



HAL
open science

Les dysthyroïdies chez la femme enceinte. Application aux apports en iode et en sélénium

Marie Caron

► **To cite this version:**

Marie Caron. Les dysthyroïdies chez la femme enceinte. Application aux apports en iode et en sélénium. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213696

HAL Id: dumas-03213696

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213696>

Submitted on 30 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020-2021

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2020

par

Marie Monique Lucette CARON

Né(e) le 20 décembre 1996 à Rouen (76)

**Les dysthyroïdies chez la femme enceinte.
Application aux apports en iode et en sélénium**

Président du jury : M. Gilles GARGALA

Maître de Conférences des Universités-
Praticien Hospitalier

Membres du jury : M. Frédéric ZIEGLER

Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier, Directeur de thèse

Mme Katleen GUILLOIS

Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier, en premier lieu, **Monsieur le Docteur Frédéric Ziegler** pour l'attention et la patience accordées depuis plus d'un an. Vous avez toujours répondu présent malgré vos obligations professionnelles et je vous en suis particulièrement reconnaissante.

Mes remerciements les plus sincères à **Monsieur le Professeur Gilles Gargala** pour avoir accepté de présider ce jury et pour les nombreuses heures d'enseignement effectuées durant mon cursus.

Un immense remerciement à **Madame le Docteur Katleen Guillois** pour avoir accepté naturellement de faire partie de ce jury mais également pour toutes les heures passées derrière le comptoir, la patience, les attentions et les conseils lors de mes premiers pas de pharmacien.

A ma mère pour sa rigueur, son dynamisme et ses attentions. Je veillerai à ce que tu réalises tes rêves comme tu as veillé à ce que cette thèse soit orthographiquement correcte.

A mon père pour son courage, son humour et sa générosité. Le meilleur reste à venir.

A Clément, mon grand frère modèle, ce que la médecine vétérinaire rurale a de meilleur (en toute objectivité). Merci d'être le grand frère que tu es, brillant, passionné et drôle. Je suis très fière d'être ta petite sœur.

A mes quatre grands parents, pour la vie pleine d'amour dans laquelle je suis née et j'ai grandi.

A mon parrain, la plus grande leçon que la vie m'ait donnée. Je reçois tes conseils et j'imagine tes yeux briller aujourd'hui. Je ne fais rien sans penser à toi.

A Sophie que je ne remercierai jamais assez pour ce qu'elle a été pour lui.

A mes dix-neuf cousins (et à mes dix oncles et tantes), qui m'ont appris la définition de partage, joie et cohésion. Je me demande souvent comment serait la vie sans vous.

Particulièrement à **Jeanne** qui m'a, sans aucun doute, permis d'arriver jusqu'ici, et à **Lucie**, future docteur en pharmacie qui m'accompagne au quotidien.

A Flore et à ta force de caractère qui me pousse vers l'avant et vers le haut !

A mes amis de lycée (et nos valeurs ajoutées), ce groupe indissociable que l'on forme depuis tant d'années, autant de caractères différents qui font notre force. Je suis chanceuse de sentir votre regard si bienveillant sur moi au quotidien. Notre amitié est comme un bon vin, elle vieillit vraiment bien.

A Matéo, que j'aurai imaginé à cette place avant moi depuis dix ans. Tu aurais été là.

A mes amis de pharma et les souvenirs de fac partagés qui vont me manquer. Merci pour toutes ces confidences, ces rires et votre gentillesse.

A Julie, mon acolyte dans les études et dans la vie, merci pour tout, ton soutien sans aucune limite et surtout pour ton sourire.

A Robin et à notre amitié si évidente, merci pour toutes nos discussions et nos séances de sport, qui font ton épaule si solide pour moi.

A Cécile, ma merveilleuse colocataire qui a rendu mon quotidien toujours plus joli pendant ces deux années. Tu vas tellement me manquer.

A mes amis vétérinaires qui m'ont accepté de suite et m'ont offert de si beaux souvenirs !

A mes autres amis (Cam, Louise, Julia, Margaux, Abi, Justine...) faisant partis de ces amitiés sans réel début mais surtout sans fin, qui ne s'expliquent pas. Merci pour votre fidélité.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Béthune, de la pharmacie Chrétien et de la pharmacie Saint-Marc, merci pour votre savoir, pour la place et pour le temps que vous m'avez accordé.

Et un grand merci à **mon Nicolas** qui sait à la perfection allier patience, bienveillance et amour. Je mesure, chaque jour, la chance que j'ai de t'avoir rencontré et de te voir t'épanouir dans la vie que tu as méritée. Merci pour ton caractère qui complète si bien le mien, pour la confiance, les découvertes, les sourires et les promesses.

Merci à **vous tous**, grâce à qui j'aime autant les gens.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**
ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I- MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN Les Herbiers		Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS- DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS- MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle
BOUGEARD-DENOYELLE (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine
OUVRARD-PASCAUD (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Index des tableaux	18
Index des illustrations	19
Liste des abréviations	22
Introduction	24
1ère partie : Physiologie de la glande thyroïde.....	25
1. Anatomie et histologie	26
1.1. Le cartilage thyroïde.....	26
1.2. La vascularisation.....	27
1.3. L'innervation	27
1.4. Les glandes parathyroïdes	27
1.5. Les cellules folliculaires et parafolliculaires (ou cellules C)	28
1.6. La colloïde	30
2. Les hormones thyroïdiennes	30
2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes	31
2.1.1. Axe hypothalamo-hypophysaire et synthèse d'hormones	31
2.1.2. Métabolisme de l'iode	32
2.2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	36
2.2.1. La thyrolibérine (TRH).....	36
2.2.2. La thyroestimuline (TSH).....	36
2.3. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes	37
2.4. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes	38
2.4.1. Les différents isoformes des récepteurs	39
2.4.2. Résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT)	41
2.4.3. Amiodarone et récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	42
2.5. Métabolisme des hormones thyroïdiennes	43
3. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes.....	45
3.1. Effets sur le métabolisme énergétique	45
3.1.1. Métabolisme de base	45
3.1.2. Métabolisme glucidique	46
3.1.3. Métabolisme lipidique	47
3.1.4. Métabolisme protéique	49
3.2. Effets sur le métabolisme des vitamines et des minéraux.....	49
3.2.1. Métabolisme hydro-minéral.....	49
3.2.2. Métabolisme des vitamines.....	50
3.3. Effets sur le système cardiovasculaire	51
3.4. Effets sur le système nerveux.....	52
3.5. Effets sur le tissu osseux	53

3.5.1.	Action des hormones thyroïdiennes sur les os	53
3.5.2.	Action sur la croissance et le développement	55
3.6.	Effets sur l'érythropoïèse	55
4.	Thyroïde et grossesse	56
4.1.	Rôle du placenta	56
4.2.	Fœtus et marqueurs thyroïdiens	58
2ème partie :		59
Les dysthyroïdies chez la femme enceinte		59
1.	Epidémiologie	60
2.	Les hypothyroïdies chez la femme enceinte	61
2.1.	Etiologies	61
	L'hypothyroïdie peut également être causée par une diminution du pool iodé.	62
2.2.	Diagnostic	62
2.2.1.	Tableau clinique de l'hypothyroïdie	62
2.2.2.	Examens biologiques	63
2.2.3.	Echographie	64
2.3.	Facteurs de risque au cours de la grossesse	64
2.4.	Prise en charge thérapeutique	65
2.4.1.	Mise en place	65
2.4.2.	Traitements	65
2.4.3.	Précautions d'emploi	67
2.4.4.	Surveillance du traitement	68
2.4.5.	Interactions médicamenteuses des hormones thyroïdiennes	68
2.4.6.	Fiche de pertinence hypothyroïdies	69
3.	Les hyperthyroïdies chez la femme enceinte	69
3.1.	Diagnostic	69
3.1.1.	Tableau clinique de l'hyperthyroïdie	69
3.1.2.	Examens biologiques	70
3.1.3.	Imagerie	70
3.2.	Définition	71
3.2.1.	Maladie de Basedow	71
3.2.2.	Thyroïdites	72
3.2.3.	Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire	74
3.3.	Facteurs de risque	75
3.4.	Prise en charge thérapeutique	75
3.4.1.	Traitement symptomatique	76
3.4.2.	Traitement chirurgical	76
3.4.3.	Iode radioactif	76
3.4.4.	Antithyroïdiens de synthèse	77

3.4.6. Surveillance	80
3.4.7. Interactions médicamenteuses	80
3 ^{ème} partie : Intérêt de la couverture des besoins nutritionnels de la femme enceinte présentant une dysthyroïdie - Besoins particuliers en iode et sélénium	81
1. Recommandations nutritionnelles de la femme enceinte.....	82
1.1. Références nutritionnelles pour la femme enceinte.	82
1.2. Les compléments alimentaires	84
1.2.1. Législation	84
1.2.2. Composition.....	85
1.2.3. Consommation	87
2. Place des apports en iode chez la femme enceinte	88
2.1. Apports alimentaires en iode.....	89
2.1.1. Besoins.....	89
2.1.2. Sources d'iode.....	90
2.1.3. Couverture des besoins	92
2.2. Risques d'une carence en iode chez la femme enceinte.....	97
2.2.1. La carence iodée dans l'histoire.....	97
2.2.2. Les facteurs influençant la carence en iode	98
2.2.3. Les conséquences d'une carence iodée pendant la grossesse.....	99
2.3. Risque d'un surdosage en iode.....	101
2.3.1. Facteurs influençant la surcharge en iode.....	101
2.3.2. Les conséquences de l'excès d'apport en iode : l'effet Wolff-Chaikoff	101
2.3.3. Cas de nutrivigilance	102
3. Place du sélénium chez la femme enceinte.....	105
3.1. Apports alimentaires en sélénium	105
3.1.1. Besoins.....	105
3.1.2. Sources.....	106
3.1.3. Couverture des besoins	107
3.2. Carence en sélénium.....	108
3.2.1. Facteurs influençant une carence en sélénium.....	108
3.2.2. Conséquence d'une carence en sélénium.....	111
3.2.3. Connaissances sur la supplémentation en sélénium à ce jour	112
3.3. Risque d'un surdosage en sélénium	116
4. Rôle de conseil du pharmacien	117
4.1. Délivrance des traitements des dysthyroïdies chez la femme enceinte.....	117
4.1.1. Précautions d'emploi	117
4.1.2. Conseils associés.....	118
4.2. Conseils nutritionnels chez la femme enceinte	119
4.2.1. Guides nutritionnels de la femme enceinte	119
4.2.2. Régimes particuliers	120

Conclusion	123
Bibliographie	125

Index des tableaux

Tableau 1 : Isoformes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes et actions physiologiques.....	39
Tableau 2 : Résultats des dosages de β -caroténémie, rétinol et zinc	51
Tableau 3 : Synthèse des incidences de dysthyroïdies et d'évènements morphologiques selon le sexe et l'âge des sujets inclus dans la cohorte SU.VI.MAX	60
Tableau 4 : Types de dysthyroïdies en fonction des anticorps retrouvés	63
Tableau 5 : Résumé des conséquences de l'hypothyroïdie sur le fœtus et conduite à tenir lors de la nécessité d'un traitement de substitution	67
Tableau 6 : Différences biologiques et d'imagerie entre la maladie de Basedow et la thyroïdite du post-partum.	73
Tableau 7 : Différences symptomatiques entre la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire chez une femme enceinte	75
Tableau 8 : Résumé des conduites à tenir en cas de traitement par antithyroïdien de synthèse (carbimazole et propylthiouracile) pendant la grossesse	79
Tableau 9 : Majoration des apports énergétiques en fonction du trimestre de la grossesse et chez la femme allaitante.	83
Tableau 10 : Références nutritionnelles pour les femmes enceintes et allaitantes.....	83
Tableau 11 : Liste des spécialités de la catégorie « Grossesse et allaitement » du Vidal ..	86
Tableau 12 : Etude OpinionWay concernant l'avis des français sur les compléments alimentaires.....	88
Tableau 13 : Valeurs de référence des besoins en iode selon l'âge	89
Tableau 14 : Teneurs en iode des aliments.....	90
Tableau 15 : Apports des femmes enceintes dans la cohorte Elfe.....	93
Tableau 16 : Concentrations en iode dans l'eau du sol ($\mu\text{g/L}$).....	95
Tableau 17 : Évaluation des effets des variables entraînant des concentrations urinaires d'iode inférieures à $150 \mu\text{g/L}$	100
Tableau 18 : Hypothyroïdie néonatale et concentration en iode pendant le 3ème trimestre	100
Tableau 19 : Cas de nutrivigilance recevables impliquant un complément alimentaire « grossesse » recensés par l'ANSES	104
Tableau 20 : ANC (Apports Nutritionnels Conseillés) en sélénium selon l'âge et la situation physiologique.....	105
Tableau 21 : Teneurs en sélénium des aliments	106
Tableau 22 : Concentrations en sélénium, zinc et manganèse dans le sérum des femmes enceintes comparées à un groupe de contrôle	109
Tableau 23 : Concentrations en sélénium, zinc et manganèse dans le sérum de femmes enceintes (primipare ou multipare).....	109
Tableau 24 : Association du sélénium, zinc et du manganèse sériques dans le sérum des femmes enceintes avec le risque de complications maternelles et fœtales.....	110
Tableau 25 : : Prise alimentaire dans le groupe de femmes enceintes et dans le groupe témoin	110
Tableau 26 : Résultats de l'administration de sélénométhionine chez la femme enceinte	112
Tableau 27 : Résultats de l'étude supplémentation en L-Se-Met VS placebo en post-partum	115
Tableau 28 : Résultats de séléniémies sous L-sélénométhionine Vs placebo au 2ème trimestre et en post-partum.....	115
Tableau 29 : Arguments pour ou contre la supplémentation en sélénium pendant la grossesse	116

Index des figures

Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïde	26
Figure 2 : Vue postérieure des glandes parathyroïdes	28
Figure 3 : Structure des follicules thyroïdiens	28
Figure 4 : Polarité du follicule thyroïdien	29
Figure 5 : Cellules parafolliculaires.....	30
Figure 6 : Localisation de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le système nerveux central	31
Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysaire et production d'hormones thyroïdiennes.....	32
Figure 8 : Mécanisme cellulaire pour l'absorption d'iode dans les cellules folliculaires.....	34
Figure 9a : Monoiodotyrosine (MIT)	34
Figure 9b : Diiiodothyrosine (DIT)	34
Figure 10 : Follicule thyroïdien et production d'hormones	35
Figure 11a : Thyroxine (T4)	35
Figure 11b : Triiodothyronine (T3)	35
Figure 12 : Régulation de la production d'hormones thyroïdiennes.....	37
Figure 13 : Voie de navette nucléocytoplasmique – complexe Trα1-importines.....	40
Figure 14 : Modèle de localisations des différents isoformes de Trα1	41
Figure 15 : Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT).....	41
Figure 16 : Analogie de structure entre l'Amiodarone (a), la T4 (b) et la T3 (c).....	42
Figure 17 : L'effet Wolf-Chaikoff.....	43
Figure 18 : La sélénocystéine	43
Figure 19 : Métabolisme des hormones thyroïdiennes	44
Figure 20a : 3,3',5'-triiodothyronine.....	44
Figure 20b : 3,3'-diiiodothyronine	44
Figure 21 : Axe hypothalamo-hypophysaire et actions sur le métabolisme.....	47
Figure 22 : Conséquences d'injection d'hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique.....	49
Figure 23a : Pro-vitamine A (β-carotène).....	50
Figure 23b : Vitamine A (retinol).....	50
Figure 24 : Contrôle de l'hypophyse sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Rôle de la TRH, des signaux de production des hormones et de la température.....	52
Figure 25a : Action des hormones thyroïdiennes dans la cellule osseuse	54
Figure 25b : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien et action des hormones thyroïdiennes sur les os	54
Figure 26 : Placenta, organe indispensable d'échange entre la mère et le fœtus	56
Figure 27 : Echanges entre la mère et le fœtus par l'intermédiaire du placenta	57
Figure 28 : Caractéristiques morphologiques de l'hypothyroïdie	63
Figure 29 : Molécules substitutives des hormones thyroïdiennes :	66
Figure 30 : Caractéristiques extrathyroïdiennes de la maladie de Basedow	71
Figure 31 : Evolution des concentrations en TSH et hCG pendant la grossesse.....	74
Figure 32 : Thyroïde d'un patient atteint de la maladie de Basedow, avant le début du traitement à l'iode radioactif, à 3 mois puis à 10 mois	77
Figure 33 : Structures des antithyroïdiens de synthèse dérivés du 2-thiouracile	78
Figure 34 : Structures des antithyroïdiens de synthèse dérivés de l'imidazole	78
Figure 35 : Positionnement du complément alimentaire entre l'aliment et le médicament, d'un point de vue composition, dose, allégations et prescription médicale.	85
Figure 36 : Diagramme de la répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution.....	87
Figure 37 : Concentration d'iode dans le lait de consommation (2013/14) : comparaison entre le lait conventionnel et le lait biologique UHT et le lait de 1988/1989.....	92
Figure 38 : Carte de la distribution géographique du crétinisme en France	94

Figure 39 : Degré d'importance pour la santé publique mondiale de la nutrition en iode ..	95
Figure 40 : Troubles du développement physique évoquant le crétinisme	97
Figure 41 : Effet Wolff-Chaikoff : effet aigu et échappement	102
Figure 42 : Carte des concentrations en sélénium dans le sol dans le monde	108
Figure 43 : Tendances des TgAb pendant et après la grossesse dans les deux groupes....	114
Figure 44 : Tendances des TPOAb pendant et après la grossesse dans les deux groupes .	114
Figure 45 : Extrait clair et imagé concernant l'iode extrait du Guide nutrition grossesse	120

Table des annexes :

Annexe 1 : Pertinence des soins – Hypothyroïdie.....	129
---	-----

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AESA : Agence Européenne de Sécurité des Aliments
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ANC : Apports Nutritionnels Conseillés
ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AS : Apport Satisfaisant
ATP : Adénosine Triphosphate
AVK : Anti Vitamine K
BNM : Besoin Nutritionnel Moyen
CE : Conformité Européenne
CIQUAL : Centre d'Information sur la Qualité des Aliments
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
D1 : Iodothyronine désiodase de type 1
DAG : 1,2-Diacylglycérol
DGAT 1 : Diglycérade acétyltransférase
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS : Direction Générale de la Santé
DIT : Di-iodotyrosine
ECM : Extracellular Matrix
EFSA : European Food Safety Authority
FSH : Follicle Stimulating Hormone : Hormone folliculo-stimulante
GAIN : Global Alliance for Improved Nutrition
GH : Growth Hormone
GMS : Grande et Moyenne Surface
HAS : Haute Autorité de Santé
HCG : Human Chorionic gonadotropin
HDL : High Density Lipoprotein
IGN : Iodine Globale Network
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LDL : Low Density Lipoproteins
LH : Hormone Lutéinisante
L-T3 : Liothyronine
MCT : Monocarboxylate
MIT : Monoiodotyrosine
NIS : Symport Na/I
NS : Non significatif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P3 : Parathyroïdes inférieures
P4 : Parathyroïdes supérieures
PNA : Programme National pour l'Alimentation
PAM : Programme Alimentaire Mondial
PNNS : Programme national nutrition santé
PTH : Parathormone
RHT : Résistance aux hormones thyroïdiennes

RNP : Références Nutritionnelles pour la Population (Française)
ROT : Réflex ostéotendineux
RT : Thyroid receptor
rT3 : 3,3',5'- Triiodothyronine
SERCA : Pompe ATP Calcium dépendante
SNV : Système nerveux végétatif
TBG : Thyroxine Binding Globuline
TC : Cholestérol total
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TG : Triglycérides
T2 :3,3'- Diiodothyronine
T3 : Triiodothyronine
T3L : Triiodothyronine libre
T4 : Thyroxine
T4L : Thyroxine libre
TBG : Thyroxin binding globulin
TPO : Thyroperoxydase
TPO : Thyroperoxydase
TR : Récepteur aux hormones thyroïdiennes
TRAK : Anticorps anti-récepteurs de la TSH
TRH : Thyreotropin Releasing Hormone : Hormone thyrotrope
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
TSH : Thyroestimuline
TTR : Transthyréline
UHT : Upérisation à Haute Température
UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund
UIC : Urinary Iodine Concentration
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

Introduction

Les pathologies thyroïdiennes sont fréquentes chez la femme enceinte, favorisées par le transfert des hormones vers le fœtus [1]. Une modification des facteurs de risque de survenue ainsi qu'une couverture des besoins nutritionnel particuliers au cours de la grossesse (associées à une diminution du tabagisme et de l'alcoolisme) permettraient de diminuer la morbidité de ces pathologies [2].

L'iode et le sélénium ont un rôle important dans la production des deux hormones sécrétées par la glande thyroïde. Ainsi pendant la grossesse, les besoins sont augmentés car ces deux oligoéléments jouent un rôle majeur dans le développement correct du fœtus [3] : L'iode, d'une part, pour la production des hormones et le sélénium pour son rôle dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes [4,5].

A l'officine, des traitements liés aux pathologies thyroïdiennes sont couramment délivrés, en majorité aux femmes, dont la plupart sont en âge de procréer. Nous avons également constaté une augmentation de la délivrance de compléments alimentaires « spécial grossesse » destinés à la voie orale, en vente libre à l'officine.

Par ailleurs, à l'occasion de mon stage dans le service de gynécologie-obstétrique du CHU de Rouen, j'ai observé une fréquence élevée d'accouchements de femmes dysthyroïdiennes et j'ai pu suivre la prise en charge de ces femmes et des nourrissons à leur naissance.

Dans une première partie, je commencerai par décrire l'axe thyroïdien, avant de développer dans une deuxième partie les différentes dysthyroïdies en particulier chez la femme enceinte ainsi que les traitements adaptés. La troisième partie portera sur l'utilisation des compléments alimentaires au cours de la grossesse, avec l'étude particulière de la couverture des besoins en iode et en sélénium au cours des dysthyroïdies au cours de la grossesse, ainsi que le rôle de conseil du pharmacien d'officine dans cette situation.

1ère partie : Physiologie de la glande thyroïde

1. Anatomie et histologie [6]

La glande thyroïde est une glande endocrine située au niveau cervical en avant du larynx et de la trachée. Elle est constituée de deux lobes latéraux ovoïdes réunis par l'isthme thyroïdien. Elle fait environ 6 centimètres de hauteur, 6 à 8 cm de largeur et pèse environ 30 g.

Malgré sa localisation antérieure, elle est peu palpable à l'examen clinique.

1.1. Le cartilage thyroïde

Situé au-dessus de la glande thyroïde, le cartilage thyroïde est le plus volumineux des cartilages du larynx.

Il est constitué de 2 lames quadrilatères qui se lient entre elles au niveau antérieur et que l'on appelle « la pomme d'Adam » chez les hommes. L'angle situé au niveau de la ligne médiane est facilement palpable puisque seulement recouvert par la peau à ce niveau.

Ce cartilage sert également de point d'insertion à l'épiglotte et aux cordes vocales.

(Figure 1)

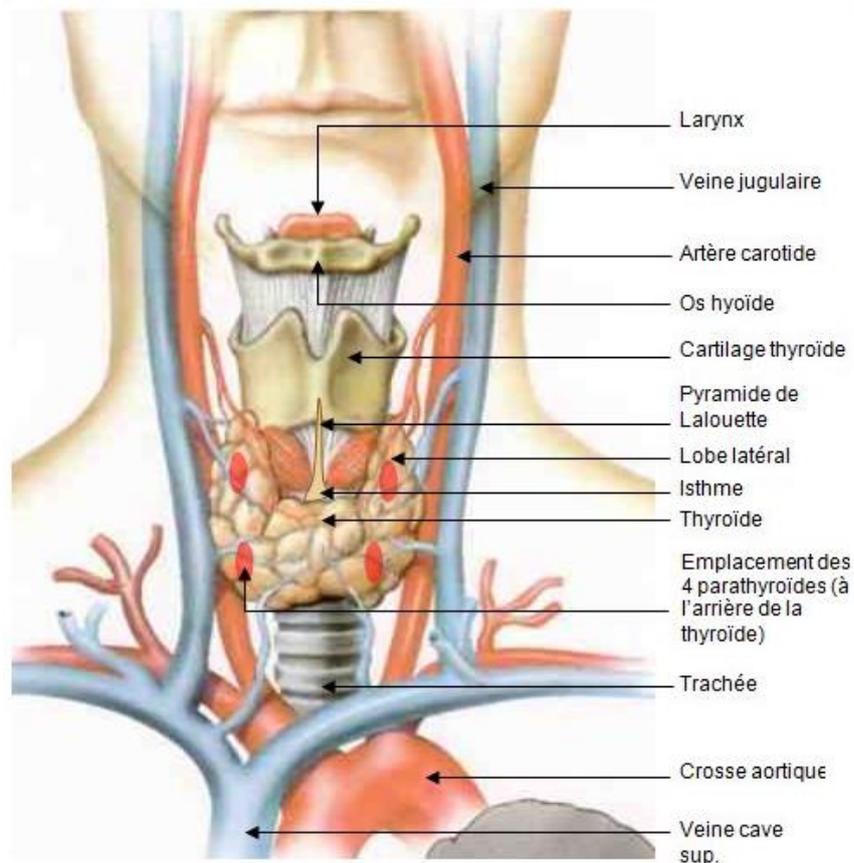


Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïde

1.2. La vascularisation

Cette glande est très richement vascularisée. Au niveau artériel, on retrouve :

- Une artère thyroïdienne supérieure issue de la carotide externe
- Une artère thyroïdienne inférieure issue de l'artère subclavière

A cela s'ajoute le réseau veineux, séparé en trois niveaux : les veines thyroïdiennes supérieures, inférieures et moyennes qui se jettent dans la veine jugulaire interne.

(Figure 1)

1.3. L'innervation

Le nerf récurrent (nerf laryngé récurrent ou nerf laryngé inférieur) est celui qui passe dans le thorax, il commande le mouvement du larynx et des cordes vocales donc la parole et la déglutition. Il est issu du nerf vague (Xème paire des nerfs crâniens). Un nerf récurrent passe au niveau de la face profonde de chacun des deux lobes de la thyroïde. Cette localisation explique les modifications de la voix, fausse route ou difficultés respiratoires à l'effort (le plus souvent transitoires) après une intervention au niveau de la thyroïde. [7]

1.4. Les glandes parathyroïdes

Il existe quatre glandes parathyroïdes, deux à droite et deux à gauche. Elles sont très petites, environ 3 mm de diamètre. Les P3 sont les parathyroïdes inférieures, situées au niveau inférieur et antérieur des lobes thyroïdiens (entre la trachée et l'artère carotide commune). Les P4 sont les parathyroïdes supérieures, en position plus haute et plus postérieures, à mi-hauteur du lobe. Ces localisations anatomiques peuvent varier. [8] Ces glandes produisent la parathormone (PTH), hormone de régulation du calcium dans le sang (Figure 2).

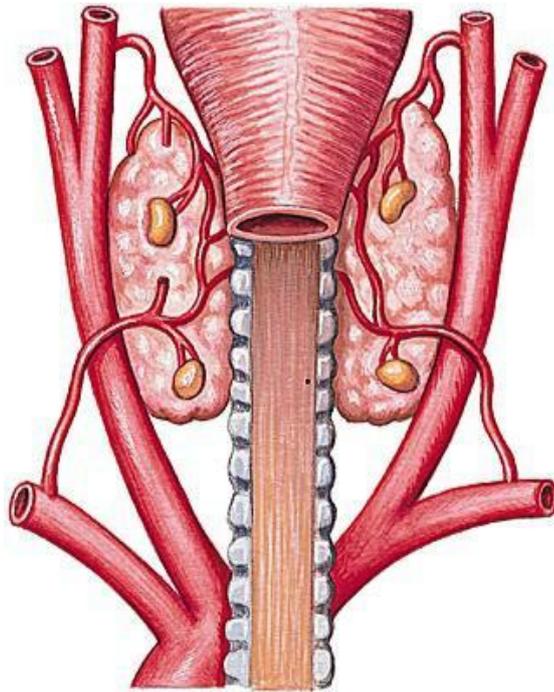


Figure 2 : Vue postérieure des glandes parathyroïdes

1.5. Les cellules folliculaires et parafolliculaires (ou cellules C) [9]

La thyroïde est composée de structures sphéroïdales appelées follicules thyroïdiens de hauteurs comprises entre 50 et 500 μm selon l'activité de la glande. Ils sont constitués de cellules folliculaires entourant la colloïde de la lumière folliculaire. (Figure 3)

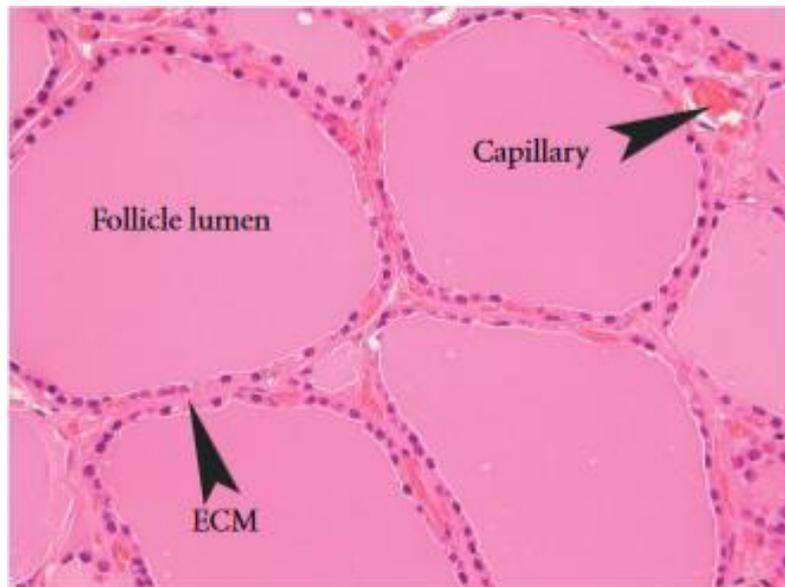


Figure 3 : Structure des follicules thyroïdiens [9]

*ECM : Extracellular matrix : Matrice extracellulaire

Les cellules folliculaires (ou thyrocytes) sont les éléments les plus nombreux dans les follicules thyroïdiens. Ces cellules sont spécifiquement polarisées pour permettre la sécrétion hormonale. Leur pôle basal est composé d'une lame qui fait face au stroma et leur pôle apical est recouvert de nombreuses villosités qui font face à la lumière folliculaire (Figure 4).

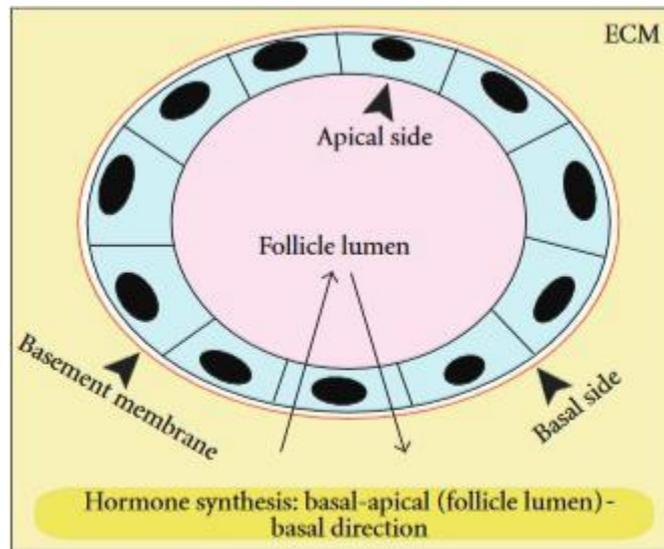


Figure 4 : Polarité du follicule thyroïdien [9]

Les cellules parafolliculaires présentes dans la glande thyroïde constituent, avec les cellules folliculaires, l'épithélium du follicule. On les retrouve en contact, à l'extérieur des cellules folliculaires, mais en moins grande proportion que ces dernières. Elles sont dispersées dans la membrane basale mais n'atteignent jamais la lumière folliculaire (Figure 5). Bien qu'elles partagent une même localisation, la morphologie de ces dernières est totalement différente de celle des cellules folliculaires. Leurs origines le sont également : l'endoderme pour les cellules folliculaires et la crête neurale pour les autres. Ces cellules font partie intégrante du système neuroendocrinien en sécrétant la calcitonine qui participe au maintien de l'homéostasie du calcium.

Une étude publiée en juillet 2017 par Dass, Mishra et Kaul menée chez 10 fœtus avortés de New Delhi a montré que le développement des cellules parafolliculaires est en relation avec le développement des follicules thyroïdiens [10]. Ainsi, le développement des follicules thyroïdiens et donc des cellules parafolliculaires aurait un rôle important en début de grossesse, notamment dans la régulation de l'ossification du fœtus.

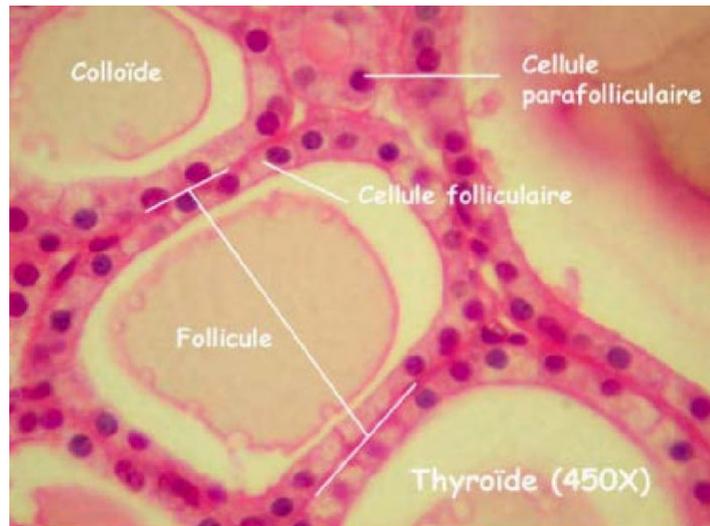


Figure 5 : Cellules parafolliculaires

1.6. La colloïde [11,12]

Littéralement, la colloïde est un fluide dans lequel sont en suspension des particules de diamètre inférieur à 0,2 μm . Dans le cas de la glande thyroïde, le colloïde est plus précisément une substance riche en thyroglobuline (90% de ses protéines), homogène et gélatineuse et située au centre des follicules thyroïdiens (Figure 5). Les cellules folliculaires entourent le colloïde dans la lumière pour former le follicule thyroïdien. Cette colloïde représente la plus grosse partie de la masse du tissu thyroïdien. C'est à son niveau que sont produites les hormones thyroïdiennes grâce à sa surface apicale riche en thyroglobuline. Cette protéine est synthétisée dans les cellules folliculaires puis transportée dans la colloïde. C'est une glycoprotéine homodimérique de 660 kDa, constituant majeur de la thyroïde et excrété en très faible quantité dans le sang où sa demi-vie est de 2 à 4 jours. C'est une protéine indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes car elle est le précurseur de leur voie de synthèse.

2. Les hormones thyroïdiennes [5]

La glande thyroïde s'active en lien avec les signaux hormonaux provenant de l'hypothalamus, chaque élément cité plus haut ayant un rôle dans la synthèse hormonale. Lorsque la glande est inactive, le follicule est plus gros, les cellules prennent une forme aplatie et la quantité de colloïde augmente.

2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes [5]

2.1.1. Axe hypothalamo-hypophysaire et synthèse d'hormones

L'hypothalamus est une région du système nerveux central à l'origine de la cascade hormonale de la thyroïde. En effet, cette structure faite de plusieurs noyaux sécrète l'hormone thyrotrope (TRH, appelée aussi thyrolibérine ou protiréline) comme signal vers l'hypophyse (Figure 6).

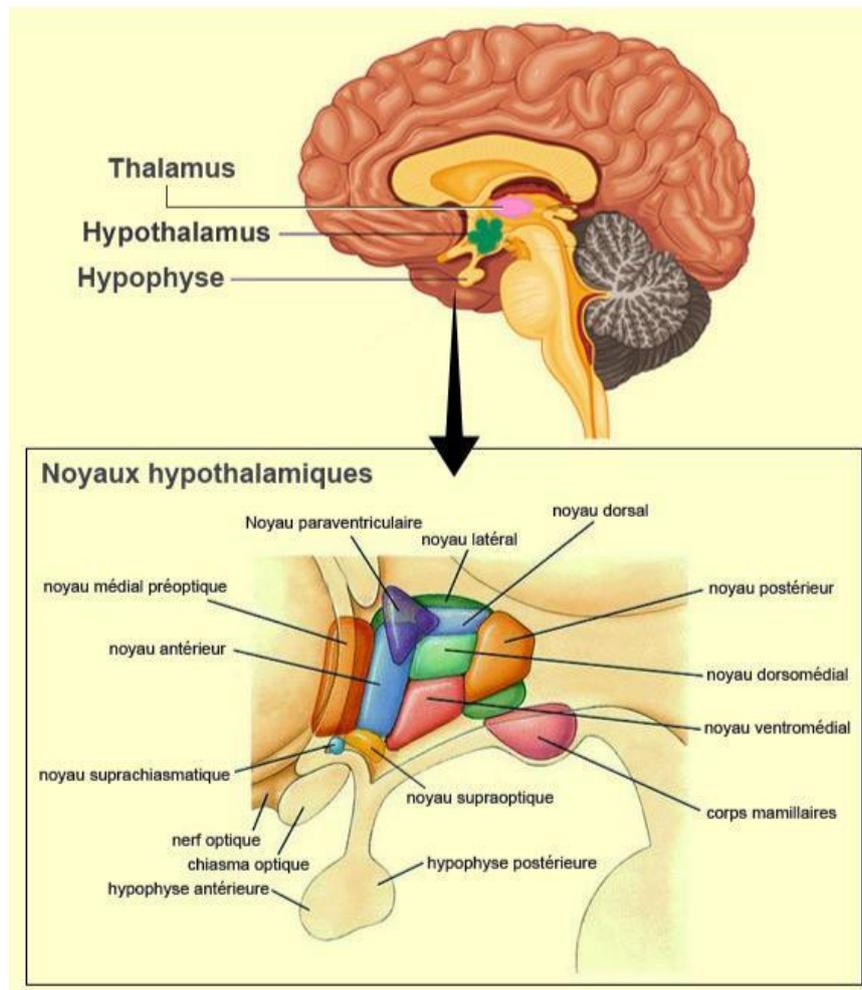


Figure 6 : Localisation de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le système nerveux central

Cette hormone peptidique induit la sécrétion de thyrostimuline (TSH) par les cellules thyrotropes de l'hypophyse antérieure (antéhypophyse). La TSH stimule les cellules folliculaires afin qu'elles libèrent les deux hormones majeures de la fonction thyroïdienne : la tétra-iodothyronine (ou thyroxine) (T4) et la tri-iodothyronine (T3) dans la colloïde (Figure 7).

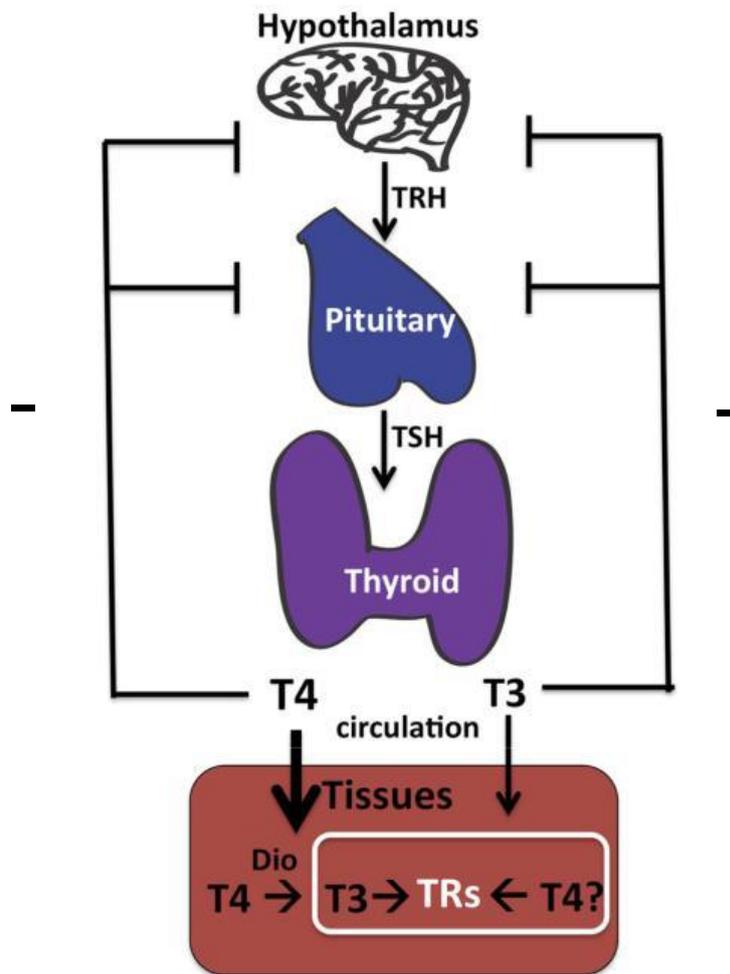


Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysaire et production d'hormones thyroïdiennes
 *TRs : récepteurs aux hormones thyroïdiennes

La TSH atteint les cellules folliculaires par le réseau de capillaires sanguins se glissant entre les follicules au contact des cellules.

La T4 et la T3 peuvent exercer une rétroaction négative sur la sécrétion de TSH, c'est à dire qu'une concentration sérique basse d'hormones thyroïdiennes augmente la sécrétion de TSH de l'hypophyse antérieure et inversement si les concentrations d'hormones thyroïdiennes sont élevées. La T3 est l'inhibiteur majeur de la sécrétion de TSH.

En raison de son temps de demi-vie court (1h), la sécrétion de TSH est très sensible aux modifications, mêmes mineures des concentrations en hormones thyroïdiennes (temps de demi-vie respectivement de 6j et 2j pour la T4 et la T3).

2.1.2. Métabolisme de l'iode [12,13]

Après absorption intestinale, les iodures (I⁻) plasmatiques sont captés par la thyroïde et éliminés par voie urinaire. Le métabolisme de l'iode se fait en trois grandes étapes :

- La première étape est la captation de l'ion iodure par les cellules folliculaires :

Les ions iodures sont absorbés dans les cellules thyroïdiennes par l'intermédiaire d'un système de transport actif.

Le symport Na/I (NIS) est une glycoprotéine transmembranaire située sur la membrane basolatérale des thyrocytes (Figure 8). Elle permet l'entrée de sodium et d'iodure de façon concomitante contre un gradient électrochimique [15]. Une fois pénétré, l'iodure migre jusqu'à la surface apicale puis dans la colloïde. L'augmentation du sodium intracellulaire est contrôlée par l'action de la Na⁺/K⁺ ATPase (située également sur la membrane basolatérale) (Figure 8)

L'iodure est transporté vers la colloïde par la pendrine, protéine échangeuse chlorure/iodure vers la lumière du follicule. Cette pendrine fonctionne en antiport Cl⁻/I⁻, c'est à dire qu'elle permet la pénétration de l'iodure à travers la membrane apicale des cellules folliculaires vers la colloïde, en échange d'un ion chlore. Une fois parvenu au sein de la lumière riche en colloïde, l'iodure est oxydé en di-iodure (I₂) par la thyroperoxydase en présence de peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

- La deuxième étape est le couplage avec la thyroglobuline :

L'iodure est ensuite couplé aux résidus tyrosine qui se trouvent sur la thyroglobuline en se substituant aux hydrogènes des noyaux phénols de cette dernière.

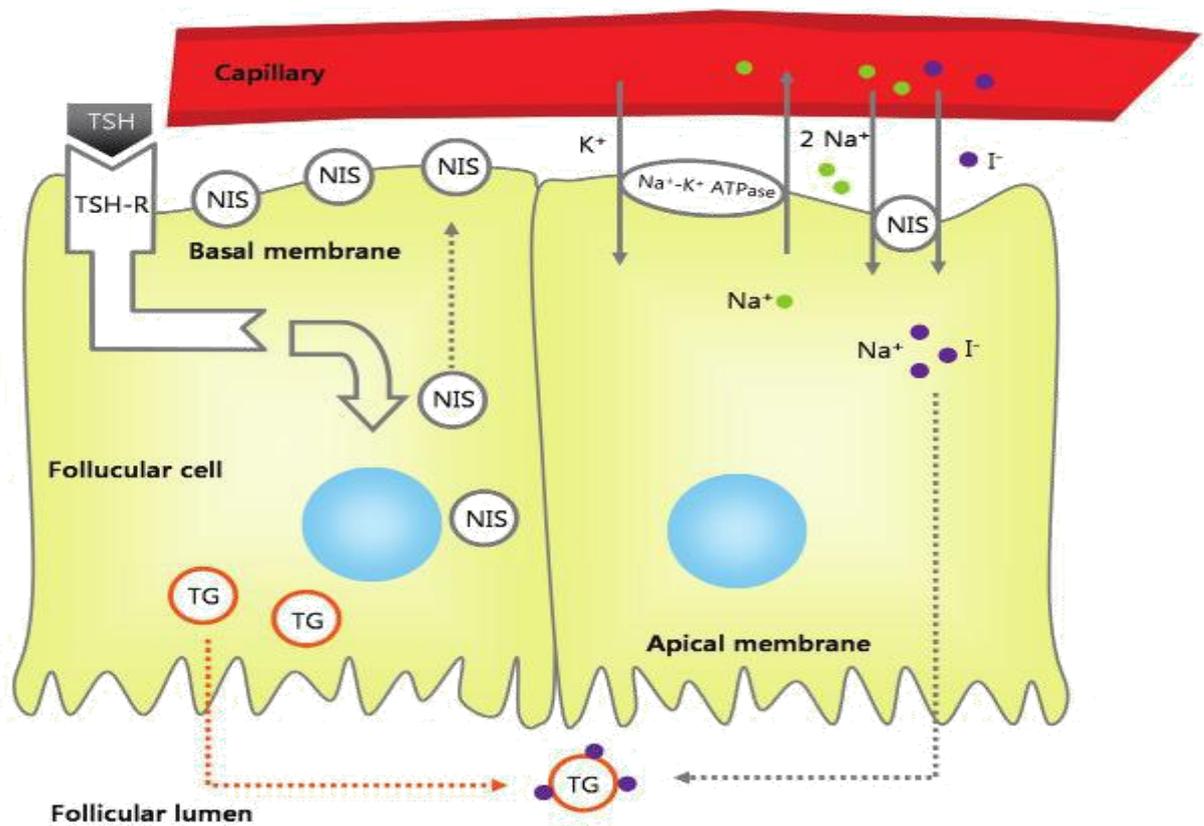


Figure 8 : Mécanisme cellulaire pour l'absorption d'iode dans les cellules folliculaires

L'iode peut se substituer à un hydrogène (en position 3 du cycle) pour former la mono-iodotyrosine (MIT). Mais un deuxième atome d'iode peut également se fixer de manière covalente en position 5 du cycle afin de former la di-iodotyrosine (DIT). (Figures 9a et 9b).

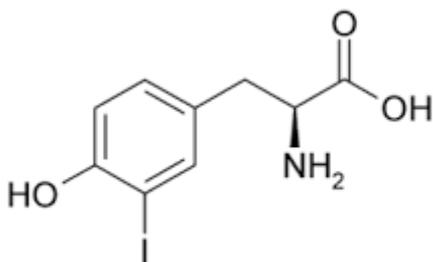


Figure 9a : Mono-iodotyrosine (MIT)

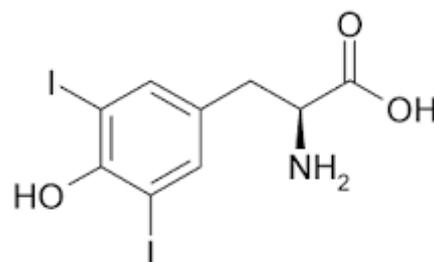


Figure 9b : Di-iodotyrosine (DIT)

La thyroperoxydase permet ensuite la condensation d'un MIT avec un DIT pour former la tri-iodothyronine (T3) mais aussi, la condensation de 2 DIT pour la formation de la thyroxine (T4) (Figure 10).

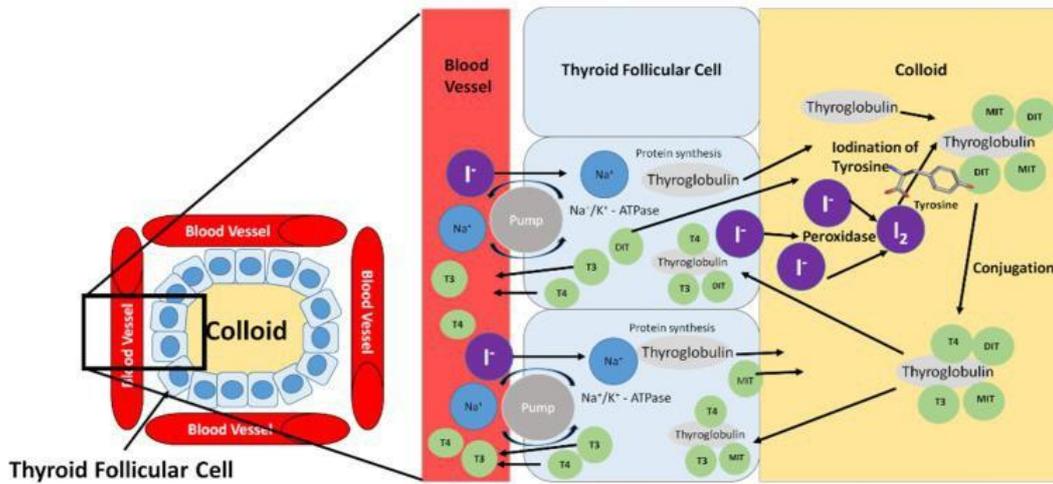


Figure 10 : Follicule thyroïdien et production d'hormones [12]

Enfin, la thyroglobuline est absorbée par le thyrocyte pour subir la dégradation lysosomale qui libère les hormones T3 et T4 libres dans la circulation sanguine. (Figures 11a et 11b)

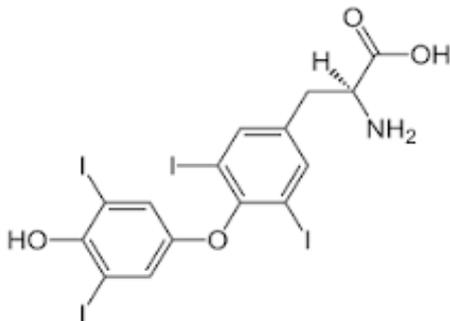


Figure 11a: Thyroxine (T4)

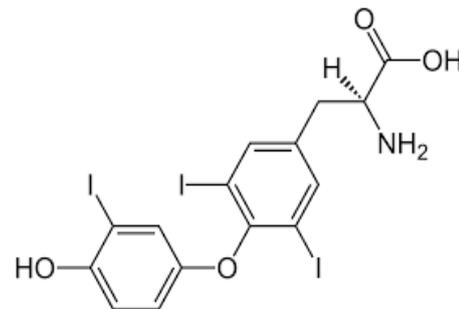


Figure 11b : Tri-iodothyronine (T3)

2.2. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Figure 12) [14]

2.2.1. La thyrolibérine (TRH)

La thyrolibérine, tripeptide libéré dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, agit sur les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse qui possèdent des récepteurs couplés aux protéines G.

La thyrolibérine régule positivement la production de TSH. La libération de cette hormone est inhibée par le jeûne et stimulée par le froid.

2.2.2. La thyroestimuline (TSH)

La TSH (thyroestimuline) est une glycoprotéine produite par l'antéhypophyse, qui agit sur les récepteurs couplés aux protéines G des cellules folliculaires de la thyroïde en stimulant la production d'hormones. La sécrétion de cette hormone n'est pas constante, elle suit un rythme nyctéméral. La TSH augmente à vingt et une heure pour atteindre un maximum de pic nocturne vers minuit ou 2h du matin et diminuer par la suite jusqu'à son nadir en milieu d'après-midi.

En moyenne, l'hypophyse envoie 12 pulses de 0,5 mU/L d'amplitude moyenne par 24h.

Une étude du rythme circadien de la TSH a été publiée dans le journal « Endocrine Research » en Aout 2002 [16]. Vingt femmes hypothyroïdiennes et vingt-deux patientes sous L-thyroxine ont été incluses. Les mesures des concentrations sériques en TSH ont été effectués deux fois par jour, entre 8h et 9h et entre 14h et 16h. Les résultats ont montré que la valeur médiane de la TSH du matin chez les patientes hypothyroïdiennes était de 5,83 mU/L alors que dans l'après-midi ils étaient de 3,79 mU/L ($p < 0,05$). La plage de variabilité de la TSH selon l'heure peut atteindre 73%.

Environ 50% des cas d'hypothyroïdie n'auraient pas été diagnostiqués si l'analyse avait été faite uniquement dans l'après-midi. Le respect de ce cycle (sommeil et éveil) permet une production physiologique de la TSH.

La somatostatine produite par l'hypothalamus inhibe la sécrétion de TSH. La dopamine inhibe également la production de TSH.

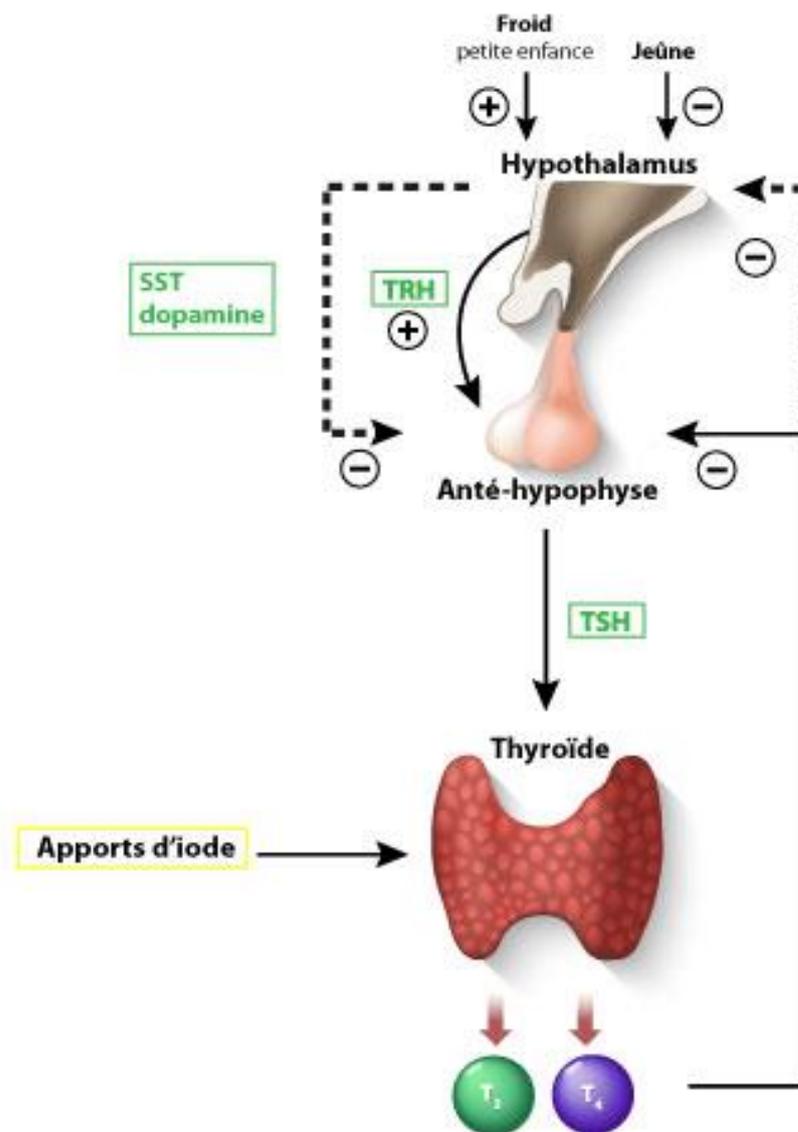


Figure 12 : Régulation de la production d'hormones thyroïdiennes

2.3. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes [17]

Dans la circulation sanguine, la T3 et la T4 sont transportées principalement par trois protéines plasmatiques vectrices : la thyroxin binding globulin (TBG), la transthyréline (TTR) et l'albumine. La TBG est la protéine ayant la plus grande affinité pour les hormones thyroïdiennes, elle transporte 70% de la T4 et 65% de la T3. La TTR transporte 15 à 20% de la T4 et de la T3. L'albumine est la protéine la plus concentrée dans la circulation sanguine (60 % des protéines circulantes) et lie avec une faible affinité les hormones thyroïdiennes et d'autres molécules. Néanmoins, du fait de sa concentration élevée, l'albumine permet une large diffusion des hormones thyroïdiennes.

L'affinité de la TBG pour la T4 est 50 et 7000 fois supérieure à celle de la transthyréine et de l'albumine respectivement. Ces trois protéines lient la T4 avec une affinité supérieure à la T3. La fraction libre circulante de la T4 et de la T3 constitue la forme active des hormones thyroïdiennes.

2.4. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes [18]

Une fois parvenues dans le noyau des cellules cibles par l'intermédiaire des transporteurs monocarboxylates 8 et 10 (MCT 8 et MCT10) par exemple, les hormones se lient aux récepteurs des hormones thyroïdiennes qui fonctionnent comme des facteurs de transcription, ce qui leur permet de contrôler, à différents niveaux, des processus cellulaires physiologiques. Ils sont hormono-dépendants c'est à dire qu'en présence de la tri-iodothyronine (T3), ils stimulent la transcription du gène cible. Alors qu'en l'absence d'hormones ils répriment l'expression de ce dernier. Pour cela le complexe hormone-récepteur se fixe à l'ADN par des doigts de Zinc (domaines structuraux des protéines permettant d'interagir avec l'ADN) et modifie l'expression de certains gènes. Ce contrôle permet une régulation des processus physiologiques induits par l'axe thyroïdien. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont des classes de récepteurs nucléaires. Il existe deux types de récepteurs codés par des gènes différents mais de grande homologie : les gènes $Tr\alpha$ ou $Tr\beta$.

La T4 a beaucoup moins d'affinités pour les récepteurs, la T3 étant trois à cinq fois plus puissante. L'action de la T4 serait d'influencer certaines voies de transduction intracellulaire de signaux favorisant la phosphorylation d'une kinase. Cette action pourrait être relayée par un récepteur membranaire de la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

Ces récepteurs thyroïdiens ont plusieurs isoformes qui sont répartis dans tous les tissus où agissent les hormones thyroïdiennes. Ils ont chacun leurs spécificités d'expression tissulaire et sont fonctionnels ou non (Tableau 1).

Tableau 1 : Isoformes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes et actions physiologiques [19]

Action des hormones thyroïdiennes	Isoforme(s) majoritairement impliquée(s)
Rétrocontrôle sur la sécrétion hypophysaire de TSH	TR β 2
Rétrocontrôle sur la sécrétion hypothalamique de TRH	TR β 2
Maturation auditive	Tr β 1
Maturation rétinienne	TR β 2
Régulation de la température corporelle	TR α 1
Maturation intestinale	TR α 1 TR β
Maturation osseuse	TR α 1
Muscle cardiaque et strié	TR α 1

Dans une minorité de cas, ils sont des agents modulateurs de l'action des véritables récepteurs thyroïdiens fonctionnels.

Ces récepteurs contrôlent négativement ou positivement l'expression de leurs gènes cibles selon la présence ou l'absence de tri-iodothyronine. Cette action est réalisée par l'intermédiaire de cofacteurs nucléaires (co-répresseurs ou co-activateurs).

2.4.1. Les différents isoformes des récepteurs

Les isoformes nucléaires TR α sont impliqués principalement dans la maturation osseuse et intestinale, le fonctionnement musculaire (muscle strié et muscle myocardique) et le maintien de la température corporelle. On retrouve deux isoformes différentes, TR α 1 et TR α 2. Les isoformes nucléaires TR β interviennent principalement dans le rétrocontrôle exercé par les hormones thyroïdiennes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et par leur action positive sur la maturation auditive et rétinienne : TR β 1 et TR β 2.

Aux côtés de ces deux grandes familles, se trouvent des isoformes particulières : Les isoformes de translocation envoient des signaux de régulation majoritairement nucléaires et cytoplasmiques, ainsi que des signaux d'exportation nucléaire, par exemple vers les TR α 1 ou TR β 1, qui interagissent avec les importines pour la première ou les exportines pour la seconde. Ces interactions permettent une translocation à travers l'enveloppe nucléaire. [19] (Figure 13)

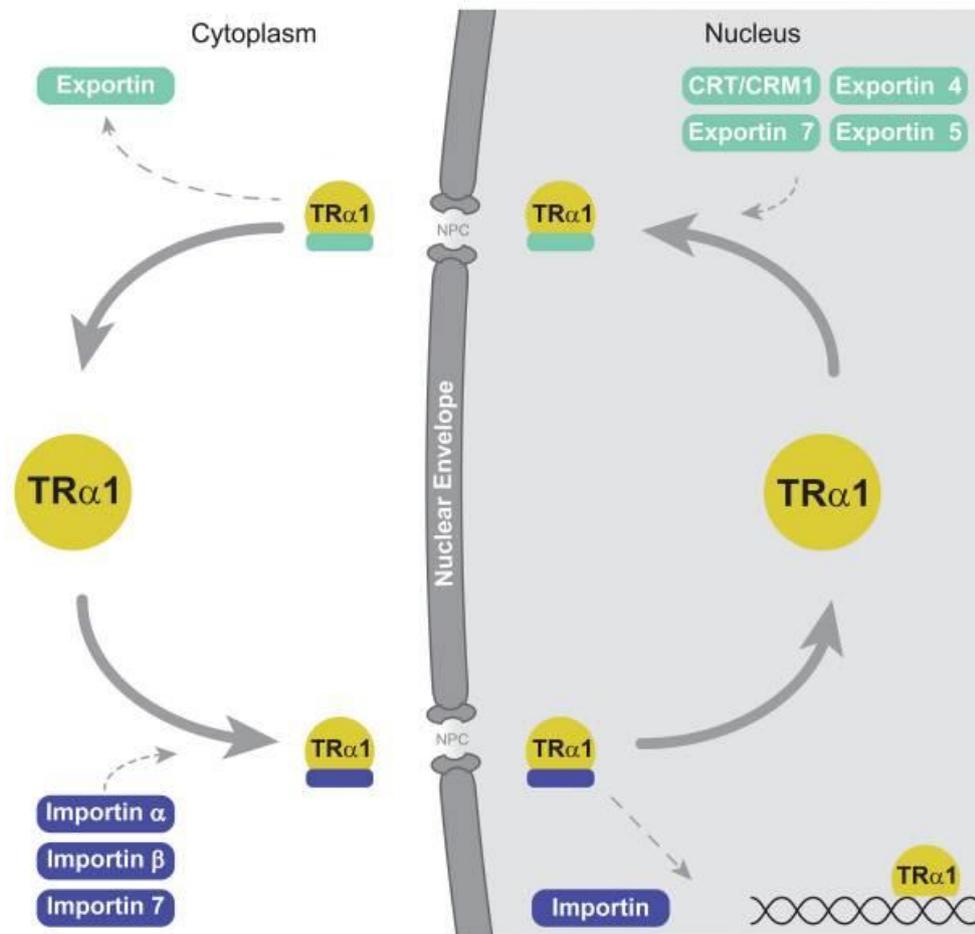


Figure 13 : Voie de navette nucléocytoplasmique – complexe *Tra1*-importines [19]

Les hormones thyroïdiennes ont également des actions en dehors du noyau, par certains intermédiaires : Les ARNm de $TR\alpha$ codent également pour des protéines importées dans les mitochondries. L'une de ces deux protéines est la protéine p43 (présente dans la matrice mitochondriale) qui est activée par la T3 et se comporte comme un facteur transcriptionnel du génome mitochondrial. L'autre protéine est la protéine p28 dans la membrane interne de la mitochondrie. Les récepteurs T3 mitochondriaux sont considérés comme des $Tra1$ tronqués. (Figure 14)

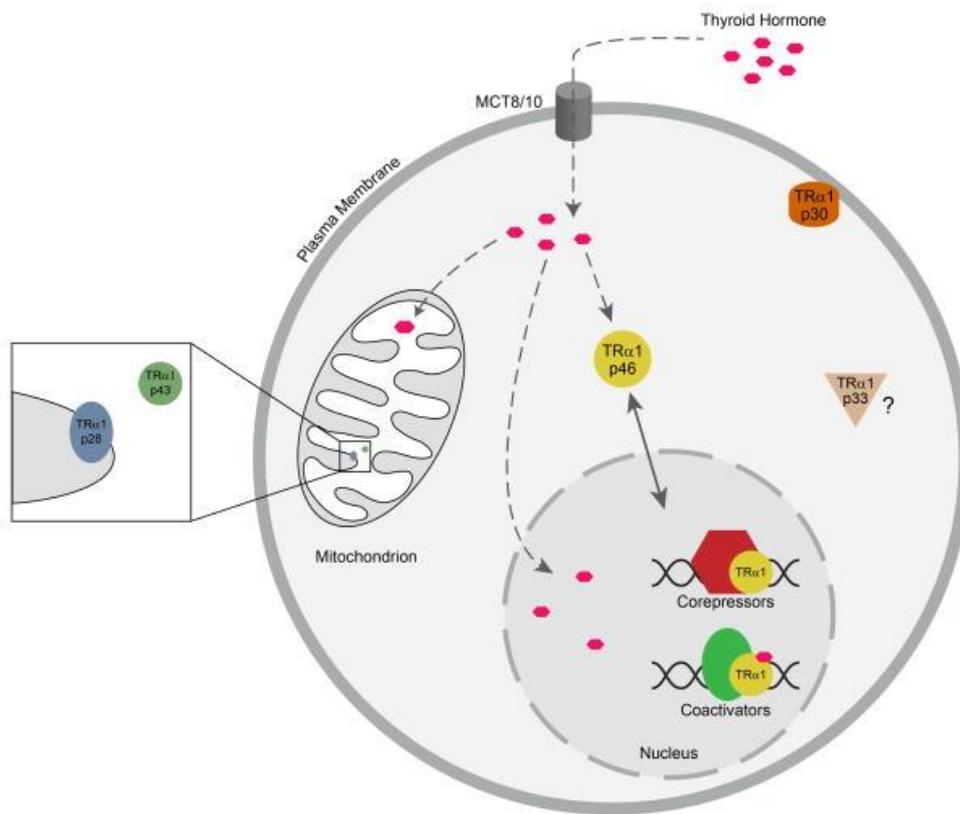


Figure 14 : Modèle de localisations des différents isoformes de *Trα1* [19]

2.4.2. Résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT)

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes peuvent être à l'origine d'une dysthyroïdie. En effet, le gène *TRβ* peut être porteur d'une anomalie entraînant une résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT). Cette résistance entraîne une concentration élevée en hormones thyroïdiennes et des concentrations élevées en TSH, associées à un goître et des signes d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie (Figure 15).

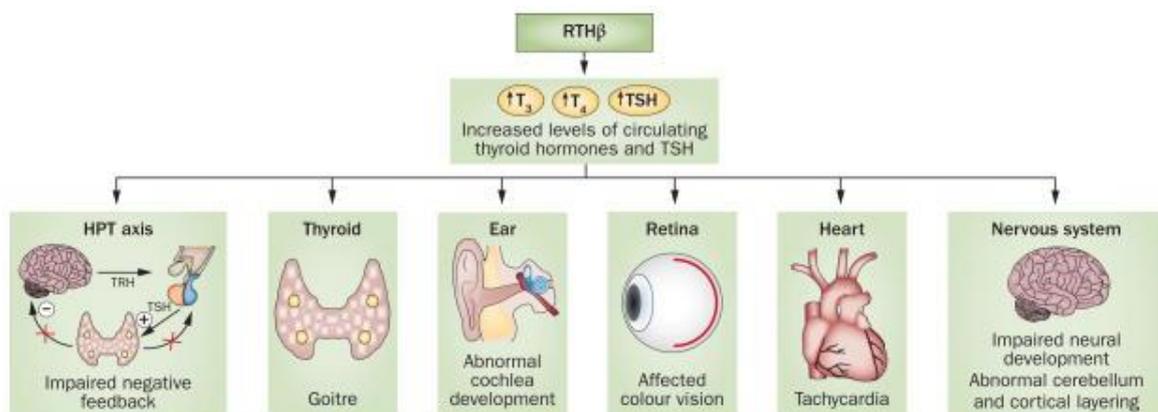


Figure 15 : Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT)

2.4.3. Amiodarone et récepteurs aux hormones thyroïdiennes

L'amiodarone est un anti-arythmique couramment prescrit. Sa structure est proche de celles des hormones thyroïdiennes (Figure 16) et riche en iode (environ 37% d'iode par milligramme d'amiodarone).

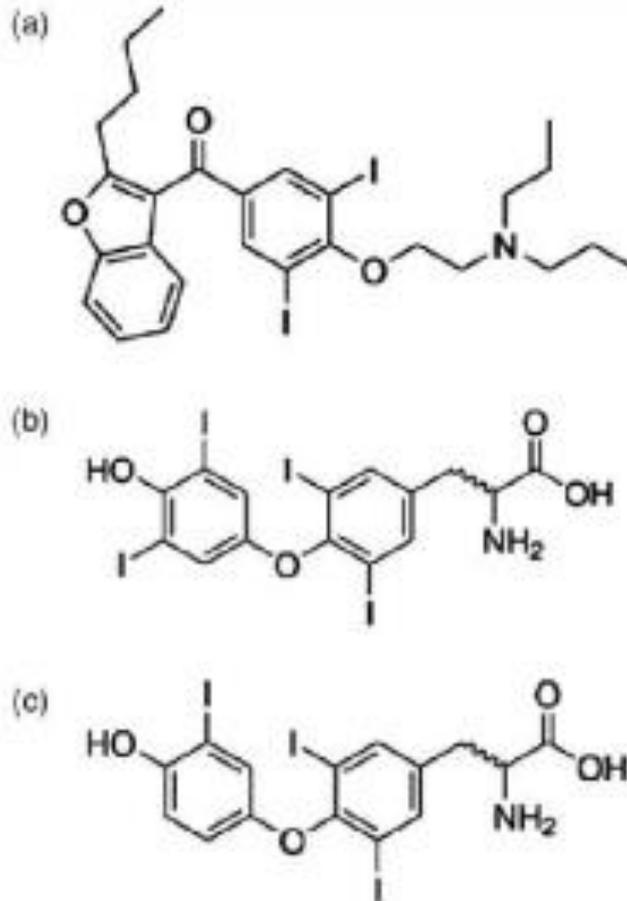


Figure 16 : Analogie de structure entre l'amiodarone (a), la T4 (b) et la T3 (c)

Lors du métabolisme du médicament prescrit à raison de 200 à 600 mg/jour, environ 7 à 21 mg d'iode libres sont libérés dans la circulation sanguine (50 à 100 fois supérieur aux 200 µg d'iode recommandés par jour). Cet afflux d'iode entraîne un phénomène aigu appelé Wolf-Chaikoff qui diminue la concentration d'iode intracellulaire :

- Down regulation du symporteur NIS (responsable de l'entrée d'iode dans la cellule)
- Inhibition de l'oxydation de l'iode
- Diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes

En parallèle, il y a également inhibition de D1 et D2 (2 enzymes responsables de la conversion de T4 en T3) et du transport de la T4 dans le foie (pour son métabolisme et sa dégradation).

La déséthylamiodarone, métabolite actif de l'amiodarone, se fixe sur les récepteurs et exerce un effet antagoniste en inhibant la formation du complexe T3/TR.

Il y a donc une diminution de la concentration en T3 et une élévation modérée de la T4 ainsi qu'une baisse temporaire de la TSH (effet Wolf-Chaikoff). (Figure 17)

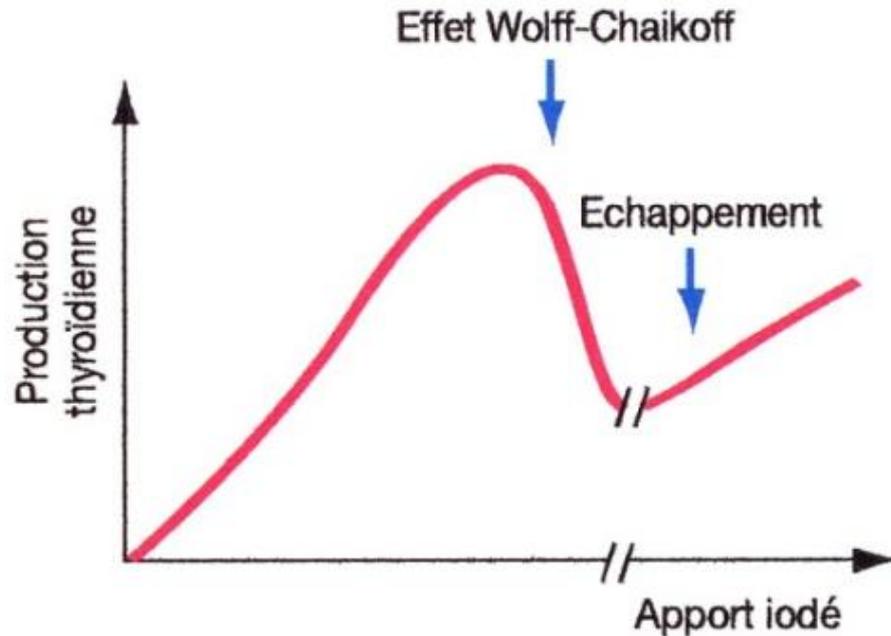


Figure 17 : L'effet Wolf-Chaikoff

2.5. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

La T4 et la T3 sont catabolisées en métabolites inactifs dérivés de ces hormones. Cette métabolisation se fait par l'action de la thyroxine 5-désiodase et la thyroxine 5'-désiodase, qui sont des sélénoprotéines. Ces sélénoprotéines contiennent un acide aminé particulier : la sélénocystéine (Figure 18).

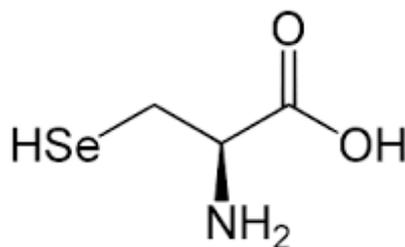


Figure 18 : La sélénocystéine

Ces deux sélénoprotéines enzymatiques exercent leurs activités sous trois formes : D1, D2 et D3. Elles se distinguent par leurs localisations et leurs cinétiques.

Deux de ces formes sont des enzymes activatrices :

- la thyroxine 5'désiodase de type 1 (D1), présente à des concentrations élevées dans le foie, les reins, la thyroïde et l'hypophyse (cerveau)
- la thyroxine 5'désiodase de type 2 (D2), présente dans l'hypophyse, la thyroïde et le cœur.

La troisième forme est inactivatrice : la thyroxine 5'désiodase de type D3 dans la peau, le tissu vasculaire et le placenta.

La réaction activatrice majoritaire consiste en la désiodation de la thyroxine en triiodothyronine par D1 et D2 (Figure 19).

La T4 a une demi-vie longue (6 jours) mais la T3 est trois à cinq fois plus active. Ce mécanisme de passage de la T4 à la T3 permet de produire 87% de la T3 active (le pourcentage restant étant produit par la TPO directement par condensation d'un MIT avec un DIT)

L'enzyme D1 effectue cette désiodation dans la thyroïde, le foie et le rein et l'enzyme D2 l'effectue (plus minoritairement) dans cerveau, l'hypophyse et le tissu adipeux brun.

L'autre mécanisme intervenant plus minoritairement est le processus d'inactivation de T3 et de T4 effectué par la 5'-désiodase de type D3. Cette enzyme inactive la T3 et la T4, respectivement en 3,3'- di-iodothyronine (T2) et en 3,3',5'-tri-iodothyronine. (rT3), biologiquement inactives (Figures 20a et 20b).

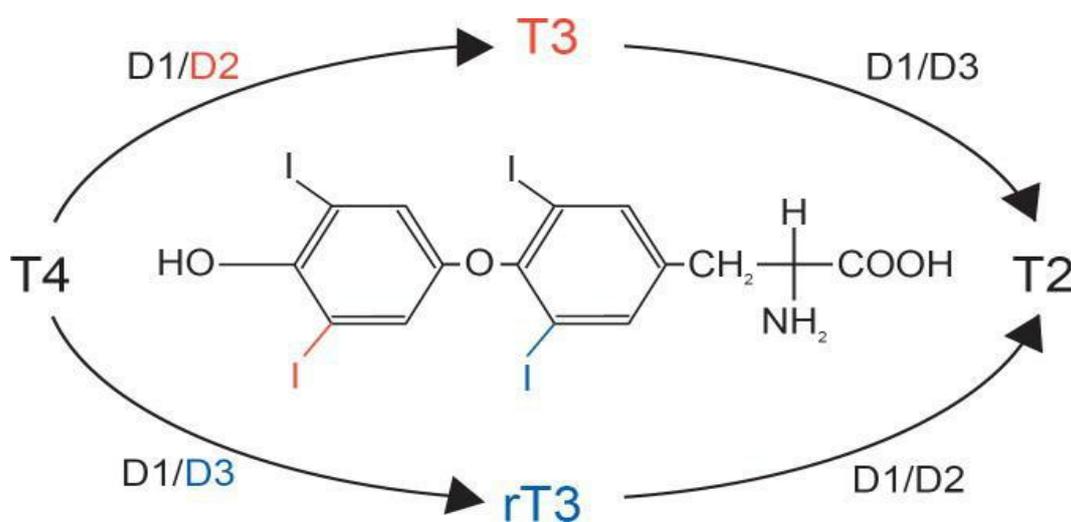
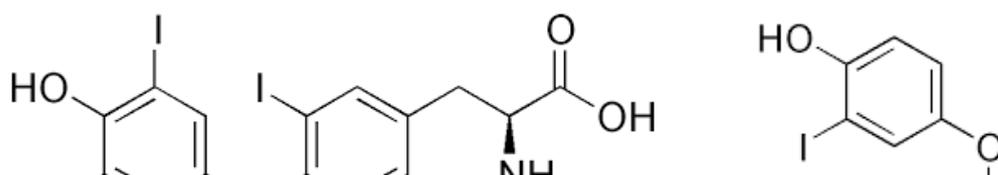


Figure 19 : Métabolisme des hormones thyroïdiennes



3. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulantes produisent de nombreux effets physiologiques. Elles agissent notamment sur le métabolisme énergétique et érythropoïétique, le système nerveux, cardiovasculaire et sur la croissance.

3.1. **Effets sur le métabolisme énergétique**

3.1.1. *Métabolisme de base* [14]

Le métabolisme de base est la principale source de dépense d'énergie pour l'organisme. Il correspond aux besoins énergétiques minimum pour maintenir en action les mécanismes biochimiques ATP dépendants qui préservent les fonctions de base (thermorégulation, cerveau, respiration, digestion et cœur). Il est exprimé en kilocalories par jour et dépend du sexe, du poids, de la taille et de l'âge.

Par leurs effets cellulaires, les hormones thyroïdiennes agissent sur les besoins énergétiques et le métabolisme de base.

Au cœur de la cellule, les hormones thyroïdiennes stimulent deux gradients ioniques :

- Le gradient Na^+/K^+ à travers la membrane cellulaire
- Le gradient Ca^{2+} entre le cytoplasme et le réticulum sarcoplasmique

Au niveau du gradient Na^+/K^+ , les hormones thyroïdiennes perturbent les niveaux de sodium intracellulaire et de potassium extracellulaire. Le fonctionnement de la pompe est

accéléralé et donc les demi-vies de Na⁺ et K⁺ diminuées. La consommation d'ATP par la Na⁺/K⁺ ATPase est augmentée afin de maintenir un gradient constant entre le secteur intra- et extracellulaire.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur la SERCA (la pompe ATPase calcium dépendante) se trouvant au niveau du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique des cellules du muscle squelettique et du cœur. En premier lieu, elles augmentent la quantité de récepteurs à la ryanodine (canaux calciques) dans le cœur et les muscles squelettiques, ce qui stimule l'entrée du calcium ionisé dans le cytosol. En réponse à cela, la SERCA consomme plus d'ATP pour faire passer le calcium ionisé du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique.

Les hormones thyroïdiennes stimulent directement la production des protéines découplantes de la phosphorylation oxydative comme UCP2 et UCP3. Ces protéines découplent la chaîne de transport d'électrons de la membrane mitochondriale (où se fait la phosphorylation oxydative) et permettent la production de chaleur à la place de la production d'ATP.

Les hormones thyroïdiennes réduisent l'activité des navettes mitochondriales qui transmettent aux mitochondries des électrons produits par des réactions d'oxydo-réductions vers la chaîne respiratoire de la phosphorylation oxydative. Elles régulent la glycérol-3-phosphate déshydrogénase mitochondriale (mGDP) qui est une enzyme navette. Ainsi, les hormones thyroïdiennes entraînent une production de chaleur augmentée sans majoration de la production d'ATP.

Au niveau du tissu adipeux brun, la présence d'hormones thyroïdiennes entraîne une augmentation de la taille des mitochondries et de l'expression d'UCP1, ce qui provoque un accroissement de la dépense énergétique. Cela stimule l'oxydation des lipides du tissu adipeux brun. Cet effet, associé à une augmentation de l'entrée des acides gras (favorisée par les hormones thyroïdiennes) dans le foie et le tissu adipeux brun entraîne une augmentation de la thermogénèse.

3.1.2. Métabolisme glucidique [14]

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes en agissant de manière directe sur le métabolisme glucidique à différents niveaux :

- Stimulation de la néoglucogénèse .
 - Prolifération des îlots pancréatiques : la 5'-desiodase de type D2 est indispensable au développement et au fonctionnement de ces derniers.
 - Augmentation de la production d'insuline par une augmentation de l'expression de GLUT4 qui permet la captation du glucose circulant par les muscles et le tissu adipeux.
- Par ailleurs, le ralentissement de la chaîne respiratoire mitochondriale induit également une hyperglycémie.

En conclusion, les hormones thyroïdiennes ont un rôle régulateur de la glycémie.

(Figure 21)

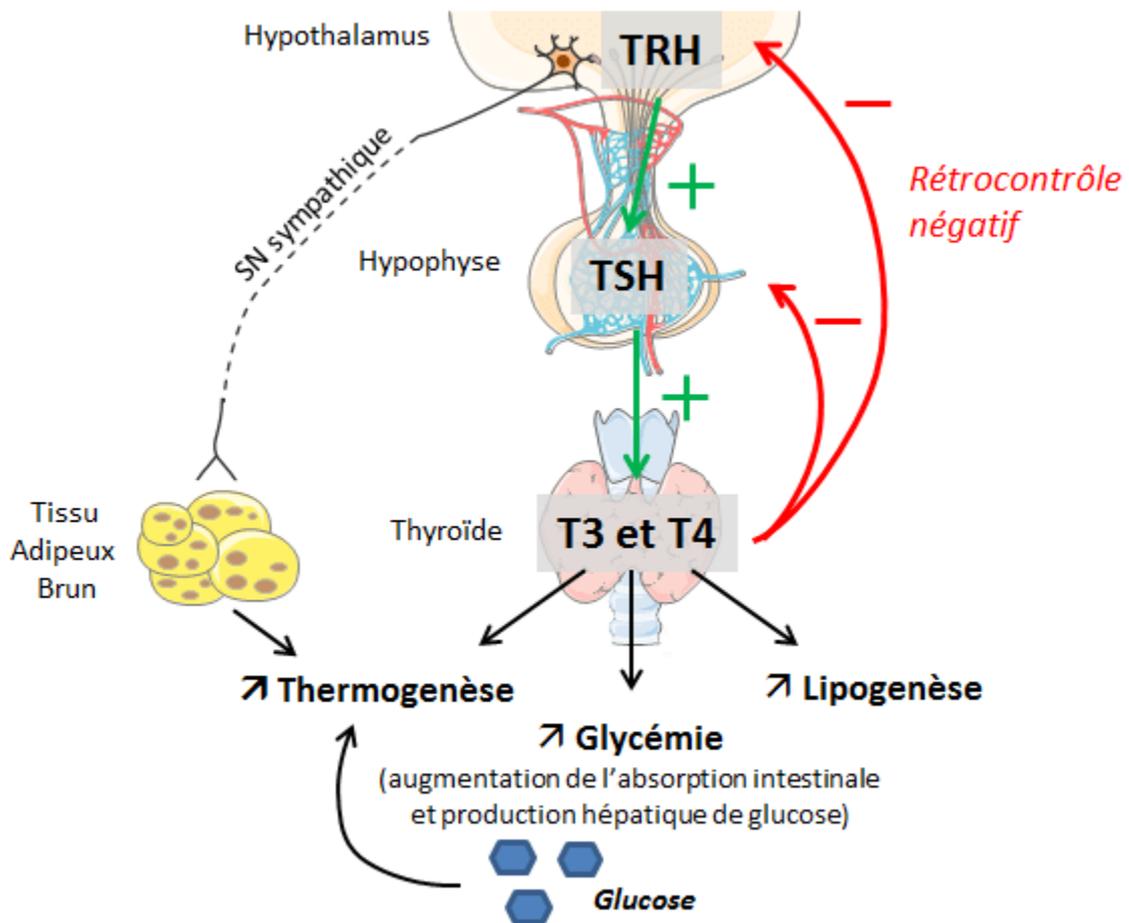


Figure 21 : Axe hypothalamo-hypophysaire et actions sur le métabolisme

3.1.3. Métabolisme lipidique [14,21]

L'effet des hormones thyroïdiennes dans le métabolisme lipidique est maintenant bien démontré. Ainsi, une étude récente menée en Chine a mis en évidence le lien entre les concentrations sériques en thyroxine libre (T4L) et en TSH avec les marqueurs d'obésité de femmes en âge de procréer. L'étude a inclus 151 femmes obèses et 160 femmes non-obèses. Chaque sujet a subi un bilan complet comprenant : T3L, T4L, TSH, taille, poids, IMC, rapport taille/hanche, glycémie à jeun, insuline à jeun, modèle de l'homéostasie insulino-résistance, triglycérides totaux (TG), cholestérol total (TC), LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, pression artérielle systolique et diastolique. Les résultats ont montré que les niveaux sériques de T4L étaient inférieurs ($P < 0,001$) et les niveaux sériques de TSH étaient plus élevés ($p < 0,001$) dans le groupe de femmes obèses par rapport au groupe de femmes non obèses.

De plus, les niveaux sériques de T4L étaient inversement corrélés aux valeurs de l'IMC entre les quantiles 0,29 et 0,60 d'IMC (soit entre 22,5 et 28.3 kg/m²).

En parallèle, les niveaux sériques de TSH étaient corrélés positivement aux valeurs d'IMC après le niveau quantile de 0,51 (soit 27,1 kg/m²), au cholestérol total après le seuil de quantile de 0,6 (soit 4,86 mM de cholestérol total) et au LDL après le seuil de quantile de 0,39 (soit 1,96 mM de LDL).

Aucune association significative n'est constatée entre les niveaux sériques d'hormones thyroïdiennes et les valeurs de ratio taille-hanches, de glycémie à jeun, d'insuline à jeun, de résistance à l'insuline, des concentrations en triglycérides, HDL-cholestérol et pression artérielle systolique et diastolique.

Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique est lié à leurs effets sur le système nerveux sympathique et parasympathique (Figure 22) : Le système parasympathique stimule la lipogenèse hépatique par élévation de l'expression de la DGAT1 (diacylglycérol-o-acyl-transférase 1) qui est l'enzyme catalysant le DAG en triglycérides.

En parallèle, le système sympathique agit sur les tissus adipeux bruns en augmentant l'absorption des lipides.

Ces deux mécanismes augmentent l'activité mitochondriale et l'expression d'UCP1 qui permet une augmentation de la thermogénèse, des dépenses énergétiques et une diminution du poids.

C'est parce que ces mécanismes entraînent une perte du poids que l'on a pu découvrir des molécules mimétiques des hormones thyroïdiennes pour tenter de lutter contre l'obésité. Ils sont maintenant interdits en raison du risque de palpitations et de nervosité pouvant être

dangereux voir mortel. Toutefois, on se méfiera toujours des hyperthyroïdies dites iatrogènes ou factices.

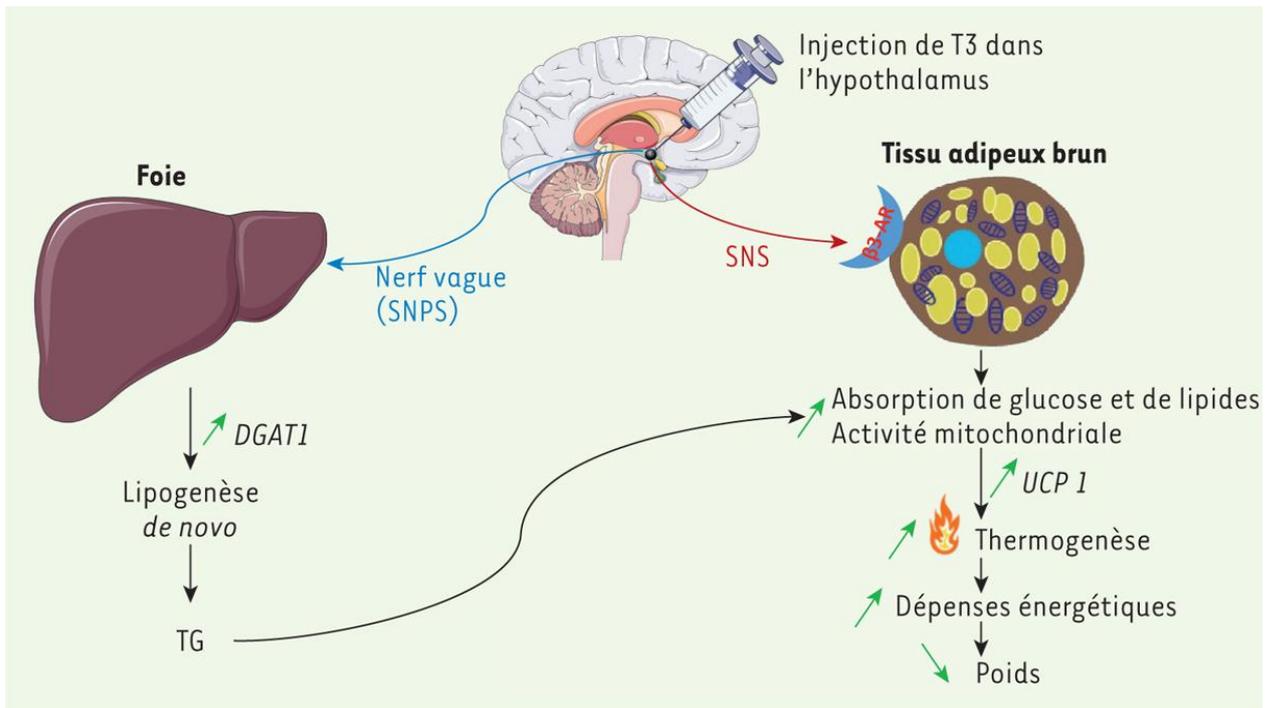


Figure 22 : Effets de l'injection d'hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique

3.1.4. Métabolisme protéique [14]

Le métabolisme protéique du corps humain est également influencé par le métabolisme hormonal. Selon les situations, les hormones thyroïdiennes peuvent avoir une action anabolisante ou catabolisante, en fonction de l'imprégnation hormonale. Physiologiquement, elles sont anabolisantes et donc entraînent un accroissement de la masse musculaire. A dose supra-physiologique (dans le cadre d'une hyperthyroïdie) elles deviennent catabolisantes. En effet, l'hyperthyroïdie entraîne une perte musculaire par augmentation de la protéolyse (catabolisme des protéines sous l'effet d'enzymes). Au total, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance du muscle, il est donc important de ménager une euthyroïdie.

3.2. Effets sur le métabolisme des vitamines et des minéraux

3.2.1. Métabolisme hydro-minéral

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur le métabolisme hydro-minéral particulièrement dus à la localisation rénale des récepteurs aux hormones thyroïdiennes de type β . On observe une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal entraînant une stimulation de la diurèse qui augmente la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium.

3.2.2. Métabolisme des vitamines

La T4 intervient dans la conversion de la provitamine A (β -carotène) en deux molécules de vitamine A (rétinol) (Figures 23a et 23b)

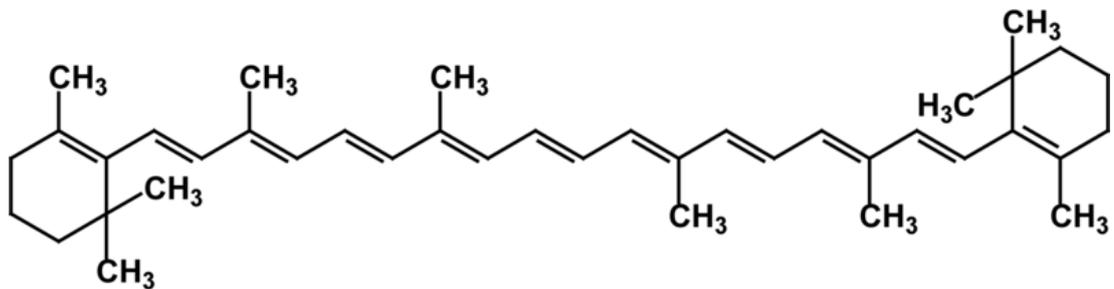


Figure 23a : Pro-vitamine A (β -carotène)

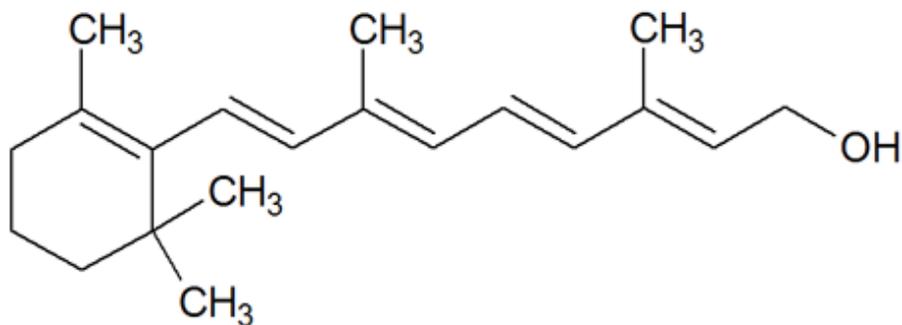


Figure 23b : Vitamine A (rétinol)

Une hypothyroïdie induit une baisse de ce métabolisme vitaminique et donc une accumulation de β -carotène provoquant une teinte jaune de la peau.

Une étude a été menée chez 36 patients dont 16 étaient en hyperthyroïdie, 8 étaient en hypothyroïdie et 12 étaient euthyroïdiens avec des dosages sériques en rétinol, β -carotène et zinc [22]. Les résultats ont montré une augmentation de la β -caroténémie chez les hypothyroïdiens et une diminution significative chez les hyperthyroïdiens (Tableau 2).

De manière surprenante, les concentrations de rétinol n'étaient pas significativement différents, juste légèrement inférieures dans le groupe des hyperthyroïdiens.

Les concentrations de zinc sont, eux, inversement proportionnelles à celles du β -carotène, significativement plus élevées chez les hyperthyroïdiens et significativement plus faibles chez les hypothyroïdiens (Tableau 2).

Le dosage du zinc est cohérent par rapport au résultat inattendu du rétinol, car la teneur en zinc intra-hépatique a un rôle important dans la production de rétinol. (Le clivage du β -carotène nécessite des apports suffisants en zinc).

On peut aussi supposer qu'une alimentation riche en vitamine A (huile de foie de morue, beurre, crème, fromage et œuf) permette de combler la carence qui pourrait être induite par une hypothyroïdie.

Au total, cette étude suggère que la carence vitaminique possiblement induite par une dysthyroïdie peut être minoée par une alimentation qui apporte du zinc ou directement de la vitamine A.

Tableau 2 : Résultats des dosages de β -caroténémie, rétinol et zinc [22]

	Hypothyroïdiens	Hyperthyroïdiens	<i>P</i>
B-carotène	+1,1 $\mu\text{g/L}$	-0,3 $\mu\text{g/L}$	$P < 0,005$
Rétinol	0,7 $\mu\text{g/L}$	0,6 $\mu\text{g/L}$	NS
Zinc	-57 $\mu\text{g/dL}$	79,1 $\mu\text{g/dL}$	$P < 0,05$

3.3. Effets sur le système cardiovasculaire [23] (Figure 24)

Les hormones thyroïdiennes ont une action directe sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles majorent l'inotropisme myocardique et la vasodilatation périphérique et donc augmentent le rythme cardiaque.

La T3L traverse la membrane myocardique pour se lier à des récepteurs nucléaires des cellules myocardiques. Ils forment un complexe qui intervient dans la régulation de la transcription de gènes comme ceux de l'ATPase, de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, et des canaux potassiques énergie dépendants.

En cas d'hyperthyroïdie, de nombreuses anomalies de conduction peuvent être observées : une tachycardie sinusale ou atriale, des extrasystoles ventriculaires, des anomalies de la repolarisation ventriculaire. Ces anomalies majorent le risque d'accidents cardiovasculaires. Par exemple, des fibrillations ventriculaires sont souvent retrouvées en cas d'hyperthyroïdie et prédisposent le patient à un risque emboligène.

Une hypothyroïdie peut entraîner une insuffisance coronarienne, un épanchement péricardique, une hypertension artérielle diastolique, une myocardiopathie et une

insuffisance cardiaque. Ainsi, le risque d'athérosclérose et d'infarctus du myocarde sont augmentés.

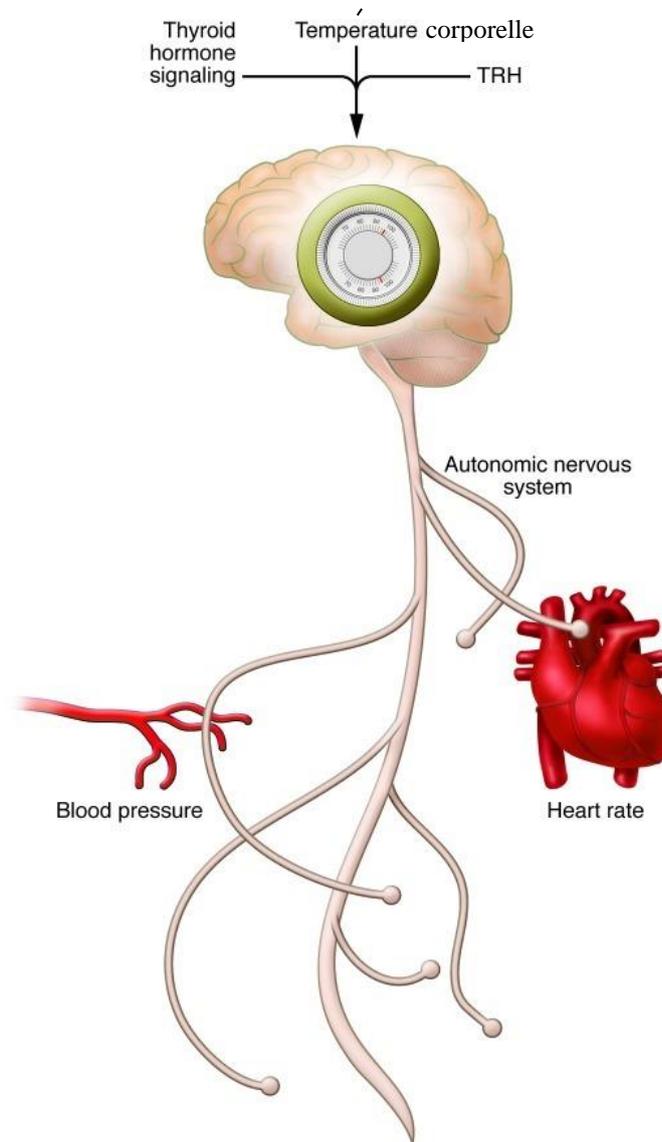


Figure 24 : Contrôle de l'hypophyse sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Rôle de la TRH, des signaux de production des hormones et de la température

3.4. Effets sur le système nerveux

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur le système nerveux central et périphérique. Au niveau central, elles potentialisent la sensibilité aux catécholamines au niveau de la formation réticulée. Au niveau périphérique, elles favorisent l'accélération des ROT (Réflexes Ostéo-Tendineux) et l'activité du SNV (Système Nerveux Végétatif) qui contrôle les muscles lisses. En cas d'hyperthyroïdie, cela entraîne une augmentation de la

vivacité intellectuelle, de la nervosité, des réflexes vifs et une accélération du transit intestinal. Dans l'hypothyroïdie, on observe un ralentissement intellectuel, des réflexes et du transit.

3.5. Effets sur le tissu osseux [20,24]

3.5.1. Action des hormones thyroïdiennes sur les os

Le développement du squelette est influencé par l'axe thyroïdienne. Il régule l'acquisition de la masse osseuse pendant la croissance (grâce à l'action des hormones thyroïdiennes sur les facteurs de croissance) et le remodelage osseux chez l'adulte. Ainsi, une euthyroïdie permet d'optimiser la minéralisation et la densité osseuse.

L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie sont toutes deux associées à un risque augmenté de fractures (faible densité minérale osseuse et risque accru de fracture non vertébrale).

Après leur production par la thyroïde, les hormones pénètrent dans la cellule osseuse par l'intermédiaire de transporteurs (Figure 25a). C'est un système de transport actif composé de plusieurs protéines de transport spécifiques :

- MCT8 et MCT10 : transport de composés monocarboxyliques
- OATP1c1 : transport d'anions organiques
- LAT1 et LAT2 : transport d'acides aminés

Une fois entrées dans la cellule, les hormones sont métabolisées par deux types de désiodases :

- Les désiodases de type 2, activatrices, qui métabolisent l'hormone T4 en T3 (actif sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes)
- Les désiodases de type 3, inactivatrices, qui métabolisent les hormones T3 et T4 en T2 et rT3 (molécules inactives sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes)

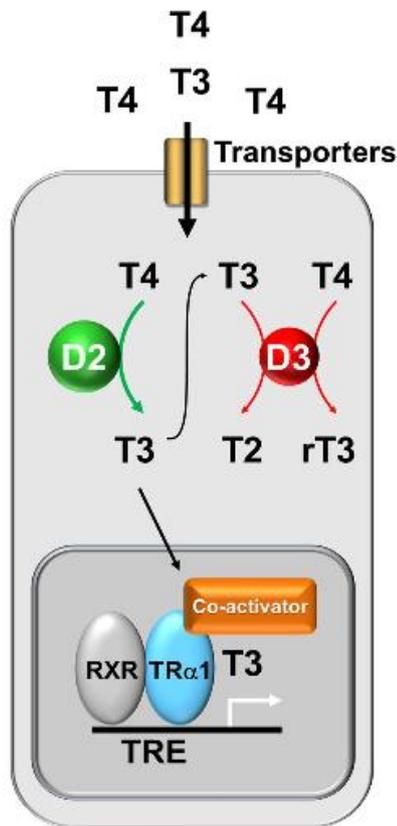


Figure 25a : Action des hormones thyroïdiennes dans la cellule osseuse [24]

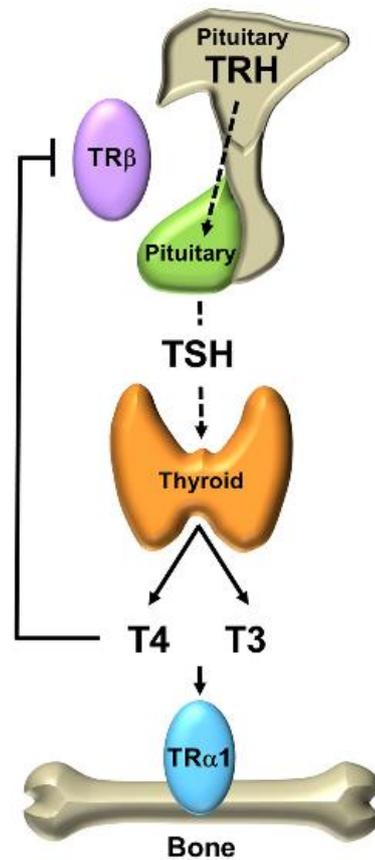


Figure 25b : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien et action des hormones thyroïdiennes sur les os [24]

Ces deux désiodases régulent l'apport intracellulaire en T3 et T4. La T3 pénètre ensuite dans le noyau pour activer le récepteur α aux hormones thyroïdiennes.

La T3 et la T4 se lient à des récepteurs mais à des lieux et des cibles différentes. La T4 entre dans la cellule osseuse où elle est rapidement convertie en T3 par les désiodases et la T3 pénètre dans le noyau.

Après son passage intra-nucléaire, la T3 se fixe au TR α , principal récepteur exprimé dans le squelette. Il permet l'action de la T3 dans les os et le cartilage. (Figure 25b)

Les hormones thyroïdiennes ont des effets anaboliques osseux pendant la croissance et des effets cataboliques sur le squelette de l'adulte par stimulation du remodelage osseux avec baisse de la densité minérale osseuse.

3.5.2. Action sur la croissance et le développement [20]

Les hormones thyroïdiennes ont un effet sur la croissance à différents niveaux : in utéro, après la naissance et à l'âge adulte.

In utero, l'action est indirecte car les hormones interviennent sur la maturation et la différenciation osseuse. Un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires peut être observé lors d'une imprégnation hormonale trop faible. Ce retard pourrait expliquer un défaut de croissance constaté à la naissance.

A la naissance, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH), dont l'effecteur est l'IGF-1 (somatomédine C). La GH est produite par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, soit la même localisation que les cellules thyrotropes produisant la TSH. Ces deux types cellulaires ont des rôles complémentaires : La GH permet la chondrogenèse, cycle de production des chondrocytes constituant le cartilage, tandis que la T3 et la T4 permettent la maturation et l'ossification. De plus, les hormones thyroïdiennes potentialisent la synthèse hépatique d'IGF-1.

A l'âge adulte, l'action des hormones thyroïdiennes est moindre mais elles ont tout de même une action sur l'ostéosynthèse et la résorption osseuse (remodelage osseux).

3.6. Effets sur l'érythropoïèse [25]

Le rôle des hormones thyroïdiennes dans le métabolisme érythrocytaire est mal connu mais il semble important dans le contrôle de l'érythropoïèse. Les hormones thyroïdiennes favorisent la formation des hématies, par stimulation directe ou indirecte de la production des précurseurs. Une étude chinoise a montré que la T4 était un élément majeur pour permettre le passage du globule rouge immature à l'hématie mature dans le métabolisme érythrocytaire. Ainsi, la T4 favorise l'hypoxie tissulaire qui stimule la synthèse d'érythropoïétine puis d'hémoglobine aboutissant à la formation de l'hématie. Par ailleurs, l'imprégnation physiologique en hormones thyroïdiennes stimule l'absorption de la vitamine B12, indispensable à la formation de l'hème.

Ainsi une hypothyroïdie peut entraîner une carence en vitamine B12 et une anémie mégaloblastique.

4. Thyroïde et grossesse

4.1. **Rôle du placenta**

Pendant la grossesse, le placenta est un organe au rôle majeur. Il permet tous les échanges indispensables entre la mère et le fœtus par l'intermédiaire de son réseau sanguin.

(Figure 26)

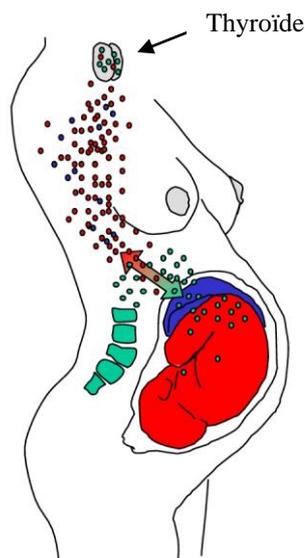
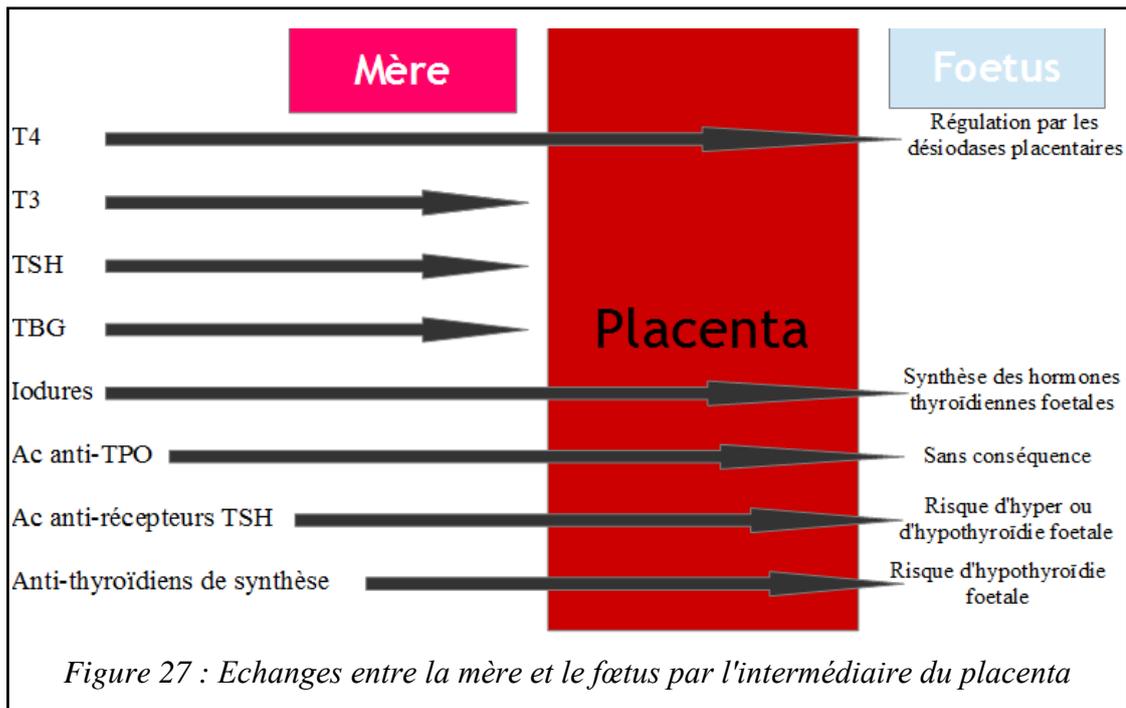


Figure 26 : Placenta, organe indispensable d'échange entre la mère et le fœtus

Il capte pour le fœtus toutes les molécules nécessaires dans le sang maternel (oxygène, hormones, nutriments ...) pour son bon développement, constitue une barrière protectrice fœto-placentaire (étanche à certaines molécules) et permet l'élimination des déchets du fœtus.

Un début de développement de la thyroïde est observé à partir du 16^{ème} jour seulement de gestation, par invagination de l'endoderme de la cavité buccale primitive (localisation temporaire jusqu'à la 7^{ème} semaine). A ce stade, cette formation thyroïdienne ne montre pas d'activité hormonale. C'est par l'intermédiaire du placenta que les hormones thyroïdiennes maternelles parviennent au fœtus selon un faible flux. Cet apport est indispensable en début de grossesse lorsque la thyroïde fœtale ne possède pas encore d'activité permettant la morphogénèse cérébrale du futur nouveau-né. L'apport hormonal maternel reste indispensable lorsque la production endogène d'hormones thyroïdiennes fœtale est activée. A partir de la dixième semaine de gestation, la glande a atteint sa localisation définitive et peut alors capter les iodures circulants, provenant de la circulation maternelle. (Figure 27) [27]



On retrouve l'expression stable de NIS (symporteur Na/I) au niveau placentaire tout au long de la grossesse. Il permet la captation des iodures circulant dans les vaisseaux maternels et s'exprime sur toute la surface des cellules cytotrophoblastiques.

Le gène de la pendrine (transporteur de chlorures et d'iodures) s'exprime également au niveau placentaire pour assurer l'approvisionnement suffisant en iodures. Contrairement au symporteur NIS, le niveau d'expression de la pendrine augmente avec le stade de la grossesse et il est retrouvé au niveau de la bordure en brosse des cellules syncytiotrophoblastiques (au niveau de l'interface materno-placentaire). Les iodures sont donc tout aussi indispensables à la production physiologique d'hormones thyroïdiennes fœtales qu'à la production maternelle.

Outre son rôle de transporteur, le placenta intervient aussi dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Des sélénoprotéines indispensables au métabolisme thyroïdien sont exprimées au niveau placentaire, les désiodases D1 et D2.

Les enzymes D1 et D2 permettent la production de T3 à partir de T4 et une production de T3 suffisante même en cas d'hypothyroxinémie maternelle.

L'enzyme D3 permet la désiodation de T4 en rT3 (métabolite inactif de la thyroxine) et de la T3 en T2. Cette enzyme a une forte activité et explique les concentrations élevées de rT3 retrouvées chez le fœtus.

4.2. Fœtus et marqueurs thyroïdiens

Les marqueurs thyroïdiens sont retrouvés dans le sang fœtal dès la onzième semaine. On y retrouve la T4, la TBG et la TSH, en concentrations très faibles, qui augmentent régulièrement jusqu'environ la 35^{ème} semaine.

Les résultats de cordocentèses (prélèvement de sang dans le cordon) tout au long de la grossesse mettent en évidence la maturation de la thyroïde. Des prélèvements faits à différents stades entre la 12^{ème} et la 37^{ème} semaine montrent les résultats suivants [28] :

- Avant la 30^{ème} semaine : concentrations basses en T3 et élevées en rT3.

Ces concentrations sont expliquées par une apparition précoce des désiodases D2 et D3 au milieu de la grossesse permettant la production de rT3 et une apparition tardive de la désiodase D1 expliquant la concentration en T3 fœtale (totale et libre) à un niveau deux fois moindre que celle de la mère.

- Une corrélation positive (indépendante du terme) est observée entre les niveaux de TSH et ceux de T4L. Les concentrations en TSH continuent d'augmenter bien que celles de la T4L soient similaires aux valeurs chez l'adulte dès la 36^{ème} semaine de gestation, suggérant une immaturité du mécanisme de rétrocontrôle négatif de la T4L pendant la grossesse.

- Le ratio TSH/T4 libre diminue progressivement au fur et à mesure que la thyroïde mature tout au long de la grossesse.

2ème partie :

Les dysthyroïdies chez la femme enceinte

1. Epidémiologie

D'après l'étude SU.VI.MAX (qui inclut des hommes de 45 à 60 ans et des femmes de 35 à 60 ans dans une cohorte de 5166 sujets), l'incidence globale des dysthyroïdies dans la population française est estimée à 2,0%. Cette incidence fait des dysthyroïdies des maladies fréquentes, en particulier chez les femmes après 45 ans (Tableau 3) [2].

Tableau 3 : Synthèse des incidences de dysthyroïdies et d'évènements morphologiques selon le sexe et l'âge des sujets inclus dans la cohorte SU.VI.MAX (France 1994-2002) [2]

	Hommes 45-60 ans	Femmes 35-44 ans	Femmes 45-60 ans	Total
Dysthyroïdies	0,50%	2,30%	3,60%	2,00%
dont hypothyroïdies	0,30%	1,40%	2,40%	1,30%
hyperthyroïdies*	-	-	-	0,34%
thyroïdite*	-	-	-	0,30%
Evènements morphologiques	2,20%	4,90%	7,40%	4,60%
dont nodules	2,00%	3,70%	6,70%	3,90%
goitre*	-	-	-	0,60%

* Le nombre de cas par sexe et tranches d'âge étant très faible, aucun calcul d'incidence n'a été effectué.

Les dysthyroïdies induites par des modifications métaboliques et hormonales sont fréquentes chez la femme en âge de procréer et peuvent perturber la fertilité, la grossesse ou le post-partum. Nous nous concentrerons, ici, sur les dysthyroïdies secondaires à la grossesse. Elles sont les deuxièmes causes de maladie endocrinienne au cours de la grossesse (après le diabète gestationnel).

L'hypothyroïdie maternelle clinique (qui associe T4 libre basse et TSH augmentée) est retrouvée chez 0,3 à 0,7% des femmes enceintes alors que l'hypothyroïdie maternelle sub-clinique (T4 libre normale et TSH plus ou moins augmentée) est retrouvée chez 2,4% des femmes enceintes avec une TSH légèrement augmentée (≥ 6 mUI/L) et chez 0,3% des femmes enceintes avec une TSH très augmentée (≥ 12 mUI/L). [27]

2. Les hypothyroïdies chez la femme enceinte

2.1. Etiologies [1, 29]

Une hypothyroïdie est caractérisée par un déficit en hormones thyroïdiennes (thyroxine et tri-iodothyronine) et sa cause est variable.

Elle peut être la conséquence d'une insuffisance thyroïdienne primitive (hypothyroïdie primaire ou périphérique) due à une atteinte de la glande thyroïde elle-même, ou d'une insuffisance thyrotrope (hypothyroïdie secondaire ou centrale) due à une atteinte hypothalamo-hypophysaire.

Les hypothyroïdies secondaires sont beaucoup plus rares. Elles sont souvent expliquées par une pathologie non thyroïdienne, une insuffisance thyroïdienne ou une lésion hypophysaire entraînant un déficit en TSH.

Les hypothyroïdies primaires (95% des cas) sont, le plus couramment, d'origine auto-immune mais peuvent être aussi dues à une carence chronique en iode ou post-thérapeutique (après traitement par iode radioactif, chirurgie de l'hyperthyroïdie ou du goitre). Dans de rares cas, l'hypothyroïdie a pour origine des déficits enzymatiques héréditaires, la prise d'amiodarone ou la prise de lithium.

La thyroïdite auto-immune (appelée thyroïdite d'Hashimoto) est la plus courante.

C'est une inflammation chronique auto-immune de la glande thyroïde, significativement plus fréquente chez la femme. Elle est caractérisée par une gêne et/ou une hypertrophie thyroïdienne associée aux signes classiques de l'hypothyroïdie (quelques fois les signes sont ceux de l'hyperthyroïdie du fait de la thyroïdite) et à une infiltration lymphocytaire de la glande.

Elle n'empêche en rien la conception mais du fait de la baisse de l'immunité pendant la grossesse, cette réaction auto-immune peut être amoindrie, perturbant le traitement déjà instauré. Un entretien pré-conceptionnel est important afin d'adapter le traitement et la surveillance, comprenant un dosage régulier des hormones thyroïdiennes tout au long de la grossesse. L'adaptation posologique se fera en fonction des résultats des dosages. Il vaut mieux maintenir une légère hyperthyroïdie chez la mère afin qu'une hypothyroïdie ne s'installe pas chez le fœtus.

L'hypothyroïdie peut également être causée par une diminution du pool iodé.

Le pool iodé indispensable à la production d'hormones thyroïdiennes est maintenu par l'absorption de l'iode alimentaire (150 mg/j physiologiquement) et par la libération d'iodures provenant du catabolisme des hormones thyroïdiennes.

Les besoins en iode par l'alimentation sont supérieurs pendant la grossesse car deux phénomènes successifs réduisent le pool : dès les premières semaines, une augmentation de la filtration glomérulaire et une élévation de la clairance rénale diminuent la concentration plasmatique en iodures. Une élévation de la clairance thyroïdienne s'en suit et compense la fuite rénale d'iodures en augmentant son captage.

A partir de la deuxième moitié de la grossesse, les iodures présents dans la circulation sanguine de la mère nécessaires à la production d'hormones thyroïdiennes par le fœtus fuient vers le placenta.

Cet appauvrissement des réserves en iodures explique l'augmentation des besoins nutritionnels en iode de la femme enceinte. Les apports conseillés en iode par l'OMS sont de 200 mg/j.

2.2. Diagnostic

2.2.1. Tableau clinique de l'hypothyroïdie [29]

L'hypothyroïdie se manifeste par de nombreux symptômes :

- Prise de poids avec appétit augmenté
- Ralentissement du transit intestinal et constipation
- Hypothermie et frilosité
- Dépression et fatigue entraînant des troubles du sommeil et de la mémoire
- Crampes et arthralgies
- Ménorragies et infertilité
- Dysfonctions sexuelles

Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie ont été explorées dans une étude menée dans le service d'endocrinologie de l'hôpital de Srinagar en Inde. Dans un groupe de 460 patients, il y avait 416 femmes et 44 hommes âgés de 5 à 72 ans.

Le symptôme prédominant était une peau sèche et grossière (65%), suivie d'une perte de cheveux (42%) et d'une face boursoufflée (38%). [29]



Figure 28 : Caractéristiques morphologiques de l'hypothyroïdie [29]

2.2.2. Examens biologiques

Le diagnostic biologique d'une hypothyroïdie repose sur le dosage de la TSH (dosage de première ligne), de la thyroxine libre (T4L) et des auto-anticorps antithyroïdiens (anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline). Ces derniers nous permettront d'identifier plus précisément l'étiologie (Tableau 4).

Tableau 4 : Types de dysthyroïdies en fonction des anticorps retrouvés

Anticorps thyroïdiens	Etiologies
Anticorps anti-peroxydases (AcTPO ou Anti-TPO)	Maladies thyroïdiennes auto-immunes : - Thyroïdite de Hashimoto (95%) - Myxœdème primaire (90%) - Maladie de Basedow (18%)
Anticorps anti-thyroglobulines (AcTG ou Anti-TG)	Maladies thyroïdiennes auto-immunes <i>Mais moins fiables que les AcTPO</i>

Lors d'une hypothyroïdie périphérique, la situation la plus courante rencontrée est une TSH légèrement élevée entre 4 et 10 mUI/L et une T4 libre normale. C'est une hypothyroïdie frustrée ou infraclinique.

On peut aussi retrouver une TSH élevée supérieure à 10 mUI/L et une T4L basse. C'est une hypothyroïdie patente ou avérée.

Lors d'une hypothyroïdie centrale, l'atteinte est d'origine hypothalamo-hypophysaire et l'on observe systématiquement une T4 libre basse associée à :

- TSH basse ou normale
- TSH modérément élevée (inférieure à 10 - 12 mUI/L) mais biologiquement inactive ce qui oriente vers une atteinte hypothalamique.

Lors de l'exploration d'une hypothyroïdie, on peut être tenté de doser la T3 totale et sa fraction libre (T3L) mais elles sont moins contributives. La T3 diminue, de façon plus lente que la T4, avec l'âge et certaines pathologies rénales et hépatiques.

2.2.3. Echographie

On effectue une échographie thyroïdienne particulièrement s'il existe des nodules palpables. Généralement on retrouve une échostructure hypo-échogène hétérogène avec des micronodules hypo-échogènes cloisonnés.

2.3. Facteurs de risque au cours de la grossesse [30]

Un certain nombre de facteurs majorent le risque d'apparition d'hypothyroïdie :

- Diabète de type 1 ou autres troubles auto-immuns
- Maladie de Basedow
- Thyroïdite post partum
- Syndrome de Turner (maladie génétique)
- Syndrome de Down (trisomie 21)
- Hypertension pulmonaire primitive
- Traitement par le lithium
- Traitement par l'amiodarone
- Antécédents familiaux
- Carence en iode
- Radiologie thérapeutique (en particulier au niveau du cou)
- Sclérose en plaques

Pour conclure, être une femme, avec une maladie auto-immune, des traitements particuliers ou des antécédents familiaux augmente considérablement le risque de déclarer une hypothyroïdie au cours de la grossesse.

2.4. Prise en charge thérapeutique [30]

2.4.1. Mise en place

Les patientes atteintes d'hypothyroïdie périphérique doivent être traitées. Lorsque l'hypothyroïdie est infraclinique, elle est mise en évidence grâce au bilan biologique.

(Tableau 4)

Un traitement médical est systématiquement envisagé chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie, aux adultes de moins de 70 ans présentant un goitre, en présence d'anticorps anti-peroxydases (anti-TPO) et en présence de symptômes d'hypothyroïdie.

En l'absence de ces paramètres, un traitement est instauré si la concentration en TSH est supérieure à 10 mUI/L et chaque situation est à analyser et à surveiller au cas par cas car elle peut s'aggraver et se manifester cliniquement si elle n'est pas traitée.

Le traitement peut être mis en place par le médecin traitant chez tous les patients à quelques exceptions près. En effet, dans certaines situations, la patiente est redirigée vers un endocrinologue : pendant ou avant la grossesse, en cas de modification structurelle de la thyroïde ou de nodule, une maladie auto-immune, une difficulté à maintenir et à stabiliser un état euthyroïdien, la présence d'autres anomalies endocriniennes (troubles de l'hypophyse ou des surrénales par exemple) ou une difficulté d'absorption de la lévothyroxine.

2.4.2. Traitements [30]

La lévothyroxine en monothérapie est prescrite pour le traitement de l'hypothyroïdie.

Il existe deux molécules substitutives différentes des hormones thyroïdiennes et une association de molécules. (Figures 29)

La lévothyroxine (L-T4) (Figure 29 (a)) peut se présenter sous trois formes :

- La forme liquide : la L-thyroxine gouttes dosée à 150 µg/mL (destinée aux enfants ou aux adaptations de posologies).
- La forme comprimé : le Lévothyrox® ® dosé de 25 à 200 µg (huit dosages allant de 25 en 25 µg et depuis mai 2019, trois nouveaux dosages de Lévothyrox® 88 µg, 112 µg et 137 µg).

- La forme injectable_: la L-thyroxine injectable (IV, IM). Elle est utilisée lorsque la voie orale est impossible (dans les comas myxœdémateux des hypothyroïdies sévères) et est réservée à l'usage hospitalier.

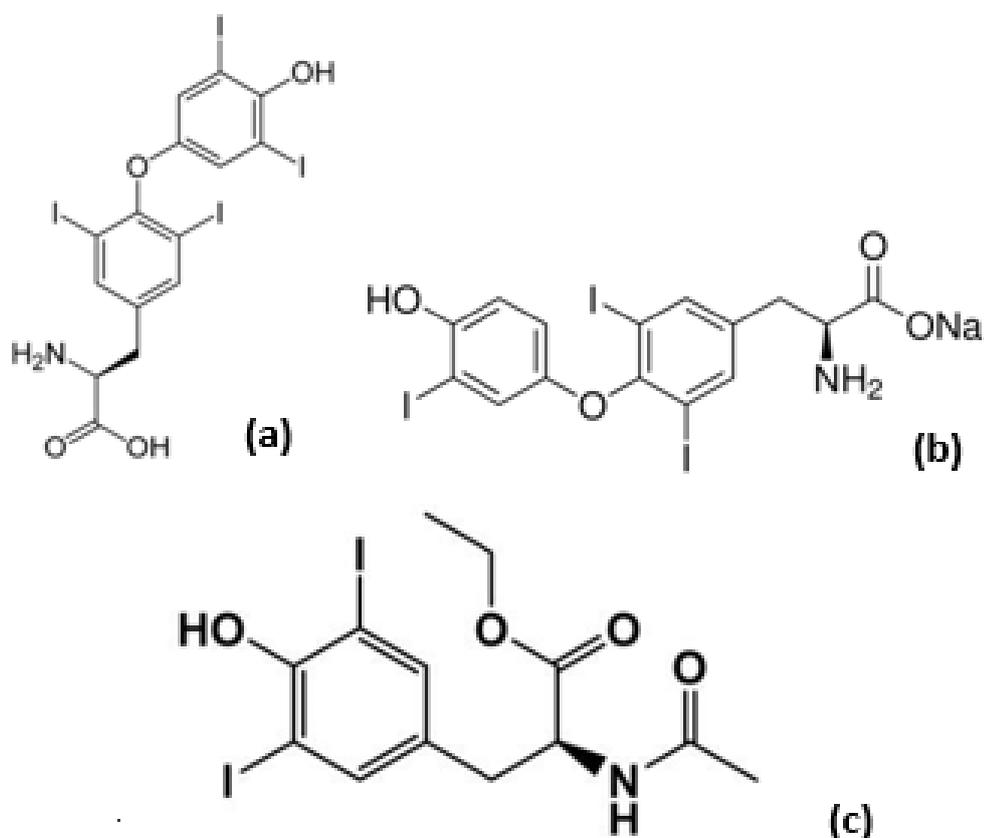


Figure 29 : Molécules substitutives des hormones thyroïdiennes :

- (a) Structure de la lévothyroxine
- (b) Structure de la liothyronine sodique
- (c) Structure de la liothyronine

La liothyronine (L-T3) sous forme de Cynomel® en comprimés est le sel sodique de l'hormone thyroïdienne T3 (tri-iodothyronine) (Figure 29 (b)). Elle constitue une solution de remplacement temporaire de la T4 afin d'obtenir plus rapidement la correction de l'hypothyroïdie dans le cas de coma myxœdémateux. L'association lévothyroxine 100µg + liothyronine 20µg est formulée dans les comprimés d'Euthyral®, traitement de seconde intention de l'hypothyroïdie.

D'après le Vidal 2019, la lévothyroxine ne passe que très peu à travers le placenta, donc, une administration aux doses adaptées est indispensable et sans conséquences néfastes pour le fœtus. Le traitement de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte doit être adapté et régulièrement réévalué.

La liothyronine en revanche est contre-indiquée pendant la grossesse, la femme enceinte doit être traitée par la lévothyroxine en monothérapie.

Ces deux traitements étant absents des recommandations du CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) les données présentées sont celles du Vidal (Tableau 5).

Tableau 5 : Résumé des conséquences de l'hypothyroïdie sur le fœtus et conduite à tenir lors de la nécessité d'un traitement de substitution (Vidal 2019).

	Effet chez le fœtus	Conduite à tenir
Lévothyroxine	Traverse le placenta – dépourvue de conséquences fœtales aux doses adaptées	Poursuite du traitement pendant toute la grossesse pour assurer l'équilibre maternel et réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale. 1 ^{ere} moitié de la grossesse : Renforcement de la surveillance clinique et biologique pour adapter le traitement
Liothyronine	Probable diminution excessive de la lévothyroxine maternelle par rétrocontrôle et risque d'altération du développement cérébral du fœtus	Consultation pré-conceptionnelle pour changement de traitement. Traitement par lévothyroxine seule pendant la grossesse.

2.4.3. Précautions d'emploi

Plusieurs précautions sont à prendre dans l'instauration d'un traitement afin d'éviter les risques de surdosage en hormones thyroïdiennes (hyper-hormonémie). Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses, d'adapter les posologies à chaque individu et de réaliser une surveillance médicale stricte.

Le dosage prescrit dépend de l'âge, de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et de la présence de certaines pathologies. Lors de certaines pathologies cardiaques (l'angor par exemple), le traitement doit être débuté à une dose inférieure (au quart ou à la moitié de la dose prévue) puis augmenté sous surveillance étroite.

Pendant la grossesse, la plage de référence posologique n'est pas la même selon le trimestre et des doses plus élevées de lévothyroxine sont nécessaires.

Dès le début de la grossesse, la lévothyroxine est augmentée de 25 µg/j si la posologie était inférieure à 100 µg/j et de 50 µg/j si elle était supérieure à 100 µg/j.

2.4.4. Surveillance du traitement [27]

Il faut être vigilant face aux signes d'hyperthyroïdie qui pourraient être révélateurs d'un surdosage. Cette hyperthyroïdie se traduit souvent par des signes de fibrillation auriculaire accompagnée de tachycardie, palpitations et fréquence cardiaque irrégulière mais aussi, par de la nervosité, de l'insomnie, des tremblements et des douleurs thoraciques.

Lorsque les symptômes disparaissent et que la concentration en TSH est normalisée sous traitement, le dosage de la TSH doit être fait tous les 12 mois. S'il y a modification de la posologie ou après l'instauration du traitement, le dosage doit être fait au bout de 4 à 8 semaines.

Pendant la grossesse, une surveillance de la TSH sera réalisée tous les mois pendant les deux premiers trimestres et au 8^{ème} mois pour optimiser le traitement afin de prévenir les conséquences sur le développement cérébral fœtal.

Il faut insister sur l'observance du traitement. Si une prise est manquée, il est important d'apporter le bon conseil afin que le patient ne double pas la prise suivante mais également les risques encourus lors d'une non-adhérence au traitement.

La complication rare mais la plus redoutée en cas d'arrêt du traitement est l'hypothermie grave. L'hypothermie sévère (inférieure à 28°C) est accompagnée par une bradycardie, des convulsions et une diminution du débit cardiaque pouvant entraîner un coma et le décès.

Plus fréquent et moins dramatique, l'hypothyroïdie non traitée peut engendrer une hyperlipidémie et une augmentation du risque de maladies coronariennes.

2.4.5. Interactions médicamenteuses des hormones thyroïdiennes (Vidal)

Les hormones thyroïdiennes interagissent principalement avec trois classes de médicaments, par différents mécanismes : les anticoagulants oraux, les inducteurs enzymatiques et la colestyramine.

Elles augmentent le catabolisme hépatique des facteurs de la coagulation et donc potentialisent les effets des AVK (risque hémorragique). Une adaptation posologique est nécessaire à adapter selon l'INR.

Les inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants ou rifampicine) induisent un risque d'hypothyroïdie. En cas de prise concomitante, le suivi biologique doit être régulier et la posologie adaptée.

La colestyramine, les topiques gastro-intestinaux et les sels de fer perturbent l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes et entraînent une baisse de l'efficacité des hormones de synthèse. Leurs prises doivent être différées d'au moins 2 heures.

2.4.6. Fiche de pertinence hypothyroïdies (Annexe 1)

En Mars 2019, l'HAS a publié une fiche de pertinence des soins au sujet de l'hypothyroïdie. Cette fiche est la première fiche de pertinence des soins relative à l'endocrinologie depuis la mise en place de ces fiches en 2017. On peut en déduire que des actions d'amélioration devraient être mises en place avec une possible réévaluation des pratiques à ce sujet.

Cette fiche est destinée aux professionnels de santé et entre dans le cadre des formations continues. On y trouve « dix messages pour améliorer votre pratique » répartis en un message sur le dépistage, quatre messages sur le diagnostic, quatre messages sur le traitement et un message sur le suivi. Ces messages sont des rappels sous forme de conseils, suivis de leurs explications, appuyés ou non par des études.

3. Les hyperthyroïdies chez la femme enceinte

3.1. Diagnostic

3.1.1. Tableau clinique de l'hyperthyroïdie [31]

En règle générale, la piste de l'hyperthyroïdie est explorée après l'apparition de signes cliniques, entraînant des examens biologiques.

Ces signes cliniques sont variables, ils dépendent de l'âge du patient, de la durée de la maladie, de l'excès d'hormones et de la présence de comorbidités, en plus de la variabilité inter-individuelle. En effet, les signes cliniques sont plus difficiles à identifier chez les personnes âgées.

Les symptômes de l'hyperthyroïdie sont :

- Perte de poids souvent brusque (en quelques semaines) et importante avec un appétit conservé
- Accélération du transit intestinal et des nausées
- Thermophobie (chaleur mal supportée) : hypersudation et soif importante
- Palpitations
- Douleurs thoraciques
- Pouls rapide et irrégulier
- Essoufflements
- Troubles du sommeil associés à de la fatigue

- Troubles de l'humeur, une irritabilité et parfois une dépression
- Règles irrégulières pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée
- Diminution de la force musculaire pouvant aller jusqu'à une amyotrophie,
- Tremblements fins au niveau des mains
- Exophtalmie associée à une rétractation des paupières donnant un regard fixe
- Plus rarement : Epaissement à l'avant de la jambe appelé oedème pré-tibial

Le goitre se traduit par une thyroïde augmentée de volume, possiblement visible à l'œil nu et palpable. A la palpation on peut aussi sentir un ou plusieurs nodules sous forme de grosseurs sur la thyroïde.

3.1.2. Examens biologiques

Comme pour celui de l'hypothyroïdie, le diagnostic de l'hyperthyroïdie se fait par dosage de la TSH. Si elle est inférieure à 0,03 mUI/L associée à une T4 normale ou élevée, une hyperthyroïdie sera diagnostiquée.

On dose les anticorps anti-récepteurs de la TSH (appelés TRAK). Ces anticorps sont les premiers marqueurs de la maladie de Basedow, alors que les antithyroperoxydases (anti-TPO) sont présents dans 90% des cas d'hyperthyroïdie. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont des anticorps thyroestimulants car ils miment l'action de la TSH sur son récepteur.

3.1.3. Imagerie

Dans le cas d'une hyperthyroïdie, il n'est pas rare de procéder à différents examens d'imagerie. Chez une femme enceinte, on choisira l'examen qui affiche le meilleur bénéfice/risque et l'on privilégiera les examens basés sur les ultrasons (échographie) ou sur la résonance magnétique (IRM) plutôt que sur les rayons X (scanner).

La grossesse est une contre-indication formelle à la scintigraphie thyroïdienne en raison de l'utilisation d'un traceur radioactif. L'IRM ou le scanner cervical recherchent une extension de la masse thyroïdienne (par exemple lorsque le goitre est important et que l'on peut constater son évolution jusque dans la partie thoracique).

3.2. Les différents types d'hyperthyroïdies [32]

L'hyperthyroïdie est la surproduction d'hormones thyroïdiennes due à une hyperactivité de la glande. Elle touche 2% de femmes, 0,2% d'hommes et 3% des femmes enceintes. Il existe des variations selon les zones géographiques.

Les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie sont la maladie de Basedow, le goitre multinodulaire toxique et la thyroïdite. Plus rarement, elle est due à un adénome hypophysaire ou un surdosage de traitement à base d'iode ou de traitement substitutif (lévothyroxine généralement).

Certaines causes entraînent une diminution ou une augmentation de la taille de la glande ainsi que des nodules. La symptomatologie est clairement cause dépendante.

3.2.1. Maladie de Basedow [34]

La maladie de Basedow est la cause la plus généralement retrouvée dans les cas d'hyperthyroïdie (60 à 80% des cas).

On retrouve un anticorps anti-récepteur à la TSH dans le sang du patient. Il se fixe sur le récepteur à la TSH au niveau de la thyroïde et stimule la production d'hormones thyroïdiennes.

Elle a comme particularité une ophtalmopathie chez environ 50% des patients, que l'on appelle ophtalmopathie basedowienne. Elle associe inflammation, gonflement et rougeur des yeux (par réaction du système immunitaire qui affecte les muscles et d'autres tissus entourant les yeux) (Figure 30)

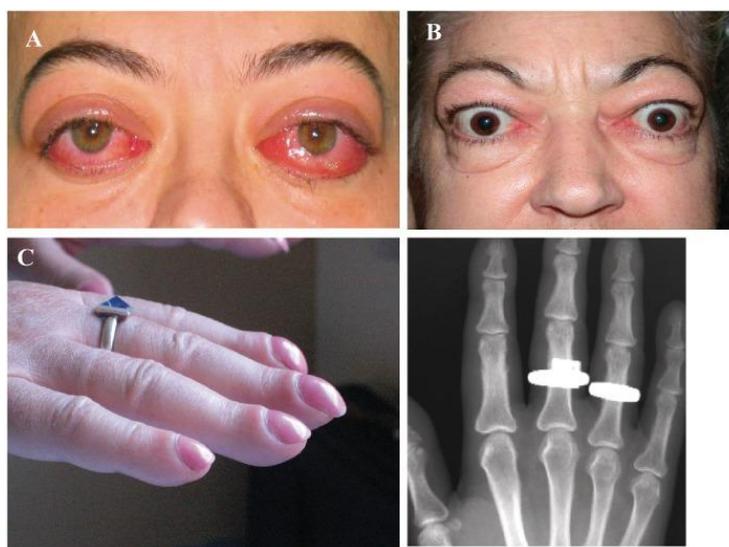


Figure 30 : Caractéristiques extra-thyroïdiennes de la maladie de Basedow

La maladie de Basedow pendant la grossesse [31] entraîne des risques de complications fœtales, néonatales et maternelles rares mais pouvant être graves. L'hyperthyroïdie résultant de la maladie de Basedow est une affection auto-immune qui a tendance à diminuer à partir du deuxième trimestre grâce à une relative immunodépression de la mère indispensable au non-rejet du fœtus.

Il s'agit de la cause d'hyperthyroïdie la plus fréquemment rencontrée chez la femme enceinte, elle concerne 0,5 à 2 grossesses sur 1000 et se manifeste de différentes façons.

Chez la mère, l'absence de prise de poids (voir un amaigrissement) avec un appétit conservé et une tachycardie permanente (supérieure à 90 battements par minute) peuvent être des signes d'hyperthyroïdie associés à une valeur de TSH diminuée et une augmentation de celles des T4 et T3 libres.

Pour confirmer la nature auto-immune de l'hyperthyroïdie, un bilan complémentaire doit être pratiqué comprenant la recherche des anticorps anti-thyroglobulines, anti-péroxydases et anti-récepteurs de la TSH (TRAK).

Dans le cadre d'une maladie de Basedow maternelle, on dose les TRAK systématiquement afin de prévenir un risque de dysthyroïdie chez le nouveau-né car ils passent la barrière hémato-placentaire (Figure 27).

Par ailleurs, à l'échographie, on peut déjà diagnostiquer un goître fœtal.

La maladie peut provoquer une naissance prématurée, une pré-éclampsie ainsi qu'une dysthyroïdie néonatale.

3.2.2. Thyroïdites [31, 32, 34]

Lors d'une thyroïdite subaiguë, la thyroïde est inflammatoire et libère des hormones qui entraînent des symptômes thyrotoxiques. Elle est souvent d'origine virale et s'estompe dans les 6 à 8 mois. Chez certains patients, cette pathologie est récurrente.

La thyroïdite du post-partum [34] est une maladie lymphocytaire transitoire ayant une prévalence de 5% et d'origine auto-immune principalement. Elle est caractérisée par une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde et se déclare généralement avant le 6^{ème} mois suivant l'accouchement (classiquement entre le deuxième et le quatrième mois).

La thyroïdite du post-partum est souvent sous-diagnostiquée ou confondue avec la maladie de Basedow. Lors de la première phase thyrotoxique de la thyroïdite, on observe une hyperthyroïdie transitoire induite par la fuite d'hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine.

En raison de sa nature parfois discrète et de sa difficulté diagnostique, la thyroïdite du post-partum est souvent sous-diagnostiquée. Ce phénomène se déroule généralement en quatre phases dans le temps :

- Une phase thyrotoxique entre 1 et 3 mois après l'accouchement, qui dure quelques mois
- Une courte phase d'euthyroïdie
- Une phase d'hypothyroïdie entre 3 et 6 mois
- Une euthyroïdie

Parfois, ces phases sont perçues seulement au travers d'un épisode transitoire d'hypothyroïdie. Elles s'expliquent par une inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite) en premier lieu, qui entraîne une lésion des cellules épithéliales thyroïdiennes et une fuite d'hormones dans la circulation sanguine. Cette hyperthyroïdie transitoire peut durer un à deux mois et laisser penser à une maladie de Basedow en premier lieu. Les dosages biologiques et l'imagerie permettront de faire la différence entre les formes à symptomatologie discrète (Tableau 6).

Il est effectué un dosage de TSH et de T4 libre qui confirme la dysthyroïdie puis une recherche d'anticorps. Un dosage des anticorps anti-TPO permet d'orienter vers une nature auto-immune ou non, associé à une recherche des anti-TG non spécifiques de la thyroïdite du post-partum.

L'échographie thyroïdienne est normale, ainsi, si le diagnostic est difficile et que la femme n'allait pas, il est conseillé de faire une scintigraphie qui montrera une thyroïde blanche.

Tableau 6 : Différences biologiques et d'imagerie entre la maladie de Basedow et la thyroïdite du post-partum.

	Maladie de Basedow	Thyroïdite du post-partum
Dosages biologiques	Anticorps antirécepteurs de la TSH (TRAK) positifs + hyperthyroïdie franche	Anticorps anti-TPO ou anti-TG (non spécifiques) positifs
Echographie	Goître vasculaire	Echographie normale
Scintigraphie	Hyperfixation diffuse	Image blanche

La fonction physiologique de la thyroïde se restaure généralement en un an. Pour quelques cas, il apparaît une légère hypothyroïdie persistante (le suivi sera le même que pour une hypothyroïdie classique). La thyroïde sera particulièrement surveillée lors des prochaines grossesses.

En raison de la nature auto-immune de cette dysthyroïdie, il est nécessaire d'être particulièrement vigilant car elle peut être l'occasion de révélation de certaines maladies auto-immunes.

3.2.3. *Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire* [35]

C'est un phénomène retrouvé au premier semestre chez 2,5% des femmes et 50% des cas d'hyperthyroïdie, elle disparaît après 20 semaines d'aménorrhée.

La présence dans la circulation sanguine maternelle de facteurs hormonaux d'origine placentaire stimulant la thyroïde caractérise cette hyperthyroïdie. Les sous unités β de la TSH et de l'HCG ont une structure très proche et cette homologie de structure a des conséquences au niveau métabolique.

Les HCG (human chorionic gonadotrophin) ont un effet « TSH like » c'est à dire similaire à l'effet de la TSH sur la thyroïde. La thyroïde stimulée induit la libération d'hormones thyroïdiennes qui entraîne le même rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse avec effondrement de la libération de TSH.

Deux autres situations non physiologiques entraînent des concentrations élevées en HCG : la grossesse molaire et les choriocarcinomes dont l'hyperthyroïdie induite se résout après ablation de la tumeur.

Les concentrations en TSH et en HCG sont inversement proportionnelles. C'est pourquoi lorsque le pic d'HCG est plus grand dans le cas d'une grossesse gémellaire, l'hyperthyroïdie est plus fréquente également (Figure 31).

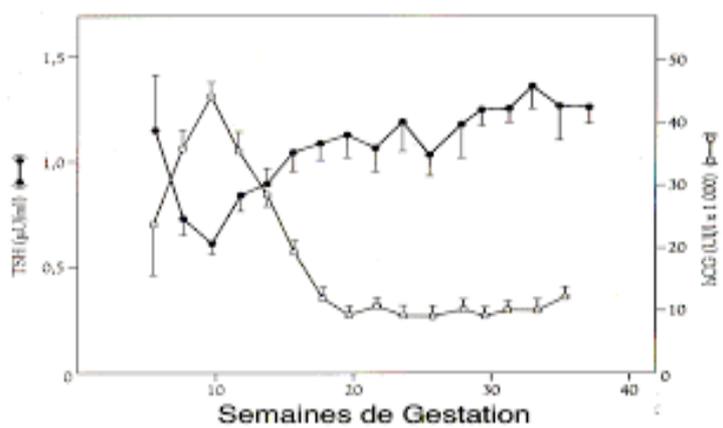


Figure 31 : Evolution des concentrations en TSH et hCG pendant la grossesse

Cette hyperthyroïdie est diagnostiquée par l'apparition des signes habituels que sont fatigue, nervosité, tachycardie, perte de poids ou accélération du transit.

Une étude réalisée par Goodwin met en évidence également des vomissements exacerbés chez deux femmes sur trois [35].

L'hyperthyroïdie peut aussi être pauci-symptomatique ou totalement asymptomatique.

La prise en charge dépend de la tolérance de la patiente aux symptômes et des résultats des examens biologiques. Dans la grande majorité des cas, la surveillance suffit car les symptômes disparaissent après 20 semaines d'aménorrhée.

En pratique, l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire et la maladie de Basedow peuvent se confondre mais, un certain nombre de caractéristiques leur sont propres (Tableau 7).

Tableau 7 : Différences symptomatiques entre la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire chez une femme enceinte

	Maladie de Basedow	Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire
Symptômes d'hyperthyroïdie avant la grossesse	+	-
Symptômes d'hyperthyroïdie pendant la grossesse	+	+/-
Nausées/vomissements	-/+	++
Goître/ophtalmopathie	+	-
<i>TRAK (=TRAb = TSI)</i>	+	-

3.3. Facteurs de risque

La grossesse et le sexe féminin sont des facteurs de risque de l'hyperthyroïdie et d'autres facteurs majorent le risque de développer une hyperthyroïdie par la femme enceinte :

- La consommation de produits riches en iode (amiodarone, produits de contraste)
- Une carence en iode
- La prise d'hormones thyroïdiennes
- Les antécédents d'hyperthyroïdie ou de maladies auto-immunes
- Le tabac et le stress

Aucun de ces facteurs n'est spécifique de l'hyperthyroïdie mais l'on sait que chacun joue un rôle dans sa survenue.

3.4. Prise en charge thérapeutique [31, 34, 35]

Le traitement à l'iode radioactif est bien évidemment contre-indiqué pendant la grossesse et les antithyroïdiens de synthèse chez la femme enceinte sont à prescrire avec précautions. Les posologies doivent être les plus faibles possibles pour éviter une

hypothyroïdie fœtale (évaluation du rapport bénéfice/risque), c'est pourquoi il est préférable de maintenir la mère en légère hyperthyroïdie.

Le diagnostic étiologique influence le choix du traitement

3.4.1. Traitement symptomatique

Lors des thyroïdites, le traitement de choix est symptomatique dans la mesure où la production excessive d'hormones n'est que transitoire.

Le repos sera conseillé, associé à la prise de bêta-bloquants pour leurs propriétés d'inhibition des effets adrénergiques, afin de réduire les troubles du rythme cardiaque. Le propranolol peut être cité comme β -bloquant non-cardiosélectif pour traiter la tachycardie et les tremblements. Une substitution par la lévothyroxine est possible pendant la phase transitoire d'hypothyroïdie.

3.4.2. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical consiste en une ablation partielle ou totale de la thyroïde. Il est conseillé lorsqu'il y a une contre-indication aux antithyroïdiens, un échec du traitement et également lorsque le goître comprime les voies aériennes supérieures. Il reste exceptionnel pendant la grossesse et les risques sont moindres si l'intervention est réalisée au deuxième trimestre.

3.4.3. Iode radioactif

L'iode radioactif est le traitement de choix aux Etats-Unis chez les patients ne présentant pas de contre-indications, en raison de son efficacité.

C'est une forme de radiothérapie associée à la médecine nucléaire. On utilise l'isotope ¹³¹I sous forme aqueuse ou de gélules. Dans le corps, seules les cellules thyroïdiennes peuvent absorber l'iode (Figure 32)

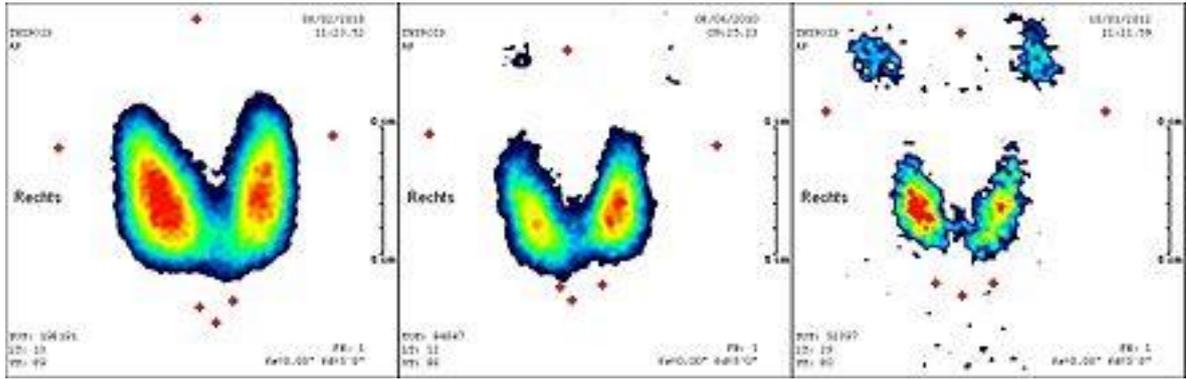


Figure 32 : Thyroïde d'un patient atteint de la maladie de Basedow, avant le début du traitement à l'iode radioactif, à 3 mois puis à 10 mois

Ce traitement est formellement contre-indiqué pendant la grossesse car il traverse très facilement la barrière placentaire. De ce fait l'iode radioactif passe dans la circulation sanguine du fœtus puis est capté par sa thyroïde.

3.4.4. Antithyroïdiens de synthèse

Les anti-thyroïdiens sont des molécules de synthèse capables d'inhiber la production d'hormones thyroïdiennes. Ce sont des dérivés de deux molécules différentes. Les dérivés du 2-thiouracile (Figure 33(a)) dont il existe deux types selon la nature du groupement en position 6 de la molécule : le benzylthiouracile (Figure 33(b)) avec un groupement benzyle en position 6 de la molécule de 2-thiouracile ou le propylthiouracile (Figure 33(c)) avec un groupement propyle en position 6 de la molécule de 2-thiouracile.

Le benzylthiouracile (Basdene®, comprimés dosés à 25 mg) inhibe l'oxydation de l'iodure en di-iodure, ce qui empêche la formation d'hormones thyroïdiennes et provoque une hypersécrétion de TSH.

Le propylthiouracile (sous forme de Propylex® comprimés dosés à 50 mg) inhibe l'iodothyronine désiodase de type I, ce qui provoque une inhibition de la transformation de la thyroxine en tri-iodothyronine.

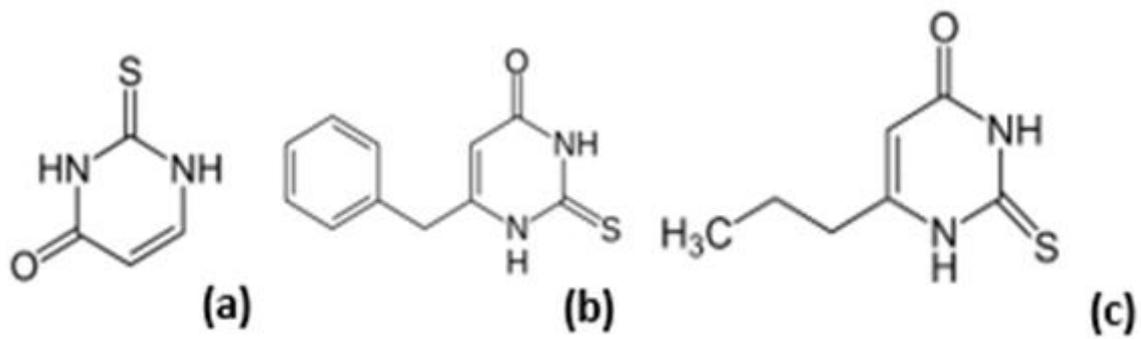


Figure 33 : Structures des antithyroïdiens de synthèse dérivés du 2-thiouracile (a) :
Le benzylthiouracile (b) et le propylthiouracile (c)

- Les dérivés de l'imidazole (Figure 34 (a)), sous deux formes : Carbimazole (Neomercazole®) (Figure 34 (c)) et thiamazole (Thyrozole®) (Figure 34 (b)).

Le carbimazole (sous sa forme active le méthimazole) inhibe l'iodation des résidus de tyrosine sur la thyroglobuline par la thyroperoxydase, réduisant la production d'hormones thyroïdiennes (thyroxine et triiodothyronine). Le thiamazole inhibe l'incorporation de l'iode dans la tyrosine et donc la production d'hormones thyroïdiennes.

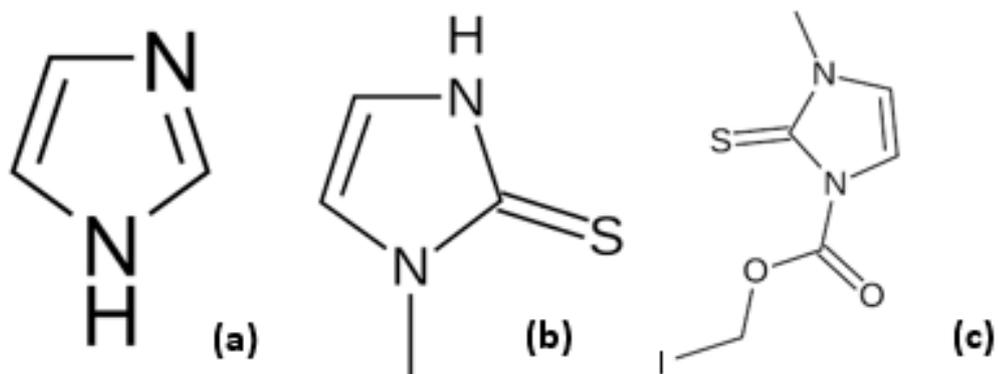


Figure 34 : Structures des antithyroïdiens de synthèse dérivés de l'imidazole (a) :
le thiamazole (b) et le carbimazole (c)

Selon les recommandations du CRAT (Centre de référence des agents Tératogènes), l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse est résumée dans le Tableau 8 :

Tableau 8 : Résumé des conduites à tenir en cas de traitement par antithyroïdien de synthèse (carbimazole et propylthiouracile) pendant la grossesse (d'après le CRAT).

	Aspect malformatif	Aspect fœtal et néonatal	En pratique	
			Prévision d'une grossesse	Femme enceinte
Propylthiouracile	Eviter des malformations majeures	Traverse le placenta Possibles anomalies réversibles de la fonction thyroïdienne ou goître	Consultation pré-conceptionnelle mais maintien du traitement	<u>1er trimestre</u> : posologie la plus faible <u>2ème et 3ème trimestres</u> : posologie la plus faible et surveillance échographique de la thyroïde fœtale + prévoir le post-partum
Carbimazole	4% des grossesses exposées : syndrome polymalformatif Aucun effet/dose	Métabolite actif (le thiamazole) traverse le placenta : Anomalies de la fonction thyroïdienne ou goitre	Consultation pré-conceptionnelle et préférence pour le propylthiouracile mais utilisation éventuellement envisagée si intolérance	<u>1er trimestre</u> : propylthiouracile de préférence Si utilisation du carbimazole : surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif haut et de la paroi abdominale <u>2ème et 3ème trimestres</u> : utilisation du carbimazole à la posologie la plus faible possible Surveillance échographique de la thyroïde fœtale + prévoir le post-partum

Une étude de 46 grossesses a été réalisée chez 35 femmes atteintes de la maladie de Basedow. Les patientes qui n'étaient pas sous thyroxine étaient mises sous méthimazole (métabolite actif du carbimazole) ou propylthiouracile. En effet, un traitement était nécessaire pour normaliser le bilan thyroïdien de deux tiers de ces patientes au premier trimestre [36].

A la fin du deuxième trimestre, l'agent thyrostatique aurait pu être stoppé dans 77% des cas.

A la fin de cette étude il a été constaté que le taux d'accouchements prématurés et le nombre de nouveau-nés de petits poids n'était pas augmenté. Un seul de ces nourrissons souffrait de thyrotoxicose néonatale. Par ailleurs, 37% des mères ont eu une récurrence post-partum de leur hyperthyroïdie.

En conclusion, le contrôle des facteurs thyroïdiens est majeur pendant la grossesse, il permet de mettre en place un traitement évitant des conséquences sur l'enfant.

3.4.6. Surveillance

Le traitement par antithyroïdiens de synthèse nécessite des bilans thyroïdiens réguliers : Dosage de la T4L à 4 semaines puis de la T4L et de la TSH (qui est plus tardive à se stabiliser) tous les 3 à 4 mois.

Une numération et formule sanguine est pratiquée avant le début du traitement puis de façon hebdomadaire pendant les 6 premières semaines, en raison du risque d'allergie entraînant une agranulocytose, caractérisée par une concentration en polynucléaires neutrophiles inférieure à $500/\text{mm}^3$ (0,3 à 0,7% des cas).

3.4.7. Interactions médicamenteuses

Une vigilance est nécessaire en cas de prise d'antithyroïdiens de façon concomitante avec un anticoagulant oral. En effet, l'hyperthyroïdie majore l'effet des anticoagulant oraux. Le traitement antithyroïdien, en rétablissant une euthyroïdie, impose de reconstrôler l'INR dans les premiers temps, dans la mesure où la réponse au traitement anticoagulant oral peut alors être diminuée.

Les doses de théophylline doivent être également diminuées car les concentrations sériques peuvent augmenter, avec un risque de toxicité.

La clairance rénale étant augmentée avec l'hyperthyroïdie, les posologies de certains médicaments sont à revoir à la baisse (prednisolone, érythromycine, glucosides digitaliques ou β -bloquants).

La prise de l'antithyroïdien sera interrompue si l'on traite momentanément l'hyperthyroïdie par de l'iode radioactif.

3^{ème} partie :

**Intérêt de la couverture des besoins
nutritionnels de la femme enceinte
présentant une dysthyroïdie
Besoins particuliers en iode et sélénium**

1. Recommandations nutritionnelles de la femme enceinte

1.1. **Références nutritionnelles pour la femme enceinte.**

Les apports nutritionnels conseillés chez la femme enceinte sont connus. Les données utilisées dans ce travail reposent sur l'Avis de l'ANSES relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS (Programme Nationale Nutrition Santé) pour les femmes enceintes ou allaitantes.

Le PNNS a été créé en 2001 et vise, au travers un plan de santé publique, à améliorer la santé de la population par l'intermédiaire de la nutrition et de l'activité physique. Il constitue une mesure phare au niveau national (inscrit au code de la santé publique – article L 3231) mais aussi international (Commission Européenne et lutte contre l'obésité infantile 2014-2020 et Organisation Mondiale de la Santé et Plan d'action Mondiale 2013-2020).

Le PNNS porte sur la prévention, avec le Programme National pour l'alimentation (PNA) et la Stratégie Nationale Sport Santé (SNSS) et se divise en cinq axes principaux :

- Axe 1 : Améliorer pour tous l'environnement alimentaire pour le rendre plus favorable à la santé.
- Axe 2 : Encourager les comportements favorables à la santé.
- Axe 3 : Mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques.
- Axe 4 : Impulser une dynamique territoriale
- Axe 5 : Développer la recherche, l'expertise et la surveillance en appui de la politique nutritionnelle.

Le 12 juillet 2016, la Direction générale de la santé a saisi l'ANSES afin d'effectuer une expertise permettant d'actualiser le PNNS chez les femmes enceintes ou allaitantes. Le projet aboutit le 3 décembre 2019 avec la publication de « l'Avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes ». L'ANSES se base sur des recommandations existantes dans d'autres pays et sur les relations épidémiologiques entre la consommation de groupes d'aliments et la santé des femmes enceintes et allaitantes et de leur enfant (hors grossesses pathologiques).

Elle conclut, en règle générale, au besoin d'augmenter l'apport énergétique aux trois trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement (Tableau 9).

Tableau 9 : Majoration des apports énergétiques en fonction du trimestre de la grossesse et chez la femme allaitante. (Anses)

		Majoration des apports énergétiques
Femme enceinte	1^{er} trimestre	70 kcal/j
	2^{ème} trimestre	260 kcal/j
	3^{ème} trimestre	500 kcal/j
Femme allaitante		500 kcal/j

Par ailleurs, les besoins en cuivre, iode, sélénium, zinc, vitamines A, B2, B5, B6, B8, B9, B12, C et choline pour les femmes enceintes et allaitantes augmentent, en tenant compte que les coefficients d'absorption du zinc et du fer augmentent dans cette situation (Tableau 10).

Tableau 10 : Références nutritionnelles pour les femmes enceintes et allaitantes (EFSA 2017)

	Anses 2016 Femmes adultes (+ 18 ans)	Efsa, 2017 Femmes enceintes	Efsa, 2017 Femmes allaitantes
Cu (mg/j)	1,0 (RNP)	1,5 (AS)	1,5 (AS)
Fe mg/j	11 et 16 (RNP) *	16 (RNP)	16 (RNP)
I (µg/j)	150 (AS)	200 (AS)	200 (AS)
Se (µg/j)	70 (AS)	70 (AS)	85 (AS)
Zn (mg/j)	7,5 ; 9,3 ; 11 (RNP) si 300, 600 ou 900 mg/j phytates	+ 1,6 (RNP)	+ 2,9 (RNP)
vitamine A (µg/j) **	650 (RNP)	700 (RNP)	1300 (RNP)
vitamine B2 (mg/j)	1,5 (AS)	1,9 (RNP)	2,0 (RNP)
vitamine B5 (mg/j)	4,7 (AS)	5 (AS)	7 (AS)
vitamine B6 (mg/j)	1,5 (AS)	1,8 (RNP)	1,7 (RNP)
vitamine B9 (µg équivalent folate alimentaire /j)	330 (RNP)	600 (AS)	500 (RNP)
vitamine B12 (µg/j)	4,0 (AS)	4,5 (AS)	5,0 (AS)
Vitamine C (mg/j)	110 (RNP)	105 (RNP)	155 (RNP)

RNP: Référence Nutritionnelle pour la Population (apport/jour couvrant le besoin de 97.5% de la population considérée)

AS : Apport satisfaisant

* : RNP pour les femmes ayant des pertes menstruelles faibles ou normales (80% de la population) : 11 mg/j
RNP pour les femmes ayant des pertes menstruelles élevées : 16 mg/j

** : ER = Equivalent Rétinol 1 µg ER = 1 µg de rétinol = 12 µg de β - carotène

Une vigilance accrue est apportée à certaines vitamines (vitamine D et vitamine B9) et certains minéraux (calcium et fer) qui ne nécessitent pourtant pas de supplémentation évidente pendant la grossesse. On parle alors de complémentation préventive, afin de diminuer le risque d'éclampsie, prééclampsie, naissance prématurée ou petit poids.

Dans cet Avis, l'ANSES mentionne également d'autres substances comme les phyto-estrogènes, phytostérols ou phytostanols, la caféine, les édulcorants intenses et les contaminants chimiques. Le rapport « sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations » nous intéresse tout particulièrement car il recommande une supplémentation en iode afin de contrer les effets des phyto-estrogènes sur la thyroïde, favorisant une hypothyroïdie.

1.2. Les compléments alimentaires [37]

Ces dernières années, la vente des compléments alimentaires est devenue très courante et les femmes enceintes, soucieuses de leur santé et de celle de leur enfant, n'échappent pas à cette tentation afin de palier à des carences avérées ou supposées.

1.2.1. Législation

Les compléments alimentaires sont définis dans la Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 comme « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés... ».

On parle de « denrée alimentaire » spécifique et non de médicament pour le complément alimentaire, ce qui permet une commercialisation hors AMM et le situe à une place particulière entre l'aliment et le médicament (figure 35).

Chaque mise sur le marché est examinée par la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) dépendant du ministère de l'Economie. Elle vérifie notamment la composition en se référant à la liste des ingrédients autorisés (établie par arrêté).



Figure 35 : Positionnement du complément alimentaire entre l'aliment et le médicament, d'un point de vue composition, dose, allégations et prescription médicale. [37]

1.2.2. Composition

Les compléments alimentaires contiennent des ingrédients dits « actifs » ayant un rôle nutritionnel ou physiologique mais également des ingrédients « non actifs » pour l'aromatisation ou les propriétés technologiques. Seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires (d'après l'article 4 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006) :

- Les nutriments définis au 2° de l'article 2 : **vitamines et minéraux** comme vitamine D, magnésium, calcium, chrome ...

- Les **substances à but nutritionnel ou physiologique** définies au 3° de l'article 2 (substances chimiquement définies autres que vitamines et minéraux) comme caféine, glucosamine, oméga-3, acides aminés...

- Les **plantes et préparations de plantes** définies au 4° de l'article 2 (tous les végétaux au sens large) comme valériane, aubépine...

- Les **autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle** (ou reconnue comme telle au sens du règlement UE n°2015/2283) comme les fruits et légumes.

- Les **additifs**, les **arômes** et les **auxiliaires technologiques** autorisés en alimentation humaine.

Ainsi, la composition et l'indication des compléments alimentaires peuvent être diverses et variées. Nous nous concentrons ici sur les compléments alimentaires « grossesse » et plus précisément à ceux qui contiennent de l'iode et/ou du sélénium. Dans le dictionnaire Vidal 2019, nous retrouvons 27 références dans la catégorie « Grossesse et allaitement » de la classification des compléments alimentaires (Tableau 11).

Tableau 11 : Liste des spécialités de la catégorie « Grossesse et allaitement » du Vidal (2019) Teneurs en iode et en sélénium et posologies.

Spécialités	Teneurs en iode	Teneurs en sélénium	Posologies	Autres composants
Ergynatal maternité	37,5µg = 25% VNR	5,5 µg = 10 % VNR	2 gélules/jour avant et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Fer
Femibion grossesse Metafolin + DHA	150µg = 100% VNR	30 µg = 55 % VNR	1 comprimé/jour pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Fer - Zinc
Femibion grossesse Metafolin	150µg = 100% VNR	26 µg = 47% VNR	1 comprimé/jour avant et pendant grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D - Fer
Gestarelle G3 Grossesse	150µg = 100% VNR	0	1 capsule/jour avant et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Fer
Maternix	0	0	1 capsule/jour pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D
Normalite 1000 Grossesse	75µg = 50% VNR	0	1 à 2 capsule(s)/ jour avant et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Zinc
Ogestan	150µg = 100% VNR	0	1 capsule/jour avant et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Fer – Zinc
Oligobs grossesse	150µg = 100% VNR	25 µg = 45% VNR	1 comprimé/ jour Pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Fer – Zinc
Sérénité grossesse	120µg = 80% VNR	30 µg = 55% VNR	1 capsule/jour avant et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Zinc
Vitalac	150µg = 100% VNR	50 µg = 91% VNR	1 comprimé/jour 1 mois avant la conception et pendant la grossesse	Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Fer - Zinc

*VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

La réglementation française a fixé par Arrêté (du 9 mai 2006) une dose journalière maximale de 150 µg d'iode dans les compléments alimentaires pour la population, qui est portée à 200 µg lorsqu'il est destiné spécifiquement aux femmes enceintes ou allaitantes. Dans la liste ci-dessus, la teneur maximale en sélénium est de 150 µg pour la posologie recommandée.

1.2.3. Consommation

La consommation de compléments alimentaires est rendue très facile puisqu'ils sont en vente libre. Ils peuvent être vendus en pharmacie, en parapharmacie, en magasins « bio », en Grandes et Moyennes Surfaces (GMS) ou encore sur des sites rattachés sur internet.

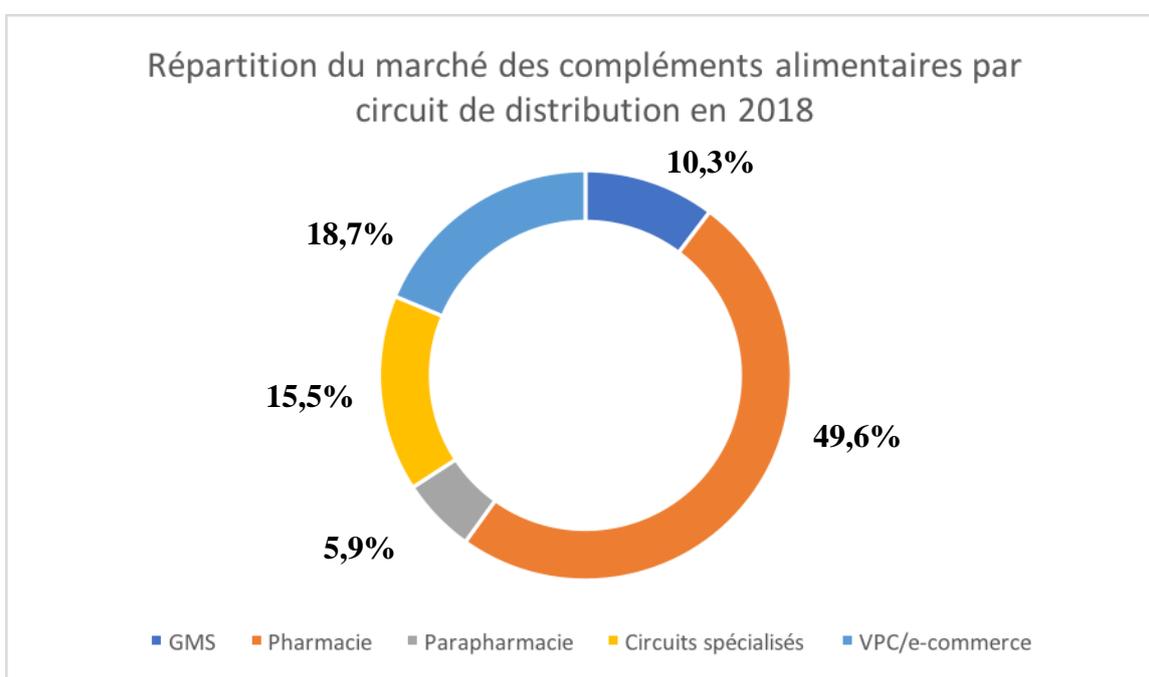


Figure 36 : Diagramme de la répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution [37]

D'après les données les plus récentes accessibles (2018), la pharmacie reste le lieu majoritaire de délivrance des compléments alimentaires. Il est donc important que le pharmacien soit en mesure d'apporter le conseil adapté pour entretenir la relation de confiance.

L'étude OpinionWay réalisée auprès du grand public en janvier 2019 concernant les français et les compléments alimentaires nous permet de conclure sur quelques points (Tableau 12) [34] :

Tableau 12 : Etude OpinionWay concernant l'avis des français sur les compléments alimentaires [37]

Domaines	Avis
Information	6 français sur 10 se sentent peu informés (surtout les hommes)
Bénéfices	Reconnus par une majorité (surtout les femmes)
Prescriptions	51% des français interrogés souhaiteraient que leur médecin conseillent/prescrivent (surtout : femmes, moins de 35 ans et consommateurs de compléments alimentaires)
Remboursements	55% estiment que les compléments alimentaires devraient être remboursés par les mutuelles/assurances (Surtout : femmes, moins de 35 ans et consommateurs de compléments alimentaires)
Consommation	46 % ont déjà consommé au moins une fois un complément alimentaire (surtout les femmes) 59% ont été conseillés par un professionnel de santé Les moins de 35 ans sont plus à l'écoute des conseils
Qualité/Prix	Jugé insuffisant sauf chez les moins de 35 ans.

Après analyse de cette étude, on remarque que les français en général font confiance aux compléments alimentaires et adhèrent à l'idée. On note que la catégorie la plus sensibilisée et la plus intéressée est celle des femmes de moins de 35 ans, population qui est la plus à même de consommer des compléments alimentaires « grossesse ».

Le marché des compléments alimentaires en France est en croissance depuis une dizaine d'années, d'environ 3-4% chaque année. Le segment « grossesse » est représentatif de cet essor avec une hausse de +3,9% par an depuis 2015.

2. Place des apports en iode chez la femme enceinte

L'iode intervient dans plusieurs métabolismes, majoritairement dans celui des hormones thyroïdiennes qui nous intéresse plus particulièrement. Pendant la grossesse il est important que la fonction thyroïdienne soit optimisée afin de subvenir aux besoins du fœtus. Comme vu précédemment, la sécrétion hormonale commence dès le début de la vie fœtale et est nécessaire au bon développement, en particulier neurologique du fœtus.

2.1. Apports alimentaires en iode

L'iode est un oligo-élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'iode provient de l'alimentation en majorité mais également de compléments alimentaires, d'antiseptiques ou de produits de contraste qui constituent quelquefois un apport d'iode non négligeable.

2.1.1. Besoins

Dans la population générale, les besoins en iode varient selon l'âge, le sexe et les situations physiologiques (grossesse, allaitement ...). La référence nutritionnelle pour la population (RNP) augmente avec l'âge jusqu'à l'adolescence et pendant la grossesse (Tableau 13). Les personnes âgées n'ont pas de besoin majoré en iode.

Tableau 13 : Valeurs de référence des besoins en iode selon l'âge (EFSA)

Age	Besoins en iode ($\mu\text{g/j}$)
1 à 3 ans	80
4 à 6 ans	90
7 à 9 ans	120
10 ans et +	150
Femmes enceintes et allaitantes	200

L'EFSA a fixé une limite supérieure de sécurité de 600 $\mu\text{g/j}$.

Le fœtus dépend exclusivement des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'à 20-22 semaines d'aménorrhée. Ensuite, il métabolise ses propres hormones thyroïdiennes mais dépend tout de même de l'apport d'iode alimentaire de sa mère réalisé par le passage placentaire des iodures maternels (Figure 27) et de sa disponibilité dans la circulation sanguine. Les besoins en iode maternel sont majorés car ils doivent satisfaire ceux de la mère et de l'enfant.

Il est important que ces besoins soient couverts dès les premières semaines de gestation au risque de conséquences graves sur le développement neurologique du fœtus, tout en restant vigilant au risque de surdosage, à l'origine d'hypothyroïdie néonatale.

2.1.2. Sources d'iode [38]

Les sources d'iode sont diverses et variées dans l'alimentation quotidienne et les concentrations sont très variables en fonction de l'espèce, du lieu de production ... Ceci explique pourquoi un tableau des teneurs en iode des aliments est un outil servant de guide de références et non une science exacte. (Tableau 14)

Tableau 14 : Teneurs en iode des aliments d'après CIQUAL (Centre d'information sur la qualité des aliments) par l'ANSES

Aliments	Teneur en iode (µg/100g)
Fucus vésiculeux	40 000
Sel blanc alimentaire, iodé	1860
Foie de morue (cru)	500
Huile de foie de morue	400
Saumon	300
Homard	240
Moule	197
Œuf (cuit)	192
Muesli	74.2
Brie / Fromage de chèvre	70
Fromage blanc	56
Chocolat	50

Le sel de table a été choisi comme support de l'enrichissement en iode (iodation) depuis 1952 en France. Cette méthode est utilisée dans le monde entier pour prévenir les carences en iode. Sa mise en œuvre est assurée par de grandes organisations comme Nutrition International soutenue par l'UNICEF, le PAM (Programme Alimentaire Mondiale), l'IGN (Iodine Global Network) ou encore le GAIN (Global Alliance for Improved Nutrition) avec le soutien des gouvernements. Le sel non iodé contient en moyenne 1,8 µg d'iode pour 100g tandis que le sel iodé (Tableau 13) contient 1860 µg pour 100g. Pour cela, on ajoute 20 milligrammes d'iodure de sodium par kilo de sel.

Ce sel iodé est utilisé dans l'alimentation des animaux destinés à la consommation humaine, dans la fabrication de fromage, pain, plats préparés...

Les algues peuvent être, selon l'espèce, un véritable « bolus » d'iode pour l'organisme. 24 espèces d'algues sont autorisées à la consommation en France, chacune montrant des teneurs en iode différentes. Le fucus (*fucus vesiculosus*) fait partie des algues fréquemment consommées, autrefois utilisé comme traitement des déficits en iode. Il est maintenant couramment utilisé dans le but d'une perte de poids (richesse en fibre, satiété rapide « coupe-faim », brûle-graisse...). Cette algue est à manipuler avec précautions car sa grande richesse en iode peut entraîner une hyperthyroïdie et sa concentration en iode est très variable.

Les vecteurs importants d'iode sont, naturellement, les produits d'origine marine : les poissons de mer (surtout les poissons gras comme le saumon, la morue ou le hareng), les œufs de poissons de mer et les fruits de mer mais également les œufs, les produits laitiers et céréaliers.

Le lait de vache contient de l'iode car il traverse facilement la barrière mammaire et se lie aux protéines animales. La vache consomme facilement de l'iode, au travers de l'herbe, du fourrage, mais surtout des pierres de sel à lécher ou des suppléments en minéraux. La saison influence la concentration (jusqu'à un facteur deux). L'alimentation dans l'agriculture biologique est moins riche, et donc, le lait l'est également (Figure 37).

La teneur cible en iode du lait est de 107 µg d'iode/kg, cette valeur étant impossible à standardiser pour toutes les raisons citées plus haut. C'est généralement la concentration moyenne retrouvée dans les laits demi-écrémés de la grande consommation ou dans des laits d'été.

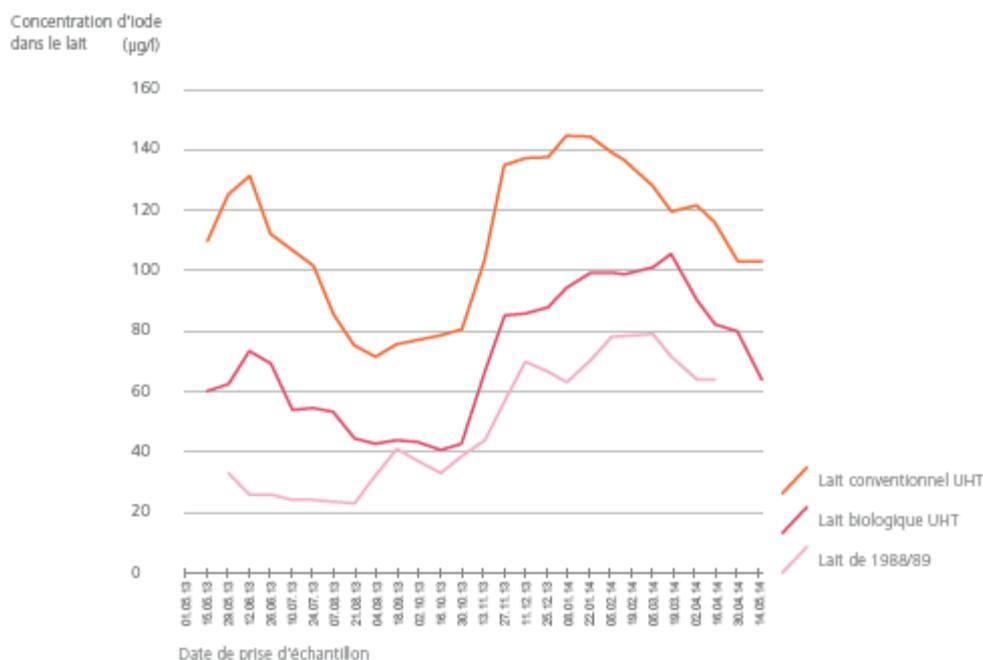


Figure 37 : Concentration d'iode dans le lait de consommation (2013/14) : comparaison entre le lait conventionnel et le lait biologique UHT et le lait de 1988/1989 [39]

L'iode ne s'accumule pas dans les muscles et n'est donc pas présent dans les viandes.

2.1.3. Couverture des besoins

La cohorte Elfe (suivie pour mieux connaître les facteurs ayant une influence sur le développement des enfants) constituée de 18 000 enfants nés en 2011, étudiée par Santé Publique France, est représentative de la population. La prévalence d'insuffisance d'apport est estimée par la méthode de la valeur seuil au Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) et le pourcentage de femmes ayant des apports inférieurs à l'Apport Satisfaisant (AS) a été calculé (Tableau 15). [40]

Tableau 15 : Apports des femmes enceintes dans la cohorte Elfe.

Pourcentages de femmes enceintes	Apports insuffisants
< 25 %	Vitamine B3 Calcium Phosphore
Entre 25 et 50 %	Vitamine B5 Vitamine B12 Vitamine C Vitamine E Magnésium
>75%	ALA (acide α -linoléinique) EPA (acide eicosapentaénoïque) Fibres Vitamine B9 Vitamine D Iode

L'iode fait partie des déficits d'apport les plus courants en oligoéléments pendant la grossesse dans le monde. L'étude SUVIMAX a confirmé un niveau de carence léger à modéré en France. [2]

La carence peut être de deux types : primaire ou secondaire.

La carence primaire est le déficit en iode dans le milieu (eau, aliments, sol ...) et s'explique par la variabilité géographique.

La couverture des besoins en iode est inégale selon la région. Cette disparité était d'autant plus marquée à l'époque où l'importation des aliments n'était pas si facile. Ce constat a été fait dès la découverte du crétinisme réparti de façon très hétérogène sur le territoire (Figure 38).

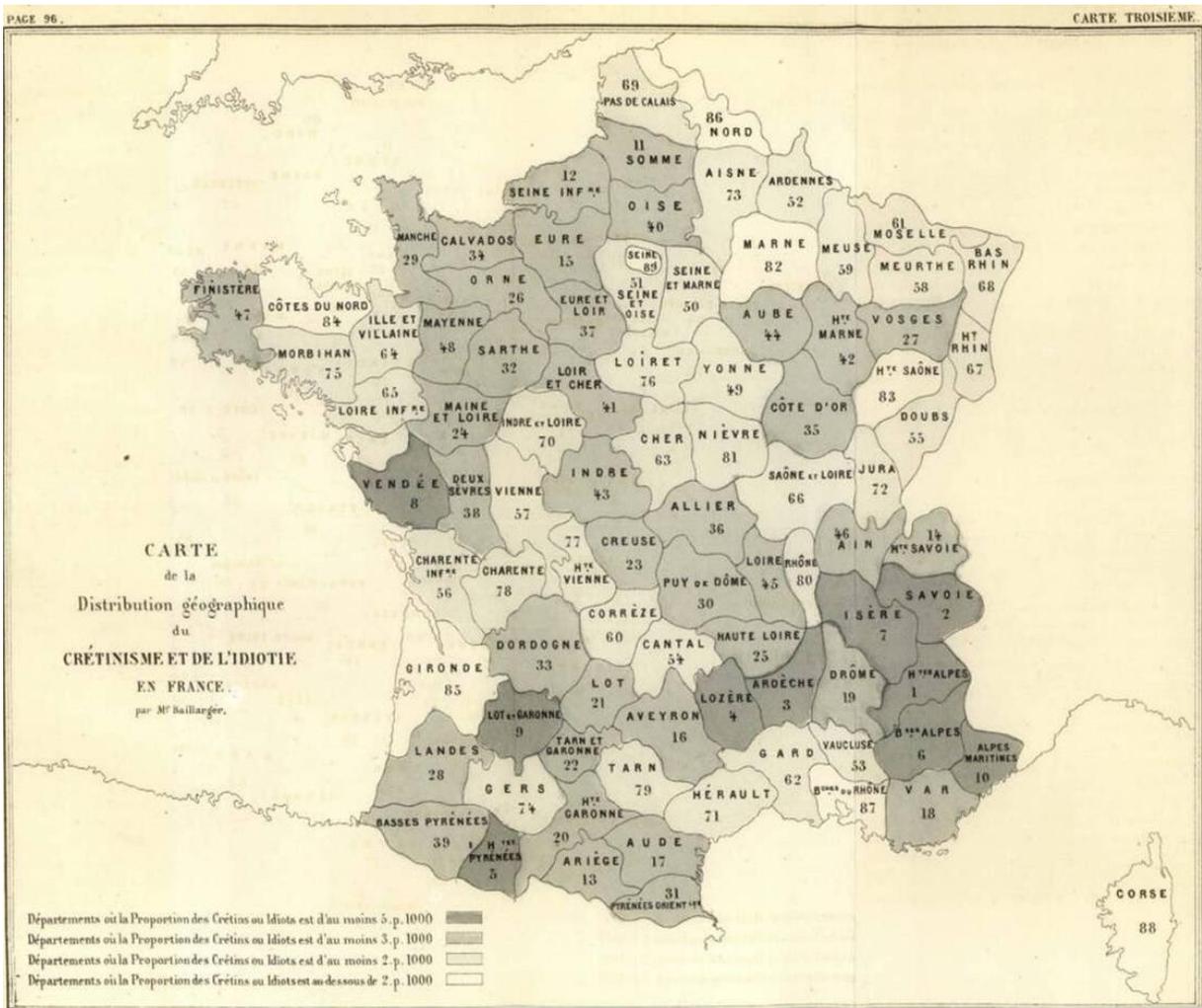


Figure 38 : Carte de la distribution géographique du crétinisme en France établie en 1873 par le Dr Jules Baillarger

La teneur en iode dans les sols influence sa concentration dans les aliments et dans l'eau.

L'éloignement de la mer entraîne un faible apport en iode atmosphérique marin, couplé à une utilisation des stocks d'iode (par le bétail notamment) qui ne sont pas forcément renouvelés. On pense ici aux régions montagneuses (Pyrénées, Alpes, Cordillères des Andes et Himalaya). Les faibles précipitations diminuent les apports en iode aux sols mais, à l'inverse, certains sols peuvent également ne pas retenir l'iode car trop lessivés (eau abondante qui fait ruisseler l'eau transportant l'iode vers les nappes phréatiques) comme les zones ayant subi les dernières glaciations (même si elles se situent en bord de mer).

Ainsi, selon la zone géographique, les aliments et l'eau consommés par la population (même au sein d'un même pays) ont des concentrations en iode différentes.

Ces différents facteurs entraînent des degrés de risques de carence ou d'excès en iode différents selon les zones dans le monde. (Figure 39)

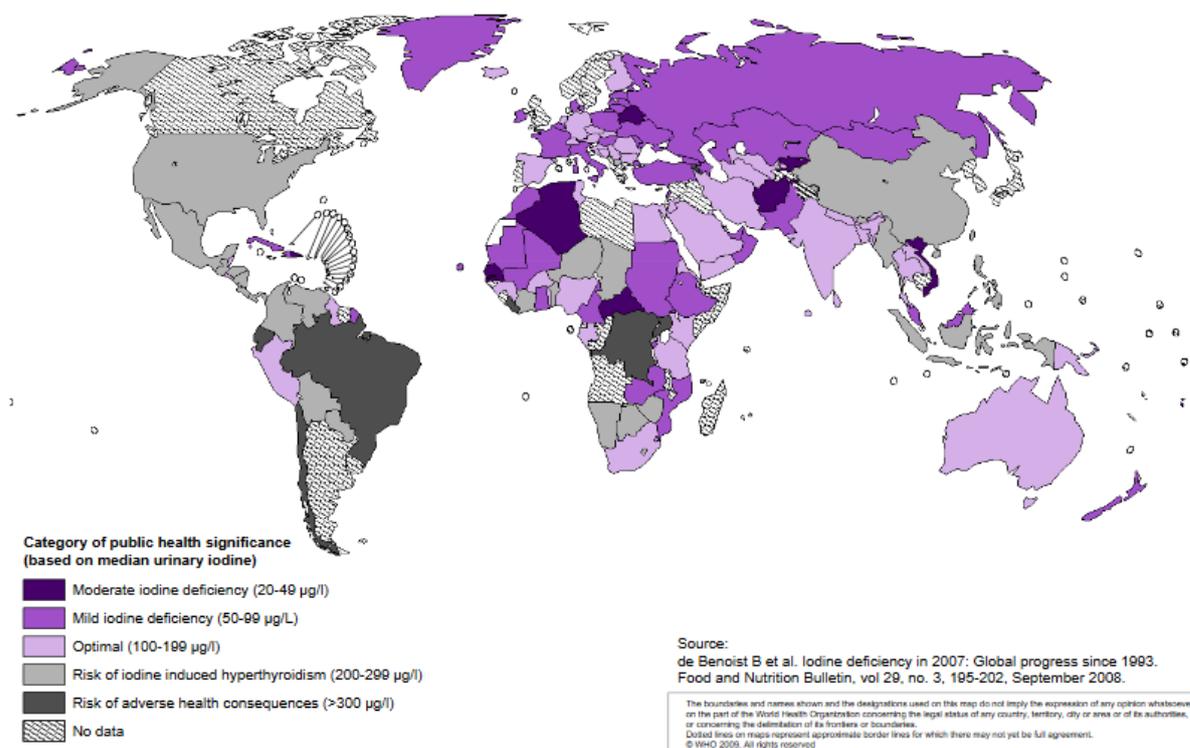


Figure 39 : Influence du statut en iode sur la santé de la population mondiale : Résultats basés sur la concentration en iode urinaire pour la période 1993-2006

En Inde par exemple, des échantillons ont été recueillis au nord-est (Longvah et Deosthale en 1998) et à Hyderabad (Mahesh en 1993) dans l'eau du sol. On observe un très net écart entre la moyenne la plus basse (Nagaland) et la moyenne la plus haute (Hyderabad) (Tableau 16). Sur un même territoire, les apports par l'eau du sol à la future alimentation de la population seront différents. [41]

Tableau 16 : Concentrations en iode dans l'eau du sol (µg/L). Echantillons du nord est indien (Longvah et Deosthale, 1998) et à Hyderebad (Mahesh en 1993)

State	No. of Samples	Range (µg/L)	Mean (µg/L)±SD
Arunachal Pradesh	24	3.2-14.5	6.98 ±2.1
Assam	44	4.3-31.5	8.89±4.9
Manipur	51	3.8-22.0	7.80±2.8
Meghalaya	35	4.3-14.7	7.68±1.84
Mizoram	48	4.0-13.9	6.92±1.7
Nagaland	54	3.2-11.9	6.57±1.5
Sikkim	31	3.0-12.6	6.65±1.8
Pooled data	287	3.0-31.5	7.38±2.7
Hyderabad	50	5.0-63.7	36.5±4.8

La carence secondaire est due à des facteurs modifiant l'utilisation de l'iode par l'organisme, des facteurs anti-thyroïdiens (ou goitrogènes) ou encore une maladie thyroïdienne.

Les facteurs goitrogènes sont des facteurs extérieurs comme la consommation d'isoflavones oestrogéniques, ou polluants comme le perchlorate, les nitrates et le thiocyanate.

Les isoflavones oestrogéniques sont les protéines de soja. Elles sont souvent utilisées pour soulager les femmes des symptômes de la ménopause, pour nourrir le bétail (consommé par la suite) et pour remplacer la viande dans certains régimes. Ce sont des molécules fréquemment retrouvées.

En 1971, Hemken et al montrent que le soja contient une molécule goitrogène : Des veaux goitreux sont nés de vaches nourries avec de l'ensilage de maïs, d'orge et de soja dans le Maryland (EU), zone non carencée en iode (l'alimentation des vaches avait une concentration en iode supérieure aux recommandations officielles). Il a été distribué à deux groupes de bétail le même fourrage mais deux sources de protéines différentes : l'une provenant de graines de soja et l'autre de graines de coton et de l'urée.

Le groupe des vaches nourries à base de soja a donné naissance à des veaux goitreux. La nature goitrogénique du soja a donc été prouvée.

On a ensuite analysé l'extrait de soja et identifié les deux isoflavones génistéine et daidzéine comme composants principaux (en comparaison directe avec les isoflavones de référence).

En présence d'ion iodure, la génistéine et la daidzéine ont bloqué l'iodation de la tyrosine par la thyroperoxydase en créant des mono, di et tri-iodo-isoflavones.

La CI50 (Concentration inhibitrice médiane) en génistéine et daidzéine de l'action de la thyroperoxydase est d'environ 1 à 10 μM , ce qui est en rapport avec les concentrations retrouvées dans le plasma de personnes consommant du soja (environ 1 μM). [42]

Une partie de l'Avis de l'ANSES est consacrée à la consommation de phyto-estrogènes pendant la grossesse, en se basant sur le rapport « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations » (AFSSA en 2005). La consommation de phyto-oestrogènes doit être limitée chez la femme enceinte et une supplémentation en iode est conseillée en raison de la diminution de l'absorption de l'iode. Un Avis de l'ANSES en 2011, relatif à l'évaluation des risques liés aux substances à but nutritionnel ou physiologique dans l'objectif de restreindre ou interdire leur emploi dans les denrées alimentaires, confirme les recommandations de l'AFSSA. Au-delà d'1 mg par kilogramme de poids corporel par jour de phyto-estrogènes, des effets indésirables pour le fœtus sont susceptibles d'apparaître (augmentation du risque de cancer du testicule ou du sein à l'avenir). Pour ce qui est de la baisse d'absorption de l'iode en présence de phyto-estrogènes, le groupe de travail « phyto-estrogène » propose une supplémentation en iode d'environ 125 $\mu\text{g/j}$ (sous forme de sel iodé ou de complexes polyvitaminiques) afin d'éviter une carence.

2.2. Risques d'une carence en iode chez la femme enceinte

2.2.1. La carence iodée dans l'histoire.

Le goître est évoqué depuis l'Antiquité, sous le terme de « tuméfaction du cou ». La thyroïde est découverte au XVI^{ème} siècle et le lien est fait avec une hypertrophie de la thyroïde au XVII^{ème} siècle.

Historiquement, la conséquence d'une carence en iode la plus connue pendant la grossesse est le crétinisme, évoqué et associé au goître à partir du XVI^{ème} siècle.

Le crétinisme est causé par une hypothyroïdie maternelle qui provoque des troubles du développement physique (myxœdème, forme de nanisme harmonieux...) et intellectuel (allant du ralentissement intellectuel à l'état presque végétatif) de l'enfant (Figure 40).

Le crétinisme a disparu de l'Europe et des Etats-Unis au début du XX^{ème} siècle à la suite des campagnes d'iodation permettant une supplémentation généralisée de la population.

En 1950, des cas de crétinisme et de goître sont réapparus en Chine, en équateur et en Mongolie (dans les régions les plus retirées). Des études ont été menées et ont permis de mieux connaître le lien entre la carence prénatale en iode (précédemment découverte au début du 19^{ème} siècle) et ce trouble.



Figure 40 : Troubles du développement physique évoquant le crétinisme

2.2.2. Les facteurs influençant la carence en iode

Différents facteurs influencent la carence iodée chez la femme enceinte, c'est-à-dire qu'à alimentation égale, certaines femmes sont plus à risque de carence.

Une étude transversale a été menée d'avril 2017 à septembre 2018 auprès de 884 femmes de 20 à 45 ans. L'UIC (concentration urinaire en iode) a été mesurée de façon aléatoire par une méthode manuelle (technique de Sandell-Kolthoff) et les dossiers suivis du début de la grossesse jusqu'au post-partum (Tableau 17) [43].

Sur 884 participantes, 838 (94,8% de la population) montraient une concentration d'iode urinaire supérieure à 150 µg/L et 46 (5,2%) une concentration inférieure à 150 µg/L. La concentration médiane étant de 176 (165-196) µg/L.

Tableau 17 : Etude des facteurs pouvant influencer les concentrations urinaires en iode chez la femme enceinte [43]

Variables	Urinary iodine < 150 µg/l Mean(SD), N(%)	Urinary iodine ≥150 µg/l Mean(SD), N(%)	All participants Mean(SD), N(%)	P-value
Urinary iodine concentration (µg/l)	131.3 (130-137)	176 (165-197)	176 (165-196)	<0.001
Age (years)	29.3 ± 4.9	29.2 ± 14.8	29.2 ± 14.5	0.91
No. of live deliveries	1.47 ± 0.89	1.73 ± 0.86	1.71 ± 0.87	0.091
No. of previous pregnancies	1.91 ± 0.91	2.07 ± 1	2.06 ± 1	0.25
Weight before pregnancy (Kg)	62.4 ± 11.2	64.5 ± 20.3	64.3 ± 19.9	0.25
The timing between the two most recent pregnancies (year)	3.25 ± 0.29	4.57 ± 0.15	4.5 ± 0.14	0.002
Weight gain during pregnancy (Kg)	9 ± 5	12.8 ± 5.5	12.6 ± 5.6	<0.001
Type of pregnancy				
Planned	25 (4.0)	600 (96)	625 (72.93)	0.004
unplanned	21 (9.05)	211 (90.95)	232 (27.07)	
Mother's level of education				
Illiterate	2 (8.3)	22 (91.7)	24 (2.72)	<0.001
Senior high	27 (12)	198 (88)	225 (25.5)	
B.S.	16 (2.6)	606 (97.6)	622 (70.5)	
M.S. or higher	1 (9)	10 (91)	11 (1.25)	
Iodinated salt consumption				
yes	41 (5.2)	751 (94.8)	792 (89.59)	0.91
no	5 (5.4)	87 (94.6)	92 (10.41)	
Complement intake during pregnancy				
yes	32 (4)	775 (96)	807 (91.22)	<0.001
No	14 (18.2)	63 (81.8)	77 (8.71)	
Fish consumption				
yes	34 (5.06)	638 (94.94)	672 (77.51)	0.54
No	12 (6.15)	183 (93.85)	195 (22.49)	
Egg consumption				
Twice weekly	30 (5.3)	539 (94.7)	569 (66.09)	0.93
Less than twice per week	15 (5.1)	277 (94.9)	292 (33.91)	

D'après les valeurs usuelles de l'OMS (Tableau 18), 5,2% des participantes montraient des concentrations insuffisantes, 91% des concentrations adéquates et 3,7% des niveaux plus que suffisants (mais aucune concentration supérieure à 500 µg/L).

Tableau 18 : Carence en iode chez la femme enceinte évaluée par la mesure de la concentration urinaire en iode, d'après l'OMS [44]

Carence	Aucune	Légère	Modérée	Sévère
Iode urinaire (µg/L)	>100	50-99	20-49	<20

Les principaux facteurs influençant la carence en iode sont :

- La prise de poids pendant la grossesse (OR = 0,88 ; IC à 95% = 0,64-0,95).
- Le nombre de grossesses précédentes (OR = 0,59 ; IC à 95% = 0,39-0,89)
- Les grossesses rapprochées (OR = 0,78, IC à 95% = 0,64-0,95)
- La planification de la grossesse ou non (OR = 2,92 ; IC à 95% = 1,29-6,58).
- La consommation de compléments nutritionnels (OR = 3,64, IC à 95% = 1,44-9,1)

Ces résultats montrent deux facteurs permettant d'éviter la carence en iode, la planification de la grossesse et la consommation de compléments nutritionnels (OR > 1). [43]

2.2.3. Les conséquences d'une carence iodée pendant la grossesse. [43]

Il a été observé que la nécessité d'une admission en unité de soins intensifs néonataux (OR = 4,64 ; IC = 1,81-11,9) ainsi que les accouchements prématurés (OR = 3,29 ; IC = 1,51-7,1) sont significativement liés à une carence maternelle en iode avant l'accouchement.

(Tableau 19)

Tableau 1749 : Évaluation des effets des variables entraînant des concentrations urinaires d'iode inférieures à 150 µg/L [43]

Variables	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	(OR, 95% CI)	P-value	(AOR,95% CI)	P-value	(AOR,95% CI)	P-value
Age (years)	1.0 (0.98–1.02)	0.96	1.005 (0.98–1.02)	0.65	–	–
No. of live deliveries	0.67 (0.43–1.04)	0.079	0.85 (0.35–1.19)	0.24	–	–
No. of previous pregnancies	0.84 (0.61–1.15)	0.29	0.63 (0.30–1.35)	0.16	0.59 (0.39–0.89)	0.012
Weight gain during pregnancy	0.86 (0.8–0.92)	< 0.001	0.88 (0.82–0.95)	0.002	0.87 (0.83–0.95)	0.002
The timing between the recent two pregnancies	0.80 (0.68–0.94)	0.007	0.78 (0.64–0.95)	0.014	0.8 (0.68–0.95)	0.015
Type of pregnancy						
Planned	Reference	–	Reference	–	Reference	–
Unplanned	2.38 (1.30–4.35)	0.005	2.92 (1.29–6.58)	0.01	3.3 (1.65–6.63)	0.001
Mother's level of education						
Illiterate	Reference	–	Reference	–	Reference	–
Senior high	0.88 (0.19–4.1)	0.88	0.22 (0.04–1.35)	0.11	–	–
M.S.	0.49 (0.1–2.1)	0.35	0.13 (0.3–0.73)	0.022	–	–
B.S or higher	1.1 (0.09–13.5)	0.94	0.1 (0.05–1.79)	0.11	–	–
Iodinated salt intake						
Yes	Reference	–	Reference	–	Reference	–
No	1.05 (0.40–2.73)	0.91	0.91 (0.11–2.29)	0.38	–	–
Complement intake during pregnancy						
Yes	Reference	–	Reference	–	Reference	–
No	5.38 (2.73–10.6)	< 0.001	3.64 (1.44–9.1)	0.006	4.8 (2.1–10.1)	< 0.001
Fish consumption						
Yes	Reference	–	Reference	–	Reference	–
No	0.81 (0.41–1.6)	0.54	0.89 (0.41–1.56)	0.58	–	–

^a univariate model

^b full model by enter method

^c backward stepwise model

La corrélation entre une concentration élevée en iode dans les urines et une hypothyroïdie néonatale est significative ($p < 0,001$) (Tableau 20)

Le risque d'hypothyroïdie néonatale peut être diminué par la planification de la grossesse, des intervalles de temps appropriés entre les grossesses (entre 12 mois et 5 ans) et des apports nutritionnels adaptés (cf 3^{ème} partie de la thèse). On peut supposer qu'une surveillance avec des dosages et un suivi, une euthyroïdie stable et des apports nutritionnels adaptés permettent de diminuer le risque d'hypothyroïdie néonatale.

Tableau 1820 : Hypothyroïdie néonatale et concentration en iode pendant le 3^{ème} trimestre

Type d'hypothyroïdie néonatale	UIC ≥ 150 µg/L (n = 838)	UIC < 150 µg/L (n= 46)	P
Absente	628 (71%)	25 (2,8%)	<0,001
Modérée	194 (22,9%)	8 (0,9%)	
Sévère	16 (1,8%)	13 (1,5%)	

UIC : Concentration urinaire en iode

Une surveillance de la concentration en iode urinaire pourrait être importante pour prévenir le risque d'accouchements prématurés et d'admission dans les services de soins intensifs néonataux. En pratique, cet examen n'est pas systématiquement prescrit chez les femmes enceintes.

2.3. Risque d'un surdosage en iode

2.3.1. Facteurs influençant la surcharge en iode [45]

L'iode fait partie du groupe C dans la classification en fonction du risque de dépassement de la limite de sécurité, le risque est donc considéré comme élevé.

L'OMS recommande un apport quotidien de 150 µg, au-delà, des signes de surdosage (hyperthyroïdie) peuvent apparaître et un apport de 1100 µg/j semble toxique (limite de sécurité fixée à 600 µg par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments).

La surcharge en iode est le plus souvent causée par l'amiodarone ou encore les produits de contraste utilisés en radiologie. Même si l'on observe une augmentation des dysthyroïdies depuis la décision d'iodation du sel de table, les risques de cette mesure sont très inférieurs aux bénéfices. La consommation d'algues par la population a fait l'objet d'une alerte par l'ANSES en 2018, afin d'alerter sur la forte concentration en iode dans les algues, trop rarement évoquée. L'ANSES constate que ce phénomène est nouveau car « la consommation des algues alimentaires est un phénomène émergent en France et en Europe, notamment induit par le développement de la restauration japonaise et de la consommation de certains sushis ».

A titre d'exemple, on peut trouver en France le kombu royal (*Laminaria saccharina*) qui contient de l'ordre de 3400 µg d'iode par gramme d'algue.

Ainsi, l'ANSES déconseille la consommation d'algues aux publics à risque : les personnes présentant un dysfonctionnement thyroïdien, une maladie cardiaque ou une insuffisance rénale, les personnes sous traitement contenant de l'iode ou du lithium et les femmes enceintes ou allaitantes (hors avis médical).

2.3.2. Les conséquences de l'excès d'apport en iode : l'effet Wolff-Chaikoff [46]

Un excès d'apport en iode se manifeste par une hyperthyroïdie (rythme cardiaque accéléré, palpitations, transpiration, troubles de l'humeur) ou par une hypothyroïdie due à l'effet de Wolff-Chaikoff, protégeant la thyroïde. Au-delà des signes associés à une dysthyroïdie, un

surdosage en iode peut entrainer des vomissements, des nausées ou une anurie pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale.

L'effet Wolff-Chaikoff est l'arrêt de la métabolisation de l'iode au niveau de la thyroïde lorsqu'il arrive en trop grande quantité, exactement comme dans l'hypothyroïdie sous amiodarone.

L'iode en excès est transporté dans la thyroïde, ce qui entraine alors une inhibition transitoire de l'activité de la thyroperoxidase (TPO), donc la diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Figure 41-A). Un « échappement à l'effet Wolff-Chaikoff » se produit dans les 48h, il y a alors une diminution spectaculaire de l'expression des symports Na/I (NIS) qui permet une entrée moindre de l'iode dans la cellule et une reprise progressive de la synthèse d'hormones thyroïdiennes (Figure 41-B).

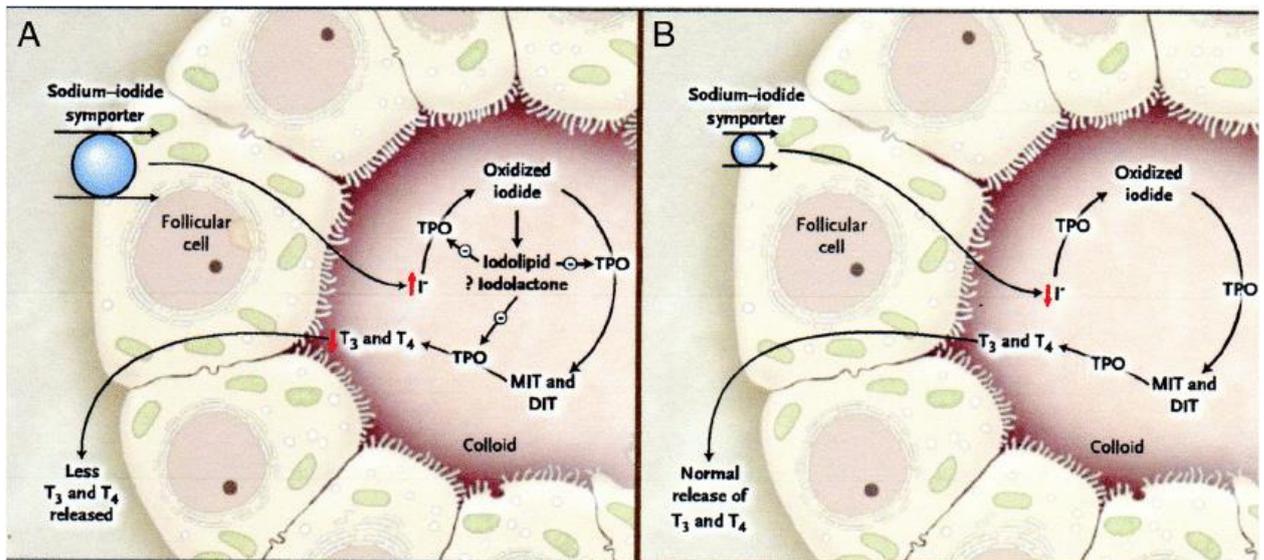


Figure 41 : Effet Wolff-Chaikoff : effet aigu (A) et échappement (B)

2.3.3. Cas de nutrivigilance (Tableau 21)

Les cas de surdosage en iode chez la femme enceinte existent et des cas de nutrivigilances ont été rapportés. Les « Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance » est un Avis de l'ANSES publié en mai 2017, faisant l'objet d'un rapport d'expertise collective. [47]

Ce rapport fait suite à la mise en place du dispositif national de Nutrivigilance (en 2009) ayant recensé 44 signalements d'effets indésirables possiblement liés à la consommation, au cours de la grossesse, de compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes. Parmi ces

signalements : 11 ont été analysés et les 33 autres considérés comme non recevables (manque d'informations ou absence d'effets indésirables).

Les effets indésirables sont principalement d'ordre endocrinien ou métabolique (hypercalcémies et hypothyroïdies néonatales), gastroentérologique et obstétrical et dans deux cas, ils ont mené à une interruption médicale de grossesse.

Nous nous intéresserons plus précisément aux effets endocriniens et métaboliques déclarés et associés à la consommation de compléments alimentaires contenant de l'iode. Nous en avons recensé deux entraînant une hypothyroïdie néonatale.

Tableau 1924 : Cas de nutrivigilance recevables impliquant un complément alimentaire « grossesse » recensés par l'ANSES [47]

Références	2011-043	2009-034
Produits consommés	<p>Mère : CA « Grossesse » au 3ème trimestre (300 µg d' iode /jour)</p> <p>Accouchement par césarienne nécessitant une préparation par un antiseptique iodée (10.000 µg/ml d' iode libre).</p>	<p>Mère : CA « grossesse » pendant toute la durée de la grossesse</p> <p>Pas d'information sur une préparation à la césarienne par de la bêtaïne iodée</p>
Informations complémentaires	<p><u>NN</u> : TSH haute sans signe clinique.</p> <p>Examen : thyroïde en place et sans malformation</p> <p>Pas d' iodémie/iodurie chez l' enfant</p> <hr/> <p>Mère : TSH normalisée (après traitement par Lévothyrox® à dose décroissante)</p> <p><u>Examens</u> (échographie et scintigraphie) orientent vers une forme transitoire d' hypothyroïdie congénitale</p> <p><u>Iodémie</u> : élevée à 1116 µg/L (N : 34-80 µg/L)</p>	<p><u>NN</u> : naissance par césarienne</p> <p>Hypothyroïdie clinique : bébé calme, somnolent, sub-ictérique avec une prise de poids faible.</p> <p>TSH élevée + T4 totale diminuée.</p> <p><u>Scintigraphie</u> : absence complète de fixation cervicale sans foyer ectopique</p> <p><u>Echographie</u> : ne permet pas de voir la thyroïde.</p> <p>L-thyroxine (5 gouttes/j puis 3 gouttes/j)</p> <p>Evocateur d' une éventuelle ectopie avec scintigraphie blanche due à une saturation en iode.</p>
Score chronologique (C) et sémiologique (S)	<p>C2 : délai compatible, évolution non interprétable</p> <p>S2 : quelques étiologies recherchées et écartées</p>	<p>C2 : délai compatible, évolution non interprétable</p> <p>S1 : pas de recherche d' une surcharge iodée</p>
Imputabilité (B)	Possible (I2)	Possible (I2)

CA : Complément Alimentaire

S : Sémiologique

C : Chronologique

I : Imputabilité

Ces deux cas de nutrivigilance peuvent être liés à la consommation de compléments alimentaires « grossesse » au vu de l'apport d'iode probablement trop important : une saturation en iode de la thyroïde fœtale dans le premier cas et une iodémie très élevée de la mère dans le deuxième cas. L'hypothyroïdie clinique fœtale peut être signe d'un surdosage en iode. Ces cas de surdosage sont plus susceptibles d'apparaître lorsqu'une hypothyroïdie est sous-jacente chez la mère.

3. Place du sélénium chez la femme enceinte

Le sélénium est généralement moins connu que l'iode, mais tout aussi indispensable. Véritable « défenseur » de l'organisme, il compose certaines enzymes anti-oxydantes (sélénoprotéines) qui permettent de lutter contre les radicaux libres en excès responsables de dommages cellulaires (stress oxydant) et a un effet stimulant de l'immunité. Il contribue à la bonne fonction thyroïdienne.

3.1. **Apports alimentaires en sélénium**

3.1.1. *Besoins*

Les besoins quotidiens en sélénium sont de 20 à 80 µg selon l'âge et l'activité (Tableau 22).

Tableau 2022 : ANC (Apports Nutritionnels Conseillés) en sélénium selon l'âge et la situation physiologique (ANSES)

Age/état	ANC quotidiens en sélénium
Enfant 1 à 3 ans	20 µg
Enfant 4 à 12 ans	30 à 45 µg
Adolescents 13 à 19 ans	50 µg
Hommes adultes	60 µg
Femmes adultes	50 µg
Femmes enceintes (> 3 ^{ème} trimestre)	60 µg
Femmes allaitantes	60 µg
Personnes âgées	60 à 80 µg

3.1.2. Sources

Le sélénium est un oligo-élément que l'on retrouve naturellement dans de nombreux aliments. Ils sont la seule source de sélénium car il n'est pas recyclé par l'organisme.

Il existe sous deux formes : inorganiques (sous forme de sélénate et de sélénite) ou organiques (sous forme de sélénométhionine et de sélénocystéine).

Les sols contiennent des sélénites et des sélénates inorganiques que les plantes accumulent et convertissent en sélénocystéine et sélénométhionine organiques.

Les principales sources alimentaires sont la viande, les poissons et crustacés, les œufs (dans le jaune) et les oléagineux (colza, arachide, tournesol, sésame, noix, amandes, olive, noisettes...) (Tableau 23)

Tableau ~~2123~~ : Teneurs en sélénium des aliments (Ciquel)

Aliments	Teneur en sélénium µg/100 g
Thon au naturel	305
Cabillaud	136
Maquereau	94,7
Foie de morue	107
Coquille Saint-Jacques	61,4
Moule	57,5
Fucus vésiculeux	88,4
Œuf cru	83,5
Œuf cuit	76,4
Lapin	75,1
Champignon (cèpe)	120
Foie de veau	40
Rognon de veau	120
Noix du Brésil	103
Moutarde à l'ancienne	70
Lentilles	50
	µg pour 250 mL
Lait entier de vache	9,5
Lait écrémé	8
Lait demi-écrémé de vache	6,4
Lait humain	5

Le sélénium est stocké dans les protéines animales :

- Les fruits de mer et les abats sont les sources alimentaires les plus riches en sélénium.

- La viande, puisque le muscle squelettique est son site principal de stockage (28% à 46% du pool total de sélénium).

- Les céréales et les produits laitiers contiennent également du sélénium. Le stockage dans le lait permet une transmission de sélénium à la descendance.

3.1.3. Couverture des besoins

Dans le cadre d'une alimentation diversifiée et équilibrée, le besoin de complémentation en sélénium est rare. Néanmoins, les besoins en sélénium sont augmentés au cours de la grossesse.

On observe une grande disparité des apports en sélénium, à alimentation égale, due principalement à la différence de teneur en sélénium des sols et des eaux et donc des plantes et de toute la chaîne alimentaire.

La forme organique du sélénium doit être utilisée, mais les compléments alimentaires ne sont pas équivalents car dosés très différemment, allant de 5,5 µg par gélule à dix fois plus (Tableau 11).

Il est important de doser précisément le sélénium dans les compléments alimentaires car la plage entre les effets bénéfiques et les effets toxiques est relativement faible (apport journalier conseillé à 150 µg et dose limite de sécurité à 270µg).

La répartition mondiale des concentrations des sols en sélénium explique les carences dans certaines régions (Figure 42).

Dans le monde entier, entre 500 000 et un million de personnes souffrent d'une carence en sélénium, majoritairement dans les régions sèches mais aussi dans les régions où le sol est riche en carbone organique (qui se combine avec le sélénium et le retient) ou dans les régions où l'agriculture est intensive. A certains endroits, des mesures sont mises en place afin de lutter contre cette carence. A titre d'exemple, en Mongolie, un programme d'enrichissement en sélénium des grains constituant l'alimentation des poules pondeuses a été mis en place en 2016 dans le but d'enrichir les œufs en sélénium et ainsi compléter la population.

Dans les pays de l'Est de l'Europe, on a choisi d'enrichir les engrais artificiels en sélénate de sodium (Finlande) ou encore le fourrage des vaches laitières (Suède et Finlande).

Les apports en sélénium semblent plus élevés au Venezuela, au Canada, aux États-Unis et au Japon comparativement à l'Europe, tandis que la Nouvelle Zélande et la Chine semblent être à des niveaux d'apports bas (Figure 42).

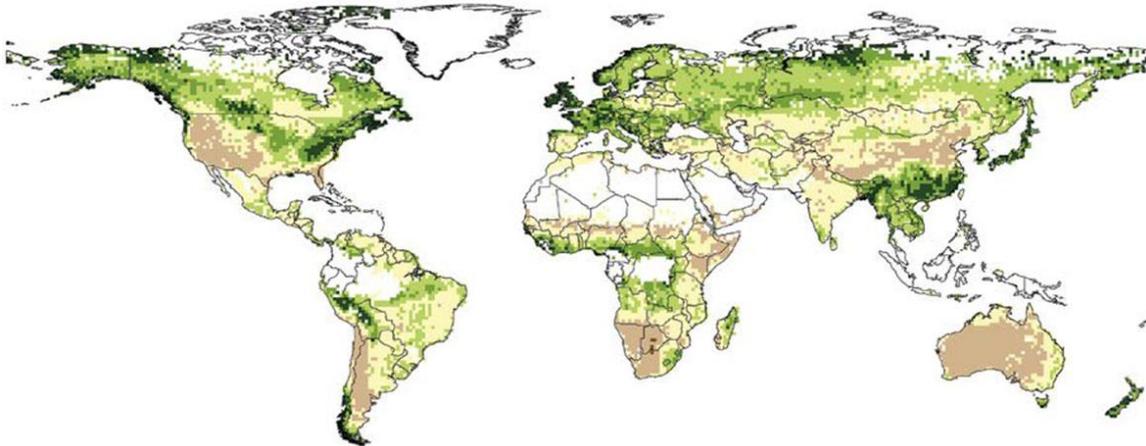


Figure 42 : Carte des concentrations en sélénium dans le sol dans le monde [Horizons-2017]

Vert foncé : concentration élevée du sol en sélénium
Beige : concentration faible du sol en sélénium

3.2. Carence en sélénium

3.2.1. Facteurs influençant une carence en sélénium

La carence en sélénium est rare et est observée majoritairement dans les cas de maladies induisant un défaut d'absorption de l'oligo-élément telles que les maladies inflammatoires intestinales chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), l'alcoolisme, l'alimentation par voie parentérale, les situations aiguës inflammatoires, l'anorexie. Une carence peut également être due à des pertes excessives (élimination du sélénium par voie urinaire) : dialyse, syndrome néphrotique, diurétiques, abus de laxatifs ou diarrhées de longue durée.

Chez les femmes enceintes, les concentrations sériques en sélénium sont plus basses que chez les femmes non-enceintes, ce qui explique des besoins accrus. Une étude a été publiée en mars 2020, analysant les concentrations en sélénium, Zinc en manganèse chez un groupe de femmes enceintes par rapport à un groupe de contrôle composé de femmes non-enceintes (Tableau 24) [48].

Tableau 2224 : Concentrations en sélénium, zinc et manganèse dans le sérum des femmes enceintes comparées à un groupe de contrôle [d'après la ref 48].

Trace Element	Control Group (Mean ± SD) ^b	Pregnant Group (Mean ± SD) ^b	95% Confidence Interval of Difference	p-Value ^a
Selenium (µmol/L)	2.76 ± 1.15	2.26 ± 1.09	[0.05; 0.97]	0.031
Zinc (µmol/L)	29.54 ± 7.62	21.86 ± 7.21	[4.63; 10.71]	<0.001
Manganese (log ₁₀ nmol/L)	1.38 ± 0.09	1.40 ± 0.09	[-0.05; 0.02]	0.365

^a General linear model controlled for age, BMI, education, income, physical activity, and parity; ^b Adjusted for covariates.

Les concentrations en sélénium ont été comparées également dans le groupe de femmes enceintes entre les multipares et les primipares et aucune différence n'a été trouvée (Tableau 25).

Tableau 2325 : Concentrations en sélénium, zinc et manganèse dans le sérum de femmes enceintes (primipare ou multipare) [d'après la ref 48]

Trace Element	Primipara (Mean ± SD) ^b	Multipara (Mean ± SD) ^b	95% Confidence Interval of Difference	p-Value ^a
Selenium (µmol/L)	2.48 ± 1.18	2.25 ± 1.18	[-0.33; 0.79]	0.427
Zinc (µmol/L)	21.61 ± 8.03	22.48 ± 8.03	[-4.69; 2.95]	0.656
Manganese (log ₁₀ nmol/L)	1.43 ± 0.10	1.38 ± 0.10	[0.01; 0.10]	0.025

^a General linear model controlled for age, BMI, education, income, physical activity, antenatal visits, and previous miscarriages; ^b Adjusted for covariates.

Les statuts en sélénium, zinc et manganèse des femmes enceintes ont été comparés aux complications maternelles et fœtales dans ce groupe. Les sélénémies n'ont pas été associées de façon significative avec les complications maternelles (p=0,981) et les complications fœtales (p=0,393) (Tableau 26).

Tableau 2426 : Association du sélénium, zinc et du manganèse sériques dans le sérum des femmes enceintes avec le risque de complications maternelles et fœtales. [d'après la ref 48]

	Odds Ratio	95 % Confidence Interval	p-Value
Selenium			
Maternal Complications	1.006	[0.605; 1.673]	0.981
Child Complications	0.728	[0.351; 1.509]	0.393
Zinc			
Maternal Complications	0.921	[0.842; 1.007]	0.071
Child Complications	0.997	[0.902; 1.102]	0.954
log₁₀-Manganese ^c			
Maternal Complications	3.175	[1.631; 6.181]	0.038
Child Complications	1.420	[-1.999; 4.820]	0.413

^a Dependent variable was maternal or child complications (yes/no); ^b controlled for age, parity, education, income, physical activity, and antenatal visits; ^c manganese was logarithmically transformed.

Les régimes alimentaires des femmes ont été analysés : la consommation hebdomadaire de céréales, fruits, œufs et produits laitiers est supérieure à la consommation de viande, poisson, sucreries et collations dans les deux groupes (Tableau 27). On peut donc imaginer que les apports en sélénium (céréales et produits laitiers) soient suffisants.

Tableau 2527 : : Prise alimentaire dans le groupe de femmes enceintes et dans le groupe témoin [d'après la ref 48]

Aliments	Consommation dans le groupe des femmes enceintes		Consommation dans le groupe témoins	
	Pourcentages du groupe	Fréquences de consommation	Pourcentages du groupe	Fréquence du groupe
Céréales	91,2%	1 à 3 fois par jour	100 %	1 à 3 fois par jour
	8,8%	≥ 4 fois par jour		
Viande	10%	1 à 3 fois par semaine	30%	1 à 3 fois par semaine
	7,5%	4 à 7 fois par semaine	15%	4 à 7 fois par semaine
Produits laitiers	67,5%	1 fois par jour	55%	1 fois par jour
	25,1%	≥ 2 fois par jour		

Une analyse de régression multiple a permis d'évaluer la corrélation entre les apports alimentaires et les niveaux de sélénium, de zinc et de manganèse. Pour le sélénium, il a été uniquement trouvé une diminution significative des concentrations liées à la consommation accrue de produits laitiers (p = 0,025).

La diminution de la séléniémie pendant la grossesse pourrait être due à l'expansion du volume plasmatique et à l'augmentation de l'utilisation du sélénium pour produire des composés anti-oxydants.

Cette étude est une des premières en son genre et de nombreux facteurs viennent interférer avec les résultats, tels que des facteurs sociodémographiques, géographiques (ici au Pakistan), mais encore de cuisine (pas de distinction entre les aliments cuits ou crus ...).

3.2.2. Conséquences d'une carence en sélénium

Une carence en sélénium entraîne une baisse des défenses immunitaires, une anémie, un dérèglement thyroïdien ou des troubles du rythme cardiaque. Ces conséquences peuvent s'accompagner par une fatigue intense et un état de faiblesse généralisée.

En cas de carence d'apport extrême et prolongée, on voit apparaître la maladie de Keshan, qui est une cardiomyopathie, due à une carence en sélénium associée à une infection virale à coxsackie. [49]

Une diminution de production et d'activité des sélénoprotéines nécessaires à la régénération musculaire peut entraîner une myopathie aigue généralisée. Elle se manifeste par des douleurs musculaires. Ainsi, lors d'hospitalisation entraînant une nutrition parentérale prolongée, la complémentation en sélénium dans la nutrition parentérale est indispensable. D'autant plus que les douleurs musculaires entraînées par une immobilisation prolongée peuvent masquer la carence en sélénium.

Le sélénium est indispensable pour le fonctionnement d'environ 25 protéines importantes. Les protéines de la famille des glutathion peroxydases (GPx) protégeant l'ADN des radicaux libres en excès, la sélénoprotéine de 15 kDa (Sel15) contrôlant l'intégrité des protéines avant leur sortie du réticulum endoplasmique, la famille des désiodases responsables du clivage de la liaison carbone-iode dans les hormones thyroïdiennes, la sélénoprotéine M (dans le cerveau), P (sécritée par le foie), O, N...

Les conséquences spécifiques d'une carence en sélénium pendant la grossesse sont mal connues (notamment le lien avec les complications).

La précédente étude [48] n'a pas montré de lien significatif entre les complications maternelles et fœtales et le sélénium mais d'autres études cherchent à prouver qu'un statut dégradé en sélénium contribue à augmenter le risque d'hypertension induite par la grossesse et de prééclampsie (et donc les nouveau-nés de faibles poids à la naissance). Dans une étude menée aux Etats-Unis sur 227 femmes, la concentration médiane en sélénium dans les ongles des femmes ayant développé une hypertension ou une prééclampsie était plus faible (0,57 µg/g ; I:0,46-0,64) que dans les ongles des femmes de groupe témoin (0,61µg/g ; I:0,46-1,11) (p = 0,04). [50]

Dans une étude expérimentale, des souris femelles ont été réparties au hasard en deux groupes : un groupe contrôle (> 190 µg/kg de sélénium, n=8) et un groupe carencé (< 50 µg/kg de sélénium, n=8), 4 semaines avant l'accouplement et tout au long de la gestation. [51]

Les souris ont été sacrifiées au 18ème jour embryonnaire afin d'analyser les concentrations d'hormones thyroïdiennes plasmatiques maternelles et fœtales et l'expression placentaire des sélénoprotéines.

La carence en sélénium a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques en T3L et T4L. Par ailleurs, l'activité placentaire des désiodases sélénodépendantes (D2 et D3) a diminué.

3.2.3. *Connaissances sur la supplémentation en sélénium à ce jour [52]*

Un article publié en 2019 intitulé « Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium » regroupe les dernières recommandations traitant de la grossesse, de la thyroïde et de l'usage potentiel du sélénium [52]. La partie « Se and thyroid autoimmunity and fertility during pregnancy » traite de l'effet anti-inflammatoire du Se, pouvant être utile pendant la période d'inflammation de la thyroïde propre à la thyroïdite auto-immune.

Negro et al. en 2007 ont mené une étude randomisée sur deux groupes de 77 et 74 femmes ayant des anticorps anti-TPO positifs. Elles ont reçu 200 µg/ jour de sélénométhionine (groupe S1) ou un placebo (groupe S0) [53].

Les auteurs ont trouvé une diminution des concentrations en anticorps anti-TPO et une amélioration de l'échostructure de la thyroïde (à l'échographie) associés à une diminution de la prévalence de thyroïdites post-partum et d'hypothyroïdies au long cours dans le sous-groupe recevant du Se (Tableau 28). La concentration en sélénium n'a pas été quantifiée dans cette étude.

Tableau 2628 : Résultats de l'administration de sélénométhionine chez la femme enceinte (d'après Negro et al. (2007) [53])

	Groupe sélénométhionine	Groupe placebo	P
Prévalence de la thyroïdite post-partum	28,6%	48,6%	<0,001
Prévalence de l'hypothyroïdie	11,7%	20,3%	<0,01

En 2016, Negro et al ont mené une étude auprès des médecins italiens concernant l'utilisation du sélénium chez la femme enceinte (supplémentation sans recommandation officielle à ce jour) [54]. Parmi les répondants, 40 % (sur 778 participants) prescrivent le sélénium pour prévenir le développement de l'hypothyroïdie de la thyroïdite du post-partum.

Parmi les prescripteurs, 30% ont conseillé des apports en sélénium de moins de 100 µg, 60% 100 à 200 µg/j tandis que 10 % recommandaient plus de 200 µg/j.

Une récente étude publiée en 2019 propose d'évaluer l'effet protecteur du sélénium contre l'auto-immunité thyroïdienne pendant la grossesse. Cet essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé par le Young Italian Endocrinologists Group (Société Italienne d'endocrinologie). [2]

La L-sélénométhionine (L-Se-Met) à raison de 83 µg/j a été administrée contre un placebo dans une étude comprenant 45 femmes atteintes de thyroïdite auto-immune pendant la grossesse (21 femmes traitées et 24 témoins).

Un bilan (anticorps anti-TPO et anti-TG et sélénémie) a été fait à 10 ± 2 semaines (1^{er} trimestre), à 36 ± 2 semaines (2^{ème} trimestre) et 6 mois après l'accouchement.

On observe une réduction des concentrations d'anticorps dans le groupe supplémenté et un rebond dans le groupe placebo à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (T2) (Figures 43 et 44). Les femmes ayant des anticorps positifs au cours du premier trimestre de grossesse ont une prévalence en 33 à 50% de développer une thyroïdite du post-partum (plus le titre est élevé, plus le risque est élevé). Les différences de concentrations d'anticorps anti-TPO et anti-TG sont significatives entre les deux groupes (Tableau 29), le groupe ayant reçu le placebo à des concentrations d'anticorps significativement plus élevées que le groupe ayant reçu la L-Se-Met.

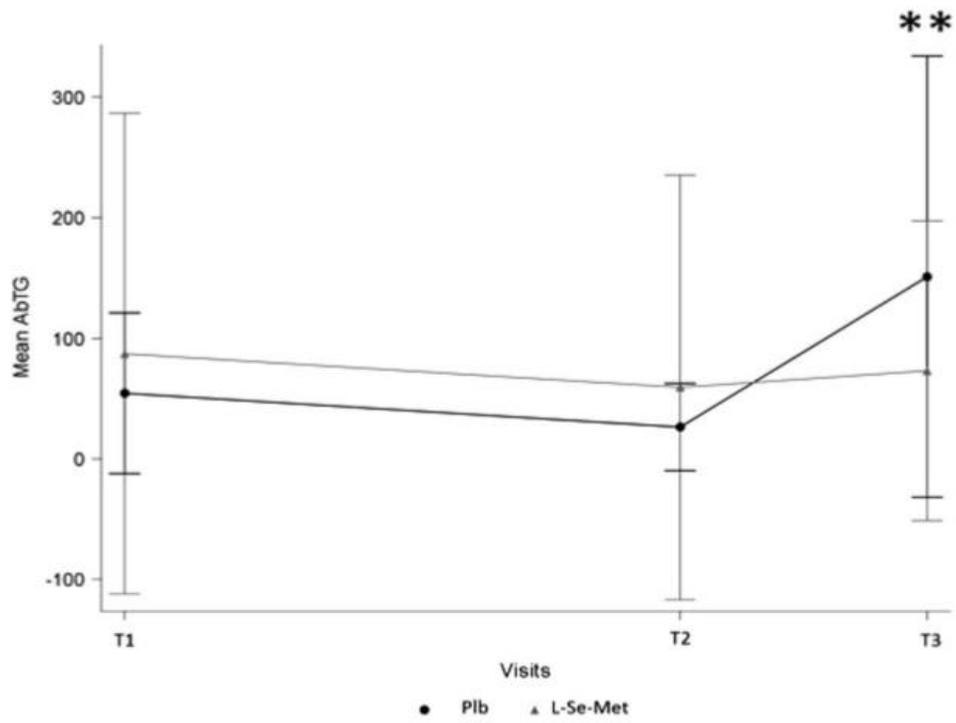


Figure 43 : Evolution des TgAb pendant et après la grossesse sous L-sélénométhionine Vs placebo [5]

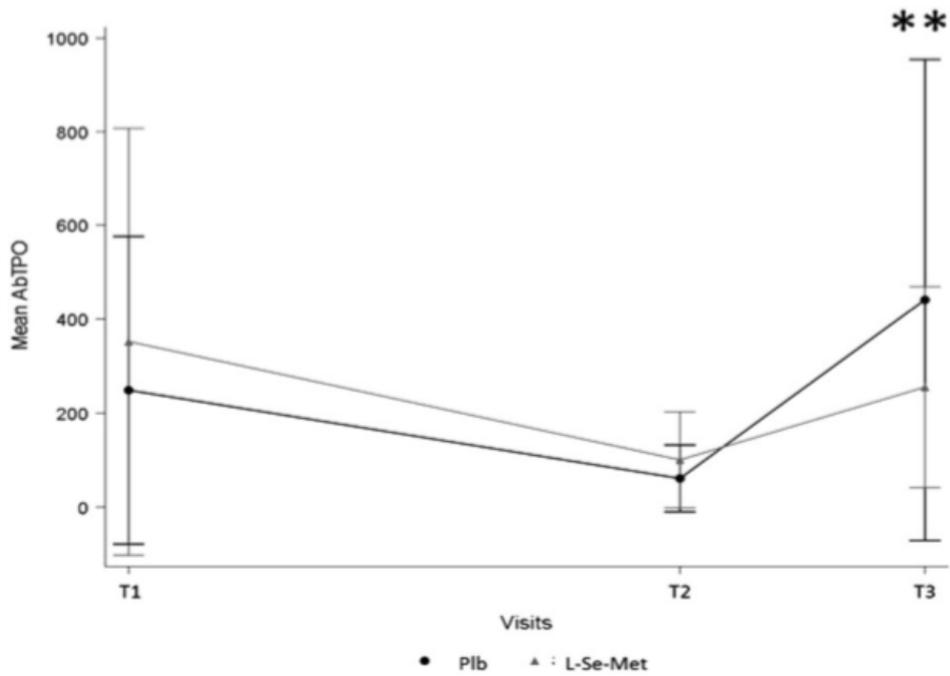


Figure 44 : Evolution des TPOAb pendant et après la grossesse sous L-sélénométhionine Vs placebo [5]

Tableau 2729 : Résultats de l'étude supplémentation en L-Se-Met VS placebo en post-partum [5]

	Concentrations de TgAb (IU/mL)	Concentrations de TPOAb (IU/mL)
Groupe L-Se-Met	19,86 (11,59-52,60)	255,00 (79,00-292,00)
Groupe placebo	151,03 ± 182,9	441,28 ± 512,18
P	p<0,01	p<0,01

La séléniémie a été dosée dans le groupe ayant reçu la L-Se-Met à T2 et en post-partum (Tableau 30), montrant des valeurs significativement plus élevées dans le groupe supplémenté aux 2 étapes. On remarque dans les deux cas que la séléniémie est plus faible à T2 qu'en post-partum, du fait des besoins du fœtus faisant augmenter les besoins en sélénium de la mère.

La séléniémie est particulièrement basse à T2 dans le groupe placebo (56,24 µg/L ; valeurs usuelles : 60-120 µg/L) et se normalise au post partum (71,08 µg/L), alors que les valeurs restent normales à T2 et en post partum pour le groupe recevant la L-Se-Met.

Tableau 2830 : Résultats de séléniémies sous L-sélenométhionine Vs placebo au 2ème trimestre et en post-partum [5]

	Séléniémies (µg/L) groupe L-Se-Met	Séléniémies (µg/L) groupe placebo	P
2ème trimestre	91,33 ± 25,49	56,24 ± 19,48	<0,01
Post-Partum	93,55 ± 23,53	71,08 ± 18,83	0,02

Aucune différence significative entre les deux groupes n'était observée sur le volume thyroïdien, l'échogénicité, la qualité de vie et les complications maternelles et fœtales. Deux fausses couches se sont produites dans le groupe placebo.

En conclusion, cette étude démontre l'effet bénéfique de la supplémentation en L-Se-Met administrée à la dose de 83 µg/j pendant la grossesse et en post-partum, sur la production d'anticorps pendant la grossesse produisant une récurrence de la thyroïdite en post-partum.

Au total après analyse des arguments en sa faveur ou en sa défaveur, les études existantes suggèrent qu'une supplémentation en sélénium en sélénium peut être bénéfique chez la femme enceinte, pour atteindre environ 100 µg/ j (Tableau 31). Cette supplémentation peut être mise en place après évaluation des apports alimentaires habituels.

Tableau ~~2931~~ : Arguments pour ou contre la supplémentation en sélénium pendant la grossesse [52]

Pour	Contre
<ul style="list-style-type: none"> - Statut nutritionnel maternel peut influencer le développement du cerveau fœtal - Les anticorps TPO positifs - Diminution du risque de complications de la thyroïdite auto-immune (fausse couche ou prématurité) - Possible prévention d'un dysfonctionnement de la thyroïde en post-partum et d'une hypothyroïdie permanente par administration de sélénium pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - la marge thérapeutique relativement étroite et le risque associé au surdosage - aucun avantage prouvé chez les patientes en désir de grossesse en termes de fonction thyroïdienne et d'anticorps antiTPO - Absence d'avantages clairs en cas de thyroïdite auto-immune et les effets secondaires potentiels de la supplémentation

3.3. Risque d'un surdosage en sélénium

Le surdosage en sélénium est possible, à plus de 1000 µg/jour (limite de sécurité fixée à 300 µg/j par l'AESA) il peut être toxique et au-delà de 200 µg/jour, des signes de surdosage peuvent apparaître. Ces signes sont la perte des cheveux et poils, des ongles, des dents, une dermatite (sécheresse extrême de la peau), une léthargie pouvant aller jusqu'à l'installation progressive d'une paralysie dans les cas les plus extrêmes. La sélénose se manifeste souvent par une haleine à l'odeur d'ail caractéristique (le sélénium est éliminé par les urines mais également par la respiration) et des problèmes digestifs à titre de nausées et ballonnements.

Les recommandations officielles en France préconisent de ne pas consommer plus de 150 µg de sélénium par jour.

Le sélénium est classé dans le groupe B de la classification des risques de dépassement de la limite de sécurité, le risque est jugé modéré.

Dans le cas d'un surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré et l'origine du surdosage doit être identifiée et corrigée. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

En cas d'intoxication, les concentrations sanguines en sélénium doivent être contrôlées au moins une fois par mois jusqu'à normalisation.

4. Rôle de conseil du pharmacien

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien, il « doit contribuer à l'information à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » (article R.4235-2 du Code de la santé publique)

L'éducation thérapeutique s'adresse à toutes les personnes ayant une maladie chronique (quels que soit l'âge, le type ou le stade de la maladie). Elle fait partie des nouvelles missions confiées au pharmacien d'officine inscrites dans le code de la Santé Publique.

Les pharmaciens peuvent intervenir dans les cas de pathologies thyroïdiennes chroniques afin d'accompagner et éduquer le patient. Dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient les rôles du pharmacien sont :

- Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements
- Promouvoir le bon usage du médicament
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments
- Aider le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance
- Soutenir et accompagner les patients

Le rôle du pharmacien dans les dysthyroïdies est un rôle d'éducation thérapeutique, en collaboration avec les autres professionnels de santé.

4.1. Délivrance des traitements des dysthyroïdies chez la femme enceinte

4.1.1. Précautions d'emploi

Plusieurs précautions sont à prendre dans l'instauration d'un traitement afin d'éviter les risques de surdosage en hormones thyroïdiennes. Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses, d'adapter les posologies à chaque individu et de réaliser une surveillance médicale et biologique strictes.

La posologie dépend de l'âge, de l'IMC et de la présence de certaines pathologies comme des maladies cardiaques par exemple.

Pendant la grossesse, des doses plus élevées de lévothyroxine sont nécessaires et la plage de référence posologique n'est pas la même selon le trimestre.

Dès le début de la grossesse, la posologie de la lévothyroxine est augmentée de 25 µg/j si elle était inférieure à 100 µg/j et de 50 µg/j si elle était supérieure à 100 µg/j. Le traitement par

lévothyroxine est réévalué aux trois trimestres de la grossesse, en moyenne la posologie est augmentée de 30 à 50% par rapports à celle d'avant grossesse.

Chez les femmes de plus de 60 ans (ou lors de certaines pathologies cardiaques comme l'angor), à l'inverse, le traitement est débuté à une dose inférieure (un quart ou la moitié de la dose prévue) puis augmenté sous surveillance étroite jusqu'à stabilisation du bilan dans les valeurs normales.

4.1.2. Conseils associés

La patiente enceinte dysthyroïdienne peut être amenée à poser des questions au pharmacien au sujet des autotests sanguins mesurant la TSH à partir d'une simple goutte de sang.

En 2018, un rapport sur le rôle du pharmacien d'officine en matière d'autotests, de TDR (Tests diagnostiques Rapides) et de TROD (Tests Rapides d'Orientation diagnostique) a été demandé par la Direction Générale de la Santé (DGS) et réalisé par l'Académie Nationale de Pharmacie. Le rapport indique qu'il n'y a pas de recommandations à dépister la population générale asymptomatique mais qu'un dépistage ciblé dans les populations à risque est recommandé. L'autotest ne remplace en aucun cas les examens de biologie médicale prescrits par un médecin du fait de leur variabilité, autant au selon la fiabilité de l'autotest mais aussi selon l'utilisateur et sa qualité d'utilisation. En effet, ils ne remplacent pas un examen en laboratoire, quantitatif et automatisée permettant un dosage plus précis et plus fiable.

Les recommandations de l'ANSM pour un bon usage des autotests vendus en pharmacie sont de n'utiliser que des autotests marqués CE, n'acheter les autotests que dans les officines ou sur leurs sites internet (monopole pharmaceutique sauf test d'ovulation), bien lire et respecter la notice d'utilisation et rester vigilant au vu des résultats obtenus, signaler tout incident à l'ANSM et surtout, demander conseil à un professionnel de santé.

Sur les treize autotests existants, trois sont recommandés (VIH, infections urinaires et anticorps antitétaniques), cinq déconseillés (IgG anti-H pylori, IgE totales dans les allergies, PSA, maladie de Lyme et cancer colorectal) et les cinq autres en « réserves » (cholestérol total, ferritinémie, TSH, FSH et LH). Les autotests TSH font partis de cette catégorie en « réserves » du fait de l'importance du contexte (la grossesse ici) sur le dosage et la nécessité d'analyses complémentaires (dosage des hormones thyroïdiennes) pour pouvoir conclure.

En résumé, ils peuvent s'avérer utiles en présence de signes cliniques évocateurs mais le rôle du pharmacien, en plus du rôle de conseils avant et après achat est d'inciter le patient à consulter un médecin pour réaliser l'examen clinique.

Les patientes se présentant à la pharmacie peuvent avoir un désir de traitement par médecine douce ou alternative. Il est important de tenir un discours clair et précis sur la question afin que la femme enceinte ne prenne pas de risque pour elle-même et pour son enfant.

Certains produits homéopathiques (Vespa complex Lehning n°46, Iodum 5CH, Muriaticum 5CH, Thyroïdea 9 CH), le *Lycopus europaeus* (en phytothérapie), la gemmothérapie (*Viburnum lantana*, *Crataegus laevigata* bg. mac. glyc., *Cornus sanguinea*) ou encore l'aromathérapie (huiles essentielles de myrrhe, de cumin des prés ou de marjolaine des jardins) sont réputés pour leurs vertus dans le traitement de l'hyperthyroïdie par exemple.

Il est important de conseiller à la patiente de consulter son médecin (généraliste ou endocrinologue) avant de commencer ce genre de médecines douces (délivrables sans prescription médicale). La grossesse est une période très délicate et, encore plus qu'à la normale, la balance bénéfique/risque doit être évaluée avant de débiter tout traitement et un suivi rapproché est indispensable.

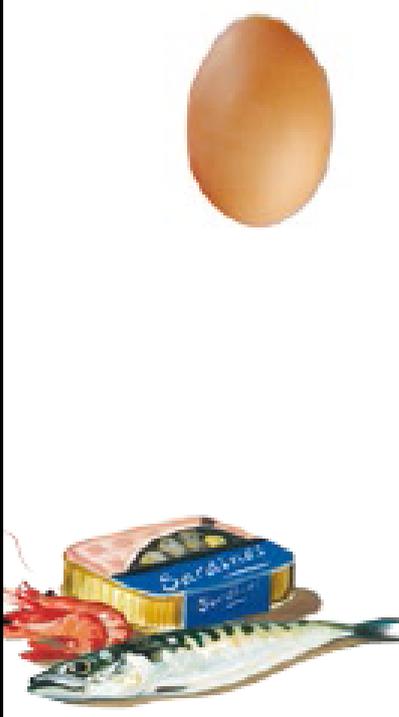
4.2. Conseils nutritionnels chez la femme enceinte

4.2.1. Guides nutriments de la femme enceinte (Affsa)

Dans le cadre de la création des Guides alimentaires du PNNS, le guide nutrition de la grossesse est un document facilement accessible montrant les données principales extraites des recommandations nutritionnelles issues des travaux scientifiques de l'AFSSA. Ce guide est téléchargeable sur le site mangerbouger.fr et peut donc être conseillé à l'officine aux femmes enceintes.

Ce guide synthétise de façon claire et ludique les principaux conseils en matière d'alimentation, d'hygiène de vie ou encore d'activité physique.

En ce qui concerne l'iode, les informations suivantes sont données (Figure 45), l'équivalent à propos du sélénium n'est pas développé dans ce guide.



L'iode

L'iode joue un rôle essentiel pour le bon fonctionnement de votre glande thyroïde et le développement du cerveau de votre enfant. Vos besoins augmentent pendant la grossesse.

Où en trouver ?

- ➔ Dans les crustacés bien cuits (il est préférable de cuire soi-même ses crustacés et d'éviter de consommer les crustacés décortiqués vendus cuits), les moules, les poissons de mer (cabillaud ou morue, maquereau, merlan, lieu, hareng, sardine, roussette, saumon...) qu'ils soient frais, en conserves ou surgelés ; dans le lait et les produits laitiers (yaourts, fromage blanc...) ; dans les œufs.
- ➔ Préférez le sel iodé pour assaisonner et cuisiner. Vérifiez bien sur l'étiquette que vous achetez du sel iodé.
- ➔ Certaines situations peuvent engendrer un risque de carence en iode. C'est au professionnel de santé qui vous suit de les évaluer et éventuellement de vous prescrire un supplément médicamenteux.

Figure 45 : Extrait clair et imagé concernant l'iode extrait du Guide nutrition grossesse

A ce jour, la problématique des apports en sélénium, moins connue que celle de l'iode, n'apparaît pas dans ce guide.

A la fin de ce guide se trouve un glossaire permettant la bonne compréhension du guide et les repères de consommation des femmes sous forme de tableau imagé à découper clair et pratique d'utilisation.

4.2.2. Régimes particuliers

Les conseils associés à la délivrance du traitement d'une dysthyroïdie chez la femme enceinte doivent être adaptés aux régimes alimentaires.

A l'officine, nous constatons un grand pourcentage de femmes adhérent à des régimes particuliers. Ces régimes peuvent être suivis par choix ou par nécessité médicale. Dans tous les cas il est important de veiller à ce qu'aucune carence ne survienne au cours de la grossesse, et les apports en iode et en sélénium peuvent être impactés.

Le régime végétarien

Suivre un régime végétarien consiste à exclure de son alimentation la chair animale.

Nous traiterons ici de l'ovo-lacto-végétarisme (continuer à consommer des œufs, des produits laitiers et du miel) car c'est le type de régime végétarien le plus courant dans les pays occidentaux.

D'après l'étude INCA 3 en 2014 (« Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition »), 1,8% des français sont végétariens, tandis que d'après le Kantar World Panel en 2018, 2% des foyers contiennent au moins un végétarien. Ces chiffres associés à une hausse du marché végétarien en France prédisent une certaine tendance à la banalisation de ce régime. Il est important que l'équilibre nutritionnel soit respecté pendant la grossesse, car ce régime peut engendrer des carences.

Les principaux risques de carence sont la vitamine B12 et le fer.

Une carence en vitamine B12 fait craindre un futur retard de croissance, une perte musculaire, de vision ou encore un retard social mais aussi des symptômes plus graves comme une anémie profonde ou une hypotonie avec retard mental.

Les apports en iode du poisson devront être comblés par une consommation d'œufs par exemple. En sachant qu'un œuf cuit contient 192 µg d'iode pour 100g et que du saumon contient 300 µg d'iode pour 100g (Tableau 14). Si l'on veut compenser les apports d'iode d'une portion normale de saumon pour une personne (300g) il faudrait consommer 469g d'œuf, ce qui risquerait de provoquer une hausse du LDL-cholestérol (œufs riches en lipides). Il est donc judicieux d'augmenter sa consommation d'œufs afin de tenter de rééquilibrer ses apports mais il faut être vigilant à ne pas entraîner d'autres déséquilibres en parallèle. Dans le cas présent, des compléments alimentaires iodés peuvent être utiles.

Pour ce qui est des apports en sélénium, ils peuvent être suffisants en consommant des noix (du Brésil notamment) ou des céréales à la place de la viande, des abats ou du poisson.

Le régime végétalien est entièrement composé de produits végétaux (excluant tout type de viandes, produits laitiers, œufs, ...). En 2014, 0,1% (INCA 3) de la population était végétalienne tandis que les chiffres de 2018 portent cette fréquence à 0,4% de la population.

Au niveau des apports en iode, les poissons et les œufs sont exclus, il est donc nécessaire d'être vigilant afin de ne pas induire de carence, une complémentation est souvent nécessaire. La consommation de sel iodé, en quantité quotidienne normale, ne sera généralement pas suffisante pour compenser un régime végétalien.

La plupart des aliments riches en sélénium comme le poisson, les fruits de mer, les abats, la viande et le lait sont exclus de ce régime. Il ne reste que les céréales et les noix pour fournir les apports en sélénium. Au vu de la différence de concentrations en sélénium entre 100g de poisson et de noix du Brésil (Tableau 23), on peut suggérer que ce régime, suivi à long terme ne permet pas de couvrir les besoins en sélénium. Il faut donc être vigilant face au risque de carence en sélénium et discuter d'une complémentation avec le médecin.

Le régime sans lactose est naturellement pauvre en calcium et en protéines principalement mais également en iode et en sélénium, naturellement présents dans le lait. Il faudra donc veiller à l'équilibre nutritionnel de la patiente suivant un régime sans lactose, avec une alimentation adaptée et une supplémentation adéquate si besoin.

Il est important de conseiller au patient une consultation chez le médecin afin qu'il prescrive les compléments nécessaires.

Conclusion

Au cours de ce travail bibliographique, nous avons montré l'intérêt des apports en iode et en sélénium dans l'alimentation, l'importance de ces deux oligo-éléments étant souvent sous-estimée ou méconnue. Dans le cadre de ces apports particuliers, nous avons considéré deux situations, l'une physiologique (la grossesse) et pour l'autre pathologique (la dysthyroïdie), avec leur complexité.

Le contrôle du statut en iode et en sélénium apparaît particulièrement important dans la prise en charge des dysthyroïdies chez la femme enceinte.

De nombreuses études nous permettent d'affirmer l'intérêt d'un apport optimal en iode afin d'éviter les conséquences d'une carence ou d'un excès d'iode chez la mère ou le fœtus. Une carence maternelle en iode peut entraîner une hypothyroïdie chez la mère et chez le fœtus, responsable de goitres ou de déficits intellectuels. L'histoire des « crétins des Alpes » a permis d'explorer rapidement ce phénomène, ainsi les conséquences d'une carence en iode sont reconnues depuis des centaines d'années.

Un excès en iode, plus rare, entraînera une hyperthyroïdie mais également une hypothyroïdie réactionnelle.

En ce qui concerne le sélénium, les études sont plus récentes mais les études sont de plus en plus nombreuses. L'intérêt de maintenir un statut équilibré en sélénium est maintenant reconnu en raison de son rôle de cofacteur pour les enzymes qui en dépendent, présentes dans presque tous les organes. Les conséquences de la carence au niveau cardiaque ont été étudiées notamment au cours de la maladie de Keshan. Au niveau de la fonction thyroïdienne, une carence en sélénium est corrélée à une faible concentration d'hormones (hypothyroïdie), de plus le sélénium exerce un effet protecteur sur la glande dû à son pouvoir anti-oxydant.

A l'opposé, un excès de sélénium (sélénose) entraîne des symptômes tels que des dermatites, des troubles intestinaux et de la léthargie. Lors de rares cas de grands excès de sélénium, la léthargie peut aller jusqu'à la paralysie.

Des apports équilibrés en iode et en sélénium permettent d'éviter les complications entraînées par une carence ou un excès sur la mère et le fœtus. Les apports adéquats participent au maintien de l'euthyroïdie chez la mère et au développement normal du fœtus.

De mon point de vue, après l'étude des publications utilisées dans cette thèse, je suggère néanmoins qu'il serait intéressant d'approfondir les connaissances sur l'intérêt de la

surveillance du statut ces deux oligo-éléments et de la supplémentation chez la femme enceinte souffrant de dysthyroïdie. En effet, je constate à l'officine qu'un très grand nombre de traitements thyroïdiens semblent prescrits « à vie », avec un suivi et une réévaluation qui semblent parfois insuffisants. De nombreuses femmes sont demandeuses de conseils en pharmacie d'officine pour certains symptômes nécessitant une redirection vers le médecin pour évaluation de la fonction thyroïdienne.

Je pense qu'il est temps de prendre conscience de la place des apports nutritionnels (par l'alimentation ou sous forme de supplémentation) dans la santé de la population. La médecine nutritionnelle (aussi appelée thérapie nutritionnelle) est une thérapie alternative en plein essor au bénéfice de la population générale. Elle est à la fois préventive et curative et se concentre sur les effets des apports nutritionnels sur la physiologie et la physiopathologie humaine. Ainsi il sera possible d'envisager les apports nutritionnels comme la solution à certaines pathologies comme les perturbations du métabolisme endocrinien, les allergies (eczéma ou asthme) ou encore la maladie d'Alzheimer (le stress oxydant étant impliqué dans le mécanisme de mort cellulaire).

De nos jours, les pharmaciens d'officine sont parfois amenés à devoir justifier leur monopole, c'est pour moi sur des connaissances approfondies et des travaux tels que ceux exposés dans ma thèse que les professionnels pourront s'appuyer.

Chaque patient passant la porte de la pharmacie devrait pouvoir être pris en charge dans sa globalité, pour pouvoir être guidé vers le bon parcours médical et les praticiens adaptés suite aux conseils éclairés délivrés par le pharmacien.

La patiente dysthyroïdienne ayant conscience de ces informations peut aborder sa grossesse sereinement et, surtout, adopter une hygiène alimentaire (garantissant des apports corrects en iode et en sélénium) permettant un bon équilibre thyroïdien ou, au contraire, éviter certains comportements alimentaires, sources de dérèglements. Elle sera également informée de la conduite à tenir en matière de thérapeutique, comprenant l'adaptation du traitement (autant au niveau de la molécule choisie que de la posologie) et le suivi biologique régulier.

Cette thèse pourrait être une source d'information pour la création de fiches conseils nutritionnels à la pharmacie, s'adressant aux femmes en désir de grossesse et aux femmes enceintes, particulièrement dans les situations fréquentes de dysthyroïdies.

Bibliographie

- [1] Taylor PN, Lazarus JH. Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:547-556.
- [2] Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron-Ruault MC, Chérié-Challine L, Legrand M, Hercberg S, Castetbon K. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX : estimation de leur incidence, 1994-2002. *INVS*,2009.
- [3] Girardet JP. Le guide nutrition de la grossesse. *AFFSA*, 2005 (revu en 2015).
- [4] Kalonji E, Touvier M, Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires par l'AFFSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments). *AFSSA*, 2005.
- [5] Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, Bonomi M, Petrone L, Fumarola A, Campagna G, Vannucchi G, Di Sante S, Pozza C, Faggiano A, Lenzi A, Giannetta E. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine* 2019; 66(3):542-550.
- [6] Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH). *StatPearls Publishing*, 2020.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/#_NBK499850_pubdet
- [7] Hartl D, Mirghani H, Breuskin I. La chirurgie thyroïdienne. Hôpital Gustave Roussy. 2015. <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/chirurgie-thyroïdienne-06-2015.pdf>
- [8] Richard B. Hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie. *Éditions Françaises de Radiologie* 2009;90:397-408.
- [9] Toda S, Aoki S, Uchihashi K, Matsunobu A, Yamamoto M, Ootani A, Yamasaki F, Koike E, Sugihara H. Culture Models for Studying Thyroid Biology and Disorder. *International Scholarly Research Network - ISRN Endocrinology*, 2011.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262635/>
- [10] Swaroop Das S, Mishra S, Kaul JM. Development of Parafollicular Cells and their Relationship with Developing Thyroid Follicles in Human Foetuses. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(7):AC01-AC04.
- [11] Laboratoire Eurofins Biomnis. Thyroglobuline. Précis de biopathologie des analyses médicales spécialisées, 2013.
<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/THYROGLOBULINE.pdf>
- [12] Wing Lun Law A, Rafay A, Tsz Wing C, Chun Y, Condon. In situ cellular level Raman spectroscopy of the thyroid. *Biomedical Optics Express* 2017 ;8(2):670-678.

- [13] Laboratoire Eurofins biomnis. Iode. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 2012.
<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IODE.pdf>
- [14] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* 2014;94(2):355-382.
- [15] Portulano C, Paroder-Belenistky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocrine Revue* 2014;35(1):106-149.
- [16] Fadeyev V, Afaneslevna G. Clinical Significance of TSH Circadian Variability in Patients with Hypothyroidism. *Endocrine Research* 2013;38(1):24-31.
- [17] Pappa T, Massimiliano Ferre A, Refetoff S. Inherited defects of thyroxin-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;29(5):735-747.
- [18] Vlaeminck G, Wémeau JL. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie. *Act Med Int* 2002;6(3):101-111
- [19] Anyetein-Anum C, Roggero V, Allison L. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol* 2018;237(1):R19-R34.
- [20] Duncan Bassett JH, Graham R. W. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocrinol Rev* 2016; 37(2):135-187.
- [21] Du FM, Kuang HY, Duan BH, Liu DN, Yu XY. Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019. 17(8):416-422.
- [22] Buchinger W, Langsteger W, Meister E, Sternad H, Lorenz O, Eber O. Beta-carotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases. *Acta Med Austriaca*. 1993. 20(1-2):17-20.
- [23] Lorcy Y, Klein M. Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne. *EM Consult-Cardiologie-Angéiologie*. 2005. 2: 127-135.
- [24] Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018. 41: 99-109.
- [25] Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017.127(5):352-360.
- [26] Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH. Human fetal thyroid function. *Karger*. 2014.26: 17-25.
- [27] Borson-Chazot F, Caron P. Thyroïde et grossesse. 2017. *MCED*. 88: 35-39.
- [28] Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid*. 1992.2(3):207-217.
- [29] Abid Keen M, Hassan I, Hayat Bhat M. A clinical study of the cutaneous manifestation of hypothyroidism in Kashmir valley. *Indian J Dermatol*. 2013.58(4):326.

- [30] Grossesse et hypothyroïdie. Eureka santé par Vidal. Décembre 2017.
<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html?pb=grossesse>
- [31] Reid J, Wheeler F. Hyperthyroidism : Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2005.72(4):623-630.
- [32] Lacka K., Fraczek MM. Classification and etiology of hyperthyroidism. Pol Merkur Lekarski. 36(213):206-211.
- [33] Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. Ann Endocrinol. 2018.79(6):636-646.
- [34] Hidefumi Inaba and Takashi Akamizu. Postpartum Thyroiditis. Endotext (internet). 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278999/?report=reader#_NBK278999_pubdet
- [35] Borys JM. L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire. Revue Genesis (internet). 2018.
<https://www.revuegenesis.fr/lhyperthyroidie-gestationnelle-transitoire/>
- [36] Konrady A. Treatment of Basedow-Graves disease in pregnancy. Orv Hetil. 1995. 136(50):2721-2725.
- [37] Site du Synadiet : Syndicat National des Compléments alimentaires
<http://www.synadiet.org/>
- [38] AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'impact des pratiques en alimentation animale sur la composition en iode des produits animaux destinés à l'Homme. 2010. Saisine N°2005-SA-0300.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2005sa0300.pdf>
- [39] Benzi-Schmid, Haldimann M. Statut en iode de la population suisse. Bulletin nutritionnel suisse 2019. 2019. 2-19.
- [40] Avis de l'ANSES relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes. 2019. Saisine n°2017-SA-0141.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>
- [41] Dissanayake CB, Chandrajith R. Introduction to medical geology. Springer Science & Business Media. 2009.
- [42] Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. Biochem Pharmacol. 1997.54(10):1087-1096.
- [43] Saleh Gargari S, Reyhaneh F, Bakhshali-bakhtiari M, Saleh M, Mirzamoradi M, Bakhtiyari M. Maternal and neonatal outcomes and determinants of iodine deficiency in third trimester of pregnancy in an iodine sufficient area. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020.20:174-179.
- [44] WHO.UNICEF. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 2ème édition. Genève: Organisation mondiale de la Santé. 2001.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf

- [45] Avis de l'ANSES relative au risque d'excès d'apport en iode lié à la consommation d'algues dans les denrées alimentaires. Saisine n°2017-SA-0086.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0086.pdf>
- [46] Egloff M, Philippe J. Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Rev Med Suisse*. 2015. 11: 804-809.
- [47] Avis et Rapport de l'Anses relative aux risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance. Mai 2017. Saisine n°2013-SA-0240.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2013SA0240Ra.pdf>
- [48] Sehar I, Inayat A, Petra R, Michael K, Cem E. Selenium, Zinc, and Manganese Status in Pregnant Women and Its Relation to Maternal and Child Complications. *Nutrients*. 2020. 12(3):725.
- [49] Zhu Y, Wang X, Yang G, Wei J, Tan W. Efficacy of Long-term selenium supplementation in the treatment of chronic Keshan Disease with congestive heart failure. *Curr Med Sci*. 2019. 39 (2): 237-242.
- [50] Rayman M, Bath S, Redman C. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *The British Journal of Nutrition*. 2015. 113(2):249-258.
- [51] Hofstee P, A. Barth L, R. McKeating D, Radenkovic F, McEnroe G, Fisher J, Holland O, Vanderlelie J, V. Perkins A, S.M. Cuffe J. Maternal selenium deficiency during pregnancy in mice increases thyroid hormone concentrations, alters placental function and reduces fetal growth. *The journal of physiology*. 2019. 597(23):5597-5617.
- [52] Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid and the potential use of selenium. *Hormones*. 2020. 19:47-53.
- [53] Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007.92(4):1263-1268.
- [54] Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. Italian survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J*. 2016. 5(3):164–170.

ANNEXE 1



PERTINENCE DES SOINS

Hypothyroïdie

Mars 2019

Dans cette fiche pertinence sur l'hypothyroïdie, on entend par :

- **hypothyroïdie fruste** : situation définie par un taux de thyrostimuline (TSH) élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mU/L, sur au moins 2 prélèvements à 2-3 mois d'intervalle, sans anomalie de la concentration de thyroxine libre (T4L). L'hypothyroïdie fruste se substitue au terme d'hypothyroïdie infraclinique ou biologique ou compensée ;
- **hypothyroïdie avérée** : situation définie par la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, une TSH > 4 mU/L et une T4L basse.

Cette fiche ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyrotrope (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte.

Il est rappelé qu'en raison de la variabilité et de la non spécificité des signes cliniques et fonctionnels de l'hypothyroïdie, le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi reposent sur l'écoute, le dialogue et l'analyse clinique et biologique.

10 messages pour améliorer votre pratique

DÉPISTAGE

En population générale, il n'est pas recommandé de réaliser un dosage de TSH s'il n'y a pas de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie.

La littérature scientifique ne permet pas d'établir l'intérêt d'un dépistage de l'hypothyroïdie en population générale.

DIAGNOSTIC

En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention. Si le taux de TSH est anormal, il doit être reconstruit et le dosage de T4L doit être réalisé.

A noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse.

DIAGNOSTIC

Le dosage des anticorps anti-TPO n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'hypothyroïdie. Il est utile pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie. La positivité des anti-TPO est associée à un risque plus élevé d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée.

En cas de positivité des anti-TPO, il est inutile de renouveler le dosage. Le dosage d'autres anticorps antithyroïdiens n'est pas indiqué.

DIAGNOSTIC

Si le taux de TSH n'est que modérément élevé (entre 4 et 10 mUI/L) et que la T4L est normale, il est recommandé de doser à nouveau la TSH et la T4L à distance après les dosages initiaux avant de décider de débiter, ou non, un traitement.

Le taux de TSH peut être transitoirement augmenté sans diminution de la T4L et redevenir normal par la suite. C'est pourquoi il est nécessaire de confirmer le diagnostic par de nouveaux dosages, en prenant en compte la clinique et le ressenti de la personne.

DIAGNOSTIC

Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de T3L.

Le diagnostic biologique initial d'une hypothyroïdie est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré. De plus, ce dosage expose à des explorations, voire des traitements inutiles en cas d'abaissement isolé de la T3L ; ce syndrome de « basse T3 » est fréquent au cours de certains états pathologiques et chez les sujets dénutris et ne traduit pas un dysfonctionnement thyroïdien.

TRAITEMENT

Le traitement par l'évothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH.

Une enquête de pratique menée en 2013 à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie a montré que dans 30 % des initiations de traitement par l'évothyroxine, on ne retrouvait pas un dosage préalable de TSH.

TRAITEMENT

En cas d'hypothyroïdie fruste, si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L lors de 2 examens successifs, un traitement par l'évothyroxine doit être discuté avec la personne.

Le but du traitement par l'évothyroxine est de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée et ses conséquences. Il existe une association entre l'élévation de la TSH > 10 mUI/L et le risque cardiovasculaire dans certaines études observationnelles. Cette association est moins évidente chez les personnes âgées chez qui une élévation modérée de la TSH peut témoigner d'adaptations physiologiques. Néanmoins, il n'y a pas d'évidence forte à ce jour démontrant que le traitement des hypothyroïdies frustes diminue le risque cardiovasculaire et la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le ressenti de la personne et les signes cliniques.

TRAITEMENT

Le dosage de la TSH est recommandé 6-8 semaines après le début du traitement par l'évothyroxine ou après tout changement de dose ou de spécialité.

Le dosage de la T4L peut être utile s'il y a une difficulté d'équilibre ou une discordance entre la clinique et la biologie.

Lors de l'instauration ou de toute modification du traitement par l'évothyroxine, la personne doit être informée de la nécessité de consulter son médecin en cas de persistance ou de réapparition des symptômes de déséquilibre thyroïdien. Ils décideront ensemble, si besoin, des modalités du traitement et/ou de nouveaux dosages biologiques.

TRAITEMENT

Il est rappelé que la l'évothyroxine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Pour des personnes traitées bien équilibrées et sans effet indésirable, il n'y a pas lieu de changer de traitement.

Si le médicament n'est pas disponible sur le marché et qu'il est nécessaire d'en changer, il est alors recommandé de mettre en œuvre une surveillance clinique et biologique adaptée.

Les conditions de prise du médicament (notamment par rapport aux repas) et les modalités de surveillance doivent être explicitées.

SUIVI D'UNE PERSONNE TRAITÉE POUR HYPOTHYROÏDIE

Si la personne est bien équilibrée sous traitement par l'évothyroxine, la surveillance s'effectue annuellement par un interrogatoire, un examen clinique et un dosage de la TSH.

L'examen annuel doit permettre de vérifier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'hypothyroïdie et sur la TSH ainsi que sa bonne tolérance par la personne. Si dans l'intervalle, la personne ressent la réapparition de symptômes évocateurs de déséquilibre thyroïdien, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.

Développés en coproduction avec les professionnels et les usagers du système de santé, ces messages courts visent à inciter les médecins à engager un dialogue avec les patients au sujet des examens, des traitements et des interventions les mieux indiqués et d'identifier ceux qui ne sont pas nécessaires. Les professionnels et les usagers ont choisi les thématiques et les messages qui ont été élaborés à partir de recommandations existantes.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Marie CARON

Les dysthyroïdies chez la femme enceinte – Application aux apports en iode et en sélénium

Th. D. Pharm, Rouen, 2020, 133 p.

RESUME

Les dysthyroïdies (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) sont des affections courantes dans la population générale, aux étiologies multiples, souvent évoquées lors de consultations médicales et d'actes pharmaceutiques. Elles touchent notamment les femmes en âge de procréer, l'hypothyroïdie étant la pathologie endocrinienne la plus courante au cours de la grossesse.

Ces pathologies ont un réel impact sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus. Parmi les conséquences les plus connues à travers l'histoire d'une dysthyroïdie maternelle nous pouvons citer le goître et le crétinisme (l'histoire des « crétins des Alpes ») mais il en existe bien d'autres.

Une carence ou un excès en certains nutriments ont des conséquences sur la fonction thyroïdienne qu'il ne faut pas ignorer. L'iode et le sélénium sont des micronutriments retrouvés en quantités variables dans notre alimentation quotidienne. Ils ont tous les deux des effets primordiaux sur la thyroïde car ils entrent dans la composition de molécules clefs du métabolisme thyroïdien.

L'iode, ses effets sur la synthèse des hormones thyroïdiennes et les répercussions pendant la grossesse, étudiés depuis de nombreuses années, font encore l'objet d'études récentes qui précisent les apports nécessaires dans l'alimentation.

L'importance des apports en sélénium a été reconnue plus récemment, notamment sa place au sein des enzymes, des sélénoprotéines, qui catalysent la synthèse de la tri-iodothyronine, hormone thyroïdienne la plus active. L'apport en ces deux oligo-éléments trouve désormais une véritable place dans la thérapeutique et la prise en charge des dysthyroïdies.

La prise en charge d'une femme enceinte dysthyroïdienne et de l'enfant à naître est pluridisciplinaire. Dans ce cadre, le rôle de conseil du pharmacien et la place de la nutrition pendant la grossesse ne doivent pas être sous-estimés.

MOTS CLES : Thyroïde, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, grossesse, fœtus, iode, sélénium.

JURY

Président : Mr Gilles GARGALA, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Membres : Mr Frédéric ZIEGLER, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Mme Katleen GUILLOIS, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 23 octobre 2020