

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE
ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'état de Sage-femme

**LA GROSSESSE CHEZ LES FEMMES
HYPOTHYROIDIENNES**

MEMOIRE PRESENTE ET SOUTENU PAR :

Delphine HIVERNAUD

Née le 26 Juillet 1985

PROMOTION 2004/2009

Directeur de mémoire : Docteur Agnès COLOMBEL

SOMMAIRE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SOMMAIRE | 0 |
| GLOSSAIRE..... | 0 |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PREMIERE PARTIE : | 3 |
| PHYSIOPATHOLOGIE THYROÏDIENNE..... | 3 |
| CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROIDE | 4 |
| I. SITUATION ET ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDIENNE..... | 4 |
| II. STRUCTURE DU FOLLICULE THYROÏDIEN | 4 |
| III. LES HORMONES THYROIDIENNES. | 5 |
| IV. REGULATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE. | 8 |
| V. ACTIONS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES. | 10 |
| CHAPITRE 2 : | 12 |
| LA MALADIE HYPOTHYROIDIENNE ; CAUSES ET TRAITEMENTS..... | 12 |
| I. DEFINITION DE L’HYPOTHYROIDIE | 12 |
| II. LA SYMPTOMATOLOGIE. | 20 |
| III. DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE D’UNE HYPOTHYROIDIE. | 23 |
| IV. LES TRAITEMENTS | 24 |
| DEUXIEME PARTIE : INTERACTION ENTRE LA GROSSESSE ET L’HYPOTHYROIDIE..... | 28 |
| CHAPITRE 1 : GENERALITES | 29 |
| I. PHYSIOLOGIE DE LA THYROIDE DURANT LA GROSSESSE | 29 |
| II. INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L’HYPOTHYROIDIE | 35 |
| III. INFLUENCE DE L’HYPOTHYROIDIE SUR LA FERTILITE, LA GROSSESSE ET LE CONCEPTUS..... | 36 |
| CHAPITRE 2 : L’ETUDE..... | 39 |
| I. DESCRIPTION DE NOTRE ETUDE..... | 39 |
| II. DESCRIPTION DES RESULTATS ET REPARTITION DES DONNEES..... | 39 |
| CHAPITRE 3 : DISCUSSION | 57 |
| I. LA MALADIE HYPOTHYROIDIENNE..... | 57 |
| II. INFLUENCE DE L’HYPOTHYROIDIE SUR LE DEROULEMENT DE LA GROSSESSE | 57 |
| III. LA FREQUENCE ET LE TYPE DE SURVEILLANCE..... | 58 |
| IV. L’EVOLUTION DES DOSES DU TRAITEMENT | 59 |
| TROISIEME PARTIE : ATTITUDE PRATIQUE..... | 60 |
| I. LE DEPISTAGE | 61 |
| II. LE MONITORAGE PENDANT LA GROSSESSE..... | 63 |
| III. LE TRAITEMENT | 64 |
| IV. LA SUBSTITUTION IODEE | 64 |
| V. LE ROLE DE LA SAGE FEMME | 65 |
| CONCLUSION | 66 |
| BIBLIOGRAPHIE | 67 |

GLOSSAIRE

ATS : Anti thyroïdiens de synthèse
DAN : Diagnostic anténatal
DA : Délivrance artificielle
DDC : Délivrance dirigée complète
DNC : Délivrance naturelle complète
DGSI : Diabète gestationnel sous insuline
DGSR : Diabète gestationnel sous régime
FCS : Fausse couche spontanée
FIV : Fécondation in vitro
HTA : Hyper tension artérielle
IMC : Indice de masse corporelle
MAP/AP : Menace d'accouchement prématuré/ Accouchement prématuré
ORL : Oto rhino laryngologiste
PC : Périmètre céphalique
PP : Post partum
RU : Révision utérine
TBG : Thyroid binding globulin
TPO : Thyropéroxydase
VPN : Visite post natale

INTRODUCTION

La glande thyroïde a été décrite pour la première fois en 1656 par Watson, mais ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle que les médecins comprirent l'importance du rôle de cette glande. L'hypothyroïdie, est l'affection thyroïdienne la plus commune et elle est le plus souvent définitive : les patients doivent donc être suivis et traités tout au long de leur vie. Pour mieux comprendre la pathologie dont il est question dans le sujet, nous devons rappeler l'importance de la physiologie de la glande endocrine. Puis, nous aborderons les causes responsables de l'hypothyroïdie et les traitements connus.

Une fois les généralités détaillées, nous ferons le point sur les interactions entre la grossesse et la pathologie thyroïdienne.

Une étude des pratiques réalisée sur le site du CHU de Nantes, nous permettra de décrire un mode de suivi adéquat de la grossesse pour les femmes présentant cette pathologie.

En effet, l'hypothyroïdie est la deuxième cause de maladie endocrinienne au cours de la grossesse et l'association conjointe de l'endocrinologue avec les obstétriciens et les sages-femmes est fréquente au cours du suivi de la femme enceinte.

Pour conclure nous proposerons une conduite à tenir applicable à nos patientes et permettant la meilleure prise en charge possible.

PREMIERE PARTIE :

PHYSIOPATHOLOGIE THYROÏDIENNE

CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

I. SITUATION ET ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDIENNE

La glande thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines de notre corps. Elle pèse en moyenne de 15 à 20 grammes chez la femme adulte. On la retrouve étroitement fixée sur les faces antérieures et latérales de la trachée, bien en avant du conduit laryngo-trachéal.

Présentant la forme d'un papillon, elle se compose de deux lobes latéraux réunis en avant et au centre par une masse membraneuse appelée isthme. Autour d'elle une mince capsule ainsi qu'une gaine viscérale constituent la loge thyroïdienne.

La vascularisation de la glande thyroïdienne est très importante et est assurée principalement par quatre vaisseaux : les deux artères thyroïdiennes supérieures qui naissent de l'artère carotide externe et les deux artères thyroïdiennes inférieures qui naissent au niveau de l'artère sous-clavière. Ces quatre artères pénètrent respectivement au niveau des pôles supérieur et inférieur de la glande.

II. STRUCTURE DU FOLLICULE THYROÏDIEN

L'unité fonctionnelle de la glande thyroïde est le follicule. C'est une structure de forme sphérique et dont la taille peut varier entre 30 à 500 μm selon son activité fonctionnelle. Chez l'adulte, chaque lobe de la thyroïde est composé d'environ trois millions de ces follicules.

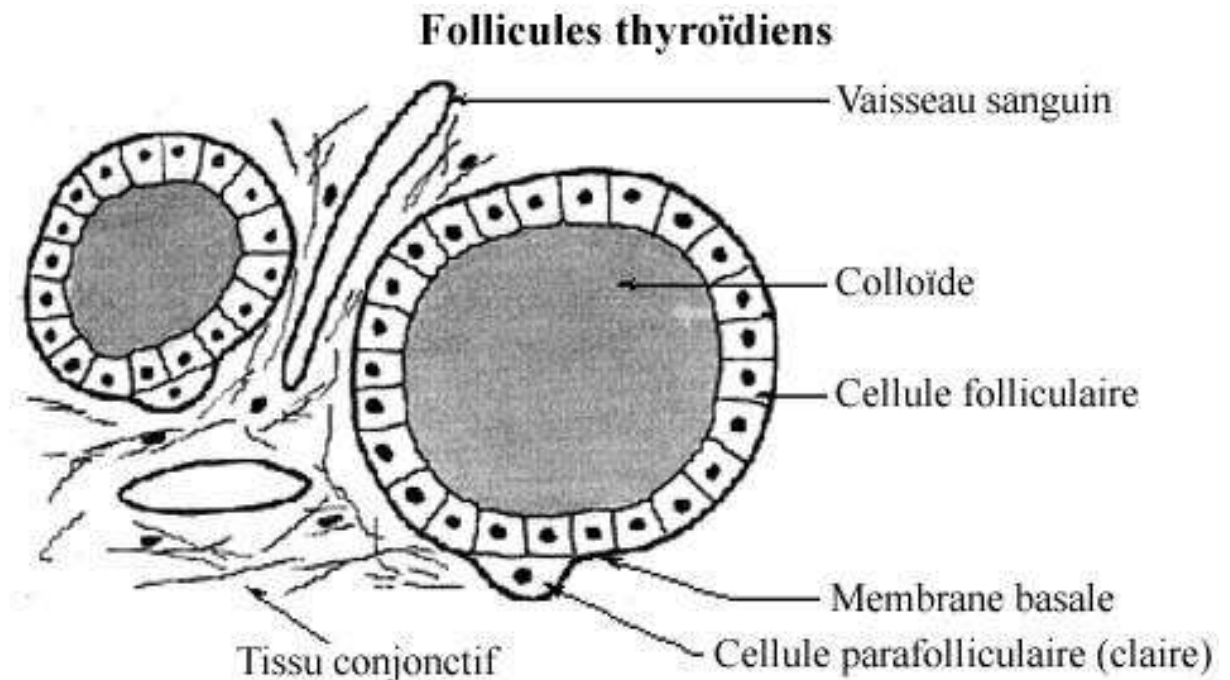


Schéma du follicule thyroïdien.

La paroi du follicule est formée d'un épithélium simple et sa cavité est remplie d'une substance visqueuse appelée la colloïde.

1. EPITHELIUM SIMPLE

L'aspect des vésicules thyroïdiennes varie en fonction de leur localisation anatomique dans la glande et surtout en fonction de l'activité fonctionnelle de cette dernière.

En hypoactivité, on observe une majorité de vésicules avec un épithélium pavimenteux. La hauteur des cellules va augmenter et donc le volume de la colloïde diminuer.

En revanche, en hyperactivité, on observera des cellules de forme cubique avec un volume de colloïde plus important.

2. SUBSTANCE COLLOIDALE

La lumière de chaque vésicule est plus ou moins remplie d'une substance d'aspect gélatineux appelée colloïde. Cette substance protéique est très largement constituée de thyroglobuline qui est une glycoprotéine iodée ayant un poids moléculaire élevé.

3. LES CELLULES C

Les cellules C que l'on trouve au sein de l'épithélium vésiculaire ou entre les vésicules thyroïdiennes sont plus volumineuses que les cellules folliculaires. Elles synthétisent et excrètent la calcitonine qui est une hormone hypocalcémiant.

III. LES HORMONES THYROIDIENNES.

On peut extraire différents composés iodés du corps thyroïdien.

La colloïde est formée essentiellement par une protéine iodée, la thyroglobuline qui est à l'origine de différents dérivés iodés.

1. LES DIFFERENTS COMPOSES IODES

Les précurseurs : ce sont le Monoiodo-3-tyrosine ou MIT et le Diiodo-3,5-tyrosine ou DIT.

Les métabolites actifs sont la tétraiodo -L-thyronine et la triodo-L-thyronine respectivement appelées T4 et T3.

2. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROIDIENNES

La synthèse débute lorsque la thyroid stimulating hormon ou TSH sécrétée par l'antéhypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires. Nous allons décrire les principales étapes de cette synthèse :

- la formation et le stockage de la thyroglobuline : la thyroglobuline est un dimère formé de deux sous unités glycoprotéiques identiques de 300 kDa. Elle est synthétisée dans les ribosomes, est transportée puis s'accumule dans les vésicules de sécrétion. Ces dernières se déplacent vers le sommet des cellules folliculaires et déchargent ensuite leur contenu dans la lumière du follicule. La thyroglobuline s'intègre ensuite à la colloïde.

- Captation des iodures circulants : la captation des iodures, à partir du compartiment sanguin par la glande thyroïde se fait essentiellement par transport actif. Ce transport est possible grâce à une pompe à iode et à sodium couplée à une ATPase qui fournit l'énergie.

Le stock intra thyroïdien d'iode est d'environ huit à dix grammes.

- Oxydation de l'iodure : à l'intérieur des cellules les iodures I⁻ négatifs sont oxydés et convertis en I₂ grâce à une peroxydase (TPO)

- Iodation : une fois formée, l'iode se lie à la tyrosine de la thyroglobuline pour donner la MIT et la DIT.

- Union de la MIT et de la DIT : la peroxydase permet également le couplage entre la MIT et la DIT.

Deux molécules de MIT forment la thyroxine et l'union d'une MIT et d'une DIT forme la T₃.

Les hormones thyroïdiennes ainsi formées restent fixées à la thyroglobuline stockée dans la colloïde.

- Endocytose : sous l'action de la TSH, le phénomène de pinocytose intervient. Le pôle apical de la cellule thyroïdienne capte des gouttelettes de substance colloïdale riche en thyroglobuline. Les vésicules résultantes s'associent alors à des lysosomes.

- Libération des hormones : à l'intérieur de ces lysosomes, des enzymes protéolytiques permettent de libérer les iodothyronines T₃ et T₄. Ces hormones vont ensuite diffuser dans la circulation sanguine.

Les iodothyrosines MIT et DIT qui n'ont pas subi le couplage (de l'ordre de 60%) sont désiodées. L'iode est alors récupéré par la cellule thyroïdienne et constitue l'apport iodé endogène.

3. CATABOLISME

Il existe plusieurs voies de dégradation des hormones mais la désiodation est la voie physiologique principale.

1. La désiodation

Il existe trois désiodases humaines qui catabolisent la désiodation des thyronines. Ces enzymes se distribuent sélectivement selon le tissu.

Au cours de cette étape et en fonction de la localisation de l'atome d'iode perdu, la T₄ donnera naissance soit :

- à la T₃ qui est l'hormone active
- à la T₃ réserve qui est dépourvue de toute activité biologique

On constate alors que la T3 ne provient qu'à 20% de la thyroïde et qu'elle est produite à 80% au niveau des cellules cibles par la désiodation de la T4.

2. La conjugaison

La conjugaison à lieu au niveau du foie.

On a d'une part la sulfoconjugaison hépatique qui porte surtout sur la T3 et d'autre part la glucuronoconjugaison extra hépatique qui à lieu sur la T4.

Ces dérivés conjugués sont excrétés par la voir biliaire puis éliminés par la voir fécale.

3. Désamination oxydative

La désamination oxydative de la T4 et de la T3 conduit à l'acide tétraiodothyroacétique ou TETRAC et à l'acide triiodothyroacétique ou TRIAC. Ces deux métabolites subissent eux aussi une désiodation, une conjugaison et une décarboxylation.

4. Décarboxylation

Cette réaction forme la thyroxamine qui est biologiquement inactive.

4. TRANSPORT DES HORMONES THYROIDIENNES

Les deux hormones circulantes T3 et T4 forment des liaisons avec de nombreuses protéines plasmatiques ce qui explique que leurs quantités qui circulent à l'état libre sont très faibles. Trois protéines spécifiques de transport ont été recensées :

- La thyroxine binding pré albumine ou TBPA se lie uniquement à la thyroxine mais n'a aucune affinité avec la T3.
- L'albumine qui possède une faible affinité avec les hormones thyroïdiennes.
- La thyroxine binding globuline ou TBG.

La TBG est la principale protéine de transport. C'est une glycoprotéine de 570 kDa produite par le foie. Sa capacité de fixation est estimée à 20µg pour 100mL de sérum. Son affinité est plus importante pour la T4 que pour la T3.

La fraction libre des hormones thyroïdiennes est extrêmement faible à hauteur de 0,03% pour la T4 et 0,4% pour la T3. C'est pourtant cette fraction qui permet l'activité physiologique des hormones thyroïdiennes.

IV. REGULATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE.

La régulation de la fonction thyroïdienne s'effectue de deux façons différentes. Premièrement il existe des mécanismes régulateurs intrinsèques qui créent une relation inverse entre l'iode organique et l'activité des mécanismes d'hormonogénèse. En effet une concentration en iode anormalement élevée peut inhiber la libération d'hormones thyroïdiennes. Mais la régulation thyroïdienne se fait principalement par un rétrocontrôle négatif faisant intervenir l'hypothalamus et l'hypophyse.

1. LES ACTEURS

Deux hormones interviennent dans la régulation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 :

- la thyroïdolibérine ou TRH ou thyrotropin releasing hormon
- la thyroïdostimuline ou TSH ou thyroid stimulating hormon

1. La TSH.

La TSH est une hormone glycoprotéique de 28 kDa. Elle est composée de deux sous-unités α et β et est sécrétée par les cellules spécialisées de l'hypophyse. La TSH se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes. Cette liaison provoque par l'intermédiaire des protéines G l'activation de l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique. Elle active toutes les étapes du métabolisme iodé, de la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale.

La TSH permet également la synthèse de la peroxydase et de la thyroglobuline.

2. La TRH.

La TRH est un tri peptide sécrété par l'hypothalamus. Cette hormone est le principal facteur de contrôle de la sécrétion de la TSH.

Elle a une action stimulante sur les cellules hypophysaires qui libèrent la TSH et va exercer ses effets sur la thyroïde.

2. SECRETION DES HORMONES THYROIDIENNES ET REGULATION

L'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle déterminant dans la régulation des hormones thyroïdiennes.

Une diminution de la concentration en T3 et T4 stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus.

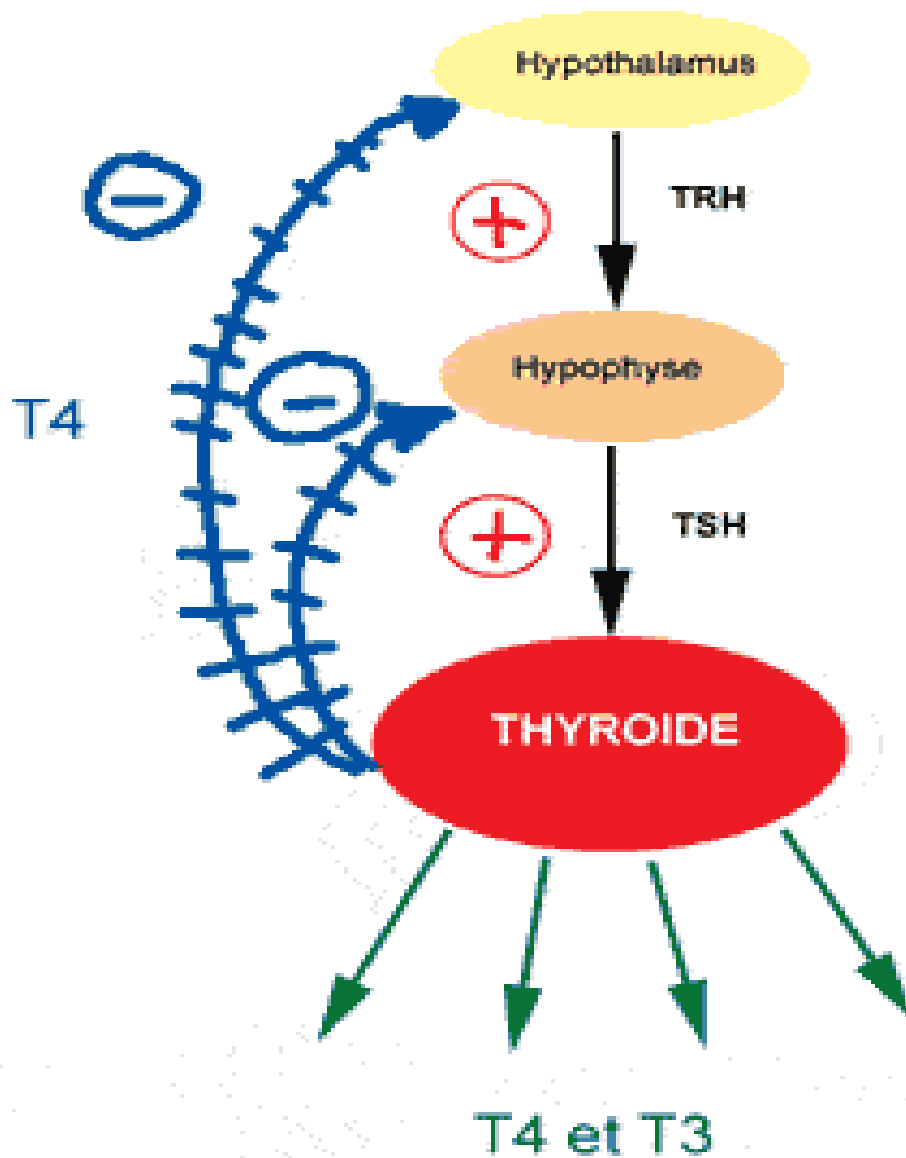
La TRH va ensuite gagner l'hypophyse par les veines portes hypophysaires et ainsi permettre la sécrétion de TSH par les cellules thyroïdiques.

La TSH entraîne différents effets sur la thyroïde :

- elle augmente le nombre de cellules et de follicules ainsi que leur croissance.
- elle diminue la captation de l'iode et l'iodation.

Les cellules folliculaires de la thyroïde en plus grand nombre vont alors libérer des molécules de T3 et T4 dans la circulation sanguine.

Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes exercent une rétro contrôle négatif, surtout au niveau hypophysaire, mais aussi au niveau hypothalamique où elles inhibent la sécrétion de TRH.



Les régulations des hormones thyroïdiennes

Schéma de la régulation des hormones thyroïdiennes. [32]

V. ACTIONS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES.

Les effets des hormones thyroïdiennes sont multiples.

Leur influence se remarque sur l'ensemble des métabolismes assurant, chez le sujet normal, un équilibre entre catabolisme et anabolisme. Elle se remarque aussi sur de nombreux tissus et systèmes.

1. EFFETS SUR LES METABOLISMES

1. Métabolisme de base et thermogénèse

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène. En effet, celles-ci accélèrent la synthèse de nombreuses protéines enzymatiques et notamment d'enzymes mitochondriales. Ces hormones augmentent également la calorigénèse.

2. Métabolisme des lipides

La lipogénèse et la lipolyse sont augmentées par les hormones thyroïdiennes.

En effet, ces dernières stimulent la synthèse hépatique de cholestérol en contrôlant l'activité de l'enzyme clé qu'est l'HMG-CoA- Réductase.

Malgré cette stimulation, les hormones thyroïdiennes sur la dégradation du cholestérol l'emportent. Ceci entraîne une baisse des taux de LDL et de cholestérol.

On peut donc conclure que sous l'effet des hormones thyroïdiennes, on observe une diminution des stocks lipidiques de l'organisme.

3. Métabolisme des glucides

Les hormones thyroïdiennes modifient la plupart des aspects du métabolisme glucidique, aussi bien par un effet direct que indirect, par la potentialisation d'autres hormones, en particulier les catécholamines.

Les hormones thyroïdiennes augmentent la vitesse d'absorption intestinale du glucose. Elles agissent sur l'insuline en diminuant son taux de sécrétion et en augmentant sa dégradation.

Elles ont un rôle hyperglycémiant.

4. Métabolisme des protéines

Lorsqu'elles sont en concentration physiologique, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes.

Elles ont une action directe mais également indirecte, en stimulant l'action anabolisante protéique d'autres hormones comme les glucocorticoïdes ou l'hormone de croissance.

2. EFFETS SUR LES SYSTEMES ET LES TISSUS

1. Le système osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance et la maturation du squelette. En effet, elles stimulent la croissance osseuse, en particulier au niveau des centres d'ossification épiphysaires.

2. Le système musculaire

Les muscles sont particulièrement sensibles à l'effet des hormones thyroïdiennes. En effet, elles contrôlent la contraction musculaire et le métabolisme de la créatinine.

3. Le système cardiaque

Les hormones thyroïdiennes entraînent des effets directs ou indirects qui vont se traduire par :

- une accélération du rythme cardiaque
- une augmentation de la force de contraction du cœur
- une facilitation de la vitesse de conduction
- une hypertrophie ventriculaire
- une augmentation du débit cardiaque

4. Le système nerveux central

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle prépondérant dans le développement et la maturation du système nerveux central.

En effet, elles favorisent la myélinisation des fibres nerveuses. D'autre part, elles stimulent la croissance des axones et des dendrites ainsi que celles des corps cellulaires.

5. Le système digestif

Les hormones thyroïdiennes favorisent la mobilité et le tonus gastro-intestinal.

6. Le système génital

Les hormones thyroïdiennes vont permettre un fonctionnement normal des organes génitaux. De plus elles vont stimuler la lactation.

CHAPITRE 2 :

LA MALADIE HYPOTHYROIDIENNE ; CAUSES ET TRAITEMENTS

I. DEFINITION DE L'HYPOTHYROIDIE

L'hypothyroïdie est due à des étiologies diverses. La glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes. Le taux d'hormones sériques sera donc anormalement bas.

En fonction de l'organe atteint on distingue :

- l'hypothyroïdie primaire lorsqu'elle résulte d'une atteinte primitive de la glande thyroïde
- l'hypothyroïdie secondaire ou centrale ou hypophysaire lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypophyse avec un défaut de sécrétion de la TSH
- l'hypothyroïdie tertiaire lorsqu'elle est consécutive à l'atteinte de l'hypothalamus avec un défaut de sécrétion de la TRH.

1. L'INSSUFISANCE THYROIDIENNE

1. Les causes auto-immunes

a) La thyroïdite d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto est la cause la plus commune des hypothyroïdies en occident. Dans cette pathologie on observe une destruction auto-immune graduelle de la thyroïde. Le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie a été clairement établi. Dans tous les cas, la combinaison des gènes et des facteurs de l'environnement est responsable de la maladie.

Dans cette thyroïdite, des lymphocytes CD4, induisent la production d'auto-anticorps dirigés contre les structures thyroïdiennes. Ils induisent aussi la maturation des cellules CD8, responsables de la destruction cellulaire thyroïdienne.

Les cellules thyroïdiennes expriment de nombreux antigènes servant de cibles aux auto-anticorps :

- la thyropéroxydase est une enzyme clé permettant l'incorporation de l'iode dans les hormones thyroïdiennes.
- La thyroglobuline est un précurseur des hormones thyroïdiennes.
- Le récepteur de la TSH

On observe donc dans la thyroïdite d'Hashimoto des auto-anticorps antithyroïdiens :

- anticorps anti-thyroglobuline : ils ont été les premiers à être identifiés. Ce sont habituellement des IgG et leur rôle pathogène n'est pas apparent.
- Anticorps anti-thyropéroxydase qui sont aussi des IgG

CLINIQUE

Il s'agit d'un goitre d'évolution très lente, indolore.

DIAGNOSTIC

La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite.

Les signes d'hypothyroïdie ne sont présents que dans 20% des cas au stade précoce du diagnostic et s'installent progressivement au cours des mois et des années.

On observe une augmentation progressive de la TSH ainsi qu'une diminution de la T4.

L'élément diagnostique primordial est la présence d'une concentration élevée des anticorps dirigés contre la thyroperoxydase ainsi que de ceux dirigés contre la thyroglobuline mais de façon moins importante.

On complètera le diagnostic par une échographie cervicale. Elle se caractérise par un aspect hypoéchogène de la glande. Elle permet de préciser ses dimensions ainsi que la présence éventuelle de nodules.

EVOLUTION

Avec les années il y a une exagération des signes cliniques.

b) La thyroïdite atrophique

Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme après la ménopause. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé que dans la thyroïdite de Hashimoto, mais il s'agit de deux affections très voisines.

Cependant, on la différencie de la thyroïdite de Hashimoto car il n'y a pas de goitre.

c) La thyroïdite silencieuse

La thyroïdite silencieuse est une affection auto-immune rare. On l'appelle aussi la thyroïdite du post partum. Elle correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltration lymphocytaire intra thyroïdienne. Elle survient presque exclusivement dans les six mois qui suivent la grossesse, on parle alors de thyroïdite du post partum. On pense que dans cette pathologie, il existe une prédisposition génétique.

SIGNES CLINIQUES

Dans cette pathologie on observe un goitre peu important et indolore.

Les manifestations cliniques sont très discrètes.

SIGNES BIOLOGIQUES

Les analyses biologiques mettent le plus souvent en évidence une hyperthyroïdie transitoire qui ne dure que quelques semaines.

Par la suite est décrite une hypothyroïdie dont l'évolution est spontanément résolutive.

On notera également la présence d'une concentration élevée d'anticorps antithyroperoxydase.

Chez 50% des patientes on observe une augmentation de la vitesse de sédimentation.

d) La thyroïdite de Quervain

La thyroïdite de Quervain est une inflammation de la thyroïde bénigne et transitoire. Elle est probablement d'origine virale. On l'associe aux virus Influenzae, Coxsackie ou Adénovirus. Cette pathologie fait le plus souvent suite à un épisode infectieux de la sphère ORL. Elle fait intervenir la libération du contenu vésiculaire en hormones

thyroïdiennes sous la dépendance du processus anti-inflammatoire. L'épuisement des réserves explique la phase secondaire d'hypothyroïdie.

Une réaction immunitaire limitée fait augmenter le taux des anticorps antithyroïdiens.

CLINIQUE

- signes locorégionaux : on observe une augmentation du volume de la thyroïde. Le patient ressent une douleur thyroïdienne uni ou bilatérale avec une irradiation cervicale, la douleur va fréquemment jusqu'à l'oreille.
- Signes généraux : ce sont des symptômes grippaux avec fièvre et frissons. Des signes d'hyperthyroïdie peuvent apparaître de façon transitoire (palpitation, nervosité, amaigrissement)

DIAGNOSTIC

- clinique : la douleur et les symptômes infectieux sont présents mais ne sont en rien spécifiques.
- biologique : la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive sont élevés et marquent une inflammation. On observe une légère augmentation des lymphocytes surtout des neutrophiles. Au début il est possible d'observer des signes d'hyperthyroïdie avec des hormones thyroïdiennes augmentées et une TSH effondrée.

IMAGERIE

L'iode radioactif ne se fixe pas sur la thyroïde.

EVOLUTION

Dans la majorité des cas l'hypothyroïdie succède à l'hyperthyroïdie.

Cette pathologie régresse spontanément mais des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticoïdes ainsi qu'un traitement substitutif accélèrent la guérison.

SURVEILLANCE

Il est important de refaire un bilan thyroïdien à distance de cet épisode pour déceler une éventuelle maladie thyroïdienne préexistante qui aurait été révélée par cette inflammation.

2. Les thyroïdites d'origine iatrogène

a) Médicamenteuses

- iode et amiodarone :

L'apport massif d'iode peut induire une insuffisance thyroïdienne. En effet, il peut bloquer l'iodation de la thyroglobuline et donc diminuer la synthèse hormonale. Ce phénomène est appelé effet Wolf Chaikoff. Chez les sujets normaux c'est un effet transitoire et on observe un échappement au bout de 48H.

Si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas nous serons alors face à un état d'hypothyroïdie.

L'amiodarone est responsable à 60% des dysthyroïdies médicamenteuses. Les autres produits peuvent être des agents de contrastes radiologiques ou des antiseptiques locaux.

Ces hypothyroïdies induites par l'iode indiquent le plus souvent une pathologie thyroïdienne préexistante qui sera confirmée par une anomalie morphologique ou la présence d'anticorps antithyroïdiens.

- le lithium :

Ce produit a une action antithyroïdienne qui peut se manifester après des années de traitement.

Le lithium semble inhiber le transport intra thyroïdien de l'iode ainsi que la libération de T3 et de T4 par le thyrocyte. Il pourrait aussi être à l'origine d'une réaction auto-immune.

Comme l'iode il peut révéler une pathologie thyroïdienne préexistante.

La mise en place d'un traitement au lithium nécessite donc un examen clinique et biologique des fonctions thyroïdiennes.

- les antithyroïdiens de synthèse :

Ils sont une cause évidente. Les dérivés du thiouracile et du carbimazole induisent une hypothyroïdie par blocage de l'activité enzymatique de la thyroperoxydase. Cette cause est rare et ne se rencontre que si les molécules sont administrées de façon mal adaptée chez les patients hyperthyroïdiens.

- les cytokines :

Les traitements d'interférons α et d'interleukine-2 utilisés dans les hépatites B et C ou autres infections modifient l'équilibre immunitaire des sujets traités et dans certains cas des anticorps anti-TPO ou anti récepteur à la TSH peuvent apparaître.

b) La cause postopératoire

L'hypothyroïdie sera d'autant plus profonde que la thyroïdectomie a été totale et qu'il reste peu de parenchyme en place.

La thyroïdectomie totale est généralement pratiquée pour un cancer de la thyroïde.

L'hypothyroïdie qui suit est observée dans 100% des cas. Elle sera rapidement prise en charge à la suite de l'intervention. Après l'intervention il est nécessaire de réaliser un examen clinique annuel et un dosage biologique régulier.

c) La radiothérapie

L'hypothyroïdie est fréquente après une irradiation. Elle est due à une destruction de la glande.

2. LA CARENCE IODEE

C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse.

Dans le monde plus de 740 millions de personnes souffrent de carence iodée.

Elle est responsable de l'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra-utérine lorsque la mère est également carencée, avec goitre volumineux, crétinisme et troubles neurologiques irréversibles.

Le crétinisme est une complication sévère se retrouvant dans les zones de goitre endémique.

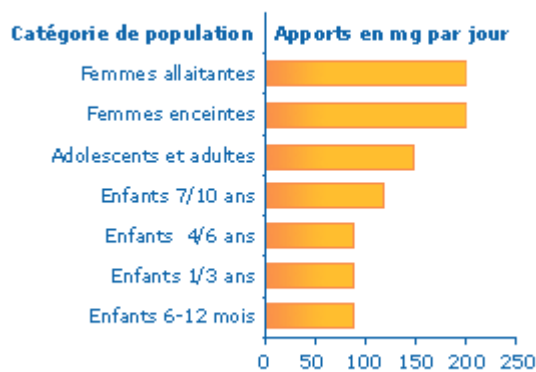
Les sujets atteints présentent un retard mental irréversible.

Il existe deux formes de crétinisme :

- le crétinisme neurologique caractérisé principalement par des troubles neurologiques avec troubles de la motricité, surdimutité, strabisme
- le crétinisme endémique myxœdémateux marqué par un tableau d'hypothyroïdie sévère avec retard staturo-pondéral et déficit psychomoteur.

La forme neurologique prédomine. Le crétinisme est une forme extrême des troubles causés par une carence iodée.

Les besoins quotidiens en iode sont différents en fonction de l'âge de l'individu.



Source : Les ANC pour la population française, 2001.

Schéma des apports nutritionnels conseillés en fonction de l'âge.

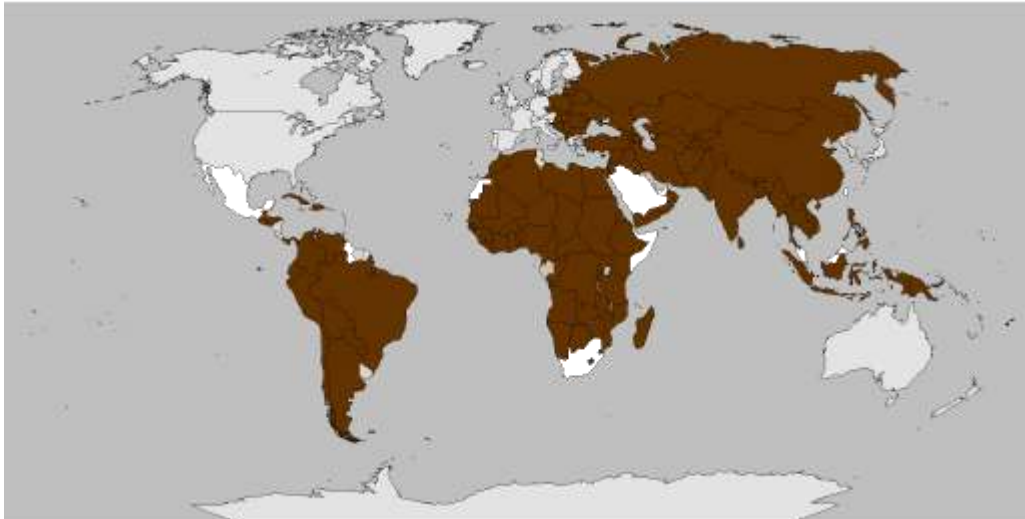
Des études épidémiologiques ont clairement montrées des apports iodés insuffisants sur le continent européen. La France n'est pas épargnée [33].



Carte de l'iodurie en France en µg/dL, le détail région par région. [34]

Cette carte illustre bien la persistance d'une carence modérée en iode chez les sujets adultes vivants en France. On parle de carence endémique dans certaines régions. Il faut noter qu'elle est plus sévère chez les femmes que chez les hommes et qu'elle est plus marquée à l'est.

Dans le monde, sont recensées de nombreuses zones géographiques où les besoins en iode sont insuffisants et entraînent des troubles dus à la carence en iode ou TDCI. Les données sur le sujet datent de 1990 et nous n'avons pas trouvé de nouveau recensement depuis cette année. L'Asie est le continent le plus touché par ces troubles. Ensuite on retrouve le continent africain puis le proche orient et l'Amérique latine. Fort heureusement, aujourd'hui de nombreux programmes de production et d'importation de sel iodé sont en place dans les pays en voie de développement [35].



Carte mondiale des troubles dus à une carence en iode en 1990. [36]

La grossesse est une période critique qui va entraîner une hausse des besoins en iode. En effet, du fait de l'hyperoestrogénie, la clairance rénale de l'iode va augmenter. Ces besoins augmentent aussi car en seconde partie de grossesse l'iode traverse le placenta afin que le fœtus synthétise ses propres hormones thyroïdiennes.

Toutes ces constatations imposent donc de continuer les efforts de prophylaxie contre la carence iodée tant au niveau national qu'international, et plus particulièrement chez les femmes enceintes pour améliorer la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse et prévenir les risques chez la mère et son enfant.

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

La prophylaxie des TDCI consiste à compléter le régime alimentaire ordinaire par de l'iode sous différentes formes. Le sel choisi est ensuite mélangé au sel de cuisine.

L'OMS recommande un apport de 150µg d'iode par jour par le sel iodé.

Grâce à cette prophylaxie, le crétinisme tend à disparaître.

On distingue 3 types de pays :

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

[2]

3. L'HYPOTHYROIDIE CONGENITALE

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie endocrine fréquente chez l'enfant. En France sa prévalence est d'une naissance sur 3500. [30]

Plusieurs causes sont à l'origine de cette maladie :

- une anomalie de développement partiel de la thyroïde ou ectopie pour 55% des cas
- une anomalie de développement complet de la thyroïde ou athyréose pour 30% des cas
- un déficit de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans 15% des cas.

1. Signes cliniques

Durant les deux premières semaines de vie on observe les symptômes suivants :

- une hypothermie
- des difficultés à la prise des repas
- un endormissement de l'enfant
- une constipation
- des difficultés respiratoires fréquentes en cas de goitre

Par la suite, la croissance staturale est ralentie et le périmètre crânien ou PC se développe lentement.

On pourra également être alerté par :

- un ictère néonatal persistant par rapport à celui que l'on observe de façon physiologique
- un cri rauque et bref, retardé à l'émission
- une hernie ombilicale
- des sutures crâniennes larges et la persistance d'une fontanelle postérieure supérieure à 5mm
- un visage infiltré surtout au niveau du nez et des yeux
- une peau froide, marbrée et sèche

La palpation de la thyroïde est possible chez le nouveau-né : elle pèse normalement 1 à 2g.

La palpation se fait en plaçant la tête du nouveau-né en arrière. Elle permet parfois de montrer l'existence d'un goitre mais le plus souvent on observe une loge thyroïdienne vide.

2. Signes biologiques

Les concentrations en TSH sont particulièrement élevées. Les taux de T4 et de T3 libres sont quand à eux abaissés.

Une anémie très fréquente sera recherchée de façon systématique.

3. Diagnostic et dépistage

L'hypothyroïdie congénitale est dépistée de façon systématique en France depuis 1979. Le test de dépistage consiste en un dosage de TSH sur papier buvard. Ce test est parfaitement sensible et spécifique.

Si la TSH est comprise entre 20 et 40mU/L il est nécessaire de réaliser un prélèvement de contrôle.

Si ce second prélèvement révèle une TSH supérieure à 50mU/L, l'enfant devra être traité.

Ce dépistage a permis de diminuer nettement la prévalence de cette pathologie.

Un diagnostic prénatal est réalisé lors de certaines formes familiales d'hypothyroïdie grâce à une échographie pouvant montrer un goitre des vingt à vingt trois semaines de grossesse.

Dans ce cas on procède à un dosage d'hormones thyroïdiennes dans le sang fœtal.

4. Surveillance

Il est important de surveiller la croissance normale de l'enfant.

Il faudra surveiller le taux de TSH tous les quinze jours jusqu'à sa normalisation puis tous les deux mois jusqu'à l'âge de six mois puis tous les trimestres jusqu'à deux ans.

Par la suite un bilan sera réalisé tous les six mois.

II. LA SYMPTOMATOLOGIE.

1. SIGNES CLINIQUES HABITUELS

1. Syndrome d'hypo métabolisme

De nombreuses manifestations montrent un ralentissement global d'activité des principales fonctions vitales de l'organisme.

On observe une asthénie à prépondérance matinale.

Le ralentissement intellectuel se traduit par une baisse de la mémoire, de l'esprit d'initiative ainsi que de l'attention. Dans les formes très évoluées on constatera même une somnolence du patient.

La frilosité sera un symptôme précoce et important.

La prise de poids est habituelle mais le plus souvent modérée. Elle est la conséquence d'une surcharge hydrique de l'organisme. Dans le même temps on observe une baisse de l'appétit.

La consommation d'oxygène est diminuée à l'état basal.

2. Manifestations cardio-vasculaires

La bradycardie sinusale fait partie également du syndrome d'hypo métabolisme. On note un ralentissement des contractions du muscle cardiaque.

3. Manifestations digestives

La constipation est un symptôme quasi constant de l'hypothyroïdie. Elle est souvent très précoce. La constipation traduit le ralentissement de la contractilité des fibres musculaires lisses de l'intestin. Les explorations radiologiques et endoscopiques peuvent révéler une hypotonie intestinale.

4. Le syndrome cutanéomuqueux

Il se caractérise par une sécheresse de la peau. Elle sera pâle, jaunâtre et froide. On observe également une cyanose des lèvres et une diminution de la transpiration. Les cheveux, les poils pubiens et axillaires sont clairsemés. Les sourcils sont appauvris. On notera aussi une fragilité des ongles qui sont souvent cassés et striés. L'infiltration des muqueuses est assez précoce : une atteinte du larynx et du voile du palais donnent une voix plus rauque. Des ronflements nocturnes peuvent apparaître. On remarque parfois une infiltration de la face dorsale de la main mais aussi des paupières surtout le matin au réveil.

5. Syndrome neuromusculaire

Il est souvent très précoce. Nous allons distinguer l'atteinte musculaire et l'atteinte neurologique.

ATTEINTE MUSCULAIRE

- fatigabilité anormale
- crampes douloureuses
- atteinte des muscles des ceintures scapulaires et pelviennes en premier lieu

ATTEINTE NEUROLOGIQUE

- paresthésies des mains et des pieds accentuées la nuit
- syndrome du canal carpien lié à la paralysie du nerf médian
- hypoacousie faisant suite à une atteinte du nerf cochléaire

6. Effets métaboliques

METABOLISME DES LIPOPROTEINES

On note une hypercholestérolémie due à la hausse de l'absorption intestinale du cholestérol et une augmentation des LDL due à une diminution des récepteurs à LDL.

METABOLISME DES GLUCIDES

Dans l'hypothyroïdie, l'absorption du glucose est ralentie ainsi que la glycogénolyse, la production hépatique et sa consommation par le muscle.

METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Au cours de l'hypothyroïdie, les taux d'excrétion du calcium et du phosphore sont diminués dans les urines et les selles. Malgré une absorption digestive accrue, la calcémie reste habituellement dans des concentrations physiologiques alors que la calciurie peut elle être diminuée.

7. Anomalies hydro électrolytiques

On observe une rétention hydrique qui va entraîner une hyponatrémie de dilution dont l'incidence et la gravité dépendent de la sévérité de l'hypothyroïdie.

2. SIGNES CLINIQUES DES FORMES COMPLIQUEES

Ces signes sont un mode fréquent de révélation des hypothyroïdies primaires.

1. Atteinte cardiovasculaire

La modification de l'activité et du métabolisme entraînent une bradycardie et une diminution de la force contractile du muscle cardiaque et des troubles du rythme ventriculaire.

L'augmentation du volume cardiaque est habituelle et est en grande partie liée à une infiltration péricardique. Cependant les épanchements péricardiques importants sont devenus très rares du fait de la précocité du diagnostic.

2. Complications neuromusculaires

On peut observer un état dépressif et chez le sujet âgé on constate parfois un syndrome confusionnel.

Les reflexes deviennent lents et décomposés.

On remarque une apnée du sommeil chez de nombreux hypothyroïdiens.

Le coma myoedémateux constitue une complication rare mais grave. La clinique associe un coma calme avec une bradycardie et une hypothermie.

3. Atteintes hématologiques

Une anémie est fréquemment retrouvée chez les patients hypothyroïdiens, elle peut être de tout type.

Des troubles de la coagulation ont été rapportés avec un défaut d'adhésivité plaquettaire et des anomalies comparables à celles de la maladie de Von Willebrand.

4. Anomalies rhumatologiques

Les acroparesthésies des mains sont souvent liées à la compression du nerf médian dans le canal carpien.

On observe également des arthroses surtout au niveau des mains, des genoux et des chevilles ainsi que des tendinites.

La douleur et la tuméfaction articulaire caractérisent l'évolution clinique.

La réduction de la clairance rénale et du métabolisme de l'acide urique explique l'hyperuricémie entraînant des crises de goutte assez fréquentes chez les patients hypothyroïdiens.

5. Modifications endocriniennes

Une hyperprolactinémie peut être observée chez 4 à 6% des femmes. Elle est due à une réponse accrue des cellules lactotropes à la TRH dans l'hypothyroïdie. Elle peut entraîner une galactorrhée et des troubles du cycle menstruel.

Il existe des anomalies du cycle menstruel : aménorrhée, ménorragies, frigidité et stérilité.

Chez l'homme l'impuissance et une altération de la spermatogénèse ont été mises en évidence. Les taux d'hormones sexuelles sont abaissés.

III. DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE D'UNE HYPOTHYROIDIE.

1. GENERALITES

Le tableau qui suit nous résume les examens les plus utiles au diagnostic et à la surveillance d'une hypothyroïdie.

| | DIAGNOSTIC | SURVEILLANCE |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| EXAMENS DE 1ERE INTENTION | TSH | TSH |
| EXAMENS DE 2EME INTENTION | T4 LIBRE ANTICORPS ANTI TPO | T4 LIBRE |
| EXAMENS INUTILES | T3 LIBRE AUTRES DOSAGES IMMUNOLOGIQUES THYROGLOBULINE IODURIE LIPIDES | AUTRES DOSAGES IMMUNOLOGIQUES THYROGLOBULINE IODURIE LIPIDES |

Tableau de diagnostic et de surveillance d'une hypothyroïdie. [39]

2. EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTHYROIDIE

Le dosage de TSH est l'examen de référence.

Lorsque le taux de TSH est normal, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé.

Cependant un taux de TSH dans des valeurs inférieures à l'intervalle de référence du laboratoire chez un patient symptomatique fera suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Il faudra alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de T4 libre (dont le taux sera bas) et un test à la TRH (réponse faible ou nulle en cas d'hypothyroïdie secondaire, retardée en cas d'hypothyroïdie tertiaire).

En seconde intention, face à une élévation de la TSH on peut :

- A nouveau contrôler le premier dosage de la TSH lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire, pour confirmer le diagnostic.
- Doser la T4 libre pour confirmer le diagnostic.
- Doser éventuellement les anticorps anti TPO

3. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPOTHYROIDIE

- Lors de l'instauration d'un traitement hormonal, un premier contrôle du dosage de la TSH pourra être effectué six à huit semaines après avoir atteint la dose thérapeutique supposée efficace.
- Lors de l'ajustement des doses thérapeutiques un contrôle par le dosage de la TSH peut être proposé en attendant au minimum huit à douze semaines, voire plus après tout changement de posologie.
- Chez un patient traité par hormonothérapie substitutive et correctement équilibré, un contrôle biologique par dosage de la TSH est justifié tous les 6 à 12 semaines.
- Dans certains cas (doute sur la compliance du patient, instabilité inexplicée de l'hypothyroïdie), un dosage complémentaire de T4 libre ou de T3 libre peut être nécessaire.

IV. LES TRAITEMENTS

Le traitement des différentes hypothyroïdies se fait par les hormones thyroïdiennes. Celles-ci furent isolées dès 1915 pour la thyroxine et après 1945 pour les autres hormones. De nombreuses préparations ont été réalisées par le passé afin de mettre en place une hormonothérapie de substitution.

Les traitements actuels font appel aux hormones thyroïdiennes de synthèse.

Ils ne passent pas la barrière placentaire.

1. OBJECTIFS DE L'HORMONOTHERAPIE

Les hormones thyroïdiennes sont prescrites en tant que :

- Traitement substitutif afin de restaurer l'euthyroïdie chez un patient atteint d'une hypothyroïdie périphérique, rarement centrale.
- Traitement freinateur afin de contrôler la sécrétion de TSH au cours des affections thyroïdiennes.

2. LES MOLECULES UTILISEES [31]

1. La lévothyroxine ou L- T4

On la trouve dans les produits suivants :

- L-THYROXINE® sous forme de gouttes
- LEVOTHYROX ® sous forme de comprimés et existant sous de nombreux dosages, 25, 50, 100, 125, 150, 175 et 200µg.

2. La liothyronine ou L-T3

Elle est commercialisée sous le nom de CYNOMEL®. Les comprimés sont dosés à 25µg de L-T3.

3. Le mélange L-T3 et L-T4

Il est commercialisé sous le nom de EUTHYRAL®.
Chaque comprimé contient 100µg de L-T4 et 20µg de L-T3.
Le rapport 5/1 est proche du rapport physiologique.

4. L'acide triiodothyroacétique ou tiratricol

Il est commercialisé sous le nom de TEATROIS®.
Chaque comprimé est dosé à 0,350 mg.
Cette molécule est un métabolite physiologique de la T3 qui agit préférentiellement au niveau hypophysaire pour freiner la TSH tout en ayant des effets périphériques moins importants que ceux de la T3.

3. PHARMACOCINETIQUE

La lévothyroxine et la liothyronine sont rapidement absorbées au niveau du tractus digestif.

Elles n'ont pas les mêmes capacités de liaison aux protéines plasmatiques, ni la même demi-vie. Il y aura donc des méthodes de prise différentes en fonction du traitement de substitution utilisé.

Aucune de ces deux molécules ne passe la barrière placentaire.

4. METABOLISME

Il est semblable à celui des hormones naturelles.

Les hormones thyroïdiennes subissent une désiodation.

Elles subissent également, au niveau hépatique, une glucuronoconjugaison et une sulfoconjugaison.

Les différents métabolites sont excrétés par la bile. Une faible quantité d'hormone libre est éliminée par les selles. C'est en fait la fraction de la dose administrée par voie orale et non absorbée par la barrière intestinale.

5. MECANISME D'ACTION

Les formes libres des hormones thyroïdiennes pénètrent dans la cellule par diffusion ou transport actif.

A l'intérieur de la cellule la T4 sera convertie en T3 par une désiodase.

La T3 va ensuite gagner l'intérieur du noyau et se fixer aux récepteurs des hormones thyroïdiennes. L'activation de ces récepteurs nucléaires se traduit par une augmentation

de l'activité des ARN polymérase et de la formation d'ARN ainsi que de la synthèse protéique qui en dépend.

Ces récepteurs se trouvent dans les tissus sensibles à cette hormone : hypophyse, foie, cœur, muscles, poumons, intestin.

L'affinité de la T3 pour le récepteur est dix fois supérieure à celle de la T4.

6. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT

La posologie sera en fonction de la gravité du dysfonctionnement thyroïdien, de l'âge du sujet et de sa tolérance individuelle.

Le traitement par les hormones thyroïdiennes doit être instauré de façon progressive.

Chez les sujets jeunes sans antécédents cardiaques, la dose substitutive peut parfois être prescrite dès l'initiation du traitement. Cela est également le cas chez les femmes enceintes.

Au cours de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent chez les patientes présentant une hypothyroïdie primitive. Il sera donc nécessaire d'adapter l'hormonothérapie de façon précoce, dès le premier trimestre.

Dans la majorité des cas, l'hypothyroïdie est une maladie définitive, le traitement sera donc poursuivi indéfiniment.

7. CHOIX DU TRAITEMENT

La lévothyroxine est le traitement de référence de l'hypothyroïdie.

La liothyronine n'est pas recommandée en raison de sa demi-vie courte nécessitant plusieurs prises journalières.

On peut entendre que la lévothyroxine est le traitement de choix du fait de sa stabilité, de l'uniformité de son dosage, de son faible coût, de l'absence de protéines étrangères allergènes, de la pratique aisée des examens de laboratoire et de la longue demi-vie permettant une administration quotidienne.

8. CONTRE-INDICATIONS

Les hyperthyroïdies et les cardiopathies décompensées constituent les deux seules contre-indications absolues.

9. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables retrouvés sont le plus souvent dus à un surdosage thérapeutique.

En conséquence, les effets indésirables sont en fait les symptômes de l'hyperthyroïdie :

- tremblements
- troubles du rythme cardiaque
- tachycardie
- insomnie
- excitabilité
- élévation de la température
- sueurs
- amaigrissement rapide
- diarrhée

On peut également observer une aggravation de toute cardiopathie.

10. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il faudra surveiller les associations des hormones thyroïdiennes avec les médicaments suivants :

- colestyramine, charbon, pansements gastro-intestinaux, antiacides locaux
- barbituriques
- anti-vitamines K
- insuline et antidiabétiques oraux
- antidépresseurs tricycliques

11. LES VOIES DE RECHERCHE

Les voies de recherche semblent plus s'orienter d'après la littérature vers la transplantation d'organes ou de cellules. En effet, cette approche sera plus physiologique pour traiter les désordres thyroïdiens. La thérapie hormonale habituelle ne peut pas reproduire les interactions métaboliques complexes des hormones.

L'allo transplantation semble difficile à mettre en place en raison des problèmes de rejet.

Les recherches tendent plutôt vers des transplantations endocriniennes de cellules et ceci pour tous les désordres.

Les premiers essais ont commencé avec les cellules des îlots de Langerhans du pancréas. Les îlots prélevés proviennent de porc. On réalise ensuite l'encapsulation de ces îlots dans de minuscules sphères de polymères. Ainsi, les tissus transplantés sont protégés d'une éventuelle réaction du système immunitaire du receveur et donc d'un éventuel rejet. Ceci permettrait donc (il y avait deux « donc ») d'éviter la prise de médicaments immunosuppresseurs.

Malgré l'encapsulation, les cellules continuent de remplir leur fonction.

Pour la thyroïde, on cherche à former une glande thyroïde bio artificielle à l'aide de cette technique d'encapsulation et de transplantation.

Les perspectives de traitements futurs semblent donc s'orienter préférentiellement vers des techniques issues de la biotechnologie.

**DEUXIEME PARTIE : INTERACTION ENTRE LA
GROSSESSE ET L'HYPOTHYROIDIE.**

CHAPITRE 1 : GENERALITES

I. PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE DURANT LA GROSSESSE

La grossesse provoque de nombreuses variations. On parle alors d'« orage endocrinologique »

1312 : Engelhorn décrit la variation de volume de la glande thyroïdienne chez la femme enceinte.

1938 : Musset décrit les modifications du métabolisme basal durant la grossesse.

Dans les années 1990, les travaux qui portent sur le dosage des fractions libres des hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire les fractions actives de ces hormones, montrent une adaptation de la glande thyroïdienne durant la grossesse et un état dit d'euthyroïdie.

1. MODIFICATIONS DE LA THYROÏDE MATERNELLE

1. Variations anatomiques

L'aspect de la glande thyroïde varie au cours de la grossesse.

Chez la majorité de parturientes, on observe une hausse d'environ 20 à 30% du volume de la thyroïde selon les auteurs. [1]

Chez 9% de ces femmes on observe un goitre vrai.

Sur le plan physiologique, on observe une hyperplasie des cellules folliculaires et une colloïde abondante suggérant un hyperfonctionnement de la thyroïde.

L'hyperplasie de la glande thyroïde est corrélée à :

- un déficit relatif en iode de la femme enceinte [1], en particulier au premier trimestre. Il est attribué à l'élévation de la clairance rénale par augmentation de la filtration glomérulaire, mais aussi à l'hémodilution relative lors de l'état gravide.
Nous pouvons aussi l'expliquer par le transfert actif de l'iode à travers la barrière placentaire ainsi que par la déperdition placentaire. En effet, 1gramme de placenta va stocker 3µg d'iodure.
Le bilan sodé de la patiente ne sera pas modifié à condition que l'apport en iode reste suffisant.
- la présence d'hormone placentaire thyroïdienne HCG. L'analogie de sa sous unité α avec celle de la TSH lui confère une propriété thyroïdienne. On parle d'effet TSH-like.
- L'action de l'hyperoestrogénie gravidique sur la croissance des cellules folliculaires.

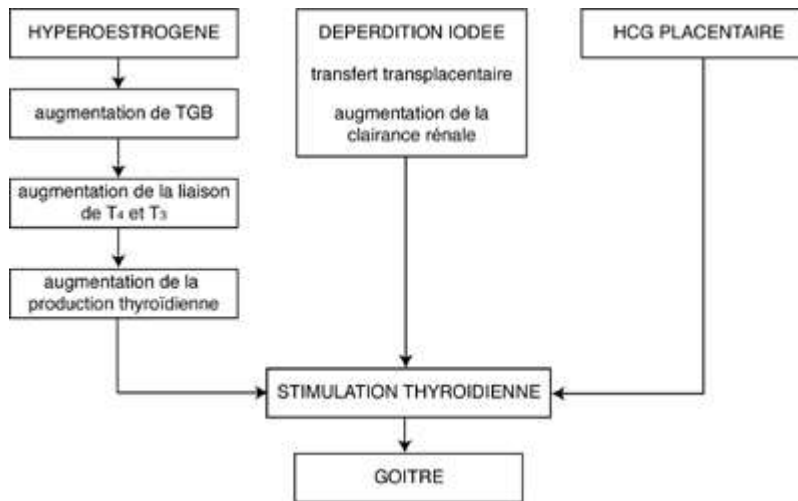


Schéma des modifications de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse.

2. Modifications fonctionnelles de la glande

La concentration de la TSH varie au cours de la grossesse de façon inversement proportionnelle à l'HCG.

Durant le premier trimestre de grossesse, la concentration d'HCG augmente alors que celle de TSH diminue.

L'adaptation de la fonction thyroïdienne est maximale au premier trimestre, puis on note une stabilisation par la suite dans le cas où toute autre pathologie gravidique est absente.

Au deuxième et au troisième trimestre de grossesse, on assiste à une augmentation régulière de la concentration de TSH et à l'inverse une diminution de la concentration de HCG.

A l'inverse, on note une corrélation positive entre le taux d'HCG et celui de thyroxine libre ou T4L. Au cours du premier trimestre les taux de T4L et de HCG augmentent parallèlement.

Les taux élevés d'HCG peuvent entraîner une hyperthyroïdie transitoire responsable de ce que l'on appelle : « hyperémesis gravidarum ». Le symptôme principal associé à cet état consiste en des vomissements incoercibles.

Elle sera spontanément résolutive entre le troisième et le cinquième mois de grossesse.

Les œstrogènes augmentés chez la femme enceinte stimulent la synthèse hépatique de TGB. La capacité de fixation pour la T3 et la T4 est ainsi accrue. Les dosages des hormones totales ne sont donc plus utilisés en cours de grossesse.

La fraction libre active des hormones thyroïdiennes reste inchangée et on maintient alors un état d'euthyroïdie.

| <u>CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES</u> | <u>CHANGEMENTS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE</u> |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| AUGMENTATION TBG | AUGMENTATION DES TAUX SÉRIQUES DE T4 ET T3 TOTAUX |
| HCG | HAUSSE DE LA T4L ET BAISSÉ DE LA TSH |
| AUGMENTATION DU VOLUME PLASMATIQUE | HAUSSE DU POOL DE T3 ET T4 |
| HAUSSE DE LA DESIODASE DE TYPE III | HAUSSE DE LA DÉGRADATION DE T3 ET T4 |
| AUGMENTATION DE LA CLAIRANCE URINAIRE DE L'IODE | DIMINUTION DE LA PRODUCTION D'HORMONES |
| AUGMENTATION DU VOLUME THYROÏDIEN MATERNEL | HAUSSE DE LA THYROGLOBULINE |

2. THYROÏDE FŒTALE PUIS NEONATALE

L'organogénèse de la thyroïde se déroule de façon indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien maternel. On explique ainsi que des enfants athyroïdiens soient nés de mères euthyroïdiennes ou que des patientes présentant une hypothyroïdie présentent des enfants euthyroïdiens.

La thyroïde fœtale se met en place à partir du deuxième trimestre de la grossesse. L'hormone T4 maternelle doit être stable. En effet nous allons voir que le fœtus convertit la T4 maternelle en hormone T3 active. [1]

1. Embryogénèse

Ce sont les gènes TTF1, TTF2 et Pax 8 qui ont été identifiés comme responsables de la différenciation et du développement de la thyroïde.

Aux alentours du seizième jour de gestation, l'ébauche thyroïdienne apparaît chez l'embryon sous la forme d'une prolifération de cellules en provenance de l'endoderme. Elle constitue alors un diverticule médian issu de l'épithélium du plancher du pharynx.

La thyroïde attendra sa localisation définitive, para trachéale, vers la septième semaine de vie embryonnaire après une migration dans le sens cranio-caudal.

L'ébauche thyroïdienne devient bilobée avant de fusionner avec la partie antérieure de la quatrième poche branchiale. Cette dernière est à l'origine des cellules folliculaires sécrétrices de la calcitonine.

La pyramide de Lalouette, qui relie l'ébauche thyroïdienne au plancher du pharynx se fragmente et disparaît au deuxième mois. Dans de rares cas comme la thyroïde sublinguale ou les kystes thyroéoglosses on observe des reliques de cette migration.

La TBG est détectée dès le vingt-neuvième jour de gestation.

Vers la douzième semaine de gestation, l'ébauche thyroïdienne subit une prolifération cellulaire aboutissant à la synthèse hormonale.

La maturation de l'hypothalamus débute vers la quatrième semaine pour se terminer vers la trente-cinquième de gestation.

La différenciation cellulaire de l'hypophyse débute à sept-huit semaines. Vers la douzième semaine, on identifie les cellules thyroïdiques, la thyroïde fœtale concentre l'iode et la TSH devient détectable. Cependant sa concentration reste mineure jusqu'à dix-huit, vingt semaines. La maturation fonctionnelle de la thyroïde continue donc au-delà du premier trimestre et de la période de l'organogénèse. [29]

2. Maturation de l'axe hypothalamo- hypophysaire

A partir de dix-douze semaines de vie embryonnaire, la sécrétion de TRH est détectable au niveau de l'hypothalamus. Sa concentration restera stable jusqu'à la fin de la grossesse.

Dès vingt-six à vingt-huit semaines de grossesse, la TRH va stimuler la sécrétion de TSH.

Au niveau de l'hypophyse, le taux de TSH fœtale s'élève progressivement pour atteindre sa valeur maximale vers la vingtième semaine, avec un taux supérieur à la sécrétion maternelle. Les taux d'hormones mesurés au cordon chez les enfants prématurés mettent en évidence une augmentation de la thyroxine secondaire à l'élévation de la sécrétion de TSH.

Chez le fœtus, il existe une étroite corrélation entre les taux de TSH et de T4 témoignant de l'installation précoce d'un rétrocontrôle négatif. Ce mécanisme peut être mis en évidence en fin de grossesse par le dosage de TSH dans le sang de cordon lors d'une césarienne, 24 heures après injection de T4 en intra-amniotique.

La production de T4 augmente toujours régulièrement malgré une diminution du taux de TSH. Ceci suggère une plus grande sensibilité de la glande thyroïde à la stimulation hypophysaire.

Enfin, l'effet Wolff-Chaikoff protège la thyroïde adulte en régulant la fixation d'iode en fonction de l'apport alimentaire. Ce mécanisme est absent pour la thyroïde fœtale qui répondra à toute surcharge iodée par une diminution voire un blocage de la synthèse hormonale.

Ce n'est qu'au bout de trente-six à quarante semaines de grossesse qu'on constatera ce mécanisme de défense.

3. Les hormones thyroïdiennes fœtales

C'est vers la vingtième semaine de grossesse que commence l'activité sécrétoire de la thyroïde fœtale. A partir de cette période, le foie élabore les protéines vectrices spécifiques TGB et TBPA. Les taux de ces protéines ne vont cesser d'augmenter jusqu'à la naissance sous l'effet des œstrogènes placentaires. Cependant leur affinité pour la T4 semble être moindre que la TBG maternelle.

A terme la concentration sérique de T4 est plus élevée chez le fœtus que chez sa mère. L'élévation rapide et précoce de la T4 fœtale au cours de la grossesse contraste avec les taux faibles de T3 qui restent pratiquement indosables jusqu'au cours de la trentième semaine.

L'augmentation progressive des taux de T3 au cours du dernier trimestre de grossesse traduit la maturation progressive des processus de désiodation périphérique de la T3 en T4 par la 5' monodésiodase du foie.

4. La période néonatale

A la naissance, la TSH augmente brutalement dans les premières minutes de vie pour atteindre un pic à trente minutes.

Elle reste élevée durant les trois premiers jours.

Soumises au pic de la TSH les concentrations de T3 et T4 augmentent rapidement au cours des premières heures de la vie du nouveau-né. On note un pic sérique de T3 et T4 entre vingt-quatre et trente-six heures de vie.

On note aussi un accroissement de la concentration en T3 grâce à la maturation rapide de la désiodase hépatique de type I, celle-là même qui est responsable de la conversion de T4 en T3.

Les taux de T4 et T3 diminuent ensuite jusqu'aux valeurs caractéristiques des nourrissons dans les quatre à cinq premières semaines de vie.

3. INTERACTIONS MATERNO-FŒTALES

1. Le placenta ou barrière fœto-maternelle

Les œstrogènes et l'HCG sécrétés par le placenta vont exercer une action sur l'équilibre thyroïdien de la femme enceinte.

Non seulement le placenta synthétise des hormones mais il va aussi jouer le rôle de barrière sélective imperméable aux protéines de haut poids moléculaire telles que la TSH et la TBG.

En situation pathologique ou infra physiologique, la thyroïde fœtale sera soumise à l'extérieur à travers le placenta.

- TRH et TSH :

La TSH prélevée au cordon du nouveau-né est élevée après administration chez la femme enceinte de 400µg de TRH. Celle-ci traverse donc la barrière placentaire et stimule l'axe hypophyso-thyroïdien. Son action physiologique sur le fœtus reste cependant encore inconnue.

- Les hormones thyroïdiennes :

T3 et T4 sont dégradés en rT3, un composé inactif, par la mono-désiodase placentaire. En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, il semble communément admis que les quantités d'hormones passant la barrière placentaire sont extrêmement faibles.

Ce transfert n'est possible que pour la fraction libre de ces hormones.

Cependant des travaux suggèrent :

- L'existence d'un passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes nécessaire au bon développement cérébral du fœtus, précédant la maturité du système thyroïdien fœtal.
- La présence de T4 d'origine maternelle chez les nouveau-nés atteints d'agénésie thyroïdienne.

- L'iode et les dérivés iodés :

Ils passent aisément la barrière placentaire. Compte tenu de l'avidité de la thyroïde fœtale pour l'iode, la réalisation d'une scintigraphie chez la femme enceinte est

formellement contre- indiquée. En effet, il y a risque d'hypothyroïdie fœtale avec goitre compressif, par un phénomène de sidération de l'hormonogénèse fœtale.

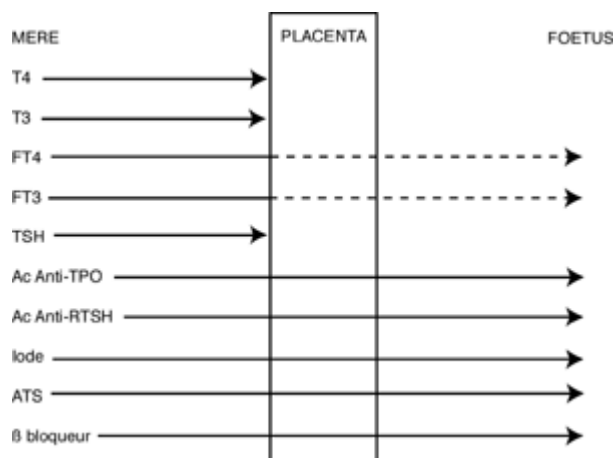
- Les médicaments :

- La L-T4 et la L-T3 ne passent pas la barrière placentaire
- Les β bloquants utilisés en cas de troubles du rythme ou d'insuffisance coronarienne traversent la barrière placentaire. Leurs effets secondaires peuvent être responsables d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.
- Le lithium franchit facilement le placenta. Ses propriétés contre-indiquent de manière absolue son utilisation chez la femme enceinte. Il est en effet à fort risque tératogène de malformations cardio-vasculaires.

- Les anticorps :

Les anticorps antithyroïdiens traversent librement le placenta et peuvent être retrouvés chez les nouveaux nés des mères qui en sont porteuses.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) qui sont des protéines de bas poids moléculaire traversent également le placenta. Ils peuvent être responsables chez le fœtus d'une thyrotoxicose néonatale transitoire. [28]



Etat du passage transplacentaire des hormones des anticorps et des médicaments.

2. Le liquide amniotique

La concentration de T4 augmente dans le liquide amniotique du début du deuxième trimestre jusqu'à la fin de la grossesse. Cependant cette concentration restera toujours inférieure aux taux sériques fœtaux.

Le dépistage de l'hypothyroïdie par l'amniocentèse est impossible car il n'existe pas de corrélation entre les taux de T4 amniotique et plasmatique. La concentration en rT3 augmente parallèlement aux taux sériques.

A l'inverse, la T3 et la TSH sont indétectables dans le liquide amniotique. Pour certains auteurs, l'amniocentèse constitue un bon indice d'appréciation de la fonction thyroïdienne fœtale. Mais des études récentes ont démontré que le rapport bénéfice risque (en particulier le risque de rupture prématurée des membranes) ne la rendait pas assez fiable et trop invasive dans le dépistage des dysthyroïdies fœtales. On peut placer la ponction de sang fœtale dans la même catégorie. [16]

II. INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L'HYPOTHYROIDIE

Nous rappelons ici que la prévalence de l'hypothyroïdie est de 3 à 5 % dans la population féminine en âge de procréer.

Le diagnostic d'hypothyroïdie sera difficile durant la grossesse car les signes cliniques peuvent être pour la plupart attribués à la grossesse elle-même. Il repose donc uniquement sur le bilan biologique. [13]

Les différents signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez la femme enceinte sont :

- la baisse d'énergie
- une prise de poids inappropriée par rapport au terme
- une constipation
- un goître
- une intolérance au froid
- une bradycardie

Ils entraînent la réalisation d'un dosage de TSH et de T4 libre. Nous pourrions alors interpréter les résultats selon le tableau suivant.

| | | | |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| DOSAGES | TSH ET T4L NORMALES | TSH AUGMENTEE T4L DIMINUEE | TSH NORMALE T4L DIMINUEE |
| DIAGNOSTICS | MALADIE THYROIDIENNE NON ETIQUETABLE | HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE | MALADIE D'ORIGINE NON THYROIDIENNE |

Diagnostic de la pathologie thyroïdienne en cours de grossesse en fonction de la biologie.

Les besoins en hormones thyroïdiennes vont être modifiés.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la femme se trouvera en situation de carence iodée relative. De plus, la glande maternelle devra produire une quantité augmentée d'hormones, d'où le développement de l'hypothyroïdie durant la grossesse.

On note cependant une adaptation de la glande thyroïde, en particulier au premier trimestre. [1][3]

En l'absence de toute autre pathologie et si la carence iodée est correctement palliée, la fonction thyroïdienne se stabilisera au deuxième trimestre.

III. INFLUENCE DE L'HYPOTHYROIDIE SUR LA FERTILITE, LA GROSSESSE ET LE CONCEPTUS

Tout bouleversement endocrinien peut influencer sur le déroulement et l'issue d'une grossesse et à l'inverse toute grossesse est une épreuve pour le système endocrinien de la mère et du fœtus.

L'hypothyroïdie n'a le plus souvent aucune incidence sur la grossesse et la conceptus pourvu qu'elle soit substituée : le monitoring biologique est alors essentiel, surveillant ainsi l'équilibre de la fonction thyroïdienne.

1. SUR LA FERTILITE

Le rôle de l'hypothyroïdie sur la fonction de reproduction est mal connu. Les troubles du cycle, l'oligoménorrhée le plus souvent, seraient trois fois plus présents que dans la population générale. Les études montrent une fréquence plus accrue de ces troubles si la maladie est sévère et ancienne.

On note une hausse du taux d'infertilité chez les femmes hypothyroïdiennes, associée à une augmentation du taux d'échec des fécondations in vitro (FIV) [2]

Certaines études montrent une augmentation du taux de FCS (*2) chez les femmes présentant des anticorps antithyroïdiens par rapport à la population générale. Les mécanismes de l'auto-immunité sont évoqués mais non réellement définis. [1]

2. SUR LE DEROULEMENT DE LA GROSSESSE

Les différentes études ayant été réalisées sur les grossesses des femmes hypothyroïdiennes montrent une augmentation des taux :

- d'hypertension artérielle gravidique
- de pré éclampsie
- des décollements placentaires
- d'hémorragie du post partum

Il semblerait que dans le cas où la fonction thyroïdienne est bien équilibrée, les taux de complications ne soient pas plus importants que dans la population générale. Il convient donc d'ajuster parfaitement les dosages de Lévothyroxine en fonction de la biologie, même en l'absence de signes cliniques. [1] [2]

3. SUR LE FŒTUS PUIS LE NOUVEAU-NE

Pour commencer, rappelons que le développement du cerveau fœtal se fait normalement avec la contribution des hormones thyroïdiennes. Avant dix-huit semaines d'aménorrhée, ces hormones proviennent uniquement de la mère.

Des études chez les rats ont montré que les hormones thyroïdiennes régulent la différenciation terminale du cerveau, la croissance axonale et dendritique, la genèse des synapses, la migration neuronale et la myélinisation. [9] [14]

Pour l'heure une seule chose est prouvée : il y a une relation entre le statut thyroïdien maternel et le développement neuropsychologique de l'enfant. Ce développement se

fera de façon plus ou moins avancée en fonction de la période durant laquelle la fonction thyroïdienne maternelle est critique. [4] [8]

Le déficit en hormones thyroïdiennes maternelle peut avoir des conséquences graves, notamment avant que la thyroïde fœtale ne fonctionne, c'est-à-dire au premier trimestre. Le taux de T4L est suffisant pour la mère mais ne suffit pas à combler les besoins du fœtus.

On retrouve en premier lieu des problèmes attrayant au développement cérébral de l'enfant :

- un déficit intellectuel plus ou moins sévère, pouvant se déclarer dans les deux premières années de vie. Il pourra être détecté jusqu'à l'entrée à l'école. On note un délai très long entre la carence maternelle et les premiers symptômes chez l'enfant. Le retard psychomoteur apparaît en moyenne vers 10 mois de vie dans toutes les études. Les problèmes développementaux décelés avant 2 ans vont persister dans leur majorité à l'adolescence et en grandissant. [7] [12] [14] [17]
- un quotient intellectuel avec en moyenne 4 à 7 points de moins, selon les études, que chez les enfants nés de mères euthyroïdiennes
- des capacités d'apprentissage diminuées

En conclusion, nous retenons que le premier trimestre de grossesse est une fenêtre critique durant laquelle l'hypothyroïdie maternelle va interférer avec le développement normal du cerveau fœtal.

Vient ensuite le défaut de maturation osseuse.

Un chevauchement des os du crâne du nouveau-né est fréquemment observé.

Les autres pathologies néonatales plus fréquemment rencontrées sont en lien direct avec la pathologie maternelle vue précédemment : [2] [10]

- un faible poids de naissance. Or on sait que le poids de naissance est un facteur prédictif du développement du nouveau-né. Les retards de croissance intra utérins notamment peuvent influencer le développement du système endocrinien de l'enfant, dégradant ainsi le pronostic à long terme. [19]
- une détresse respiratoire plus fréquente
- un déficit moteur spastique

Les chiffres les plus souvent retrouvés dans la littérature sont les suivants :

- une hausse de 10 à 20 % des malformations congénitales
- une hausse de 20 % de la mortalité périnatale
- une hausse de 50 à 60 % des anomalies du développement cérébral

Les troubles neuro-développementaux surviennent plus fréquemment lorsque le taux de T4L maternel est bas en début de grossesse et le reste longtemps.

Des dommages sur le cerveau fœtal peuvent être dépistés suite à une hypothyroïdie sévère au deuxième trimestre de la grossesse. Ces dommages pourront entraîner des déficits neurologiques irréversibles.

La carence iodée chez la femme semble être à l'origine de troubles de l'attention et d'hyperactivité chez l'enfant. Depuis maintenant 100 ans, le lien est établi entre la carence iodée et le retard mental chez la descendance. [12]

Enfin, le goitre hypothyroïdien fœtal est rare mais grave. Il est facile à détecter même avec une échographie de base. On peut donc éviter de nombreux risques à la naissance grâce au diagnostic et au traitement in utéro.

Le goitre fœtal est associé :

- à un hydramnios source de rupture prématurée des membranes, d'accouchement prématuré et de présentation dystocique.
- à une hyper extension du cou.
- une obstruction de la trachée et de l'œsophage, à l'origine d'une détresse respiratoire voire d'un décès néonatal.

[16] [18]

Le diagnostic peut être confirmé par IRM et par doppler. Il est meilleur que par échographie.

Le traitement est alors des injections de T4L en intra amniotique puis en relais par voie orale à la naissance. Il n'existe cependant pas de protocole standard pour la date de mise en place du traitement, les doses et la surveillance.

CHAPITRE 2 : L'ETUDE

I. DESCRIPTION DE NOTRE ETUDE

Nous avons étudié les dossiers obstétricaux de 166 patientes ayant accouché au CHU de Nantes entre 2003 et 2008, soit 162 grossesses mono-fœtales et 4 grossesses gémellaires.

Nous avons retenu comme critère d'inclusion les patientes ayant une hypothyroïdie connue et traitée avant la grossesse.

Nous avons exclu les patientes dont la pathologie thyroïdienne a été découverte en cours de grossesse et celles dont cette même pathologie ne nécessitait pas la prise de Lévothyroxine.

Il s'agit d'une étude descriptive.

Les données pour cette étude ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux sélectionnés à partir des cahiers d'accouchement.

Nous allons décrire le suivi et les pratiques de prise en charge de ces femmes au cours de leur grossesse.

II. DESCRIPTION DES RESULTATS ET REPARTITION DES DONNEES

1. EN FONCTION DE L'AGE

La moyenne d'âge des patientes pour les grossesses étudiées est de 30,61 ans ($\pm 4,14$).

Les âges des femmes dans notre étude vont de 21 à 42 ans.

2. EN FONCTION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

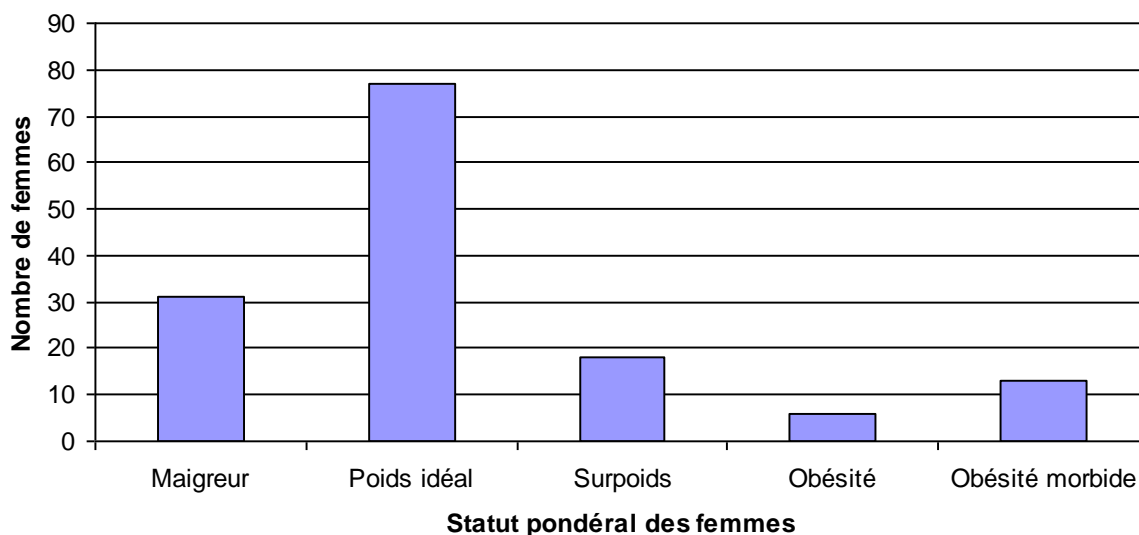


Figure 1 : répartition des patientes en fonction de leur Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'IMC moyen des patientes incluses dans l'étude est 24,13 (18-44).

Celui-ci n'est pas différent de l'IMC moyen des femmes en âge de procréer en France qui est de 24,5.

3. EN FONCTION DE LA GESTITE

Les patientes incluses dans l'étude ont eu de une à dix grossesses.

La moyenne est de 2,56 ($\pm 2,31$) grossesses par femme.

Le nombre de grossesses par femme est réparti selon l'histogramme suivant :

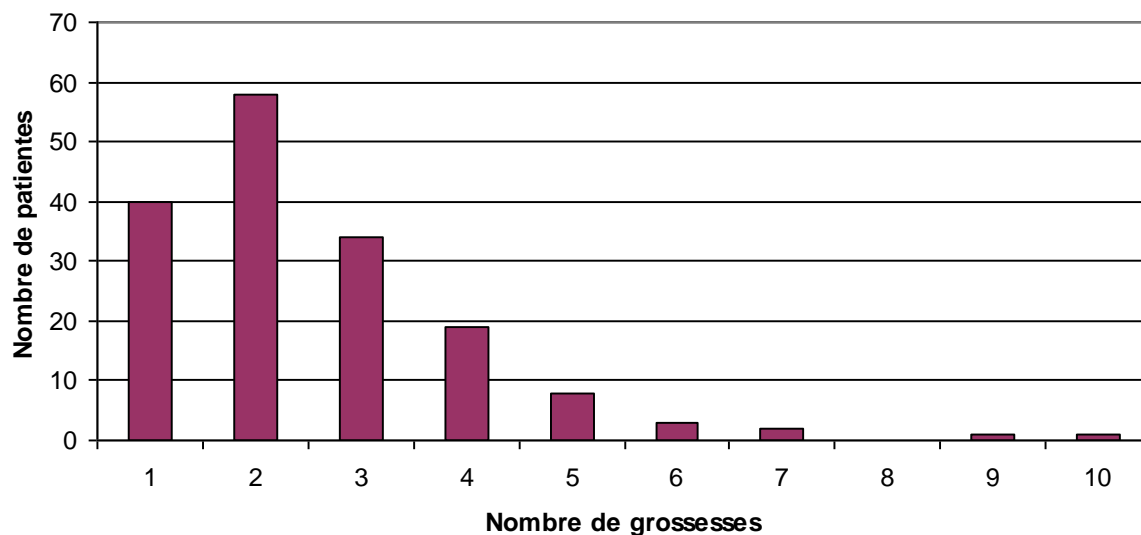


Figure 2 : répartition des patientes en fonction de leur gestité.

4. EN FONCTION DE LA PARITE

La parité moyenne est de 0,94 ($\pm 0,77$) enfants par femme.

Le nombre d'enfants par femme se répartit selon l'histogramme suivant :

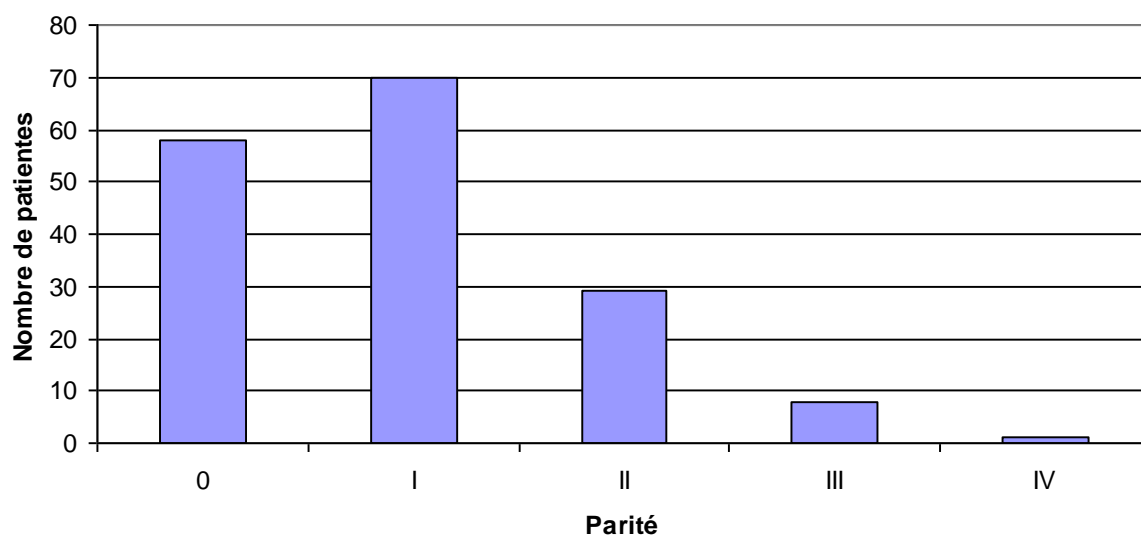


Figure 3 : répartition des patientes en fonction de la parité.

5. EN FONCTION DU NOMBRE DE GROSSESSES ARRETEES

On dénombre une moyenne de 0,4 ($\pm 1,1$) fausse couche spontanée par femme. Dans notre étude, on comptabilise 22,9% de FCS et 7,8% de FCS à répétition, ce qui est supérieur à la population générale.

6. EN FONCTION DE LA PRISE DE POIDS

La prise de poids moyenne est de 12,2 ($\pm 4,5$) kilogrammes par femme. On note une prise de poids pouvant aller de 0 à 26 kilogrammes.

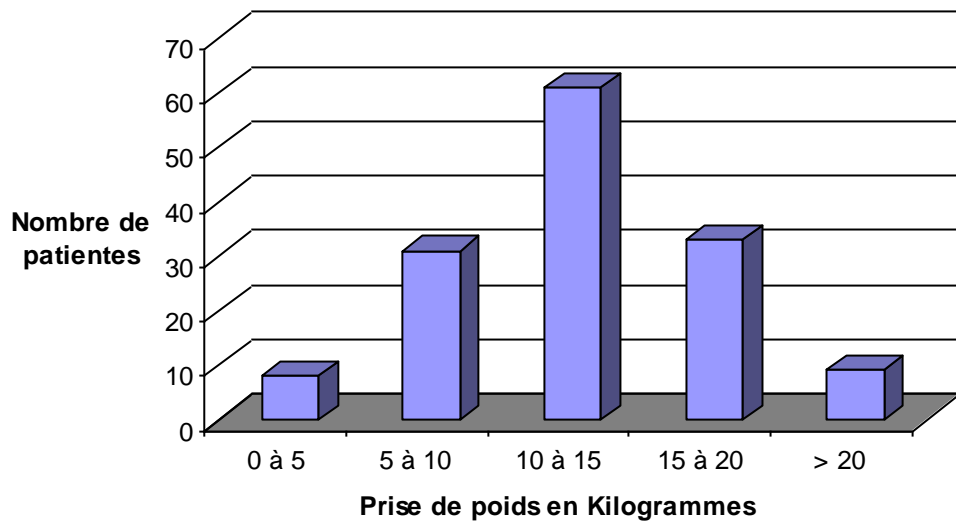


Figure 4 : répartition des patientes en fonction de la prise de poids au cours de la grossesse.

7. EN FONCTION DU TYPE D'HYPOTHYROIDIE

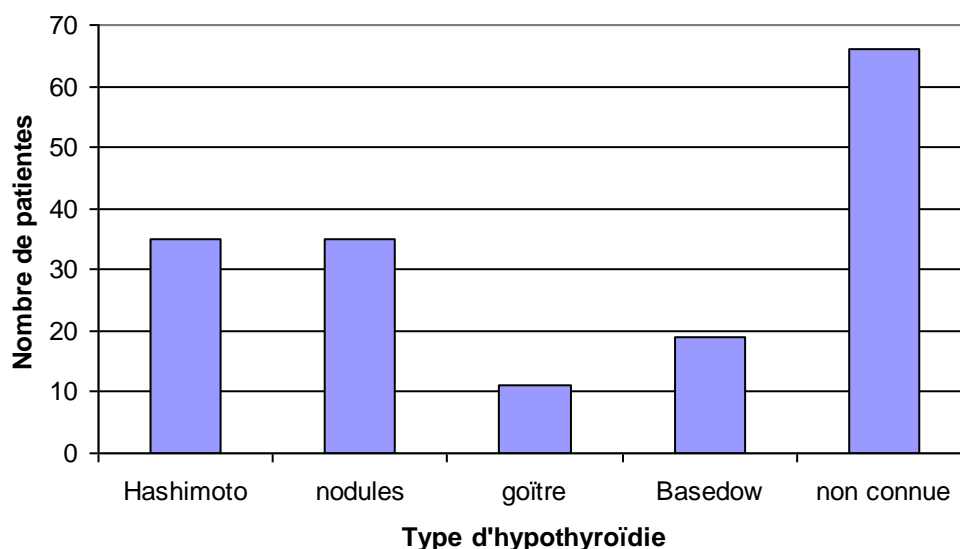


Figure 5 : classement des différents types d'hypothyroïdie retrouvés.

Nous connaissons à peine plus de la moitié des causes d'hypothyroïdie dans la population étudiée.

Lorsque cette cause est connue, il s'agit le plus fréquemment d'une maladie de Hashimoto ou de nodules thyroïdiens.

La maladie de Basedow et le goître n'arrivent qu'en deuxième et troisième position.

Dans 12,73 % des cas, la patiente présente une autre maladie auto-immune en plus de sa pathologie thyroïdienne. Il s'agit d'un diabète de type 1 dans plus de la moitié de ces cas.

8. EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE GRAVIDIQUE ASSOCIEE

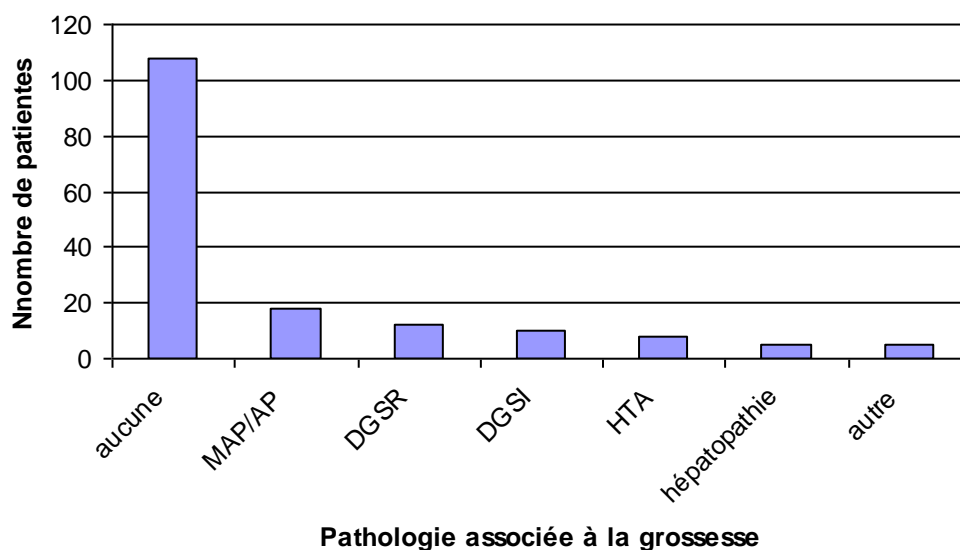


Figure 6 : pathologies gravidiques retrouvées.

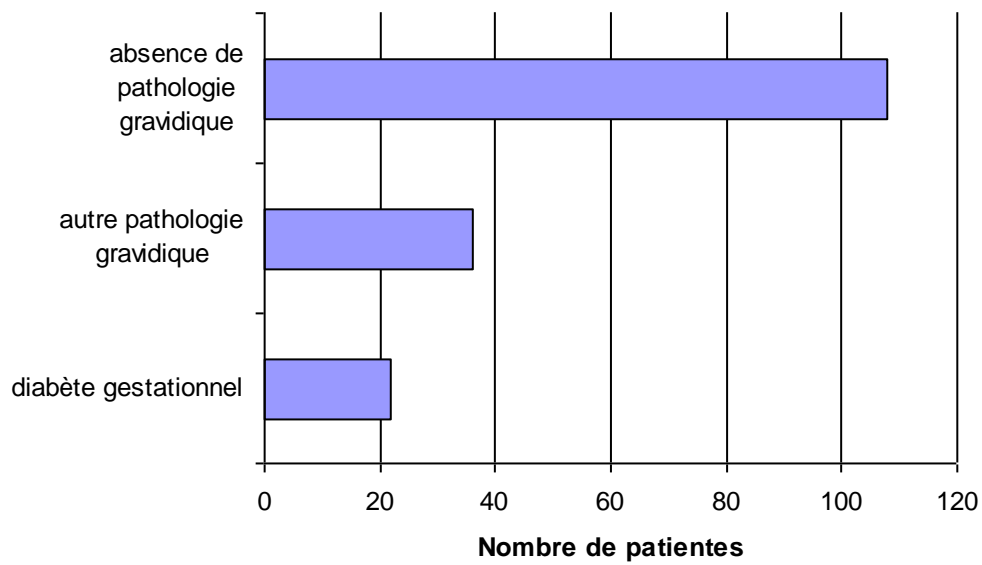
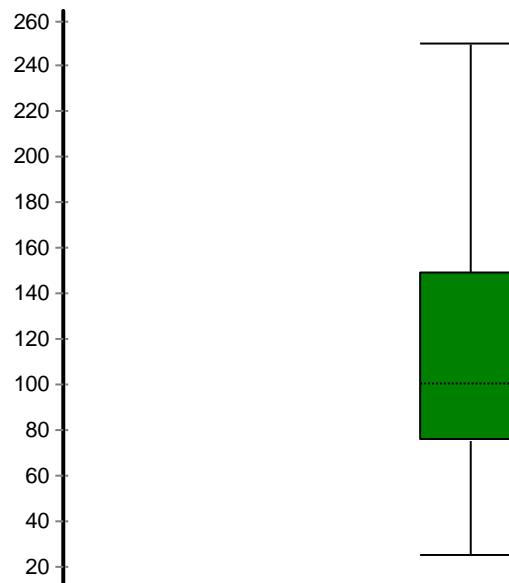


Figure 7 : mise en évidence du nombre de diabètes gestationnels retrouvés.

On notera le cas de huit patientes pour lesquelles on dénombre deux pathologies gravidiques. Pour toutes ces patientes, il y a toujours un diabète gestationnel, alors associé à une autre pathologie gravidique.

9. EN FONCTION DES DOSES DU TRAITEMENT AVANT LA GROSSESSE ET DE LEUR EVOLUTION

Toutes les patientes incluses dans l'étude sont traitées par lévothyroxine avant d'entamer leur grossesse. On dénombre 19 dosages différents du traitement répartis de la façon suivante :

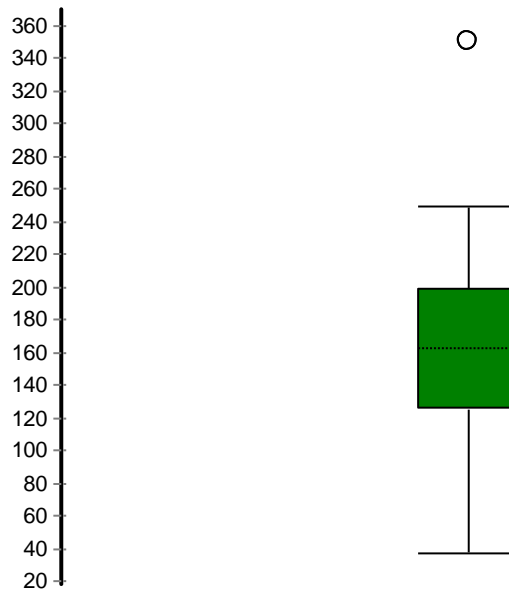


Répartition des doses de Lévothyrox en µG avant la grossesse

Figure 8 : répartition des doses de traitement avant le début de la grossesse.

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

37% des femmes dans l'étude ont vu leur dosage de Lévothyrox® changer durant la grossesse.



Répartition des nouveaux dosages de Lévothyrox en µg durant la grossesse

Figure 9 : Répartition des dosages du traitement au cours de la grossesse.

Au cours de la grossesse, on note que la plus forte concentration des doses du traitement se situe entre 125 et 200 µg de Lévothyrox®.

On note alors une augmentation moyenne de 23% des doses chez ces patientes au cours de la grossesse.

10. EN FONCTION DE LA FREQUENCE ET DU TYPE DE SURVEILLANCE ENDOCRINIENNE

Dans notre étude, 72,2% des patientes ont bénéficié d'au moins un bilan thyroïdien durant la grossesse.

Lorsqu'ils sont présents, le nombre de bilans biologiques effectués va de 1 à 8 au cours de la grossesse.

La moitié des patientes ayant bénéficiées de ces explorations ont eu 2 bilans effectués entre la déclaration de grossesse et leur accouchement.

La TSH est le paramètre toujours retrouvé dans les dosages thyroïdiens des patientes étudiées. Dans 75% des cas on retrouve aussi un dosage de T4 Libre.

Les autres paramètres dosés, à une fréquence moindre sont les anticorps anti thyroïdiens. On retrouve un dosage de TRAK (anticorps anti-récepteurs de la TSH) chez 15% des patientes étudiées.

11. EN FONCTION DES PARTICULARITES DE LA SURVEILLANCE OBSTETRICALE

Diagnostic anténatal

Une amniocentèse dans le cadre d'un diagnostic anténatal est réalisée sur 30 de nos patientes soit dans 17% des cas.

Pour 12 patientes la motivation de cette amniocentèse repose sur un risque accru de trisomie 21. Chez les 18 autres femmes, la ponction de liquide amniotique est réalisée à la suite d'une ou plusieurs malformations majeures découvertes à l'échographie. Ce chiffre correspond à un taux de malformation de 10,8%.

Nombre d'échographies

Les patientes incluses dans notre étude ont réalisé de une à quatorze échographies pour certaines.

On note que la moitié de ces femmes ont bénéficié des 3 échographies obligatoires.

Les échographies supplémentaires sont bien sur expliquées par la recherche de malformation ou des contrôles de croissance fœtale ainsi que de la quantité de liquide amniotique.

La croissance fœtale

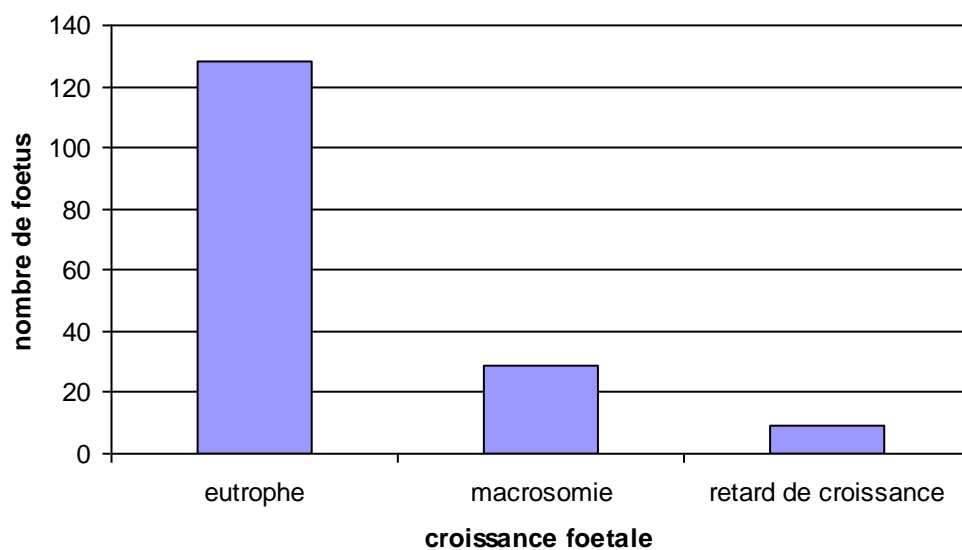


Figure 10 : répartition des fœtus en fonction de leur localisation sur les courbes de croissance.

Nous retrouvons une majorité de fœtus, 77%, ayant une croissance normale à l'échographie.

Nous comptons 18% de fœtus macrosomes et seulement 5% de fœtus hypotrophes.

En fonction des malformations

6,63% de malformations fœtales sont retrouvées dans notre étude. Dans la majorité des cas il s'agit de cardiopathies.

Il est important de préciser que l'on compte 2 fœtus hypothyroïdiens.

Les autres malformations décrites sont : une fente labio- palatine, une artère ombilicale unique, une anomalie rénale et des anomalies de croissance osseuse telles que des os propres du nez et des fémurs courts.

12. DONNEES SUR L'ACCOUCHEMENT

Modalités d'accouchement

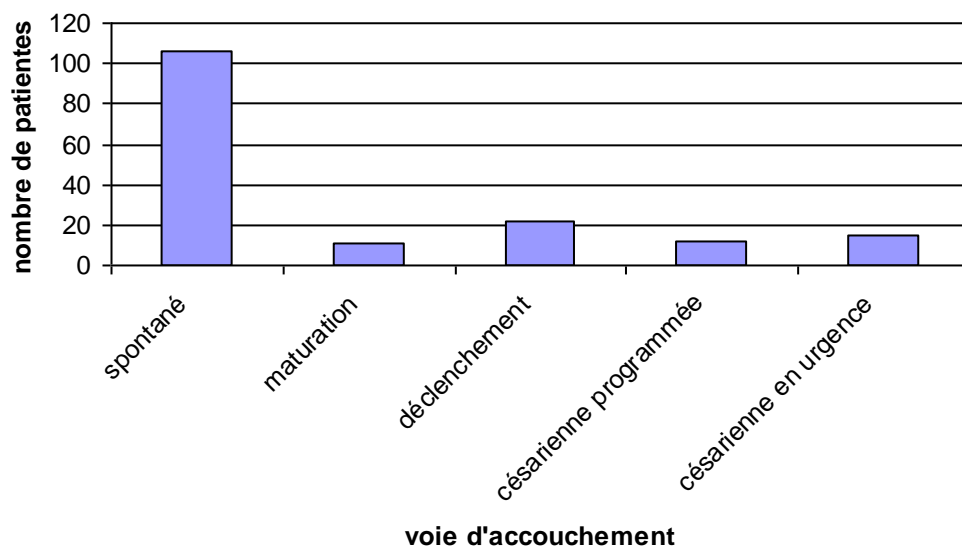


Figure 11 : répartition des différentes modalités d'accouchement.

63% des patientes ont accouché de façon spontanée.

On note 83,4% de naissances par voie basse contre 16,6% de naissances par césarienne. Ces chiffres correspondent aux taux retrouvés dans la population française.

En fonction du terme

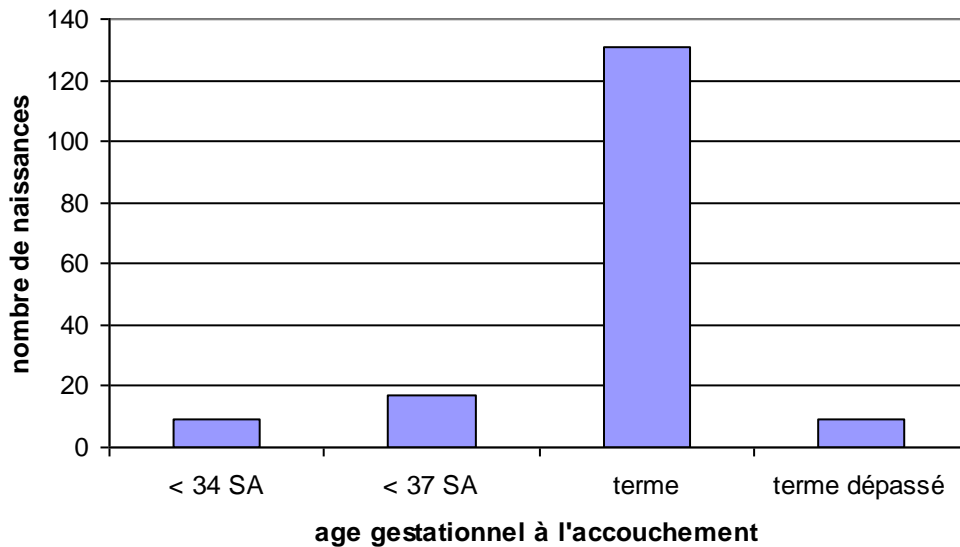


Figure 12 : répartition des patientes en fonction du terme de l'accouchement.

79% de nos patientes ont accouché à terme c'est-à-dire entre 37 et 41 semaines d'aménorrhées.

On dénombre 15,6% d'accouchements prématurés.

On compte un taux identique, soit 5,4 % des enfants nés soit très prématurément, soit à terme dépassé.

Mode de délivrance

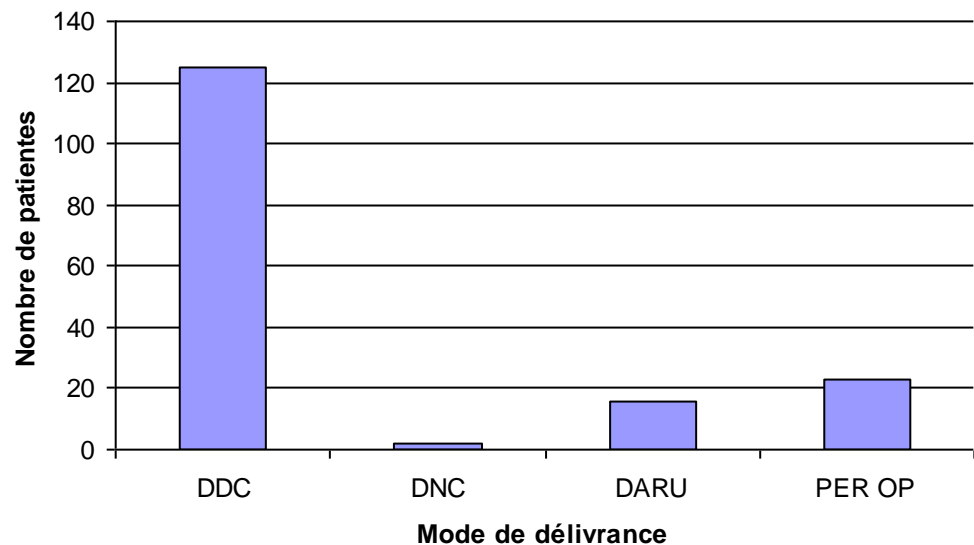


Figure 13 : répartition des patientes en fonction du mode de délivrance.

Hémorragies de la délivrance

Nous avons dénombré 8 hémorragies de la délivrance parmi nos 166 dossiers. Ceci représente un total de 4,8%.

13. DONNEES SUR LE NOUVEAU-NE

Le poids

Nous avons exclu ici les enfants nés prématurément.

Parmi les 140 naissances à terme ou à terme dépassé, on peut répartir les poids de naissance sur le diagramme suivant :

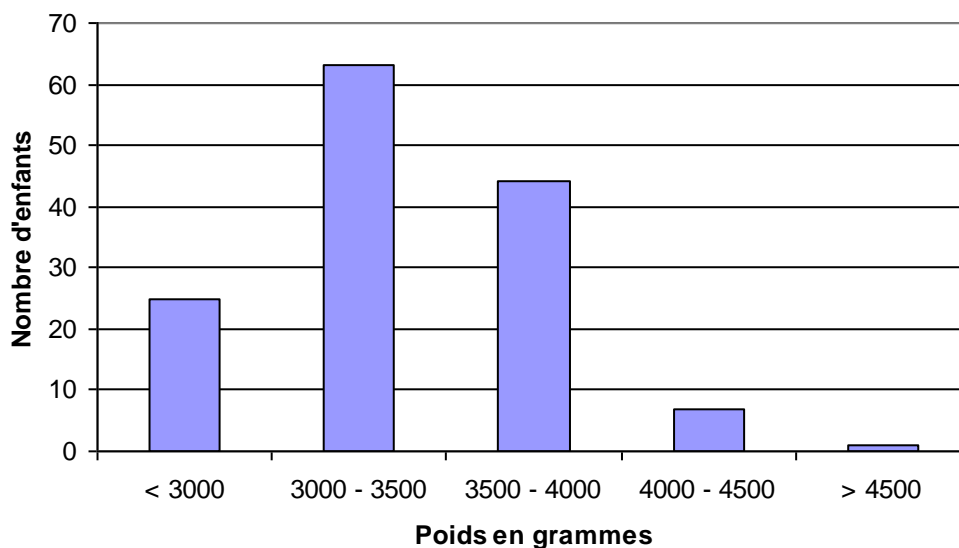


Figure 14 : répartition des nouveaux- nés en fonction de leur poids de naissance.

A la naissance les poids des nouveaux- nés peuvent être répartis de la façon suivante :

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

Durant le séjour à la maternité, 4,2% des enfants ont perdu plus de 10% de leur poids de naissance.

L'Apgar

On note que 81% des scores d'Apgar étaient côtés à 10 à une puis cinq minutes de vie.

La taille

Parmi les 166 dossiers, nous n'avons pu recueillir que 143 tailles de nouveau-nés, réparties selon le diagramme suivant :

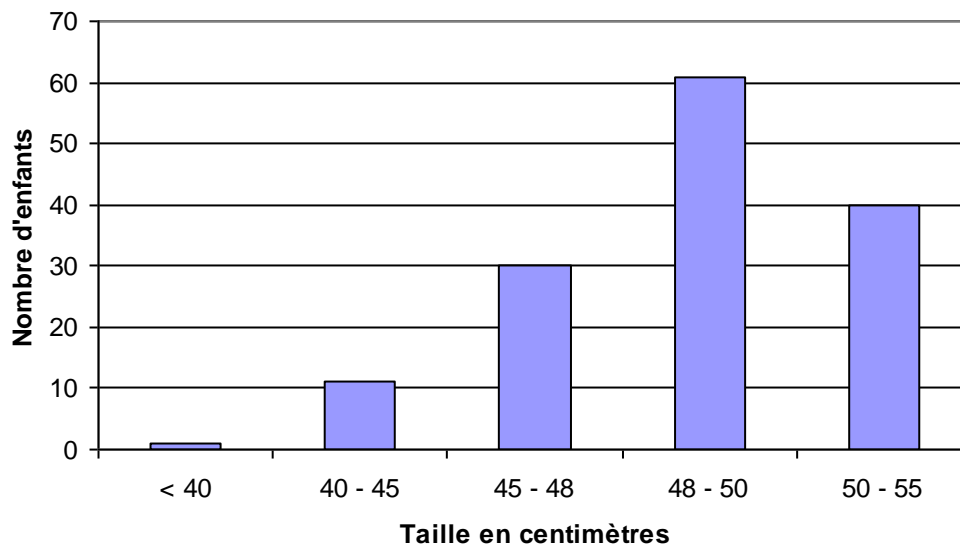


Figure 15 : répartition des nouveaux- nés en fonction de leur taille.

Le périmètre céphalique

Sur 166 dossiers, nous avons retrouvé 148 mesures de périmètres céphaliques. Voici nos résultats :

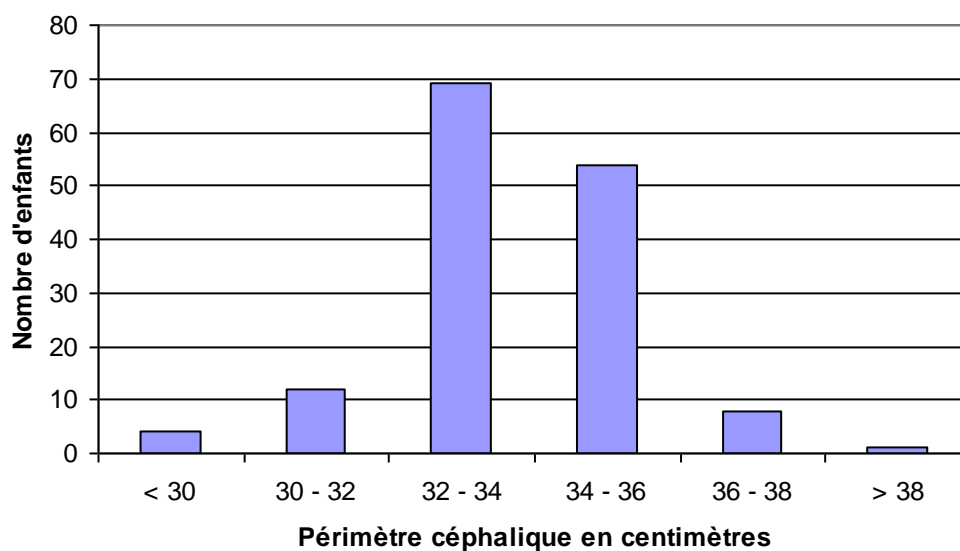


Figure 16 : répartition des nouveaux- nés en fonction de leur périmètre céphalique.

La taille et le périmètre céphalique seront bien sûr interprétés en fonction de l'âge gestationnel.

L'examen clinique

Les examens cliniques des nouveau-nés sont normaux dans 146 cas et présentent une anomalie dans les 20 cas restants. Ce qui correspond respectivement à des valeurs de 87,3 et 12,7%.

Les anomalies retrouvées sont :

- Une hypotonie et une détresse respiratoire dans la majorité des cas, puisqu'elles représentent à elles deux 60% des problèmes néonataux découverts à l'examen clinique.
- Une ambiguïté sexuelle dans 15% des cas.
- Un chevauchement des os du crâne dans 10% des cas.
- Les autres anomalies retrouvées lors de l'examen sont une fente labiale, un anasarque et un ictère précoce.

Le transfert

Dans l'ensemble des 166 dossiers étudiés, 28 fois les enfants ont du être transférés vers un service pédiatrique plus spécialisé soit dans 16,9% des cas.

14. EN FONCTION DES EXPLORATIONS THYROIDIENNES SUR LA MERE ET L'ENFANT DANS LE POST PARTUM

Les bilans thyroïdiens du nouveau-né

Dans 13,2% de nos dossiers, une exploration de la thyroïde fœtale a été réalisée durant le séjour à la maternité. Ceci correspond à 22 nouveaux- nés.

Ces prélèvements sanguins sont faits :

- Soit sur le cordon ombilical au moment de la naissance, ce qui est le cas pour 3 de nos enfants.
- soit au troisième jour de vie, de façon concomitante aux tests de dépistages néonataux, ce qui est fait 19 fois dans notre étude.

Ces explorations sont généralement faites sur une prescription du pédiatre, retrouvée dans le dossier.

Tous les enfants nés de mère hypothyroïdienne n'ont donc pas été explorés.

Dans 100% des cas la TSH est dosée. On y ajoute soit la T4L soit des anticorps anti thyroïdiens selon la pathologie maternelle.

Les résultats des bilans thyroïdiens réalisés sur les enfants dans le post partum sont les suivants :

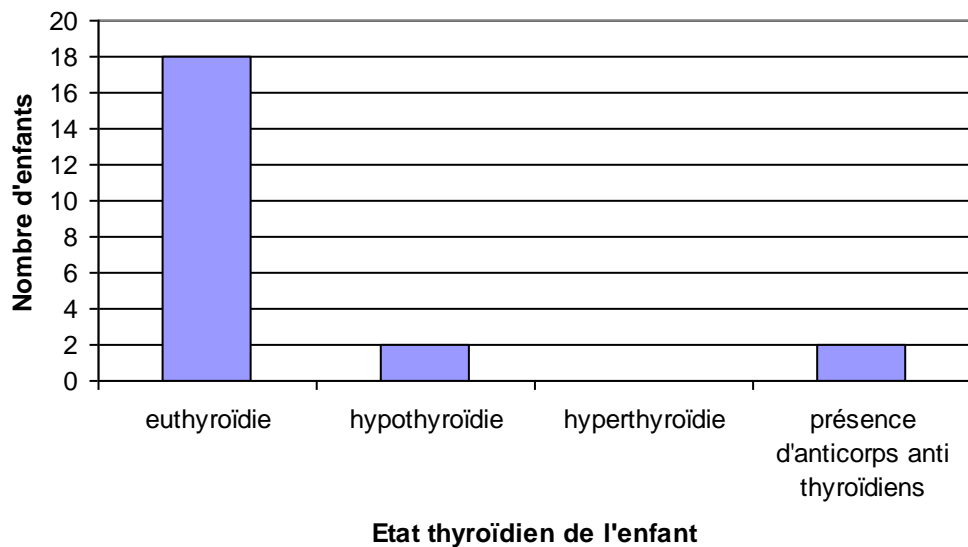


Figure 17 : répartition des nouveaux- nés selon leur statut thyroïdien.

La majorité des enfants bilantés à la naissance, 81% sont euthyroïdiens. Nous retrouvons 9,5% d'enfants hypothyroïdiens et le même taux de nouveaux- nés avec des anticorps anti thyroïdiens positifs.

Le séjour en suite de couches

La durée moyenne du séjour à la maternité pour nos patientes est de 4,5 jours. Les séjours vont de 36H pour les plus courts à une durée de 13 jours pour les plus longs. 70% de nos patientes sont sorties entre le troisième et le cinquième jour.

98% des séjours à la maternité se sont déroulés de façon physiologique.

Les bilans thyroïdiens maternels dans le post partum

Durant le séjour au CHU, 28 patientes ont bénéficié d'un bilan thyroïdien. Ce qui correspond à 18,9% de notre effectif.

Les paramètres dosés de façon systématiques sont la TSH et la T4Libre. Dans certains cas, les anticorps antithyroïdiens sont eux aussi dosés.

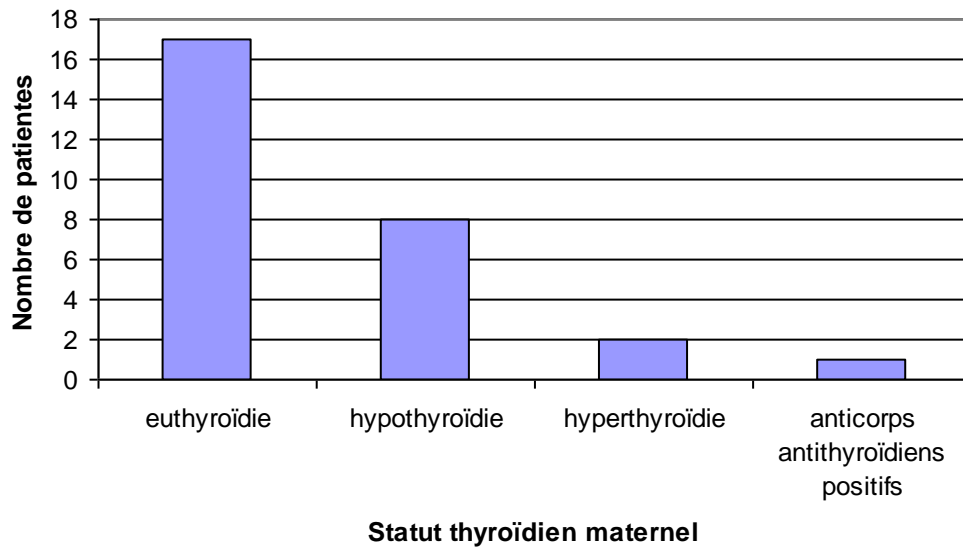


Figure 18 : répartition des patientes selon leur statut thyroïdien dans le post-partum.

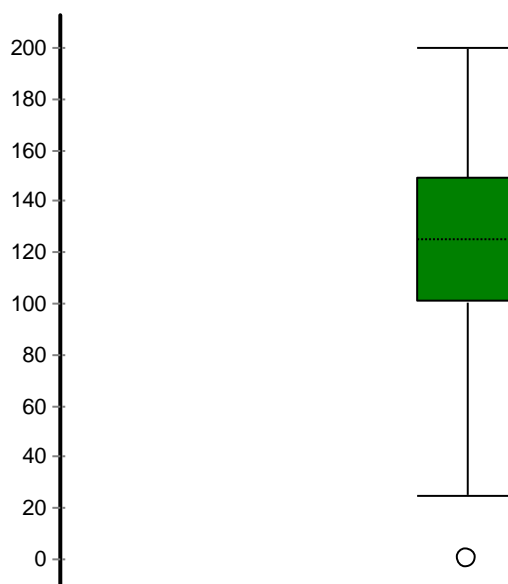
Parmi les femmes bilantées durant le séjour à la maternité on retrouve :

- 63% de patientes euthyroïdiennes
- 30% de patientes en hypothyroïdie

L'adaptation du traitement maternel dans le post partum

En suite de couches :

- la totalité des 28 patientes ayant bénéficié d'un bilan thyroïdien à la maternité ont vu modifier leur dose de Lévothyroxine.
- 65,6% des patientes reprennent ou gardent le même dosage de leur traitement qu'avant la grossesse.



Nouveaux dosages de Lévothyrox en µG instaurés en suite de couches

Figure 19 : répartition des nouveaux dosages de Lévothyrox® instaurés lors du séjour à la maternité.

Les nouveaux dosages du traitement s'échelonnent de 25 à 200 µG.

La majorité des patientes est substituée par des doses allant de 100 à 150 µG de médicaments.

Ceci correspond à une diminution moyenne de 33% par rapport aux doses du traitement prises durant la grossesse.

La visite post natale

Dans 50% des dossiers, une prescription pour un bilan thyroïdien à réaliser 6 semaines après l'accouchement est délivrée à la patiente. Les résultats sont alors interprétés par le professionnel qui réalise la visite post natale.

- la visite post natale est programmée au CHU dans 25,3% des cas uniquement.
- Chez les 83 patientes sortantes avec une ordonnance pour un bilan thyroïdien à 6 semaines de l'accouchement, nous retrouvons les résultats suivants :

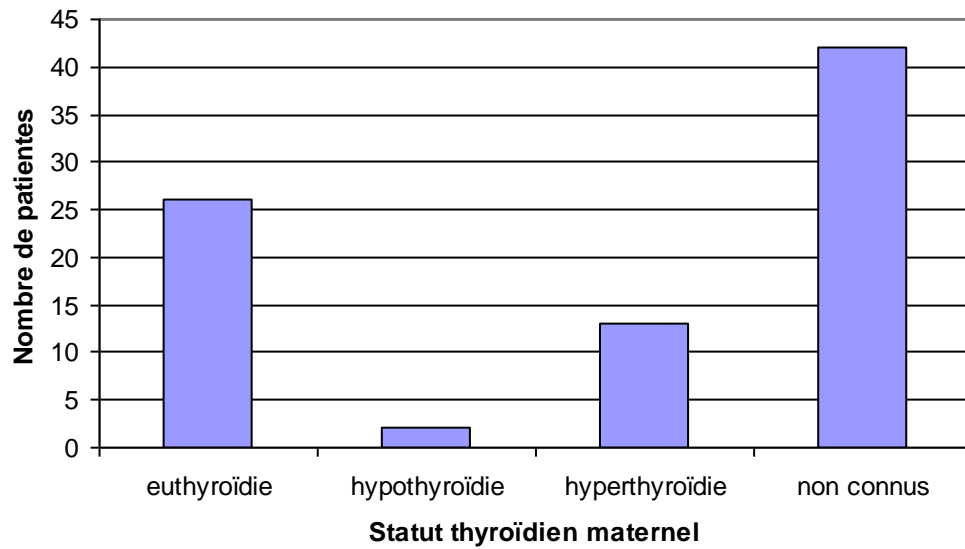
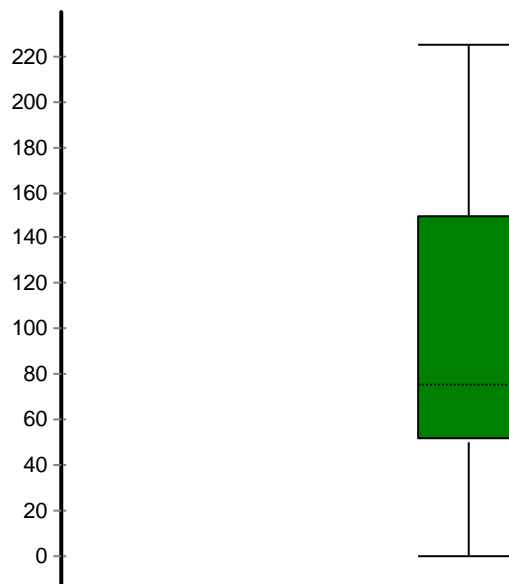


Figure 20 : répartition des patientes selon leur statut thyroïdien lors de la visite post- natale.

- 13 de ces patientes ont vu leur dosage de Lévothyroxine changer suite à cette visite.
- 50% des résultats ne sont pas retrouvés

On compte : 31% de patientes euthyroïdiennes, 15,6% de patientes en état d'hyperthyroïdie et 2,4% de patientes hypothyroïdiennes.



Nouveaux dosages de Lévothyrox en µG instaurés à la suite de la VPN.

Figure 21 : répartition des dosages de Lévothyrox® instaurés lors de la visite post natale.

Les dosages du traitement s'échelonnent de 37,5 à 220 µG.

La majorité des patientes ont leur nouvelle dose de lévothyroxine comprise entre 50 et 150 µG. Il n'y a pas de différence significative avec les dosages instaurés dans le post partum immédiat.

- Pour 12 patientes une prescription pour une échographie de la thyroïde dans le post partum est faite. Les résultats n'ont pas été retrouvés dans les dossiers médicaux.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

Dans ce chapitre il s'agit surtout de comparer le suivi et la prise en charge de la grossesse chez les femmes hypothyroïdiennes au CHU de Nantes avec les recommandations que l'on retrouve dans la littérature.

Nous allons ainsi prendre conscience que nos pratiques peuvent s'améliorer avec l'aide de moyens simples.

I. LA MALADIE HYPOTHYROIDIENNE

La principale difficulté rencontrée lors de l'étude des dossiers obstétricaux est le manque de données concernant la maladie hypothyroïdienne de la patiente. En effet, l'âge et les circonstances de découverte de la maladie ne sont que très rarement spécifiés.

Les deux causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie qui ressortent dans notre étude sont la maladie d'Hashimoto et la présence de nodules. Ce sont ces deux mêmes causes que l'on retrouve dans la littérature.

Cependant dans 40% des dossiers étudiés, le type de la maladie n'apparaît pas. Il est donc difficile de comparer.

II. INFLUENCE DE L'HYPOTHYROIDIE SUR LE DEROULEMENT DE LA GROSSESSE

A. SUR LE TAUX DE FCS

Dans notre échantillon, nous retrouvons un taux de FCS supérieur à la moyenne de la population générale. Dans la littérature, les études montrent aussi un taux de fausses couches spontanées supérieur chez les femmes hypothyroïdiennes. [1] [3] [10]

B. LES PATHOLOGIES DE LA GROSSESSE

La littérature décrit une augmentation du taux de pré éclampsies, de décollements placentaires et d'hémorragies du post-partum chez les patientes hypothyroïdiennes.

[1] [2] [3] [4] [5] [9]

Notre étude ne montre rien de significatif à ce sujet.

Le taux de complications gravidiques de notre échantillon ne dépasse pas celui de la population générale.

Les complications de la grossesse chez les femmes hypothyroïdiennes sont augmentées uniquement si l'équilibre thyroïdien des patientes n'est pas correct.

Dans notre cas, le manque de données sur l'état thyroïdien des patientes ne nous permet pas d'effectuer une comparaison.

C. LES MODALITES D'ACCOUCHEMENT

Notre étude ne montre pas d'incidence de l'hypothyroïdie sur le terme et la voie d'accouchement ni sur le mode de délivrance. Il en est de même dans la littérature.

D. LE FŒTUS OU LE NOUVEAU-NE

Dans l'échantillon étudié, la majeure partie des fœtus et des nouveaux-nés sont eutrophes.

Nous ne retrouvons pas de différence significative avec les enfants nés de mère non malade.

Ceci diffère avec les données de la littérature dans laquelle nous retrouvons que les enfants nés de mère hypothyroïdiennes présentent un poids de naissance généralement inférieur. [19]

La taille des périmètres céphaliques des nouveaux-nés à terme n'est pas différente de celle retrouvée dans la population générale.

Comme il est décrit dans la littérature, l'hypotonie et la détresse respiratoire sont les deux anomalies le plus souvent retrouvées à la naissance chez les nouveaux-nés de notre échantillon. Nous avons aussi retrouvé deux cas de chevauchement des os du crâne. Ils sont intéressants à relever car nous savons qu'il s'agit d'un des marqueurs de l'hypothyroïdie néonatale.

[1] [3] [14] [22]

III. LA FREQUENCE ET LE TYPE DE SURVEILLANCE

A. SURVEILLANCE DURANT LA GROSSESSE

Avant de détailler le suivi endocrinien, il convient de noter que le suivi de certaines grossesses, même en France reste précaire. Le fait que nos recherches révèlent des femmes chez qui les trois échographies conseillées dans le suivi de la grossesse ne soient pas réalisées confirme l'inégalité d'accès à l'information et aux soins.

Dans notre échantillon, 72,2% des femmes uniquement ont bénéficié d'au moins un bilan thyroïdien au cours de la grossesse. Il reste donc 27,8% de patientes qui n'ont bénéficié d'aucun bilan.

Dans la littérature, il est décrit que les femmes hypothyroïdiennes doivent être suivies sur le plan biologique en moyenne une fois toutes les six semaines.

Dans notre étude, alors seulement 37% des femmes ont bénéficié d'un suivi suffisant. [2] [3] [6] [20]

B. SURVEILLANCE DANS LE POST PARTUM

- En ce qui concerne le nouveau-né.

Les enfants nés de mères hypothyroïdiennes n'ont pas été explorés de façon systématique à la naissance.

Dans le cas où le bilan est réalisé, il permet uniquement de vérifier l'adéquation du traitement maternel durant la grossesse. Le test de dépistage néonatal réalisé à partir du troisième jour de vie est le seul valable pour diagnostiquer une hypothyroïdie chez l'enfant. Il est normalement réalisé de façon systématique dans les maternités françaises.

- En ce qui concerne la mère.

Seules 18,9% des patientes de l'étude se sont vues prescrire un bilan thyroïdien durant leur séjour à la maternité.

Et uniquement 50% d'entre elles sont sorties avec une ordonnance pour une exploration de leur fonction thyroïdienne six semaines après l'accouchement. Or nous retrouvons dans différentes publications que ce bilan est essentiel pour éliminer une thyroïdite du post partum, ainsi que pour réajuster les dosages de Lévothyroxine.

[2] [9]

Nous pouvons parler ici d'une carence dans le suivi thyroïdien de nos patientes. Nous pouvons imaginer plusieurs raisons à cette absence d'investigations :

- Certaines femmes, dont la thyroïde est malade, ne bénéficient pas d'une information suffisante pour juger de la gravité de leur maladie et des retentissements possibles sur leurs enfants. De ce fait, elles ne jugent pas forcément utile de mettre au courant les professionnels de santé qui prennent en charge leur grossesse.
- Certains professionnels de santé ne disposent pas, eux non plus de suffisamment d'informations sur cette pathologie pour juger nécessaire des investigations supplémentaires.
- Enfin, pour de nombreux esprits, il n'est pas forcément nécessaire de surveiller des femmes et des nouveaux-nés ne présentant aucun signe clinique.

IV. L'EVOLUTION DES DOSES DU TRAITEMENT

Les dosages de Lévothyroxine sont aussi variés qu'il existe de patientes différentes. Dans notre étude, nous retrouvons une hausse de 23% des doses de lévothyrox® au cours de la grossesse.

Cette évolution est proche des données retrouvées dans la littérature. [1] [2] [3]

TROISIEME PARTIE : ATTITUDE PRATIQUE

I. LE DEPISTAGE

Lancer une campagne de dépistage signifie :

- que les bénéfiques de la campagne seront suffisants
- que les coûts du dépistage seront limités

Le dépistage, quel qu'il soit semble forcément bénéfique, au vu des conséquences décrites précédemment.

Il sera à l'origine d'une diminution de la morbidité maternelle et néo-natale.

1. QUI ?

Il n'existe pas de consensus entre les gynécologues-obstétriciens et les médecins endocrinologues pour le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme en âge de procréer ou dans le cadre du bilan d'aide médicale à la procréation.

Pour mettre en place une stratégie de dépistage il faut tout d'abord se poser la question du type de dépistage souhaité. La recherche de cette maladie est simple, un bilan sanguin suffit à orienter le diagnostic. Mais quel serait l'intérêt d'un dépistage systématique ?

La piste d'un dépistage ciblé semble cependant être celle la plus plausible. Il aurait lieu chez certaines femmes dites : « a haut risque de dysfonctionnement thyroïdien ».

Les critères d'inclusion dans la campagne de dépistage qui ressortent le plus fréquemment dans la littérature sont : [1] [24] [25]

- des signes évocateurs cliniques d'hypothyroïdie
- des antécédents personnels ou familiaux d'une pathologie thyroïdienne, de thyroïdite du post partum ou de chirurgie thyroïdienne
- des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune, de diabète
- un goitre
- la présence d'anticorps anti TPO

A cela peuvent aussi s'ajouter dans les conditions de dépistage :

- la femme présentant des troubles ovulatoires d'origine non diagnostiquée
- des antécédents de FCS à répétition

Dans 1/3 des cas d'hypothyroïdie on ne retrouve aucun de ces antécédents !

Les femmes hypothyroïdiennes non diagnostiquées sont encore trop nombreuses. Il y en a plus qu'on ne le croit qui ne bénéficient pas des bonnes conditions de prise en charge.

De nombreuses questions restent donc en attente :

- Quelle serait le bénéfice d'un dépistage de masse ?
 - Doit-on inclure un dosage systématique de TSH dans le cadre du bilan d'infertilité ?
- En effet, des études récentes montrent une augmentation des femmes présentant une hypothyroïdie infra clinique parmi celles consultant pour une infertilité d'origine anovulatoire. Un récent article dans la revue française Gynécologie, Obstétrique et Fertilité dresse le schéma suivant : [1]
- Inclure le dosage de TSH dans la prise en charge de l'infertilité
 - Doser les anticorps anti TPO chez les patientes ayant une TSH élevée
 - La présence d'auto-anticorps devra suggérer un terrain auto-immun et donc accroître la vigilance de l'équipe soignante face au risque de FCS

- Toutes les femmes avec une TSH élevée et des anticorps positifs seront traitées de façon préventive par L- Thyroxine

En Angleterre, les médecins généralistes ont été formés afin d'effectuer un dépistage systématique...

2. QUAND ?

Faut-il dépister les patientes dès la consultation pré conceptionnelle ?

Tout en sachant que la majorité des femmes ne se sentant pas « malades », elles ne prennent pas d'avis médical avant de cesser toute méthode contraceptive, cette consultation ne permettrait pas de cibler correctement la population à risque.

Comment introduire au mieux le dépistage dans le suivi de grossesse ?
[7] [12]

Pour la Haute Autorité de Santé, selon le rapport du mois d'avril 2007, seul le dépistage ciblé de l'hypothyroïdie frustre est validé.

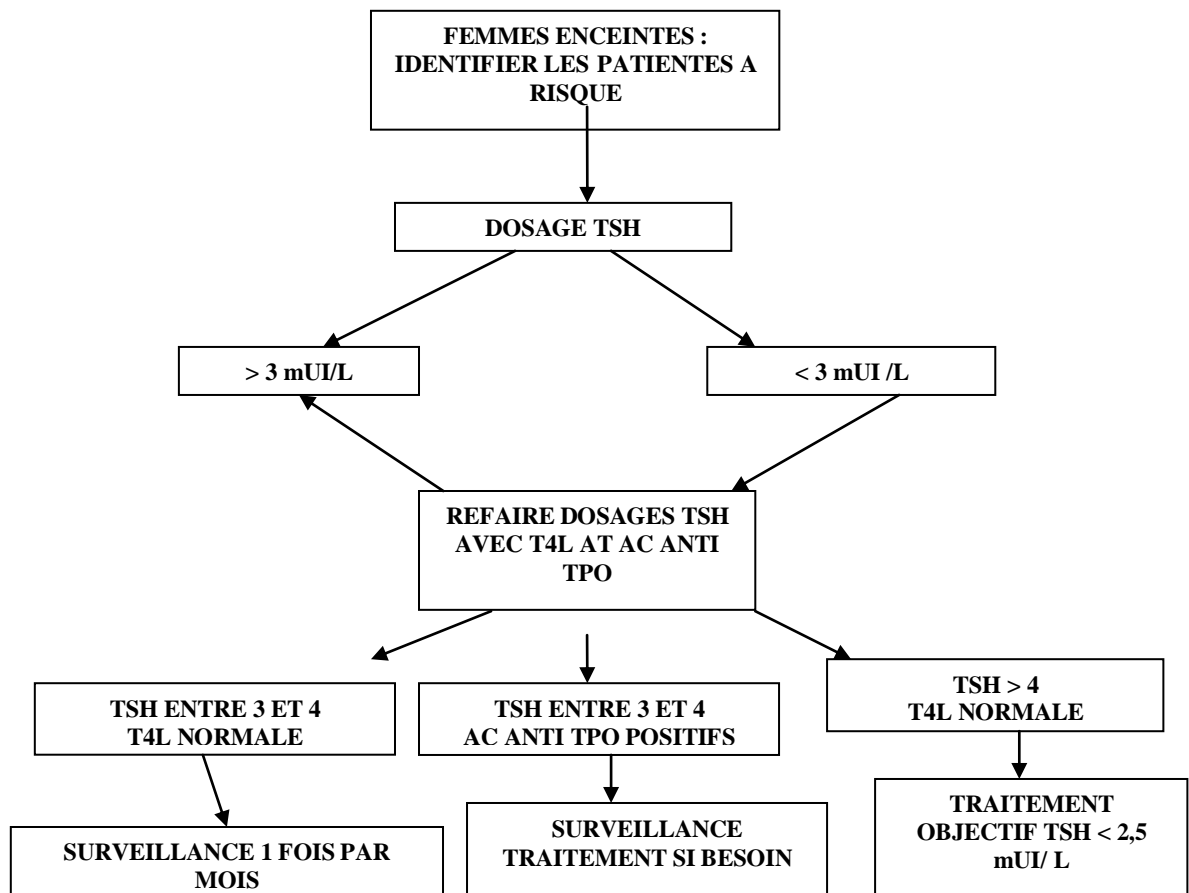


Schéma de dépistage ciblé de l'hypothyroïdie en début de grossesse.

II. LE MONITORAGE PENDANT LA GROSSESSE

Les dosages sont essentiels au monitoring de l'hypothyroïdie durant la grossesse. Leur interprétation va permettre d'ajuster parfaitement la fonction thyroïdienne. En effet :

- même en l'absence de signes cliniques d'hypothyroïdie, les études montrent que si la pathologie est bien équilibrée le taux de complications gravidiques et obstétricales ne dépasse pas celui de la population générale.
- Les enfants des femmes traitées à l'aveugle et ayant un équilibre limite présentent tout de même des performances cognitives altérées.
- Les enfants de femmes non traitées présentent en moyenne un QI inférieur de 4 à 7 points à celui des autres.

Et surtout, nous savons qu'un traitement adapté limitera très largement les complications obstétricales et néonatales liées à la maladie. Le collège est unanime, on ne pourra pas rassurer pleinement les futurs parents si l'état d'euthyroïdie n'est pas atteint dès le premier trimestre.

Ce monitoring est réalisé par dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes libres. Le dosage des hormones totales est faussé par l'augmentation de la TBG.

On procède selon le calendrier suivant :

- ajuster la dose de lévothyroxine en fonction de la biologie dès 4 à 6 semaines de grossesse
- effectuer un monitoring biologique toutes les 4 à 6 semaines
- contrôler la fonction thyroïdienne 30 jours après un changement de traitement

Dans le post partum un bilan biologique devra être réalisé dans les 4 à 6 semaines afin de diminuer les doses du traitement. Il faudra supposer une thyroïdite du post partum si les dosages ne diminuent pas en moins d'un an.

Après stabilisation, un monitoring devra avoir lieu une fois par an.

[15] [20] [21]

Au cours de la grossesse peut aussi avoir lieu un monitoring de la thyroïde fœtale. L'échographie est un moyen non invasif pour explorer la thyroïde de l'enfant et ainsi adapter la surveillance et les traitements maternels. Les échographies de thyroïde fœtale sont plus particulièrement sensibles et spécifiques en cas de présence d'anticorps anti thyroïdiens chez la mère. [22]

A la naissance peut se faire un dosage de TSH et de T4Libre sur le cordon ombilical. Ce dosage vérifie l'adéquation du traitement chez la mère mais ne préjuge en aucun cas de l'avenir de l'enfant.

III. LE TRAITEMENT

Le traitement de choix est la lévothyroxine. Elle n'est pas tératogène.

Le traitement est bénéfique pour l'enfant. L'allaitement maternel est possible.

On recommande cependant d'espacer les prises de lévothyroxine des vitamines prénatales d'au moins 4 heures.

L'objectif sera d'atteindre une TSH inférieure à 2,5 mUI/L durant la grossesse, ainsi qu'un dosage de T4Libre maternelle à la limite supérieure de la normale.

Cet état d'euthyroïdie doit être atteint dès le début de la grossesse.

Les données de la littérature concordent sur le fait qu'il faille augmenter les doses du traitement d'en moyenne 30% dès lors que la grossesse est confirmée, entre 6 et 10 SA : 85% des femmes en bénéficieront.

Cette hausse sera aussi fonction de l'étiologie de la maladie. Elle sera plus marquée si la patiente présente une thyroïdectomie totale, moindre dans le cas d'une thyroïdite de Hashimoto.

On peut alors s'interroger : Faut-il instaurer une automédication avant même la première visite de grossesse chez la patiente au clair avec sa maladie ?

Cette façon de faire est déjà à l'essai chez certains de nos voisins européens.

[1] [2] [3] [8] [9] [20]

IV. LA SUBSTITUTION IODEE

Nous rappelons que la carence en iode est un réel problème de santé publique au niveau mondial.

7% des femmes sont carencées en iode dans les pays développés. [26]

La substitution en iode pendant la grossesse et l'allaitement doit se faire pour de nombreuses raisons :

- Nous savons que la carence en iode est la première cause d'hypothyroïdie dans le monde
- En vue d'améliorer les performances neuro-cérébrales des enfants nés de mères hypothyroïdiennes
- Pour prévenir la formation d'un goitre chez la mère et l'enfant.

Comment :

- Par ajout d'iode aux produits de consommation courante
- Par supplément de 125 à 150 µg par jour
- au total les apports journaliers doivent être équivalents à 200 à 250µg en cumulant les aliments et la supplémentation

Le monitoring pourrait se faire par le dosage de l'iode au niveau urinaire pour vérifier que les apports sont suffisants.

Le résultat doit se situer entre 150 et 250 µg par litre.

Cependant il est impossible à réaliser car les apports iodés fluctuent chez les femmes en fonction de ce que contient leur alimentation.

De plus, nous n'avons pas assez de recul à long terme. Nous savons que la carence iodée est néfaste pour le développement neurologique chez l'enfant, mais comment substituer de façon correcte si nous ne pouvons pas évaluer les résultats par la suite.

[2]

V. LE ROLE DE LA SAGE FEMME

Les sages-femmes sont habilitées à suivre les grossesses dites « normales » c'est-à-dire exemptes de complications.

Leurs compétences sur le plan clinique doivent leur permettre de détecter les signes d'une hypothyroïdie et de prescrire des examens complémentaires afin de confirmer leur diagnostic.

Enfin, il est de leur responsabilité d'évaluer le niveau de risque et d'en référer aux professionnels compétents : obstétriciens et endocrinologues et proposer ainsi aux futures mères un suivi de la grossesse optimum.

[39]

CONCLUSION

L'hypothyroïdie est une maladie d'origine multifactorielle le plus souvent.

Les conséquences maternelles et surtout fœtales associées devraient imposer la mise en œuvre d'un système de prévention de la maladie au cours de la grossesse.

Une maladie hypothyroïdienne non diagnostiquée et non traitée durant la première partie de la grossesse sera pourvoyeur d'un neuro-développement plus pauvre chez l'enfant.

La détection et la supplémentation doivent être les plus précoces possibles.

Donc mise en place d'un travail pluridisciplinaire entre les gynécologues obstétriciens, les endocrinologues et les patientes elles-mêmes, qu'il faut absolument informer de la pathogénie de leur maladie durant la grossesse.

Enfin à la naissance le dépistage systématique des enfants entraîne la mise en place d'un traitement palliatif précoce afin de supprimer toutes les conséquences fâcheuses de cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

[1] **OUZOUNIAN S, BRINGER-DEUTCH S, JABLONSKI C, THERON-GERARD L, SNAIFER E, CEDRIN-DURNERIN I, HUGUES J-N** – Hypothyroïdie, du désir de grossesse à l'accouchement. *Gynécologie Obstétrique et fertilité* 2007 ; 35 :240-248

[2] **ABALOVICH M, NOBUYUKI A, BARBOUR L-A, COBIN R-H, GLINOER D, STAGANO-GREEN A** – Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92: S1-S47

[3] **GLINOER D, ABALOVICH M** – Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* 2007; 335: 300-302

[4] **IDRIS I, SRINIVASAN R, SIMM A, PAGE R-C** – Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effect on neonatal and obstetric outcome. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:560-565

[5] **KURIOKA H, TAKAHASHI K, MIYAZAKI K** – Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocrine journal* 2005; 5: 587-591

[6] **HURLBURT M, BUNGARD T-J** – Management of hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Medical Association* 2007; 176: 1077-1078

[7] **MEAD N** – Mother's thyroid, Baby's health. *Environmental health perspectives* 2004; 112: 612

[8] **ALEXANDER E-K, MARQUEE E, LAWRENCE J, JAROLIM P, FISHER G, LARSEN P**- Timing and magnitude of increases in Levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 241-249

[9] **NAVA OCAMPO A, SOLDIN O, KOREN G**- Hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician* 2004; 50: 549-551

[10] **NIKFAR S, KOREN G** - Managing hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician* 2001; 47: 1555-1556

[11] **LAUBERG P, NYGAARD B, GLINOER D, GRUSSENDORF M, ORGIAZZI J** – Guideline for TSH- receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *European Journal of Endocrinology* 1998; 139: 584-586

[12] **HADDOW J-E, PALOMAKI G-E, ALLAN W, WILLIAMS J-S, KNIGHT G, GAGNON J, O'HEIR C, MITCHELLE M, HERMOS R, WAISBREN S, FAIX J, KLEIN R** – Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The new England Journal of medicine* 1999; 341: 549-555

- [13] **FANTZ C, DAGOGO-JACK S, LADENSON J, GRONOWSKI A** – Thyroid function during pregnancy. *Clinical Chemistry* 1999; 12: 2550-2558
- [14] **CHAN S, KILBY M** – Thyroid hormon and central nervous system development. *Journal of Endocrinology* 2000; 165: 1-8
- [15] **KENNETH A** – Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1067-1071
- [16] **GOKTOLGA U, KARASAHIN E, GEZGINC K, FIDAN U, ERGUN A, BASER I** – Intrauterine foetal goiter; Diagnosis and management. *Taiwan Journal of Obstetric Gynecology* 2008; 47: 87-90
- [17] **KOOISTRA L, CRAWFORD S, VAN BAAR A, BROUWERS E, POP V** – neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Paediatrics* 2006; 117: 161-167
- [18] **MIYATA I, ABE-GOTYO N, TAJIMA A, YOSHIKAWA H, TERAMOTO S, SEO M, KANNO K, SUGIURA K, TANAKA T, ETO Y** – Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. *Endocrine Journal* 2007; 54: 813-817
- [19] **DAS S, MOHAMMED A, HASSAN S, OTOKWULA A, ISICHEI U** – Effect of environmental iodine deficiency on fetal growth in Nigeria. *Indian Journal Med Res* 2006; 124: 535-544
- [20] **MULLER A, BERGHOUT A, WIERSINGA W, KOOY A, SMIT J, HERMUS A** – Thyroid function disorders- Guidelines of the Netherlands Association of Internal medicine. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66: 134-142
- [21] **MEDDA E, OLIVIERI A, STAZI M, GRANDOLFO M, FAZZINI C, BASERGA M, BURRONI M, CACCIARI E, CALACIURA F, CASSIO A, CHIOVATO L, COSTA P, LEONARDI D, MARTUCCI M, MOSCHINI L, PAGLIARDINI S, PARLATO G, PIGNERO A, PINCHERA A, SALA D, SAVA L, STOPPIONI V, TANCREDI F, VALENTINI F, VIGNERI R, SORCINI M** – Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study between 1997 and 2003. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 765-773
- [22] **LUTON D, LE GAC I, VUILLARD E, CASTANET M, GUIBOURDENCHE J, NOEL M, TOUBERT M-E, LEGER J, BOISSINOT C, SCHLAGETER M-H, GAREL C, TEBEKA B, OURY J-F, CZERNICHOW P, POLAK M** – Management of Graves' Disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 90: 6093-6098
- [23] **Mc ELDUFF A, Mc ELDUFF P, WILEY V, WILCKEN B** – Neonatal thyrotrophin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 90: 6361-6363
- [24] **VAIDYA B, ANTHONY S, BILOUS M, SHIELDS B, DRURY J, HUTCHISON S, BILOUS R** – Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy:

universal screening or target high-risk case finding? The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2007; 92: 203-207

[25] **SCHLINGER J-L, LUTON D, WEILL M, CAPPOEN J-P, SAPIN R, NICOLL-SIRE P, BLANCHARD P** – Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte: diagnostic et prise en charge. Recommandations pour la pratique clinique, Haute Autorité de Santé 2007.

[26] **VOLUMENIE J-L** – Dysthyroïdies maternelles : conséquences fœtales et néonatales. JTA 2005

[27] **AKINCI A, SARAC K, GUNGOR S, MUNGAN I, AYDIN O** – Brain MR Spectroscopy findings in neonates with hypothyroidism born to mothers living in iodine- deficient area. American journal of Neuroradiology 2006; 27: 2083-2087

[28] **CAPPOEN JP** - Physiologie de la thyroïde durant la grossesse : moyens d'exploration. La Revue Française de Gynécologie Obstétrique 1989 ; 84 : 893-897

[29] **PRADAL G** - Embryologie humaine élémentaire, L'individu de sa naissance à sa mise au monde. 194-220

[30] **LEGER A** - Pathologie thyroïdienne diagnostic et traitements éd Flammarion médecine-sciences. 131-136

[31] **DOROSZ** - Guide pratique des médicaments éd MALOINE 546-547

[32] www.cercloduphagesolaire.free.fr dans la rubrique endocrinologie, consulté le 29.07.2008

[33] **PAPIERNIK E**- When the pregnant woman risks iodine deficiency. Journal d'obstétrique et de biologie de la reproduction 2003; 32: 354-362

[34] **CARON P**- Epidémiologie des maladies thyroïdiennes en France. Médecine clinique, endocrinologie et diabète 2004 : 3-6

[35] **UNICEF 1997**- Report on Progress towards universal Salt iodization 1994, données sur l'iodation du sel.

[36] www.unicef.org Consulté le 30.07.2008

[37] **TRAMALLONI J, MONPEYSEN H**- Echographie de la thyroïde. Aux éditions Masson.

[38] **ANAES**- Diagnostic et surveillance biologique de l'hypothyroïdie de l'adulte. Service des recommandations et références professionnelles 1999.

[39] **COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE** – Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées. Mai 2007

LA GROSSESSE CHEZ LES FEMMES HYPOTHYROIDIENNES

RESUME :

Le but de ce travail est de décrire les modalités de la prise en charge de la grossesse des patientes hypothyroïdiennes.

Nous avons étudié le suivi de ces femmes sur le site du CHU de Nantes à travers 166 dossiers de patientes souffrant de cette pathologie.

La description de nos pratiques montre des lacunes certaines mais cependant facilement compensables dans notre façon de faire.

Il en ressort la nécessité d'une réflexion pluridisciplinaire qui permettra l'élaboration de protocoles pour une prise en charge optimale.

MOTS CLES :

Hypothyroïdie, grossesse, carence iodée, neuro développement