RÉPUBLIQUE DU BENIN

--*--

UNIVERSITÉ D'ABOMEY- CALAVI

----**

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTE

--*--**

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MÉDECINE

Année : 2023 **N°2584**

ETUDE DE LA FONCTION THYROÏDIENNE DES GESTANTES AU TROISIEME TRIMESTRE DE GROSSESSE DANS TROIS FORMATIONS SANITAIRES DE COTONOU EN 2022

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE, DIPLOME D'ETAT

Par

Essèdé Sylvers AWOUVOEDO

Né le 06 Octobre 1998 à Porto-Novo

Directeur de thèse

Professeur Bonaventure AWEDE

Président du jury

Professeur Bonaventure AWEDE

Membres du jury

MCA François AVAKOUDJO

MCA Matthieu OGOUDJOBI

MCA Caroline PADONOU

Année Universitaire : 2021-2022

LISTE DES ENSEIGNANTS

[1]

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1200 /2022/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/CSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI **FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE**

NOVEMBRE 2022

Université d'Abomey - Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2022-2023 (version novembre 2022)

[2]

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan.....	Neurologie
2.	Dr ADJIBABI Wassi.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi.....	Chirurgie Viscérale
4.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
5.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
6.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi.	Biophysique, Médecine Nucléaire
7.	Dr FIOGBE Michel Armand.....	Chirurgie Pédiatrique
8.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
9.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou.....	Médecine Physique – Réadaptation
10.	Dr SOUNOUVOU Ignace.....	Ophtalmologie
11.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
12.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette.....	Ophtalmologie
13.	Dr ZOUMENOU Eugène.....	Anesthésie-Réanimation
14.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
16.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
17.	Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
18.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
19.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
20.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
21.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie.....	Pédopsychiatrie
22.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A.	Gynécologie-Obstétrique
23.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
24.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille.	Parasitologie
25.	Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
26.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
27.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
28.	ALAMOU Soulé.....	Ophtalmologie
29.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique
30.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
31.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
32.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
33.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
34.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

35. Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
36. Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida..	Imagerie Médicale
37. Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
38. Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
39. Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
40. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
41. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
42. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
43. Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
44. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
2. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
4. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande.....	Parasitologie-Mycologie
5. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie
6. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
7. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
8. Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
9. Dr GANFON M. Yowel Habib	Pharmacognosie
10. Dr KEREKOU Annelie Célestine.....	Endocrinologie
11. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
12. Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
13. Dr CODJO Houétondji Léopold.....	Cardiologie
14. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
15. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê.....	Ophtalmologie
16. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys....	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
17. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
18. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
19. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
20. Dr ANAGONOU Lary Lucrèce.....	Pédopsychiatrie
21. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles.....	Chirurgie Générale
22. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
23. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

24. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
25. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
26. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
27. Dr GNANGNON Freddy Houehanou R.....	Cancérologie Chirurgicale
28. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin...	Urologie-Andrologie
29. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou.....	Chirurgie Générale
30. Dr KLIKPO Elvire	Psychiatrie Adulte
31. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
32. Dr LAWANI Ismaïl.....	Chirurgie Viscérale
33. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
34. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
35. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè.....	Traumatologie-Orthopédie
36. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
37. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo.....	Santé Publique
38. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
39. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud.....	Cardiologie
40. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique.....	Gynécologie-Obstétrique
41. Dr WACHINOU Ablo Prudence.....	Pneumo-Phtisiologie
42. Dr YEVI Dodji Magloire Inès.....	Urologie Andrologie
43. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A.....	Pédiatrie et Génétique Médicale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr DJOSSOU Médesse David.....	Odontologie Pédiatrique
4. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
5. Dr AMOSSOU Labissi François.....	Traumatologie-Orthopédie
6. Dr BADOU Agnès Oladoun	Sociologie et Anthropologie sociale
7. Dr GNINKOUN Comlan Jules.....	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
8. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose...	Gynécologie-Obstétrique
9. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis.....	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
10. Dr ADJOBIMEY Mênonli.....	Santé au Travail
11. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A.....	Chirurgie Buccale
12. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
13. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane.....	Anesthésie-Réanimation

ADOPTE 2022

14. Dr AÏGBE Nestor.....	Ophtalmologie
15. Dr DANGBEMEY Djima Patrice.....	Gynécologie-Odstrétique
16. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis.....	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
17. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
18. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
19. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle.....	Nutrition
20. AGBOKPONTO Janvier Engelbert.....	Chimie Analytique
21. Dr ASSANHOU Assogba Gabin.....	Pharmacie Galénique
22. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard.....	Psychiatrie
23. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana.....	Hématologie Biologie
24. Dr GOUKODADJA Oswald.....	Traumatologie Orthopédie
25. Dr SOSSA Jean	Urologie

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

ASSISTANTS

1. Dr VIGNON Cyprien Kossi.....	Chirurgie Générale
2. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
4. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
5. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
6. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
7. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles.....	Biophysique
8. Dr DADJO Kinski Aumar.....	Traumatologie Orthopédie
9. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin.....	Neurologie

NOVEMBRE 2022

Le Doyen,

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

ACTION DE GRACE

ACTION DE GRACE

A

L'Eternel Dieu tout Puissant, au nom de son fils Jésus-Christ le Nazaréen.

Tu es pour l'univers ce que l'esprit humain représente pour le cerveau humain.

Tu es esprit et tous ceux qui t'adorent doivent le faire en esprit et en vérité.

Loin de moi, l'idée de croire au Dieu de Spinoza ; car tu es bien l'architecte qui a modelé l'univers ou peut-être même le multivers. Tu n'agis pas par nécessité de nature, mais plutôt comme tu l'entends.

Je ne suis que de l'argile dans les mains du potier divin qui a décidé de faire de moi un médecin et plus encore. Ce potier c'est toi. « Toi qui m'as façonné au sein de ma mère, qui as prononcé sur moi des mystères et des merveilles que je porte en moi… Oh toi qui m'as vu te renier pour me perdre. Tu ne cessais de crier dans le désert que tu m'aimais, que je comptais pour toi. Oh toi qui ne considères plus ce que j'étais, mais qui regardes ce que je serai ; comme un sujet d'honneur et de joie. Toi qui as semé dans ma vie des trésors et le précieux don que souvent j'ignore. Tu me bénis, tu le feras encore. Oh toi qui me chéris depuis le premier jour. Je ne saisis pas l'étendue de cet amour. Je t'ai trahi mais tu m'aimes en retour… Tu m'as élevé comme un fils, aimé de tout ton cœur. Je t'ai rejeté tant de fois. Je t'ai si peu considéré, souvent même accusé, rejetant mes erreurs sur toi. Tu as mis ton nom sur mes lèvres pour que je le célèbre. Je l'ai oublié tant de fois. Malgré tout l'amour que j'ai eu, tout ce que j'ai reçu, je n'ai pas eu d'égards pour toi. Mais, dans mon amour injuste tu m'as sauvé. Dans mon amour injuste tu m'as guéri. Je n'en étais pas digne mais tu m'as pardonné. Je ne le méritais pas mais tu m'as pardonné. Père je veux te remettre ma vie entière. Je ne veux plus retourner dans le désert. Je t'appartiens et c'est toi que je sers. Oh Père, tu es ce que je désire aujourd'hui, et que plus jamais je ne t'oublie. Tu es mon Dieu, tu es toute ma vie.»

Gwen DRESSAIRE, Amour injuste, Là où est le maître, 2019, Gospel

DEDICACE

In memoriam

- **Ma petite sœur, Victoire AWOUVOEDO**

Tu es partie si tôt ! Toi que j'affectionnais tant. Toi, la première personne sur qui j'ai palpé une splénomégalie sans même savoir ce que c'était. Ton départ n'a pas été sans impact sur mon choix de faire la médecine. Je voulais comprendre pourquoi et comment. Et maintenant que je peux donner un nom à tous les symptômes que tu avais, je me rends compte que tu es probablement partie du fait d'un paludisme grave. Je me suis donc promis d'aller au-delà du nécessaire pour soigner les enfants impaludés qui rencontreront mon chemin. Aucun frère ne devrait vivre ce que j'ai vécu quand tu es partie.

- **Evangéliste, Cyriaque BANKOLE**

Il y a plus de 11 ans, tu as béni au nom de notre Seigneur Jésus-Christ, mon souhait de devenir médecin. J'aurais aimé que tu sois témoin de l'accomplissement de ta prophétie, mais Dieu en a décidé autrement. Pour ceux qui ont foi en l'œuvre salvatrice du Christ par son sang et son eau versés et qui agissent conformément à leur foi, la mort n'est pas une fin en soi, mais le début d'une vie bien plus intéressante et non éphémère.

❖ **A mon futur moi**

Par l'espérance que me procure ma foi en Jésus-Christ le Nazaréen, je sais que tu es destiné à faire de grandes choses. Tu priorises la connaissance à l'argent, l'intelligence et la sagesse à l'or, et tu ne cesses de vouloir comprendre plus et explorer plus. Mais n'oublie pas que le savoir peut enfler d'orgueil et détourner de l'essentiel qui est de rendre service. Je veux qu'en explorant la création, tu admires le créateur et que tu te rapproches de lui. Tu seras souvent incompris, mais n'oublie pas que le Seigneur, lui te comprendra toujours.

J'ai foi en toi !

❖ **A mon père Aubin AWOUVOEDO**

« Nous, on peut tout faire », voilà la phrase fétiche que tu me répétais tout le temps et que tu démontrais par tes actes. Cette phrase a développé en moi un « growth mindset » et une insatiable envie de connaissances, sans lesquels je n'aurais pu mener ce travail à bout. Tu as été mon exemple dans bien de choses. Merci pour ton éducation de qualité et tes sacrifices. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours fait confiance, et de m'avoir montré le chemin de la générosité, du christianisme et de l'entreprenariat. Puisse l'Eternel t'accorder la longévité afin que tu puisses jouir du fruit de ta semence et que tu continues à me guider.

Je t'aime Papa !

❖ **A ma mère Pélagie HOUNDJO**

Maman, tu as toujours été pour moi la référence, en terme de « femme battante, femme lionne». Je t'ai vue consentir à tellement de sacrifices pour mon bonheur que je n'en compte même plus le nombre. Ton amour pour moi est la chose dont je suis le plus sûr sur terre. Merci infiniment pour

tout. Que l'Eternel t'accorde la longévité afin que tu puisses jouir du fruit de tes peines. Amen !

Pour toi je ferai tout !

❖ **A mes grandes sœurs Léa et Marie-grâce AWOUVOEDO**

En supposant que Papa et Maman ont consenti à 50% des sacrifices pour que j'en sois là aujourd'hui, vous deux avez certainement consenti à plus de 20%. Merci pour tout l'amour que vous me portez. Vous jouirez aussi du fruit de vos peines au nom de Jésus-Christ le Nazaréen. Amen !

Je vous aime plus que 3 fois 1000 !

❖ **A mes cadets Rosemonde, Murielle, Kadog, Méril, Miracle, Floriane et Précieuse AWOUVOEDO**

Que ce travail vous inspire, qu'il soit pour vous un exemple. Je place beaucoup d'espoirs en vous et j'attends beaucoup de vous. Puisse l'Eternel vous venir en aide au nom de Jésus-Christ. Amen !

Je vous aime plus que 3 fois 1000 !

❖ **A ma bien aimée, Victoire Sènan PLOGOUN**

Tu as été présente durant tout le parcours, à me soutenir, me faire confiance et à croire en moi alors qu'il n'y avait aucune garantie. J'aime bien penser que les atomes qui nous constituent ont traversé l'espace-temps pendant 14 milliards d'années pour nous créer afin que nous puissions nous rencontrer et devenir un tout. Le meilleur reste à venir. Je serai ton paratonnerre et toi mon point d'ancrage dans le multivers.

Je t'aime à l'échelle de l'espace-temps

❖ **Au Docteur Bertrand ADJALLA**

Je n'ai jamais compris comment un quotient intellectuel élevé et un quotient émotionnel aussi élevé pouvaient coexister en ta seule personne.

Ta serviabilité et ta créativité font ta marque. Quand on combine tes talents aux miens, on trouve une infinité de possibilités, faisant de nous un duo parfait à l'instar de Gon et Kirua. Tu es mon cofacteur et je pense bien le prouver à travers The Nobel Ark.

Puissions-nous réaliser nos rêves !

- **Au Docteur Maxime DOSSOU et à l'Interne Des Hôpitaux David BOKODAHO**

Vous avez été des compagnons fidèles durant tout le parcours. J'ai pour vous un profond respect et une grande admiration. J'ai foi en ce que vous ferrez de grandes choses.

Brillantes carrières !

- **A mon pépé Augustin AHOUANVOEDO**

Merci pour vos prières, votre soutien inconditionnel et vos appels téléphoniques réguliers.

Longue vie !

- **A mon pépé Houngbo Wassi AWAVOEKE**

Merci pour le soutien tout au long de la formation.

Longue vie !

- **A mon oncle Florent AWAVOEKE**

Tu as toujours sur être un héros pour moi. Tu es celui qui m'a initié aux Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication, et aujourd'hui encore tu apportes ta contribution à ce travail.

Merci pour tout !

REMERCIEMENTS

❖ **Au Maître de Conférences Agrégé Simon AZONBAKIN**

Un profond respect et un remerciement particulier pour votre aide à la réalisation de ce travail.

Merci pour votre disponibilité !

❖ **Au Docteur Lionel MEDENOU**

Merci pour l'encadrement, les conseils et l'attention. Daigne Dieu vous rendre au centuple vos bienfaits.

Merci !

❖ **Aux Docteurs Latif MOUSSE et Clément PADONOU**

Merci pour la confiance, et pour tout le savoir inculqué.

Gratitudes !

❖ **Aux Docteurs Ella CODO, Tarick AKINOTCHO et Cédric DOSSOU**

Merci pour le soutien tout au long de ce travail. Merci pour toutes vos psychothérapies.

Brillantes carrières !

❖ **A mon groupe de stage Solidarity 3.0**

Nous avons passé de superbes années ensemble dans la folie et la fraternité. On ne s'ennuyait jamais malgré les circonstances, puisque chacun de nous avait son grain de folie pour pimenter la sauce. Que ce lien tissé, demeure toujours.

Fructueuse carrière à chacun de nous !

❖ **A la 43ème promotion de Médecine générale de la FSS**

Avec vous, nous avons marché sur ce chemin épineux. Tout ce temps passé à nous battre, nous a fait grandir. Recevez ici le fruit de notre amitié.

Brillante carrière à chacun et à tous !

❖ **Aux membres de l'association Right To Save et au cercle du Jeu d'Hippocrate.**

Merci pour la fraternité et tous ces championnats de culture médicale. Je reste convaincu qu'on réalisera de grandes choses.

Merci !

❖ **Aux sages femmes des maternités du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL), du Centre de Santé Anatasis, du Centre de Santé d'Agla et à tout le personnel du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU-MEL.**

Votre ardeur au travail, et votre disponibilité à accepter et aider autrui ont été des qualités indispensables à ce travail. J'ai aimé travailler avec vous.

Infiniment merci !

❖ **A Georgio CARRENA et à Yvette HOUNGUE**

Sans vos aides et dévouements, ce travail ne serait pas encore terminé.

Merci pour vos contributions !

❖ **Aux Mesdames Josepha et Mireille des laboratoires de physiologie et d'analyses biomédicales du CHU-MEL respectivement**

J'étais venu à vous, dépourvu de toute connaissance pratique en laboratoire, et vous m'avez donner les bases qu'il faut pour mon travail. Vous pouvez être fières, car sur cette fondation je bâtirai une tour aussi ambitieuse que la tour de Babel.

Merci pour le savoir inculqué !

❖ **A toutes les gestantes qui ont participé au présent travail.**

Vous êtes le substrat du présent travail. Sans vous, rien n'aurait été possible. Merci pour la confiance et pour votre contribution à la science béninoise.

Infiniment merci !

❖ **Aux Mesdames Solange HOUESSINON et Rachel TOÏ**

J'ai quitté ma mère biologique très jeune. Cela a créé un vide que vous seules avez su combler, même si je n'étais qu'un inconnu peu sociable.

Merci pour tout !

❖ **A Aldo Jean Jacques AFFENOU**

Je suis content d'avoir partagé la même chambre avec toi pendant mes premières années à l'université. J'ai beaucoup appris de ta rigueur, et de ton assiduité. Tu peux être fier d'avoir impacté une vie.

Merci !

❖ **Au Docteur Miness DAGBETO, à Lucrèce DJESSOU et à Innocent AGBIDIME**

Ensemble, nous avons eu une vie estudiantine assez intéressante dans la maison KOUMAGNON. Et maintenant que nos chemins semblent se séparer, je ne peux qu'être reconnaissant de vous avoir connu et prier pour que les liens tissés demeurent pour toujours.

Merci !

❖ **Aux responsables de l'Eglise Biblique des Adorateurs du Moment Prévu : Bernard DJOMAKON, Georges PLOGOUN, Jean KPADEVI, Jean HOUNTONDJI, Edmond AGBOSSAGA, Christophe AMOUSSOU et Alexis AKPONIKPE ; à mes condisciples spirituels : Shadrac HOUESSINON, Henri BABAODI, Nathale KPADONOUGAN et Jérémie ADJATIN ; et aux frères Charles FANOU, Gaston ADANTCHEDE et Charles SESSINOU.**

Merci pour tout ce que vous faites pour mon épanouissement spirituel et pour tout le soutien apporté.

❖ **A mon Evangéliste Jean-Claude KPATINVOH.**

Comme c'est rassurant de savoir qu'on peut compter sur le soutien de ses frères en Christ.

Merci pour votre contribution !

❖ **A Bruno FALISSARD et son équipe et à Edouard HOUSSOU**

Merci de m'avoir aguerri des connaissances statistiques nécessaires pour mener ce travail à terme.

Merci infiniment !

❖ **A toute l'équipe de l'ONG Bénin Excellence**

Merci pour l'Ecole d'Eté en Intelligence Artificielle et pour tout ce que vous faîtes pour l'éducation béninoise. Vous m'avez montré plusieurs dimensions du numérique et depuis lors je n'arrive plus à m'en détacher. Vous aussi, m'avez fourni une fondation sur laquelle je bâtirai une tour aussi ambitieuse que celle de Babel.

❖ **A Jamy GOURMAUD et toute son équipe.**

Chers Epicurieux, grâce à vous, je repousse chaque jour les limites de mon ignorance.

Merci pour le savoir inculqué !

❖ **Aux Mangakas, scénaristes et artistes dont les œuvres ont impacté ma vie d'une manière ou d'une autre.**

Je ne saurai vous oublier. A travers vos œuvres, vous avez fait le chemin avec moi.

Merci d'exister !

❖ **A tous ceux qui n'ont pas été cités ici**

Ce n'est un oubli, vous demeurez dans mon cœur.

HOMMAGES

❖ **A tous les enseignants de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou**

Chers Maîtres, tout au long de notre formation, vous avez tenu à nous donner une formation de qualité. Merci pour votre disponibilité et pour tous les sacrifices. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

Hommages respectueux.

❖ **A notre Maître et Directeur de thèse, Professeur Bonaventure AWEDE**

Nous étions venu à vous à la recherche d'un sujet en biologie et vous nous avez fait honneur en nous confiant ce travail. Votre calme, votre sagesse et votre rigueur scientifique forcent le respect et l'admiration. Le travail à vos côtés nous a permis de nous convaincre davantage de votre réputation de chercheur chevronné et de votre investissement dans la science et le progrès. Vous demeurez pour nous un modèle. Nous espérons que ce travail répondra modestement à vos attentes.

Hommages respectueux.

❖ **Aux honorables Membres du jury : MCA AVAKOUDJO François, MCA OGOUDJOBI Matthieu et MCA PADONOU Caroline**

Nous sommes sensible à l'honneur que vous avez faites de siéger dans le jury pour apporter vos contributions à ce travail et nous vous en remercions. Vos compétences scientifiques nous ont aidé à améliorer sa qualité.

Hommages respectueux.

LISTE DES SIGLES, ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Ac	:	Anticorps
AMPc	:	Adénosine MonoPhosphate cyclique
ARNm	:	Acide RiboNucléique messager
ATA	:	American Thyroid Association
CHU-MEL	:	Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune
CNHU-HKM	:	Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA
cr.	:	Crânial
CUGO	:	Clinique Universitaire de Gynécologie Obstétrique
DDR	:	Date du premier jour des dernières menstruations
DIT	:	DiIodoThyrosine
DT2	:	Diabète sucré de type II
ELISA	:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FSS	:	Faculté des Sciences de la Santé
fT3	:	free Triiodothyronine
fT4	:	free Tetraiodothyronine
g.	:	Gauche
hCG	:	human Chorionic Gonadotrophine
HRP	:	HorseRadish Peroxidase ou Peroxydase de Raifort
HT	:	Hormones Thyroïdiennes
HTA	:	HyperTension Artérielle
IGN	:	Iodine Global Network
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
IRT	:	Intervalles de Référence Trimestriels
K+	:	Ion potassium
MIT	:	MonoIodoThyrosine
NADPH	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

Na+	:	Ion sodium
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
SA	:	Semaines d'Aménorrhée
T3	:	Triiodothyronine
T4	:	Tétraiodothyronine ou thyroxine
TBG	:	Thyroxin Binding inter-α Globulin
Tg	:	Thyroglobuline
TPO	:	ThyroPerOxydase
TRH	:	Thyrolibérine ou Thyroid Releasing Hormone
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormone
UI	:	Urinary Iode ou Iodurie

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	:	Caractéristiques des hormones thyroïdiennes	18
Tableau II	:	Sémiologie générale de l'hyperthyroïdie	44
Tableau III	:	Traitement spécifique de l'hyperthyroïdie	48
Tableau IV	:	Répartition des gestantes selon leurs gestités	71
Tableau V	:	Répartition des gestantes selon leurs parités	72
Tableau VI	:	Répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches spontanées	73
Tableau VII	:	Répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches provoquées	73
Tableau VIII	:	Répartition des gestantes selon les autres antécédents obstétricaux	74
Tableau IX	:	Répartition des gestantes selon leurs antécédents médicaux	75
Tableau X	:	Résultats des dosages hormonaux de TSH et de fT4	76
Tableau XI	:	Hypothyroïdie et antécédents de fausse couche spontanée et de mort-né	79
Tableau XII	:	Hypothyroïdie et complications sur grossesse en cours	79

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1	:	Vue antérieure du cou présentant la glande thyroïde	11
Figure 2	:	Coupe histologique montrant les follicules thyroïdiennes	12
Figure 3	:	Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs	13
Figure 4	:	Représentation schématique des étapes de biosynthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes.	17
Figure 5	:	Régulation hypothalamohypophysaire de la sécrétion thyroïdienne	25
Figure 6	:	Répartition des gestantes en fonction de leurs centres de recrutement	69
Figure 7	:	Répartition des gestantes selon leurs classes d'âge	70
Figure 8	:	Répartition des gestantes selon leurs classes de terme de grossesse	71
Figure 9	:	Répartition des gestantes selon les complications sur grossesse actuelle	74
Figure 10	:	Répartition des gestantes selon leurs statuts thyroïdiens suivant les recommandations ATA 2011	76
Figure 11	:	Répartition des gestantes selon leurs statuts thyroïdiens en suivant les recommandations ATA 2017	77
Figure 12	:	Corrélation entre TSH et fT4	78

PAR DELIBERATION, LA FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE DE COTONOU A ARRETE QUE LES OPINIONS EMISES DANS CETTE THESE N'ENGAGENT QUE LEUR AUTEUR.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1
1. GENERALITES 7
1.1. Définitions 8
1.2. Rappels anatomiques 11
1.3. Rappels histologiques 11
1.4. Rappels physiologiques 13
1.5. Pathologies thyroïdiennes 33
1.6. Dosages hormonaux et des anticorps 50
2. CADRE, METHODE ET MATERIEL D'ETUDE 54
2.1. Cadre d'étude 55
2.2. Méthode d'étude 59
3. RESULTATS 68
3.1. Répartition des gestantes en fonction de leurs centres de recrutement 69
3.2. Age 69
3.3. Terme de la grossesse 70
3.4. Antécédents 71
3.5. Profil hormonal thyroïdien 75
3.6. Ac anti TPO 78
3.7. Hypothyroïdie et complications sur grossesse 79
3.8. Hypothyroïdie et antécédents de fausse couche spontanée et de mort-né 79
3.9. Statut thyroïdien et terme de la grossesse 80
4. DISCUSSION 81
4.1. Atteinte des objectifs 82
4.2. Qualité et validité des résultats 82
4.3. Vérification des hypothèses 83
4.4. Comparaison des résutats avec ceux d'autres auteurs 83
CONCLUSION 89
SUGGESTIONS 91
REFERENCES 94
ANNEXES ..... a

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La grossesse est un état physiologique responsable d'un bouleversement majeur de presque tous les systèmes biologiques de la femme, y compris son système endocrinien [1]. Plusieurs études ont été menées ces dernières décennies sur la fonction thyroïdienne des gestantes. Ces études qui, pour la plupart, ont été menées en dehors du contexte africain ont prouvé l'existence de plusieurs facteurs modifiant la physiologie thyroïdienne chez la femme enceinte normale et la rendant susceptible à divers dysfonctionnements [2–4].

Au cours d'une grossesse normale, la fonction thyroïdienne subit des modifications pour atteindre un nouvel équilibre. Cet équilibre dynamique s'établit entre une production hormonale accrue et la disponibilité de l'iode chez la gestante. L'augmentation de la production hormonale est due à trois facteurs indépendants. Le premier facteur est la forte et rapide augmentation des niveaux circulants de la Thyroïd Binding Globulin (TBG) au premier trimestre tendant à abaisser la fraction libre de la thyroxine (fT4) [2,5]. Le deuxième facteur est l'action thyréotrope de la human Chorionic Gonadotrophine (hCG), se produisant également dans le premier trimestre[5,6]. Le troisième facteur, qui intervient plus tard dans la gestation, est l'augmentation du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes [2], en particulier au niveau du placenta. En réponse à ces différents facteurs, la thyroïde augmente sa production hormonale, au prix d'une élévation des besoins iodés [7]. L'intensité de cette réponse varie d'un trimestre à l'autre [2]. Il s'agit donc d'un équilibre fragile ; facilement rompu par une carence en iode [8,9], la présence d'anticorps antithyroïdiens [2,10,11] ou l'existence d'un nodule thyroïdien [12] ; conduisant à une situation d'hypo ou d'hyperthyroïdie. L'évaluation de cet équilibre impose l'utilisation de nouveaux Intervalles de Référence Trimestriels (IRT) des concentrations sériques des Hormones Thyroïdiennes (HT) et de la Thyroid Stimulating Hormon (TSH) [12]. L'importante variabilité du profil hormonal thyroïdien selon l'ethnie, la race [13–15] et le statut iodé géographique [16], justifie la recommandation de l'American

Thyroid Association (ATA) stipulant que des IRT soient définies de façon locale au sein de chaque population ou laboratoire [3]. Néanmoins, en cas d'indisponibilité d'IRT locaux ou transférables, l'ATA a formulé en 2017, la recommandation suivante par rapport à la concentration sérique de la TSH : à partir de la fin du premier trimestre (7 à 12 SA), la limite supérieure de l'intervalle de référence peut être celle des non gestantes réduite d'environ 0,5 mUI/L (soit 4,0 mUI/L pour la patiente typique américaine), et la limite inférieure de l'intervalle de référence peut être celle des non gestantes réduite d'environ 0,4 mUI/L (soit une TSH indétectable pour la patiente typique américaine). Ensuite, l'intervalle de référence doit progressivement retourner vers celui des non gestantes aux deuxième et troisième trimestres. Pour la fT4 aucune norme, n'a été donnée par l'ATA [3]. Cette recommandation est venue actualiser celle de 2011 qui suggérait en cas d'indisponibilité d'IRT locaux ou transférables, les IRT suivants pour la concentration sérique de la TSH : 0.10–2.50 mUI/L au premier trimestre, 0.20–3 mUI/L au deuxième trimestre, 0.30–3.0 mUI/L au troisième trimestre [12]. A ce jour ; il a déjà été établi au sein de plusieurs pays de l'Europe, de l'Amérique et de l'Asie des IRT des concentrations sériques des HT et de la TSH [17-27]. Mais en Afrique nous n'avons trouvé que deux d'études allant dans ce sens. L'une a été menée au Soudan en 2016 [28] et l'autre en Egypte en 2019 [29]. Ces études ont retrouvé des IRT plus bas que les normes locales chez les non gestantes, mais différents des IRT recommandés par l'ATA en cas d'indisponibilité d'IRT locaux [28,29]. Dans les autres études menées sur le sujet de la fonction thyroïdienne des gestantes en Afrique ce sont les normes recommandées par l'ATA qui sont généralement utilisées [30,31]. Parfois, certains auteurs utilisent des normes chez la femme non gestante [32].

La prévalence de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse varie de 2,50 - 3% [33–36] à 15,50% [37–41] selon les études. Les causes d'hypothyroïdie sur grossesse les plus retrouvées sont la carence iodée et l'auto-immunité antithyroïdienne [3].

L'hyperthyroïdie sur grossesse est moins fréquente avec une prévalence allant de 0,40 à 1,90% [37,38,41–43]. Les causes d'hyperthyroïdie sur grossesse les plus retrouvées sont la thyrotoxicose gestationnelle transitoire et la maladie de Basedow [3,44].

Il est prouvé aussi dans de nombreuses études que les dysthyroïdies pendant la grossesse sont associées à des anomalies de la grossesse comme l'hypertension artérielle sur grossesse (syndromes vasculo-rénaux), l'hématome rétro placentaire, les malformations fœtales, le retard de croissance in-utero, le faible poids de naissance, la mort fœtale, les fausses couches spontanées, les accouchements prématurés et un retard de développement psychomoteur du nouveau-né [3].

Au Bénin, deux études ont été menées à notre connaissance sur le sujet de la fonction thyroïdienne des gestantes. La première, est une étude transversale menée en 2015 à la Clinique Universitaire de Gynécologie Obstétrique (CUGO) du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM). Elle a pris en compte 240 gestantes prises à différents trimestres de la grossesse chez lesquelles un dosage des concentrations sériques des HT et de la TSH a été réalisé. En appliquant les normes recommandées par l'ATA en 2011, la prévalence des dysthyroïdies était de 27,90% avec 26,70% pour les hypothyroïdies (23,30% d'hypothyroïdie infra clinique ou frustre) et 1,20% pour les hyperthyroïdies. En 2018, en appliquant les normes des recommandations ATA 2017 aux données de cette même étude on a retrouvé une prévalence de 14,58% pour les dysthyroïdies avec 12,57% d'hypothyroïdie mais pas d'hypothyroïdie au 1er trimestre [30]. La deuxième étude a été menée dans le même service, en 2017 mais uniquement sur des gestantes prises au troisième trimestre. En appliquant les normes recommandées par l'ATA 2011, elle retrouva une prévalence de 19,12% pour l'hypothyroïdie et de 1,47% pour l'hyperthyroïdie. La prééclampsie était significativement associée à

l'hypothyroïdie [45]. En analysant ces deux études il est évident que la prévalence de dysthyroïdie notamment d'hypothyroïdie pendant la grossesse est assez élevée au sein de la population des gestantes béninoises et qu'elle serait due à une auto-immunité antithyroïdienne ou à une carence en iode. D'ailleurs le statut iodé de la population béninoise soulève beaucoup de controverses.

Selon le Iodine Global Network (IGN) [46], le Bénin fait partie des pays ayant une supplémentation en Iode plus que satisfaisante. Seuls les départements des Collines et de la Donga, respectivement au centre et au Nord-ouest du pays, sont reconnus comme étant des zones d'endémie goitreuse par déficit d'apport iodé [47]. Mais l'étude sur laquelle s'est basée l'Iodine Global Network a été réalisée au sein d'enfants en âge scolaire et extrapolée à toute la population selon une règle stipulant que si l'iodurie (UI) médiane est adéquate chez les enfants d'âge scolaire, elle est généralement supposée adéquate dans les autres populations, y compris chez les femmes enceintes [46]. Pourtant, une étude thaïlandaise au sein de familles mangeant du même panier alimentaire a révélé que l'UI médiane chez les écoliers était de 200 µg/l, alors que l'UI médiane chez leurs mères enceintes n'était que de 108 µg/l [48]. L''UI médiane chez les enfants d'âge scolaire n'est donc pas toujours un bon indicateur pour surveiller le statut en iode pendant la grossesse. Il serait donc plus fiable de surveiller les femmes enceintes directement. Ceci est d'ailleurs confirmé par une étude menée en 2011 au Bénin. En effet, la mesure de l'UI au sein de population adulte urbaine et rurale dans le Zou, par sondage en grappes au Bénin retrouve une iodurie médiane de 54,80 µg/l en zone rurale et de 77,80 µg/l en zone urbaine faisant conclure à une insuffisance d'apport d'iode alimentaire pour les populations béninoises étudiées [49] ; alors que l'IGN a conclu cette même année à un apport iodé plus que satisfaisant en se basant sur les enfants en âge scolaire. Il est donc important de mener d'autres études plus spécifiques, afin d'évaluer le statut iodé du citoyen béninois en général et de la gestante béninoise en particulier.

La présente étude vise à réévaluer, cinq ans après les deux dernières études, le statut thyroïdien des gestantes au troisième trimestre de grossesse à Cotonou.

❖ Hypothèses

1- La prévalence des dysthyroïdies chez la gestante au troisième trimestre à Cotonou est élevée.

2- L'hypothyroïdie sur grossesse chez la gestante au troisième trimestre à Cotonou, n'est pas liée à la présence d'anticorps anti thyroïdiens.

3- L'hypothyroïdie chez la gestante au troisième trimestre à Cotonou, est associée à des anomalies sur grossesse comme l'hypertension artérielle sur grossesse, la mort fœtale et les fausses couches spontanées.

❖ Objectifs

➢ Objectif général

Etudier la fonction thyroïdienne des gestantes au troisième trimestre de grossesse dans trois formations sanitaires de Cotonou.

➢ Objectifs spécifiques

1- Calculer la prévalence des dysthyroïdies sur grossesse chez les gestantes au troisième trimestre dans 03 formations sanitaires de Cotonou.

2- Doser les anticorps anti thyroïdiens chez les gestantes au troisième trimestre dans 03 formations sanitaires de Cotonou.

3- Décrire les relations entre les complications liées à la grossesse et le statut thyroïdien des gestantes au troisième trimestre dans 03 formations sanitaires de Cotonou.

1. GENERALITES

1.1. Définitions

- **Thyroïde :** Glande endocrine située à la base du cou dont la principale fonction est de capter l'iode, de le stocker et de le restituer sous forme d'hormones thyroïdiennes agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme [50,51].
- **Hormones thyroïdiennes :** Ce terme est utilisé pour désigner la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine), secrétées par les cellules folliculaires de la thyroïde sous contrôle de la TSH. La calcitonine bien qu'elle soit sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde n'est pas désignée sous ce terme [51,52].
- **Fonction thyroïdienne :** il s'agit de la fonction de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- **Grossesse :** c'est l'état d'une femme portant un embryon ou fœtus. Elle va de la fécondation à l'expulsion extra-utérine du produit de conception.
- **Gestante :** Femme qui porte en son sein un œuf ou produit de conception [53].
- **Période de gestation :** Il existe deux manières d'exprimer le stade de la grossesse : l'âge post conceptionnel et l'âge gestationnel (ou post menstruel). L'âge post conceptionnel, calculé à partir du jour de la fécondation, est utilisé dans la plupart des ouvrages de référence d'embryologie et de tératologie. Alors que l'âge gestationnel qui est calculé à partir de la date du premier jour des dernières menstruations (DDR), est utilisé en clinique, car la date de fécondation est souvent impossible à déterminer dans la pratique. La période de gestation ainsi calculée est normalement de 280 jours (40 semaines) [54].

❖ **Trimestre de grossesse**

- 1er trimestre : va jusqu'à à la fin de la 15ème semaine d'aménorrhée.
- 2ème trimestre : va du début de la 16ème semaine d'aménorrhée à la fin de la 28ème semaine d'aménorrhée
- 3ème trimestre : va du début de la 29ème semaine d'aménorrhée au terme.

❖ **Dysthyroïdie :** Ce terme désigne un dysfonctionnement de la glande thyroïde sur le plan purement fonctionnel, c'est-à-dire dans sa fonction de sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Elle exclut ainsi les autres maladies de la thyroïde sans altération de fonction. Il existe deux grandes classes de dysthyroïdies : les hyperthyroïdies et les hypothyroïdies [55].

❖ **Hyperthyroïdie :** Ensemble des manifestions liées à une action excessive des hormones thyroïdiennes [56].

❖ **Hypothyroïdie :** Ensemble des manifestions liées à une hyposécrétion des hormones thyroïdiennes [56].

❖ **Prévalence :** mesure le nombre total de cas, épisodes ou évènements existant à un moment donné, généralement à une date particulière [57].

❖ **HTA sur Grossesse** [58] **:** Les troubles hypertensifs au cours de la grossesse sont classés comme suit :

- Hypertension artérielle chronique : TA systolique (TAS) ≥ 140 mm Hg et/ou TA diastolique (TAD) ≥ 90 mm Hg avant 20 SA.
- Prééclampsie surajoutée : TAS≥140 mmHg et/ou TAD≥ 90 mmHg avant et après 20 SA + Protéinurie ≥ 2+ à la bandelette urinaire.

- Hypertension artérielle gestationnelle : Deux mesures de la TAS≥ 140 mmHg et/ou TAD≥ 90 mmHg, mesures prises à 4 heures d'intervalle et après 20 SA + absence de protéinurie.
- Prééclampsie : Deux mesures de la TAS≥ 140 mmHg et/ou TAD≥ 90 mmHg, mesures prises à 4 heures d'intervalle et après 20 SA + Protéinurie ≥ 2+ à la bandelette urinaire.

❖ **Hématome Rétro-Placentaire :** C'est le décollement prématuré du placenta normalement inséré survenant avant la sortie du fœtus [58].

❖ **Accouchement prématuré :** Expulsion du produit de conception entre 22SA et 37SA [58].

❖ **Avortement :** Expulsion hors de l'organisme maternel, d'un fœtus de moins de 500gr ou de moins de 22SA [59].

❖ **Retard de croissance in utéro :** Anomalie dynamique de croissance du fœtus, caractérisée par un fœtus de taille insuffisante pour l'âge gestationnel [60].

❖ **Mort fœtal :** Décès entre 22SA et le début de l'accouchement [59].

❖ **Faible poids de naissance :** Poids de naissance spécifique au sexe inférieur à la 10ème percentile selon la courbe de référence.

❖ **Malformations congénitales :** Il s'agit d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles qui surviennent durant la vie intra utérine et peuvent être identifiées avant la naissance, à la naissance ou plus tard dans la vie [61].

❖ **Diabète gestationnel :** Il s'agit d'un diabète sucré diagnostiqué pour la première fois au cours d'une grossesse.

1.2. Rappels anatomiques [50,51,62,63]

La thyroïde est une glande endocrine impaire, médiane et symétrique. Située à la face antérieure du cou, elle s'applique sur la partie antérieure du squelette laryngo-trachéal, en regard des 2ème, 3ème et 4ème anneaux trachéaux, sous le cartilage cricoïde. C'est un anneau concave en arrière en forme d'un « H » ou d'un papillon, présentant une partie médiane mince et étroite : l'isthme ; et deux parties latérales volumineuses : les lobes droit et gauche. De l'isthme, naît de manière inconstante le lobe pyramidal. La thyroïde mesure environ 6 cm de largeur. En hauteur elle mesure 6 cm au niveau des lobes. L'isthme quant à elle mesure environ 10 mm de largeur, 15 mm de hauteur et 5 mm d'épaisseur.

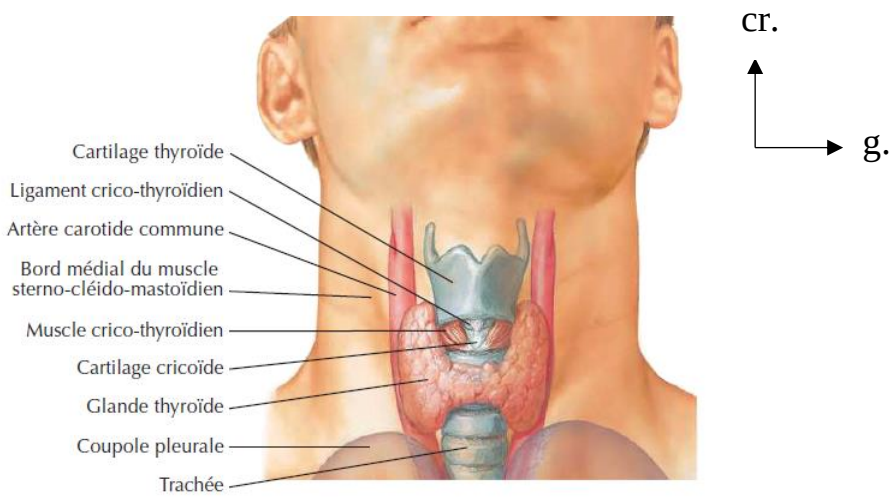


Figure 1 : *Vue antérieure du cou présentant la glande thyroïde* [63]

1.3. Rappels histologiques [51,64]

En dehors des cellules sanguines et du stroma conjonctif, deux autres types de cellules sont présents dans la glande thyroïde.

1.3.1. Thyréocytes

Les cellules folliculaires ou thyréocytes représentent 99 % du contingent cellulaire thyroïdien et assurent la production des hormones thyroïdiennes. Ce sont des cellules d'origine endodermique qui vont acquérir une polarité sécrétoire

et structurale qui est à l'origine de la formation de l'unité fonctionnelle définitive de la thyroïde : le follicule (ou vésicule) thyroïdien. Il s'agit d'une structure sphérique creusée au centre d'une cavité bordée d'une assise épithéliale unistratifiée de thyréocytes. Sa cavité centrale est remplie d'une substance visqueuse, amorphe et jaunâtre : la substance colloïde qui est sécrétée par les cellules folliculaires et qui contient un précurseur de l'hormone thyroïdienne, constituant ainsi une réserve hormonale immédiatement disponible. Quant aux cellules folliculaires elles-mêmes, leur pôle apical projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la substance colloïde alors que le pôle basolatéral, est en contact avec les capillaires. Les faces latérales elles, sont réunies entre elles par des complexes de jonctions. L'aspect des thyréocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, elles sont aplaties avec une substance colloïde abondante devenant très acidophile alors qu'en cas d'hyperactivité elles prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie.

1.3.2. Cellules C

Elles représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien et produisent la calcitonine. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires.

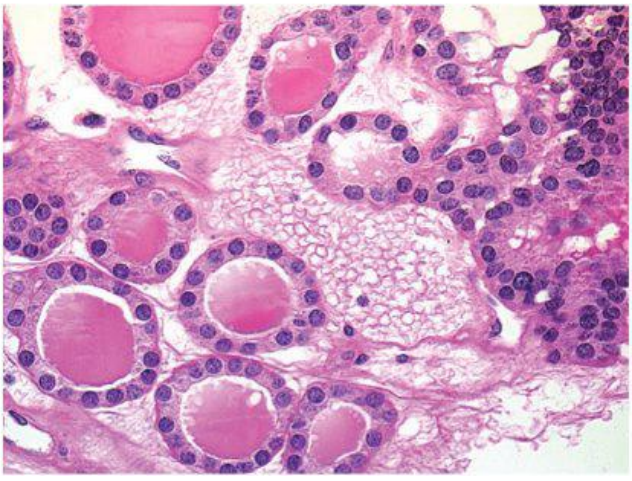


Figure 2 : *Coupe histologique montrant les follicules thyroïdiennes*[64].

1.4. Rappels physiologiques : Hormones thyroïdiennes

1.4.1. Structure [51]

Les HT possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphényl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent. Leurs structures ainsi que celles de leurs précurseurs hormonaux inactifs MIT et DIT sont représentées dans la figure suivante :

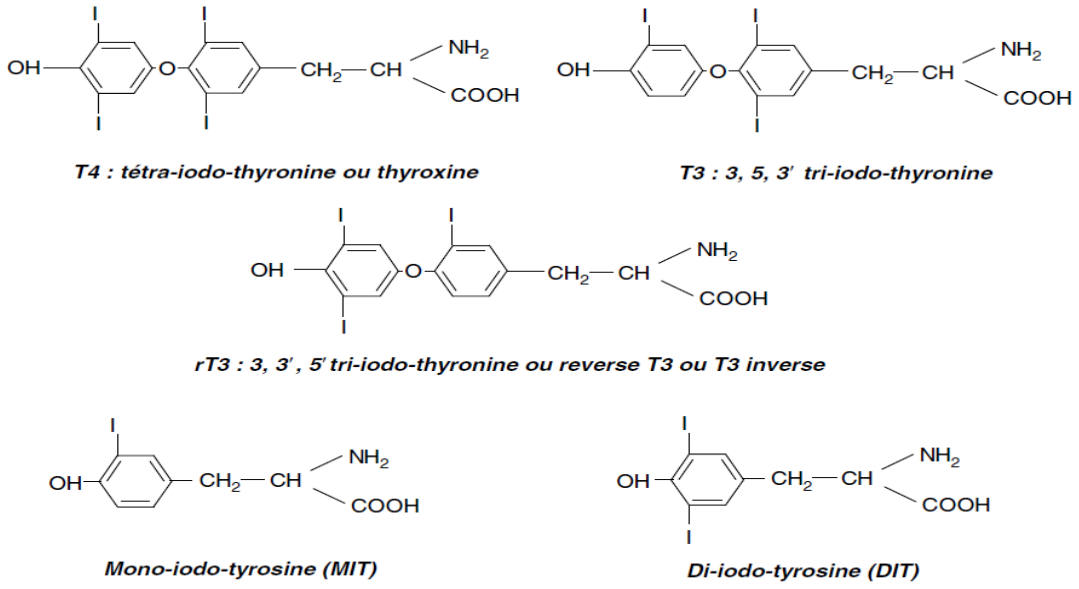


Figure 3 : *Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs.*

1.4.2. Synthèse

1.4.2.1. Substrats

Pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, deux substrats sont nécessaires :

- **Iode**
  - **Sources**

L'iode est principalement d'origine exogène, apporté essentiellement par l'alimentation (produits de la mer, sel iodé etc…), et dans une plus faible

proportion par les médicaments et agents iodés. Une faible proportion de l'iode est d'origine endogène, essentiellement par désiodation périphérique des iodotyrosines [50,65]. Les fluctuations quotidiennes de l'apport alimentaire ne mettent pas en cause la stabilité de la production hormonale car la thyroïde dispose elle-même d'une réserve importante d'iode [65].

➢ **Absorption et métabolisme**

La digestion des aliments iodés produit l'anion iodure (I^-) qui est absorbée au niveau intestinal. L'iode est éliminé de la circulation principalement par la thyroïde et les reins [66]. Alors que la clairance rénale de l'iode est assez constante, la clairance thyroïdienne varie avec l'apport en iode. Dans des conditions d'un apport suffisant en iode, pas plus de 10 % de l'iode absorbé est capté par la thyroïde. En cas de carence chronique en iode, cette fraction peut dépasser 80 %. Plus de 90% de l'iode est donc finalement excrété dans l'urine, avec seulement une petite quantité apparaissant dans les selles [66].

❖ **La thyroglobuline (Tg)**

La Tg est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660kDa), constituée de deux sous-unités identiques. Elle est sécrétée par les thyréocytes (exocytose) vers le colloïde dont elle est le principal constituant. Elle comporte 134 résidus de tyrosine dont une vingtaine sont iodés en l'absence de carence alimentaire. Bien que constituant essentiel de la substance colloïde, la thyroglobuline est également présente dans le plasma. Elle y pénètre par voie lymphatique [50,65].

1.4.2.2. Synthèse proprement dite [50,65]

❖ **Captation de l'iode**

L'iode à l'état d'anion (I^-) est capté par les thyréocytes par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (symporteur) situé dans la membrane basolatérale des cellules folliculaires. Il s'agit d'un transport actif associant le couple Na+/I– et

couplé de la pompe Na+/K+ ATPase. Ce transporteur est bloqué par inhibition compétitive par le perchlorate et le thiocyanate présent dans l'alimentation, ainsi que par le pertechnétate, largement utilisé pour la réalisation des scintigraphies. La TSH favorise l'activation du transporteur spécifique ainsi que du système Na+/K+ ATPase.

❖ **Oxydation de l'iode**

L'iodure (I^-) concentré dans les thyréocytes va diffuser librement selon le gradient électrochimique vers la cavité colloïde au travers de canaux activés par l'AMPc. Sous l'action de la thyroperoxydase (TPO) et du peroxyde d'hydrogène, l'iodure est oxydé en iode organique et peut ainsi se fixer sur la thyroglobuline. L'oxydation est favorisée par l'action de la TSH. Elle est inhibée par les antithyroïdiens de synthèse, en particulier les inhibiteurs de la thyroperoxydase.

❖ **Iodation de la tyrosine**

L'iode organique est fixé sur les noyaux benzéniques des tyrosines de la thyroglobuline en position 3 donnant des MonoIodoThyrosines (MIT) ou en position 3 et 5 donnant des DiIodoThyrosines (DIT). Cette réaction aussi nécessite la présente de la TPO et est stimulée par la TSH.

❖ **Couplage des Iodotyrosines**

Il conduit à la formation des thyronines ou HT. En effet, grâce à la TPO :

- un résidu MIT est couplé à un résidu DIT avec suppression du radical du MIT formant la 3, 5, 3'tri-iodothyronine (T3).
- un résidu DIT est couplé à un autre résidu DIT avec suppression du radical du 1er DIT, formant la 3, 5, 3', 5' tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4)
- un résidu DIT peut être couplé à un résidu MIT avec suppression du radical du DIT, formant la 3, 3', 5'tri-iodothyronine (rT3).

Toutes les MIT et DIT ne sont pas couplées.

1.4.3. Stockage des hormones thyroïdiennes [50,65]

Les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la substance colloïde sous forme de Tg iodée. Ce n'est que lors du signal donné par la TSH que la thyroglobuline relâche moins de 1% de ce stock par jour. On estime par exemple qu'il existe dans une thyroïde de 20g, approximativement 5000µg de T4 correspondant à une réserve suffisante pour 50jours. Cet aspect de « l'économie thyroïdienne » qui est particulière à la thyroïde joue un rôle homéostatique qu'est la protection prolongée contre la déplétion de l'organisme en hormones thyroïdiennes, au cas où leur synthèse s'arrêterait.

1.4.4. Sécrétion des hormones thyroïdiennes [50]

Elle se fait en deux étapes : l'endocytose puis la protéolyse de la thyroglobuline.

- **Endocytose**

Deux mécanismes principaux : la micropinocytose et macropinocytose.

- **Protéolyse**

Elle a lieu dans les endosomes tardifs et les lysosomes des thyréocytes, sous la dépendance d'enzymes : exopeptidases, endopeptidases et dipeptidases. Elle permet la dégradation complète de la molécule de thyroglobuline en acides aminés (utilisés pour la synthèse des protéines des thyréocytes), iodotyrosines et hormones thyroïdiennes. MIT et DIT sont par la suite désiodées et n'existent plus qu'à l'état de trace. L'iodure libéré est aussitôt réorganifié. Les HT traversent la membrane basale vers l'espace extracellulaire par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire spécifique. Une partie de T4 est désiodée en T3 avant sa sécrétion plasmatique, sous l'action de désiodases de type I et II.

En thérapeutique, le lithium et l'iode à dose pharmacologique inhibent l'endocytose et la protéolyse de la thyroglobuline.

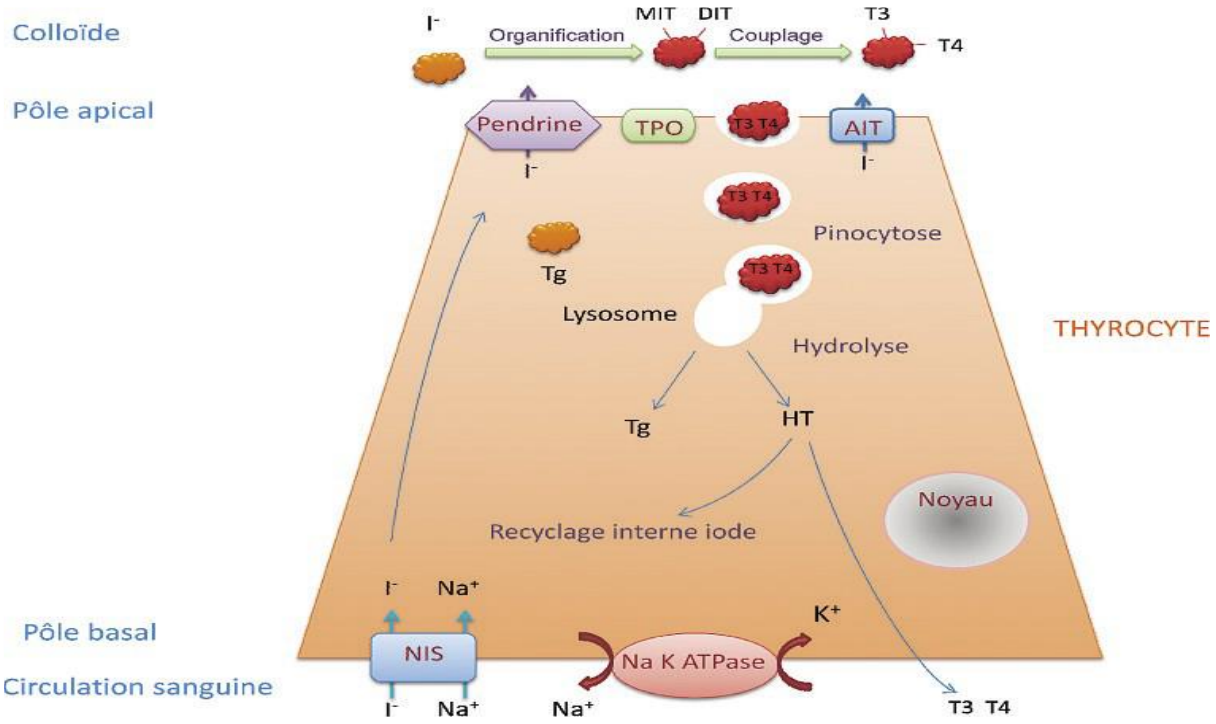


Figure 4 : *Représentation schématique des étapes de biosynthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes* [51].

1.4.5. Devenir des hormones thyroïdiennes [50,65]

1.4.5.1. Circulation plasmatique

La T3 et la T4 sont libérées dans la circulation systémique avec un ratio T4/T3 de l'ordre de 10/1. La majeure partie de T3 présente dans le plasma est donc dérivée de la désiodation tissulaire périphérique de T4. Les HT circulent dans le sang presque entièrement liées, de façon réversible aux protéines plasmatiques synthétisées par le foie.

- La T4 est liée aux protéines de transports suivantes :
  - Thyroxin Binding inter-α Globulin (TBG) : Elle fixe environ 80% des hormones thyroïdiennes.
  - T4 Binding Prealbumin
  - Albumine.

- La T3 est liée à la TBG et à un moindre degré à l'albumine. La constante de liaison de la T3 à la TBG est 10 à 20 fois moins importante que celle de la T4.
- La T3 et la T4 sont faiblement liées aux lipoprotéines plasmatiques.

Au total, la fraction libre de T3 est 8 à 10 fois plus importante que celle de T4 (0,2% de la T3 totale contre 0,002% de la T4 totale). Sachant que seule la fraction libre de l'hormone est active, l'état métabolique est donc corrélé de manière plus étroite avec les concentrations d'hormones libres qu'avec celles d'hormones totales. La régulation homéostatique de la fonction thyroïdienne a pour but de maintenir une concentration normale d'hormones libres. La demi-vie de T3 est de 24h environ alors que celle de T4 est de 7 jours environ.

1.4.5.2. Mécanisme d'action

Les HT sont des hormones lipidiques capables de traverser les membranes cytoplasmique et nucléaire pour se lier à leurs récepteurs nucléaires spécifiques. Il existe deux types de récepteurs protéiques pour les hormones thyroïdiennes : TR α-1 et TR β-1. Ces récepteurs développent une forte affinité pour la T3. Les hormones thyroïdiennes forment avec leurs récepteurs intracellulaires des complexes qui activent la synthèse de différentes protéines de la séquence génique. Leur effet majeur est la régulation de la transcription des gènes.

Tableau I : Caractéristiques des hormones thyroïdiennes

	T3	**T4**
Action	Rapide	Plus lente
Demi-vie	24h	7jours
Affinité aux récepteurs	+++	+
Origine	80% : Conversion périphérique T4 20% : Thyroïdienne	Thyroïdienne exclusive

1.4.5.3. Métabolisme

❖ **Conversion périphérique de la T4 en T3**

La T4 se transforme en T3 par monodésiodation de deux types.

- Désiodation de l'anneau interne ou désiodation en 5 : Elle est inactivatrice et donne naissance à la tri-iodothyronine inverse (3,3',5'-tri-iodothyronine) ou rT3, dépourvue d'action hormonale. C'est l'action de désiodase de type III, présente dans le système nerveux central, le placenta et la peau. Son activité est augmentée en cas d'hyperthyroïdie, suggérant un rôle possible de protection du cerveau et peut-être du fœtus d'un excès de T3.
- Désiodation de l'anneau externe ou désiodation en 5' phénolique : Elle donne naissance à la T3. Cette réaction, la plus importante, est sous la dépendance de deux types d'enzymes : les 5' désiodases de type I et de type II.
    - La 5' désiodase de type I est une sélénoprotéine localisée essentiellement dans le foie, les reins et la thyroïde ainsi qu'à un moindre degré, dans le système nerveux central et la tige pituitaire. Elle est inhibée par le propylthiouracile, l'amiodarone, le propranol, l'acide iopanoïque et les glucocorticoïdes à dose pharmacologique. Son activité est augmentée en cas d'hyperthyroïdie et diminuée dans le cas contraire.
    - La 5' désiodase de type II est localisée dans le système nerveux central, l'hypophyse, la thyroïde et le placenta. Elle est inhibée par l'acide iopanoïque et l'amiodarone. Cette désiodase de type II est nécessaire pour que T4 puisse inhiber la libération de TSH.

❖ **Elimination des hormones thyroïdiennes**

- Désiodation progressive par les iodothyrosines produisant des mono-iodotyrosines qui subissent également une désiodation et leurs métabolites sont excrétés dans les urines. L'iode qui en provient rejoint la circulation plasmatique et suit sa voie normale.
- Désamination, décarboxylation : Les dérivés désaminés et décarboxylés de T3 et T4 à savoir l'acide tri-iodoacétique et l'acide tétra-iodoacétique, sont métabolisés par désiodation et conjugaison hépatique principalement avec du glucuronate et du sulfate dès leur diffusion dans le plasma. Les dérivés conjugués subissent une excrétion biliaire.

1.4.6. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes [50,65]

Les HT n'ont pas vraiment de cellules cibles car elles peuvent agir sur presque toutes les cellules de l'organisme. On dit qu'elles ont une action ubiquitaire.

❖ **Effet sur le métabolisme oxydatif**

Les HT, en particulier la T3, stimulent la calorigenèse. Ce phénomène implique une augmentation de la consommation d'oxygène et du métabolisme basal.

❖ **Effet sur les métabolismes**

Les effets métaboliques relèvent plus d'une modulation permissive d'autres activités hormonales (insuline, glucagon, corticoïdes, catécholamines, growth hormon) que d'action propre.

- **Effet sur le métabolisme protéique**

Les HT à concentration physiologique stimulent la synthèse des protéines, ce qui pourrait jouer un rôle dans leur action thermodynamique. Elles permettent par

exemple la synthèse d'enzymes spécifiques comme les enzymes lysosomiales musculaires, nécessaires aux réactions cataboliques de ce tissu

- **Effets sur le métabolisme glucidique**

Les hormones thyroïdiennes affectent tous les aspects du métabolisme glucidique. De nombreux effets sont dépendants ou modifiés par d'autres hormones, notamment les catécholamines et l'insuline. Les hormones thyroïdiennes semblent réguler l'amplitude des actions de glycogénolyse et d'hyperglycémie induites par l'adrénaline, probablement en stimulant la réponse à l'adénylcyclase. Elles potentialisent les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène et l'utilisation du glucose. Certaines de ces actions dépendent de la dose administrée et une réponse biphasique est observée en fonction de la posologie.

A concentrations physiologiques, les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de glycogène en présence d'insuline. A fortes doses, elles augmentent la glycogénolyse hépatique, favorisent l'absorption intestinale de glucose et de galactose et diminuent la demi-vie de l'insuline en stimulant sa dégradation.

- **Effets sur le métabolisme lipidique**

Théoriquement, les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique, c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, c'est davantage la dégradation que la synthèse qui est favorisée. L'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides, phospholipides et cholestérol. L'inverse est vrai en cas d'hypothyroïdie. Le métabolisme des apolipoprotéines est également affecté. Les hormones thyroïdiennes augmentent la lipolyse dans le tissu adipeux par l'intermédiaire de l'adénylcyclase et indirectement en sensibilisant ces tissus à l'action d'autres agents lipolytiques tels les catécholamines, l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes et le glucagon. Elles induisent une oxydation des acides gras libres qui pourrait jouer un rôle dans leur effet thermodynamique.

➢ **Effet sur le métabolisme des vitamines**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse des vitamines et des coenzymes dont elles sont dérivées.

Le métabolisme des vitamines liposolubles est également influencé par les hormones thyroïdiennes. Elles sont par exemple nécessaires pour la synthèse de vitamine A à partir du carotène ainsi que pour la transformation de la vitamine A en rétinol, pigment indispensable à la vision nocturne. Dans l'hypothyroïdie, la concentration plasmatique de carotène est augmentée. Cela peut conférer à la peau une couleur orangée et les manifestations cliniques en rapport avec le déficit en vitamine A peuvent apparaître. En cas d'hyperthyroïdie, les besoins en vitamine A sont accrus et les concentrations tissulaires sont réduites.

❖ **Effet sur la croissance**

Chez le fœtus et le nourrisson, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans l'apparition des points d'ossification et la croissance. Elles stimulent l'ossification et la croissance linéaire de l'os, en présence d'hormones de croissance. Les modifications de la croissance sont probablement le reflet le plus manifeste de l'action des hormones thyroïdiennes sur la synthèse protéique. Là encore, l'action des hormones est bi phasique. Chez les individus jeunes, la croissance est retardée par l'hypothyroïdie et reprend si l'on instaure un traitement substitutif ; elle est inhibée en cas d'hyperthyroïdie.

❖ **Effets sur le développement du système nerveux**

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la maturation du système nerveux central. Elles stimulent en effet, la myélinisation des fibres nerveuses, la synaptogenèse et le développement des dendrites et des axones.

❖ **Effets viscéraux**

- **Effets cardiovasculaires :** Les hormones thyroïdiennes augmentent le rythme cardiaque, la conductivité et la contractilité myocardiques ; sensibilisent le myocarde à l'action des catécholamines et diminuent les résistances vasculaires.
- **Effets digestifs :** Elles accélèrent la motricité et le transit intestinal.
- **Effets musculaires :** Elles accélèrent la vitesse de contraction et de décontraction musculaire.

1.4.7. Régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne

1.4.7.1. Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien [50,65]

❖ **Niveau hypothalamique : La Thyrolibérine ou Thyroid Releasing Hormone (TRH)**

La TRH est synthétisée par les neurones dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle est ensuite stockée dans l'éminence médiane. Elle est transportée dans le système veineux porte hypophysaire, grâce auquel elle est distribuée aux cellules de la partie antérieure de la tige pituitaire. Elle entraîne l'ouverture des canaux calciques, permettant au calcium extracellulaire de pénétrer dans les cellules thyréotropes, et l'activation de la phospholipase C. Il s'ensuit une cascade de réactions hydrolytiques à partir du phosphatidylinositol qui provoque, à terme, le relargage de la thyréostimuline. La sécrétion hypothalamique de la TRH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict exercé par la fT3 et la fT4 après conversion locale hypothalamique en fT3, par une diminution du taux d'ARNm de la TRH au niveau hypothalamique.

❖ **Niveau hypophysaire : La TSH**

1. GENERALITES

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par des cellules spécifiques, les cellules thyréotropes situées dans la partie antérieure de l'antéhypophyse. Elle est composée de deux sous-unités :

- une sous-unité α commune à l'hormone lutéinisante (LH, Luteinizing Hormone), à l'hormone folliculo-stimulante (FSH, Follicle-Stimulating Hormone), et à l'hCG ;
- une sous-unité β qui lui confère sa spécificité thyréotrope.

La sécrétion hypophysaire de la TSH suit un rythme circadien caractérisé par un pic de sécrétion nocturne qui précède la survenue du sommeil et semble être indépendant du rythme du cortisol ainsi que de la concentration plasmatique de T3 et T4. Elle est soumise à un rétrocontrôle négatif strict exercé par la fT3 libre et la fT4 après conversion locale hypophysaire en fT3. Ces mécanismes de régulation à l'échelle hypothalamo-hypophysaire s'exercent de manière extrêmement sensible, y compris pour de très faibles variations de concentration hormonale.

La thyréostimuline agit en se fixant sur ses récepteurs spécifiques situés sur la membrane des thyréocytes et appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

❖ Niveau thyroïdien

Au niveau de la glande thyroïde, toutes les étapes aboutissant à la synthèse des hormones thyroïdiennes sont sous la dépendance de l'action de la thyréostimuline.

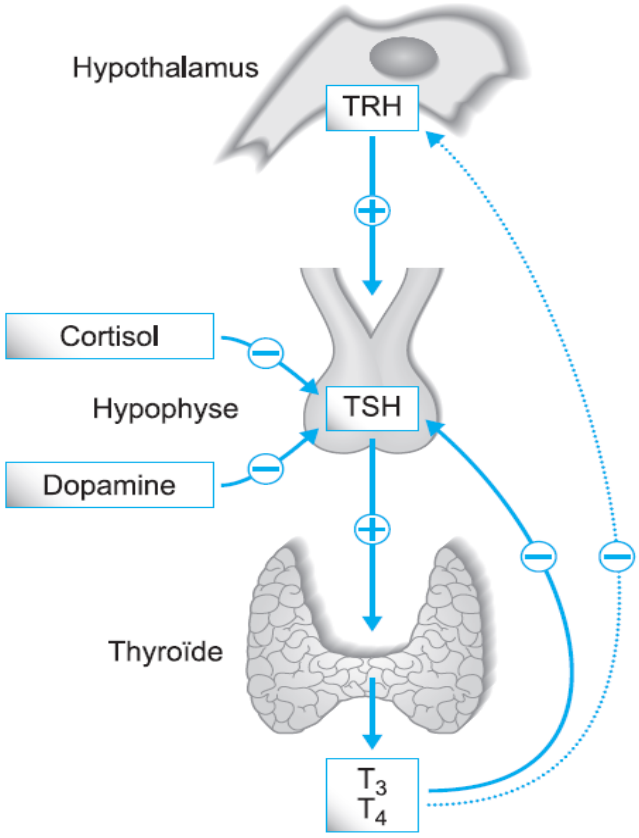


Figure 5 : *Régulation hypothalamohypophysaire de la sécrétion thyroïdienne*[50]

1.4.7.2. Régulation de la production extra thyroïdienne de T3 [50]

Deux types de régulation s'exercent sur la transformation périphérique de T4 en T3.

- La désiodase de type II : elle est théoriquement inhibée en cas d'hyperthyroïdie et activée en cas d'hypothyroïdie. Cependant, son action est inhibée à 80 % pour des concentrations physiologiques de T4 et toute diminution de la concentration de T4 lève cette inhibition. Le but de cette régulation est donc de maintenir la concentration cellulaire de T3 au niveau optimal et de protéger les neurones contre l'hypothyroïdie.
- Il existe une régulation de la désiodase de type I : En effet cette enzyme est sensible au jeûne ainsi qu'aux situations d'hypercatabolisme qui inhibent son activité.

1.4.8. Facteurs pouvant influencer la fonction thyroïdienne

❖ **Age** [50]

➢ **Vie fœtale**

Jusqu'à la fin du premier trimestre, le fœtus dépend exclusivement des hormones thyroïdiennes maternelles car sa propre thyroïde n'est pas fonctionnelle. Vers 18 à 20 semaines d'aménorrhée, la thyroïde fœtale devient fonctionnelle mais les apports de T4 restent importants car l'axe thyréotrope néonatal n'est pleinement fonctionnel qu'à la fin de la période néonatale.

➢ **Période néonatale**

Trente minutes après l'accouchement, la concentration plasmatiques de la TSH atteint un pic. Il revient à sa valeur initiale au bout de 48 heures. Ce pic est dû notamment à la modification de la température ambiante du nouveau-né après la naissance. Les concentrations plasmatiques de T3 et de T4 augmentent aussi à la naissance avec des taux à la limite de l'hyperthyroïdie pendant 24 heures.

➢ **Enfance et Adolescence**

La cinétique de la T4 et de la T3 redevient normale et comparable à celle de l'adulte respectivement à la fin de la première année de vie pour la T4 et à l'adolescence pour la T3.

➢ **Adulte**

Après 40 ans, il semble qu'il y ait une moindre réponse de la TSH à la stimulation par la TRH. La T4 diminue quelque peu chez les sujets très âgés et la T3 est à la limite inférieure de la normale chez les sujets un peu moins âgés.

❖ **Etat nutritionnel** [50]

Toute modification du régime alimentaire (suralimentation ou jeûne) affecte l'économie thyroïdienne et, plus particulièrement, le métabolisme périphérique.

❖ **Glucocorticoïdes** [50]

L'Adreno Cortico Tropin Hormon et les corticoïdes inhibent la sécrétion hypophysaire de TSH. Les corticoïdes à dose pharmacologique diminuent la concentration de T3 chez les patients normaux, hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens substitués et augmentent la concentration de rT3, signe de l'inhibition des désiodases de type I et II. En condition normale les glucocorticoïdes ne modifient pas profondément la concentration sérique de T4.

❖ **Agonistes dopaminergiques** [50]

A dose pharmacologique, ils inhibent partiellement la production de TSH. Cependant, ils ne modifient pas profondément la concentration de T4 circulante.

❖ **Statut iodé** [50,66]

Le contenu en iode de la thyroïde exerce aussi un effet régulateur sur les fonctions thyroïdiennes, en particulier le captage de l'iodure, son organification et la sécrétion hormonale, ainsi que sur la morphologie glandulaire.

➢ **En cas de carence iodée**

Dans ce cas, les thyréocytes sont probablement beaucoup plus sensibles à l'action de la TSH dont la sécrétion par l'hypophyse se voit augmentée. Cette TSH stimule la captation de l'iode par la thyroïde qui se fait au prix d'une réduction de l'iodurie. Elle stimule également la dégradation de la Tg, la synthèse préférentielle et la libération de T3 dans le sang avec augmentation de la concentration plasmatique de la Tg. Si la carence persiste, la teneur en iode de la thyroïde s'épuise, et de nombreux individus développent un goitre. Initialement, les goitres sont caractérisés par des hypertrophies homogènes, mais au fil du temps, des nodules peuvent se développer. Le schéma hormonal thyroïdien caractéristique chez les enfants dans les zones de carence modérée à sévère en iode est une concentration sérique de TSH variablement élevée, une faible concentration

sérique de T4 sérique et concentration sérique de T3 normale ou haute-normale ; ce modèle est également observé chez les adultes, mais de manière moins prévisible. La concentration sérique de Tg est généralement élevée. L'insuffisance thyroïdienne et le crétinisme se développent généralement uniquement dans les régions de carence chronique et sévère en iode où les individus présentent de faibles concentrations de T4 et T3 circulants et une concentration sérique de TSH élevée.

- **En cas d'excès des apports en iode**

L'administration d'une grande quantité d'iode provoque une réponse en deux temps. L'organification de l'iode et la synthèse des hormones (T4) décrivent une courbe biphasique avec, dans un premier temps, une augmentation puis une diminution par blocage du transport iodé. Cette décroissance du rendement de l'iode présent en excès se nomme l'effet Wolff-Chaikoff.

- **Tabagisme** [67,68]

Le tabagisme semble provoquer une diminution de la concentration sérique de la TSH et une augmentation des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes notamment chez les femmes enceintes fumeuses et leurs bébés. Cependant, ces altérations sont généralement légères. De plus, le tabagisme peut également jouer un rôle dans l'auto-immunité thyroïdienne. Des études ont par exemple confirmé une influence significative du tabagisme sur l'hyperthyroïdie de Basedow. Aussi, le tabagisme augmente l'incidence du goitre multinodulaire, en particulier dans les zones carencées en iode.

- **Indice de masse corporel (IMC)**

Il a été prouvé une relation significative entre la concentration sérique de TSH et l'IMC. En effet la concentration sérique moyenne de TSH augmentait à mesure que l'IMC augmentait [69].

❖ **Quelques situations pathologiques**

➢ **Diabète sucré de type II (DT2)**

La prévalence de l'hyperthyroïdie chez les sujets atteints de diabète sucré est plus importante que chez les sujets non diabétiques [70]. Ce qu'il est intéressant de noter c'est que l'amélioration du contrôle du diabète chez les patients atteints de DT2 normalise les concentrations sériques de TSH chez ceux parmi eux qui sont atteints d'hyperthyroïdie infraclinique [71]. Cette relation entre DT2 et fonction thyroïdienne est complexe et pas encore totalement comprise.

➢ **Maladies hépatiques** [72]

Il existe une relation complexe entre la thyroïde et le foie à l'état physiologique. En effet, le foie joue un rôle physiologique essentiel dans l'activation et l'inactivation, le transport et le métabolisme des hormones thyroïdiennes. A l'inverse, les hormones thyroïdiennes affectent les activités des hépatocytes et le métabolisme hépatique. Des anomalies thyroïdiennes peuvent être trouvées dans les maladies du foie, telles que l'hépatite C chronique, la cirrhose du foie, le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome. En particulier, les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquemment observées chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. Ces patients, surtout si une auto-immunité thyroïdienne préexiste, sont à risque d'hypothyroïdie ou, moins fréquemment, de thyréotoxicose, pendant et après un traitement par interféron-alpha seul ou en association avec la ribavirine, couramment utilisé avant l'introduction de nouveaux médicaments antiviraux.

➢ **Maladies rénales**

Les reins, outre leurs fonctions de métabolisme et d'élimination des hormones thyroïdiennes, constituent aussi des organes cibles pour ces hormones. L'association de différents types de glomérulopathies avec à la fois hyper et hypothyroïdies a été rapportée. Moins fréquemment, la maladie tubulo-

interstitielle a été associée à des troubles fonctionnels de la thyroïde. Le syndrome néphrotique s'accompagne de modifications des concentrations des hormones thyroïdiennes dues principalement à la perte de protéines dans l'urine. Les lésions rénales aiguës et les maladies rénales chroniques s'accompagnent d'effets notables sur l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde. La sécrétion de TRH est altérée dans l'hyperurémie. Il s'agit de relations qui n'ont pas encore été totalement élucidées.

1.4.9. Physiologie de la thyroïde pendant la grossesse

1.4.9.1. **Iode** [2]

Pendant la grossesse, on observe une hyperfiltration rénale avec augmentation de la clairance rénale de l'iodure et plusieurs autres molécules. Ce phénomène va des premières semaines de gestation jusqu'au terme de la grossesse. Il s'agit d'une «fuite» rénale obligatoire d'iode. Cette perte d'iodure a tendance à abaisser les taux circulants d'iodure qui induit, à son tour, une compensation par augmentation de la clairance thyroïdienne de l'iodure s'accompagnant d'une élévation absolue de l'entrée d'iodure dans la glande. Ces mécanismes indiquent que l'activité thyroïdienne est augmentée pendant la grossesse. Pendant la deuxième moitié de la grossesse, la glande thyroïde fœtale commence à produire des hormones thyroïdiennes et l'iode dont elle a besoin pour fonctionner provient du passage d'une partie de l'iode disponible dans la circulation maternelle à l'unité placentaire fœtal. Ces deux mécanismes expliquent l'augmentation franche des besoins en iode chez la femme enceinte et pourquoi lorsqu'une carence en iode existe au cours de la première moitié de gestation, elle a tendance à s'aggraver en fin de grossesse.

1.4.9.2. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

Pendant la grossesse il est communément observé pendant la première moitié de la grossesse, une augmentation globalement progressive des concentrations sériques de T3 et de T4 totaux atteignant un plateau à 20SA ; plateau maintenu

jusqu'à la fin de la grossesse [2]. En ce qui concerne les fractions libres les avis sont partagés mais il existe un consensus général qu'il y a une augmentation transitoire du fT4 au premier trimestre et une diminution de fT4 aux deuxième et troisième trimestres. Les modifications de fT3 sont largement parallèles à celles de la fT4 [4].

1.4.9.3. Circulation des hormones thyroïdiennes [2]

L'albumine sérique et la transthyrétine restent stables pendant la grossesse, avec seulement une légère tendance à diminuer vers la fin de la gestation, principalement à la suite d'une hémodilution passive ; et leur affinités pour les hormones thyroïdiennes ne sont pas significativement modifiées.

Quant à la TBG, son affinité pour les hormones thyroïdienne n'est pas modifiée en soi ; mais le taux élevé d'œstrogènes agit sur les hépatocytes et les stimule à accroître sa production. La TBG sérique commence à augmenter après quelques semaines et atteint un plateau (2,5 fois plus élevée que la valeur initiale) à mi-gestation. Par la suite, la concentration en TBG reste pratiquement inchangée jusqu'à terme. Environ 10 à 15% de la TBG produite dans ces conditions présentent une certaine micro hétérogénéité. En effet elles sont fortement sialylée ; et cette forte sialylation leur conférerait une prolongation de leur demi-vie selon certaines études. Le résultat global est une augmentation de la proportion des hormones thyroïdiennes circulantes transportées par la TBG. Ceci pourrait être une explication à la diminution des fractions libres de T4 et T3 observée.

1.4.9.4. Métabolisme [2,73]

Il n'y a pas d'argument pouvant justifier que les activités des désiodases de type I et II sont modifiées chez la femme enceinte.

Quant à la désiodase de type III, son activité extrêmement élevée au cours de la vie fœtale, peut expliquer les concentrations faibles en T3 et élevées en T3 inverse, caractéristique du métabolisme des hormones thyroïdiennes fœtales. En

transformant le T4 en rT3 puis en T2 la désiodase de type III met à disposition du fœtus une importante source d'iode pour la production des hormones thyroïdiennes fœtales.

1.4.9.5. Régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne [2]

La régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien subit en cours de grossesse une modification majeure : il s'agit de l'activité thyréotrope de l'hCG. En effet, l'hCG partage comme dit plus haut, la même chaîne α que la TSH ; et même si la chaîne β reste différente et spécifique, cela suffit pour lui conférer une certaine activité thyréotrope en agissant sur les récepteurs de la TSH. Pendant le premier trimestre de la grossesse, alors que la concentration de hCG s'élève pour atteindre son plateau, on observe aussi une augmentation transitoire de la production en hormones thyroïdiennes pouvant aller jusqu'à une hyperthyroïdie chez certaines femmes. Quant à la TSH, le rétrocontrôle négatif fait qu'on observe sa diminution transitoire avec un profil miroir de celui du hCG. Pendant la deuxième moitié de la grossesse, la concentration sérique de la TSH reste probablement stable et comparable aux niveaux pré-gestationnels.

Il est important de noter, que des études ont rapporté une corrélation faible et non significative entre les concentrations sériques de TSH et de FT4 pendant la grossesse. Ceci suggère des changements ou des dysfonctionnements mal élucidés dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire pendant la grossesse [74].

1.4.9.6. Facteurs pouvant influencer la fonction Thyroïdienne au cours de la grossesse

- **Age gestationnel**

Les particularités de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse ci-dessus expliquées font que les concentrations sériques de la TSH, T4, T3, fT4, fT3 varient considérablement d'un trimestre de grossesse à l'autre. Mais de façon

globale, en absence d'auto-immunité anti thyroïdienne et de carence en iode, il existe une tendance à l'hyperthyroïdie au premier trimestre alors qu'aux 2ème et 3ème trimestres c'est plutôt une tendance à l'hypothyroïdie.

❖ **Nombre de fœtus**

Dans les grossesses multiples, nous avons d'un côté, les niveaux de hCG qui sont plus importants et de l'autre les besoins métaboliques périphériques qui augmentent [75].

1.5. Pathologies thyroïdiennes

Nous parlerons essentiellement des dysfonctions thyroïdiennes.

1.5.1. Hypothyroïdies [50,51,76]

1.5.1.1. Présentation clinique et biologique

❖ **Signes Cliniques**

Les signes cliniques d'hypothyroïdie peuvent être classés en deux types :

- **Signes liés à l'infiltration cutanéomuqueuse :** regroupés sous le terme de myxœdème, il s'agit d'une infiltration de la peau, des tissus sous-cutanés et des muqueuses par une substance mucoïde. C'est un faux œdème ferme, ne prenant pas le godet. Au niveau du revêtement cutané, il affecte le visage qui s'arrondit, les traits sont épaissis, les lèvres soufflées, les paupières bouffies. Le tronc est infiltré, avec un comblement des creux sus-claviculaires et axillaires. Les jambes sont élargies «en poteau». Les extrémités (mains et pieds) sont épaissies, les doigts sont boudinés. La peau est froide, sèche, squameuse, d'une pâleur cireuse hormis au niveau des lèvres et des pommettes volontiers érythrocyanosiques. Les paumes des mains et des pieds peuvent prendre une teinte orangée en rapport avec un trouble de la conversion du carotène alimentaire en vitamine A. Au niveau des

muqueuses, le myxœdème est à l'origine d'une macroglossie, de ronflements, d'une voix rauque et grave par infiltration laryngée et d'une hypoacousie. Les phanères sont aussi affectés, avec des cheveux secs, cassants, tombant facilement, une dépilation notamment axillaire, pubienne et de la queue des sourcils, des ongles striés et fragiles.

- **Signes d'hypométabolisme :** Ils comprennent une asthénie physique, psychique, intellectuelle et sexuelle, avec ralentissement moteur et idéatoire ; une frilosité avec tendance à l'hypothermie ; une bradycardie ; des bruits du cœur assourdis ; une constipation par ralentissement du transit ; une oligodypsie et une hypocrinie par tarissement des sécrétions sudorales et sébacées. La tension artérielle est variable, parfois augmentée, parfois diminuée par diminution du débit cardiaque. Au niveau musculaire, l'amyotrophie est masquée par l'infiltration myxœdémateuse, les crampes sont fréquentes.

Le myxœdème et l'hypométabolisme occasionnent une prise de poids, contrastant avec une réduction de l'appétit. On peut aussi observer des modifications variables de la morphologie de la thyroïde fonction de l'étiologie.

❖ **Signes biologiques**

La carence hormonale est à l'origine de signes aspécifiques parfois révélateurs :

- hypercholestérolémie athérogène affectant la fraction LDL, parfois hypertriglycéridémie ;
- anémie, souvent macrocytaire à ne pas méconnaître à une anémie de Biermer associée, mais parfois micro ou normocytaire ;
- hyponatrémie de dilution ;
- élévation des CPK.

1.5.1.2. Diagnostic positif

Dans la détection des hypothyroïdies périphériques ou primaires qui sont de loin les plus fréquentes, l'examen à réaliser en première intention est le dosage de la concentration sérique de la TSH. C'est seulement lorsque la concentration sérique de la TSH est augmentée qu'éventuellement peut être réalisée la mesure de la concentration plasmatique de la fT4, autre marqueur de la profondeur de l'hypothyroïdie. On distingue :

- L'hypothyroïdie fruste ou subclinique : définie par la coexistence d'une concentration sérique de TSH élevée et de valeurs normales de le concentration sérique de fT4. Dans cette situation, les signes cliniques réellement en rapport avec l'hypothyroïdie sont généralement absents ou très discrets. Notons que, la mise en évidence d'une concentration sérique de TSH faiblement augmentée doit systématiquement être contrôlée par un nouveau dosage dans les 2 ou 3 mois.
- L'hypothyroïdie patente ou franche : Dans ce cas les signes sont francs, la concentration sérique de la TSH est élevée et la concentration sérique de la fT4 est basse.

Le dosage de la concentration sérique de la fT4 en première intention n'a d'intérêt que dans la détection des hypothyroïdies centrales ou secondaires. En effet, dans cette situation, la concentration sérique de TSH peut être basse ou normale, avec en regard une concentration sérique de fT4 abaissée ou dans les valeurs basses de la normale. Mais l'hypothyroïdie centrale est rare, moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique (rapport d'environ 1/1000). Elle doit être évoquée en cas de contexte évocateur.

Le dosage de la concentration sérique de fT3 n'a pas d'intérêt en routine.

1.5.1.3. Etiologies

❖ **Hypothyroïdies primaires ou périphériques**

➢ **Causes auto-immunes**

L'auto-immunité représente le principal facteur étiologique d'hypothyroïdie spontanée, notamment chez la femme, et s'exprime sous diverses présentations. L'atteinte thyroïdienne peut être isolée, ou s'associer à d'autres atteintes auto-immunes (s'inscrivant par exemple dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune type 1 ou 2 ou encore d'un syndrome de Schmidt).

o **Thyroïdite lymphocytaire chronique**

▪ **Thyroïdite lymphocytaire chronique à forme atrophiante (myxœdème idiopathique)**

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente d'hypothyroïdie, touchant particulièrement la femme après la ménopause, mais elle est possible aussi chez l'homme et l'enfant. Elle s'accompagne d'une atrophie progressive de la glande thyroïde. L'échographie n'est pas nécessaire au diagnostic, mais lorsqu'elle est réalisée, elle identifie un parenchyme thyroïdien atrophique (volume < 7 ml) hypoéchogène et hypo vasculaire. Les anticorps (Ac) anti TPO sont positifs. Les Ac anti Tg aussi mais moins fréquemment que les Ac anti TPO. Leurs concentrations diminuent progressivement parallèlement à l'involution thyroïdienne, parfois jusqu'à la négativation. L'hypothyroïdie est définitive.

▪ **Thyroïdite de Hashimoto**

Il s'agit de la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Elle prédomine nettement chez la femme (9 cas sur 10), avec une incidence maximale entre 30 et 45 ans. Le goitre est constant, diffus, homogène, indolore, de consistance ferme, non compressif. L'hypothyroïdie est souvent absente au moment du diagnostic mais s'installe inéluctablement de façon progressive au

cours de l'évolution. Les Ac anti TPO sont positifs à des titres très élevés, et un peu moins constamment les Ac anti Tg. En échographie, on observe une hypertrophie thyroïdienne diffuse, avec un aspect hypoéchogène hétérogène.

- **Thyroïdite du post-partum**

Elle touche environ 5 à 10 % des femmes après leur accouchement. Après une phase transitoire de thyrotoxicose, souvent inapparente, survient une hypothyroïdie à partir du 4ème ou 5ème mois suivant l'accouchement. Les signes cliniques peuvent facilement être rattachés à tort à la fatigue liée à l'accouchement, aux soins apportés au nouveau-né ou à un «baby-blues». Les Ac anti TPO sont positifs. L'évolution est marquée dans 80 à 90 % par le retour à l'euthyroïdie, en quelques semaines ou quelques mois, sinon c'est une hypothyroïdie définitive qui s'installe. La récidive lors des grossesses ultérieures est fréquente (30 à 40 %).

➢ **Causes non auto-immunes**

- **Maladies infiltrantes de la thyroïde**

La destruction massive du parenchyme thyroïdien par un processus infiltratif peut aboutir à une hypothyroïdie. Il peut s'agir d'une localisation métastatique d'une leucémie ou d'un lymphome, d'une thyroïdite de Riedel, etc…

- **Hypothyroïdie congénitale**
- **Carence iodée sévère**
- **Hypothyroïdie d'origine iatrogène :** post-thyroïdectomie totale ou subtotale, administration de produits de contraste iodés, traitement par cytokines, par iode radioactif, par radiothérapie cervicale, par antithyroïdiens de synthèse, par amiodarone, par lithium, par anticancéreux inhibiteurs de tyrosines kinases.

❖ **Hypothyroïdies centrales**

Les principales étiologies s'inscrivant dans ce cadre sont :

- Compression de la région hypothalamo-hypophysaire par des tumeurs ;
- Séquelles post chirurgie ou post radiothérapie de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ;
- Séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée ;

1.5.1.4. Traitement

Il s'agit d'un traitement hormonal substitutif, remarquablement efficace puisqu'il permet la restauration de concentrations hormonales tissulaires adaptées.

❖ **Moyens**

- **Lévothyroxine (L-T4)**

Elle est disponible sous 3 formes :

- comprimés sécables de Levothyrox, dosés entre 25 et 200µg ;
- gouttes de L-Thyroxine (5 µg de lévothyroxine par goutte) ;
- forme injectable (L-Thyroxine, flacons de 200 µg), réservée aux réanimations parentérales (coma myxœdémateux).

L'absorption de la lévothyroxine peut être diminuée en cas de malabsorption digestive, de gastrite atrophique, ou lors de la prise concomitante de certaines thérapeutiques : sels de fer, de calcium, de magnésium, pansements digestifs, inhibiteurs de la pompe à protons, estrogènes, amiodarone, colestyramine.

Sa demi-vie longue (7 jours) garantit des concentrations plasmatiques stables, même en cas d'oubli occasionnel.

➢ Lévothyronine (L-T3)

Deux présentations contiennent de la L-T3 (lévotriiodothyronine ou liothyronine), qui est l'hormone thyroïdienne directement active. Il s'agit du Cynomel (dosé à 25 µg) et de l'Euthyral, association de lévothyroxine (100 µg) et de liothyronine (20 µg). Elles sont peu utilisées, car l'action biologique de la L-T3 est plus intense et plus rapide que celle de la L-T4, ce qui induit un risque de surdosage et une moins bonne stabilité des taux plasmatiques.

❖ Modalités

L'initiation du traitement doit être d'autant plus progressive que le patient est âgé, que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. À l'inverse, au décours d'une thyroïdectomie totale, la lévothyroxine est prescrite d'emblée à la posologie cible. Le traitement doit être pris tous les jours, dans les mêmes conditions : traditionnellement le matin à jeun ou le soir au coucher. Les besoins en hormones thyroïdiennes dépendent du poids du patient et très peu de la cause ou de la profondeur initiale de l'hypothyroïdie. Les posologies de lévothyroxine habituellement efficaces sont proches de 1,6 à 1,7 µg/kg/jour chez l'adulte. Elles sont réduites chez le sujet âgé (1,3 µg/kg/j), augmentées chez l'enfant (2 à 2,5 µg/kg/j).

Le traitement est poursuivi à vie s'il s'agit d'une forme définitive d'hypothyroïdie. Si l'on suspecte une forme transitoire, une fenêtre thérapeutique peut être tentée, suivie d'un dosage de la concentration sérique de TSH.

En cas d'hypothyroïdie d'origine médicamenteuse, l'arrêt du traitement responsable permet le plus souvent de restaurer l'euthyroïdie. Si la thérapeutique en cause apparaît indispensable (amiodarone, lithium, cytokines), elle peut alors être poursuivie et associée à la lévothyroxine, compte tenu de sa simplicité de prescription et de son efficacité.

En cas d'hypothyroïdie frustre ou subclinique, lorsque la concentration sérique de TSH est élevée à plusieurs reprises, on préconise la substitution dans les situations suivantes :

- TSH > 10 mUI/l (situations ordinairement symptomatiques) ;
- positivité des Ac antithyroïdiens (risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée) ;
- infertilité (diminution de la fertilité) ;
- goitre (l'élévation de la concentration sérique de la TSH favorise sa croissance) ;
- hypercholestérolémie.

❖ **Surveillance**

La surveillance du traitement est clinique et biologique.

- Sur le plan clinique : on suit la disparition des signes d'hypothyroïdie et on recherche les signes de surdosage.
- Sur le plan biologique : L'objectif est de normaliser la concentration sérique de la TSH, excellent reflet de l'imprégnation tissulaire en hormones thyroïdiennes. Son adaptation est lente. Il faut donc attendre 6 semaines à 2 mois après l'instauration de la posologie cible ou après un changement de posologie avant de la mesurer. Un dosage trop précoce risquerait de conduire à une majoration posologique inadaptée. Après optimisation de la posologie, un dosage de la concentration sérique de la TSH tous les 6 mois à 1 an est suffisant. Le dosage de la concentration sérique de la fT4 sous traitement n'a pas d'intérêt.

1.5.1.5. Spécificités au cours de la grossesse

❖ **Diagnostic Positif** [3,51]

➢ **Clinique :** La plupart des signes étant souvent attribués à la grossesse elle-même telles que la fatigue, la constipation, les crampes musculaires, la prise pondérale. Néanmoins une bradycardie doit attirer l'attention.

➢ **Classification biologique :**

- **Hypothyroïdie franche :** Concentration sérique de TSH élevée associée à une concentration sérique de fT4 basse.
- **Hypothyroïdie subclinique :** La concentration sérique de TSH est élevée mais la concentration sérique de fT4 est normale.
- **Hypothyroxinémie isolée :** Baisse de la concentration sérique de fT4 contrastant avec une concentration sérique de TSH normale. Il s'agit d'une situation spécifique à la grossesse dont la physiopathologie implique le statut en iode, les facteurs angiogéniques et les caractéristiques anthropométriques [77].

❖ **Etiologies** [3]

Les deux principales causes d'hypothyroïdie sur grossesse sont la carence en iode et les hypothyroïdies auto-immunes (thyroïdite d'hashimoto). Les Ac antithyroïdiens sont retrouvés chez approximativement 30 à 60% des gestantes présentant une concentration sérique de TSH élevée ; et les Ac Anti TPO qui sont de loin les plus fréquemment retrouvés, peuvent être positifs même en absence dysthyroïdie. Dans ce cas, leur simple présence constitue un facteur de risque pour diverses complications de la grossesse.

❖ **Traitement** [3,76]

➢ **Traitement d'une hypothyroïdie existante avant grossesse**

Comme décrit plus haut, la grossesse majore les besoins en hormones thyroïdiennes. Il est donc nécessaire d'augmenter la posologie de lévothyroxine de 30, voire 50 %, dès le diagnostic de grossesse, et de contrôler la concentration sérique de la TSH après 6 semaines. L'objectif est de maintenir la concentration sérique de la TSH en dessous de 2,5 mUI/l tout au long de la grossesse.

En cas d'hypothyroïdie frustre ou subclinique chez une femme avec la concentration sérique de TSH élevée à plusieurs reprises, on préconise la substitution lorsque ladite femme tombe enceinte.

➢ **Traitement d'une hypothyroïdie survenue au cours de la grossesse**

Le traitement de l'hypothyroïdie sur grossesse est essentiellement substitutif et priorise l'usage de la L-T4.

- **Hypothyroïdie franche**

  Traitement substitutif recommandé

- **En cas d'hypothyroïdie subclinique**

  Le traitement substitutif est recommandé si :

  - Ac Anti TPO positif ;
  - Ac Anti TPO négatif et concentration sérique de TSH >10mUI/L.

- **Les hypothyroxémies isolées**

  Le traitement substitutif n'est pas recommandé en routine clinique.

❖ **Complications des hypothyroïdies sur grossesse** [3]

➢ **Complications des hypothyroïdies franches**

Les complications de grossesse qui sont spécifiquement reliées à l'hyperthyroïdie franche sont : l'accouchement prématuré, le faible poids de naissance, les fausses couches (jusqu'à 60%), l'HTA sur grossesse (jusqu'à 20%), le retard de développement psychomoteur chez la progéniture.

➢ **Complications des hypothyroïdies subcliniques**

Plusieurs complications materno-fœtales sont reliées à l'hypothyroïdie subclinique sur grossesse, à divers degré selon différentes études. Il s'agit principalement des fausses couches et des accouchements prématurés.

➢ **Complications des hypothyroxinémies isolée**

L'hypothyroxinémie isolée est essentiellement associée à un retard de développement psychomoteur chez la progéniture. Quelques études l'ont aussi associée à au faible poids de naissance et à l'accouchement prématuré, mais d'autres études vont dans le sens contraire.

1.5.2. Les hyperthyroïdies [44,51]

1.5.2.1. Diagnostic positif

❖ **Signes Cliniques**

Les signes cliniques varient en fonction de la cause, l'âge du sujet, l'importance de l'hypersécrétion, l'existence d'une comorbidité, notamment cardiovasculaire. Le syndrome complet associe des signes généraux, des signes cardiaques regroupés sous le terme de cœur hyperkinétique, des troubles neuropsychiques et de la thermorégulation, des signes musculaires et des signes endocriniens. Ces différents signes en dehors de ceux faisant évoquer une étiologie spécifique, sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau II : Sémiologie générale de l'hyperthyroïdie hors contexte étiologique

Signes généraux	Amaigrissement ou poids stable en présence d'une polyphagie, asthénie générale.
Signes cardiaques	Tachycardie, palpitation, dyspnée d'effort, tachyarythmie par fibrillation auriculaire.
Troubles de la thermorégulation	Thermophobie, hypersudation, fébricule, mains chaudes et moites.
Signes neuropsychiques	Nervosité, irritabilité, troubles du sommeil, labilité émotionnelle, réflexes vifs, tremblements fins des extrémités, accélération du transit.
Signes musculaires	Asthénie musculaire, myopathie proximale (signe du tabouret), myopathie intercostale (dyspnée pariétale), amyotrophie , rétraction palpébrale.
Atteinte endocrinienne	Gynécomastie, ostéoporose, spanio- voire aménorrhée secondaire.
Autres	Polyuro-polydipsie.

❖ **Diagnostic biologique**

➢ **Hyperthyroïdie périphérique : plus fréquente**

- **Le dosage de la concentration sérique de la TSH :** La constatation d'une concentration sérique de TSH basse (< 0,1 mUI/L) suffit à affirmer le diagnostic. Mais lorsque la concentration sérique de TSH est mesurée entre 0,1 mUI/l et la limité inférieure de l'intervalle de référence, il s'agit d'une hyperthyroïdie fruste, après avoir éliminé d'autres causes comme une fluctuation transitoire, l'effet de certains traitements (corticoïdes, dopamine et ses agonistes, somatostatine), une hypothyroïdie d'origine centrale et des

affections comme la dépression, l'obésité morbide et les maladies sévères non thyroïdiennes.

- **Le dosage de la concentration sérique de fT4 :** Il est utile pour quantifier le niveau de l'hypersécrétion. Lorsque la concentration sérique de TSH est basse mais que la concentration sérique de fT4 est normale on parle d'hyperthyroïdie subclinique.

On peut prescrire en seconde intention un dosage de la concentration sérique de fT3 qui est souvent élevée préférentiellement en cas d'hypersécrétion autonome.

➢ **Hyperthyroïdie centrale : Rare**

Dans ce cas l'existence d'une hyperthyroïdie clinique est associée à une élévation des hormones libres et une valeur non effondrée de la TSH.

1.5.2.2. Etiologies

❖ **Hyperthyroïdie périphériques**

➢ **Maladie de Basedow (Graves' disease)**

C'est une maladie auto-immune, à large prédominance féminine (8/1). Elle est favorisée au niveau individuel par le stress et au niveau d'une population par la variation rapide des apports iodés. Elle peut être affirmée cliniquement devant l'association de signes d'hyperthyroïdie, d'un goitre, présent dans 60 à 80 % des cas où il est typiquement homogène et hypervasculaire, d'une ophtalmopathie (50 %) ou de signes cutanés spécifiques (< 5 %). L'ophtalmopathie associe une exophtalmie, des signes inflammatoires de l'œil et des annexes, une atteinte musculaire extrinsèque, rarement une atteinte du nerf optique. La dermopathie (2 %) associe un myxœdème prétibial et une acropachie réalisant un hippocratisme digital. Sur le plan biologique, l'hyperthyroïdie est souvent au premier plan. Au

second plan, la présence des anticorps stimulants dirigés contre les récepteurs de la TSH caractérisent la maladie de Basedow.

- **Hypersécrétion autonome**

Ce groupe d'affections thyroïdiennes est caractérisé par une hypersécrétion chronique mais longtemps modérée d'hormones thyroïdiennes, en dehors de tout contexte auto-immun et associé à une clinique relativement pauvre. Il s'agit de la première cause d'hyperthyroïdie subclinique. Le diagnostic repose sur la scintigraphie quantifiée (123I), qui montre en imagerie des zones hypercontrastées ou « chaudes », nodulaires ou hyperplasiques, alors que la concentration sérique de TSH est basse. Le diagnostic doit également être suspecté, quel que soit l'aspect de l'image, dès lors que la fixation est inadaptée à la concentration sérique de la TSH. Sur le plan moléculaire, il s'agit souvent de mutations activatrices du hR-TSH, qui confèrent un fonctionnement autonome, indépendant de la TSH, aux vésicules mutées. Il existe des formes nodulaires, diffuses et mixtes dont les plus fréquentes sont les suivantes :

  - **Les nodules thyroïdiens autonomes (autonomously functioning thyroid nodule)**
  - **Les nodules thyroïdiens autonomes multiples ou goitre multi-hétéronodulaire toxique (Plummer's disease).**

- **La thyroïdite subaiguë de De Quervain**

Elle représente un état inflammatoire de la thyroïde, réactionnel à une infection virale. La thyroïdite subaiguë prédomine chez la femme de 30 à 50 ans.

Sur le plan clinique : Typiquement 2 à 6 semaines après un épisode infectieux rhinopharyngé parfois passé inaperçu, apparaissent des douleurs cervicales antérieures souvent intenses, irradiant vers les mâchoires, les oreilles, les muscles cervicaux, s'accompagnant volontiers d'une dysphagie. Il existe un contexte

fébrile, une asthénie, parfois des signes cliniques modérés de thyrotoxicose. La thyroïde est hypertrophiée de façon diffuse, parfois un peu asymétrique, ferme, et surtout électivement douloureuse, difficilement palpable. L'échographie révèle une glande hypertrophiée, hypoéchogène, peu vasculaire. Les anticorps antithyroïdiens sont absents. A cette thyrotoxicose initiale succède habituellement une période d'hypothyroïdie.

- **Thyroïdite du post partum**

Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire suivie d'une hypothyroïdie. La positivité des Ac anti TPO vient souvent après la thyrotoxicose.

- **Hyperthyroïdies iatrogènes :** Surdosage en hormones thyroïdiennes, surcharge en iode, traitements par radiothérapie cervicale, par interféron ou par interleukine 2.

❖ **Hyperthyroïdies centrales**

Deux causes principales :

- **Les adénomes thyréotropes**, visualisés en IRM
- **Les résistances hypophysaires aux hormones thyroïdiennes**, secondaires à une mutation du récepteur à la T3, responsable in fine d'un défaut de mise en jeu du rétrocontrôle. L'IRM est normale et le diagnostic moléculaire permet d'affirmer le diagnostic.

1.5.2.3. Traitement

❖ **Traitement symptomatique**

Sur le plan cardiovasculaire, les bêtabloquants sont rapidement et remarquablement actifs sur le syndrome adrénergique. On adjoint souvent un anxiolytique et l'on prescrit du repos dans les formes sévères, compliquées ou avec amyotrophie. On prescrit une contraception chez la femme. Le sport est

contre-indiqué durant la phase thyrotoxique et tant que le capital musculaire n'est pas restauré. Dans la maladie de basedow, le traitement de l'ophtalmopathie reste purement symptomatique.

❖ Traitements spécifiques

Le tableau suivant résume les moyens et indications :

Tableau III : Traitements spécifiques de l'hyperthyroïdie

Moyens thérapeutiques	Nom/prescription	Mode d'action	Indications principales	Effets secondaires
Antithyroïdiens de synthèse (classe des thionamides)	▮ Carbimazole (Néo-mercazole, cps à 5 et 20 mg, demi-vie : 4 à 6 h, 1 prise/j) ▮ Benzylthiouracile (Basdène, cps à 25 mg) ▮ Propylthiouracile (Proracyl, cps à 50 mg) ▮ Thiamazole (Thyrozol cps à 5, 10 et 20 mg) *5 mg Néo-mercazole = 50 mg Proracyl ou Basdène*	▮ Réduction de la synthèse hormonale par inhibition de l'organification et du couplage de l'iode sur la thyroglobuline ▮ Les thiouraciles inhibent la conversion hépatique de la T4 en T3	▮ En première ligne dans toutes les hyperthyroïdies par hyper-synthèse hormonale ▮ Non indiqués dans les thyrotoxicoses (fixation basse en scintigraphie) ▮ Effet seulement suspensif dans l'hypersécrétion autonome	▮ Mineurs (10 %) : allergie cutanée (urticaire, rashes), nausée, vomissements ▮ Modérés (2 à 5 %) : cytolyse hépatique (thiouraciles), cholestase (carbimazole), arthralgies, myalgies, fièvre, leucopénie transitoire ou progressive (< 1 000 PNN) ▮ Sévères (4 ‰) : ➙ agranulocytose se manifestant par une angine aiguë fébrile ➙ syndrome lupique ➙ contre-indications : antécédent allergique modéré ou sévère, leuconeutropénie
Iode stable ^{127}I	▮ Solution de Lugol fort (5 %) 10 à 30 gouttes par jour	▮ Inhibition de l'organification, de l'expression du NIS, de la sécrétion des hormones	▮ Préparation à la chirurgie des maladies de Basedow hyper-vasculaires	▮ Exceptionnel (rashes) ▮ Échappement possible après 15 jours ▮ Aggrave les hyper-thyroïdies autonomes
^{131}I iodure de Na	Iode ^{131}I, Capsion ▮ Maladie de Basedow : 60 à 80 Gy ▮ Nodule autonome : 90 à 150 Gy ▮ Hypersécrétion autonome, goitre nodulaire toxique, autonomie diffuse : 90 à 130 Gy	▮ Réduction du parenchyme ciblé	▮ Maladie de Basedow : rechute après ATS ou chirurgie, patients non sevrables, parfois en première ligne ▮ Hypersécrétion autonome : première ligne sauf volume élevé ou risque de cancer	▮ Hypothyroïdie dans les hyperthyroïdies diffuses 5 à 20 % à un an, (4 %/an par la suite) ▮ Contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement
Chirurgie	▮ Subtotale dans les hyperthyroïdies diffuses, autonomes ou auto-immunes ▮ Lobectomie en cas de nodule solitaire	▮ Réduction du parenchyme	▮ Goitres et nodules de volume conséquent ▮ Nodules à cytologie douteuse ou positive	▮ Hypothyroïdie en cas de geste subtotal ▮ Hypoparathyroïdie (maladie de Basedow, rare) ▮ Divers : atteinte du nerf laryngé supérieure, du nerf récurrent, etc.

❖ **Surveillance :** elle repose sur la surveillance de la tolérance du traitement et les dosages hormonaux thyroïdiens afin de moduler les posologies.

1.5.2.4. Spécificités au cours de la grossesse

❖ **Diagnostic Positif**

Signes cliniques : peuvent être mis à tort sur le compte de la grossesse [50].

Sur le plan biologique : Les critères diagnostiques de la thyrotoxicose au cours de la grossesse, surtout au cours du premier trimestre où elle est la plus fréquente, sont différents de ceux chez les non gestantes. En effet, les modifications de la physiologie thyroïdienne font que les niveaux de TSH baissent profondément et jusqu'à 5% des gestantes peuvent avoir une concentration sérique de TSH en dessous de 0,1mU/L. C'est pour cela que dans les recommandations ATA 2017 il est recommandé de ne pas se baser uniquement sur la concentration sérique de la TSH pour faire le diagnostic d'une thyrotoxicose mais de prendre aussi en compte les valeurs de la concentration sérique de la fT4 [3].

❖ **Etiologies** [3,44]

Pendant la grossesse, les principales étiologies des thyrotoxicoses sont par ordre décroissante de fréquence : la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, la maladie de Basedow, puis suivent le goitre multinodulaire et les adénomes toxiques.

➢ **Thyrotoxicose gestationnelle transitoire**

Durant le premier trimestre de la grossesse, on observe une thyrotoxicose gravidique transitoire dans 1 à 3% des cas, pouvant plus rarement évoluer vers l'hyperemesis gravidarium, caractérisé par des vomissements importants, une déshydratation, un amaigrissement, mais une guérison en 2 à 3 mois. Ces hyperthyroïdies gravidiques sont liées à l'élévation de la concentration sérique de l'hCG. Les Ac anti récepteurs de la TSH sont négatifs.

❖ **Traitement** [3,44]

- Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire : Sa prise en charge repose sur le repos et un traitement par bêtabloquants. L'hyperemesis gravidarium requiert une hospitalisation pour rééquilibration hydroélectrolytique. Les antithyroïdiens ne sont pas recommandés.
- Maladie de basedow : Dans les formes sévères, on prescrit du Proracyl à la posologie minimale garantissant une concentration sérique de fT4 à la limite supérieure des normes, car les antithyroïdiens de synthèse passent la barrière placentaire.
- Hypersécrétion autonome : on peut donner des bêtabloquants et de faibles doses de Proracyl.

❖ **Complications associées aux thyrotoxicoses sur grossesse** [2,4]

Il s'agit la prééclampsie, l'accouchement prématuré, le décollement placentaire, le faible poids de naissance, la mort fœtale ou périnatale, les malformations diverses et l'hyperthyroïdie néonatale.

1.6. Dosages hormonaux et des anticorps

1.6.1. Techniques de dosage [78]

❖ **fT4**

Il existe deux grands groupes de méthodes de dosage de la fT4 : la méthode directe et les méthodes indirectes. La méthode directe ou dosage de fT4 dans le dialysat ou l'ultrafiltrat à l'aide de l'extraction en phase solide – chromatographie liquide/spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS), est la méthode de référence pour le dosage de la fT4 au cours de la grossesse. Mais elle est couteuse, compliquée à réaliser et très souvent inaccessible dans les pays comme le nôtre. L'ATA recommande donc d'user des méthodes indirectes, mais en établissant des IRT de fT4 spécifique à la méthode utilisée. Ces méthodes indirectes sont

organisées en sous-groupes selon les marqueurs utilisés : les méthodes radio-immunologiques (utilisant un radioélément), les méthodes enzymologiques (utilisant des enzymes), les méthodes fluoro-immunologiques (utilisant un élément luminophore) [3,12]. Dans la présente étude, nous avons utilisé une méthode enzymologique type ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) qui selon des études produit pour les mêmes échantillons, des résultats significativement inférieurs à ceux produits par les méthodes radio-immunologiques [82].

- **TSH**

Il existe plusieurs méthodes de dosage de la TSH organisées en groupes selon les marqueurs utilisés : les méthodes radio-immunologiques, les méthodes enzymologiques, les méthodes fluoro-immunologiques. L'ATA ne fait pas cas dans ses recommandations d'une méthode meilleure que l'autre dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne des gestantes. Dans la présente étude, nous avons utilisé une méthode enzymologique type ELISA.

- **Ac Anti TPO**

Outre les anciennes méthodes de dosage (dosage par immunofluorescence et dosage par agglutination passive de globules rouges tannés), de nouvelles méthodes (dosages immunologiques compétitif et non compétitif) sont utilisées. Ces dernières sont quantitatives, plus sensibles et peuvent être automatisées facilement. Les plus recommandées sont celles utilisant des préparations appropriées de TPO humaine native ou recombinante très pures comme antigène : c'est le cas de la méthode que nous avons utilisée dans cette étude.

1.6.2. Valeurs et interprétation des Ac anti TPO

Les normes proposées par le fabricant du réactif que nous avons utilisé sont :

<50 UI/ml ➔ Négatif ; 50 à 75 UI/ml ➔Limite ; >75UI/ml ➔ Positif.

1.6.3. Valeurs et interprétation des hormones thyroïdiennes

❖ **En l'absence de grossesse :**

Il n'existe pas de normes localement établies des concentrations sériques de TSH et de fT4 chez les non gestantes à Cotonou. Les laboratoires locaux utilisent comme références, les normes des fabricants des réactifs.

❖ **Pendant la grossesse : Selon ATA 2011**

- **L'Euthyroïdie associe**
  - Une concentration sérique de TSH normale comprise entre 0.1 et 2.5 mUI/L au premier trimestre, 0.2 et 3.0 mUI/L au deuxième trimestre, 0.3 et 3.0 mUI/L au troisième trimestre
  - Une concentration sérique de fT4 normale. Aucun IRT de fT4 n'a été fourni par l'ATA. Elle recommande plutôt d'établir des IRT locaux spécifiques aux méthodes de dosage utilisées. Dans notre étude nous avons utilisé les normes chez la femme données par le fabricant qui est de 9.03 à 16,383 pmol/L.
- **L'hypothyroïdie patente est définie par :**
  - Une concentration sérique de TSH élevée associée à une concentration sérique de fT4 basse,

    ou
  - Une concentration sérique de TSH ≥ 10mUI/L indépendamment de la concentration sérique de fT4.
- **L'hypothyroïdie infraclinique ou frustre associe :**
  - Une concentration sérique de TSH élevée mais < 10mUI/L,
  - Une concentration sérique de fT4 normale.

- **L'hypothyroxinémie isolée associe :**
  - Une concentration sérique de TSH normale,
  - Une concentration sérique de fT4 inférieure à la 5ème ou 10ème percentile de l'IRT.
- **L'hyperthyroïdie associe :**
  - Une concentration sérique de TSH inférieure à la normale,
  - Une concentration sérique de fT4 supérieure à la normale.

❖ **Pendant la grossesse : Selon ATA 2017**

- **L'Euthyroïdie associe**
  - Une concentration sérique de TSH normale comprise entre la limite supérieure de l'intervalle de référence des non gestantes réduite d'environ 0,5 mUI/L (soit 4,0 mUI/L pour la patiente), et la limite inférieure de l'intervalle de référence des non gestantes réduite d'environ 0,4 mUI/L (soit une TSH indétectable).
  - Une concentration sérique de fT4 normale.
- **L'hypothyroïdie patente associe :** une concentration sérique de TSH élevée et une concentration sérique de fT4 basse.
- **L'hypothyroïdie infraclinique associe :** une concentration sérique de TSH élevée et une concentration sérique de fT4 normale.
- **L'hypothyroxinémie isolée associe :** une concentration sérique de TSH normale, et une concentration sérique de fT4 basse.
- **L'hyperthyroïdie associe :** une concentration sérique de TSH inférieure indétectable et une concentration sérique de fT4 élevée

2. CADRE, METHODE ET MATERIEL D'ETUDE

2.1.Cadre d'étude

Notre étude a été effectuée dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL), du Centre de Santé Anastasis et du Centre de Santé d'Agla où les gestantes ont été recrutées. Les activités en rapport avec la manipulation et la conservation des échantillons sanguins ainsi que les dosages hormonaux et des Ac ont été menées dans les laboratoires de Physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) et d'analyses biomédicales du CHU-MEL.

2.1.1. Présentation du Bénin et de son système sanitaire

Le Bénin est un pays francophone situé en Afrique de l'ouest dans la zone tropicale entre l'équateur et le tropique du Cancer. Il est limité au nord par la République du Niger, au nord-ouest par le Burkina-Faso, à l'ouest par le Togo, à l'est par le Nigéria et au Sud par l'Océan Atlantique [79]. Il s'étend sur une superficie de 114 763 km^2 avec une population estimée à 12 506 347 habitants en 2021 [80]. Il est subdivisé en 12 départements dont celui du Littoral au Sud.

Le système sanitaire du Bénin a une structure pyramidale à trois (03) niveaux :

- le niveau central où national où l'on retrouve le CNHU-HKM, le CHU-MEL et le Centre Hospitalier Universitaire de Pneumologie-Phtisiologie Lazaret.
- le niveau départemental où intermédiaire ou l'on retrouve les centres hospitaliers départementaux.
- le niveau périphérique où il y a les hôpitaux de zone et les centres de santé communaux.

2.1.2. Présentation de la ville de Cotonou

Capitale économique de la république du Bénin, Cotonou est une ville cosmopolite qui abrite les activités économiques, administratives, culturelles et sanitaires du Bénin.

Constituant à elle seule le département du littoral, la ville de Cotonou est limitée au Nord par le lac Nokoué (commune de So-Ava), au sud par l'océan Atlantique, à l'Est par la commune de Sèmè-Kpodji et à l'ouest par la commune d'Abomey-Calavi.

Cotonou compte au total 143 quartiers regroupés en 13 arrondissements. La population de cette ville est prise en charge par plusieurs formations sanitaires : les centres nationaux, les CHU, les hôpitaux de zones, les centres sanitaires périphériques publics et privés.

2.1.3. Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune

Au bord de la lagune de Cotonou, le CHU-MEL est situé à « Tokpa hoho » dans le 5ème arrondissement de la ville de Cotonou. Créé depuis 1958, le CHU-MEL est un établissement publique à caractère social, un hôpital de référence dans les domaines de la gynécologie, de l'obstétrique et de la pédiatrie. En tant qu'établissement hospitalo-universitaire, le CHU-MEL a trois principales missions : les soins (préventifs, curatifs, promotionnels et réadaptatifs), la formation et la recherche. La structure organisationnelle des services est telle qu'on distingue le secteur mère et le secteur enfant.

- **Secteur Mère**

  Ses différents sous-secteurs sont :

  - secteur des consultations externes : Consultation prénatale (CPN), Consultation gynécologique, consultation postnatale et planification familiale ;

- le bloc obstétrical d'urgence regroupant le service des urgences, la salle d'accouchement, la salle de dilatation et le bloc opératoire ;
- secteur d'hospitalisation maternelle : bâtiment D et G1 ;
- le service de réanimation ;
- les soins intensifs ;
- la vaccination (au service de la mère et de l'enfant).

❖ **Secteur enfant :**

- néonatologie,
- pédiatrie générale,
- chirurgie pédiatrique.

❖ **Le secteur médicotechnique :**

- laboratoire d'analyses biomédicales qui a servi aussi de cadre à notre travail,
- banque de sang,
- salle de radiologie,
- pharmacie.

❖ **Les services administratifs :** la direction, la cellule de management de la qualité, le service de la comptabilité, le bureau des entrées, le service des statistiques.

2.1.4. Centre de Santé Anastasis

❖ **Présentation, historique et mission**

Le Centre de Santé ANASTASIS a été créé et mis en service le 28 mai 2001 par l'Eglise Evangélique des Assemblées de Dieu du Bénin en coopération avec

l'ONG Mercy Ships, une organisation chrétienne, dont la mission consiste à améliorer l'accès aux soins de santé dans les pays en voie du développement. Dès sa création, il a été placé sous la tutelle du Bureau des Projets de Développement et des Œuvres Sociales. Le 24 septembre 2015, l'église reprend le centre de santé pour le rendre autonome sous la dénomination « ONG ANASTASIS ». Elle réorganise les services du centre et le formalise auprès des institutions agréées. En 2016, le centre obtient l'agrément pour la gratuité de la césarienne et par la suite l'agrément pour la transfusion sanguine. Le centre de santé Anastasis appartient à l'Association Médicale Privée Confessionnelle à caractères associatif et social comme l'hôpital Saint Luc de Sainte Rita, l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguiéta, etc…

- **Services fonctionnels**

Au cours de notre période d'enquête, les services fonctionnels au sein du centre de santé Anastasis étaient : la médecine générale, la gynécologie-obstétrique, le service de planning familial, la pédiatrie, la vaccination, la cardiologie, le laboratoire d'analyses biomédicales, la kinésithérapie. Le recrutement des gestantes a été fait dans le service de gynécologie-obstétrique et les prélèvements sanguins ont été réalisés au laboratoire d'analyses biomédicales du centre.

2.1.5. Centre de Santé d'Agla

Le Centre de Santé d'Agla est l'un des cinq centres de santé publics de la zone sanitaire de Cotonou VI. Cette zone sanitaire est l'une des quatre zones sanitaires du département du Littoral, créée par le décret N° 98 – 300 du 20 juillet 1998 et rendue fonctionnelle par l'arrêté 2000 N° 2222/MSP/DC/SGM/CADZS du 10 avril 2000. Elle couvre les 11ème, 12ème et 13ème arrondissements de Cotonou, avec 46 quartiers et une population totale estimée à 259 737 habitants en 2022.

Le Centre de Santé d'Agla a été créé le 12 janvier 1995 pour servir des soins de santé primaire à la population de son aire sanitaire. Il est doté de plusieurs services

dirigés par un médecin chef, à savoir : un dispensaire, une maternité, un service de vaccination, un bloc pharmacie-caisse et un service d'hygiène et assainissement. C'est la maternité qui a servi de cadre au présent travail.

2.1.6. L'unité d'enseignement et de recherche en physiologie de la Faculté des Sciences de la Sante de l'Université d'Abomey-Calavi.

- **Siège :** A la FSS de Cotonou, campus du champ de foire situé dans le 12ème arrondissement de la commune de Cotonou
- **Activités :**
  - Enseignement de physiologie aux étudiants en Sciences de la Santé
  - Recherche sur le système cardiovasculaire, les glandes endocrines et le muscle squelettique.

Il est dirigé par un professeur titulaire en physiologie humaine.

2.2.Méthode d'étude

2.2.1. Type et durée d'étude

Il s'est agi d'une étude transversale à visée descriptive et analytique avec recueil prospectif des données. Elle s'est déroulée sur de mai 2022 à février 2023, soit 10 mois repartis en trois périodes :

- Une période préparatoire de pré-enquête ;
- Une période d'enquête ;
- Une période d'analyse des données.

2.2.2. Population d'étude

La population source était constituée de toutes les gestantes vues au troisième trimestre de grossesse dans les trois formations sanitaires concernées.

La population cible était constituée des gestantes répondant aux critères d'inclusion.

❖ **Critères d'inclusion**

Ont été incluses dans l'étude, toutes les gestantes répondant aux conditions ci-après :

- Être vue en consultation prénatale au troisième trimestre (après 28SA) d'une grossesse monofœtale, pendant la période d'étude, dans l'une des trois formations sanitaires (CHU-MEL, Centre de Santé Anatasis, Centre de Santé d'Agla) ;
- Avoir donné son consentement écrit pour participer à l'étude.

❖ **Critères de non inclusion**

- Ne pas être vue en consultation prénatale au troisième trimestre (après 28SA) d'une grossesse monofœtale, pendant la période d'étude, dans l'une des trois formations sanitaires (CHU-MEL, Centre de Santé Anatasis, Centre de Santé d'Agla) ;
- Ne pas avoir donné son consentement écrit pour participer à l'étude.

❖ **Critères d'exclusion**

N'ont pas été incluses dans l'étude les gestantes :

- ayant un antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne,
- ayant un traitement médicamenteux antérieur ou actuel pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne (Cordarone, Lithium, Interféron, Corticothérapie au long cours, dopamine, antiépileptique...).

2.2.3. Échantillonnage

Il s'est agi d'un échantillonnage de type exhaustif sur la période de recrutement allant du 17 mai au 10 septembre 2022, soit 04 mois. La taille de notre échantillon était de 188 gestantes.

2.2.4. Variables

2.2.4.1. Variables dépendantes

Les concentrations sériques de fT4 et de TSH.

2.2.4.2. Variables indépendantes

- Variables sociodémographiques : âge, adresse, formation sanitaire de recrutement.
- Variables cliniques
  - Antécédents médicaux ;
  - Antécédents gynéco-obstétricaux : gestité, parité, enfants vivants, antécédents de mort-né, de fausses couches provoquée et spontanée ; autres antécédents obstétricaux (HTA sur grossesse, diabète gestationnel, menace d'accouchement prématuré, placenta prævia, hématome rétro placentaire, accouchement prématuré, faible poids de naissance, etc…) ; antécédents gynécologiques ; complications sur grossesse en cours (HTA sur grossesse, diabète gestationnel, menace d'accouchement prématuré, retard de croissance in utéro, menace d'avortement) ;
  - Terme de la grossesse ;
- Variables biologiques : protéinurie et glucosurie à la bandelette urinaire, positivité aux Ac anti TPO.

2.2.5. Collecte des données

2.2.5.1. Technique de collecte

Le recueil des données s'est fait par l'interrogatoire des gestantes, le dépouillement des dossiers médicaux des gestantes, la prise de sang avec dosage de la fT4, de la TSH et des Ac anti TPO.

2.2.5.2. Outils de collecte

La collecte a été faite grâce à une fiche d'enquête préétablie, testée, corrigée et validée ; au matériel de prélèvement, de transport, de conservation des échantillons et au matériel de dosages hormonaux et des anticorps.

- **Matériel de prélèvement :** tubes secs à étiqueter, aiguilles vacutainer, coton, gants non stériles, garrot, sparadrap, alcool à 90°, haricot.
- **Matériel de transport et de conservation des échantillons :** glacières équipées d'accumulateurs de froid, congélateurs.
- **Matériel de laboratoire pour dosage hormonaux et des Ac anti TPO :** cônes bleu et jaunes, gants non stériles, centrifugeuse, portoir serre tube, micropipettes automatiques réglables à embouts jetables, agitateur type vortex, lecteur ELISA, tubes Eppendorf, sachets, marqueurs, éprouvette, flacon de 500ml pour préparation des solutions de lavage et tampons, compresses, trousses de dosage immuno-enzymatique Demeditec ELISA pour fT4, TSH et Ac anti TPO.
  - **Trousse de dosage immuno-enzymatique Demeditec fT4 ELISA**
    - **Contenu du kit :** plaques de micro-titration, 96 puits ; 06 flacons de 1mL de solution standard de concentrations différentes ; 02 flacons de 1mL de solution contrôle high et low ; 01 flacon de 14mL de conjugué enzymatique ; 01 flacon

de 25mL de solution substrat ; 01 flacon de 14mL de solution d'arrêt et 01 flacon de 25mL de solution de lavage.

- **Principe du test :** le test est basé sur une réaction immuno-enzymatique compétitive. Les microplaques sont recouvertes d'Ac monoclonaux dirigés contre un antigène spécifique de la T4. La fT4 endogène contenu dans l'échantillon du patient entre en compétition avec le conjugué à la T4-HRP (HorseRadish Peroxidase, peroxydase de raifort) pour la liaison à l'Ac. Après incubation, le conjugué non lié est éliminé durant le lavage des puits. La quantité de peroxydase liée est inversement proportionnelle à la concentration de fT4 contenue dans l'échantillon. Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de coloration obtenue est inversement proportionnelle à la concentration de fT4 contenue dans l'échantillon.
- **Protocole de dosage :** confère annexe

➢ **Trousse de dosage immuno-enzymatique Demeditec TSH ELISA**

- **Contenu du kit :** plaques de micro-titration, 96 puits ; 06 flacons de 0,4mL de solution standard de concentrations différentes ; 02 flacons de 0,4mL de solution contrôle high et low ; 01 flacon de 12mL de conjugué enzymatique ; 01 flacon de 12mL de solution substrat ; 01 flacon de 14mL de solution d'arrêt et 01 flacon de 25mL de solution de lavage.
- **Principe du test :** il s'agit d'une réaction immuno-enzymatique en phase solide basée sur le principe de sandwich. Les micro-plaques sont recouvertes d'Ac monoclonaux dirigés contre un antigène spécifique de la TSH.

L'échantillon de la patiente contenant de la TSH endogène est incubé dans le puit avec un conjugué enzymatique qui est un Ac Anti TSH conjugué avec du HRP. Après incubation, le conjugué non lié est éliminé durant le lavage des puits. La quantité de peroxydase liée est proportionnelle à la concentration de TSH contenue dans l'échantillon. Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de coloration obtenue est proportionnelle à la concentration de TSH contenue dans l'échantillon.

- **Protocole de dosage :** confère annexe

➢ **Trousse de dosage immuno-enzymatique Demeditec Ac anti TPO ELISA**

- **Contenu du kit :** plaques de micro-titration, 96 puits ; 06 flacons de 1,5mL de solution de calibration de concentrations différentes ; 02 flacons de 1,5mL de solution contrôle positive et négative ; 01 flacon de 15mL de conjugué enzymatique ; 01 flacon de 15mL de solution substrat ; 01 flacon de 15mL de solution d'arrêt, 01 flacon de 20mL de solution de lavage et 01 flacon de de 20mL de solution tampon.
- **Principe du test :** il s'agit d'une réaction immuno-enzymatique indirecte. Les microplaques sont recouvertes avec de la TPO humaine hautement purifiée. Les Ac spécifiques présents dans l'échantillon de la patiente se lient à l'antigène (TPO humaine purifiée) dont le puit est recouvert. Après incubation, les composants sériques non liés ou non spécifiquement liés sont éliminés durant le lavage des puits. Ensuite, le conjugué enzymatique à l'HRP ajouté aux puits va

lier les complexes antigène-anticorps. Après incubation, le conjugué enzymatique non lié est éliminé durant le deuxième lavage des puits. La quantité de peroxydase liée est proportionnelle à la concentration de complexes antigène-anticorps et donc à la concentration d'Ac anti TPO contenue dans l'échantillon. Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de coloration obtenue est proportionnelle à la concentration d'Ac anti TPO contenue dans l'échantillon.

- **Protocole de dosage :** confère annexes

2.2.5.3. Déroulement de l'enquête

Dans un premier temps, nous avons profité des séances d'information et d'éducation pour changement de comportements organisées tous les matins dans les différentes maternités, pour expliquer oralement notre étude et faire passer une note d'information écrite préalablement rédigée et validée. Ensuite, les gestantes qui désiraient participer à l'étude, se sont rapprochées de nous dans la salle de prélèvement pour signer un consentement écrit après des explications plus poussées. L'accord de la gestante obtenu, nous avons procédé au remplissage du questionnaire après interrogatoire et consultation du dossier médical. Puis, nous avons effectué des prélèvements sanguins dans des tubes secs rangés dans une glacière équipée d'accumulateur de froid. Les prélèvements sont ensuite acheminés dans un délai de 3h environ au laboratoire de physiologie, où ils sont centrifugés et le sérum congelé à -20°C.

A la fin du recrutement, des aliquots ont été acheminés au laboratoire d'analyses biomédicales du CHU-MEL pour le dosage de la TSH, de la fT4 et des Ac anti TPO.

2.2.5.4. Traitement et analyse des données

Les données recueillies ont été numérisées avec l'outil KoboToolbox et le logiciel R version 4.2.1 a servi à les analyser. Les graphiques ont été générés à l'aide des logiciels R version 4.2.1 et Microsoft Excel 2020. Le traitement du texte et des tableaux a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft Word 2020.

La normalité des variables quantitatives a été testée selon le test de normalité de Shapiro-Wilk. Celles qui ont une distribution normale ont été exprimées sous forme de moyenne +/- écart type et celles qui n'ont pas une distribution normale ont été exprimées sous forme de médiane et d'extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages. La corrélation entre deux variables quantitatives à distributions non normales, a été testée selon la méthode de Spearman et la comparaison des proportions a été effectuée selon le test de Fisher. Une p-value <0,05 a été considérée comme significative.

2.2.6. Considérations éthiques

Le travail a été réalisé en conformité avec les normes déontologiques en vigueur. Nous avons obtenu :

- L'avis favorable N° 004-2022/UAC/CERSS/P/SG/R/SA du Comité d'Ethique de la Recherche en Sciences de la Santé ;
- Les autorisations des directeurs du Centre de Santé Anatasis et du CHU-MEL, et du médecin coordonnateur de la zone sanitaire de Cotonou VI ;
- Le consentement éclairé et signé de chaque gestante ;
- L'autorisation du directeur général du CHU-MEL pour un stage académique dans le laboratoire d'analyses biomédicales dudit centre.

La confidentialité des informations obtenues sur les gestantes a été assurée par la mise sous anonymat des informations. Cette confidentialité sera respectée lors de la publication des résultats.

3.2.7. Difficultés rencontrées

Il s'agit d'une thèse auto financée qui nécessitait un investissement relativement important de ressources financières. Les moyens réduits dont nous disposions étaient une source de difficultés et par conséquent un frein à la conduite rapide de l'étude. Aussi, avons-nous eu beaucoup de difficultés dans l'acquisition des réactifs nécessaires à notre travail. Nous aurions aimé par exemple, user de méthodes radio-immunologiques plus fiables pour les dosages hormonaux et des Ac, mais les réactifs nécessaires étaient difficile à avoir.

Les limites de ce travail résident dans le fait que l'iodurie médiane n'ait pas été évaluée, et que des IRT locaux de TSH, fT4 n'aient pas été préalablement établies chez les gestantes à Cotonou.

L'approfondissement des recherches paraît à ce titre nécessaire pour la satisfaction complète des ambitions que nous avons pu nourrir dans le choix de notre thème et l'apport souhaité aux fins de la clarification des problèmes médicaux qu'il soulève.

3. RESULTATS

Durant la période d'étude, 188 gestantes au troisième trimestre ont été recrutées et incluses dans notre étude au CHU-MEL, à la maternité du Centre de Santé Anatasis et à la maternité du Centre de Santé d'Agla.

3.1. Répartition des gestantes en fonction de leur centre de recrutement

Plus de la moitié des gestantes (51,1%) ont été recrutées au CHU-MEL. Suivaient le Centre de Santé Anastasis (29,8%) puis le Centre de Santé d'Agla (19,1%).

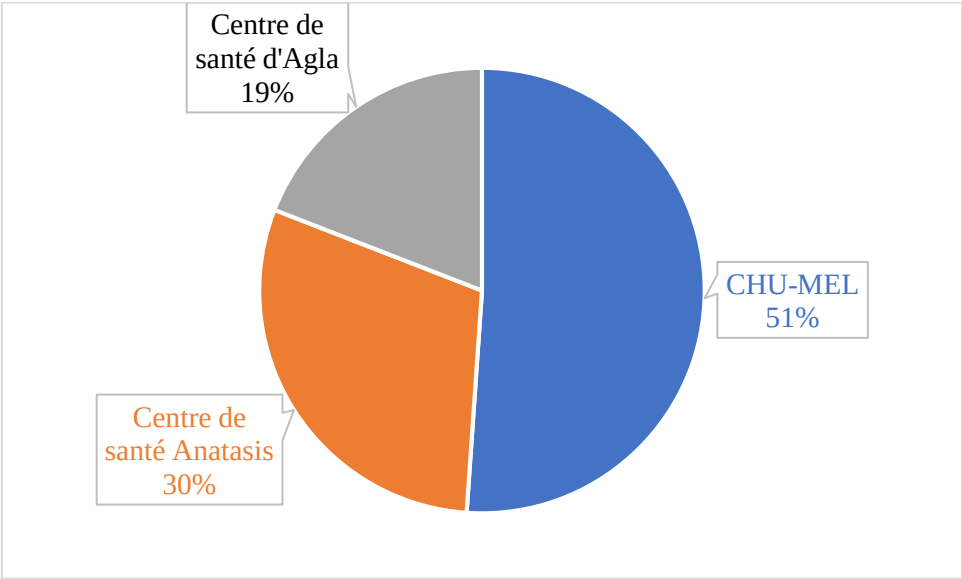


Figure 6 : *Répartition des gestantes en fonction de leurs centres de recrutement*

3.2. Age

L'âge médian des gestantes était de 28 ans avec des extrêmes de 18 et 41 ans. La répartition des gestantes selon les classes d'âge est illustrée par la figure suivante:

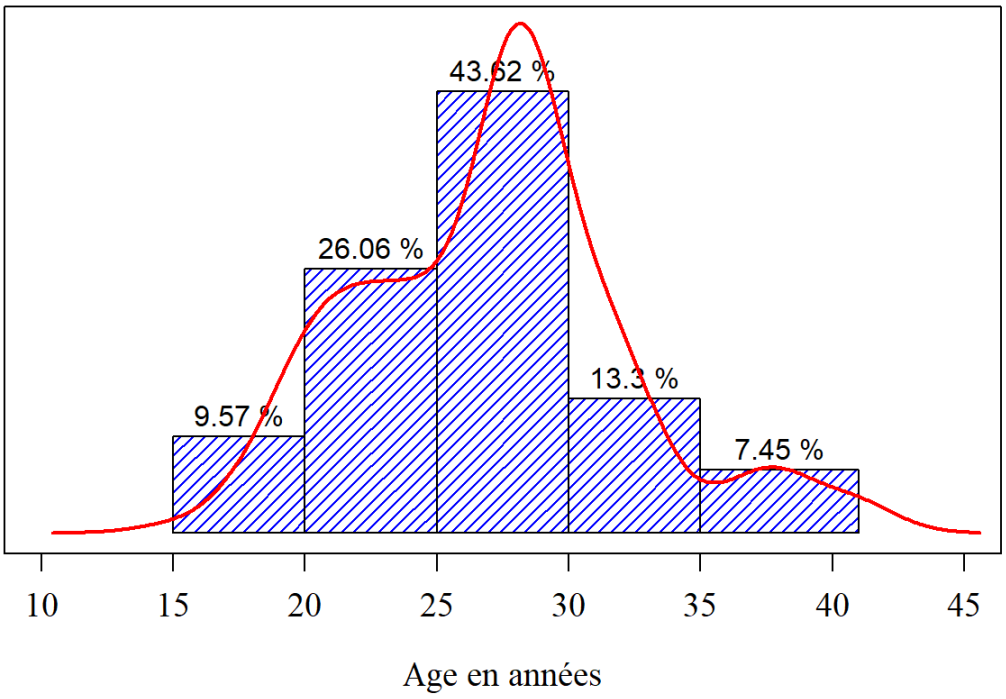


Figure 7 : *Répartition des gestantes selon leurs classes d'âge*

La classe d'âge la plus représentée était celle de]25-30] années (43,6%). Les gestantes âgées de moins de 20 ans et celles âgées de plus de 35 ans étaient les moins représentées.

3.3.Terme de la grossesse

Le terme médian des gestantes était de 35SA avec des extrêmes de 28SA et 42 SA. La répartition des gestantes selon leur classe de terme gestationnel est illustrée par la figure suivante :

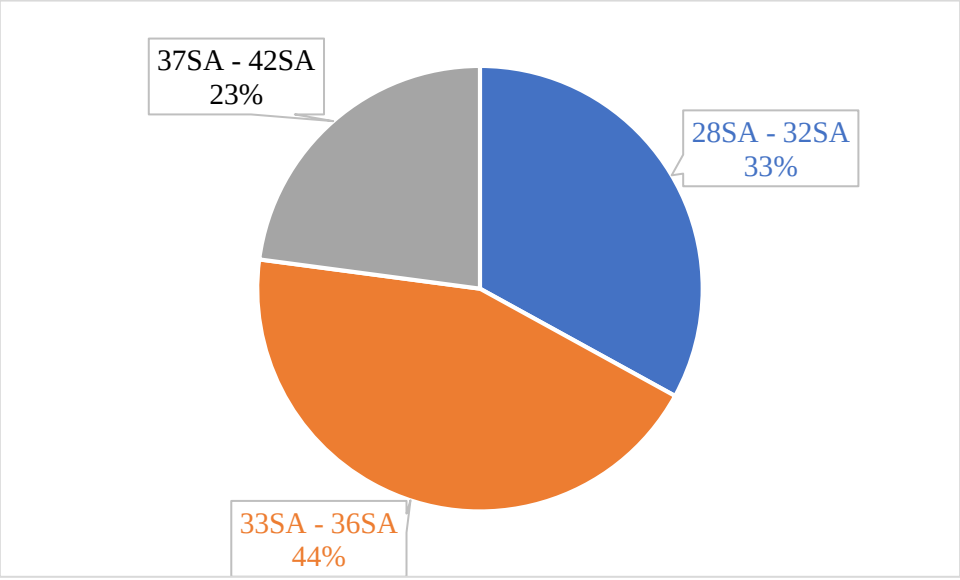


Figure 8 : *Répartition des gestantes selon leurs classes de terme de grossesse*

La classe de terme gestationnel la plus représentée était celle de [33SA-36SA] avec une fréquence relative de 44,2%.

3.4.Antécédents

3.4.1. Antécédents obstétricaux

3.4.1.1. Gestité

La gestité médiane était de 2 grossesses avec des extrêmes de 1 et 8 grossesses. La répartition des gestantes selon le nombre de grossesses est résumée dans le tableau suivant :

Tableau IV : Répartition des gestantes selon leurs gestités

Gestité	Effectif	Fréquence relative (%)
Primigestes (1)	53	28,2
Paucigestes (2-3)	91	48,4
Multigestes (4-5)	36	19,1
Grandes multigestes (≥6)	8	4,3
Total	188	100

Les paucigestes étaient les plus représentées (48,4%) puis suivaient les primigestes (28,2%).

3.4.1.2. Parité

La parité médiane était de 1 accouchement avec des extrêmes de 0 et 6 accouchements. La répartition des gestantes selon le nombre d'accouchements est résumée dans le tableau suivant :

Tableau V : Répartition des gestantes selon leurs parités

Gestité	Effectif	Fréquence relative (%)
Nullipares (0)	68	36,2
Primipares (1)	55	29,3
Paucipares (2-3)	48	25,5
Multipares (4-5)	13	6,9
Grandes multipares (≥6)	4	2,1
Total	188	100

Les nullipares étaient les plus représentées (36,2%) puis suivaient les primipares (29,3%) et les paucipares (25,5%).

3.4.1.3. Antécédent de fausse couche spontanée

La répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches spontanées est résumée dans le tableau suivant :

Tableau VI : Répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches spontanées

Nombre de fausse couche spontanée	Effectif	Fréquence relative (%)
1-2	31	16,5
3-4	2	1,1
Total	33	17,6

Parmi les gestantes ayant participé à notre étude, 31 (16,5%) avaient un antécédent d'un ou deux fausses couches spontanées.

3.4.1.4. Antécédents de fausse couche provoquée

La répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches provoquées est résumée dans le tableau suivant :

Tableau VII : Répartition des gestantes selon le nombre de fausses couches provoquées

Fausse couche provoquée	Effectif	Fréquence relative (%)
1-2	4	2,1
3	1	0,5
Total	5	2,6

Seules 5 gestantes soit 2,6% des gestantes ayant participé à l'étude avaient d'antécédent de fausse couche provoquée.

3.4.1.5. Antécédent de mort-né

Onze gestantes (5,8%) avaient un antécédent d'un mort-né.

3.4.1.6. Autres antécédents obstétricaux

La répartition des gestantes selon la présence ou non des autres antécédents obstétricaux est résumée dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Répartition des gestantes selon les autres antécédents obstétricaux

Autres antécédents obstétricaux	Effectif	Fréquence relative (%)
HTA sur grossesse	13	6,9
Accouchement premature	12	6,4
Hématome rétroplacentaire	5	2,7
Faible poids de naissance	2	1,1
Placenta praevia	2	1,1
Diabète gestationnel	1	0,5
Ménace d'accouchement premature	1	0,5
Total	36	19,1

L'antécédent obstétrical sur grossesse antérieure le plus fréquent était l'HTA sur grossesse (6,9%) suivie de l'accouchement prématuré (6,4%).

3.4.1.7. Complications sur la grossesse actuelle

La répartition des gestantes selon les complications survenues sur la grossesse en cours est résumée dans la figure suivante :

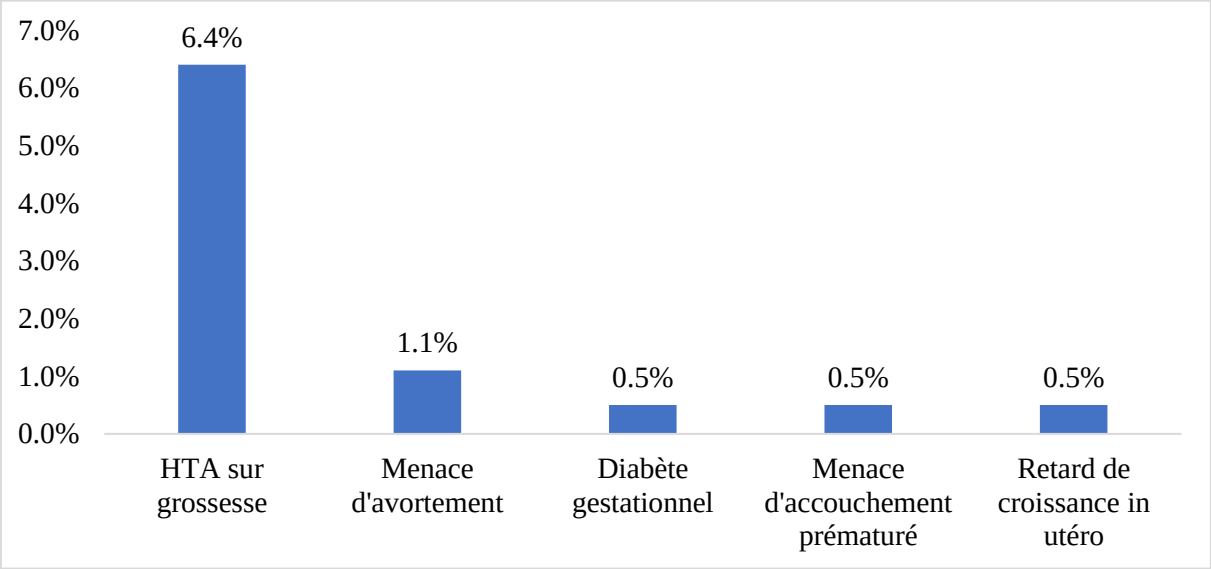


Figure 9 : *Répartition des gestantes selon les complications sur grossesse actuelle.*

L'HTA sur grossesse était la complication sur grossesse en cours, la plus retrouvée avec une fréquence de 6,4%. Elle est suivie par la menace d'avortement avec une fréquence de 1,1%.

3.4.2. Antécédents gynécologiques

Nous avons recherché notamment l'existence d'un myome, d'un cancer du col de l'utérus, de tumeur du sein, de kystes ovariens. Mais seules 04 gestantes, soit 2,11% présentaient un antécédent de myome utérin.

3.4.3. Antécédents médicaux

La répartition des gestantes selon leurs antécédents médicaux, est résumée dans le tableau suivant :

Tableau IX : Répartition des gestantes selon leurs antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Effectif	Fréquence relative (%)
Asthme	6	3,2
HTA chronique	3	1,6
Sinusite chronique	3	1,6
Hépatite B	2	1,1
Ulcère gastro-duodénal	2	1,1
Drépanocytose	2	1,1
Pathologie hémorroïdaire	1	0,5
Hépathopathie chronique	1	0,5
Total	20	10,6

3.5.Profil hormonal thyroïdien

Les résultats des dosages hormonaux de TSH, fT4 chez les gestantes sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau X : Résultats des dosages hormonaux de TSH et de fT4

	TSH (mUI/ml)	fT4 (pmol/l)
Médiane	1,40	5.31
Minimum	0	3,73
Maximum	10,69	15,45

3.5.1. Coefficient de variation inter tests ou inter essais

Le coefficient de variation inter essais de la concentration sérique de TSH était de 7,3% pour une moyenne de concentration sérique de TSH de 1,49mUI/l. Le coefficient de variation inter essais de la concentration sérique de fT4 était de 4,3% pour une moyenne de fT4 de 5,50pmol/L.

3.5.2. Statut thyroïdien des gestantes.

❖ **Suivant les recommandations ATA 2011**

En appliquant les recommandations formulées par l'ATA en 2011, 03 gestantes (1,6%) étaient en euthyroïdie, 04 gestantes (2,1%) étaient en hypothyroïdie d'allure centrale, 06 gestantes (3,2%) étaient en hypothyroïdie patente et 175 gestantes (93,1%) étaient en hypothyroxinémie isolée. Il n'y avait pas d'hypothyroïdie frustre ni d'hyperthyroïdie.

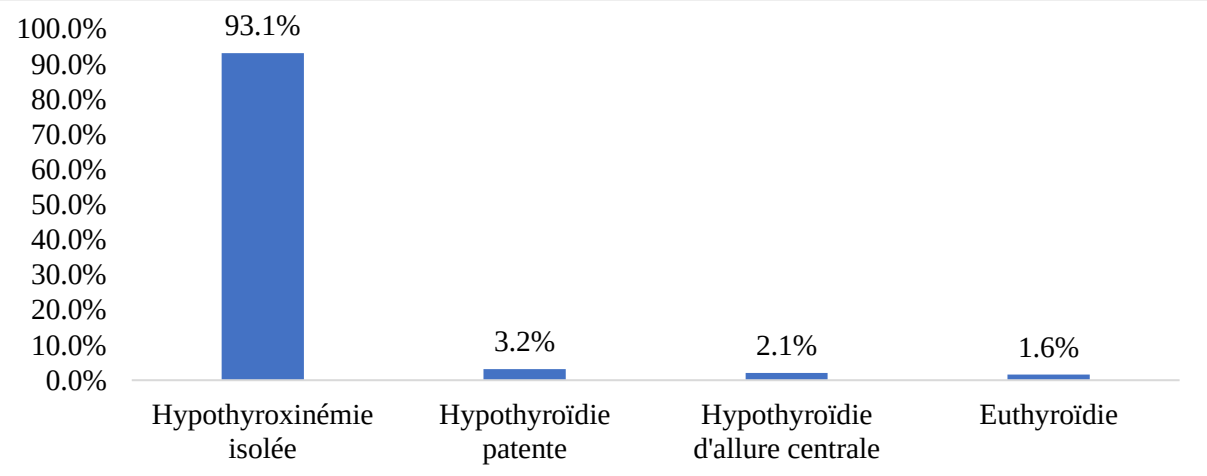


Figure 10 : *Répartition des gestantes selon leurs statuts thyroïdiens suivant les recommandations ATA 2011*

❖ **Suivant les recommandations ATA 2017**

Selon les recommandations ATA 2017, 03 gestantes (1,6%) étaient en euthyroïdie, 02 gestantes (1,1%) étaient en hypothyroïdie patente et 183 gestantes (97,3%) étaient en hypothyroxinémie isolée. Il n'y avait pas d'hypothyroïdie frustre ni d'hyperthyroïdie. C'est la recommandation utilisée dans la suite du document.

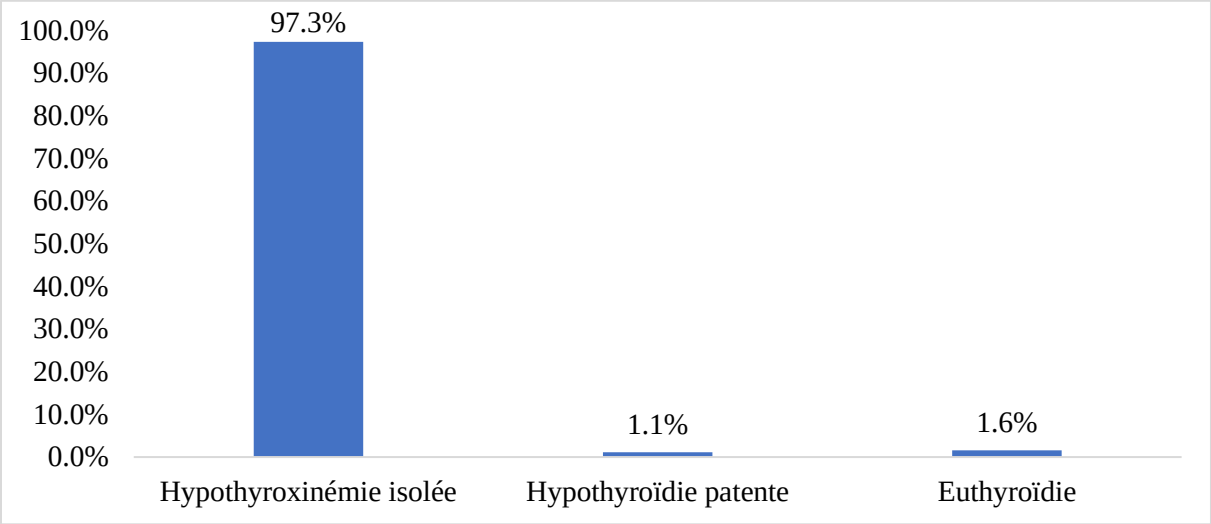


Figure 11 : *Répartition des gestantes selon leurs statuts thyroïdiens en suivant les recommandations ATA 2017*

3.5.3. Corrélation entre la TSH et la fT4

Les tests de corrélation entre la concentration sérique de TSH et celle de fT4, et entre log(TSH) et fT4 selon la méthode de Spearman sont non significatifs (p=0,059 ; coefficient de corrélation=-0.14). Les concentrations sériques de TSH et de fT4 sont donc à la limite, non significativement corrélées. Ceci est illustré par la figure suivante :

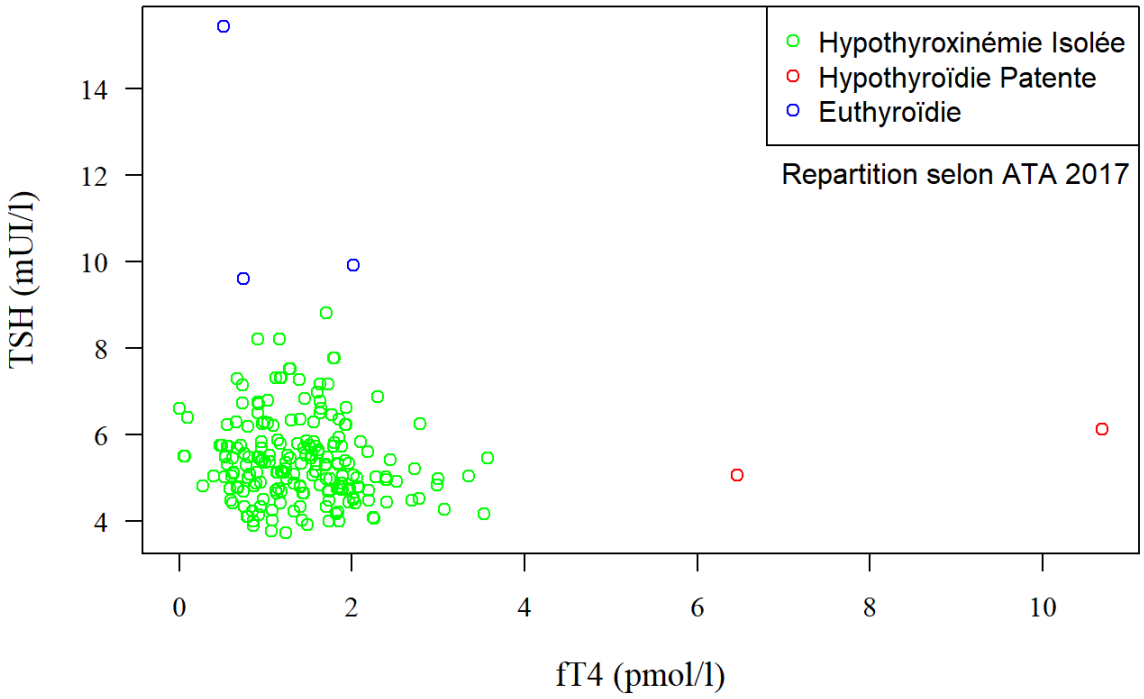


Figure 12 : *Corrélation entre TSH et fT4*

3.6.Ac anti TPO

Seule une gestante avait une concentration sérique d'Ac anti TPO limite (55,13UI/ml). Elle était en hypothyroxinémie isolée et ne présentait pas d'antécédents obstétricaux particuliers. Les autres gestantes étaient négatives.

3.7.Hypothyroïdie et antécédent de fausse couche et de mort-né

Tableau XI : Hypothyroïdie et antécédents de fausse couche spontanée et de mort-né.

		Hypothyroïdie Patente			Hypothyroxinémie Isolée		
		Oui	**Non**	**p-value**	**Oui**	**Non**	**p-value**
Antécédent de	Oui	0	11	1	10	1	0,26
Mort-né	Non	2	175		173	4	
Antécédent de	Oui	0	33	1	33	0	0,59
fausse couche	Non	2	153		150	5	
spontannée							

Ni l'antécédent de fausse couche spontanée, ni l'antécédent de mort-né n'était significativement associé à la dysthyroïdie sur grossesse.

3.8.Hypothyroïdie et complications sur grossesse en cours

Tableau XII : Hypothyroïdie et complications sur grossesses en cours

		Hypothyroïdie Patente			Hypothyroxinémie Isolée		
		Oui	**Non**	**p-value**	**Oui**	**Non**	**p-value**
HTA sur	Oui	1	11	0,12	11	1	0,28
Grossesse	Non	1	175		172	4	
Menace	Oui	0	2	1	2	0	1
d'avortement	Non	2	184		181	5	
Diabète	Oui	0	1	1	1	0	1
Gestationnel	Non	2	185		182	5	
RCIU	Oui	0	1	1	1	0	1
	Non	2	185		182	5	
MAP	Oui	0	1	1	1	0	1
	Non	2	185		182	5	

		Hypothyroïdie Patente			Hypothyroxinémie Isolée		
		Oui	**Non**	**p-value**	**Oui**	**Non**	**p-value**
Toutes les complications	Oui	1	16	0,17	16	1	0,38
	Non	1	170		167	4	

Aucune complication sur grossesse observée au sein de notre étude, n'était significativement associée à la dysthyroïdie sur grossesse.

3.9. Statut thyroïdien et terme de la grossesse

La concentration sérique de TSH est significativement corrélée au terme gestationnel (p=0,008) avec un coefficient de corrélation de +0,19. Donc, plus l'âge gestationnel augmente plus la TSH augmente.

4. DISCUSSION

4. DISCUSSION

La discussion des résultats obtenus à l'issue de l'étude va s'articuler autour des points ci-après :

- ❖ l'atteinte des objectifs ;
- ❖ la qualité et la validité des résultats
- ❖ la vérification des hypothèses
- ❖ comparaison des résultats avec ceux d'autres auteurs

4.1. Atteinte des objectifs

Cette étude avait pour objectif général d'étudier la fonction thyroïdienne des gestantes au troisième trimestre de grossesse dans trois formations sanitaires de Cotonou. Les travaux ont permis de montrer que :

- ❖ La prévalence des dysthyroïdies sur grossesse est élevée avec une prédominance de l'hypothyroxinémie isolée.
- ❖ Aucune gestante au troisième trimestre de grossesse dans les 03 formations sanitaires de Cotonou n'était positive aux Ac anti TPO. Les hypothyroïdies observées ne sont donc pas d'origine auto-immune.
- ❖ Aucune complication maternelle n'était significativement associée à l'hypothyroxinémie isolée sur grossesse.

4.2. Qualité et validité des résultats

4.2.1. Points forts de l'étude

- ❖ le recensement exhaustif des gestantes à un seul trimestre avec une taille d'échantillon relativement importante,
- ❖ la recherche des Ac anti TPO.
- ❖ la rigueur dans les manipulations en laboratoire avec des coefficients de variations inter tests ou inter essais similaires à

ceux du fabricants. En effet, nous avons obtenu un coefficient de variation inter essais de la concentration sérique de TSH de 7,29% pour une moyenne de concentration de 1,49mUI/l contre 9,17% pour une moyenne de 1,18 mUI/L et 5,33% pour une moyenne de 3,19mUI/L obtenus par le fabricant. En ce qui concerne la concentration sérique de fT4, notre coefficient de variation inter essais était de 4,35% pour une moyenne de 5,50pmol/L contre 6,90% pour une moyenne de 6,83 pmol/L obtenu par le fabricant.

4.2.2. Points faibles de l'étude

La principale limite de la présente étude, réside dans l'absence des IRT locaux ou transférables de fT4 et de TSH, spécifiques aux méthodes immuno-enzymatiques utilisées. Déjà, les normes qui étaient à notre disposition et dont nous nous sommes contentés (recommandations de l'ATA pour la TSH et la norme chez la femme proposée par le fabricant pour la fT4) ne semblent pas être adaptées à notre population. En plus, la méthode immuno-enzymatique utilisée pour le dosage de la fT4 semble sous-estimer les concentrations sériques de fT4 et de TSH quand on la compare aux méthodes radio-immunologiques et aux méthodes de mesure de la T4 dans le dialysat.

4.3. Vérification des hypothèses

Les hypothèses 1 et 2 ont été vérifiées. Mais l'hypothèse 3 a été infirmée.

4.4. Comparaison des résutats avec ceux d'autres auteurs

4.4.1. Age des gestantes

L'âge médian des gestantes était de 28ans avec des extrêmes de 18 et 41ans, données similaires à celles obtenues par Hounnou au CNHU-HKM en 2015 (29±5,5ans) ; par Bocco au CNHU-HKM en 2017 (30,03±5,98) et par Habimana et *al.* au Congo en 2014 (27±7ans)[30,31,45].

4.4.2. Terme de la grossesse

L'âge gestationnel médian des gestantes était de 35SA avec des extrêmes de 28 et 42 SA, que nous avons trouvés en accord avec les données obtenues par Hounnou au CNHU-HKM en 2015 (34,9±3,4 SA) [30].

4.4.3. Corrélation entre les concentrations sériques de TSH et de fT4

La corrélation entre les concentrations sériques de TSH et de fT4, et entre log(TSH) et fT4 selon la méthode est faible et non significative (p=0,059 ; coefficient de corrélation=-0.14). Jonklaas et *al.* ont trouvé des résultats similaires aux Etats-Unis en 2009 en utilisant deux méthodes différentes de dosage de la fT4 et de la TSH. Les coefficients de corrélation entre log(TSH) et fT4 selon la méthode de dosage de fT4 dans le dialysat et selon une méthode immuno-enzymatique étaient respectivement de 0.11 et de -0.06 [74]. Dans les deux cas la corrélation n'était pas significative. Vus nos coefficients de variations inter essais qui sont similaires à ceux du fabricant, nous pensons qu'il ne s'agit pas d'une erreur dans les manipulations au laboratoire, mais plutôt d'un dysfonctionnement non élucidé dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire au cours de la grossesse.

4.4.4. Prévalence des dysthyroïdies sur grossesse

❖ **Hypothyroxinémie isolée**

La prévalence de l'hypothyroxinémie isolée est de 97,34%. Cette prévalences est largement supérieure à celle rapportée par Hounnou en 2015 qui était de 2,91% [30]. Cette différence peut être expliquée par les facteurs suivants :

- Les prévalences de l'hypothyroxinémie isolée au troisième trimestre de grossesse uniquement a été sous-estimée par l'étude de Hounnou, car les prévalences ont été calculées sur une population de gestantes de tous les trimestres alors qu'il est communément reconnu que

l'hypothyroïdie et particulièrement l'hypothyroxinémie isolée sont plus fréquentes au troisième trimestre qu'aux autres trimestres.

- Les méthodes immuno-enzymatiques ELISA comme celle utilisée dans notre étude sont réputées pour produire des résultats de fT4 significativement plus bas que les résultats produits par les méthodes radio-immunologiques utilisés par l'étude de Hounnou [81] Une sous-estimation des concentrations sériques de fT4 pourrait en effet augmenter la prévalence de l'hypothyroxinémie isolée, vu que les limites inférieures des normes utilisées dans les 02 études sont les mêmes. Cette hypothèse semble être vérifiée car Habimana et *al.*, qui utilisant une méthode immuno-enzymatique type ELISA et les recommandations ATA 2011 au Congo en 2014, ont rapporté une prévalence d'hypothyroxinémie isolée de 35% [31]. C'est la prévalence la plus élevée que nous ayons trouvé dans notre revue de littérature.

- Le profil socio-économique des patientes pourrait aussi influencer. En effet, l'étude de Hounnou a été menée au CNHU-HKM qui serait fréquenté par des gestantes d'un niveau socio-économique élevé en dehors de complications majeures. Notre étude à nous, s'est déroulé en périphérie, où les gestantes auraient un niveau socio-économique moins élevé et seraient donc plus susceptibles à une carence en iode. Malheureusement notre étude n'a pas évalué le niveau socio-économique des gestantes.

- Les normes de fT4 utilisées sont celles proposées par le fabricant pour les femmes en général, alors qu'il est communément reconnu que les IRT sont plus bas chez la gestante que chez la femme non enceinte.

En somme la prévalence de l'hypothyroxinémie isolée au troisième trimestre de grossesse retrouvée par notre étude, doit être acceptée sous réserve de l'établissement d'IRT locaux spécifiques aux méthodes de dosage de la fT4 et de la TSH.

❖ **Hypothyroïdie franche et hypothyroïdie frustre**

Les prévalences de l'hypothyroïdie franche et de l'hypothyroïdie frustre sont respectivement de 1,06% et 00%. Ces prévalences diffèrent de celles obtenues par Bocco en 2017 au CNHU-HKM, qui étaient respectivement de 6,07% ; 13,04%. Ces différences peuvent être expliquées par le facteur suivant :

- Les méthodes immuno-enzymatiques ELISA comme celle utilisée dans notre étude sont réputées pour produire des résultats de TSH significativement plus bas que les résultats produits par les méthodes radio-immunologiques utilisés par l'étude de Bocco [45]. Une sous-estimation des concentrations sériques de TSH pourrait en effet diminuer les prévalence de l'hypothyroïdie franche et de l'hypothyroïdie frustre, vu que les IRT utilisés sont les mêmes.

❖ **L'hyperthyroïdie**

La prévalence de l'hyperthyroïdie était nulle. Au CNHU-HKM, Hounnou (2015) et Bocco (2017) ont rapporté des prévalences similaires qui étaient respectivement de 00% et de 1,47%.

4.4.5. Etiologie des dysthyroïdie sur grossesse

Les deux principales étiologies des hypothyroïdies sur grossesse sont : la carence en iode et l'auto-immunité anti thyroïdienne. En ce qui concerne l'auto-immunité anti thyroïdienne, les Ac anti TPO sont de loin les plus retrouvés comparativement aux Ac anti Tg, d'où le choix de les rechercher au cours de notre étude [3].

❖ **Auto-immunité antithyroïdienne**

Aucune gestante n'était positive aux Ac anti TPO. L'auto-immunité antithyroïdienne n'est donc pas la cause d'hypothyroïdie sur grossesse à Cotonou. Bocco a rapporté la même chose au CNHU-HKM en 2017.

❖ **Carence en iode**

L'Iodurie médiane n'a pas été évaluée au cours de notre étude. Néanmoins il y a quelques signes indirects qui laissent penser que la carence en iode serait la cause des hypothyroïdies rapportées chez les gestantes au troisième trimestre de grossesse à Cotonou. On peut noter :

1- La concentration sérique de TSH qui est significativement corrélée au terme gestationnel (p=0,008) avec un coefficient de corrélation de +0,19. Donc, plus l'âge gestationnel augmente plus la TSH augmente et plus les gestantes ont de risque de développer une hypothyroïdie franche. La principale cause des hypothyroïdies observées serait donc un facteur qui intervient beaucoup plus vers la fin de la grossesse. Une carence iodée par exemple.

2- L'hypothyroxinémie isolée est une situation spécifique à la grossesse dont la physiopathologie implique principalement le statut en iode. Sa grande prévalence, pourrait donc faire évoquer une carence en iode.

4.4.6. Complications maternelles associées aux dysthyroïdies sur grossesse

Aucune complication maternelle n'était significativement associée aux hypothyroïdies sur grossesse observées. Ce qui n'est pas en accord avec les données de Bocco en 2017 au CNHU-HKM. En effet Bocco a décrit une association significative entre la prééclampsie et l'hypothyroïdie sur grossesse. Ce écart entre les données pourrait être expliqué par :

- le fait de n'avoir pas suivi les gestantes jusqu'à l'accouchement afin de noter les complications ultérieures au recrutement ;
- la prédominance de l'hypothyroxinémie isolée qui n'est souvent pas associée à des complications maternelles, mais plutôt à un retard de développement psychomoteur chez l'enfant. Ce dernier n'a pas été évalué par la présente étude.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au terme de cette étude ayant porté sur l'étude du statut thyroïdien de 188 gestantes au troisième trimestre de grossesse dans 03 formations sanitaires de Cotonou, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

- Les hypothyroïdies sont très fréquentes au cours du troisième trimestre de grossesse à Cotonou avec une prédominance de l'hypothyroxinémie isolée. Mais, du fait de l'indisponibilité d'IRT de fT4 et de TSH locaux spécifiques aux méthodes de dosage, la prévalence de l'hypothyroxinémie isolée semble être surestimée et celles de l'hypothyroïdie franche et de l'hypothyroïdie frustre semblent être sous-estimées.
- Les hypothyroïdies observées ne sont pas d'origine auto-immune, et semblent être dues à une carence en iode.
- L'hypothyroxinémie isolée n'est significativement associée à aucune complication sur grossesse.

Au vu de ces données il est important d'établir des IRT de fT4 et de TSH locaux spécifiques aux méthodes de dosage et de les appliquer dans une étude plus étendue prenant en compte le statut iodé des gestantes, le post-partum, et le devenir des nouveau-nés, afin d'obtenir des résultats plus approfondis.

SUGGESTIONS

SUGGESTIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les suggestions suivantes, afin d'améliorer le pronostic de la grossesse et le développement psychomoteur des enfants :

- **A l'endroit des autorités politico-administratives béninoises**
  - Evaluer le statut iodé des différents groupes de population béninoise (femmes enceintes, femmes allaitantes, enfants, etc…)
  - Renforcer les politiques de lutte contre la carence en iode en subventionnant la production de sel iodé et en faisant des contrôles réguliers dans nos marchés locaux.
- **A l'endroit des laboratoires d'analyses biomédicales**

  Etablir des IRT de fT4 et de TSH locaux spécifiques aux méthodes de dosage utilisées afin de mieux interpréter les résultats des dosages sériques de fT4 et de TSH chez les femmes enceintes.
- **A l'endroit des chercheurs**

  Conduire des études prospectives plus étendues, prenant en compte le statut iodé des gestantes, le post-partum et le devenir des nouveau-nés afin de mieux clarifier les causes et les complications liées aux dysthyroïdies sur grossesse et de formuler des recommandations solides aux praticiens hospitaliers. Ces études doivent désormais utiliser des IRT locaux de fT4 et de TSH spécifiques aux méthodes de dosage utilisées.
- **A l'endroit des praticiens hospitaliers**
  - Préparer et renforcer le suivi des grossesses sur terrain de dysthyroïdies antérieurement connues.
  - Privilégier les compléments alimentaires contenant de l'iode au cours de la grossesse.

- En cas de retard de développement psychomoteur chez un enfant, penser à l'hypothyroïdie sur grossesse chez la mère ; la prévenir, la rechercher, et/ou la traiter au cours des grossesses ultérieures.

❖ **A l'endroit de la population**

Promouvoir l'utilisation du sel iodé dans les restaurants et dans les ménages, surtout en cas de grossesse.

REFERENCES

1. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):89–94.

2. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocrine Reviews. 1997;18(3):404–33.

3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, and al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315–89.

4. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull. 2011;97(1):137–48.

5. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, and al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):276–87.

6. Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-Induced changes in thyroid function: Role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(4):824–31.

7. de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, del Rey FE. The Changing Role of Maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. Seminars in Perinatology. 2008;32(6):380–6.

8. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. Am J Clin Nutr. 2016;104(C):918S-923S.

9. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and concerns about isolated maternal hypothyroxinemia. J Thyroid Res. 2011;2011: 463029

10. Lin L, Zhang XL, Long Y. Analysis of thyroid peroxidase antibody in early

pregnancy. Genet Mol Res. 2014;13(3):5107–14.

11. Gaberščček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert Rev Clin Immunol. 2011;7(5):697–707.

12. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, and al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081–125.

13. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol. 2005;106(6):1365–71.

14. Price A, Obel O, Cresswell J, Catch I, Rutter S, Barik S, and al. Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. Clin Chim Acta. 2001;308(1–2):91–8.

15. McLeod DSA, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. Thyroid. 2015;25(6):621–8.

16. Medici M, Korevaar TIM, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: What is normal? Clinical Chemistry. 2015;61(5):704–13.

17. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, and al. Trimester-and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: Methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(2):262–9.

18. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, and al. Assessment of

thyroid function during first-trimester pregnancy: What is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in chinese pregnant women? J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):73–9.

19. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Minooee S, Rahmati M, Mansournia MA, and al. Establishment of trimester-specific reference range for thyroid hormones during pregnancy. Clin Biochem. 2018;53:49–54.

20. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, and al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2008;115(5):602–6.

21. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. Ann Lab Med. 2015;35(2):198–204.

22. Yang X, Meng Y, Zhang Y, Zhang C, Guo F, Yang S, and al. Thyroid function reference ranges during pregnancy in a large Chinese population and comparison with current guidelines. Chin Med J (Engl). 2019;132(5):505–11.

23. Andersen SL, Andersen S, Carlé A, Christensen PA, Handberg A, Karmisholt J, and al. Pregnancy Week-Specific Reference Ranges for Thyrotropin and Free Thyroxine in the North Denmark Region Pregnancy Cohort. Thyroid. 2019;29(3):430–8.

24. Kim HJ, Cho YY, Kim SW, Kim TH, Jang HW, Lee SY, and al. Reference intervals of thyroid hormones during pregnancy in korea, an iodine-replete area. Korean J Intern Med. 2018;33(3):552–60.

25. Ortega Carpio A, Vázquez Rico I, Castaño López MA, Duarte González L, Montilla Álvaro M, Ruiz Reina A. Thyrotropin reference ranges during

pregnancy in the province of Huelva, Spain. Semergen. 2018;44(6):372–9.

26. Khalid AS, Marchocki Z, Hayes K, Lutomski JE, Joyce C, Stapleton M, and al. Establishing trimester-specific maternal thyroid function reference intervals. Ann Clin Biochem. 2014;51(2):277–83.

27. Huang C, Wu Y, Chen L, Yuan Z, Yang S, Liu C. Establishment of assay method- and trimester-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in Chengdu, China. J Clin Lab Anal. 2021;35(5):1–10.

28. Elhaj ET, Adam I, Ahmed MA, Lutfi MF. Trimester-specific thyroid hormone reference ranges in Sudanese women Biomedical research. BMC Physiol. 2016;16(1):1–8.

29. Elebrashy I, Kamal Eldein HA, Abd-Elstar H, Ghanem N, Mousa S, Assem M, and al. Assessment of thyroid functions and thyroid volume in normal pregnant Egyptian females. Gynecol Endocrinol. 2020;36(2):122–5.

30. Awede B, Hounnou MS, Tshabu-Aguemon C, Adehan G, Djrolo F, Amoussou-Guenou M, and al. Thyroid Function in Pregnant Women from a West-African Population. Open J Mol Integr Physiol. 2018;08(01):1–11.

31. Habimana L, Twite KE, Daumerie C, Wallemacq P, Donnen P, Kalenga MK, and al. High prevalence of thyroid dysfunction among pregnant women in lubumbashi, Democratic Republic of Congo. Thyroid. 2014;24(3):568–75.

32. Feki M, Omar S, Menif O, Tanfous N Ben, Slimane H, Zouari F, and al. Thyroid disorders in pregnancy: Frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. Clin Biochem. 2008;41(12):927–31.

33. Yalamanchi S, Cooper DS. Thyroid disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015;27(6):406–15.

34. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, and al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. J Med Screen. 2000;7(3):127–30.

35. Haddowt JE, Faix JD, Browns RS, HermosT RJ, Puikkinent A, Mitcheiill M. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;35:41–6.

36. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, and al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105(2):239–45.

37. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, and al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: The benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. Eur J Endocrinol. 2011;164(2):263–8.

38. Chang DLF, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):1452–6.

39. Moreno-Reyes R, Glinoer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: A population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(9):3694–701.

40. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):777–84.

41. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: Does it increase with maternal age? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(1):121–6.

42. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green

A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1699–707.

43. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J. 2014;3(2):76–94.

44. Jérôme C, Hervé M. Hyperthyroïdie. Rev Prat. 2011;61:1 à 17.

45. Bocco S. Statut thyroïdien et complications des grossesses au troisième trimestre chez les gestantes suivies à la clinique universitaire de gynécologie et d'obstétrique du CNHU-HKM de Cotonou. Thèse de doctorat en médécine UAC N°1972. 2017.

46. Iodine Global Network. IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.

47. Amoussou-Guenou KM, Awede B, Koukpemedji L, Adehan SA, Adjibode O, Gangnabakpo CI. Intérêt du dosage de la thyroglobulinémie chez les sujets porteurs du goitre en zones de déficience iodée au Bénin. Med Nucl. 2011;35(10):517–21.

48. Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L, Tong B, Baumgartner J, Melse-Boonstra A, and al. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. J Nutr. 2009;139(6):1169–72.

49. Mizehoun C, Desport JC, Houinato D, Dalmay F, Preux P-M, Bovet P, and al. P227: Évaluation des apports alimentaires en iode en population urbaine et rurale au Bénin. Nutr Clin Métabolisme. 2014;28:S187–8.

50. Claude Martin, Bruno Riou BV. Physiologie Humaine Appliquée. 2ème Edition. 2017.

51. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson, editor. 2010.

52. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience. 2015;342:68–100.

53. Savignac B, Delaunay C, Meslier F, Oustalniol J. La fonction de reproduction. In : Guide d'anatomie et de physiologie Formations paramédicales. Paris : Na. 2008. p. 264.

54. Ferreira E, Martin B. Grossesse et allaitement, Guide thérapeutique. 2ème Edition. Sainte-Justine C, editor. 2013.

55. Baroffio A, Berheim L, Sommer J. Les dysthyroïdies en médecine de premier recours. Rev Med Suisse. 2011;7(299):1321–4.

56. Jack Baskin, Duick DS, Hossein Gharib F, Richard Guttler FB, Michael Kaplan FM, Robert Segal FL, and al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Endocr Pract. 2002;8(6):457–69.

57. Morrow RH, Vaughan JP. Manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district. 1991.

58. UNICEF, OMS, UNFPA. Recommandations pour la pratique clinique des soins obstétricaux et néonatals d'urgence en Afrique. 3ème Edition. 2018.

59. Lansac J, Marret H, Oury J. Accouchement d'un enfant malformé ou mort né. In: Pratique de l'accouchement. Masson, Pa. 2006. p. 233–58.

60. Boulot P, Giacalome P. Retard de croissance intra-utérin. Rev Prat. 1995;45:1751-7.

61. Secrétariat, Rapport OMS. Malformations congénitales. 2010.

62. KAMINA P. Anatomie Clinique Tome 2, Tête-Cou-Dos. 3ème Edition. MALOINE, editor. 2006.

63. Fank H. NETTER M. Atlas d'anatomie humaine, Traduction de Pierre Kamina et Jean-Pierre Richer. 6ème Edition. Elsevier Masson, editor. 2014.

64. Jean T, Hervé M. Échographie thyroïdienne et parathyroïdienne. 3ème Edition. Masson E, editor. 2020.

65. Ader J-L, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J, et al. Abrégés de Physiologie. 2ème Edition. MASSON, editor. 2006.

66. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009;30(4):376–408.

67. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, and al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland. Endokrynol Pol. 2014;65(1):54–62.

68. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, and al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):570–4.

69. Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla U. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(7):167.

70. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, and al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. Aging Cell. 2020;19(11):1–25.

71. Khassawneh AH, Al-Mistarehi AH, Alaabdin AMZ, Khasawneh L, Alquran TM, Kheirallah KA, and al. Prevalence and predictors of thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients: A case–control study. Int J Gen Med. 2020;13:803–16.

72. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, and al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. J Endocrinol Invest. 2020;43(7):885–99.

73. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(2):102–16.

74. Jonklaas J, Kahric-Janicic N, Soldin OP, Soldin SJ. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations. Clin Chem. 2009;55(7):1380–8.

75. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, Mcintire DD, Byrd W, Leveno KJ. Thyroïd-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy : importance of gestational age-specific reference ranges. Obs Gynecol. 2005;106(4):753–7.

76. Ladsous DM, Wémeau PJ-L. Hypothyroïdie de l'enfant de de l'adulte. Rev Prat. 2010;60:419 à 224.

77. Braverman LE, Cooper DS, Kopp P. Werner & Ingbar'S The Thyroid : A Fundamental and Clinical Text. Eleventh Edition. Walters Cluer, editor. 2021.

78. Inserm, The National Academy of Clinical Biochemistry. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde : Recommandations de consensus dans la pratique des explorations biologiques en médecine. Thyroid. 2003;13(1):2-126.

79. La Géographie du Bénin [Internet]. Available from: https://presidence.bj/home/le-benin/geographie/

80. Bénin, populationdata.net [Internet]. Available from:

https://www.populationdata.net/pays/benin/

81. Toldy E, Löcse Z, Rigó E, Kneffel P, Szabolcs I, Kovács GL. Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: A study from an iodine deficient area. Gynecol Endocrinol. 2004;18(4):219–26

ANNEXES

a) Fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT

ETUDE DE LA FONCTION THYROÏDIENNE DES GESTANTES A COTONOU

Engagement du (de la) participant(e)

Je soussigné(e), (nom du participant)…… ……. déclare avoir lu ou avoir été informé par une tierce personne et compris le contenu de la note d'information.

Je certifie avoir discuté avec (nom représentant du chercheur principal) …… …… …… et compris l'objectif, la modalité de participation, les avantages, les risques et les inconvénients de l'étude en question.

J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant cette étude et le chercheur y a répondu à ma satisfaction.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude. Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du participant…… Date……

Engagement du chercheur :

Je soussigné, (nom représentant du chercheur principal) Sylvers AWOUVOEDO, Doctorant en médecine générale à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, *certifie :*

a) avoir expliqué au participant les termes du présent formulaire de consentement;

b) lui avoir clairement indiqué que sa participation est libre et volontaire et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

Je m'engage à respecter la confidentialité et tout ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.

Signature du chercheur…… Date……

Sylvers AWOUVOEDO

b) Fiche d'enquête

Clone de Fonction Thyroïdienne des Gestantes à Cotonou 2022 / Volet 1 / 3ème Trimestre_Correction

Date *

yyyy-mm-dd

Centre de récrutement *

- ◯ Centre de santé Anathasis
- ◯ Centre de santé d'Agla
- ◯ Centre Hospitalier Universitaire de Mère et de l'Enfant Lagune

Numéro d'immatriculation *

V1/T3/

RENSEIGNEMENTS GENERAUX

Nom *

Prénom *

Age *

En années

Numéro de téléphone

Numéro d'une personne proche

Type de relation avec ladite personne

TERME ACTUEL

Semaines d'aménorhée *

○ 29 ○ 30 ○ 31 ○ 32 ○ 33 ○ 34 ○ 35 ○ 36 ○ 37 ○ 38 ○ 39
○ 40 ○ 41 ○ 42

Jours complémentaires *

○ 0 ○ 1 ○ 2 ○ 3 ○ 4 ○ 5 ○ 6

Selon *

○ Echographie ○ DDR

ANTECEDENTS - CHIMIOTHERAPIE EN COURS - ENQUETE SOCIALE

» Antécédents obstétricaux

Gestité *

Parité *

Fausse couche spontannée *

0

Fausse couche provoquée *

0

Morts-né *

0

Deroulement des grossesses antérieures

☐ Malformations ☐ Retard de croissance in utero ☐ Menace d'avortement ☐ HTA sur grossesse
☐ Diabète gestationnel ☐ Menace d'accouchement prématuré ☐ Placenta praevia ☐ HRP
☐ Accouchement prématuré ☐ Faible poids de naissance ☐ Thyroïdite du post partum
☐ Autre à préciser

Type d'HTA

○ HTA gestationnelle ○ Prééclampsie ○ Prééclampsie Surajoutée ○ Eclampsie ○ Ne sais pas

Préciser autre

Deroulement de la grossesse actuelle

- [ ] Malformations
- [ ] Mort In Utéro
- [ ] Menace d'avortement
- [ ] HTA sur grossesse
- [ ] Diabète gestationnelle
- [ ] Menace d'accouchement prématuré
- [ ] Placenta praevia
- [ ] HRP
- [ ] Retard de croissance in utéro
- [ ] Autre à préciser

Type d'HTA

- ( ) HTA gestationnelle
- ( ) Prééclampsie
- ( ) Prééclampsie Surajoutée
- ( ) Eclampsie
- ( ) Ne sais pas

Préciser autre

» Antécédents gynécologiques

Antécédents gynécologiques

- [ ] Fibrome utérin
- [ ] Kystes ovarien / SOPMK
- [ ] Cancer du col de l'uterus
- [ ] Tumeur du sein
- [ ] Autres à préciser

Préciser

» Antécédents médico-chirurgicaux

Antécédents médico-chirurgicaux

- [ ] HTA
- [ ] Diabète
- [ ] Pathologie hépatique Chronique
- [ ] Pathologie rénale chronique
- [ ] Pathologie thyroïdienne connue
- [ ] Autre pathologie endocrinienne
- [ ] Asthme
- [ ] Drépanocyose
- [ ] Infection au VIH
- [ ] Autre à préciser

Préciser autre pathologie endocrinienne

Préciser autres pathologies médico-chirurgicale

» Chimiothérapie en cours

Chimiothérapie en cours

☐ Lithium ☐ Corticothérapie ☐ Agoniste dopaminergique ☐ Amiodarone

Quel type de corticothérapie ?

○ Brève ○ Au long cours

» Enquête Sociale

Tabagisme

○ Oui ◉ Non

Quantité en paquet-années

EXAMEN CLINIQUE

» Symptômes

Signes d'hyperthyroïdie

☐ Amaigrissement ou poids stable ☐ Polyphagie ☐ Asthénie ☐ Polyuro-polydipsie ☐ Prurit

☐ Palpitations ☐ Dyspnée d'effort ☐ Thermophobie ☐ Hypersudation ☐ Mains chaudes et moites

☐ Nervosité ☐ Irritabilité ☐ Troubles du sommeil ☐ Faiblesse musculaire

☐ Tremblements fins des extrémités ☐ Accélération du transit

Signes d'hypothyroïdie

☐ Peau froide ☐ Cheveux secs et cassants ☐ Dépilation

☐ Asthénie physique, psychique, intellectuelle, et sexuelle ☐ Crampes

☐ Frilosité avec tendance à l'hypothermie ☐ Constipation ☐ Hyporexie ☐ Oligodipsie

☐ Hypocrinie ☐ Prise de poids non explicable par la grossesse

» Examen physique

Etat général

◯ Bon ◯ Mauvais ◯ Moyen

Muqueuses palpébrales

◯ Normocolorées ◯ Moyennement colorées ◯ Pâles

Tension artérielle systolique

En mmhg

120

Tension artérielle diastolique

En mmhg

80

Albuminurie

A la BU

0 4

Pouls

En ppm

90

Température

En °C

37

Mouvements actifs foetaux

◯ OK

BDCF

En bpm

130

Thyroïde

Classification selon OMS

(●) Groupe 0 ( ) Groupe IA ( ) Groupe IB ( ) Groupe II ( ) Groupe III

Autres

Signes physiques de dysthyroïdie

☐ Myopathie proximale ☐ Myxoedème ☐ Macroglossie ☐ Peau froide sèche squameuse

☐ Erythrocyanose (Lèvres et pommettes) ☐ Teint orangé ☐ Ongles striés et fragiles

BIOLOGIE

Prelèvement fait

( ) A jeun ( ) En post prandial

TSH

.....

fT4

.....

Iodurie

.....

Ac anti TPO

.....

c) Avis du comité d'éthique

UNIVERSITÉ D'ABOMEY-CALAVI
COMITÉ D'ÉTHIQUE POUR LA RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTÉ (CERSS)

N° **004**-2022/UAC/CERSS/P/SG/R/SA

Cotonou le 23 septembre 2022

AVIS ETHIQUE

Le Comité d'Ethique et de Recherche des Sciences de la Santé (CERSS), en sa session du vendredi 17 juin 2022 a étudié le dossier du projet de recherche « **Fonction thyroidienne des gestantes à Cotonou** » soumis par **AWOUVOEDO Essede Sylvers.**

La composition du dossier de soumission est conforme aux critères d'évaluation du CERSS. Ledit projet respecte les principes éthiques fondamentaux.

En conséquence, le CERSS émet un **avis favorable** à la mise en œuvre du projet de recherche.

Le Président

Le Président

Prof Francis DOSSOU

d) Autorisations des centres

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE LA MERE ET DE L'ENFANT-LAGUNE
(CHU – MEL)
****
DIRECTION GENERALE

01 BP 107 -
COTONOU
.: +229 21-14-94-38 / 65 19 38 09
homelag@gmail.com
laloko@gouv.bi

Intertek
0015494-00

N° 1328/2022/DG/DAF/SRH/DGPFE/SA

Cotonou, le 06 MAI 2022

AUTORISATION DE RECHERCHE

****

Je soussigné **Lambert LOKO TONOUDJI,** Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant-Lagune (CHU-MEL), autorise la nommée **AWOUVOEDO Essèdé Sylvers**, Doctorant en Médecine Générale à la Faculté des Sciences de la Santé d'Abomey-Calavi, à collecter au Service de Gynécologie Obstétrique dudit Centre, des données dans le cadre de ses travaux de recherche de fin de formation portant sur le thème **« FONCTION THYROÏDIENNE DES GESTANTES A COTONOU ».**

En foi de quoi, la présente autorisation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Le Directeur Général

Le Directeur Général

Lambert LOKO TONOUDJI

AMPLIATIONS

Service de Gynécologie Obstétrique	1
Intéressé	1
Chrono/Archives	1

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

IFU : 4201910834422
Tel. 94566334/60702101 /60702102/
Adresse mail : zscot6@gmail.com

ZONE SANITAIRE COTONOU VI
BUREAU DE ZONE

N° 535/2022/ MS/DDS - LIT/ COT VI/BZ/SA

Cotonou, le 12 5 AVR 2022

AUTORISATION DE COLLECTE DE DONNEES

-=-=-=-=-=-

Faisant suite à la lettre de recommandation du 02 avril 2022, du **Professeur Bonaventure AWEDE** pour monsieur **Sylvers AWOUVOEDO,** étudiant en 7ème année de médecine à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Universté d'Abomey - Calavi, pour sa thèse de doctorat en médecine, le Médecin–Coordonnateur de la Zone Sanitaire Cotonou VI, autorise monsieur **Sylvers AWOUVOEDO** à faire une **collecte de données** sur **la fonction thyroïdienne des gestantes à cotonou** à la maternité du Centre de Santé d'Agla.

L'interessé devra déposé une copie de son mémoire au Bureau de Zone Cotonou 6.

Le médecin – Chef du centre de santé Agla et son équipe sont priés de lui accorder le concours nécessaire à la réusite de sa reccherche.

En foi de quoi, la présente Autorisation lui a été délivrée sur sa propre demande pour servir et valoir ce que de droit.

MS - DDS LIT ★ ZONE SANITAIRE COTONOU 06 ★
LE MEDECIN COORDONNATEUR

Dr Sémévo Rodrigue KAKPO ZANNOU
Médecin - Coordonnateur

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE LA MERE ET DE L'ENFANT-LAGUNE
(CHU – MEL)
****
DIRECTION GENERALE

Tél. : +229 21-14-94-38 / 65 19 38 09
homelag@gmail.com
laloko@gouv.bj

0015494-00

N° 3514/2022/DG/DAF/SRH/DGPFE/SA

Cotonou, le 27 OCT 2022

AUTORISATION DE STAGE ACADEMIQUE

Je soussigné **Lambert LOKO TONOUDJI**, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant-Lagune (CHU-MEL), autorise le nommé **AWOUVOEDO Essèdé Sylvers,** étudiant en septième année de médecine à la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de l'Université d'Abomey-Calavi, à effectuer un stage académique ajouter à une collecte de donnée dans le cadre de la rédaction de sa thèse de fin de formation portant sur le thème : **« LA FONCTION THYROÏDIENNE DES GESTANTES A COTONOU »,** pour une durée de trois (03) mois au Laboratoire dudit Centre suivant les exigences y afférentes.

Ledit stage se déroulera pour compter du **31 Octobre 2022** et prendra rigoureusement fin le **30 janvier 2023**. Pendant cette période et en vue du bon déroulement de son stage, le stagiaire est tenu de se conformer aux règlements du Centre.

La surveillante du secteur concerné est instruite pour veiller au strict respect de la date de fin sus-indiquée.

En foi de quoi, la présente autorisation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Le Directeur Général
Lambert LOKO TONOUDJI

AMPLIATIONS
- Présidente commission Médicale d'Etablissement 1
- Laboratoire 2
- Intéressé 1
- Chrono/Archives 1

e) Protocoles de dosage

PROCEDURE DE DOSAGE Demeditec T4 free ELISA

1. Calibrer le lecteur Elisa (Standard = 06 ; Nombre d'échantillons = Nombre de patients + 2 ; Longueur d'onde = 450)
2. Disposer tous les réactifs à température ambiante (20°C à 25°C), les secouer légèrement sans faire de mousse et les débouchonner.
3. Préparer la solution de lavage : Diluer les 30ml du *Concentrated Wash Solution* avec 1170ml d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1200ml utilisable pendant 02 semaines à température ambiante.
4. Disposer le nombre de puits de micro-titration souhaité (Nombre de patients + 08) dans le support.
5. Identifier les puits aux échantillons des patients. Les 08 premiers puits sont destinés aux 06 *Standard* et 02 *Control*.
6. Pour chaque puit de micro-titration, mettre 50µl de chaque *Standard** (0 à 5) ou 50µl de chaque *Control* (1 & 2) ou 50µl du sérum ou plasma du patient. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
7. Ajouter 100µl d'*Enzyme Conjuguate* à chaque puit, et bien mélanger pendant 10 secondes. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
8. Incubation pendant 60 minutes à température ambiante.
9. Verser d'un coup les contenus des puits et les laver 04 fois avec 400µl par puit et par lavage de solution de lavage préalablement préparée.
10. Tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles.
11. Ajouter 150µl de *Substrate Solution* à chaque puit.
12. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
13. Arrêter la réaction enzymatique en ajoutant 100µl de *Stop Solution* à chaque puit.
14. Passer à la lecture dans les 10min qui suivent l'ajout du *Stop Solution*.
15. Conserver les puits de micro-titration et les réactifs restants non utilisés entre 2°C et 8°C. Ils restent utilisables pendant 08 semaines.

NB : Une fois la procédure engagée, toutes les étapes doivent être réalisées sans interruption. Ne pas utiliser des échantillons hémolysés ictériques ou lipémiques.

PROCEDURE DE DOSAGE Demeditec TSH ELISA

1. Calibrer le lecteur Elisa (Standard = 06 ; Nombre d'échantillons = Nombre de patients + 2 ; Longueur d'onde = 450)
2. Disposer tous les réactifs à température ambiante (21°C à 26°C), les secouer légèrement sans faire de mousse et les débouchonner.
3. Préparer la solution de lavage : Diluer les 25ml du *Concentrated Wash Solution* avec 975ml d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1000ml utilisable pendant 02 semaines à température ambiante.
4. Disposer le nombre de puits de micro-titration souhaité (Nombre de patients + 08) dans le support.
5. Identifier les puits aux échantillons des patients. Les 08 premiers puits sont destinés aux 06 *Standard* et 02 *Control*.
6. Pour chaque puit de micro-titration, mettre 25µl de chaque *Standard** (0 à 5) ou 25µl de chaque *Control* (1 & 2) ou 25µl du sérum ou plasma du patient. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
7. Incubation pendant 10 minutes à température ambiante.
8. Ajouter 100µl d'*Enzyme Conjuguate* à chaque puit, et mélanger pendant 10 secondes. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
9. Incubation pendant 90 minutes à température ambiante.
10. Verser d'un coup les contenus des puits et les laver 05 fois avec 300µl par puit et par lavage de solution de lavage préalablement préparée.
11. Tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles.
12. Ajouter 100µl de *Substrate Solution* à chaque puit.
13. Incuber pendant 20 minutes à température ambiante.
14. Arrêter la réaction enzymatique en ajoutant 100µl de *Stop Solution* à chaque puit.
15. Passer à la lecture dans les 5min qui suivent l'ajout du *Stop Solution*.
16. Conserver les puits de micro-titration et les réactifs restants non utilisés entre 2°C et 8°C. Ils restent utilisables pendant 02 mois.

NB : Une fois la procédure engagée, toutes les étapes doivent être réalisées sans interruption. Ne pas utiliser des échantillons hémolysés ictériques ou lipémiques

PROCEDURE DE DOSAGE Demeditec TPO-Ab ELISA

1. Calibrer le lecteur Elisa (Standard = 06 ; Nombre d'échantillons = Nombre de patients + 2 ; Longueur d'onde = 450)
2. Disposer tous les réactifs à température ambiante (20°C à 28°C), les secouer légèrement sans faire de mousse et les débouchonner.
3. Préparer de la solution de lavage : Diluer 20ml du *Concentrated Wash Solution* avec 980ml d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1000ml utilisable pendant au moins 30 jours si conservée à 2°C à 8°C.
4. Préparer la solution tampon : Diluer 20ml du *Sample Buffer Concentrate* avec 80ml d'eau distillée pour obtenir un volume final de 100ml utilisable pendant au moins 30 jours si conservée à 2°C à 8°C.
5. Diluer les échantillons à 1 : 100 avec la solution tampon précédemment préparée. Soit 10µl de plasma ou sérum pour 990µl de solution tampon.
6. Disposer le nombre de puits de micro-titration souhaité (Nombre de patients + 08) dans le support.
7. Identifier les puits aux échantillons des patients. Les 08 premiers puits sont destinés aux 06 *Standard* et 02 *Control*.
8. Pour chaque puit de micro-titration, mettre 100µl de chaque *Standard** (0 à 5) ou 100µl de chaque *Control* (1 & 2) ou 100µl de l'échantillon dilué. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
9. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
10. Verser d'un coup les contenus des puits et les laver 03 fois avec 300µl par puit et par lavage de solution de lavage préalablement préparée. Tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles.
11. Ajouter 100µl d'*Enzyme Conjuguate* à chaque puit. (Utiliser des cônes différents pour chaque puit).
12. Incubation pendant 15 minutes à température ambiante.
13. Verser d'un coup les contenus des puits et les laver 03 fois avec 300µl par puit et par lavage de solution de lavage préalablement préparée. Tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles.
14. Ajouter 100µl de *Substrate Solution* à chaque puit.
15. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
16. Arrêter la réaction enzymatique en ajoutant 100µl de *Stop Solution* à chaque puit.
17. Passer à la lecture dans les 30min qui suivent l'ajout du *Stop Solution*.
18. Conserver les puits de micro-titration et les réactifs restants non utilisés entre 2°C et 8°C en absence de lumière.

NB : Une fois la procédure engagée, toutes les étapes doivent être réalisées sans interruption.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS i

ACTION DE GRACE i

DEDICACE iii

REMERCIEMENTS viii

HOMMAGES xiii

LISTE DES SIGLES, ABREVIATIONS ET ACRONYMES xv

LISTE DES TABLEAUX xviii

LISTE DES FIGURES xx

SOMMAIRE xxiii

INTRODUCTION 1

- **Hypothèses** 6
- **Objectifs** 6
  - **Objectif général** 6
  - **Objectifs spécifiques** 6

1. GENERALITES 7

1.1. Définitions 8

1.2. Rappels anatomiques [50,51,62,63] 11

1.3. Rappels histologiques [51,65] 11

1.3.1. Thyréocytes 11

1.3.2. Cellules C 12

1.4. Rappels physiologiques : Hormones thyroïdiennes 13

1.4.1. Structure [51] 13

1.4.2. Synthèse 13

1.4.3. Stockage des hormones thyroïdiennes [50,66] 16

1.4.4. Sécrétion des hormones thyroïdiennes [50] 16

1.4.5. Devenir des hormones thyroïdiennes [50,66] 17

1.4.6. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes [50,66] 20

1.4.7. Régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne 23

1.4.8. Facteurs pouvant influencer la fonction thyroïdienne 26

1.4.9. Physiologie de la thyroïde pendant la grossesse 30

1.5. Pathologies thyroïdiennes 33

1.5.1. Hypothyroïdies [50,51,77] 33

1.5.2. Les hyperthyroïdies [44,51] 43

1.6. Dosages hormonaux et des anticorps 50

1.6.1. Techniques de dosage [79] 50

1.6.2. Valeurs et interprétation des Ac anti TPO 51

1.6.3. Valeurs et interprétation des hormones thyroïdiennes 52

2. CADRE, METHODE ET MATERIEL D'ETUDE 54

2.1. Cadre d'étude 55

2.1.1. Présentation du Bénin et de son système sanitaire 55

2.1.2. Présentation de la ville de Cotonou 56

2.1.3. Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune 56

2.1.4. Centre de Santé Anasthasis 57

2.1.5. Centre de Santé d'Agla 58

2.1.6. L'unité d'enseignement et de recherche en physiologie de la Faculté des Sciences de la Sante de l'Université d'Abomey-Calavi. 59

2.2. Méthode d'étude 59

2.2.1. Type et durée d'étude 59

2.2.2. Population d'étude 59

2.2.3. Échantillonnage 61

2.2.4. Variables 61

2.2.5. Collecte des données 62

2.2.6. Considérations éthiques 66

3.2.7. Difficultés rencontrées 67

3. RESULTATS 68

3.1. Répartition des gestantes en fonction de leur centre de recrutement 69

3.2. Age 69

3.3. Terme de la grossesse 70

3.4. Antécédents 71
3.4.1. Antécédents obstétricaux 71
3.4.2. Antécédents gynécologiques 75
3.4.3. Antécédents médicaux 75
3.5. Profil hormonal thyroïdien 75
3.5.1. Coefficient de variation inter tests ou inter essais 76
3.5.2. Statut thyroïdien des gestantes. 76
3.5.3. Corrélation entre la TSH et la fT4 77
3.6. Ac anti TPO 78
3.7. Hypothyroïdie et antécédent de fausse couche et de mort-né 79
3.8. Hypothyroïdie et complications sur grossesse 79
3.9. Statut thyroïdien et terme de la grossesse 80
4. DISCUSSION 81
4.1. Atteinte des objectifs 82
4.2. Qualité et validité des résultats 82
4.2.1. Points forts de l'étude 82
4.2.2. Points faibles de l'étude 83
4.3. Vérification des hypothèses 83
4.4. Comparaison des résutats avec ceux d'autres auteurs 83
4.4.1. Age des gestantes 83
4.4.2. Terme de la grossesse 84
4.4.3. Corrélation entre les concentrations sériques de TSH et de fT4 84
4.4.4. Prévalence des dysthyroïdies sur grossesse 84
4.4.5. Etiologie des dysthyroïdie sur grossesse 86
4.4.6. Complications maternelles associées aux dysthyroïdies sur grossesse 87
CONCLUSION 89
SUGGESTIONS 91
REFERENCES 94
ANNEXES ..... a

TABLE DES MATIERES

a) Fiche de consentement ..... b

b) Fiche d'enquête..... c

c) Avis du comité d'éthique..... i

d) Autorisations des centres ..... j

e) Protocoles de dosage..... m

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois, en présence des maîtres de cette faculté et de mes condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui lui sont confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de sexe, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai aux générations futures, l'instruction que j'ai reçue d'eux.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

RESUME

Problématique : La fonction thyroïdienne des gestantes diffère de celle des non gestantes et varie d'un trimestre de grossesse à l'autre. Son évaluation nécessite des intervalles de références trimestriels de fT4 et de TSH.

Objectif : Etudier la fonction thyroïdienne des gestantes au troisième trimestre de grossesse dans trois formations sanitaires de Cotonou.

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique avec recueil prospectif des données ayant porté sur 188 gestantes recrutées en consultation prénatale au troisième trimestre de grossesse, sur une période de 04 mois, dans trois formations sanitaires de Cotonou. Le dosage des concentrations sériques de fT4, de TSH et des Ac anti TPO a été effectué chez les gestantes.

Résultats :

- En appliquant les recommandations de l'ATA 2017, les prévalences de l'hypothyroïdie franche et de l'hypothyroxinémie isolée sur grossesse sont respectivement de 1,06% et de 97,34%. Il n'y avait pas d'hypothyroïdie frustre ni d'hyperthyroïdie.
- Les hypothyroïdies observées ne sont pas d'origine auto-immune, et semblent être dues à une carence en iode.
- L'hypothyroxinémie isolée n'est significativement associée à aucune complication sur grossesse.

Conclusion : Du fait de l'indisponibilité d'intervalles de références trimestriels de fT4 et de TSH locaux, la prévalence de l'hypothyroxinémie isolée semble être surestimée et celles de l'hypothyroïdie franche et de l'hypothyroïdie frustre semblent être sous-estimées. Il est donc important d'établir des IRT de fT4 et de TSH locaux spécifiques aux méthodes de dosage et de les appliquer dans une étude plus étendue prenant en compte le statut iodé des gestantes, le post-partum, et le devenir des nouveau-nés.

Mots clés : grossesse, thyroïde, hypothyroxinémie isolée.

ABSTRACT

Thyroid function changes during pregnancy, varies from trimester to trimester, and requires new trimester-specific reference intervals for evaluation.

Objective : To study the thyroid function of pregnant women in the third trimester of pregnancy in three maternity wards in Cotonou.

Methods : This is a descriptive and analytical cross-sectional study with prospective data collection, involving 188 pregnant women recruited in prenatal consultation in the third trimester of pregnancy, over a period of 04 months, in three maternity wards in Cotonou. The levels of serum fT4, TSH, and TPO antibodies were measured for each pregnant women.

Results :

- By applying ATA 2017 recommendations, the prevalence of overt hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia during pregnancy were 1.06% and 97.34% respectively. There was no subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism.
- The observed hypothyroidism was not of autoimmune origin, and seems to be due to iodine deficiency.
- Isolated hypothyroxinemia is not significantly associated with any pregnancy complication.

Conclusion : Due to the unavailability of local fT4 and TSH trimester-specific reference ranges, the prevalence of isolated hypothyroxinemia seems to be overestimated and the prevalences of overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism seem to be underestimated. It is therefore important to establish local method-specific and trimester-specific reference ranges of serum fT4 and TSH and to apply them in a larger study taking into account the iodine status of pregnant women, postpartum, and the future of newborns.

Keywords : pregnancy, thyroid, isolated hypothyroxinemia.