

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° 31

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

HADDAD Eloïse,  
Née le 13 Décembre 1994 à BLOIS (41)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 JUIN 2022

**L'hypothyroïdie chez la femme enceinte :  
Étude rétrospective auprès de femmes enceintes traitées par du Levothyrox®  
et suivies dans un cabinet d'échographie spécialisé**

**JURY**

Président : Mr Nicolas ARLICOT, PU-PH, Radiopharmacien, CHRU de Tours, UFR de Sciences Pharmaceutiques de Tours

Membres :

Mme Caroline DI GUISTO, Gynécologue, Obstétricien, CHRU de Tours

Mme Solène BIZON, Pharmacien d'officine, titulaire, Monts

Mme Virginie BOISSEAU, Pharmacien d'officine, adjointe, Paris

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

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

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 17 Juin 2022*

*L'étudiant*

*M<sup>me</sup> HADDAD Eloïse*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Docteur Nicolas ARLICOT :**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse en plus d'avoir encadré mon travail depuis le début. Vous m'avez beaucoup apporté et vos conseils ont été d'une grande aide pour l'élaboration de cette thèse.

### **A Madame le Docteur Caroline DI GUISTO :**

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail et de m'aider depuis plusieurs mois. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et vos précieux conseils qui m'ont permis d'écrire cette thèse.

### **A Madame le Docteur Solène BIZON :**

Merci d'avoir pris le temps de me former, de m'avoir appris tant de choses et surtout de m'avoir transmis l'amour de l'officine. J'ai passé une magnifique année avec vous et toute l'équipe. C'est un honneur et un plaisir de vous compter parmi les membres de mon jury, j'espère pouvoir retravailler un jour avec vous.

### **A Madame le Docteur Virginie BOISSEAU :**

Je remercie notre année d'externat qui m'a permis de rencontrer une superbe personne qui est devenue une très bonne amie. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, c'est une nouvelle étape que j'ai la chance de partager avec toi.

### **A Madame le Docteur Emilie VIERRON :**

Merci de m'avoir fourni de nombreuses clés pour permettre la création et la diffusion de mon questionnaire. Vous avez beaucoup contribué à l'écriture de ma thèse.

### **A la pharmacie de Beaumer :**

A toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer, Madame BIZON, Lucie, Katia, Marie, Régis et Laure, merci pour votre confiance et votre bienveillance, pour nos moments de rire et de partage. C'était une année merveilleuse.

### **A la pharmacie de l'Ilot :**

Merci Madame SOUCHET de m'avoir si bien accueillie pour mon stage et de la confiance que vous m'avez accordée pour devenir ensuite votre adjointe.

Merci également à toute l'équipe pour tous les fous rires que j'ai pu avoir pendant 2 ans.

### **A ma famille : Papa, Maman, Laura, Damien, Maxime, Céline, Sofia et Mathis.**

Un simple merci ne suffirait pas à résumer tout ce que vous avez fait pour moi.

Merci pour votre écoute, pour vos conseils et le soutien sans faille que vous m'apportez tous les jours. Jamais je n'aurais pu réussir sans vous.

Merci pour tous nos moments de rire et de partage, ne changez jamais, cette famille de tarés est incroyable et je suis très fière d'en faire partie. Je vous aime.

### **A Pépé, Mémé, Pierre-Antoine, Julien, Sylvie et Thierry :**

Merci pour votre amour inconditionnel et votre présence à chaque étape de ma vie malgré la distance.

**A mes rillettes et aux chatons de Pharma Tours, la 2<sup>e</sup> famille :** Gaya, Maxence, Ophélie, Elise, Cléo, Faustine, Alexandre, Cécile, Marie Go, Lucille, Arthur B, Arthur P, Antoine, Kathleen, Victor, Hugo, Fanny, Marie Ga, Mylène.

Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Merci pour les fous-rires, les bêtises, les soirées, les sessions révisions, les galas et tout le reste. Ma vie étudiante a été vraiment incroyable grâce à vous et je suis persuadée que la suite le sera tout autant.

**A la meilleure des promos Génération Covid :** Clara, Pauline, Charlotte, Virginie, Gaëlle, Solène, Perline, Julie D, Julie C, Paul, Gaya, Arthur B.

Merci pour votre soutien et votre bienveillance depuis plusieurs années. Merci pour nos vacances, nos week-ends et tous ces moments géniaux en votre compagnie. Les usés de la vie, vraiment une équipe et des amis de rêve.

**A notre groupe de travail de thèse :** Faustine, Gaya, Arthur, Paul et Elise.

Merci pour tous nos visios, productifs ou pas, vous savez que cette thèse n'aurait pas pu être écrite sans vous. Voir vos têtes tous les jours me manque déjà.

**A mes amis des 4 coins de France :** Elisabeth, Chloé, Mathieu, Léa, Orlane, Benjamin, Marion, Camille R, Corentin R, Corentin D, Nicolas B, Marjorie, Mailys, Arthur R et Doreen.

Merci pour toutes ces fêtes, ces vacances et tous nos superbes moments à travers la France. Sachez que même si on se voit peu, vous avez toujours votre place dans mon cœur.

**A mes amies d'enfance, présentes depuis la première heure :** Adeline, Léa, Victoire, Enora.

Des bancs de l'école à la soutenance de ma thèse, merci de m'avoir supportée pendant ces 16 superbes années. J'ai hâte de découvrir ce que les 16 prochaines nous réservent.

**A Brice,** merci pour ton aide et tes conseils qui ont contribué à la rédaction de cette thèse, mais surtout merci d'être tous les jours présent pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments.

**A Guillaume,** merci de veiller sur moi de là-haut petit ange.

Un grand merci à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse et à tous les gens qui se sont déplacés pour être aujourd'hui à mes côtés.

# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	5
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX .....	10
LISTE DES ABREVIATIONS .....	11
I. Introduction.....	12
II. La thyroïde.....	13
1. Anatomie .....	13
2. Vascularisation .....	13
3. Histologie.....	14
4. Les hormones thyroïdiennes iodées .....	14
5. Régulation de la libération des hormones thyroïdiennes .....	18
6. Exploration biologique de la thyroïde .....	19
7. Les pathologies de la thyroïde.....	20
III. L'hypothyroïdie.....	22
1. Symptômes.....	22
2. Diagnostic.....	23
3. Traitement.....	24
a. Traitement de référence : Levothyrox® .....	24
b. Autre traitement possible : Cynomel® .....	25
4. Suivi .....	25
IV. L'hypothyroïdie chez la femme enceinte .....	26
1. Impact de la grossesse sur les hormones thyroïdiennes.....	27
a. Apport en iode.....	29
b. Thyroxin-Binding-Globulin.....	30
c. Hormone chorionique gonadotrope humaine .....	31
2. Risque pour le fœtus et pour la mère .....	32
3. Traitement.....	33
4. Suivi .....	34
5. Conduite à tenir chez la femme enceinte en cas d'hypothyroïdie préexistante traitée et équilibrée.....	35
6. Conduite à tenir chez la femme enceinte en cas d'hypothyroïdie créée par la grossesse .....	36
7. L'hypothyroïdie congénitale.....	36
V. Polémique du Levothyrox® (2017) : impact sur les femmes enceintes .....	37

VI. Etude rétrospective auprès des femmes enceintes traitées par du Levothyrox® et suivies dans un cabinet spécialisé .....	39
1. Matériel et méthode .....	39
2. Questionnaire .....	40
3. Résultats .....	42
4. Tableau récapitulatif des résultats .....	54
5. Discussion .....	56
a. Antécédents .....	56
b. Posologies en Levothyrox® .....	56
c. Période de modification des posologies en Levothyrox® pendant la grossesse .....	58
d. Période de modification des posologies en Levothyrox® après l'accouchement .....	58
e. Aggravation de l'hypothyroïdie .....	59
f. Date de l'accouchement .....	59
g. Allaitement .....	60
6. Les limites de cette étude .....	61
VII. Cas particulier d'une femme enceinte traitée par Levothyrox® par voie injectable .....	62
VIII. Fiche récapitulative .....	64
IX. Conclusion .....	66
Bibliographie .....	67
Annexes .....	71



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'anatomie de la thyroïde (5).....	13
Figure 2 : Schéma de la vascularisation de la thyroïde (6) .....	14
Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (7) .....	15
Figure 4 : Schéma de la régulation des hormones thyroïdiennes (9).....	18
Figure 5 : Dosage immunométrique à deux sites (sandwich) de la TSH (10) .....	19
Figure 6 : Formule chimique de la Lévothyroxine (21).....	24
Figure 7 : Formule chimique de la Liothyronine sodique (23) .....	25
Figure 8 : Impact de la grossesse sur la fonction thyroïdienne (27) .....	28
Figure 9 : Courbes représentant les variations de la TSH et de la hCG au cours de la grossesse (32)..	31
Figure 10 : Courbe représentant les variations de la fraction libre de T4 au cours de la grossesse (32) .....	31
Figure 11 : Schéma des passages transplacentaires des hormones thyroïdiennes (33) .....	33
Figure 12 : Boîte de Levothyrox dans l'ancien et dans le nouveau conditionnement (42) .....	38
Figure 13 : Répartition des causes de l'hypothyroïdie chez les femmes interrogées .....	43
Figure 14 : Répartition des posologies de Levothyrox® juste avant la grossesse concernée chez les femmes interrogées .....	44
Figure 15 : Répartition des périodes auxquelles ont eu lieu les premières modifications de traitement chez les femmes interrogées.....	45
Figure 16 : Répartition des posologies de Levothyrox® lors de la première modification chez les femmes interrogées .....	46
Figure 17 : Répartition de la fréquence des dosages en TSH plasmatique chez les femmes interrogées .....	47
Figure 18 : Répartition des symptômes ressentis pendant la grossesse pouvant faire penser à une aggravation de l'hypothyroïdie .....	48
Figure 19 : Répartition des posologies de Levothyrox® le jour de l'accouchement chez les femmes interrogées .....	50
Figure 20 : Répartition des périodes post natales auxquelles ont eu lieu la diminution de traitement chez les femmes interrogées.....	51
Figure 21 : Répartition des posologies de Levothyrox® 6 mois après l'accouchement chez les femmes interrogées .....	52
Figure 22 : Répartition des femmes ayant allaitées leur enfant .....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents systèmes du corps humain .....	16
Tableau 2 : Valeurs de référence des hormones thyroïdiennes .....	23
Tableau 3 : Tableau présentant le nombre de naissances en fonction du nombre de semaines d'aménorrhée.....	49
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude .....	54
Tableau 5 : Tableau présentant les pourcentages d'augmentation ou de diminution des posologies en Levothyrox® lors de 4 périodes différentes .....	57

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AG** : Acide Gras

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**ATS** : AntiThyroïdiens de Synthèse

**hCG** : Hormone Chorionique Gonadotrope humaine

**HT** : Hormones Thyroïdiennes

**MMTE** : Médicament à Marge Thérapeutique Etroite

**O2** : Dioxygène

**SA** : Semaines d'Aménorrhée

**T3** : Triiodothyronine

**T4** : Tétraiodothyronine = Thyroxine

**TBG** : Thyroxin-Binding-Globulin

**TRH** : Hormone thyroïdienne

**TSH** : Thyroïdostimuline

## I. Introduction

Située à la base du cou, la thyroïde est l'une des plus grosses glandes endocrines de l'organisme. Elle produit des hormones thyroïdiennes, grâce à ses deux lobes, qui régulent l'intensité du métabolisme dans le corps. (1)

La fonction thyroïdienne varie selon plusieurs critères dont l'âge, la température, certains paramètres individuels (comme le poids ou le sexe) et la grossesse.

Durant la grossesse, les dysthyroïdies représentent la seconde cause de maladies endocriniennes, après le diabète gestationnel.

Dans ce contexte, l'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien lié à la grossesse le plus fréquent. (2)

Une hypothyroïdie gestationnelle, même minime, peut entraîner une morbidité pour la mère et l'enfant. Il existe ainsi, dans les formes les plus graves, un risque accru de fausse couche, d'hypertension et de prééclampsie chez la mère, et de retard du développement neuropsychologique de l'enfant. (3)

La gravité de ces complications dépend de la précocité et de l'adéquation du traitement par la L-Thyroxin. (4)

Il est donc important de réaliser un dosage plasmatique de la TSH chez la femme enceinte atteinte d'hypothyroïdie pour adapter au mieux la prise en charge.

Dès le début de grossesse, la posologie en L-Thyroxin doit être augmentée, sans consultation préalable d'un spécialiste en endocrinologie.

Face à cette problématique, le pharmacien d'officine joue donc un rôle majeur, et doit être particulièrement vigilant aux femmes en âge de procréer, traitées par du Levothyrox® (ou dérivés à base de L-Thyroxin).

L'objectif de cette thèse est de décrire la conduite à tenir vis-à-vis de la prise de L-Thyroxin (Levothyrox®) lors d'une grossesse chez des femmes atteintes d'une hypothyroïdie ainsi que d'apprécier les variations des besoins en L-Thyroxin lors de la grossesse et après l'accouchement.

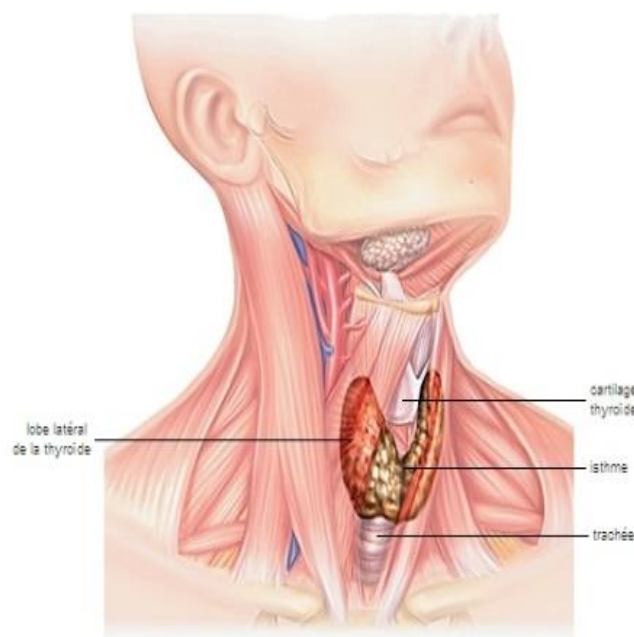
## II. La thyroïde

### 1. Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine située sur la face antérieure et à la base du cou, au niveau des premiers anneaux cartilagineux de la trachée, entre les clavicules.

C'est une petite glande dite en forme de papillon, constituée de deux lobes ovoïdes unis par une région centrale : l'isthme. Son poids, compris entre 15 et 30 grammes, varie selon la saison et au cours de la vie.

En cas de dysfonctionnement thyroïdien, son poids peut atteindre 100 à 150 grammes : on parle alors de goitre.



*Figure 1 : Schéma de l'anatomie de la thyroïde (5)*

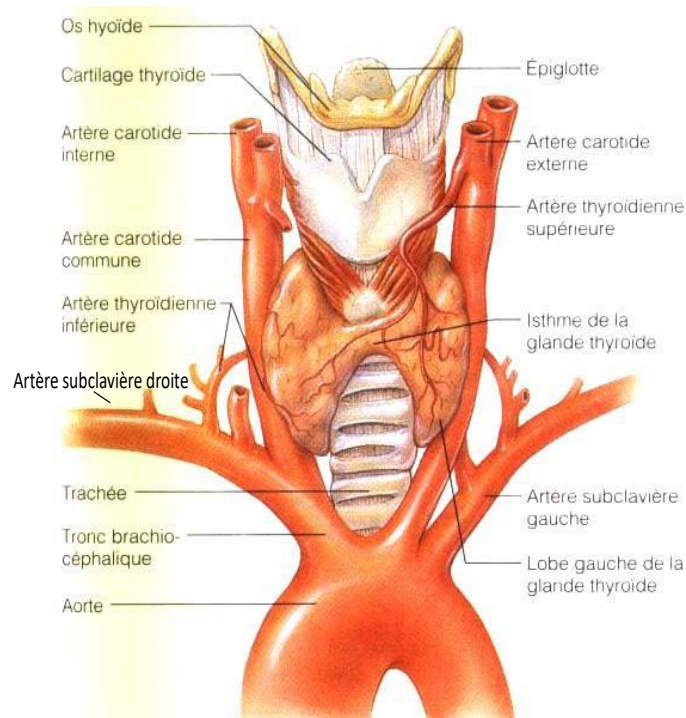
### 2. Vascularisation

Cette glande est richement vascularisée par l'artère thyroïdienne supérieure qui est la première branche de l'artère carotide externe et par l'artère thyroïdienne inférieure naissant de l'artère sous-clavière droite.

La thyroïde est drainée par 3 veines principales :

- Veine thyroïdienne supérieure
- Veine thyroïdienne moyenne
- Veine thyroïdienne inférieure

Il y a une présence de capillaires et de vaisseaux sanguins permettant de récupérer les hormones synthétisées par la glande.



*Figure 2 : Schéma de la vascularisation de la thyroïde (6)*

### 3. Histologie

La thyroïde est une glande endocrine vésiculée qui contient 2 types cellulaires :

- Les thyrocytes (cellules épithéliales) qui sécrètent les hormones thyroïdiennes T3 (Triiodothyronine) et T4 (Tétraïodothyronine ou Thyroxine). Ces hormones sont impliquées dans la régulation du métabolisme et sont essentielles au développement du système nerveux central.
- Les cellules C (cellules parafolliculaires) qui sécrètent la calcitonine qui est une hormone impliquée dans la régulation de la calcémie.

### 4. Les hormones thyroïdiennes iodées

Il existe deux types d'hormones thyroïdiennes renfermant des atomes d'iode. Elles sont produites à partir d'iode et de tyrosine :

- La T3 (ou Triiodothyronine) produite en faible quantité par la thyroïde
- La T4 (ou Tétraïodothyronine ou Thyroxine) produite de façon majoritaire

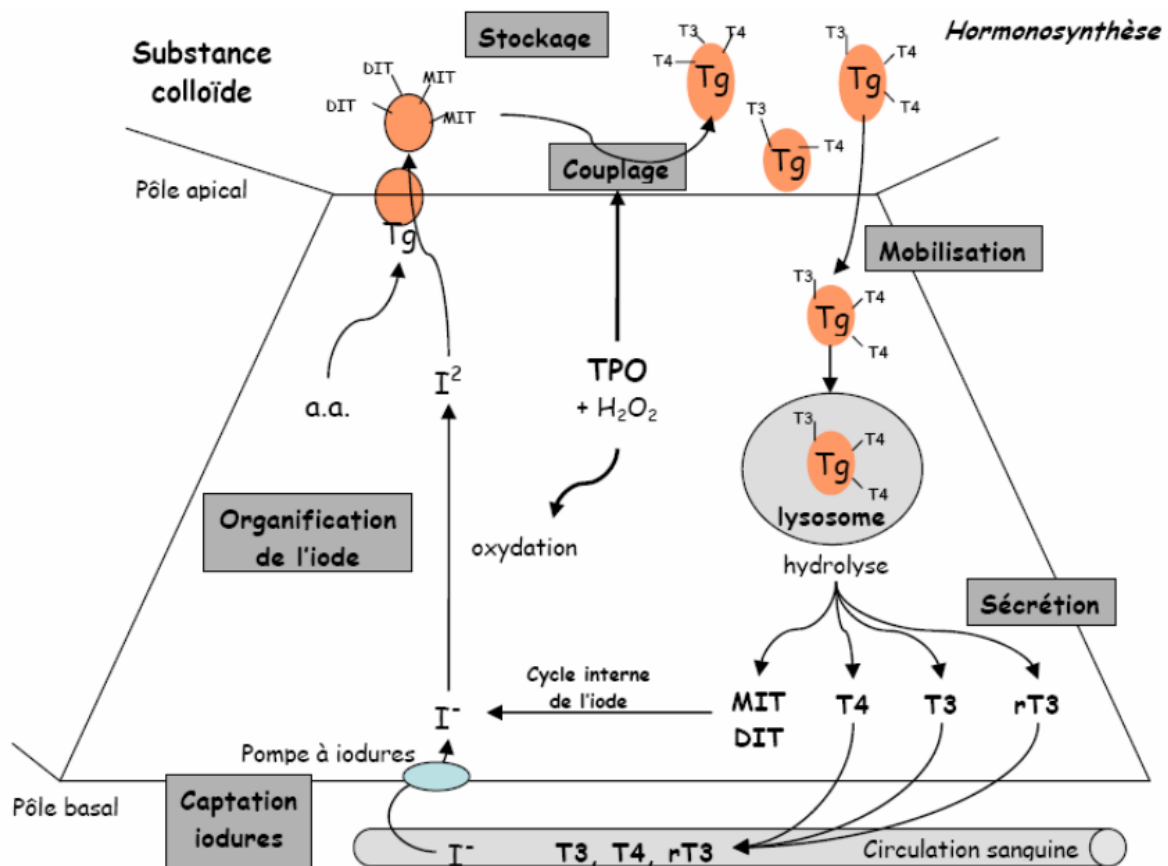


Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (7)

La synthèse de ces hormones thyroïdiennes se fait dans des structures appelées « follicules thyroïdiens ». Les ions iodures atteignent les thyrocytes via la circulation sanguine et sont ensuite captés dans les cellules folliculaires via un transporteur actif de type symport  $Na^+/I^-$  (nécessitant de l'ATP).

Dans le même temps, les thyrocytes sécrètent de la thyroglobuline qui est exocytée dans la lumière folliculaire.

Au niveau de la membrane plasmique des thyrocytes, l'iode se lie à la thyroglobuline grâce à la peroxydase thyroïdienne. Cette liaison produit de la mono-iodotyrosine (MIT) et du di-iodotyrosine (DIT).

L'union de ces produits forme la thyroglobuline T3-T4 (TG-T3T4) qui s'emmagine dans la lumière du follicule, et constitue ainsi une réserve.

Pour libérer les hormones T3 et T4, la TG-T3T4 est endocytée et hydrolysée par les lysosomes. Les résidus sortent de la cellule par diffusion et rejoignent la circulation générale. (8)

Dans la circulation sanguine, T3 et T4 se fixent à des protéines (Thyroxin-Binding-Globulin et albumine). Seule la fraction libre des hormones thyroïdiennes est capable de diffuser et d'agir sur les systèmes du corps humain.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreux systèmes. En cas d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, ces systèmes vont être altérés, ce qui provoque les symptômes de ces dysthyroïdies.

Le tableau ci-dessous présente les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes sur les différents systèmes du corps humain ainsi que leurs effets en cas d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie.

*Tableau 1 : Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents systèmes du corps humain*

	<b>Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes</b>	<b>Hypothyroïdie</b>	<b>Hyperthyroïdie</b>
<b>Régulation du métabolisme et de la température corporelle</b>	<p><u>Métabolisme énergétique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Consommation en O<sub>2</sub></li> <li>- ↑ Production d'ATP</li> <li>- ↑ Thermogénèse</li> </ul> <p><u>Métabolisme des glucides :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Absorption du glucose intestinal</li> <li>- Production hépatique de glucose</li> <li>- Stimulation de la glycolyse</li> </ul> <p><u>Métabolisme des lipides :</u></p> <p>Stimulation de l'oxydation des acides gras</p> <p><u>Métabolisme protéique :</u></p> <p>Stimulation de la biosynthèse des protéines</p>	<p>↓ Température corporelle</p> <p>Intolérance au froid</p> <p>↓ Appétit</p> <p>Gain pondéral</p>	<p>↑ Température corporelle</p> <p>Intolérance à la chaleur</p> <p>↑ Appétit</p> <p>Perte de poids</p>



<b>Système nerveux</b>	<p>Les HT sont essentielles au fœtus : elles stimulent le développement du système nerveux et le développement psychomoteur.</p> <p>En l'absence d'HT, on retrouve des symptômes dès les 1<sup>ers</sup> mois : difficultés de succion, psychomotrices, retard de croissance.</p> <p>C'est pour cela qu'un <b>dépistage néonatal</b> de l'hypothyroïdie est fait.</p>	<p><u>Nourrisson</u> : Arriération mentale irréversible</p> <p><u>Adulte</u> : - Trouble mémoire - Dépression</p>	<p><u>Adulte</u> : - Irritabilité - Insomnies - Changement de personnalité</p>
<b>Système cardiovasculaire</b>	<p><u>Effet chronotrope positif</u> : ↑ fréquence cardiaque</p> <p><u>Effet inotrope positif</u> : ↑ force de contraction (↑ débit cardiaque)</p>	<p>Bradycardie</p> <p>Hypotension</p>	<p>Tachycardie</p> <p>Hypertension artérielle</p> <p>Palpitations</p> <p>Insuffisance cardiaque (fatigue du cœur)</p>
<b>Système osseux</b>	<p>Stimulation de la croissance et de la maturation du squelette</p>	<p><u>Enfant</u> : retard de croissance</p> <p><u>Adulte</u> : douleurs articulaires</p>	<p>Risque d'ostéoporose</p>
<b>Système musculaire</b>	<p>Favorisent le développement et le fonctionnement des muscles</p>	<p>Hypotonie</p> <p>Crampes musculaires</p> <p>Myalgies</p>	<p>Faiblesse musculaire</p>
<b>Système digestif</b>	<p>Favorisent la motilité et la sécrétion des sucs digestifs</p>	<p>Constipation</p>	<p>Diarrhée</p>
<b>Système génital</b>	<p>Favorisent le fonctionnement des organes génitaux</p>	<p>Cycles irréguliers (femme)</p> <p>Stérilité</p>	<p>Impuissance (homme)</p> <p>Aménorrhée</p>
<b>Système tégumentaire (peau)</b>	<p>Favorisent l'hydratation de la peau et son activité sécrétrice</p>	<p>Peau pâle et sèche</p>	<p>Peau rouge et moite</p>

## 5. Régulation de la libération des hormones thyroïdiennes

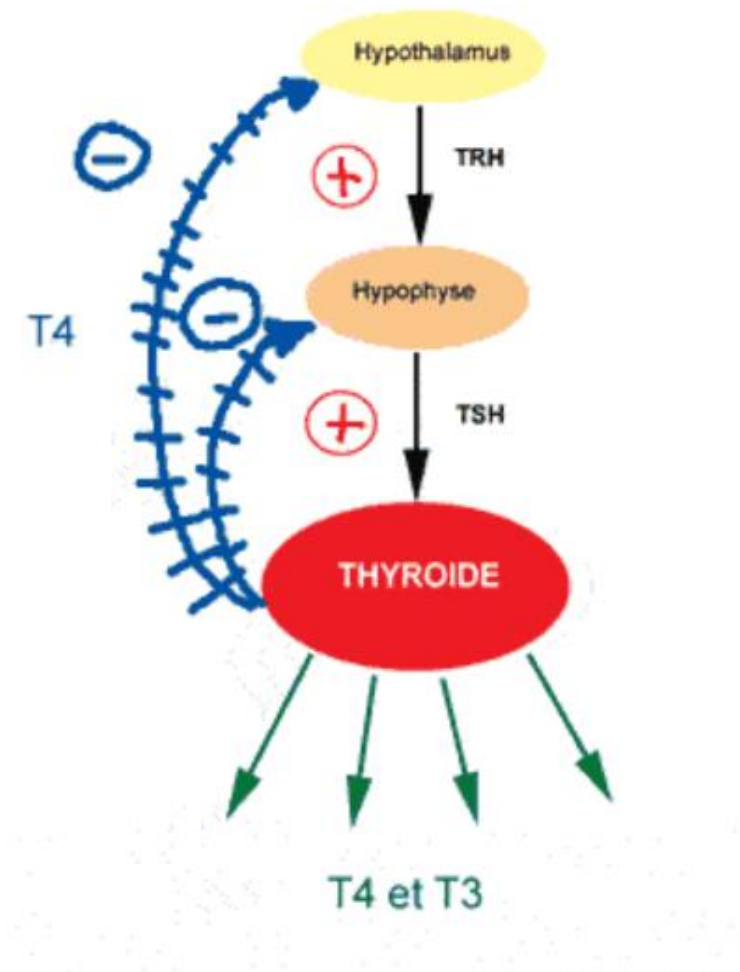


Figure 4 : Schéma de la régulation des hormones thyroïdiennes (9)

La thyroïde est une glande régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La production des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de cet axe.

Suite à un stimulus comme le froid, le chaud, le stress ou l'adrénaline, l'hypothalamus va sécréter de la TRH (hormone thyroïdienne réleasing hormone) qui va agir sur l'hypophyse en la stimulant. Sous l'action de la TRH, l'hypophyse sécrète de la TSH (thyroïdienne stimulating hormone).

La TSH se fixe au niveau de ses récepteurs dans la thyroïde pour stimuler toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).

Il y a une rétro-inhibition de l'hypophyse et de l'hypothalamus par les hormones thyroïdiennes. La régulation est très fine afin de conserver les mêmes taux plasmatiques de T3 et T4.

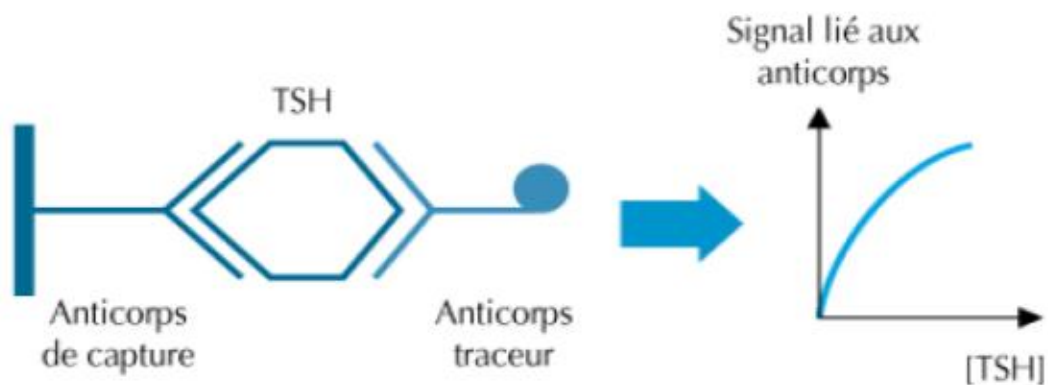
Les hormones thyroïdiennes subissent des variations physiologiques que selon l'âge, le rythme nyctéméral, la température (la concentration de TSH est inversement proportionnelle à la température du corps), les variations individuelles, la grossesse.

## 6. Exploration biologique de la thyroïde

La TSH est l'une des hormones que l'on va doser chez un individu pour explorer la fonction thyroïdienne. C'est une glycoprotéine, dosée à l'aide d'une méthode immunométrique appelée la méthode « sandwich ».

Cette méthode repose sur 2 types d'anticorps : un anticorps de capture et un anticorps traceur. Ces 2 anticorps seront présents en excès pour permettre un dosage plus sensible.

La TSH est « prise en sandwich » entre l'anticorps de capture et l'anticorps traceur. L'intensité du signal est proportionnelle à la concentration en TSH. (10)



*Figure 5 : Dosage immunométrique à deux sites (sandwich) de la TSH (10)*

Les valeurs normales de la TSH sont : 0,3 – 6 mUI/L ou 1,8 – 36 pmol/L. (11) (12)

L'euthyroïdie se traduit par un taux de TSH normal. Inversement, si le taux de TSH n'est pas compris dans les normes, il traduit un dysfonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie).

Les hormones T3 et T4 circulantes sont liées à des protéines de transport (TBG et albumine). Il faut donc doser les fractions libres de ces hormones.

## 7. Les pathologies de la thyroïde

On distingue deux types de pathologies de la thyroïde : l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.

### **Hypothyroïdie**

Les hypothyroïdies peuvent être primaires, dues à une anomalie de la glande thyroïde ou à une carence en iode ; ou secondaires, dues à un dysfonctionnement hypophysaire ou liées à une agression directe de la thyroïde (maladie auto-immune, toxiques...).

En cas d'hypothyroïdie, on observe une diminution des taux de T3 et de T4, entraînant une baisse du rétrocontrôle négatif, ce qui conduit à une augmentation du taux de TSH circulant. Les symptômes dus à cette augmentation du taux de TSH sont : prise de poids, teint pâle, bradycardie, frilosité, constipation et apathie.

Le traitement de l'hypothyroïdie est une thérapie substitutive à vie par de la Thyroxine. Le médicament le plus fréquent est le Levothyrox® (Lévothyroxine ou L-Thyroxin). C'est un analogue de l'hormone thyroïdienne T4.

### **Hyperthyroïdie**

Les hyperthyroïdies ont plusieurs origines. La cause la plus fréquente est la maladie de Basedow qui est une maladie auto-immune. Cette maladie entraîne une formation anormale d'anticorps anti-récepteurs à la TSH stimulant la thyroïde.

Cela entraîne une activation anormale de la thyroïde, on observe une augmentation des taux de T3 et de T4 conduisant à une diminution du taux de TSH.

Les symptômes dus à la diminution du taux de TSH sont : amaigrissement sans perte d'appétit, tachycardie, irritabilité, diarrhée.

Le traitement de l'hyperthyroïdie repose sur des antithyroïdiens de synthèse (Thyrozol®, Neo-Mercazole®, Basdene®, Propylex®).

En cas d'échec des antithyroïdiens de synthèse, il existe des alternatives thérapeutiques.

Une ablation chirurgicale de la thyroïde peut être effectuée.

La neutralisation définitive de la thyroïde par l'iode radioactif peut également être un traitement de seconde intention.

Ce traitement est administré à l'hôpital dans une salle adaptée. Le patient prend une dose d'iode radioactif  $I^{131}$ , celui-ci va être capté par la thyroïde entraînant une irradiation et une destruction des cellules parenchymateuses de la thyroïde.

La chirurgie est plus rarement utilisée que l'iode radioactif mais elle reste mieux indiquée chez les femmes hyperthyroïdiennes qui souhaitent avoir des enfants.

En effet, le traitement par iode radioactif, étant contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'administration d'iode radioactif et utiliser un moyen contraceptif efficace tout au long du traitement et plusieurs mois après la fin du traitement.

Que ce soit après la méthode chirurgicale ou après la méthode radioactive, le patient devra prendre des hormones thyroïdiennes de synthèse à vie. (13) (14)

### III. L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une maladie qui résulte de la diminution ou de l'absence de production des hormones thyroïdiennes. (15)

Les causes de l'hypothyroïdie sont diverses : congénitale, immunitaire, secondaire à un traitement d'une hyperthyroïdie (chirurgie, traitement par antithyroïdiens de synthèse) ou à un cancer thyroïdien.

Certaines hypothyroïdies sont idiopathiques, sans cause particulière.

Exceptionnellement en France, elle peut être secondaire à une carence iodée très sévère.

#### 1. Symptômes

Plusieurs signes cliniques peuvent être retrouvés dans une hypothyroïdie :

- Asthénie
- Prise de poids rapide
- Constipation
- Frilosité voire hypothermie
- Crampes musculaires voire paresthésie des extrémités
- Sécheresse cutanée
- Chute des cheveux

Un goitre peut éventuellement être présent lors de la palpation de la thyroïde.

## 2. Diagnostic

Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie doit être évoqué devant les signes cliniques vus précédemment mais ces derniers sont peu sensibles et peu spécifiques.

Il faut doser les hormones thyroïdiennes, ainsi que la TSH, pour confirmer avec certitude le diagnostic d'hypothyroïdie.

Pour rappel, les valeurs usuelles de la TSH sont : 0,3 – 6 mUI/L ou 1,8 – 36 pmol/L. (12)

De plus, il faut doser les fractions libres des hormones thyroïdiennes : T3L et T4L. Les dosages font appel à des immunodosages non radioactifs automatisés. En fonction de l'âge, ces hormones n'ont pas les mêmes valeurs de référence. (16) (17)

*Tableau 2 : Valeurs de référence des hormones thyroïdiennes*

Valeurs de référence	
Age	T4L (pmol/L)
4 – 8 jours	12 – 30
0 – 1 an	15 – 32
1 – 20 ans	12 – 28
Adulte	10 – 26
Grossesse (1 <sup>er</sup> trimestre)	9 – 21
Grossesse (2 <sup>e</sup> trimestre)	8 – 19
Grossesse (3 <sup>e</sup> trimestre)	7 – 16
	T3L (pmol/L)
0 – 1 an	4,5 – 10,5
1 – 20 ans	5,4 – 9,1
20 – 60 ans	3,8 – 7,1
> 60 ans	2,8 – 6,5
Grossesse (3 <sup>e</sup> trimestre)	3,4 – 6,5

Formule pour convertir la valeur de pmol/L en ng/L :  $T4L \text{ (pmol/L)} \times 0,7768 = T4L \text{ (ng/L)}$  (16)

### 3. Traitement

#### a. Traitement de référence : Levothyrox®

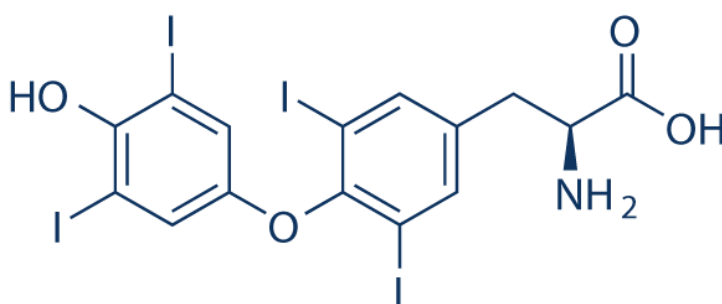
Le traitement de l'hypothyroïdie est une thérapie substitutive d'hormones thyroïdiennes de synthèse, cette thérapie est à garder à vie.

Le traitement le plus fréquent est un analogue de l'hormone thyroïdienne T4 : Lévothyroxine (L-Thyroxin). Le médicament le plus commercialisé est le Levothyrox®. La prise se fait par voie orale, une fois par jour. Ce médicament doit se prendre le matin à jeun (au moins 30 minutes avant le petit déjeuner) car son absorption sera meilleure à distance d'un repas. (18)

Il faut éviter de prendre ce médicament avec du café, du thé ou du lait qui vont diminuer son absorption.

Certains médicaments (sels de fer, calcium, anti-acides) diminuent l'absorption digestive de la Lévothyroxine, il faut donc prendre ces médicaments à distance de la prise du Levothyrox®.

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (MMTE), il n'y a pas de posologie usuelle. La posologie initiale est variable suivant l'âge, le poids ou encore la sévérité des symptômes. La dose cible est de 1,6 µg/kg par jour. (19) (20)



*Figure 6 : Formule chimique de la Lévothyroxine (21)*



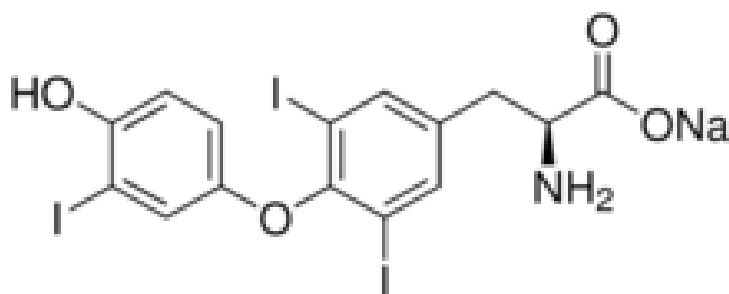
#### b. Autre traitement possible : Cynomel®

La Liothyronine est un analogue de l'hormone thyroïdienne T3. Ce traitement est utilisé exceptionnellement quand une correction plus rapide de l'hypothyroïdie est nécessaire.

La spécialité qui est commercialisée est le Cynomel®. Deux à trois prises journalières de ce médicament sont nécessaires pour obtenir un taux plasmatique stable.

La posologie initiale est d'un quart à un demi comprimé par jour, puis la dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire.

La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre et est de 75 microgrammes (3 comprimés de 25 microgrammes) par jour répartie en 2 à 3 prises. (22)



*Figure 7 : Formule chimique de la Liothyronine sodique (23)*

#### 4. Suivi

Le Levothyrox® est un médicament à marge thérapeutique étroite (MMTE), il faut donc avoir un suivi régulier de la TSH.

Lors de l'initiation du traitement, la posologie est augmentée par paliers. Après 8 semaines, un dosage de la TSH est effectué, si la TSH est dans les normes le traitement peut être poursuivi. Si la TSH est encore élevée, il faut augmenter la dose de Levothyrox®.

Une fois le traitement équilibré, la TSH est contrôlée au moins une fois par an.

Un surdosage en Levothyrox® peut être évoqué en cas de signes cliniques tels que la perte de poids rapide, des diarrhées, de la tachycardie ou de la nervosité. Ces signes cliniques sont ceux retrouvés dans l'hyperthyroïdie.

En cas d'apparition de ces signes cliniques et de suspicion d'un surdosage, il faut immédiatement contacter le médecin afin que le traitement soit arrêté. Il sera repris quelques jours après avec des doses plus faibles.

#### IV. L'hypothyroïdie chez la femme enceinte

Au cours de la grossesse, la prévalence de l'hypothyroïdie associant une TSH élevée et une T4L basse est de 0,3 à 0,7%. (24)

Une hypothyroïdie infraclinique associant une TSH légèrement élevée et une T4L normale est plus fréquente : 2,2 à 2,5% des femmes enceintes. (24)

Le contexte clinique de la patiente influence également la prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. Ainsi, la prévalence est augmentée de 3 à 5 fois si la femme enceinte est atteinte d'une maladie auto-immune comme le diabète de type 1. (25)

Il n'y a pas de contre-indication à la grossesse pour une femme atteinte d'hypothyroïdie, sous réserve que celle-ci soit correctement équilibrée.

Le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte n'est pas systématique, il sera réalisé chez les femmes présentant l'un des facteurs de risque suivants :

- Antécédents personnels ou familiaux thyroïdiens ou de goitre
- Chirurgie de la thyroïde
- Antécédents de maladie auto-immune
- Traitement antérieur ou en cours susceptible d'altérer la fonction thyroïdienne comme le Lithium ou les interférons
- Antécédents d'accouchement prématuré

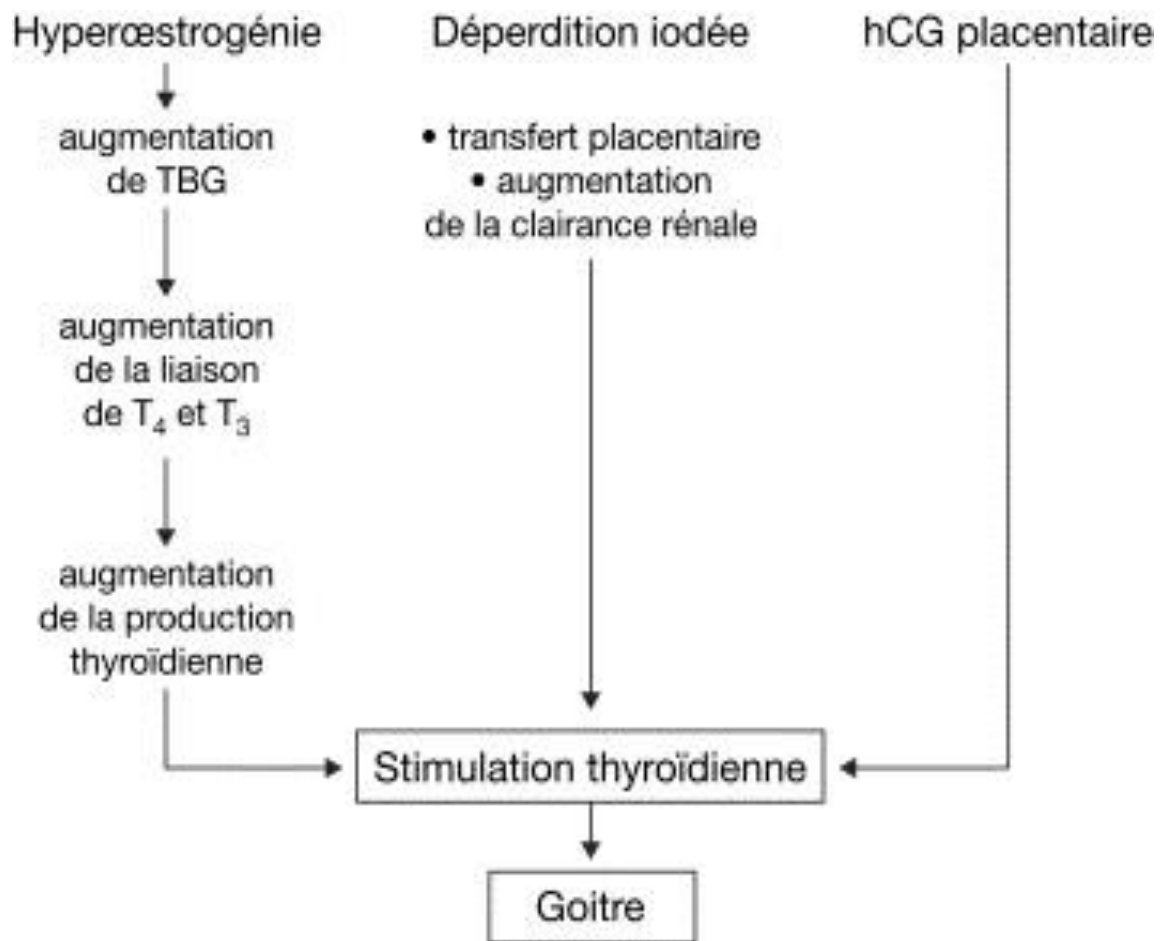
## 1. Impact de la grossesse sur les hormones thyroïdiennes

La grossesse s'accompagne de plusieurs modifications physiologiques, concernant notamment la fonction thyroïdienne, pour pallier l'augmentation des besoins hormonaux d'une part et la diminution de la charge en iode d'autre part. La glande thyroïde va légèrement s'élargir et la vascularisation va augmenter.

Lors d'une grossesse, plusieurs phénomènes importants pour la fonction thyroïdienne sont observés : (26)

- Une augmentation marquée des taux sériques de Thyroxin-Binding-Globulin (= TBG)
- Une faible diminution des concentrations en fractions libres d'hormones thyroïdiennes due à la diminution de la charge en iode. Cette diminution sera plus importante en cas de restriction ou de carence en iode.
- Une légère augmentation de la TSH au cours du premier trimestre
- Une augmentation de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) vers la fin du premier trimestre. Cette augmentation aura une stimulation directe pour la glande thyroïde maternelle. Elle peut être associée à une baisse transitoire de la TSH sérique.
- Une modification du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes maternelles.

Pour répondre à ces changements métaboliques, une augmentation de l'activité fonctionnelle (donc du débit hormonal) de la glande thyroïde maternelle est nécessaire.



*Figure 8 : Impact de la grossesse sur la fonction thyroïdienne (27)*

#### a. Apport en iode

Pendant la grossesse, les besoins en iode augmentent, du fait d'une diminution de sa disponibilité. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de ce phénomène : (24) (25)

- L'hyperoestrogénie présente pendant la grossesse augmente le taux de protéines de transport des hormones thyroïdiennes (TBG), induisant une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes.
- Pour assurer les besoins fœtaux, il y a un passage transplacentaire de l'iode.
- La clairance rénale de l'iode augmente.
- L'hyperoestrogénie induit une réduction de l'activité du transporteur des ions iodures.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'apport alimentaire idéal en iode chez une femme enceinte est de 200 microgrammes par jour, de la période pré-conceptionnelle à la fin de l'allaitement.

Plus de 75% des femmes françaises enceintes ont une iodurie inférieure à 100 microgrammes par jour. (25)

Lorsque l'apport en iode est suffisant, le débit hormonal de la glande thyroïde maternelle est augmenté pour répondre aux changements métaboliques énoncés ci-dessus.

En revanche, si l'apport en iode est insuffisant, en cas de restriction ou de carence, une insuffisance thyroïdienne maternelle et fœtale peut apparaître avec des répercussions sur le développement cérébral fœtal.

Un goitre peut apparaître chez la femme enceinte, en lien avec une stimulation thyroïdienne accrue. Un goitre doit également être recherché chez le fœtus et le nouveau-né. Il y a également une augmentation de la prévalence des hypothyroïdies néonatales.

Plus la carence en iode est importante, plus les répercussions maternelles et fœtales sont sévères et profondes.

Il est conseillé aux femmes enceintes de consommer deux fois par semaine du poisson, aliment riche en iode, dès le début de la grossesse (dès la période pré-conceptionnelle si possible) et jusqu'à la fin de l'allaitement pour prévenir et corriger l'apparition d'un goitre maternel et fœtal.

Il est possible d'administrer une supplémentation grâce à des compléments alimentaires de grossesse enrichis en iode : Gestarelle G+ qui apporte 150 µg d'iode par capsule (28) ou Gynefam Supra Grossesse qui apporte 200 µg d'iode par capsule (29) par exemple. (15) (25)

#### b. Thyroxin-Binding-Globulin

La Thyroxin-Binding-Globulin ou TBG (= globuline liant la thyroxine) est une classe de protéines capable de transporter les hormones thyroïdiennes dans le sang.

Il existe une corrélation significativement négative entre les taux sériques de la TBG et les fractions libres des hormones thyroïdiennes T3 et T4. (30)

Lors d'une grossesse, la production d'œstrogènes augmente, induisant une augmentation de la synthèse de la TBG. En effet, les œstrogènes stimulent la synthèse hépatique de la TBG.

Pour maintenir le taux de T4L, une augmentation des concentrations totales des hormones thyroïdiennes T3 et T4 est observée.

Le rapport T4 / TBG est un paramètre permettant d'estimer la concentration de T4L. (19)

### c. Hormone chorionique gonadotrope humaine

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est une hormone produite par le placenta lors d'une grossesse. C'est cette hormone qui est recherchée lors d'une prise de sang pour confirmer une grossesse.

Cette hormone stimule la thyroïde. Cette stimulation provoque une diminution du taux sérique de TSH et une augmentation des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 au cours du premier trimestre de grossesse.

Un pic de T4L est observé à 12 semaines d'aménorrhée, puis ce taux diminue au cours de la seconde moitié de la grossesse. (31)

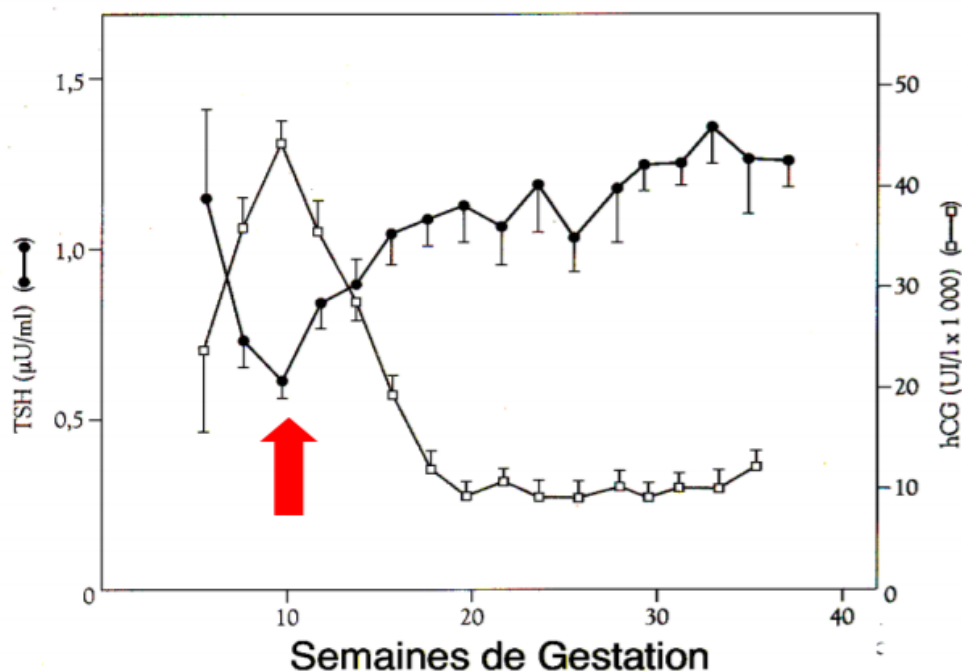


Figure 9 : Courbes représentant les variations de la TSH et de la hCG au cours de la grossesse (32)

(D'après : Glinoe D, J Clin Endocrinol Metab 1990, 71, 276)

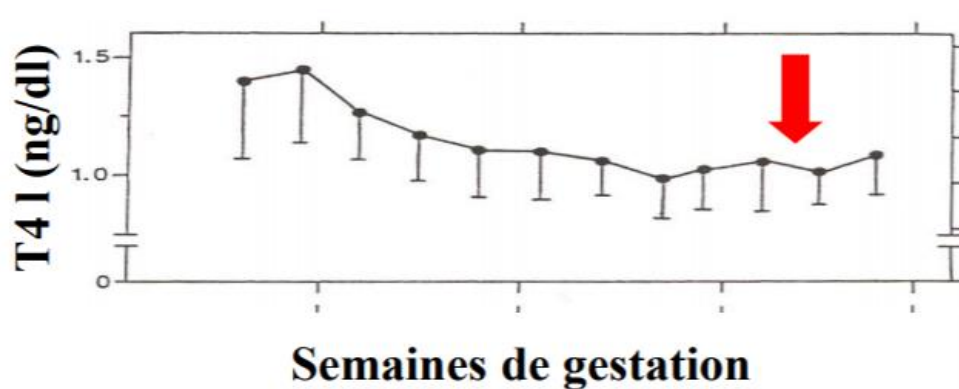


Figure 10 : Courbe représentant les variations de la fraction libre de T4 au cours de la grossesse (32)

(D'après : Glinoe D, J Clin Endocrinol Metab 1990, 71, 276)

## 2. Risque pour le fœtus et pour la mère

Le développement du cerveau fœtal dépend du transport de l'hormone thyroïdienne T4 dans le fœtus, il faut donc que l'apport maternel en iode soit suffisant.

Des études ont montré qu'une faible quantité de T4 maternelle (ou une TSH élevée) pendant la grossesse pouvait avoir des effets délétères sur le quotient intellectuel de l'enfant. (24)

Jusqu'au 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, le fœtus a besoin, pour son développement cérébral, des hormones thyroïdiennes de la mère. En effet, la thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse (à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) car avant ce délai la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle.

Les hormones thyroïdiennes sont donc indispensables, dès le premier trimestre de grossesse, pour le bon développement neurologique du fœtus. (15)

En cas de non-traitement, en plus d'une possible altération du développement psychomoteur et mental de l'enfant à venir, la femme s'expose à des complications obstétricales avec augmentation du taux de fausses couches, d'accouchements prématurés ou de morts fœtales in utero. (25)

On peut également observer chez la mère une augmentation des chiffres de pression artérielle, du taux de prééclampsie, d'hémorragies du post-partum et de rupture prématurée des membranes. Il y a un risque de retard de croissance intra-utérin et un poids de naissance diminué.

Un traitement doit être instauré le plus précocement possible pour pallier tous ces risques de complications néonatales.

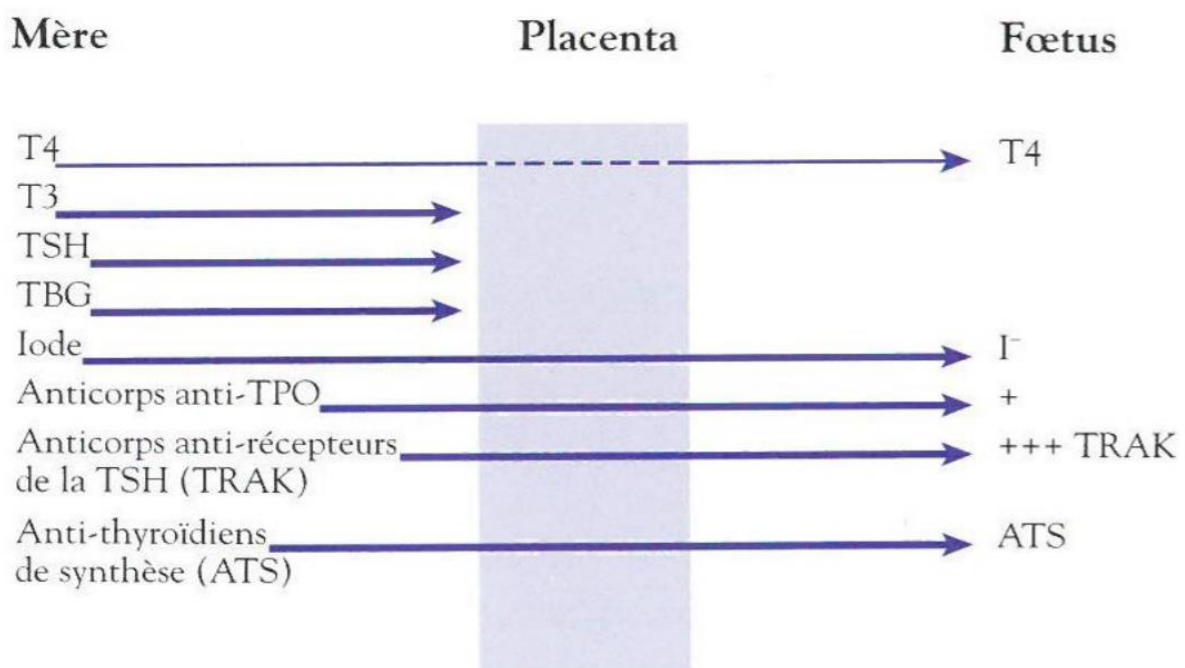


### 3. Traitement

Une hypothyroïdie chez la femme enceinte est traitée de la même manière que les autres patients atteints de cette maladie. C'est une thérapie substitutive par du Levothyrox® qui est le traitement de référence de l'hypothyroïdie. Ce traitement doit être instauré le plus précocement possible.

Ce traitement est un analogue de l'hormone thyroïdienne T4. Celle-ci est capable de traverser le placenta, elle va donc être disponible pour le développement cérébral du fœtus.

Le traitement peut donc être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse, ainsi que pendant l'allaitement car ce sont des hormones thyroïdiennes naturelles, sans risque pour le bébé.



*Figure 11 : Schéma des passages transplacentaires des hormones thyroïdiennes (33)*

Un autre traitement existe pour le traitement de l'hypothyroïdie : le Cynomel® (Liothyronine). Mais, celui-ci est contre indiqué pendant toute la durée de la grossesse.

En effet, l'hormone thyroïdienne T3 n'a pas de passage transplacentaire. Si la femme enceinte est traitée par du Cynomel®, l'hormone thyroïdienne T3 sera en excès chez la mère et pourrait entraîner une baisse des concentrations de l'hormone thyroïdienne T4 à cause du rétrocontrôle négatif.

Cette diminution entraîne un risque d'altération du développement cérébral du fœtus. Chez la femme enceinte, le Cynomel® devra donc être remplacé par du Levothyrox®.

#### 4. Suivi

Pendant la grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes sont augmentés et le traitement doit être optimisé le plus tôt possible. Plus le traitement est commencé tard, plus le risque de retard psychomoteur de l'enfant et les risques de complications obstétricales sont élevés.

Une surveillance clinique est nécessaire. De plus, un dosage en TSH et en T4L doit être effectué au minimum tous les 2 mois. Une adaptation de la posologie sera faite si les dosages en TSH ne sont pas dans les normes.

Selon les recommandations, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/L durant toute la grossesse, ainsi que pendant la période pré-conceptionnelle. (34)

Si la TSH est supérieure à 3 mUI/L, la surveillance thyroïdienne sera renforcée en faisant un contrôle de la TSH tous les mois. (19)

Le traitement substitutif par Levothyrox® doit être maintenu pendant toute la grossesse. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né devra être réalisée.

Après la grossesse, des dosages en TSH doivent être fait et les posologies en Levothyrox® vont diminuer progressivement pour un retour à la posologie initiale.

Il n'y a pas de dépistage systématique de l'hypothyroïdie du post-partum.

Une femme peut développer une hypothyroïdie post accouchement, souvent liée à une thyroïdite auto-immune. On retrouve chez cette femme une fabrication d'anticorps anti-thyroïdiens généralement important après une grossesse. Dans la plupart des cas, l'hypothyroïdie disparaît avant la fin de la première année post accouchement. (15)

## 5. Conduite à tenir chez la femme enceinte en cas d'hypothyroïdie préexistante traitée et équilibrée

Si l'hypothyroïdie est apparente avant la grossesse, elle doit être corrigée avant la conception. Pour rappel, l'objectif de TSH en période pré-conceptionnelle, et pendant toute la grossesse, est une concentration sanguine inférieure à 2,5 mUI/L.

Dans le cas d'une hypothyroïdie préexistante, les femmes devraient voir leur dose de Lévothyroxine augmenter de 25 à 50% pendant la grossesse afin d'obtenir une concentration sérique de T4 suffisante pour le développement cérébral du fœtus. (35)

Le rôle du pharmacien d'officine est d'expliquer à la femme enceinte traitée par du Lévothyrox® que cette augmentation est nécessaire et ne présente aucun danger pour l'enfant.

Dès le diagnostic de la grossesse, l'augmentation se fera par paliers de 25 µg si la posologie initiale est inférieure à 100 µg/jour et par paliers de 50 µg si la posologie initiale est supérieure à 100 µg/jour. (24)

Les besoins en Lévothyroxine peuvent augmenter de 40 à 50% chez près de 80% des femmes présentant une hypothyroïdie avant la grossesse. L'augmentation de la posologie de Lévothyrox® est corrélée à l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne fonctionnelle maternelle.

En post-partum, les besoins en Lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse.

Généralement, les femmes reviennent à la posologie initiale en Lévothyrox® après un dosage de la TSH.

Il arrive que les femmes diminuent la posologie en Lévothyrox® mais restent à une posologie supérieure à celle d'avant la grossesse.

## 6. Conduite à tenir chez la femme enceinte en cas d'hypothyroïdie créée par la grossesse

Il est difficile de diagnostiquer une hypothyroïdie pendant la grossesse. En effet, il existe plusieurs signes évocateurs d'une l'hypothyroïdie : la prise de poids, la constipation ou encore l'asthénie.

Ces signes sont également retrouvés lors d'une grossesse, il faut donc être attentifs et éventuellement faire un dosage en TSH lors des rendez-vous médicaux. Le diagnostic sera confirmé par une augmentation de la TSH.

En cas de découverte pendant la grossesse, le traitement par la Lévothyroxine (Levothyrox®) doit être instauré le plus tôt possible. La dose de Lévothyroxine de 1,6 µg/kg/jour sera prescrite d'emblée, une surveillance clinique et des dosages mensuels de la TSH seront mis en place. La posologie sera adaptée selon les dosages en TSH.

La conduite à tenir sera ensuite la même que pour les femmes ayant une hypothyroïdie préexistante.

## 7. L'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie fait partie des maladies à dépister dès la naissance. En effet, l'hypothyroïdie congénitale représente 1 cas sur 3500. Elle peut être une cause de retard mental et de développement si elle n'est pas traitée précocement. (36)

Dans les années 1970, le dépistage est devenu systématique et il se fait au troisième jour de vie du nouveau-né. Une piqûre est faite au niveau du talon du nouveau-né, quelques gouttes de sang sont prélevées et déposées sur un papier buvard. Un dosage de l'hormone TSH est ensuite réalisé grâce à ces gouttes de sang. (37)

Ce prélèvement sanguin est appelé « test de Guthrie » ou « test sur buvard » et il permet de détecter 4 autres maladies en plus de l'hypothyroïdie congénitale : la phénylcétonurie, la mucoviscidose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose (pour les nouveau-nés ayant des facteurs de risque). Toutes ces pathologies sont détectées à partir du même échantillon sanguin. (38)

Une fois que l'hypothyroïdie congénitale est écartée par le « test de Guthrie » et en l'absence de symptômes, il n'est pas nécessaire de faire un dosage plasmatique de la TSH.

En cas d'hypothyroïdie congénitale, le traitement repose sur une prise de Lévothyroxine en solution buvable afin de normaliser la TSH.

L'hypothyroïdie congénitale peut être due à une exposition fœtale aux antithyroïdiens de synthèse donnés à la mère pour traiter une hyperthyroïdie.

En effet, les antithyroïdiens de synthèse passent le placenta et certains peuvent provoquer plusieurs effets indésirables comme l'apparition d'un goître ou d'une hypothyroïdie.

Chez une femme enceinte ou en prévision d'une grossesse, le propylthiouracile sera préféré pour traiter une hyperthyroïdie. (39)

## V. Polémique du Levothyrox® (2017) : impact sur les femmes enceintes

Comme nous l'avons vu précédemment, le Levothyrox® est le traitement référence de l'hypothyroïdie. En mars 2017, un changement de la formule de ce médicament a été mis en place afin de garantir une stabilité plus importante de la substance active (Lévothyroxine). Le lactose présent dans la première formule a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique.

Des recommandations ont été données par l'ANSM chez les patients à risque, notamment les femmes enceintes.

Les modalités de prise de la nouvelle formule sont les mêmes que pour la première, les dosages et le nombre de prise par jour ne changent pas.

En revanche, la Lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite, il convient pour les femmes enceintes sous Levothyrox® de contrôler leur TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule. (40)

Lors du changement de formule, le conditionnement et la couleur des boîtes ont également changé.

Afin d'éviter les confusions, il était préférable de finir toutes les plaquettes de Levothyrox® de l'ancienne formule avant de commencer une plaquette de la nouvelle formule. (41)

Certaines femmes enceintes étaient anxieuses de devoir changer de traitement au cours de la grossesse.

Le rôle du pharmacien d'officine a été très important lors de ce changement de formule, notamment pour expliquer et rassurer ces femmes quant au bon déroulement de leur grossesse, relever tout symptôme pouvant être lié au changement de formule du Levothyrox®, et les sensibiliser aux risques d'erreur.

## UNE GAMME IDENTIQUE AVEC DE NOUVELLES COULEURS



Figure 12 : Boîte de Levothyrox dans l'ancien et dans le nouveau conditionnement (42)

## VI. Etude rétrospective auprès des femmes enceintes traitées par du Levothyrox® et suivies dans un cabinet spécialisé

### 1. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective dont l'objectif est d'étudier les modifications de la posologie de Levothyrox® au cours de la grossesse.

#### a. Le questionnaire

Le questionnaire est composé de 16 questions ouvertes ou fermées permettant d'analyser les variations de la posologie du Levothyrox® au cours de la grossesse.

Ce questionnaire est constitué de 3 parties.

La première partie concerne les caractéristiques générales des femmes (date de naissance, cause de l'hypothyroïdie, antécédents).

La seconde partie est axée sur le déroulement de la grossesse en cours.

La troisième partie est axée sur l'accouchement et le post-natal.

Le questionnaire est élaboré au format numérique grâce à la plateforme Google Form® afin de faciliter la diffusion et l'analyse des données.

#### b. La population cible

La population cible se compose de l'ensemble des femmes ayant eu une grossesse et un accouchement entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020 et dont la grossesse a été suivie au cabinet d'échographie Mosaïque Santé à la Chaussée Saint Victor (41).

Ces grossesses ont été menées sous Levothyrox® (ou dérivé) pour traiter une hypothyroïdie préexistante ou une hypothyroïdie apparue pendant la grossesse.

Le recrutement des femmes a été fait grâce au logiciel « Top Echo » utilisé par le cabinet d'échographie Mosaïque Santé à la Chaussée Saint Victor (41).

Sont exclues de cette étude, les patientes âgées de moins de 18 ans lors de la période étudiée et celles chez qui une malformation fœtale a été mise en évidence.

De plus, les femmes étant traitées par un antithyroïdien de synthèse (ATS), concomitamment au Levothyrox®, ont été exclues de l'étude.

Seule la population cible peut répondre au questionnaire.

#### c. Diffusion du questionnaire

Les femmes répondant à tous les critères ont été contactées par téléphone. Elles ont donné un premier accord oral. Le questionnaire était, ensuite, envoyé aux femmes par e-mail.

Ce questionnaire était accompagné d'un courrier explicatif et de remerciements. (*cf annexe 1*)

De plus, un courrier permettant d'avoir un accord écrit a été envoyé. (*cf annexe 2*)

#### **d. Recueil des données**

Les réponses ont été reçues et traitées grâce à la plateforme Google Form®. Si l'une des patientes avait une interrogation par rapport au questionnaire, une adresse mail était fournie afin d'apporter les réponses nécessaires.

Après réception des réponses, un second appel pouvait être fait, si besoin, pour les femmes dont les réponses n'étaient pas complètes et pour lesquelles l'interprétation des réponses était difficile.

L'analyse des réponses a été faite grâce au tableur Microsoft Excel®.

## **2. Questionnaire**

### **1<sup>ère</sup> partie : Généralités**

- 1) Votre date de naissance :**
- 2) Année de diagnostic de la pathologie « hypothyroïdie » :**
- 3) Cause de l'hypothyroïdie :**
  - Chirurgicale
  - Post traitement par iode radioactif
  - Immunitaire
  - Congénitale
  - Sans cause particulière (idiopathique)
  - Autre : .....
- 4) Avez-vous d'autres antécédents (en plus de l'hypothyroïdie) ?**

### **2<sup>ème</sup> partie : Grossesse**

- 5) Rang de la grossesse ?**
- 6) Nombre d'enfants ?**
- 7) Posologie de Levothyrox® juste avant la grossesse concernée ? ..... µg**
- 8) Avez-vous eu une modification de posologie de votre traitement pendant votre grossesse ?            OUI    NON**

Si oui, à quel moment de la grossesse ?

Si oui, quelle était la posologie à la première modification ?



**9) Avez-vous fait un dosage de TSH plasmatique pendant votre grossesse ?**  
OUI NON

Si non : pourquoi ?

Si oui :

- Quel était le chiffre le plus bas :
- Quel était le chiffre le plus haut :

Combien de fois avez-vous fait ce dosage ? :

- 1x tous les 15 jours
- 1x tous les mois
- 1x tous les 2 mois
- Autre :

**10) Avez-vous ressenti une aggravation de votre hypothyroïdie pendant la grossesse (fatigue, somnolence...) ?** OUI NON

Si oui : quels étaient les symptômes ?

### **3<sup>ème</sup> partie : Accouchement**

**11) Date (terme) de l'accouchement :**

**12) Posologie de Levothyrox® le jour de l'accouchement ?** ..... µg

**13) Avez-vous eu une adaptation de posologie en post natal ?** OUI NON

Si oui : à quel moment ?

**14) Posologie 6 mois après l'accouchement :** ..... µg

**15) Avez-vous allaité votre enfant ?** OUI NON

Si oui, pendant combien de temps ? ... mois

**16) Votre enfant a-t-il pris un traitement à visée thyroïdienne ?** OUI NON

Si non : A-t-il pris un autre traitement ?

### 3. Résultats

La première étape de cette étude était le recrutement des patientes grâce au logiciel « Top Echo » du cabinet Mosaïque Santé de La Chaussée Saint Victor (41). Ce recrutement a constitué la population cible, qui était de 75 femmes.

Lors du recueil des données, 73 réponses au questionnaire ont été reçues sur les 75 femmes sollicitées : 97,3% de la population cible a renvoyé une réponse. Deux patientes ont été perdues de vue.

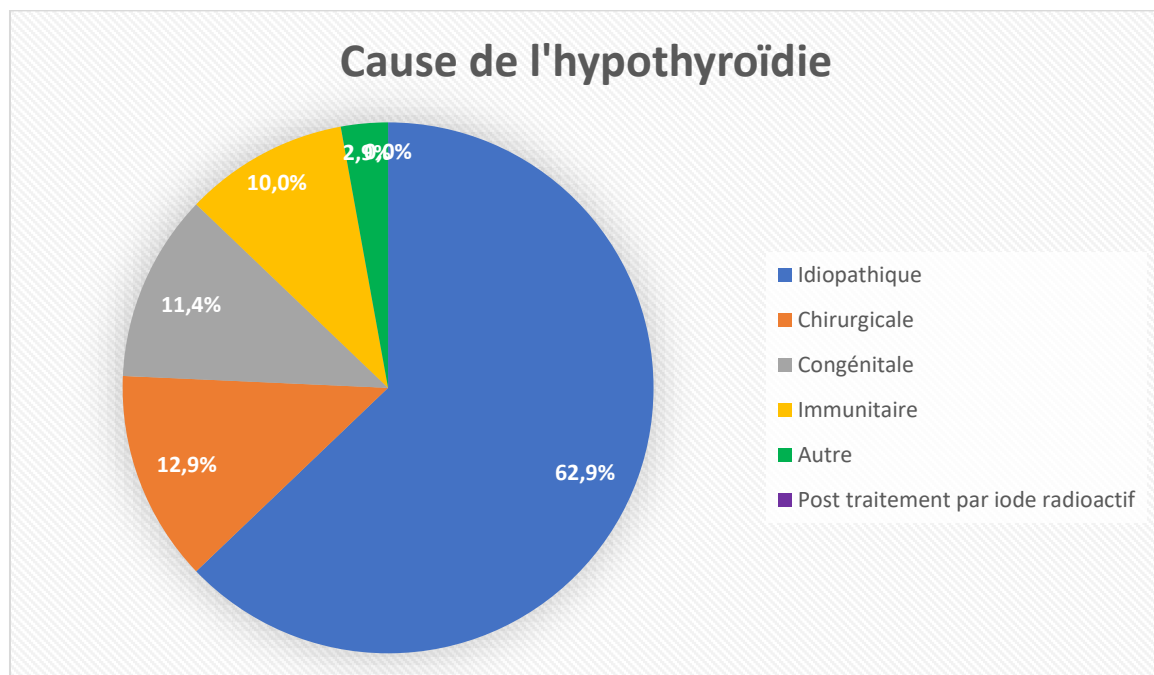
Trois femmes ont été exclues de l'étude en raison d'une malformation chez le fœtus. L'étude portera donc sur les réponses de 70 patientes soit 93,3% de la population cible.

### **Question : Quelle est la cause de l'hypothyroïdie ?**

Sur les 70 réponses reçues de ce questionnaire, plusieurs causes de l'hypothyroïdie ont été évoquées :

- La majorité des femmes, soit 44 femmes sur 70 (62,9%), a développé une hypothyroïdie idiopathique
- 9 femmes (12,9%) ont développé une hypothyroïdie à la suite d'une chirurgie (ablation de la thyroïde)  
Les causes de ces chirurgies étaient : suspicion clinique de cancer thyroïdien, maladie de Basedow résistant au traitement médical ou goitre multinodulaire.
- 8 femmes (11,4%) ont une hypothyroïdie congénitale
- 7 femmes (10%) ont une hypothyroïdie liée à une composante immunitaire
- 2 femmes (2,9%) ont déclaré avoir développé une hypothyroïdie à la suite d'un « choc émotionnel » : l'hypothyroïdie a été découverte de manière fortuite à la suite d'un bilan post choc émotionnel.

Par ailleurs, la cause liée à un post traitement par iode radioactif n'apparaît dans aucune des réponses reçues.



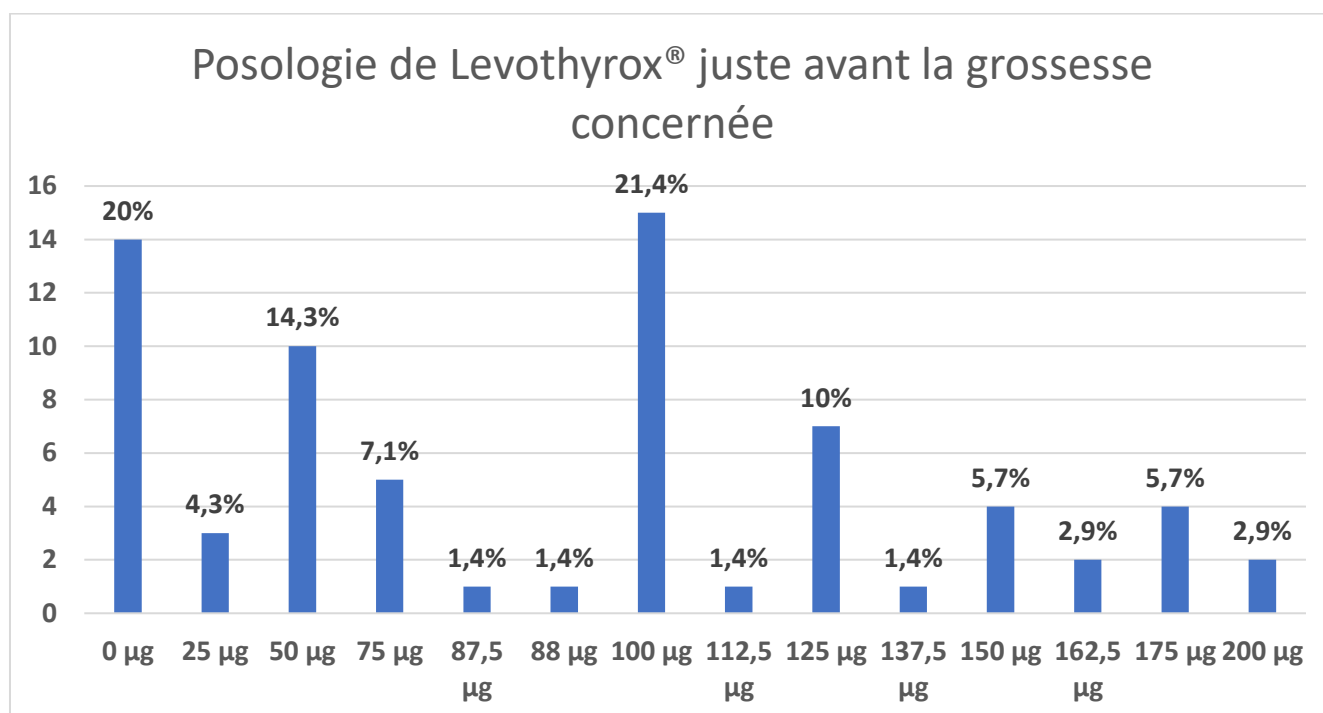
*Figure 13 : Répartition des causes de l'hypothyroïdie chez les femmes interrogées*

### **Question : Y-a-t-il d'autres antécédents (en plus de l'hypothyroïdie) ?**

En plus de l'hypothyroïdie, 9 femmes sur 70 (12,9%) ont rapporté d'autres antécédents médicaux. Sur ces 9 femmes, 6 sont diabétiques (8,6%), 1 est épileptique (1,4%), 1 est atteinte d'hypertension artérielle (1,4%) et 1 est atteinte d'obésité morbide (1,4%). Les 61 autres femmes (87,1%) ont déclaré ne pas avoir d'autres antécédents.

**Question : Quelle était la posologie de Levothyrox® juste avant la grossesse concernée ?**

La posologie de Levothyrox® avant la grossesse n'est pas la même pour toutes les femmes interrogées. En effet, 14 de ces femmes (20%) ne prenaient aucun traitement à base de L-Thyroxin®, la posologie était donc de 0 µg. Il s'agit vraisemblablement de patientes hypothyroïdiennes méconnues asymptomatiques.



*Figure 14 : Répartition des posologies de Levothyrox® juste avant la grossesse concernée chez les femmes interrogées*

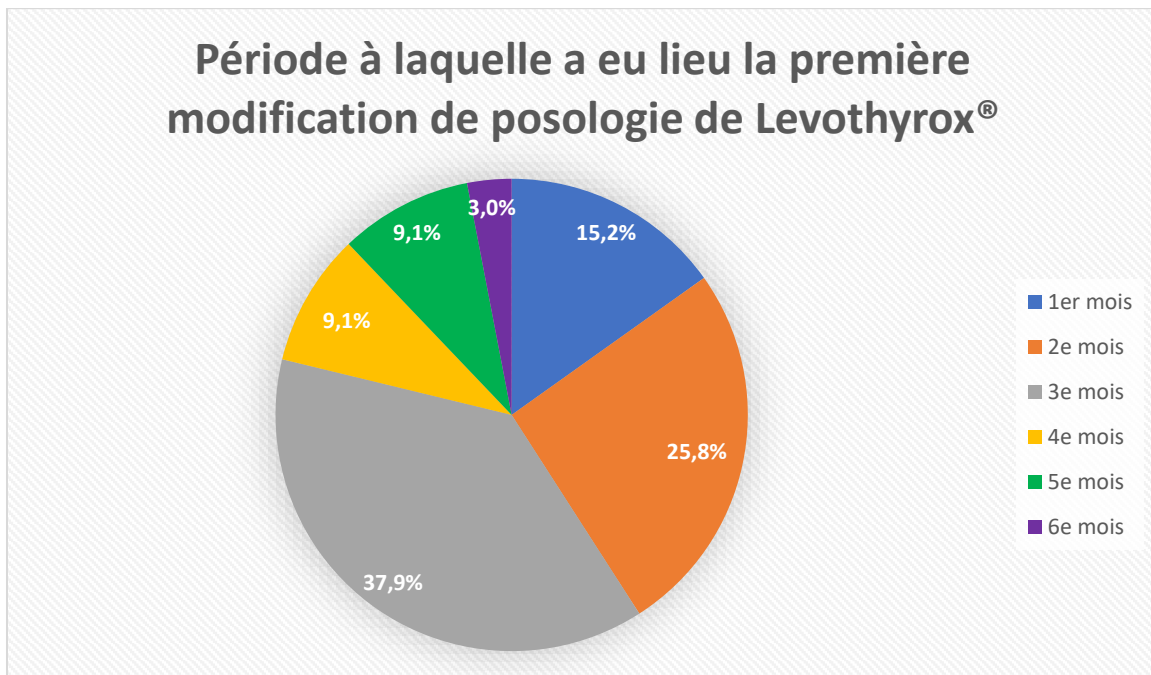
La moyenne des posologies avant la grossesse est de : 82,50 µg.

Si les 14 patientes n'avaient pas été intégrées à l'étude, la moyenne des posologies avant la grossesse aurait été de 103,13 µg.

**Question : Y-a-t-il eu une modification de posologie de Levothyrox® au cours de la grossesse ?**

Sur les 70 femmes, seulement 4 (5,7%) n'ont pas vu de modification de traitement. En effet, la posologie était déjà adaptée pour la mère et pour l'enfant. Les 66 autres femmes (94,3%) ont eu une modification de traitement à différents moments de la grossesse.

**Question : Quand a eu lieu la première modification de posologie de Levothyrox® ?**



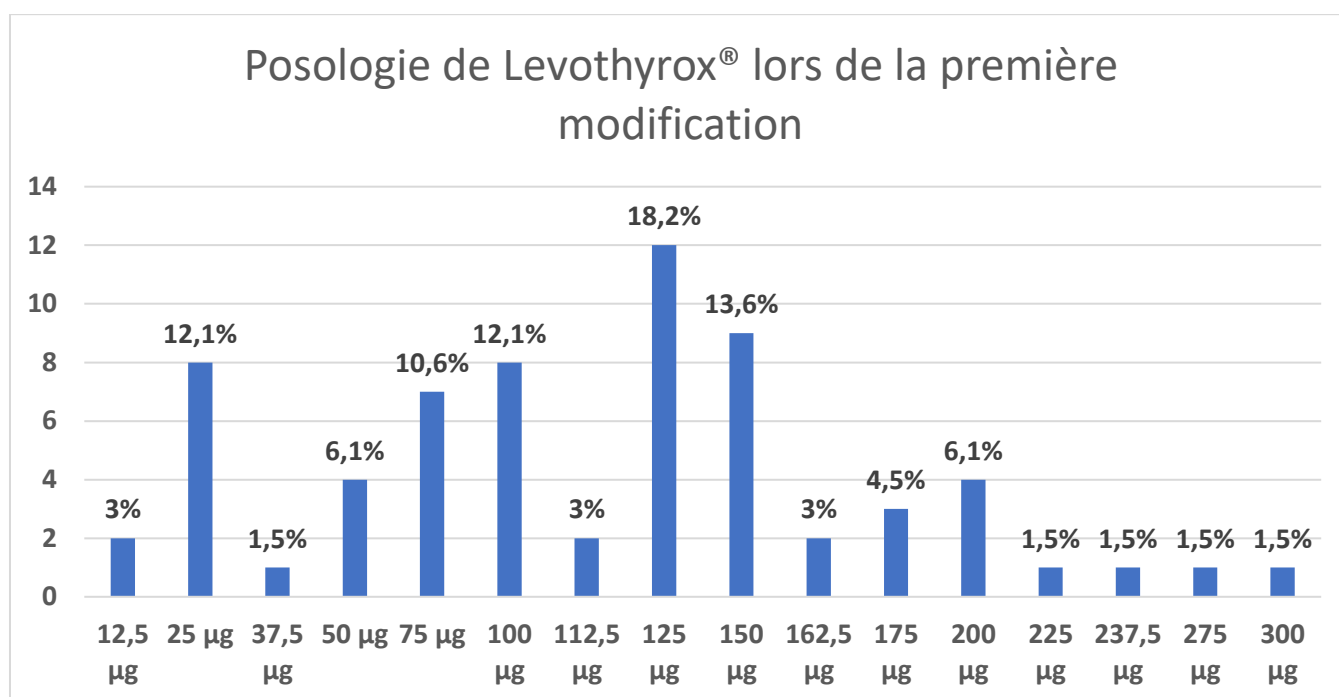
*Figure 15 : Répartition des périodes auxquelles ont eu lieu les premières modifications de traitement chez les femmes interrogées*

Cette question a été posée à toutes les femmes mais seulement 66 femmes étaient concernées, les 4 autres n'ayant eu aucune modification de traitement au cours de leur grossesse.

Le premier ajustement de posologie de Levothyrox® a été effectué à différents moments de la grossesse en fonction des femmes.

Dans 78,9% des cas, la modification de la posologie a lieu lors du premier trimestre de grossesse : 15,2% le 1<sup>er</sup> mois + 25,8% le 2<sup>e</sup> mois + 37,9% le 3<sup>e</sup> mois.

**Question : Quelle était la posologie de Levothyrox® lors de la première modification ?**



*Figure 16 : Répartition des posologies de Levothyrox® lors de la première modification chez les femmes interrogées*

La moyenne des posologies lors de la première modification est de : 114,40 µg.

Le pourcentage d'augmentation de Levothyrox® entre la période avant la grossesse et lors de la première modification est de 38,67%.

**Question : Y-a-t-il eu un dosage de TSH plasmatique pendant la grossesse ?**

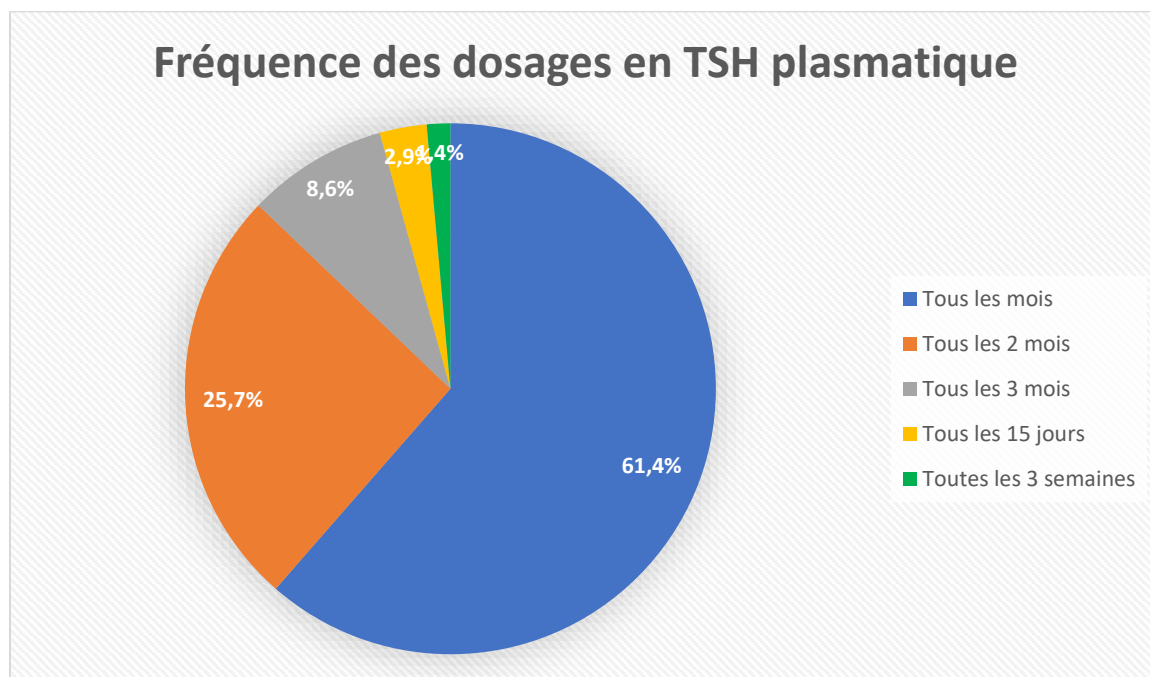
Sur les 70 femmes interrogées, toutes ont répondu avoir fait au moins un dosage de TSH plasmatique pendant leur grossesse (100%).

En revanche, seulement 4 femmes ont pu répondre à la question : « Quelle était la valeur minimale et la valeur maximale retrouvées lors des dosages de la TSH ? ».

**Question : A quelle fréquence ce dosage de TSH plasmatique était-il réalisé pendant la grossesse ?**

Pour 43 sur 70 femmes suivies (61,4%), le dosage de la TSH plasmatique a été fait tous les mois.

Le dosage de la TSH plasmatique est primordial pour assurer le suivi et évaluer l'efficacité du traitement de Levothyrox®.

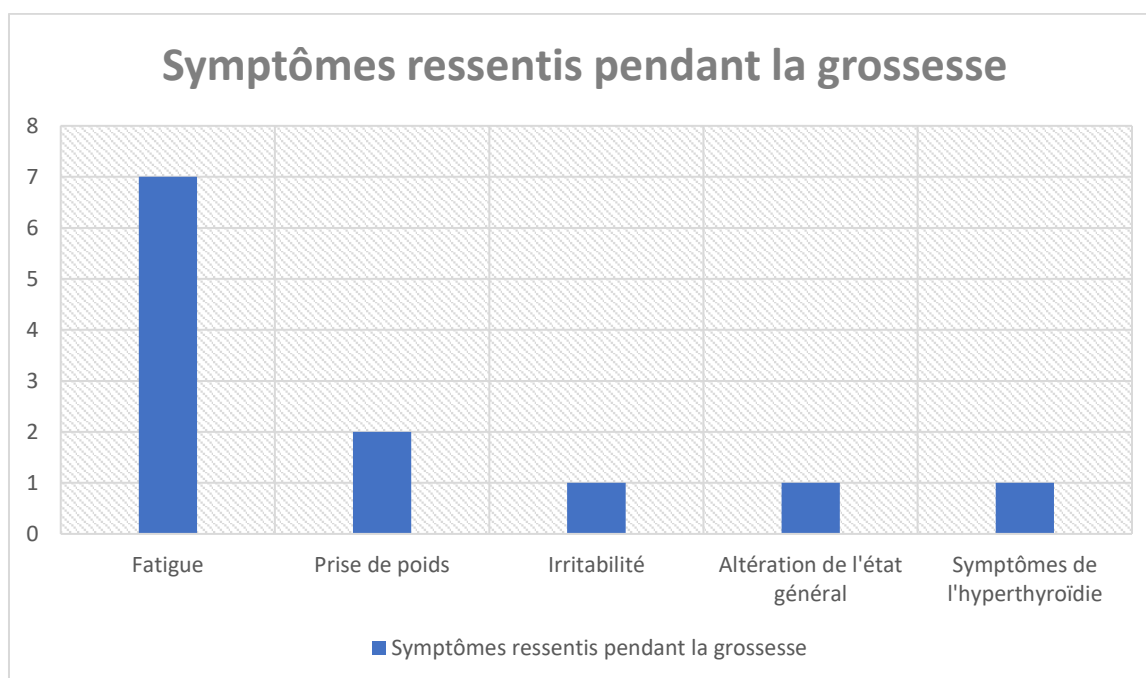


*Figure 17 : Répartition de la fréquence des dosages en TSH plasmatique chez les femmes interrogées*

**Question : Y-a-t-il eu aggravation ou sentiment d'aggravation de l'hypothyroïdie pendant la grossesse ?**

Sur les 70 réponses, 12 femmes (17,1%) ont déclaré avoir ressenti une aggravation de l'hypothyroïdie contre 58 femmes (82,9%) qui ont déclaré n'avoir rien ressenti de plus que d'habitude.

**Question : Quels étaient les symptômes ressentis pendant la grossesse pouvant faire penser à une aggravation de l'hypothyroïdie ?**



*Figure 18 : Répartition des symptômes ressentis pendant la grossesse pouvant faire penser à une aggravation de l'hypothyroïdie*



### **Question : Quelle est la date de naissance de l'enfant ?**

Cette question a été posée dans le but de voir si l'enfant est né prématurément.

La prématurité est définie lorsque l'accouchement a lieu à moins de 37 semaines d'aménorrhée. (43)

Une grossesse dure normalement entre 37 semaines d'aménorrhée + 2 jours et 41 semaines d'aménorrhée.

En 2021, le nombre de naissances vivantes était de 738 000. (44)

En France, la prématurité représente 6,6% des naissances vivantes. (45)

Sur le logiciel « Top Echo » utilisé pour le recrutement des femmes, les dates présumées de début de grossesse sont accessibles.

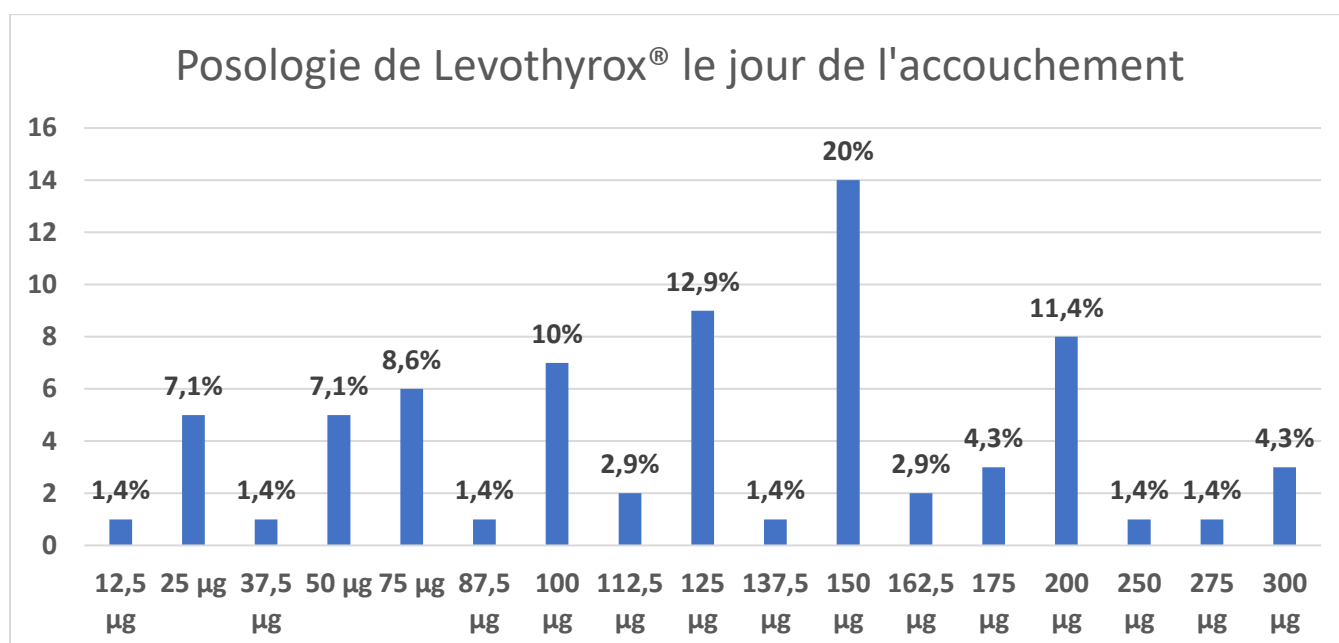
Grâce à la réponse à la question « quelle est la date de naissance de l'enfant », il est possible de calculer le nombre de jours et le nombre de semaines de gestation.

*Tableau 3 : Tableau présentant le nombre de naissances en fonction du nombre de semaines d'aménorrhée*

<b>Semaines d'aménorrhée</b>	<b>Nombre de naissances</b>	<b>Pourcentage</b>
Avant 34	0	0%
Entre 34 et 37	5	7,14%
Entre 37 et 41	65	92,86%
Après 41	0	0%

Sur les 70 femmes interrogées, 5 ont eu un accouchement entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée, ce qui correspond à 7,14% de naissances (non significatif).

**Question : Quelle était la posologie de Levothyrox® le jour de l'accouchement ?**



*Figure 19 : Répartition des posologies de Levothyrox® le jour de l'accouchement chez les femmes interrogées*

La moyenne des posologies le jour de l'accouchement est de : 130,35 µg.

Le pourcentage d'augmentation de Levothyrox® entre la première modification de posologie et lors de l'accouchement est de 13,94%.

Le pourcentage d'augmentation de Levothyrox® entre la période avant la grossesse et lors de l'accouchement est de 58,61%.

**Question : Y-a-t-il eu une baisse du traitement de Levothyrox® en post-natal ?**

Le traitement par Levothyrox® a été instauré (ou adapté) puis suivi pendant toute la durée de la grossesse. Après l'accouchement, le traitement continue d'être suivi et les posologies sont, une nouvelle fois, réévaluées et adaptées.

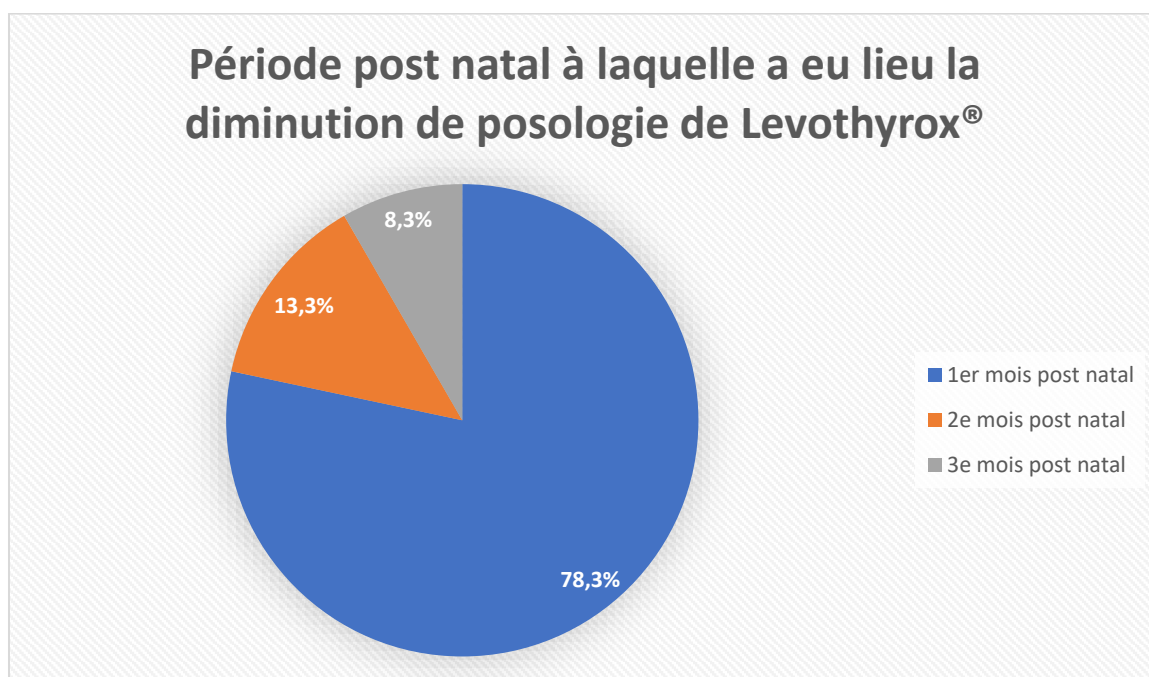
En post-natal, 60 femmes (85,7%) ont vu leur dosage de Levothyrox® diminuer.

En revanche, 10 femmes (14,3%) restent avec le même dosage en Levothyrox® après l'accouchement. Parmi elles, 4 n'avaient pas vu de modification de posologie de traitement durant toute la grossesse.

Les 6 autres ont vu leur posologie augmenter lors de la grossesse pour répondre aux besoins de la mère et de l'enfant.

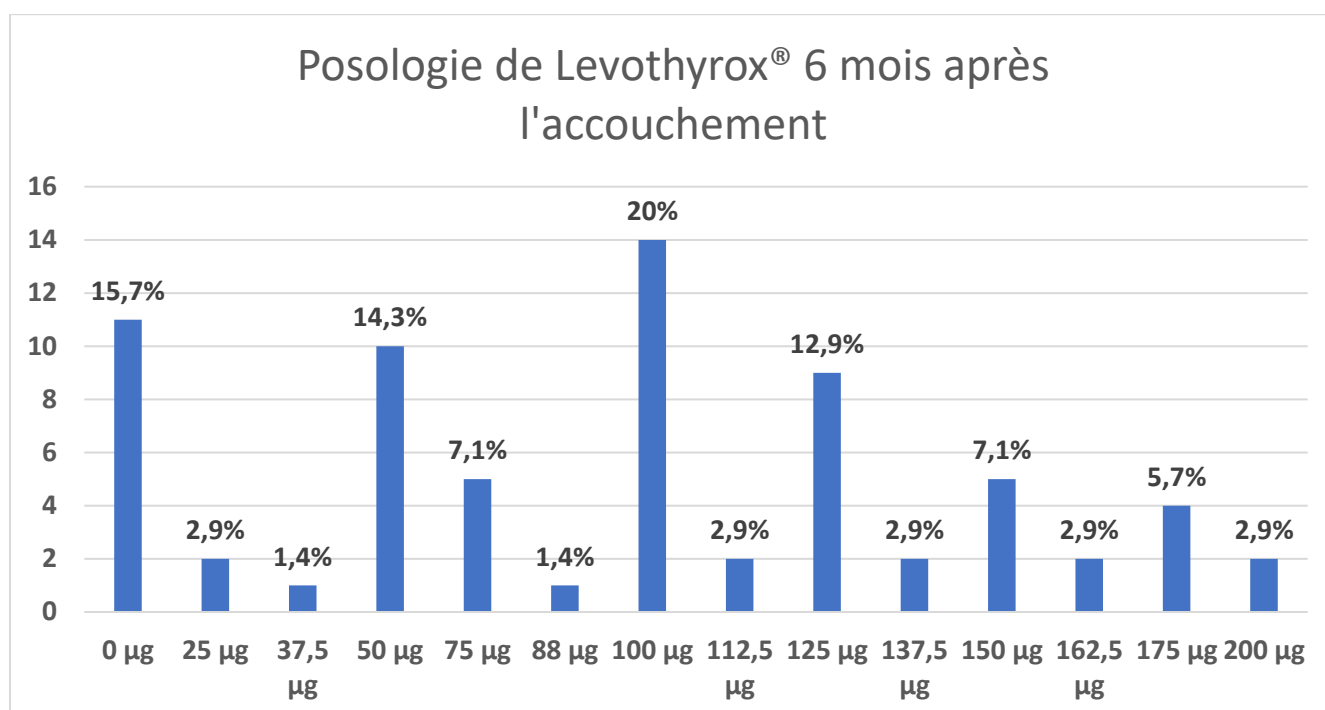
**Question : Quand a eu lieu la diminution de la posologie en Levothyrox® ?**

La posologie en Levothyrox® a été diminuée chez 60 femmes après l'accouchement. Chez 47 femmes (78,3%), le traitement a été diminué dès le 1<sup>er</sup> mois post natal. Pour la majorité de ces 47 femmes (33 femmes sur 47 soit 70,2%), la diminution a eu lieu dès le lendemain de l'accouchement pendant l'hospitalisation à la maternité.



*Figure 20 : Répartition des périodes post natales auxquelles ont eu lieu la diminution de traitement chez les femmes interrogées*

**Question : Quelle était la posologie de Levothyrox® 6 mois après l'accouchement ?**



*Figure 21 : Répartition des posologies de Levothyrox® 6 mois après l'accouchement chez les femmes interrogées*

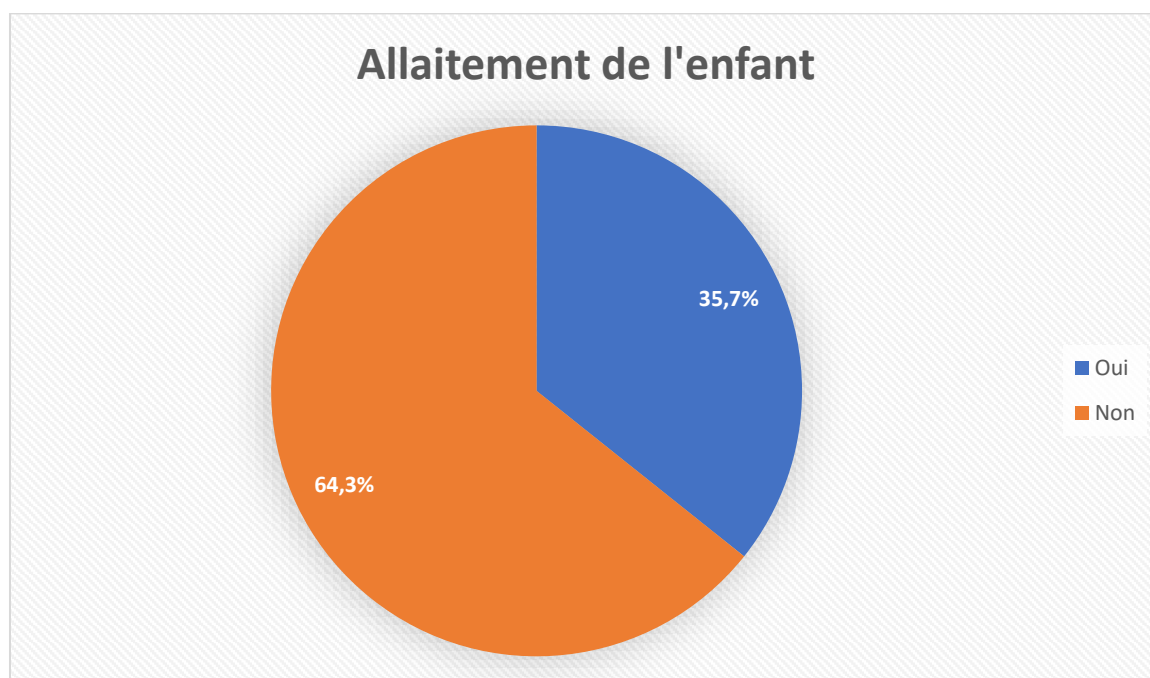
La moyenne des posologies 6 mois après l'accouchement est de : 89,29 µg.

Le pourcentage de diminution de Levothyrox® entre l'accouchement et 6 mois après l'accouchement est de 31,76%.

Le pourcentage d'augmentation de Levothyrox® entre la période avant la grossesse et 6 mois après l'accouchement est de 8,23%.

**Question : L'enfant a-t-il été allaité ?**

Sur les 70 réponses reçues, 25 femmes (35,7%) ont répondu avoir allaité leur bébé contre 45 (64,3%) qui ne l'ont pas fait.



*Figure 22 : Répartition des femmes ayant allaitées leur enfant*

**Question : L'enfant a-t-il pris un traitement à visée thyroïdienne ? Ou un autre traitement ?**

Toutes les réponses reçues indiquaient que l'enfant n'a pas pris pas de traitement à visée thyroïdienne, ni d'autres traitements liés aux antécédents.

Il n'y a pas d'augmentation de morbidité chez les enfants.

#### 4. Tableau récapitulatif des résultats

*Tableau 4 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude*

Taux de réponse de la population cible					
93,3%					
Cause de l'hypothyroïdie					
Idiopathique	Chirurgicale	Congénitale	Immunitaire	Suite choc émotionnel	Post traitement par iode radioactif
62,9%	12,9%	11,4%	10%	2,9%	0%
Autres antécédents					
Oui			Non		
12,9%			87,1%		
Diabète de type 1	Epilepsie		Hypertension artérielle	Obésité morbide	
8,6%	1,4%		1,4%	1,4%	
Posologie de Levothyrox® avant la grossesse					
Moyenne : 82,50 µg					
Modification de posologie de Levothyrox® au cours de la grossesse					
Oui			Non		
94,3%			5,7%		
Période à laquelle a eu lieu la première modification de posologie de Levothyrox®					
1 <sup>er</sup> mois	2 <sup>e</sup> mois	3 <sup>e</sup> mois	4 <sup>e</sup> mois	5 <sup>e</sup> mois	6 <sup>e</sup> mois
15,2%	25,8%	37,9%	9,1%	9,1%	3,0%
1 <sup>er</sup> trimestre			2 <sup>e</sup> trimestre		
78,9%			21,1%		
Posologie de Levothyrox® après la 1 <sup>ère</sup> modification					
Moyenne : 114,40 µg					
Dosage de TSH plasmatique pendant la grossesse					
Oui			Non		
100%			0%		
Fréquence des dosages en TSH plasmatique					
1 fois par mois	1 fois tous les 2 mois	1 fois tous les 3 mois	1 fois toutes les 2 semaines	1 fois toutes les 3 semaines	1 fois par semaine
61,4%	25,7%	8,6%	2,9%	1,4%	0%
Aggravation de l'hypothyroïdie (plus de symptômes ressentis)					
Oui			Non		
17,1%			82,9%		
Fatigue	Prise de poids	Irritabilité		Altération de l'état général	Symptômes de l'hyperthyroïdie
10%	2,9%	1,4%		1,4%	1,4%

Naissance de l'enfant		
Prématuré		Arrivé à terme
7,1%		92,9%
Posologie de Levothyrox® le jour de l'accouchement		
Moyenne : 130,35 µg		
Diminution de posologie de Levothyrox® en post-natal		
Oui		Non
85,7%		14,3%
Période post-natal à laquelle a eu lieu la diminution de Levothyrox®		
1 <sup>er</sup> mois post natal	2 <sup>e</sup> mois post natal	3 <sup>e</sup> mois post natal
78,3% (dont 70,2% dès le premier jour)	13,3%	8,3%
Posologie de Levothyrox® 6 après l'accouchement		
Moyenne : 89,29 µg		
Allaitement de l'enfant		
Oui		Non
35,7%		64,3%
Prise d'un traitement à visée thyroïdienne par l'enfant ou autre traitement		
Oui		Non
0%		100%

## 5. Discussion

Cette étude diffusée chez des femmes ayant mené une grossesse à terme entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020 avait pour but d'évaluer les variations des besoins en Levothyrox® (L-Thyroxin) avant, pendant et après la grossesse.

Elle a permis d'obtenir 73 réponses sur les 75 patientes incluses dans la population cible, soit un taux de réponse de 97,3%.

Mais, après exclusion de 3 patientes pour cause de malformation fœtale, l'étude portait sur les réponses de 70 patientes soit 93,3% de la population cible.

Les femmes interrogées se sentaient impliquées face à un sujet comme celui-ci, étaient enthousiastes à l'idée de participer et s'intéressaient aux résultats finaux de l'étude.

### a. Antécédents

En plus de l'hypothyroïdie, 12,9% des femmes interrogées présentaient d'autres antécédents. La prévalence de l'hypothyroïdie est augmentée de 3 à 5 fois si la femme enceinte est atteinte d'une maladie auto-immune comme le diabète de type 1. (25)

Le dépistage d'une hypothyroïdie est systématique dans ce cas présent.

Dans cette étude, 6 femmes étaient atteintes de diabète de type 1 (8,6%), elles ont été suivies un peu plus que les autres en faisant des dosages en TSH plasmatique plus souvent : 2 d'entre elles (2,9%) ont fait des dosages toutes les 2 semaines et 1 d'entre elle (1,4%) a fait des dosages toutes les 3 semaines. Les 3 autres en ont fait tous les mois.

### **Rôle du pharmacien :**

Lorsqu'une patiente atteinte de diabète de type 1 est en âge de procréer, confie un désir de grossesse ou annonce sa grossesse au pharmacien, il est bon d'expliquer à la patiente le risque de développer une hypothyroïdie.

La plupart du temps, les patientes atteintes de diabète de type 1 sont bien suivies par un endocrinologue. Lors d'un désir de grossesse, le pharmacien peut conseiller à la patiente d'en parler à son médecin afin qu'il prescrive une prise de sang pour doser la TSH plasmatique.

### b. Posologies en Levothyrox®

Selon différentes études, la posologie de Levothyrox® doit être augmentée lors de la grossesse et diminuée après l'accouchement. Le pourcentage d'augmentation est compris dans un intervalle de 25 à 50% suivant les études :

- Les besoins en L-Thyroxin peuvent augmenter de 40 à 50% chez près de 80% des femmes qui présentent une hypothyroïdie avant la grossesse. (24)
- Les femmes déjà traitées avant la grossesse voient leurs besoins en L-Thyroxin augmenter de 30 à 50% pendant la grossesse. (19)
- Dans le cas d'une hypothyroïdie préexistante, les femmes devraient voir leur dose de Lévothyroxine augmenter de 25 à 50% pendant la grossesse afin d'obtenir une concentration sérique de T4 suffisante pour le développement cérébral du fœtus. (35)



Toutes les augmentations et diminutions de posologies se font après un dosage en TSH plasmatique. Dans cette étude, 5,7% des femmes n'ont pas eu de modification de posologie en Levothyrox® car le dosage en TSH était dans les normes.

Lors de cette étude rétrospective, les posologies en Levothyrox® ont été particulièrement étudiées lors de 4 périodes différentes :

- Avant la grossesse
- Après la 1<sup>ère</sup> modification de posologie
- Le jour de l'accouchement
- 6 mois après l'accouchement

Les résultats de toutes les femmes interrogées ont permis d'obtenir des pourcentages d'augmentation ou de diminution entre les 4 différentes périodes.

*Tableau 5 : Tableau présentant les pourcentages d'augmentation ou de diminution des posologies en Levothyrox® lors de 4 périodes différentes*

Période	Moyenne des posologies en Levothyrox®
Avant grossesse	82,50 µg
Après la 1 <sup>ère</sup> modification	114,40 µg
Accouchement	130,35 µg
6 mois post-natal	89,29 µg
Intervalle de temps	Pourcentage
Avant la grossesse → 1 <sup>ère</sup> modification	<b>38,67%</b> d'augmentation
1 <sup>ère</sup> modification → Accouchement	<b>13,94%</b> d'augmentation
Accouchement → 6 mois post-natal	<b>31,76%</b> de diminution
Avant la grossesse → Accouchement	<b>58,61%</b> d'augmentation
Avant la grossesse → 6 mois post-natal	<b>8,23%</b> d'augmentation

Dans cette étude, le pourcentage d'augmentation entre la période avant la grossesse et l'accouchement chez les femmes interrogées est de 58,61%.

On trouve un pourcentage de diminution entre l'accouchement et 6 mois post-natal chez les femmes interrogées de 31,76%.

De la période avant grossesse à 6 mois après l'accouchement, on ne retrouve pas exactement les mêmes posologies. On trouve un pourcentage d'augmentation de 8,23%.

En effet, les femmes doivent refaire des dosages en TSH plasmatique avant de diminuer la posologie en Levothyrox®. Certaines femmes ne retrouvent pas le même taux en TSH qu'avant la grossesse, il faut donc garder une posologie en Levothyrox® supérieure à la posologie initiale.

Sur les femmes interrogées, 10 femmes (14,3%) n'ont pas eu de baisse de posologie après l'accouchement.

### c. Période de modification des posologies en Levothyrox® pendant la grossesse

L'augmentation de la posologie se fait donc dès le diagnostic de la grossesse. (24)

De manière générale, la grossesse est détectée assez tôt, c'est pour cela que les posologies sont modifiées dès le premier trimestre.

Dans cette étude, 78,9% des femmes ont vu la première modification de traitement dès le premier trimestre dont 15,2% le 1<sup>er</sup> mois, 25,8% le 2<sup>e</sup> mois et 37,9% le 3<sup>e</sup> mois.

#### **Rôle du pharmacien :**

Dès le début de la grossesse, la posologie en Levothyrox® doit être augmentée pour le développement cérébral du fœtus et éviter les complications obstétricales. Il ne faut pas attendre de voir un spécialiste en endocrinologie.

Le rôle des pharmaciens d'officine est important, il faut être vigilant aux femmes en âge de procréer traitées par du Levothyrox® (ou dérivés à base de L-Thyroxin).

Lorsque ces femmes viennent acheter des tests de grossesse, nous devons leur expliquer que la posologie de Levothyrox® sera revue à la hausse pour leur bien ainsi que celui de leur bébé. Cela ne doit pas inquiéter les femmes.

### d. Période de modification des posologies en Levothyrox® après l'accouchement

La diminution de la posologie après l'accouchement se fait très rapidement. En effet en post-partum, les besoins en Lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse.

De plus, il faut adapter le traitement pour ne pas ressentir de symptômes d'hyperthyroïdie.

La posologie en Levothyrox® a été diminuée chez 60 femmes après l'accouchement, 10 femmes (14,3%) n'ont pas eu de baisse de posologie après l'accouchement.

Chez 47 femmes (78,3%), le traitement a été diminué dès le 1<sup>er</sup> mois post natal. Pour la majorité de ces 47 femmes (33 femmes sur 47 soit 70,2%), la diminution a eu lieu dès le lendemain de l'accouchement pendant l'hospitalisation à la maternité.

On pourrait penser que l'augmentation et la diminution des posologies de Levothyrox® se font en fonction du poids maternel qui augmente avec la grossesse et diminue après l'accouchement mais c'est uniquement la grossesse et les besoins de la mère et de l'enfant qui détermine la posologie de Levothyrox®.

Les besoins redevenant comparables à ceux d'avant la grossesse, la diminution de traitement peut être faite dès le lendemain de l'accouchement.

#### e. Aggravation de l'hypothyroïdie

Dans cette étude, 12 femmes (17,1%) ont déclaré avoir ressenti une aggravation de l'hypothyroïdie contre 58 femmes (82,9%) qui ont déclaré n'avoir rien ressenti de plus que d'habitude.

Selon la *figure 17*, 7 femmes ont présenté une fatigue plus intense que d'habitude, 2 femmes ont pris beaucoup de poids, 1 femme a ressenti une altération de l'état général et 1 autre a ressenti une grande irritabilité.

Ces résultats sont biaisés et constituent une limite à cette étude. En effet, la fatigue, la prise de poids ou encore la constipation sont des symptômes de l'hypothyroïdie mais sont également très souvent retrouvés lors d'une grossesse.

On ne peut donc pas faire de lien entre grossesse et aggravation de l'hypothyroïdie, les symptômes ressentis par les femmes étant les mêmes dans les 2 cas.

Il est nécessaire d'avoir une bonne adaptation de traitement et que les femmes enceintes aient une bonne observance pour que la grossesse se passe correctement.

#### f. Date de l'accouchement

La prématurité est définie lorsque l'accouchement a lieu à moins de 37 semaines d'aménorrhée. (43)

Une grossesse dure normalement entre 37 semaines d'aménorrhée + 2 jours et 41 semaines d'aménorrhée.

En France, la prématurité représente 6,6% des naissances vivantes. (45)

Sur les 70 femmes interrogées, 5 ont eu un accouchement entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée, ce qui correspond à 7,14% de naissances.

Il n'a pas d'augmentation significative de naissances prématurées lorsque la mère est traitée, bien équilibrée par du Levothyrox® et que l'augmentation des dosages est bien respectée.

#### **g. Allaitement**

Dans cette étude, 25 femmes (35,7%) ont répondu avoir allaité leur bébé contre 45 (64,3%) qui ne l'ont pas fait.

Certaines femmes n'ayant pas allaité ont déclaré ne pas l'avoir fait par peur de transmettre la maladie à leur bébé.

En comparaison avec la population générale, en 2020 on pouvait compter 68% de femmes allaitantes. (46)

De plus, 100% des femmes ont répondu que leur enfant n'a pas pris de traitement à visée thyroïdienne, ni un autre traitement. Il n'y a pas d'augmentation de morbidité chez les enfants.

#### **Rôle du pharmacien :**

Le rôle du pharmacien d'officine est très important dans le cas présent pour expliquer à la patiente qu'il n'y a aucun risque de transmettre cette maladie à son bébé via l'allaitement.

En effet, chez les femmes allaitantes équilibrées en hormone thyroïdienne T4, la Lévothyroxine est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations. (20)

Le traitement par Levothyrox® est donc possible pendant l'allaitement, il n'y a aucune contre-indication.

## 6. Les limites de cette étude

Dans cette étude, plusieurs limites sont présentes.

### **Les emplois du temps des femmes interrogées**

Il a été assez difficile de récupérer les données de cette étude. En effet, les femmes interrogées sont des femmes présentes dans la vie active et n'avaient pas forcément le temps de répondre au questionnaire.

Plusieurs relances ont été nécessaires afin d'obtenir ce grand taux de réponses. En général, le taux de réponse pour ces enquêtes ne dépasse pas 40%.

### **Le temps écoulé depuis la grossesse**

Les femmes interrogées ont mené à terme une grossesse entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020, la première limite de cette étude était que certaines femmes ne se souvenaient plus de certaines informations dont les valeurs de leurs dosages en TSH plasmatique (seulement 4 femmes sur 70 ont pu répondre à cette question).

Les dosages de Levothyrox® avant et pendant leur grossesse ont été difficiles à retrouver. Grâce au logiciel « Top Echo », certaines informations manquantes ont pu être retrouvées.

### **Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être confondus à ceux de la grossesse**

Dans la partie VI.5.e nous avons pu mettre en évidence une nouvelle limite à l'étude.

La fatigue, la prise de poids ou encore la constipation sont des symptômes de l'hypothyroïdie mais sont également caractéristiques de la grossesse.

Les femmes interrogées ne pouvaient pas faire la différence entre les symptômes d'une grossesse et ceux de l'hypothyroïdie.

On ne peut donc pas faire de lien entre grossesse et aggravation de l'hypothyroïdie, les symptômes ressentis par les femmes étant les mêmes dans les 2 cas.

## VII. Cas particulier d'une femme enceinte traitée par Levothyrox® par voie injectable

Pendant le recueil de données, un dossier a été plus difficile à traiter que les autres. La femme interrogée a eu des résultats de dosage en TSH plasmatique très élevés malgré une posologie de Levothyrox® importante.

Cette patiente a développé un goitre multinodulaire quand elle était enfant, elle a subi une thyroïdectomie à 12 ans et été mise sous Levothyrox® dosé à 200 µg par jour. Grâce à ce traitement, sa fonction thyroïdienne était très bien contrôlée.

Avant la grossesse, la femme est encore traitée par du Levothyrox® dosé à 200 µg par jour. Le début de grossesse est estimé au 29 Février 2020.

En Mai 2020, lors de l'échographie du premier trimestre, la TSH est très élevée, elle est dosée supérieure à 100 mUI/L.

Pour rappel, selon les recommandations, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/L durant toute la grossesse. (34)

A la suite de ce dosage, la posologie en Levothyrox® est augmentée à 225 µg par jour. La patiente retrouve une TSH dosée à 29 mUI/L.

Trois semaines plus tard, la TSH remonte à 35 mUI/L et la T4L est dosée à 7,3 pmol/L.

Le 4 Juin, il a été décidé d'hospitaliser la patiente pour lui injecter en bolus thérapeutique 200 µg de L-Thyroxin en IV lente pendant 2 jours de suite, tout en gardant le Levothyrox® par voie orale à 225 µg par jour. La T4L remonte à 9,5 pmol/L.

Dix jours plus tard, la posologie en Levothyrox® est augmentée à 250 µg par jour. Mais la TSH étant dosée à 57 mUI/L, la posologie en Levothyrox® est de nouveau augmentée à 262,5 µg par jour.

Bien que la posologie en Levothyrox® soit plus importante, la TSH est dosée à 59 mUI/L.

Début Juillet, la patiente est de nouveau hospitalisée pour recevoir 200 µg de L-Thyroxin en IV lente pendant 3 jours de suite.

Le 31 Juillet, la TSH est dosée à 35 mUI/L la T4L est dosée à 8 pmol/L.

Du 5 au 10 Août, la patiente est une nouvelle fois hospitalisée pour recevoir 200 µg de L-Thyroxin en IV lente pendant 5 jours de suite.

En sortie d'hospitalisation, le Levothyrox® est augmenté à 300 µg par jour.

En Octobre, la TSH est dosée à 50 mUI/L. Le Levothyrox® est augmenté à 325 µg par jour jusqu'à l'accouchement.

Le jour de l'accouchement, la TSH est dosée à 10 mUI/L et la T4L est dosée à 6,58 pmol/L.

Après l'accouchement, le Levothyrox® est diminué à 262,5 µg par jour mais la TSH est toujours élevée.

Cette patiente a été revu en mai 2022, la TSH est dosée à 20 mUI/L et la T4L est dosée à 7,8 pmol/L. Depuis, le Levothyrox® a été augmenté à 288 µg par jour.

Chez cette patiente, la grossesse a altéré toute la fonction thyroïdienne, auparavant bien contrôlée. Les signes cliniques maternels étaient absents, les dosages en TSH étaient les seuls indicateurs de l'état de la patiente et du fœtus.

Afin de prévenir le risque d'altération du développement cérébral du fœtus, ainsi que de potentielles complications obstétricales chez cette patiente, comme un accouchement prématuré ou une fausse couche, des injections de L-Thyroxin et une augmentation très importante de Levothyrox® par voie orale ont été mis en place.

Aujourd'hui, le bébé ne montre pas d'altération du développement cérébral. Cependant, il n'a pas encore 2 ans, il est indispensable de mettre en place une surveillance pour déceler le moindre signe clinique.

#### **Rôle du pharmacien :**

Cette femme a été suivie par un médecin endocrinologue avant, pendant et après sa grossesse. Le pharmacien d'officine doit pouvoir rassurer la patiente si elle est encore angoissée à l'idée d'augmenter les doses de son traitement.

L'augmentation de la posologie n'est pas dangereuse pour la femme et son bébé, elle est même vitale dans ce cas précis.

Il faut augmenter la posologie pour limiter les risques de complications maternelles et fœtales.

L'hypothyroïdie pendant une grossesse est une pathologie maternelle à répercussion fœtale, il est essentiel de ne pas passer à côté d'une augmentation de la TSH afin de protéger au mieux le fœtus.

## VIII. Fiche récapitulative

Cette fiche pourrait être à destination des femmes enceintes ou en âge de procréer souffrant d'une hypothyroïdie traitée par du Levothyrox®.



**Vous êtes atteinte d'hypothyroïdie ?**

**> Pas de contre-indication à la grossesse ni à l'allaitement.**

**> Votre traitement doit être équilibré.**

### **Contactez nous**

En cas de symptômes d'hypothyroïdie (ou tout autre symptômes) :

Veuillez contacter le plus rapidement possible votre médecin ou un pharmacien d'officine.

En cas d'urgence, composer le 15 (SAMU).

## **Guide prénatal Hypothyroïdie**

Traitement par  
Levothyrox®



## A propos de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une maladie qui résulte de la **diminution** ou de l'**absence** de production des hormones thyroïdiennes.

Signes cliniques possibles :

- Asthénie
- Prise de poids rapide
- Constipation
- Frilosité voire hypothermie
- Crampes musculaires voire paresthésie des extrémités
- Sécheresse cutanée
- Chute des cheveux

Un goitre peut éventuellement être présent lors de la palpation de la thyroïde.

Le traitement de référence est le **Levothyrox®**.



**Bien suivre son traitement est primordial pour le bon développement de votre bébé.**

## Pendant la grossesse

### Le suivi de la TSH

Le dosage en TSH plasmatique permet de voir si le traitement en Levothyrox® est bien adapté. Il est fait par prise de sang.  
> 1 fois par mois.

### Augmentation du Levothyrox®

Le Levothyrox® va être **augmenté** tout au long de la grossesse pour :

- Répondre aux besoins de la mère et du fœtus
- Limiter les risques de complications obstétricales.

> **Augmentation totalement normale et nécessaire**

> Les besoins en Levothyrox® peuvent augmenter de **40 à 50%**.

### Post natal

Après l'accouchement, le Levothyrox® sera **diminué**.

L'allaitement n'est pas contre indiqué avec l'hypothyroïdie.

> Vous pouvez allaiter votre enfant.

## IX. Conclusion

Dans le cadre de sa profession, le pharmacien d'officine est régulièrement amené à prendre en charge des femmes enceintes ou des femmes en âge de procréer.

L'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien lié à la grossesse le plus fréquent. C'est également une pathologie maternelle à répercussion fœtale.

Pour éviter un risque de complications obstétricales chez la mère ou un retard de développement psychomoteur chez l'enfant à venir, il est primordial que le traitement de Levothyrox® soit instauré et adapté le plus rapidement possible.

Lors d'une grossesse, le traitement en Levothyrox® doit être augmenté pour répondre aux besoins en Lévothyroxine de la mère et du fœtus. Les femmes sont souvent angoissées à l'idée de prendre des médicaments lors de leur grossesse.

Bien que la prise en charge des femmes enceintes soit faite par un médecin généraliste, par une sage-femme ou par un endocrinologue, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer avec les femmes pour leur expliquer que l'augmentation de la posologie de leur traitement n'est pas néfaste pour leur enfant.

L'étude menée a montré que l'augmentation des posologies en Levothyrox® est relativement bien suivie au cours de la grossesse mais n'est pas forcément diminuée après l'accouchement. De plus, la majorité des femmes interrogées n'étaient pas au courant des risques de la non-adaptation de la posologie de Levothyrox® pendant leur grossesse.

Les formations faites aux professionnels de santé ainsi que les informations données aux patientes (femmes en âge procréer ou déjà femmes enceintes) doivent continuer et être développer dans plus de pharmacies d'officine.

## Bibliographie

1. Troubles de la thyroïde: des symptômes le plus souvent discrets [Internet]. 2014 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/11/16/23056-troubles-thyroide-symptomes-plus-souvent-discrets>
2. Z S, W T. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy [Internet]. Endocrine. 2019 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617164/>
3. Grossesse et hypothyroïdie [Internet]. VIDAL. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie/grossesse.html>
4. O M, S O, M F, N K. [Hypothyroidism and pregnancy: impact on mother and child health] [Internet]. Annales de biologie clinique. 2008 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227003/>
5. Larousse É. thyroïde - LAROUSSE [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/thyro%C3%AFde/16584>
6. Endocrinologie - Chapitre 3. Flashcards | Chegg.com [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chegg.com/flashcards/endocrinologie-chapitre-3-425731f1-4137-4d77-9522-9b3e6006824c/deck>
7. Harbi - Physiologie de la Thyroïde..pdf [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio2an-thyroide2016.pdf>
8. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. Mol Cell Endocrinol. 15 déc 2017;458:6-15.
9. thyroide.gif (300×400) [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <http://cercleduphagesolaire.free.fr/endocrino/thyroide.gif>
10. Chapitre IV. .pdf [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/10295/12.%20Chapitre%20IV%20Les%20dosages%20thyro%C3%AFdiens..pdf?sequence=6&isAllowed=y>
11. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.1.2.html#ID-13>
12. Constantes\_biologiques\_adultes\_2009.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: [http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes\\_biologiques\\_adultes\\_2009.pdf](http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf)
13. L'ablation ou la neutralisation de la thyroïde [Internet]. VIDAL. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hyperthyroidie/chirurgie-iode.html>

14. Traitement de l'hyperthyroïdie [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hyperthyroidie/traitement>
15. Hypothyroïdie et grossesse : symptômes et prise en charge [Internet]. Santé Magazine. 2010 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/grossesse/grossesse-et-sante/enceinte-je-souffre-dhypothyroidie-170956>
16. T4\_LIBRE.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/T4\\_LIBRE.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/T4_LIBRE.pdf)
17. exe Brochure NACB 18.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.santor.net/pdf/endocrino/nacb\\_resume.pdf](https://www.santor.net/pdf/endocrino/nacb_resume.pdf)
18. LEVOTHYROX [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levothyrox-5507.html>
19. Recommandations Hypothyroïdie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hypothyroidie-de-l-adulte-1482.html>
20. LEVOTHYROX 150 µg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/levothyrox-150-g-cp-sec-10080.html>
21. Taoufik D. Thyroxine totale (T4) [Internet]. Medical Actu - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé. 2016 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.medical-actu.com/thyroxine-totale-t4/>
22. Cynomel (liothyronine) 0,025 mg [Internet]. Posos. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.posos.co/app/medicaments/cynomel>
23. Taoufik D. Tri-iodothyronine [Internet]. Medical Actu - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé. 2016 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.medical-actu.com/tri-iodothyronine/>
24. jndes\_2017\_borson.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes\\_2017\\_borson.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_borson.pdf)
25. Thyroïde et grossesse. 2009;9.
26. D G. What happens to the normal thyroid during pregnancy? [Internet]. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 1999 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10447005/>
27. Wémeau JL, d'Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom FL. Thyroïde et grossesse. EMC - Endocrinol. 1 juin 2005;2(2):105-20.
28. GESTARELLE G+ caps - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/gestarelle-g-caps-213352.html>

29. GYNEFAM SUPRA GROSSESSE caps - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/gynefam-supra-grossesse-caps-190891.html>
30. Kh R. [Thyroxine-binding globulin (TBG). Clinical studies on the regulation of TBG concentration in serum and the value of TBG for the evaluation of thyroid function] [Internet]. Fortschritte der Medizin. 1979 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/116950/>
31. Ep C, Wm W, K B, Mf P. [Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism] [Internet]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2001 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11332254/>
32. InscritJFMN - Salle G - Jeudi 15 - Suivi thyroïdien au cours de la grossesse - nouvelles recommandations en terme de valeurs de références des paramètres thyroïdiens - P Caron.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.sfmn.org/drive/CONGRES/JFMN/2017%20NANTES/PRESENTATIONS/InscritJFMN-Session\\_MembreWeb/InscritJFMN%20-%20Salle%20G%20-%20Jeudi%2015%20-%20Suivi%20thyro%3%AFdien%20au%20cours%20de%20la%20grossesse%20-%20nouvelles%20recommandations%20en%20terme%20de%20valeurs%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rences%20des%20param%C3%A8tres%20thyro%3%AFdiens%20-%20P%20Caron.pdf](https://www.sfmn.org/drive/CONGRES/JFMN/2017%20NANTES/PRESENTATIONS/InscritJFMN-Session_MembreWeb/InscritJFMN%20-%20Salle%20G%20-%20Jeudi%2015%20-%20Suivi%20thyro%3%AFdien%20au%20cours%20de%20la%20grossesse%20-%20nouvelles%20recommandations%20en%20terme%20de%20valeurs%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rences%20des%20param%C3%A8tres%20thyro%3%AFdiens%20-%20P%20Caron.pdf)
33. THYROÏDE ET GROSSESSE.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.reseau-naissance.fr/data//mediashare/10/z3hj5yvf7jcwej3te59d91t2je1zu-org.pdf>
34. Hypothyroïdie et grossesse: les recommandations de votre naturopathe – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/03/12/hypothyroidie-et-grossesse-les-recommandations-de-votre-naturopathe/>
35. Jh L. Thyroid disease in pregnancy and childhood [Internet]. Minerva endocrinologica. 2005 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15988403/>
36. Dépister l'hypothyroïdie [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroidie/depistage>
37. HypothyroidieCongenitale-FRfrPub760v01.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/HypothyroidieCongenitale-FRfrPub760v01.pdf>
38. Dépistage néonatal : quelles maladies dépister ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister)
39. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=296](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296) [Internet]. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=296](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296)

40. Actualité - Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - ANSM [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites>
41. Levothyrox : changement de formule et de couleur des boîtes - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur:  
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Levothyrox-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites>
42. Nos traitements - Troubles de la thyroïde - Lévothyrox | Merck France [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/general-medicine/thyroid-disease/traitements-trouble-de-la-thyroide.html>
43. La prématurité • SOS Préma [Internet]. SOS Préma. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur:  
<https://www.sosprema.com/la-prematurite/definition/>
44. Naissances et taux de natalité | Insee [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur:  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-figure1>
45. 60 000 naissances prématurées en France par an [Internet]. Enfant.com. 2000 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.enfant.com/grossesse/accouchement/60-000-naissances-prematurees-en-france-par-an-3096>
46. DD52 Sources et methodes-CS8.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur:  
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD52%20Sources%20et%20methodes-CS8.pdf>

## Annexes

### **Annexe 1 : Courrier explicatif de l'étude et remerciements**

#### **COURRIER EXPLICATIF ET REMERCIEMENTS**

Bonjour Madame,

Vous avez accepté de répondre à un questionnaire à destination des femmes qui ont pris du Levothyrox® au cours de leur grossesse.

Ce questionnaire rentre dans le cadre d'une thèse de pharmacie :  
"Traitement de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte : étude rétrospective auprès des femmes enceintes traitées par du Levothyrox® et suivies dans un cabinet d'échographie spécialisé".

Vos réponses aideront à décrire la conduite à tenir vis à vis de la prise de Levothyrox® lors d'une grossesse.

Vos données personnelles ne seront pas diffusées, seules vos données médicales seront exploitées pour élaborer des statistiques.

Veuillez trouver ci-après le lien pour répondre au questionnaire :

<https://docs.google.com/forms/d/1dBlfzl-xeTeNCYSqLeJLIKQ3baiNzJ7Opao3e4u2XaY/edit?usp=sharing>

Je vous remercie d'avance de vos réponses et je reste à votre entière disposition pour toute information complémentaire,

Eloïse Haddad

**Annexe 2 : Courrier d'accord d'utilisation des données**

**COURRIER D'ACCORD D'UTILISATION DES DONNEES**

Je soussignée Madame ..... donne mon accord à Madame Haddad Eloïse pour utiliser mes données médicales transmises via le questionnaire afin de rédiger sa thèse.

Fait le ..... à .....

Signature,



**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) HADDAD Eloïse

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : **21200349**

N° Thèse : **31**

Nom et Prénom : **HADDAD Eloïse**

Sujet :

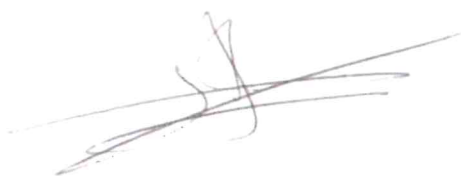
**L'hypothyroïdie chez la femme enceinte :**

**Étude rétrospective auprès de femmes enceintes traitées par du Levothyrox® et suivies dans un cabinet d'échographie spécialisé**

Tours, le : 17/06/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

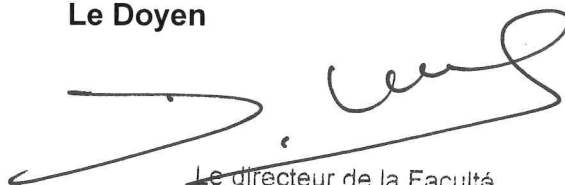
**ARLICOT Nicolas**



**DI GUISTO Caroline**



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**



Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : **HADDAD Eloïse**

**N° 31**

#### TITRE DE LA THÈSE

**L'hypothyroïdie chez la femme enceinte :  
Etude rétrospective auprès de femmes enceintes traitées par du Levothyrox® et suivies dans un cabinet d'échographie  
spécialisé**

#### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Durant une grossesse, les dysthyroïdies représentent la seconde cause de maladie endocrinienne après le diabète gestationnel. Dans ce contexte, l'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien lié à la grossesse le plus fréquent.

Une hypothyroïdie gestationnelle, même minime, peut entraîner une morbidité pour la mère et l'enfant. Il existe ainsi, dans les formes les plus graves, un risque accru de fausse couche, d'hypertension et de prééclampsie pour la mère et de retard du développement neuropsychologique de l'enfant à venir.

La gravité de ces complications dépend de la précocité et de l'adéquation du traitement par la L-Thyroxin.

Dès le début de grossesse, la posologie en Levothyrox® doit être augmentée. Il ne faut pas attendre de voir un spécialiste en endocrinologie.

Le rôle des pharmaciens d'officine est donc important, il faut être vigilant vis-à-vis des femmes en âge de procréer traitées par du Levothyrox® (ou dérivés à base de L-Thyroxin).

Cette thèse repose sur une étude rétrospective menée chez des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie et traitées par du Levothyrox®.

L'objectif est de décrire la conduite à tenir vis-à-vis de la prise de L-Thyroxin (Levothyrox®) ainsi que d'apprécier les variations des besoins en L-Thyroxin lors de la grossesse et après l'accouchement.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

**Grossesse, Hypothyroïdie, L-Thyroxin, adaptation de posologie**

#### JURY

PRÉSIDENT : Mr Nicolas ARLICOT, PU-PH, Radiopharmacien, CHRU de Tours, UFR de Sciences Pharmaceutiques de Tours

MEMBRES :

Mme Caroline DI GUISTO, Gynécologue, Obstétricien, CHRU de Tours

Mme Solène BIZON, Pharmacien d'officine, titulaire, Monts

Mme Virginie BOISSEAU, Pharmacien d'officine, adjointe, Paris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : **Le 17 Juin 2022 à Tours**