroïdiennes et l'auto immunité thyroïdienne maternelle. 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.

L'hypothyroïdie clinique est clairement délétère pendant la grossesse et nécessite un traitement, il existe par contre, actuellement, peu de preuves pour déterminer si traiter ou pas une hypothyroïdie maternelle infra clinique est bénéfique (74).

Aucunes études à ce jour, a démontré un bénéfice pour le traitement d'une hypothyroxinémie isolée (74).

En 2012, Lazarus JH et al ont réalisé une étude prospective randomisée contrôlée sur le développement intellectuel des enfants nés de mères ayant reçu de la lévothyroxine pour traiter une hypothyroïdie maternelle clinique, infra clinique ou une hypothyroxinémie isolée. Il y avait un groupe de femmes pour lequel les dosages de TSH et de T4 libre ont été réalisés tout de suite et un groupe de femmes contrôles pour lequel le sérum a été stocké et les dosages réalisés après l'accouchement. La TSH au-dessus du 97.5ème percentile, la T4 libre au-dessous du 2.5^{ème} percentile ou les deux ont été considérés comme des résultats positifs. Les femmes positives du groupe de dépistage immédiat ont reçu un traitement par 150µg de lévothyroxine par jour. Le QI à 3 ans chez les enfants des femmes positives a été mesuré par des psychologues en utilisant le Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3ème édition 2003. Il y a avait en tout 21846 femmes à un âge gestationnel moyen de 12 semaines +3j, 390 dans le groupe de dépistage et 404 dans le groupe contrôle étaient positives. L'âge gestationnel moyen de début du traitement était de 13 semaines +3j, avec une TSH cible de 0.1-1mUI/L. Les résultats ont montré des QI moyens et des proportions de QI<85 sans différences significatives dans les deux groupes. L'étude a donc montré que l'intervention par lévothyroxine n'avait pas d'effets sur la fonction cognitive des enfants à l'âge de 3 ans. Ces résultats ont été critiqués sur la base que le dépistage et l'intervention par lévothyroxine ont été réalisés trop tard dans la grossesse pour avoir une influence, le premier trimestre étant le moment critique pour le développement cérébral fœtal (86).

Dans les études, les critères utilisés pour définir des taux normaux de T4 libre maternelle et de TSH sont hétérogènes. Par conséquent, selon les seuils utilisés, pour une même concentration de T4 libre et de TSH, une femme enceinte peut avoir une hypothyroïdie

clinique, infra clinique, une hypothyroxinémie isolée ou être normale (95).

III. L'HYPERTHYROÏDIE

1 – Définition

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

La thyrotoxicose est définie par le syndrome clinique d'hypermétabolisme et d'hyperactivité quand les concentrations en T4 libre et/ou T3 libre sont élevées (72).

L'hyperthyroïdie infra clinique est définie par une TSH en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux de T3 libre, T4 libre ou les deux normaux (70,74). L'hyperthyroïdie infra clinique affecte jusqu'à 1.7% des femmes enceintes (70). Bien que plusieurs valeurs seuils de TSH aient été utilisées dans les études pour définir l'hyperthyroïdie infra clinique, les études n'ont pas retrouvé d'effets délétères maternels ou fœtaux associés avec l'hyperthyroïdie infra clinique, elle ne nécessite pas de traitement mais un suivi (70,72,74). En effet, les conséquences délétères à long terme pour les femmes (ostéoporose, morbidité cardiovasculaire, progression vers la thyrotoxicose clinique) font qu'elles doivent être surveillées tout au long de leur vie (70).

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3% des femmes enceintes, mais seules 0.1 à 0.4% des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont la cause la plus fréquente est la maladie de Basedow (68,73,75,77).

En effet la maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie auto immune pendant la grossesse se produisant dans 0.1 à 1% des grossesses (72). Les autres causes de thyrotoxicose pendant la grossesse sont la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (68,77), l'adénome toxique ou le goitre multi nodulaire toxique, la thyrotoxicose factice (68,72,77), la thyroïdite subaiguë, la grossesse molaire, le choriocarcinome, l'adénome hypophysaire à TSH (exceptionnel) (68). La thyroïdite subaiguë douloureuse ou la thyroïdite silencieuse sont des rares causes d'hyperthyroïdie (72).

Ainsi, la grossesse peut survenir chez une femme en cours de traitement pour une maladie de Basedow, elle peut survenir chez une femme aux antécédents de maladie de

Basedow traitée radicalement par chirurgie ou iode radioactif, plus rarement le diagnostic de la maladie de Basedow est fait pendant la grossesse (68,72,75). En raison de l'immunosuppression pendant la grossesse, le développement d'une maladie de Basedow ou la rechute d'une hyperthyroïdie est rare et se produit souvent pendant le premier trimestre (69). Au cours du premier trimestre de gestation, les signes cliniques de thyrotoxicose peuvent s'aggraver (effet TSH-like de l'hCG) (68,70,75,78), alors que l'on constate une amélioration de la thyrotoxicose pendant la deuxième moitié de la grossesse liée à une diminution du taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH (68,69,70,75,78). Par ailleurs, il existe une augmentation de la TBG et une réduction du pool iodé intra-thyroïdien qui pourraient également contribuer à l'amélioration de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse (68,7). La maladie de Basedow récidive fréquemment après l'accouchement lorsque l'immunosuppression cesse (68,69,70,), habituellement entre 4 et 8 mois après l'accouchement (69). Dans une étude de Rotondi M et al en 2008 sur l'évolution de la maladie de patientes en rémission après un traitement par antithyroïdiens de synthèse, la récurrence était de 84% dans le postpartum et de 56% chez les femmes non enceintes (69).

Le diagnostic d'hyperthyroïdie peut être difficile au cours de la grossesse. Les signes de thyrotoxicose : tachycardie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs, sont comparables aux signes liés à la grossesse (68,70,77). Deux signes seraient particulièrement évocateurs : l'absence de prise de poids, voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente (68,75). Les patientes suspectes d'hyperthyroïdie doivent avoir un dosage de TSH, T4 libre, T3 libre et des anticorps anti récepteur de la TSH (78). Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par le dosage de T4 libre augmentée et l'abaissement de la TSH. Le diagnostic de maladie de Basedow repose sur la mise en évidence d'un goitre homogène et vasculaire (68,75,77), des signes d'orbitopathie ou un myxoedème pré tibial et la présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH , ils sont présents chez plus de 90% des patients avec une maladie de Basedow (96). Elle se distingue de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire par la présence d'un goitre diffus, une histoire de symptômes de thyrotoxicose précédents la grossesse, la présence d'une ophtalmopathie, la présence des anticorps anti récepteur de la TSH (74). L'échographie cervicale peut compléter l'examen clinique, la scintigraphie thyroïdienne est contre indiquée pendant la grossesse

(68,75). Le guide de l'ATA ne recommande pas l'utilisation de l'échographie thyroïdienne pour différencier les causes de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse (72).

2 - Complications maternelles et fœtales

Une thyroétoxicose peut être marquée par des complications maternelles : insuffisance cardiaque (68,70,72,74,78), rare crise thyroétoxisque, hypertension gravidique, pré-éclampsie, fausse couche spontanée tardive, anémie, infections (68,75), accouchements prématurés, fausse couche, rupture placentaire (69,70). On peut avoir des complications fœtales : anencéphalie, imperforation anale, fente labiopalatine, hypotrophie fœtale (68,70), retard de croissance intra-utérin, petit poids de naissance, rare mort in-utéro (68,70,72,74,78).

Les risques fœtaux pour les femmes avec une hyperthyroïdie active due à la maladie de Basedow et pour celles ayant eu un traitement radical sont : hyperthyroïdie fœtale et néonatale, hypothyroïdie fœtale et néonatale et hypothyroïdie centrale (72). Cela dépend de plusieurs facteurs : un mauvais contrôle de l'hyperthyroïdie peut induire une hypothyroïdie centrale transitoire, des quantités excessives d'antithyroïdien sont responsables de l'hypothyroïdie fœtale et néonatale, des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH entre 22 et 26 semaines de grossesse sont des facteurs de risque pour l'hyperthyroïdie fœtale et néonatale (72). L'hyperthyroïdie fœtale et néonatale se produisant dans un contexte de femmes avec une hyperthyroïdie de Basedow active ou passée est associée avec une morbidité et une mortalité fœtale et néonatale plus élevée si elle n'est pas reconnue et traitée (72).

La présence d'une maladie de Basedow expose au risque d'une dysthyroïdie fœtale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH (68-74,70-77). Les anticorps anti récepteur de la TSH sont présents chez plus de 95% des patientes avec une hyperthyroïdie de Basedow active et on retrouve des taux élevés après le traitement radical (72). L'hyperthyroïdie fœtale est rare, elle se produit dans 0.01% des grossesses (69). L'hyperthyroïdie fœtale doit être évoquée devant un retard de croissance intra-utérin, une tachycardie fœtale (FC > 170 pendant plus de 10 minutes) associée à un goitre fœtal (signe fœtal le plus précoce en échographie lors d'une dysfonction thyroïdienne) (68,70,74,75), une

accélération de la maturation osseuse , un oligoamnios (68,75), des malformations (69), des signes d'insuffisance cardiaque, anasarque (70,72,78) objectivables en échographie dès la 20ème semaine de grossesse. L'hyperthyroïdie fœtale est aussi associée avec une augmentation du risque d'accouchement prématuré et de mort fœtale (78). La prise de sang au cordon est associée avec une mortalité et une morbidité fœtale, elle doit être utilisée dans de rares cas et réalisée dans un cadre approprié, elle peut être occasionnellement utilisée quand un goitre fœtal est détecté chez les femmes sous antithyroïdiens pour déterminer le statut thyroïdien du fœtus c'est-à-dire s'il est en hypo ou hyperthyroïdie (72,96), ou si le diagnostic d'atteinte thyroïdienne fœtale n'est pas certain du fait des données cliniques et échographiques (78). Le traitement repose sur la prescription d'antithyroïdiens de synthèse à la mère (68,75,78) avec un suivi fréquent clinique, biologique et échographique.

A la naissance, une hyperthyroïdie néonatale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH est possible (68,69,75), elle se produit chez 5% des nouveau-nés de mères avec une maladie de Basedow (69). Les nouveau-nés de mères traitées par antithyroïdiens perdent les effets protecteurs des antithyroïdiens et une hyperthyroïdie néonatale peut se produire dans les 72 premières heures de vie (70,77). Les signes de thyrotoxicose régressent en quelques semaines, après disparition des anticorps anti-récepteurs de la TSH (68,75). Seules les formes sévères d'hyperthyroïdie néonatale associant goitre, tachycardie, perte ou absence de prise de poids, irritabilité, avance de l'âge osseux, exposant au risque d'insuffisance cardiaque ou de craniosténose, justifient d'un traitement spécifique (68,75).

Dans tous les cas, chez toute femme atteinte de maladie de Basedow gravidique avec une hyperthyroïdie active ou avec un antécédent de maladie de Basedow traitée par chirurgie ou iode radioactif (68,72,74,75,78), avec une histoire antérieure de naissance d'un enfant avec une hyperthyroïdie ou une thyroïdectomie pour hyperthyroïdie pendant la grossesse (72), un nouveau-né avec une maladie de Basedow et une élévation précédente des anticorps anti récepteur de la TSH (78), une surveillance de la concentration des anticorps anti-récepteurs de la TSH doit être réalisée au terme du premier trimestre (68,74,75) et au cours du sixième mois de la grossesse, le taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH permet de guider le

dépistage échographique d'une dysthyroïdie fœtale et de mettre en place le traitement d'une éventuelle hyperthyroïdie néonatale (68,75). Certains recommandent de faire le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH au premier trimestre et si ils sont élevés de refaire le dosage à 22-26 semaines, d'autres préfèrent faire le dosage une seule fois à 24-28 semaines du fait de la diminution normale des anticorps à partir de 20 semaines de grossesse environ (72). Le guide de l'ATA recommande de doser les anticorps anti récepteur de la TSH à 20-24 semaines de grossesse (72). Le guide de la société endocrinienne recommande de doser les anticorps anti récepteur de la TSH à la 22ème semaine de grossesse (78). Lorsque le taux des anticorps anti récepteurs de la TSH est à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il y a un risque potentiel pour le fœtus et le nouveau-né (70,72), des échographies fœtales doivent être réalisées dans ce contexte, mais aussi chez les femmes avec une hyperthyroïdie non contrôlée (72). Dans le cas d'une élévation des anticorps anti récepteur de la TSH à au moins 2 à 3 fois la normale, des échographies doivent être réalisées pour rechercher une dysfonction thyroïdienne fœtale, notamment à 18-22 semaines de grossesse lors de l'échographie anatomique et toutes les 4 à 6 semaines et si c'est cliniquement indiqué (78). Les nouveau-nés de mères avec une maladie de Basedow, particulièrement celles avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH, doivent avoir un contrôle de la fonction thyroïdienne (73,77), ils doivent être examinés par un endocrinologue et traités si nécessaire (78). Les femmes sans anticorps anti récepteur de la TSH et ne nécessitant pas d'antithyroïdiens ont un très faible risque de dysfonction thyroïdienne fœtale ou néonatale (78).

Les enfants nés de mères atteintes d'hyperthyroïdie et non traitées peuvent naître avec une hypothyroïdie congénitale d'origine centrale avec une T4 basse et de manière inappropriée une TSH basse, probablement causée par la T4 maternelle traversant le placenta qui diminue la TSH fœtale (70). La récupération se produit quelques semaines après l'accouchement, mais une hypothyroïdie prolongée avec une échographie anormale de la thyroïde chez les enfants a été décrite dans une étude de Kempers et al en 2007 (70,77).

3 - Prise en charge

Le traitement d'une hyperthyroïdie basedowienne repose sur le repos, les bêtabloquants (utilisés pour réduire les symptômes de thyrotoxicose (70,72,74,77) et les antithyroïdiens de synthèse : carbimazole et son métabolite actif le thiamazole ou méthimazole, le propylthiouracile (PTU) et le benzylthiouracile (68,75). Les antithyroïdiens réduisent l'organification de l'iode, l'association des mono et diiodothyrosines et ainsi inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes (72). Les bêtabloquants bloquent la conversion périphérique de T4 en T3, le propranolol ou l'atenolol peuvent être prescrit par exemple (70). Dans la majorité des cas, les bêtabloquants peuvent être arrêtés après 2 à 6 semaines, le traitement au long cours entraîne une diminution de la croissance intra utérine, une bradycardie fœtale, une hypoglycémie néonatale (72). Ils peuvent être utilisés pour la préparation à la thyroïdectomie (72). On prescrit le PTU au cours du premier trimestre de la grossesse car des aplasies du scalp (aplasia cutis), d'exceptionnelles atrésies des choanes et de l'œsophage (68,70,74,77), des dysmorphies faciales (70,72,74), des fistules trachéo-oesophagiennes et des anomalies du septum interventriculaire (68,75), une perte d'audition, un retard de développement (70) ont été rattachés à un traitement par le méthimazole. Du fait du risque hépatique récemment rapporté au cours du traitement par le PTU, certains auteurs recommandent la reprise du traitement par le carbimazole ou le thiamazole au cours de la seconde moitié de la grossesse chez les rares patientes qui nécessitent la poursuite d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse (68,73,74,78). Il existe, en effet, un risque d'hépatotoxicité fulminante avec le PTU (70,74,78). Cependant, changer le PTU pour le carbimazole peut causer des fluctuations de la fonction thyroïdienne (73), le risque du changement de traitement est inconnu (94). Aucune donnée n'a montré que la surveillance des enzymes hépatiques était efficace pour prévenir une hépatotoxicité fulminante (72). Les données disponibles montrent que le PTU et le MMI sont d'efficacité égale pour le traitement des femmes enceintes (78). S'il y a changement de traitement, la fonction thyroïdienne doit être évaluée après 2 semaines et à 2 et 4 semaines d'intervalle (78). Même si la toxicité hépatique peut apparaître brutalement, il est raisonnable de suivre la fonction hépatique chez les femmes enceintes sous traitement par PTU toutes les 3 à 4

semaines et de conseiller aux patientes de mentionner l'apparition de nouveaux symptômes(78).

Sur le plan pratique, le PTU doit être prescrit, si possible en première intention en tant que, traitement d'une thyrotoxicose au cours du premier trimestre de la grossesse, les autres antithyroïdiens peuvent être prescrit si la patiente ne tolère pas ou a eu un effet secondaire au PTU (68,75,78). La plus petite dose possible d'antithyroïdiens doit être utilisée (70,72,74,77). Le traitement par les antithyroïdiens de synthèse doit être adapté, afin de maintenir la concentration de la T4 libre maternelle à la limite supérieure de la normale (68,74,78) ou juste au-dessus qui entraîne alors une euthyroïdie fœtale (68). Ou pour maintenir la T4 totale à 1.5 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence normal (78). La TSH doit être <2.5mUI/L(77).

La surveillance d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse au cours de la grossesse repose sur la formule numération sanguine hebdomadaire au cours du premier mois (68,75).

La T4 libre et la TSH doivent être dosées toutes les 2 à 4 semaines pendant la grossesse, jusqu'à obtention de l'euthyroïdie (70,72,74,97), puis toutes les 4 à 6 semaines par la suite (72,74,97), mais également en postpartum du fait du risque élevé d'exacerbation de l'hyperthyroïdie (68,73,76,77,97).

La maladie de Basedow s'améliore chez un tiers des femmes pendant la grossesse, cela est probablement dû à l'immunosuppression relative de la grossesse, si bien que les antithyroïdiens peuvent être baissés ou stoppés (74). Pendant le premier trimestre, certaines femmes avec une maladie de Basedow peuvent avoir une exacerbation des symptômes puis la suite naturelle est l'amélioration au deuxième et troisième trimestre, l'arrêt des antithyroïdiens est possible dans 20 à 30% des cas dans le dernier trimestre (72). Une exception est la femme avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH, cela nécessite le maintien des antithyroïdiens jusqu'à l'accouchement (72). Une aggravation des symptômes se produit souvent après l'accouchement (72). Les femmes qui ont une histoire antérieure de maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens ou les femmes qui ont une phase thyrotoxique précoce pendant la grossesse sont à risque de développer une hyperthyroïdie de Basedow dans le postpartum (72). Les femmes avec une maladie de Basedow en rémission pendant la

grossesse doivent avoir un dosage de la TSH à 3-6 mois selon le guide de la société endocrinienne (78). L'étude de Rotondi M et al en 2008 a retrouvé un taux de rechute de maladie de Basedow après une grossesse de 84%, le taux de rechute de maladie de Basedow chez les femmes qui n'ont pas été enceintes est de 56% (72). Une prévalence élevée de maladie de Basedow de novo a été rapporté dans le postpartum d'après une étude de 2005(72).

L'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée pendant la grossesse (68,70,74,77) et l'allaitement (70). Les radiations sont dangereuses pour le fœtus avec destruction de la thyroïde si le traitement a lieu après la 12ème semaine de grossesse (78). Il n'y a pas de données sur l'interruption thérapeutique de grossesse après exposition à l'iode 131 (78). Une thyroïdectomie totale peut être envisagée au cours de la grossesse, mais elle doit être réservée aux patientes non contrôlées par les antithyroïdiens de synthèse (68,70,72,77) ou ayant un effet secondaire grave à ces médicaments (comme l'agranulocytose) (68,75,77,78), ou allergiques aux anti thyroïdiens (70,72,74), ou quand les voies respiratoires sont comprimées par un goitre (74), ou quand la patiente nécessite de fortes doses d'antithyroïdiens, plus de 30mg/j pour le MMI et 450mg/j pour le PTU (78). Elle peut être faite aussi lorsque la patiente n'est pas compliant (72,78) au traitement ou a des contre-indications au traitement par antithyroïdiens (72). Les risques sont moindres si la thyroïdectomie est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse (68,77,78). Le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH est nécessaire avant la chirurgie pour évaluer le risque potentiel d'hyperthyroïdie fœtale, une préparation avec des bêtabloquants et avec des iodures de potassium est recommandée (72).

Les antithyroïdiens franchissent la barrière foetoplacentaire et peuvent être responsables d'une inhibition de la synthèse thyroïdienne fœtale, d'une hypothyroïdie avec un goitre et d'un retard de développement psychomoteur (68,70,75). Des fortes doses d'antithyroïdiens peuvent conduire à une hypothyroïdie fœtale et néonatale (72).

Des doses modérées d'antithyroïdiens (c'est-à-dire carbimazole 25-30mg/j ou PTU <300mg/j 150-200mg/j pour d'autres, methimazole 20mg/j) apparaissent inoffensives pour l'enfant allaité, le traitement doit être prit après les tétées (70,72,73,77). Il n'a pas été montré que le traitement par methimazole pendant l'allaitement influençait la fonction thyroïdienne

du nouveau-né (70). Une étude de Azizi F et al en 2000, a montré que le développement physique et intellectuel à l'âge de 48-86 mois des enfants allaités par des mères prenant du methimazole restait inchangé comparé aux contrôles (70). Un suivi de la fonction thyroïdienne des enfants allaités de mères prenant des antithyroïdiens (surtout celles avec de fortes doses) doit être envisagé (72,73).

Il est recommandé de différer une grossesse lorsqu'une maladie de Basedow connue n'est pas contrôlée (77). Les femmes ayant une thyrotoxicose doivent être en euthyroïdie avant la conception (72). L'utilisation d'une contraception jusqu'à ce que la maladie soit contrôlée est recommandée (72). Un traitement radical (iode radioactif ou chirurgie) ou médical est possible avant la conception. Si la patiente choisit le traitement radical, il est préférable d'opter pour la chirurgie chez les patientes avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH si la femme désire une grossesse dans les deux années qui suivent, les anticorps ont une tendance à augmenter après un traitement par iode radioactif et restent élevés pour plusieurs mois (72). Si le traitement par iode est choisi, un test de grossesse doit être effectué 48 heures avant pour éviter l'exposition du fœtus (72). 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 (72).

La HAS recommande de doser la TSH et la T4 libre (et la T3 libre si la T4 libre est normale) pendant la grossesse en présence de signes cliniques de thyrotoxicose (97). Lorsque qu'il y a des antécédents d'hyperthyroïdie, la surveillance mensuelle de la TSH et de la T4 libre doit être faite pendant le premier trimestre de la grossesse, période pendant laquelle le risque de récurrence est élevé (97).

4 - Cas particulier de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire

La hCG peut induire une thyrotoxicose gestationnelle (68,69), elle représente la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie transitoire : 2.4%, elle est évoquée chez toute femme enceinte sans antécédent personnel digestif ou thyroïdien. C'est une hyperthyroïdie transitoire limitée à la première moitié de la grossesse, caractérisé par une T4 libre élevée avec une TSH basse, en l'absence de marqueurs d'auto immunité thyroïdienne, secondaire au taux élevé d'hCG (72). Elle peut être associée avec des vomissements gravidiques définis par des nausées

sévères et des vomissements précoces avec une perte de poids supérieure à 5% du poids du corps et des troubles ioniques ou hépatiques, cétonurie pouvant imposer une réhydratation parentérale (68,72,73,74,78). Elle peut se produire chez les femmes avec une grossesse gémellaire ou plus chez qui les taux de hCG sont particulièrement élevés (68,74,75). Cela se produit dans 0.5 à 10 cas pour 1000 grossesses (72,78). Elle peut aussi se produire dans d'autres situations, chez celles où la hCG est élevée comme dans la mole hydatiforme, une tumeur des cellules trophoblastiques, choriocarcinome qui se développent du fait d'un événement aberrant lors de la fécondation (74,78). 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 (68,72,75,78), en effet des variantes moléculaires du récepteur à la TSH ont été décrites rendant celui-ci inhabituellement plus sensible à l'hCG (74).

Chez les femmes avec des vomissements gravidiques (5% de perte de poids, déshydratation, cétonurie) et avec des signes d'hyperthyroïdie, les tests de fonction thyroïdienne doivent être faits (78). Il n'existe pas de goitre ou de signes d'auto-immunité thyroïdienne, le bilan hormonal confirme l'hyperthyroïdie (TSH basse avec une T4 libre élevée) (68,70,75). La T3 libre est élevée moins fréquemment (78). L'absence d'histoire antérieure de maladie thyroïdienne et de signes cliniques de maladie de Basedow est en faveur du diagnostic (72). Dans les cas où le doute persiste les anticorps anti récepteur de la TSH sont dosés (72), pour d'autres la recherche des anticorps anti récepteur de la TSH doit être faite dans un contexte de vomissements gravidiques et de signes d'hyperthyroïdie (78).

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 (68,75), les concentrations de hCG sont positivement corrélées à la sévérité des nausées (74). C'est une maladie spontanément résolutive, la prise en charge est symptomatique, les antithyroïdiens ne sont pas indiqués (72,74,78), sauf dans les situations exceptionnelles où les symptômes sont sévères (70,77). 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 (72). Parfois l'hospitalisation est nécessaire (72). Les femmes étant très thyrotoxiques ou qui ont en plus une T3 totale sérique

élevée doivent être suivies (78). Les bêtabloquants comme le metoprolol peuvent être utiles et peuvent être utilisés avec l'accord de l'obstétricien (78).

IV. LA THYROÏDITE DU POSTPARTUM

1 - Définition

La thyroïdite du postpartum est une maladie auto immune qui se produit pendant la première année du postpartum chez les femmes qui étaient euthyroïdes avant la grossesse (74,98,99), son incidence est en moyenne de 5.4% (74,98).

La prévalence de la thyroïdite du postpartum varie en fonction des études, la moyenne dans les études prospectives dans les régions avec une consommation suffisante en iode dans lesquelles au moins 2/3 de la cohorte a été suivie pendant au moins 5 mois dans le postpartum est approximativement de 7% (78). L'incidence dépend des influences génétiques et de la consommation en iode (78).

C'est une conséquence des changements immunologiques qui se produisent pendant la grossesse et dans le postpartum, elle reflète l'immunosuppression de la grossesse suivie par le rebond du système immunitaire dans le postpartum (72,98,100). La cytologie lors d'une aspiration à l'aiguille fine chez les femmes avec une thyroïdite révèle une infiltration lymphocytaire similaire à celle vue dans la thyroïdite d'Hashimoto ou la thyroïdite silencieuse (74,98,100). La thyroïdite du postpartum a été décrite comme étant une aggravation d'une thyroïdite auto immune existante après l'immunosuppression qui se produit pendant la grossesse (74). La grossesse provoque une thyroïdite du postpartum chez les femmes ayant une maladie de Hashimoto sous-jacente et étant en euthyroïdie avant la conception (72). C'est un trouble auto immun ou l'on retrouve la présence d'anticorps thyroïdiens anticorps anti TPO et anti TG, des anomalies lymphocytaires, une diminution des cellules T régulatrices, des haplotypes spécifiques, des altérations des immunoglobulines (72,98), un taux élevé d'igG1, une activation du complément, une activité accrue des cellules NK (72). Certaines modifications immunologiques sont observées avant le début de la dysfonction thyroïdienne, parmi celles-ci la positivité pour les anticorps anti TPO est le marqueur le plus utile pour prédire une dysfonction thyroïdienne du postpartum (78).

Environ 50% des femmes qui sont euthyroïdes mais positives pour les anticorps thyroïdiens (anti TPO et/ou anti TG) développeront une thyroïdite du postpartum (98,101,102). En effet, 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps thyroïdiens et en euthyroïdie, 16% de ces femmes auront une TSH au-delà de 4UI/ml au troisième trimestre et 33 à 50% de ces femmes développeront une thyroïdite du postpartum (72). Pour d'autres auteurs 40 à 60% des femmes avec des anticorps anti TPO positifs au début de la grossesse développeront une thyroïdite du postpartum (78). Le risque de développer une thyroïdite du postpartum augmente avec le taux des anticorps thyroïdiens au premier trimestre (72), plus le taux des anticorps thyroïdiens est élevé plus la survenue d'une thyroïdite du postpartum est probable (98,101).

Les femmes avec un diabète de type 1, une maladie auto immune ont une augmentation du risque de thyroïdite du postpartum (98). De la même manière l'incidence de la thyroïdite du postpartum est augmentée chez les femmes avec une hépatite chronique virale, un lupus érythémateux systémique, une maladie de Basedow (74). La prévalence de la thyroïdite du postpartum est de 25% avec un diabète de type 1, 25% avec une hépatite chronique virale, 14% avec un lupus érythémateux systémique, 44% avec une histoire antérieure de maladie de Basedow (72). La prévalence des anticorps anti TPO chez les patientes avec un diabète de type 1 est de 26.6%, d'après l'étude sur l'auto immunité familiale et le diabète (78), ce qui est en accord avec l'incidence plus élevée de thyroïdite du postpartum chez les femmes avec un diabète de type 1, de 18-25% (78).

2 – Présentation

La présentation classique est une thyrotoxicose transitoire due à la fuite d'hormones thyroïdiennes dans une glande endommagée par le processus auto immunitaire, suivie par une hypothyroïdie transitoire avec un retour à l'euthyroïdie avant la fin de la première année du postpartum (72,74,98,101). Ce modèle est la présentation classique mais pas le plus fréquent, se produisant dans 22% des cas (74,98). Une thyrotoxicose isolée avec un retour à l'euthyroïdie pendant la première année est retrouvée chez 30% des femmes qui développent une thyroïdite du postpartum (74,98). La présentation la plus fréquente se retrouve dans 48% des cas, avec une hypothyroïdie isolée qui se résout spontanément (74,98). La majorité des

femmes retrouvent une euthyroïdie dans la première année du postpartum (74). Dans une étude de Stagnaro-Green A et al en 2011, 50% des femmes qui développent une thyroïdite du postpartum restent en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum (99).

Toutes les femmes ne sont pas symptomatiques. La phase de thyrotoxicose se produit 2 à 4 mois après l'accouchement pour certains 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 (74,78). La plupart des femmes restent asymptomatiques, 20 à 30% des patientes avec une thyroïdite du postpartum ont des symptômes de thyrotoxicose (78). Parmi les symptômes les plus communs on retrouve les palpitations, l'asthénie (72,74,98,100,101), l'intolérance à la chaleur, l'irritabilité, la perte de poids, l'anxiété (78), la nervosité (78,98,101). Les symptômes d'hyperthyroïdie lors de la thyroïdite du postpartum ont tendance à être plus légers que l'hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow (78). L'étiologie la plus probable d'hyperthyroïdie dans le postpartum est la thyroïdite du postpartum car la prévalence est 20 fois plus élevée que la maladie de Basedow (100,101).

L'hypothyroïdie se produit 3 à 12 mois après l'accouchement (72), ou entre 3 à 8 mois pour d'autres plus communément à 6 mois (78). Elle dure habituellement 4 à 6 mois (78). Les femmes sont plus souvent symptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie que dans la phase d'hyperthyroïdie (72,74). Environ 40 à 45% des femmes qui développent une phase d'hypothyroïdie seule sont symptomatiques, et 25 à 35% des femmes qui développent une hypothyroïdie après une phase d'hyperthyroïdie sont symptomatiques (78). L'hypothyroïdie a tendance à se produire plus tôt quand elle est précédée par une thyrotoxicose que quand elle apparaît seule (78). Les symptômes plus fréquemment retrouvés sont les troubles de la concentration (72,74,78,100,101), la peau sèche, l'intolérance au froid, les douleurs (3,13,21), l'asthénie, les troubles de la mémoire (78,98,100,101), la constipation, la dépression (78). Kuijpers et al en 2001, ont montré que l'asthénie, l'intolérance au froid, l'enrouement, les cheveux secs, et les paresthésies étaient des symptômes plus fréquents chez les femmes avec des anticorps anti TPO positifs ayant une thyroïdite du postpartum que chez les femmes sans anticorps anti TPO ayant une thyroïdite du postpartum (98).

L'association entre la thyroïdite du postpartum et la dépression du postpartum reste une question non résolue (74). Les études ont des résultats variables avec certaines retrouvant

une association significative d'autres non (72,98,100,101). Il est noté que 43% des études ont démontré une relation entre la thyroïdite du postpartum et la dépression du postpartum (98). Une étude prospective de Harris B et al en 2002, évaluant l'impact du traitement par l'évothyroxine 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 l'évothyroxine (72,74). 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 (78,98,101), en effet 50% des études ont retrouvé une association significative (98).

L'hypoéchogénicité précède les modifications hormonales lors d'une thyroïdite du postpartum, mais cela n'est pas utilisé pour prédire la survenue d'une thyroïdite du postpartum (72,98,103).

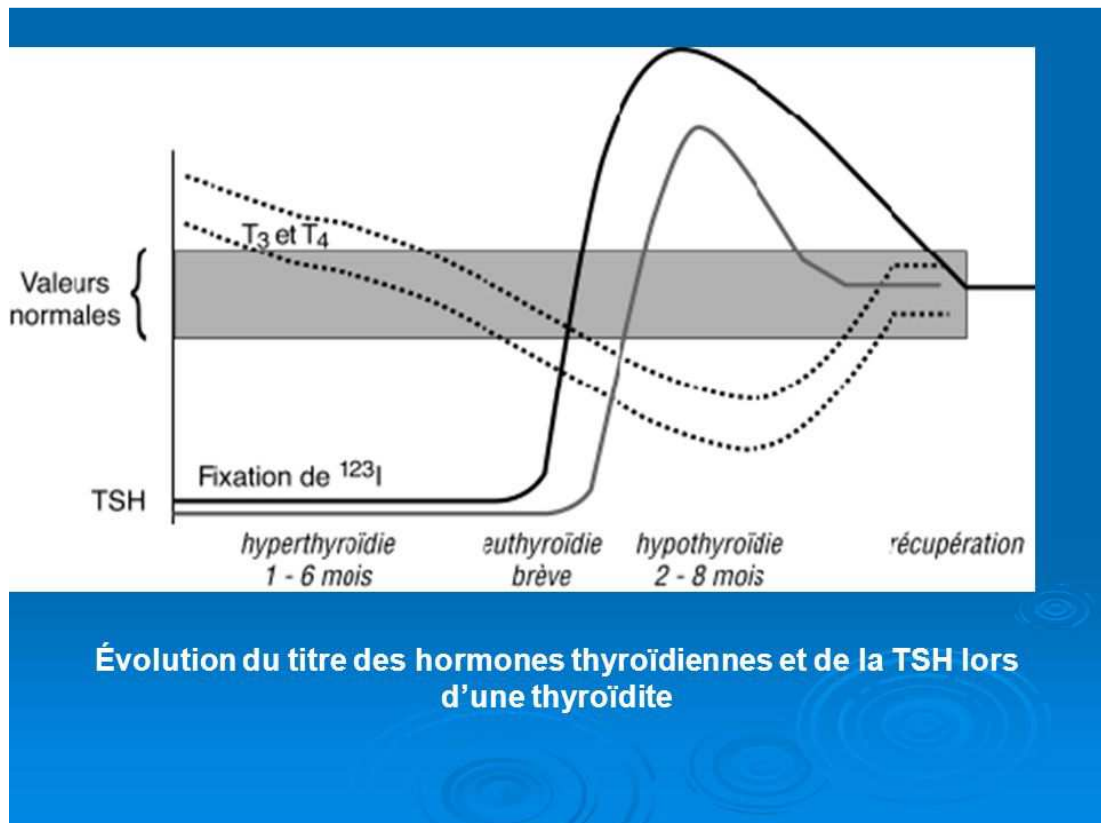


Figure 17 : Evolution des hormones thyroïdiennes et de la TSH lors d'une thyroïdite (68)

3 - Prise en charge

La prise en charge de la thyroïdite du postpartum dépend de la sévérité des symptômes, de la durée de la dysfonction thyroïdienne, de la présence d'un allaitement maternel et si les femmes essayent de concevoir (74).

La phase de thyrotoxicose est transitoire, le traitement recherche le soulagement des symptômes, les bêtabloquants sont le traitement de choix (72,74,98,103). Le propranolol à la dose minimale efficace est le traitement de choix (72,78). Les antithyroïdiens sont contre indiqués car ils sont inefficaces pour le traitement d'une thyroïdite destructrice (72,74,98,100). 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 (72).

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 (). Le traitement par lévothyroxine dans la phase d'hypothyroïdie est indiqué d'emblée lorsque le taux de TSH est $>10\text{mUI/L}$ (72,74,78), lorsque la TSH est élevée pendant plus de 6 mois, lorsque la femme allaite (3,19) ou essaye de concevoir (3,13,14,19), lorsque les symptômes sont sévères, ou si la femme désire un traitement (72). Selon le guide de la société endocrinienne, les femmes symptomatiques doivent avoir un traitement d'emblée (78). Les femmes asymptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie doivent avoir un contrôle de la TSH à 4-8 semaines (72,78), elles ne nécessitent pas obligatoirement de traitement mais la TSH doit être $<10\text{mUI/L}$ et elles ne doivent pas essayer de concevoir (78). Si la TSH est toujours au-dessus de l'intervalle de référence à 4-8 semaines elles doivent recevoir un traitement par lévothyroxine (78). La réduction des doses du traitement pourra être tentée 6 à 12 mois après l'initiation (72,74,98,100). Il faut maintenir une euthyroïdie lorsque la femme essaye de concevoir, est enceinte ou allaite, il faut alors maintenir le traitement (72,98).

Les femmes qui ont eu un épisode de thyroïdite du postpartum et qui sont en euthyroïdie à la fin de la première année après l'accouchement sont plus à risque de développer une hypothyroïdie permanente, le taux d'hypothyroïdie permanente varie entre 20 et 64% (74,78,99), 20 à 40% pour d'autres (98,104), elles nécessitent une surveillance

annuelle de la TSH (72,74,78,98,100). En effet les femmes avec une histoire de thyroïdite du postpartum ont un risque plus élevé de développer une hypothyroïdie permanente dans les 5 à 10 ans après l'épisode de thyroïdite du postpartum (78). Les facteurs de risque d'hypothyroïdie permanente sont les suivants : multiparité (72,98,101,105), hypoéchogénicité (13,19,21), la sévérité de l'hypothyroïdie initiale (100,101,99,104), le taux des anticorps anti TPO , l'âge maternel (72,98,105), une histoire de fausses couches (72,101,105), la survenue d'une hypothyroïdie isolée lors de la thyroïdite du postpartum, des facteurs immunogénétiques (105), 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 (99,106).

Les femmes qui ont eu une thyroïdite du postpartum lors d'une précédente grossesse avec un retour à l'euthyroïdie ont 70% de risque de développer une thyroïdite du postpartum à une grossesse suivante (72,98,99,102,103). Ceci a été retrouvé par Lazarus et al en 1997 (98).

Le guide de l'ATA recommande de doser la TSH, la T4 libre et les anticorps anti TPO chez les femmes avec une dépression du postpartum (72). Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure sur une association entre la dépression du postpartum et la thyroïdite du postpartum ou la positivité pour les anticorps thyroïdiens. Comme l'hypothyroïdie est une cause potentiellement réversible de dépression, les femmes avec une dépression du postpartum doivent avoir une recherche d'hypothyroïdie et traitées de manière appropriée (78).

Le guide de la société endocrinienne recommande le dosage de la TSH à 6 mois du postpartum chez les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO, ou si c'est cliniquement indiqué (78).

La prévalence de la thyroïdite du postpartum est plus élevée chez les femmes avec un diabète de type 1, une maladie de Basedow en rémission, une hépatite virale chronique par rapport à la population générale, le dosage de la TSH dans ces situations est recommandé à 3 et 6 mois du postpartum par la société endocrinienne (78).

Deux études prospectives randomisées contrôlées avec placebo ont évalué l'impact du traitement par lévothyroxine ou l'iode pendant la grossesse chez les femmes en euthyroïdie ayant des anticorps thyroïdiens sur la survenue d'une thyroïdite du postpartum. (Nohr SB et al

en 2000, Kampe O et al en 1990) (13,19). Aucune des interventions n'a diminué l'incidence de la thyroïdite du postpartum. La lévothyroxine diminue le degré d'hypothyroïdie pendant la phase d'hypothyroïdie de la thyroïdite du postpartum et l'iode paraît augmenter la dysfonction thyroïdienne. Le traitement des femmes enceintes en euthyroïdie ayant des anticorps thyroïdiens par la lévothyroxine ou l'iode n'est pas recommandé (72).

En 2007 Negro et al ont évalué l'impact de l'administration de sélénium dans la prévention de la thyroïdite du postpartum chez 151 femmes italiennes positives pour les anticorps anti TPO pendant la grossesse. 77 femmes ont reçu 200µg/j de sélénium pendant la grossesse et le postpartum, 74 femmes ont reçu un placebo, 81 femmes sans anticorps anti TPO ont servi de groupe contrôle. Le sélénium diminue l'activité inflammatoire de la thyroïde chez les patientes avec une thyroïdite auto immune. Le sélénium diminue le taux des anticorps anti TPO chez les patients avec une maladie auto immune thyroïdienne. La prévalence de la thyroïdite du postpartum était significativement diminuée chez les femmes recevant du sélénium comparé aux femmes du groupe placebo, 28.6% vs 48.6%. La survenue d'hypothyroïdie permanente était également diminuée (29). Mais il n'y a qu'une seule étude qui ait montré un bénéfice à la supplémentation, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le sélénium pendant la grossesse chez les femmes ayant des anticorps anti TPO (72,98).

En 2011, une étude réalisée dans le sud de l'Italie, région avec une insuffisance légère en iode, a eu les résultats suivants : l'incidence de la thyroïdite du postpartum était de 3.9%, les femmes classées à « haut risque » de maladie thyroïdienne (histoire familiale de maladie thyroïdienne, présence d'un goitre, signes ou symptômes de dysfonction thyroïdienne, histoire personnelle de maladie auto immune, irradiation du cou, accouchement précédent prématuré ou fausse couche) ont eu une incidence 6 fois plus élevée de thyroïdite du postpartum que les autres, la grande majorité des femmes ayant développé une thyroïdite du postpartum ont eu une phase d'hypothyroïdie, les femmes qui étaient en euthyroïdie au premier trimestre et positives pour les anticorps anti TPO ont eu 73% de risque de développer une thyroïdite du postpartum, plus de 50% des femmes qui ont eu une thyroïdite du postpartum étaient en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum (99). Ces résultats sont cohérents avec les différentes études sur la thyroïdite du postpartum.

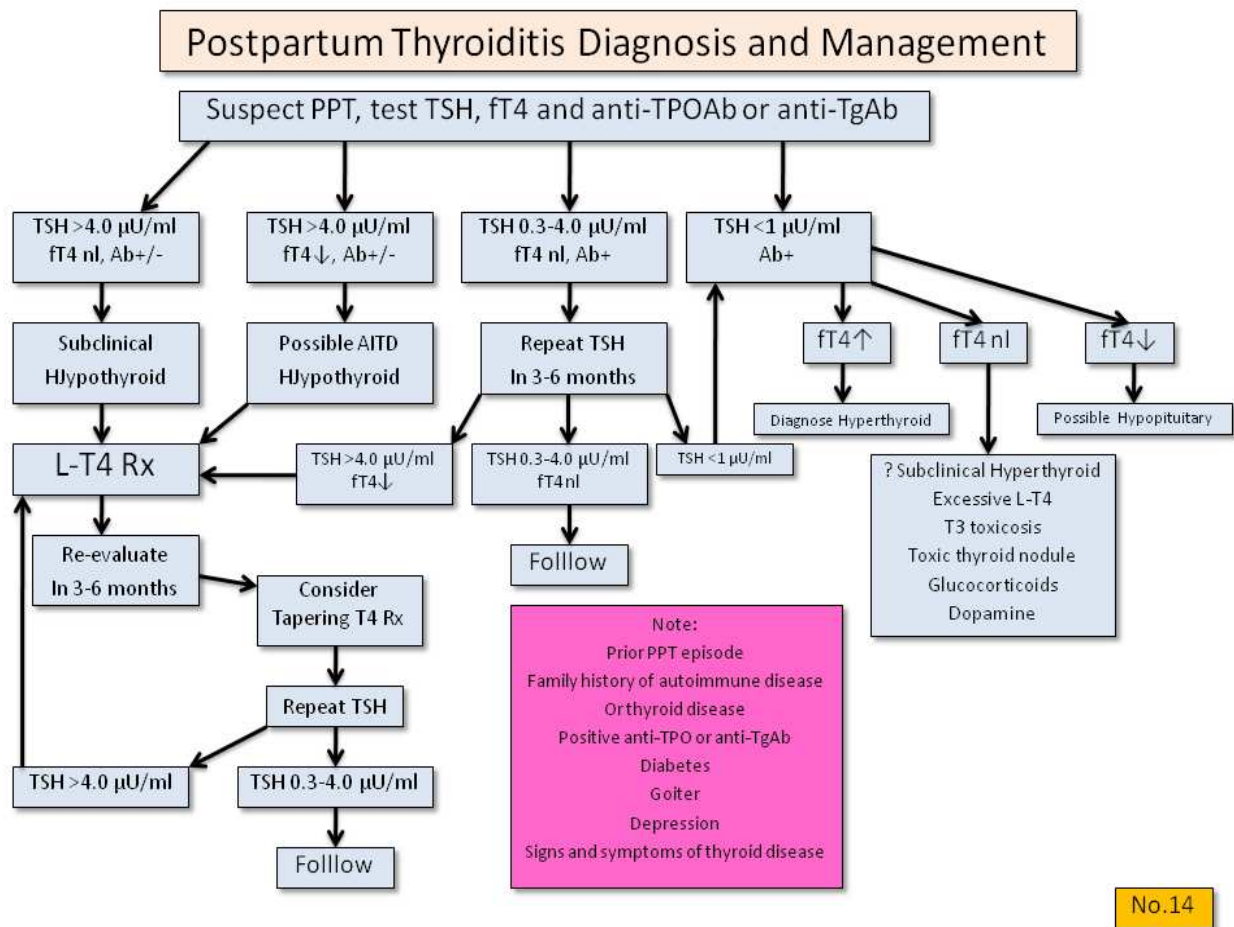


Figure 18 : Algorithme de la prise en charge et diagnostic de la thyroïdite du post-partum (72)

CHAPITRE 3 : L'AUTO IMMUNITE THYROÏDIENNE

1- GENERALITES

Chez l'homme, les maladies auto immunes thyroïdiennes sont les maladies auto immunes les plus fréquentes affectant de manière prédominante la femme (96). Il y a 2 présentations cliniques principales : la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto, elles sont caractérisées par l'infiltration lymphocytaire, composée principalement par des cellules T, du parenchyme thyroïdien. Dans la maladie de Basedow l'infiltration est légère et induit la production d'anticorps anti récepteur de la TSH qui stimulent la croissance et la fonction des cellules thyroïdiennes folliculaires entraînant une hyperthyroïdie. Dans la thyroïdite d'Hashimoto l'infiltration lymphocytaire est plus sévère, et provoque la destruction des follicules thyroïdiens et une hypothyroïdie, c'est une maladie auto immune typique médiée par les cellules T (96).

Alors que la physiopathologie de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow est claire, les mécanismes des lésions destructrices observées dans la thyroïdite auto immune sont encore incomplètement compris (96). Il y a une combinaison, probablement dans des proportions variables tout au long de la maladie et d'un patient à l'autre, d'effets cellulaires, humoraux (anticorps thyroïdiens) et des cytokines (96).

La survenue d'une maladie auto immune thyroïdienne résulte de l'interaction entre des facteurs environnementaux acquis et une susceptibilité génétique individuelle (96). Des facteurs endogènes peuvent intervenir mais sont mal connus. Les facteurs environnementaux comprennent : les radiations, l'iode, le tabac, les infections, le stress, les drogues qui peuvent avoir une action sur l'immunité innée.

La thyroglobuline est la matrice pour la synthèse des hormones, elle est produite par les follicules (15). La thyroïde peroxydase (TPO) est une enzyme qui permet l'iodation de la TG et le couplage des résidus tyrosine pour faire les hormones thyroïdiennes (96). La valeur diagnostique des anticorps anti TG n'est pas aussi forte que celle des anticorps anti TPO pour la maladie d'Hashimoto. Les anticorps anti TPO sont un marqueur de dysfonction thyroïdienne, leur présence est prédictive de la survenue ultérieure d'une défaillance thyroïdienne chez les patients avec une hypothyroïdie infra clinique (96).

Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti TG) est d'environ 10 à 20% et augmente avec l'âge (69,70). De même 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps anti TPO et/ou anti TG et en euthyroïdie (72). L'auto immunité thyroïdienne est 5 à 10 fois plus commune chez les femmes comparée aux hommes (77). La présence de ces anticorps indique qu'un processus auto immun se produit dans la glande thyroïde (74). Néanmoins la majorité des femmes positives pour ces anticorps sont en euthyroïdie car le degré de destruction thyroïdienne n'est pas suffisant pour causer une hypothyroïdie (74), il n'y a pas nécessairement de dysfonction thyroïdienne (92).

2 - COMPLICATIONS OBSTETRICALES ET FŒTALES

Dans la population générale, les fausses couches se produisent dans 15% des grossesses reconnues cliniquement selon certaines études (92) et dans 17 à 31% de toutes les grossesses pour d'autres (72), les fausses couches récurrentes se produisent dans 1 à 3% des cas (92).

L'étude prospective de Stagnaro-Green A et al en 1990 est la première étude démontrant une association entre les pertes fœtales et les anticorps thyroïdiens. Ils ont trouvé que le taux de fausse couche était doublé chez les femmes euthyroïdes ayant des anticorps thyroïdiens comparé aux femmes sans anticorps, les fausses couches se sont produites chez 17% des femmes enceintes positives pour les anticorps anti TPO et chez 8.4% des femmes enceintes négatives pour ces anticorps pendant le premier trimestre (70,72,74,76).

D'après Poppe K et al en 2008 et Stagnaro-Green A en 2009, chez les femmes enceintes en euthyroïdie, des anticorps anti thyroïdiens élevés sont associés avec un risque trois à quatre fois plus élevé de fausse couche et trois fois plus élevé d'accouchements prématurés (69). D'après une étude de Negro R et al en 2011, les femmes ayant des anticorps et étant en euthyroïdie ont 2 à 3 fois plus de risque de fausse couche spontanée et le risque d'accouchement prématuré est doublé (73).

Dans une méta analyse réalisée par Thangaratinam S et al en 2011, qui a pris en compte 18 études (10 études longitudinales et 8 études cas contrôles), une relation significative entre les pertes fœtales et la présence des anticorps thyroïdiens a été démontré.

Cette méta analyse a pris en compte 12126 patients. Les femmes avec des anticorps thyroïdiens avaient 4 fois plus de risques de fausse couche selon les études de cohortes et 1.8 fois plus de risque selon les études cas-contrôles (70,74,76). Les hypothèses étiologiques sont la présence de modifications subtiles du statut en hormones thyroïdiennes 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 (74). Une autre méta analyse de Prummel MF et al en 2004 a également retrouvé une augmentation du risque de fausse couche chez les femmes en euthyroïdie positives pour les anticorps anti TPO comparé aux femmes en euthyroïdie négatives pour ces anticorps (76). Une méta analyse de Boogaard E et al en 2011 a également montré une augmentation du risque de fausse couche chez les patientes avec des anticorps thyroïdiens, en incluant 12 études (92).

D'après une étude de Stagnaro-Green A et al en 2009, la présence des anticorps thyroïdiens est associée avec un risque d'accouchement prématuré défini par une naissance avant 37 semaines de grossesse. Les accouchements prématurés sont une des causes principales de mortalité néonatale après les anomalies congénitales et de morbidité néonatale (74). Glinioer et al en 1991 ont rapporté un doublement du taux d'accouchement prématuré chez les femmes positives pour les anticorps comparé aux femmes négatives pour ces anticorps : 16% vs 8% (74). Une étude de Haddow JE et al en 2010 qui n'a pas trouvé de lien entre les anticorps thyroïdiens et les accouchements prématurés a montré une association entre les anticorps et une augmentation de la rupture prématurée des membranes conduisant à une augmentation des accouchements prématurés (74).

Trois méta analyses en 2011, par Thangaratinam S et al, Negro R et al et Boogaard E et al ont confirmé l'association significative entre les anticorps thyroïdiens et l'accouchement prématuré (70,92), avec un risque augmenté de 1.5 à 2 fois (70).

Les fausses couches récurrentes sont définies par 2 fausses couches consécutives ou un total de 3 fausses couches (72). Beaucoup de causes ont été rapportées. Les chercheurs ont aussi montré une augmentation du risque de fausse couche récurrente avec la présence des anticorps thyroïdiens (74), mais les données sont variables. Les études de De Carolis C et al en 2004 et de Brussen S et al en 1995 ont rapporté une association entre l'auto immunité

thyroïdienne et une augmentation du taux de fausse couche récurrente, mais les études de Rushworth FH et al en 2000, de Pratt DE et al en 1993 et de Esplin MS et al en 1998 n'ont pas retrouvé cette association (76). La méta analyse de Boogaard E et al en 2011, a montré que les patientes avec des fausses couches récurrentes avaient plus souvent des anticorps anti thyroïdiens positifs (92). Les données sur l'association entre les anticorps thyroïdiens et les fausses couches récurrentes sont contradictoires, cela est sans doute dû au fait que les fausses couches récurrentes ont pleins de causes potentielles (72).

D'après une étude de Mannisto et al en 2009, les anticorps thyroïdiens sont également un facteur de risque de mort périnatale (82). Cette étude incluait 9247 grossesses uniques, la T4 libre, la TSH et les anticorps thyroïdiens (anti TPO et anti TG) ont été dosés. La mortalité périnatale était 2 à 3 fois plus élevée chez les enfants de mères positives pour les anticorps comparé à celles négatives, cela peut être expliqué par les accouchements prématurés car les enfants décédés en périnatal dont les mères étaient positives pour les anticorps thyroïdiens étaient plus souvent nés prématurés (82).

La présence des anticorps thyroïdiens est aussi associée avec une augmentation du risque de thyroïdite du postpartum (étude de Pearce EN et al en 2003), de thyroïdite après une fausse couche (étude de Marqusee E et al en 1997) et de rupture placentaire (étude d'Abbassi-Ghanavati M et al en 2010) (76). La méta analyse de Boogaard E et al en 2011 n'a pas retrouvé de différences dans l'incidence de rupture placentaire entre les femmes euthyroïdes avec des anticorps et les femmes euthyroïdes sans anticorps (92), par contre la méta analyse incluant 305 patientes en euthyroïdie positives pour les anticorps thyroïdiens et 1342 contrôles sains a montré une augmentation du risque de maladie thyroïdienne maternelle du postpartum (92).

Les études sur les effets des anticorps anti TPO maternels sur le développement cognitif ont donné des résultats contradictoires (95). L'étude de Mannisto et al en 2009 a recherché les scores de développement moteur et intellectuel à l'âge de 25-30 mois chez les enfants de 34 mères euthyroïdes avec des taux élevés d'anticorps anti TPO à 16-20 semaines de grossesse. Le score moyen d'intelligence était de 10 points plus bas et le score moyen de développement moteur était de 9 points plus bas que le groupe contrôle (78). L'étude de Ghabassian A et al en 2012 n'a trouvé aucunes preuves 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 (95).

D'autres études sont nécessaires pour savoir si les anticorps thyroïdiens représentent un facteur de risque pour le développement neurologique de l'enfant (95).

Une méta analyse réalisée en 2011 par Boogaard E et al a étudié le lien entre hypofertilité inexplicée et la présence des anticorps thyroïdiens, quatre études ont été sélectionnées pour la méta analyse, chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO l'hypofertilité était plus fréquente (92).

3 - PRISE EN CHARGE

L'impact d'un traitement par lévothyroxine chez les femmes enceintes en euthyroïdie avec des taux détectables d'anticorps thyroïdiens a été exploré dans seulement une étude. Negro R et al en 2006 ont réalisé une étude contrôlée randomisée dans le sud de l'Italie, 984 patientes au premier trimestre faisaient partie de l'étude. Les patientes positives pour les anticorps anti TPO, soit 11.7%, ont été divisé en deux groupes, l'un d'eux a reçu un traitement par lévothyroxine débuté au premier trimestre et maintenu pendant toute la grossesse. Le groupe de femmes ayant reçu un traitement par lévothyroxine a eu une diminution statistiquement significative du taux de fausse couche (3.5 vs 13.8%) et d'accouchement prématuré (7 vs 22.4%) comparé au groupe de femmes sans traitement par lévothyroxine (70,72,74,77,76). Une des limites de l'étude est l'âge gestationnel moyen de début du traitement qui est de 10 semaines de grossesse, toutes les pertes fœtales sauf une se sont produites avant 11 semaines de grossesse (72), l'âge gestationnel moyen au moment de la fausse couche était de 8.5 semaines (78).

Concernant une intervention chez les femmes positives pour les anticorps thyroïdiens avec des fausses couches répétées, les études ont démontré que la lévothyroxine ou les immunoglobulines IV peuvent diminuer le taux de fausse couche mais beaucoup de femmes ont d'autres signes d'auto immunité, les limites de chaque étude ne permettent pas d'obtenir une conclusion valide sur l'efficacité d'une intervention médicale (78).

Cependant, le traitement n'est pas actuellement recommandé pour les femmes enceintes en euthyroïdie malgré la positivité pour les anticorps (74). Les études d'interventions prospectives manquent.

D'après le guide l'ATA, il est recommandé de suivre la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse et au moins une fois entre 26 et 32 semaines chez les femmes en euthyroïdie ayant des anticorps anti TPO, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps thyroïdiens pendant la grossesse avec une euthyroïdie pour prévenir les fausses couches ou accouchements prématurés (72). De la même manière le guide de la société endocrinienne ne recommande pas le traitement des femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une euthyroïdie (78).

Le guide de l'ATA ne recommande pas la recherche systématique des anticorps thyroïdiens chez toutes les femmes au premier trimestre de la grossesse (72). La recherche systématique des anticorps anti TPO n'est pas recommandée par le guide de la société endocrinienne pendant la grossesse. Cependant les femmes avec des anticorps anti TPO ont une augmentation du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, de progression vers l'hypothyroïdie et de thyroïdite du postpartum. Si elles sont identifiées, ces femmes doivent avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et pendant les premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse (78). Les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO doivent avoir le dosage de la TSH à 6-12 semaines de grossesse (78).

Rechercher les anticorps anti TPO et doser la TSH est recommandé pour les femmes ayant des fausses couches récurrentes (73). Trois études cas séries ont été publiées sur l'utilisation des immunoglobulines IV pour la prévention des fausses couches récurrentes chez les femmes avec des anticorps anti thyroïdiens. Les études d'intervention avec un traitement par immunoglobulines ou lévothyroxine chez les femmes avec des fausses couches récurrentes avec des anticorps positifs ont montré une diminution des fausses couches récurrentes mais sont limitées par des problèmes méthodologiques (72).

Donc il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander la recherche des anticorps thyroïdiens chez les femmes en euthyroïdie avec des fausses couches sporadiques ou récurrentes ni pour les traiter au premier trimestre de la grossesse par immunoglobulines

ou lévothyroxine d'après le guide de l'ATA (72).

Negro et al en 2007 ont montré un bénéfice au traitement par le sélénium chez les femmes enceintes en euthyroïdie avec des anticorps anti TPO. Ces femmes traitées par 200µg/jour de sélénium ont une fréquence de survenue de dysfonction thyroïdienne dans le postpartum plus basse comparé aux femmes non traitées, mais aussi un taux plus bas d'anticorps anti TPO pendant la grossesse (72). Cependant, les patientes traitées peuvent être à plus haut risque de développer un diabète de type 2. Il n'y a aucune autres études qui aient confirmé ou réfuté ses résultats. Actuellement, la supplémentation par le sélénium pendant la grossesse chez les femmes ayant des anticorps anti TPO n'est pas recommandée (72).

CHAPITRE 4 : LE ROLE DE L'IODE

1 - LES BESOINS EN IODE

Les besoins quotidiens en iode sont variables selon l'âge, le sexe et l'état physiologique, ils atteignent 200 à 300µg/j au cours de la grossesse et en période d'allaitement maternel (68). Les besoins alimentaires en iode doivent couvrir la quantité d'iode hormonal dégradé quotidiennement soit 50 à 100µg/jour (81).

Apports journaliers en iode recommandés par l'OMS.	
Nourrisson	90 µg
Enfant	120 µg
Femme allaitante	200 µg
Femme enceinte	200 µg
Adulte	150 µg

Figure 19 : Apports recommandés en iode selon l'âge (68)

Les besoins en iode augmentent au cours de la grossesse et dans le postpartum pour plusieurs raisons : la synthèse des hormones thyroïdiennes augmente jusqu'à 50%, la clairance rénale de l'iode augmente du au taux de filtration glomérulaire plus important d'où une augmentation de l'excrétion urinaire d'iode, l'iode et les iodothyronines sont transportés de la mère au fœtus (69,72,77,90), la production hormonale thyroïdienne fœtale augmente durant la seconde moitié de la grossesse et après l'accouchement (69,90), l'iode est aussi transporté dans le lait maternel (69). Les réserves d'iode du corps diminuent de 40% pendant la grossesse (77). La thyroïde fœtale ne commence pas à concentrer l'iode avant 10-12 semaines de grossesse (76). La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'après 16 à 18 semaines de grossesse (68,75), pour d'autres la synthèse et la sécrétion des hormones contrôlées par la TSH de l'hypophyse fœtale se produit vers 20 semaines de grossesse (76).

Les femmes avec une consommation adéquate en iode avant et pendant la grossesse ont un stock intra thyroïdien adéquat et n'ont pas de difficultés à s'adapter à la demande augmentée d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse, le niveau total d'iodure dans le corps reste stable tout au long de la grossesse (72).

2 - LES SOURCES D'APPORT IODE

Sur notre planète, la principale réserve en iode est l'eau de mer (10 à 60µg/L), où l'iodure est trouvé sous forme d'iodure. L'ion iodure est oxydé par la lumière en iode élémentaire, volatile. Le cycle de l'iodure 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 (81).

L'iodure totale du corps est de 15 à 50mg avec les 2/3 stockés sous forme d'hormones dans la glande thyroïde (77). En effet, 10 à 20mg d'iodure sont concentrés dans la glande thyroïde (90).

La principale source d'iodure est alimentaire (81,90). Les aliments les plus riches sont les algues, les fruits de mer, les poissons de mer, les œufs et les produits laitiers (81,90). Le sel fortifié en iode est une source d'apport importante, mais non obligatoire, résultant du choix du consommateur (81).

L'iodure est transformé par voie digestive, transformé en iodure dans l'intestin grêle puis absorbé et incorporé dans le pool iodé plasmatique. Les iodures sont ensuite concentrés dans la thyroïde par la pompe à iodure (81) (symporteur iode/sodium présent sur la membrane des cellules thyroïdiennes) (90). L'iodure est incorporé au sein de la thyroglobuline qui compte 90% du contenu en iode de la thyroïde, il est oxydé par la thyroperoxydase d'où la formation de 3-iodo-tyrosine (MIT) et de 3,5'déiodotyrosine (DIT). Les hormones thyroïdiennes sont formées par couplage des précurseurs iodotyrosyls puis libérées après stockage dans la circulation. Après catabolisme des hormones, l'iodure est libéré et retourne dans le cycle de l'iodure. La clairance se fait essentiellement au niveau rénal et à moindre degré salivaire, et également par le biais de l'allaitement (81). Le seul rôle connu de l'iodure

dans l'espèce humaine est de constituer l'élément essentiel nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes (90). Les hormones thyroïdiennes participent aux grandes fonctions vitales de l'organisme, telles que le métabolisme cellulaire, et également aux mécanismes du développement et de la croissance du cerveau chez le fœtus et le nouveau-né (90).

3- LA CARENCE EN IODE PENDANT LA GROSSESSE

3.1 Définition de la carence en iode

La concentration urinaire en iode (UIC) est le paramètre clinique pour définir la carence en iode en $\mu\text{g/L}$ (81). La carence en iode est définie par une iodurie $<100\mu\text{g/L}$ (30). Mais cette définition est différente chez les femmes enceintes. D'après les recommandations de l'ATA, les femmes enceintes dont la concentration moyenne en iode urinaire est entre 50 et $150\mu\text{g/L}$ sont définies comme ayant une insuffisance légère à modérée en iode (72). Selon l'OMS, les valeurs moyennes d'iode urinaire pour les femmes enceintes entre $149\text{-}249\mu\text{g/L}$ sont cohérentes avec une consommation optimale en iode (72). La consommation en iode pendant la grossesse peut être évaluée en mesurant la concentration urinaire en iode dans une cohorte représentative de la population, cette mesure doit être idéalement entre $150\text{-}250\mu\text{g/L}$ (14,34). Des variations significatives de cette mesure peuvent conduire à doser la TSH et les hormones thyroïdiennes (78).

Les valeurs d'iode sur échantillon urinaire sont utilisées pour déterminer le statut en iode de la population générale, ce test identifie une population à risque d'insuffisance en iode, mais il y a des variations importantes diurnes et d'un jour à l'autre de l'excrétion urinaire d'iode (72). La concentration en iode urinaire moyenne peut être utilisée pour évaluer le statut du régime alimentaire en iode des femmes enceintes, mais il n'y a pas de marqueur pour le statut individuel en iode (74).

Dans les régions avec une insuffisance même légère à modérée en iode, le stock total en iode du corps, reflété par l'iode urinaire, diminue du premier au troisième trimestre (72).

D'après une étude de Marchioni E et al en 2008, une insuffisance en iode pendant la grossesse peut survenir même dans les régions avec une consommation adéquate en iode (77).

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

possible (78).

En Australie, Travers et al ont montré qu'il existait une insuffisance modérée à sévère en iode chez 16.6% des femmes enceintes, avec une excrétion urinaire moyenne en iode $<50\mu\text{g/L}$ (73).

Dans l'étude de Caldwell KL et al en 2011 (National Health and Nutrition Examination Survey) aux Etats-Unis, 56.9% des femmes enceintes ont une insuffisance en iode avec une UIC $<150\mu\text{g/L}$ (9).

Les femmes en âge de procréer aux Etats-Unis sont le groupe qui a la plus forte probabilité d'avoir des valeurs basses d'iode urinaire (72).

En Europe, Glinioer et al ont été dans les premiers à attirer l'attention sur ce problème en 1990, montrant que 80% des femmes enceintes dans la région de Bruxelles avaient une UIC $<100\mu\text{g/L}$. Au Danemark en 1993, l'UIC médiane mesurée chez 26 femmes enceintes à la 17-18^{ème} semaine d'aménorrhée était de $55\mu\text{g/L}$, et en Allemagne, en 1996, chez 38 femmes enceintes testées à la 11ème semaine d'aménorrhée, l'UIC médiane était de $64\mu\text{g/L}$ (81).

3.2 - Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, la carence en iode est associée à une augmentation de la pathologie thyroïdienne morphologique (goitre et nodule) et fonctionnelle (dysthyroïdies) (68,78). Une insuffisance en iode entraîne une baisse des hormones thyroïdiennes entraînant une sécrétion de TSH, la TSH stimule la croissance de la glande d'où un goitre chez la mère et le fœtus.

En effet, une carence iodée modérée entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs : stimulation de l'activité du symporteur Iode/Sodium et du recyclage intracellulaire de l'iode, diminution de la charge iodée sur la thyroglobuline avec une synthèse et une sécrétion préférentielles de T3 par stimulation de l'activité de la désiodase de type 1 intrathyroïdienne (90,107), stimulation de la conversion périphérique de la T4 en T3 aboutissant au maintien d'un état euthyroïdien (31). En cas de carence iodée sévère, les mécanismes d'adaptation sont dépassés, la synthèse des hormones thyroïdiennes diminue entraînant l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie périphérique (90).

Une carence en iode avec une iodurie médiane $<50\mu\text{g/j}$, entraîne des avortements spontanés, des accouchements prématurés avec une diminution du poids de naissance des nouveau-nés, une augmentation de la morbi-mortalité néonatale et périnatale secondaire à des altérations de la réponse immunitaire responsables d'une augmentation des infections néonatales, des troubles du développement du système nerveux central responsables d'un crétinisme endémique avec retard psychomoteur, troubles de la marche liés à une para parésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important (90). Classiquement on décrit le crétinisme neurologique, secondaire à une hypothyroïdie maternelle de la première moitié de la grossesse, marqué par la présence d'un goitre néonatal alors que le développement staturo-pondéral est normal. Le crétinisme myxœdémateux s'exprime par une hypothyroïdie néonatale, un déficit psychomoteur, un retard staturo-pondéral, et un retard pubertaire (90). La carence sévère en iode entraîne une hypothyroïdie néonatale et périnatale parfois transitoire (90). En effet, les guides de l'ATA et de la société endocrinienne ont rapportés les conséquences néfastes d'une carence sévère en iode : une insuffisance sévère en iode chez les femmes enceintes est associée à un taux élevé de fausse couche, morts nés, et une hausse de la mortalité périnatale et de la mortalité des enfants (72). Une insuffisance sévère en iode provoque un goitre endémique, une hypothyroïdie, un crétinisme, une baisse de la fertilité, des fausses couches, une augmentation de la mortalité infantile, un retard mental (78). Une insuffisance sévère en iode chez les mères pendant la grossesse conduit au crétinisme chez les enfants (72), caractérisé par un profond retard mental, une surdité, une rigidité motrice (72).

Une carence iodée modérée avec une iodurie médiane $>50\mu\text{g/J}$, entraîne une hypothyroxinémie, une hypothyroïdie chez la mère (68,77,90) avec les conséquences possibles déjà données plus haut.

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

est un facteur de goitrigénèse chez la femme (68).

Une hypothyroïdie fœtale peut être liée à un déficit du passage transplacentaire de T4 maternelle au cours de la première partie de la grossesse et à un défaut de production de T4 par la thyroïde fœtale après la 16ème semaine de grossesse (68), ce qui peut être la conséquence d'une diminution des apports en iode (81). Chez le fœtus, la déficience en iode entraîne également un goitre car la thyroïde fœtale est plus sensible que la thyroïde maternelle à la carence en iode (91).

Donc même une insuffisance légère à modérée en iode pendant la grossesse peut conduire à des taux élevés de TSH et à un goitre maternel et fœtal (78).

Une exposition précoce aux hormones est essentielle pour le développement du système nerveux (77). Les hormones thyroïdiennes à des taux normaux sont essentielles pour la migration neuronale et la myélinisation du cerveau du fœtus (72). D'après plusieurs études, l'insuffisance maternelle et fœtale en iode pendant la grossesse et l'insuffisance néonatale en iode ont des effets délétères sur la fonction cognitive des enfants (72). L'insuffisance en iode est la première cause évitable de retard mental dans le monde entier (72).

Qian M et al en 2005 ont fait une méta analyse d'études réalisées dans la population chinoise, le QI des enfants nés de mères sévèrement déficientes en iode était en moyenne 12.5 points plus bas que les enfants dont les mères n'avaient pas d'insuffisance en iode pendant la grossesse (74).

Le lien entre insuffisance légère en iode et des degrés plus subtiles de dysfonction mentale dans la descendance n'a pas été pleinement étudié (77). D'après une étude de Vermiglio F et al en 2004, une diminution significative du QI global associé à des troubles neurologiques de type hyperactivité et déficit de l'attention ont été rapportés chez les enfants âgés de 8 à 10 ans nés de mères ayant eu une carence iodée légère à modérée au cours de la grossesse ($63 \pm 35 \mu\text{g/L}$) (68,72,77).

CHAPITRE 5 : LA THYROÏDE PENDANT LA MENOPAUSE

La ménopause est responsable de modifications fonctionnelles thyroïdiennes en raison de la chute des œstrogènes. Les taux circulants de TBG ne s'abaissent guère au moment de la ménopause, probablement en raison d'une augmentation parallèle, spécifiquement liée au vieillissement. L'impact réel de la ménopause sur la fonction et/ou l'expression des dysfonctions thyroïdiennes est imparfaitement connu en raison du faible nombre d'études et de la multiplicité des facteurs confondants. (108,109)

Une thyroïde hypo-active est un facteur souvent ignoré chez les femmes traitées pour des symptômes attribués à la ménopause. Il est estimé que vers l'âge de 50 ans, une femme sur dix ou sur douze a, à des degrés divers, une hypothyroïdie. Vers l'âge de 60 ans, il s'agit d'une femme sur cinq ou six. La prévalence des anticorps antithyroïdiens augmente avec l'âge.

De nombreuses femmes confondent les symptômes d'hypothyroïdie avec ceux de la ménopause. Insomnie, irritabilité, dépression, palpitations et troubles cognitifs sont des symptômes communs aux deux.

S'il existait des symptômes d'hypothyroïdie antérieurement à la ménopause avec des tests hormonaux thyroïdiens dans la norme, il faut reconsidérer cette pathologie thyroïdienne et effectuer un bilan sanguin complet, dont le dosage des anticorps. (113)

I. IMPACT DE LA MENOPAUSE SUR LE FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

1- Modifications de la taille de la thyroïde

Alors que le volume thyroïdien a tendance à augmenter progressivement au cours de la vie génitale, la thyroïde présente après la ménopause une stabilité relative voire une petite diminution de son volume. Ainsi, la fréquence des goitres se réduit après la ménopause. Cependant la nodularité de la glande s'accroît, en particulier les nodules cliniquement détectables sont plus fréquents. (108,109,110)

2 -Auto-immunité

Dans la population féminine, la prévalence des thyropathies auto-immunes est indépendante du nombre de grossesses mais semble favorisée par l'âge tardif de la ménopause. Cependant, la prévalence des anticorps antithyroïdiens décline après l'âge de 45 ans. (110)

II. IMPACT DE LA MENOPAUSE SUR LES MALADIES THYROÏDIENNES

1-Dysfonctions thyroïdiennes

Après 45 ans, les taux de TSH de la population féminine ont tendance à s'élever, comme la prévalence des hypothyroïdies. À l'inverse, la fréquence des hyperthyroïdies (2 % de la population) reste stable. (109,111)

En revanche, c'est une variation de la fréquence relative des différentes étiologies des dysfonctions que l'on observe. (111,112) Alors que l'hyperthyroïdie de la femme jeune est le plus souvent liée à une maladie de Basedow, elle est plus volontiers secondaire à un goitre multinodulaire après la ménopause.

1.1 La dominance en œstrogènes

Les œstrogènes et la progestérone sont sécrétés par les ovaires. Ces deux hormones femelles fonctionnent en synchronisme, la progestérone agissant comme antagoniste des œstrogènes. Lorsque cet équilibre hormonal est rompu, cela conduit à de réels problèmes de santé. Ces hormones sexuelles déclinent avec l'âge et ce déclin est considérable au moment de la pré-ménopause et de la ménopause. (113)

Entre 35 et 50 ans, la production de progestérone est réduite de 75%, alors que pendant cette même période, les œstrogènes ne déclinent que de 35%. A la ménopause, la production de progestérone est extrêmement faible, alors que les œstrogènes sont encore présents environ de moitié de leurs niveaux de la pré-ménopause. Cela signifie qu'à la ménopause les ovaires cesseront de fabriquer de la progestérone bien avant de cesser leur production d'œstrogènes. La dominance en œstrogènes est causée par un excès d'œstrogènes par rapport

à la quantité de progestérone qui est disponible pour équilibrer ou inactiver les effets des œstrogènes. Elle se manifestera d'autant plus si un stress mal contrôlé empêchera les surrénales de prendre la relève pour produire de la progestérone. (113)

Cliniquement la dominance en œstrogènes incluent : seins gonflés et sensibles, seins fibrokystiques, fibromes utérin, endométriose, menstruations irrégulières ou manquantes, augmentation de caillots menstruels, PMS (syndrome prémenstruel), baisse de la libido, rétention d'eau (pieds et doigts gonflés), ballonnements, gain en masse adipeuse (spécialement à l'abdomen, aux cuisses et aux hanches), crampes, fatigue constante, perte de mémoire, humeurs changeantes, irritabilité, dépression et anxiété, chute des cheveux, maux de tête, hypoglycémie, insomnie, yeux secs, peau sèche, ostéoporose, accélération du processus de vieillissement. (113)

D'après ses derniers on retrouve de nombreux symptômes de l'hypothyroïdie.

1.2 hypothyroïdie fonctionnelle

L'hypothyroïdie est plus fréquente chez la femme, probablement en raison des effets qu'exercent les hormones femelles sur la fonction thyroïdienne. La progestérone facilite l'action des hormones thyroïdiennes, tandis que les œstrogènes sont antagoniques à ces mêmes hormones. Ainsi, si une femme a une progestérone basse et/ou un taux élevé en œstrogènes, les hormones thyroïdiennes auront plus de difficultés à agir. Les symptômes d'hypothyroïdie peuvent survenir en raison d'une dominance en œstrogènes. (113)

Le type d'hypothyroïdie qui guette les femmes à cause des interactions hormonales ne conduit pas à une pathologie de la glande thyroïde mais à une dysfonction décrite comme «hypothyroïdie fonctionnelle» : typiquement, les tests de la thyroïde sont normaux, mais tous les symptômes d'un ralentissement de la glande, ou hypothyroïdie, sont présents. (113)

La dominance en œstrogènes est à l'origine de nombreux cas d'hypothyroïdies vers la quarantaine (114). Lorsque les œstrogènes ne sont pas contrebalancés par la progestérone, ils rendent les récepteurs cellulaires à l'hormone thyroïdienne moins réceptifs à cette dernière, de sorte que même si la glande thyroïde produit une quantité normale d'hormones, celles-ci sont rendues inefficaces et les symptômes d'hypothyroïdie apparaissent. Dans ce cas, puisque le

trouble ne vient pas de la glande thyroïde elle-même, les tests hormonaux peuvent être normaux. Prescrire de la progestérone en petite quantité sous forme de crème transdermique aidera à améliorer la réponse cellulaire à ces hormones. La plupart des symptômes seront grandement atténués. (112)

Le problème s'en trouve amplifié lorsque la femme se voit prescrire pour sa pré-ménopause ou sa ménopause un traitement œstrogénique seul, puisque ce dernier va aggraver d'autant le déséquilibre hormonal préexistant. (112,113)

Ainsi, beaucoup de femmes pré-ménopausées, ménopausées ou post-ménopausées, présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie, comme une fatigue, un manque d'énergie ou une intolérance au froid, souffrent en réalité d'une dominance en œstrogènes méconnue et bénéficieraient d'une supplémentation en progestérone naturelle. (113)

Les œstrogènes en excès, non contrebalancées par un manque de progestérone, accroissent la synthèse de la thyroxin-binding globulin (TBG), la protéine-transporteuse, produite dans le foie, à laquelle sont liées les hormones thyroïdiennes, rendant ainsi ces hormones partiellement inactives. Seules les hormones libres – non liées – sont actives. Un excès en TBG, agissant comme réservoir d'hormones, augmente donc la proportion inactive des hormones au détriment de la portion libre dès lors moins disponible pour les tissus. (113) Les œstrogènes sont connus également pour réduire la conversion de T4 en T3, conduisant ainsi à une conversion préférentielle en reverse-T3 (une T3 inactive). L'excès de reverse-T3, en bloquant les récepteurs, comme une clé défectueuse dans une serrure, ralentit l'activité cellulaire de toutes les cellules, entraînant des symptômes d'une thyroïde hypo-active. (113)

Sous l'influence des œstrogènes, les calories alimentaires sont emmagasinées dans le corps sous forme de graisses. Les hormones thyroïdiennes transforment les calories contenues dans les graisses en énergie utilisable. (113)

Les hormones thyroïdiennes et œstrogènes ont des actions opposées. la dominance en œstrogènes en affectant les récepteurs thyroïdiens va être responsable d'une hypothyroïdie fonctionnelle, laquelle va occasionner une prise de poids par accumulation de graisses autour des hanches, des cuisses et à la partie basse l'abdomen. Mentionnons que les œstrogènes sont présents également sous forme de phyto-œstrogènes et de xéno-œstrogènes dans notre environnement. Cette prise de poids se fera malgré toute tentative de diète ou d'exercices

physiques. L'hypothyroïdie fonctionnelle et la prise de poids ne seront en rien corrigées par la prescription d'un traitement hormonal thyroïdien substitutif, lequel ne prendra pas compte du problème sous-jacent, à savoir la dominance en œstrogènes. Seul un traitement par la progestérone naturelle permettra de réduire cette surcharge pondérale en équilibrant la dominance en œstrogènes et en réactivant les récepteurs thyroïdiens. La dominance en œstrogènes va disparaître et les récepteurs thyroïdiens fonctionneront à nouveau pleinement, normalisant ainsi l'hypothyroïdie. (113)

2-Cancers thyroïdiens

Leur prévalence n'est pas modifiée par cette période de la vie génitale. Les cancers qui surviennent après la ménopause sont volontiers moins différenciés : les cancers anaplasiques et à formes trabéculaires prédominent largement au-delà de la soixantaine. (110,112)

III. INTERRELATIONS PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

MENOPAUSE

On observe dans les situations d'hyper- ou d'hypofonctionnement thyroïdien une fréquence élevée des troubles du cycle qui peuvent être trompeurs en cette période ménopausique : méno- et métrorragies, voire aménorrhée avec ou sans galactorrhée. Souvent, les bouffées vasomotrices de la ménopause disparaissent en situation d'hypothyroïdie, et se manifestent à nouveau lors de l'instauration du traitement hormonal substitutif (113). La prévalence de la dyslipidémie est élevée, souvent révélatrice de la carence hormonale. Enfin, l'hypothyroïdie limite le remodelage osseux, prévient la perte osseuse induite par la carence œstrogénique post-ménopausique. (112,113)

IV. THERAPIE HORMONALE DE SUBSTITUTION (THS) ET CONTRACEPTION

La nécessité d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou d'une prévention osseuse doit être particulièrement évaluée en cas d'hyperthyroïdies frustes ou de traitements freinateurs par l'hormone thyroïdienne (pour cancers thyroïdiens de mauvais

pronostic). De même, il faut éviter tout surdosage thérapeutique en cas d'hormonothérapie substitutive. (113)

La THS sous toutes ses formes, pour régulariser le cycle menstruel, pour la pré-ménopause ou la ménopause, et en tant moyen contraceptif, est susceptible de créer un problème thyroïdien. (113)

La pilule contraceptive contient sous forme synthétique des œstrogènes et de la progestérone. Prendre la «pilule» supprime la production endogène de l'organisme de progestérone, ce qui sera excellent pour empêcher la femme de tomber enceinte, mais aussi créera le chaos dans le système endocrinien. En conséquence, une carence en progestérone peut se développer, conduisant à la dominance en œstrogènes, qui peut non seulement affecter la santé de la thyroïde, mais l'état de santé général aussi. Une solution évidente à cela est de cesser de prendre des contraceptifs oraux, mais beaucoup de femmes ne veulent pas le faire, même si cela affecte négativement leur santé. Pour les femmes qui veulent rester sur "la pilule", prendre de la progestérone naturelle peut aider à la carence en progestérone. Bien sûr, cela n'offre pas d'une solution permanente, mais conviendra pour gérer les symptômes de la dominance en œstrogènes d'une personne sous contraceptif. Donc, la situation idéale serait de cesser de prendre des contraceptifs oraux tout à fait. Et les conséquences à long terme pour quelqu'un qui prend la pilule à un âge précoce sont d'autant plus dommageables. (113)

Si une contraception est prescrite pour irrégularité menstruelle ou pour SPM (syndrome prémenstruel), il faut avoir à l'esprit qu'un problème thyroïdien peut être la cause de règles irrégulières et de PMS, ou, vice-versa, la contraception peut être responsable d'un problème thyroïdien. (113)

Si les symptômes d'hypothyroïdie fonctionnelle apparaissent chez une femme sous traitement œstroprogestatif ou sous pilule contraceptive, le meilleur traitement, dans bien des cas, est d'arrêter de ce traitement ou la pilule et de voir si les troubles disparaissent. En cas de ménopause, un progestatif naturel seul devrait être prescrit, mais après avis d'un médecin gynécologue. Si un traitement thyroïdien hormonal de substitution s'avérer nécessaire, on commence toujours par la prescription de T3 à libération prolongée et non d'une préparation T4-seul, classiquement donnée, pour tenter de court-circuiter le défaut de conversion de T4 en T3. (113)

Enfin, si une patiente souffrant de thyroïdite d'Hashimoto se voit prescrire une contraception, elle aura probablement besoin davantage d'hormones thyroïdiennes, puisque les œstrogènes contenus dans la pilule agissent à leur rencontre.

Des maladies auto-immunes, dont le lupus et la thyroïdite d'Hashimoto, ont également été associés à la dominance en œstrogènes et à d'autres déséquilibres hormonaux. Pour certaines femmes, la dominance en œstrogènes prend une forme plus grave et potentiellement mortelle, comme le cancer du sein ou de l'utérus. (113)



CONCLUSION



La thyroïde est une glande extrêmement importante. En effet, les hormones thyroïdiennes secrétées par celle-ci agissent sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Les troubles thyroïdiens sont très répandus. L'étiologie conditionne la prise en charge thérapeutique, le pronostic et la surveillance.

Les femmes ne sont pas les égales des hommes quant à la prévalence des pathologies thyroïdiennes. Cependant, certaines étapes de la vie d'une femme, plus que d'autres, sont susceptibles de favoriser l'émergence ou révéler ces troubles thyroïdiens. Le problème des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum fait l'objet de nombreuses études. L'acquisition récente des relations physiopathologiques entre la fonction thyroïdienne et la grossesse permet de mieux connaître les dysfonctionnements qui peuvent se produire dans ce contexte. La relation entre les dysfonctions thyroïdiennes et des conséquences délétères pour la mère et l'enfant est bien établie. Les données démontrant l'impact d'une intervention sur ces conséquences sont limitées et nécessitent plus d'études notamment pour l'hypothyroïdie infra clinique, l'auto immunité thyroïdienne. Un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle pendant la grossesse devraient prévenir les conséquences maternelles et fœtales d'une dysfonction de la glande.

Les affections thyroïdiennes sont fréquentes chez les femmes ménopausées ; leur symptomatologie, souvent pauvre et atypique, risque de passer inaperçue. En effet, chez cette population, le diagnostic et la prise en charge sont généralement retardés du fait de l'intrication des signes cliniques.

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

Une synthèse de la littérature incluant plus d'études à analyser permettrait de préparer un document qui ne peut être qu'utile pour les praticiens du domaine. Il pourrait constituer un support auquel ils peuvent se référer au besoin pour plus de pertinence et d'efficacité dans leurs actions.



RESUMES



Résumé

Titre : Rapporter et analyser les données actuelles de la littérature sur les dysthyroïdies chez la femme.

Auteur : El GUEZOULI SOFIA

Mots-clés : Dysthyroïdies-Femme-Grossesse-Post-partum-Ménopause.

La glande thyroïde est située sur l'avant partie du cou au-dessous du cartilage thyroïdien (la pomme d'Adam). La glande thyroïde sécrète des hormones intervenant au niveau du développement et du bon déroulement des grandes fonctions de l'organisme.

Les dysfonctions thyroïdiennes peuvent s'exprimer sous forme d'excès ou de déficits en hormones thyroïdiennes. Les premiers sont généralement freinateurs et les seconds sont accélérateurs du rythme de fonctionnement de l'organisme. Le retentissement des dysthyroïdies négligées est énorme, d'où l'importance de sa correction dans les plus brefs délais.

Les problèmes de la thyroïde sont beaucoup plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Cette différence entre les sexes s'explique, en partie, par la nature auto-immune de nombreux troubles de la thyroïde. Chez les femmes, les dérèglements thyroïdiens interviennent souvent au moment de la grossesse, de l'accouchement et de la ménopause. Quelques signes caractéristiques peuvent nous permettre d'identifier un éventuel problème.

D'après cette étude basée sur l'analyse de la littérature, il serait judicieux de sensibiliser davantage les professionnels aux problèmes thyroïdiens particulièrement chez la femme. Une détection faite à temps permet une meilleure prise en charge qui dans la majorité des cas apporte une solution au moins partielle mais suffisante au problème.

Abstract

Title: Report and analyze current literature data on thyroid dysfunction in woman.

Author: EL GUEZOULI SOFIA

Keywords: Thyroid dysfunction-Women- pregnancy-childbirth-menopause.

The thyroid gland is located on the front part of the neck below the thyroid cartilage (Adam's apple). The thyroid gland secretes hormones involved in the development and smooth running of major body functions.

Diseases of the thyroid gland can result in either production of too much, or too little of thyroid hormone. The former are generally freinators and the latter are accelerators of the pace of the organism operating. The impact of neglected thyroid dysfunction is huge, hence the importance of its correction in the shortest possible time.

Thyroid problems are much more common in women than in men. This gender difference can be accounted for, in part, by the autoimmune nature of many thyroid disorders. In women, thyroid disorders often occur during pregnancy, childbirth and menopause. Some characteristic signs may allow us to identify a potential problem.

According to the study based on the analysis of the literature, it would be to raise awareness among professionals to thyroid problems especially in women. A detection made at time allows better support which in most cases provide a solution at least partially but enough for the problem.

ملخص

العنوان: تقرير و تحليل البيانات الحالية للأدب في اضطرابات الغدة الدرقية عند المرأة.

المؤلف: الكزولي صوفيا

الكلمات الأساسية: اضطرابات الغدة الدرقية - النساء - الحمل - الولادة - انقطاع الطمث.

تقع الغدة الدرقية في مقدمة العنق تحت الغضروف الدرقي (تفاحة ادم).تفرز الغدة الدرقية هرمونات تشارك في تطوير وحسن سير وظائف الجسم الرئيسية.

تؤدي اضطرابات الغدة الدرقية إما إلى الإنتاج الزائد لهرمون الغدة الدرقية، او القليل منه.

تعتبر مشاكل الغدة الدرقية أكثر شيوعا عند النساء أكثر من الرجال. يعود هذا الفرق بين الجنسين،في جزء منه،إلى طبيعة المناعة الذاتية للعديد من اضطرابات الغدة الدرقية. تحدث اضطرابات الغدة الدرقية غالبا عند النساء أثناء فترة الحمل،الولادة،و عند انقطاع الطمث.تسمح لنا بعض العلامات المميزة لتحديد أي مشكلة محتملة.

وفقا لدراسة تستند إلى تحليل الأدب، سيكون من الجيد ا لرفع من مستوى الوعي بين المهنيين لمشاكل الغدة الدرقية خصوصا لدى النساء. الكشف في وقت مبكر يسمح لنا بدعم افضل حيث يوفر في معظم الحالات حلا جزئيا على الأقل ولكن يكفي المشكلة.

Références bibliographiques

1. Bruno A. Policeni, Wendy R.K. Smoker, Deborah L. Reede. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands Seminars in Ultrasound , CT, and MRI, Issue 2, April 2012, 33 :104-114 . Science direct.
2. Harold Ellis. Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal (adrenal) . Surgery (Oxford), Issue 12, 1 December 2003, 21: 289- 291 . Science direct.
3. YVES CHAPIUS <Anatomie du corps thyroïde> Encycl.Méd.Chir ; Endocrinologie-Nutrition, 10-002- A ; 1997.
4. LHLAIDI.A . Les glandes thyroïde et parathyroïdes Anatomie topographique V : 6 (tête et cou).
5. FRANK H.NETTER , MD. ; < Atlas d'anatomie humaine, 4ème édition> Masson Elsevier.
6. Paturet G . Traité d'anatomie humaine . Tome III . Corps thyroïde , parathyroïde . Paris : Masson Elsevier .
7. Szinnai G , Lacroix L , Carre A , Guimiot F , Talbot M , Martinovic J , et al. Sodium / iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus . J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 70-6 .
8. Embryologie de la thyroïde : www.canalu.fr/canalu/contenu_10.
9. Vlaeminck-Guillem V . Structure et physiologie thyroïdiennes . EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2011.
10. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/references.html>
<http://coursweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/>
11. PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde Année 2006-2007. A. PÉREZ-MARTIN . Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes .
12. Radu Mihai . Physiology of the pituitary, thyroid and adrenal glands . Surgery (Oxford), Volume 29, Issue 9, September 2011, P419-427.

13. Ingrand J., À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroid assays. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 17 (2002) 165–171.
14. Pocock G, Physiologie Humaine : les fondements de la médecine, 2004 .
15. Vlaeminck-Guillem: Structure et physiologie thyroïdienne. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie –Nutrition 10-002-B-10, 2003, 13p.
16. Yen PM . Physiological and molecular basis of thyroid hormone action . Physiol Rev 2001;81: 1097-142.
17. Santelli D, Martin C, fonction thyroïdienne. In : Martin C, Riou B, Vollet B. Physiologie humaine appliquée, 2006. P519.
18. La Revue Prescrire. Les patients Hypothyroïdiens. Interactions Médicamenteuses : comprendre et décider 2009 ; TOME 29 n° 314 ; 123-125.
19. Service des Recommandations et Références Professionnelles.
Diagnostic et Surveillance Biologiques de l'hypothyroïdie de l'Adulte [en ligne]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 1999. Disponible sur : http://www.bioforma.net/cdrom/docs/has_reco_hypothyroidie_fev1998.pdf
20. Laboureaux-Soares Barbosa S. Rodien P. Illouz F. Rohmer V. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. Endocrinologie-Nutrition [en ligne]. 2009 ; 10-005-B-10. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/224074>.
21. Ladsous M. Wémeau J.-L. Hypothyroïdie de l'adulte. Traité de Médecine [en ligne]. 2009 ; 3-0480. Disponible sur <http://www.em-consulte.com/article/200112>.
22. Perlemuter L. Thomas J.-L. La Thyroïde. In : Endocrinologie 5^{ème} édition. Paris : Masson, 2003 : 159-174.
23. Vaidya B. Pearce S. Management of hypothyroidism in adults. British Medical Journal, 2008 ; 337 : a801.
24. Underner M. Hadjadj S. Beauchant M. Bridoux F. Debiais F. Meurice J.-C.
Effets du tabagisme sur la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os. Revue des Maladies Respiratoires 2008 ; 25 ; 10 : 1261-1278.
25. Wémeau J.-L. Les maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2010, 189p.
Schlienger J.-L. Goichot B. Grunenberger F. Iode et fonction thyroïdienne. La revue de médecine interne, 1997 ; 18 : 709-716.

26. Le moniteur des pharmacies. L'hypothyroïdie. Cahier II du n°2692, 2007 ; ordonnance n°14.
27. La Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : Diagnostic et prise en charge, 2007.
28. Bougjema A. Hypothyroïdie au cours de l'amylose type AA, penser à l'amylose thyroïdienne même en absence de goitre. La Revue de Médecine Interne 2010, **31**, 1 : S115.
29. Hennen G. Bouchard P. Endocrinologie. Bruxelles : De Broeck Université, 2001 : 519p.
30. Vinzio S. Brafen-Busch M.-S. Schlienger J.-L. Goichot B. Répercussions cardiaques des dysthyroïdies avérées. Le Presse médicale 2005 ; 34 : 1153-1160.
31. Mouzouri H. et al. Rhabdomyolyse sévère révélant une myopathie hypothyroïdienne d'origine auto-immune : à propos de deux cas. Annales d'Endocrinologie 2009 ; **70** ; 1 : 83-86.
32. Chebel S. Boughammoura-Bouatay A. Ammar M. Younes-Mhenni S. Frih-Ayed M. Thrombose veineuse cérébrale et hypothyroïdie. Revue neurologique 2010 ; 166 : 464-467.
33. Leger A. Bouzac H. Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. 4^{ème} édition. Paris : Médecine-sciences Flammarion, 2001 : 222p.
34. Jamin C. Doit-on dépister systématiquement une hypothyroïdie lors de la grossesse? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2007 ; 35 : 1087-1088.
35. Centre de référence sur la nutrition humaine. Le soya et l'hypothyroïdie. Disponible sur : www.extenso.org/sante/detail.php/f/1575.
36. AFECT. Traité de Chimie Thérapeutique. Médicaments en relations avec des systèmes hormonaux. Tec&Doc Lavoisier : Paris cedex 8, 1995, **4** : 687-742.
37. Modigliani E. Cohen R. Legrand M. Pathologie thyroïdienne en pratique courante. Paris: Doin, 1998 : 157p.
38. Les pharmaciens Giphar. La Thyroïde. In : Les conseils de votre pharmacien Giphar. Disponible sur : www.pharmaciengiphar.com/La-thyroïde-Les-conseils-de-votre.html.
39. PasseportSanté.net.hypothyroidie.
<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?>

40. Thirion M., Percheron S., Mira J-P. Thyrotoxicose. Réanimation 2006 ; 15 : 497-505.
41. Proust-Lemoine E., Wemeau J.-L. Hyperthyroïdie. Traité de Médecine 2009 ; 3-0470.
42. Chabre O. Hyperthyroïdie 246. In : Corpus médical de la Faculté de Médecine de Grenoble. Philippe J. La Maladie de basedow en 2009. Rev Med Suisse 2009 ; 5 ; 198 : 764-768.
43. Nedelec A. et al. Pathologies thyroïdiennes. In : Memobio [en ligne]. Disponible sur : http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_thyr.html.
44. Duron F. Les hyperthyroïdies 245. In : CHUPS Pitié-Salpêtrière . Endocrinologie. DCEM1-Examen Nationale Classant.
45. ANAES. Diagnostic et Surveillance Biologiques de l'Hyperthyroïdie de l'Adulte 2000. [en ligne]. Site disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hyperthy_rap.pdf.
46. Yabuta T. Ito Y. Hirokawa M. Fukushima M. Inoue H. Tomoda C. et al. Preoperative administration of excess iodide increases thyroid volume of patients with Graves' disease. Endocrine journal 2009; **56**(3): 371-375.
47. Berthelot J-M. Pathologies endocriniennes et muscles. Revue du Rhumatisme 2008 ; **78** : 172-177.
48. Dahan A. Duhamel C. Bonnet H. Sarrut B. Perchlorate de potassium et pathologies thyroïdiennes
49. Beck-Peccoz P. Antithyroid drugs are 65 years old : time for retirement ? Endocrinology 2008; **149**(12): 5933-5944.
50. Mantha M.-M. Hyperthyroïdie [en ligne]. Passeportsanté.net 2008.
51. Dine T. Les médicaments des troubles de la thyroïde. Enseignement Coordonné de 4^{ème} année à la Faculté de Pharmacie de Lille 2 de Nutrition et maladie Métabolique, 2008.
52. Encyclopédie médicale Doctissimo. Disponible sur : www.doctissimo.fr
53. Hypertrophie de la glande thyroïde. Disponible sur : <http://www.natomimages.com/fr/endocrinologie/1641-hypertrophie-de-la-thyroïde-goitre.html>.

54. Pr. F. Duron & Coll. Endocrinologie, 2006.Disponible sur :
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.2.html>
55. Encyclopédie médicale Vulgaris. Disponible sur :
<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medical/goitre-generalites/traitement>.
56. **thyroide**.comprendrechoisir.com/comprendre/**nodules-thyroïdiens**
57. Eric Arnal , Nicolas Bertoux et Thomas Pros. Thyroïde : nodule thyroïdien.
<http://www.chirurgie-beaujolais.fr/specialites/chirurgie-endocrinienne/thyroide-nodules-thyroïdien/>
58. Saint Luc, cancérologie et hématologie. Disponible sur :
<http://www.centreducancer.be/fr/groups/5/Tumeurs+endocrines+et+de+la+glande+thyro%C3%AFde>.
59. Le carcinome thyroïdien papillaire avec variante folliculaire (H&E, magnification d'origine_100). Overview of Papillary Thyroid Carcinoma—Al-Brahim & Asa.
Disponible sur : <http://www.thyroidcancercanada.org/types-of-thyroid-cancer.php?lang=fr>
60. Dr Bernard Poletto, Arcagy-Gineco.Disponible sur :
<http://www.arcagy.org/infocancer/qui-sommes-nous/arcagy-gineco-et-realisation-du-site.html>
61. American Cancer Society. (2009, 5/14). Thyroid Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society.
62. Thyroid cancer. Cancer Research UK. (2010, April 22). CancerHelp UK.
<http://www.cancer.ca/Reference/?cceid=1718#ixzz3WBSXrF99>
63. Thyroid cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2009, October 30). Cancer.Net. Alexandria, VA.: American Society of Clinical Oncology (ASCO).
64. Thyroid malignancies. BC Cancer Agency. (2004, September 15). BC Cancer Agency. Vancouver, BC: BC Cancer Agency.
65. Caron P. [Prevention of thyroid disorders in pregnant women]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009; 38:574–9.
66. Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. La presse médicale 2011; 40: 1174-1181.

67. Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert review of clinical immunology* 2011; 7(5): 697-707.
68. 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.
69. Ducarme G, Châtel P, Luton D. Syndromes endocriniens du postpartum. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2008; 37: 223-228.
70. 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 diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125.
71. Forehan S. Thyroid disease in the perinatal period. *Australian family physician* 2012; 41(8)
72. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nature reviews endocrinology* 2012; 8: 650-658.
73. Caron P. Thyroïde et grossesse. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2011;
74. Leung A M. Thyroid function in pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2012; 26: 137-140.
75. Kennedy R L, Malabu U H, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *Journal of obstetrics and gynaecology* 2010; 30(8): 774-783.
76. 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.
77. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2629-2631.

78. 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.
79. Brucker-Davis F. Carence iodée et grossesse. *Médecine Thérapeutique endocrinologie et reproduction* 2004; 6(5): 293-299.
80. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen A L, Ruokonen A, Surcel H M, Bloigu A, Jarvelin M R, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94(3): 772-779.
81. ANAES. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. 2000. Disponible à <http://www.has-sante.fr/>.
82. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children : a review. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2013. Disponible à <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.01.002>.
83. Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy? A case for more randomized trials. *Clinical endocrinology* 2012; 77: 802-805.
84. Lazarus J H et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The new England journal of medicine* 2012; 366(6): 493-501.
85. 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.
86. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(5): 1536-1546.

87. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *European journal of endocrinology* 2012; 166: 49-54.
88. Caron P, Glinier 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.
89. Azarian M, Oury J F, Vuillard E, Legac I, Polak M, Luton D. Anomalies thyroïdiennes maternelles en début de grossesse : que faire ? Collège national des gynécologues et obstétriciens français 2004; 0: 131-148.
90. Van Den Boogaard E, Vissenberg R, Land J A, Van Wely M, Van Der Post J A M, Goddijn M, Bisschop P H. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2011;17(5): 605-619.
91. Stagnaro-Green A. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2619-2622.
92. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2629-2631.
93. 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.
94. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *La presse médicale* 2012; 41: 611-625.
95. HAS. Hypothyroïdies frustres chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. 2007. Disponible à <http://www.has-sante.fr/>.
96. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(2): 334-342.
97. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(3): 652-657.

98. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2002; 87(9): 4042-4047.
99. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism 2004; 18(2): 303-316.
100. Lazarus J H. The continuing saga of postpartum thyroiditis. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2011; 96(3): 614-616.
101. Roti E, Uberti E D. Post-partum thyroiditis – a clinical update. European journal of endocrinology 2002; 146: 275-279.
102. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis. Endocrine 2005; 27(3): 279-282.
103. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. European journal of endocrinology 2005; 153: 367-371.
104. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2007; 92(4): 1263-1268.
105. Lepoutre-Lussey C, Leenhardt L. Faut-il supplémenter en iode pendant la grossesse ? Réalités en Gynécologie Obstétrique 2012; 161: 1-3.
106. BAGCHI N, BROWN TR, PARISH RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. Arch Intern Med. 1990 ; 150 (4): 785-7.
107. BRAVERMAN LE, INGBAR SH, VAGENAKIS AG, ADAMS L, MALOOF F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1971 ; 32 (4) : 515-21.
108. HEGEDUS L, PERRILD H, POULSEN LR, ANDERSEN JR, HOLM B, SCHNOHR P et al., The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1983 ; 56 (2) : 260-3.
109. HINTZE G, WINDELER J, BAUMERT J, STEIN H, KÖBBERLING J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. Acta Endocrinol (Copenh). 1991; 124 (1) : 12-8.

- 110.** JAYME JJ, LADENSON PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. Trends Endocrinol Metab. 1994; 5 (2): 79-86.
- 111.** Docteur Norbert KURLAND. Relations thyroïde/ménopause. Disponible sur : <http://www.fibrokur.com/thyroide-menopause-relations-oestrogenes-dominance>.
- 112.** Dr John. R. Lee, MD.D, dominance en oestrogène. Disponible sur: http://www.johnleemd.com/store/estrogen_dom.html.
- 113.** SUNDBEC G, LUNDBERG PA, LINDSTEDT G, JAGENBURG R, EDÉN S. Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women: results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. Age Ageing. 1991; 20 (4) : 291-8.



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 humain.*
- 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

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول 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 وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي 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 تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

تقرير و تحليل البيانات الحالية للأدب في اضطرابات الغدة الدرقية عند المرأة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صوفيا الكزولي

المزدادة في : 15 ابريل 1988 بالمحمدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اضطرابات الغدة الدرقية - النساء - الحمل - الولادة - انقطاع الطمث.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في البيوكيمياء

السيد : لحسين بالوش

أستاذ في البيوكيمياء

السيدة : سارة العوفي

أستاذة في علم الطفيليات

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الاحياء الدقيقة