



République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : biochimie appliquée

Par

OURAMDANE KHADIDJA MAROUA

&

MOHAMEDI YOUSRA

Thème :

L'intérêt du dosage des paramètres biochimiques chez la femme enceinte atteinte de diabète type 2 associée aux perturbations thyroïdiennes dans la localité de Mostaganem

Soutenu le 23 juin 2024 devant le jury composé de :

Président	BELHOUCINE Mansouria	Pr	Université de Mostaganem
Encadreur	BENAKRICHE Ben Mehel	Pr	Université de Mostaganem
Examineur	GRAR Hadria	MCA	Université de Mostaganem
Co-encadreur	AMIER Leila	Doctorant	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024

Résumé :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 156 femmes enceinte divise entre deux catégories principale ; 1er catégorie les femmes enceinte moins de 35ans ,2eme catégorie les femmes enceinte plus de 35ans ; cette étude a été menée à partir de la collecte des données des fiches des patientes enceintes provenant de diffèrent laboratoire d'analyses médicales de l'état de Mostaganem. Dans notre étude la fréquence de femme enceinte diabétique moins de 35ans est 41% ; La fréquence de femme enceinte ayant des perturbations thyroïdiennes moins de 35ans est 22% et 37% de femme enceinte diabétique ayant des perturbations thyroïdiennes. Nous avons constaté à travers notre étude que le facteur de risque le plus important de développement du diabète et l'augmentation de l'incidence des troubles thyroïdiens est l'âge supérieur à 35ans (59,41%). Parmi eux 29% sont des femmes diabétiques ;25% d'entre eux ont des troubles de thyroïde et 46% des femmes enceintes souffrent de diabète associe à des perturbations thyroïdiennes. Généralement la dysfonction thyroïdienne est fréquente chez le diabétique de type 2 .

Mots clés : Diabète Type de II - Semaines d'Aménorrhées - Perturbations Thyroïdiennes.

Abstract :

This study aims to characterize the association of diabetes and thyroid disorder with pregnancy in our population by estimating risk factors; as well as to determine morbidities of delivery and to evaluate maternal-fetal complications.

We performed a retrospective study of 156 pregnant women; divided into two categories ;1st one is pregnant woman under the age of 35 years old and the 2nd category is pregnant woman over 35years old. This study was conducted by collecting data from pregnant patients 'records forms from various medical analysis laboratories in the state of Mostaganem. In our study the frequency of diabetic pregnant woman under the age of 35 years old is 41% The frequency of pregnant woman with thyroid disorder under the age of 35 years old is 22% and 37% between them has diabetes associated with thyroid disorder. Through our study we noticed that the most impact factor is the age over 35y.o (59.41%). Between pregnant woman over 35y.o the frequency of diabetic ones is 29%; 25% has thyroid disorder and 46% has diabetes associated with thyroid disorder ; In general, diabetes can effect the activity of thyroid gland and the dysfunctionality of thyroid gland can effect diabetes and this two frequent pathologies can effect the pregnancy, the mother safety and the fetus.

Keywords: Amenorrhea weeks- diabetes type 2 - thyroid disorder.



Dédicace :

Nous offrons ce modeste travail :

A nos chers parents

, Aucune dédicace ne pourra faire témoin de notre profond amour, notre immense gratitude et notre plus grand

Respect à votre égard. On n'oubliera jamais la tendresse et l'amour dont vous nous avez entourés depuis notre enfance.

A toute notre famille, frères

et sœurs

, pour leur soutien moral.

A tous nos amis

, et à tous ceux qu'on aime et à toutes les

Personnes qui nous ont encouragé et se sont données la peine de nous soutenir

A nos chers enseignants

sans exception.

A tous les étudiants

de la spécialité biochimie appliquée .

A ceux qui nous sont chers.

Ouramdane khadidja

maroua

Mohamedi yousra

REMERCIEMENTS :

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail. Nous souhaitons exprimer notre reconnaissance envers nos honorables membres du jury, devant qui nous avons l'honneur de présenter notre travail, À la présidente Professeur Belhoucine mansouria, nous présentons notre gratitude pour avoir accepté de présider notre jury. À Madame la Doctoresse Grar hadria, nous exprimons notre gratitude et notre gratitude d'avoir accepté d'examiner notre travail. A notre encadreur le Professeur BENAKRICHE BENMEHEL d'avoir accepté de diriger notre travail. Merci pour la confiance qui nous a été accordée, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience, tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude. Enfin, nous souhaitons exprimer notre gratitude envers tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté leur contribution à la réalisation de ce modeste travail.

Liste des abréviations

- ATG** : Anticorps antithyroglobuline.
- ATS** : anti thyroïdiens de la synthèse
- EDTA** : Acide Ethylène-Diamine-Tetraacétique.
- ELISA**: Linked Immuno sorbent Assay.
- FT3** : T3 libre (T3L).
- FT4** : T4 libre (T4L).
- HCG** : Gonadotrophine Chorionique Humaine.
- L-T4** : Levothyroxine
- (L-T4) MIT**: Monoidothyrosines.
- Anti-TPO**: Anticorps anti thyroïde peroxydase
- RT3** : T3 inverse (T3R ou T3I).
- TBG** : Tyrosine Binding Globulin
- T3** : Tri-iodothyronine (T3)
- T4** : Tétraiodothyronine ou Thyroxine (T4).
- TGT**: Thyrotoxicose Gravidique Transitoire.
- TPO**: Thyrotropin Releasing Hormone.
- TRAK** : anticorps anti-récepteurs de la TSH
- TRH**: Thyroid Releasing Hormone.
- TSH**: Thyroid Stimulating Hormone.
- IL-6**: interleukin 6.
- CRP**: protein C-reactive .
- TNF- α** : Tumor Necrosis Factor.

Liste des tableaux

Tableau 01 :	Évaluation biologique chez une femme en début de grossesse	15
Tableau02 :	Apports iodée recommandées en fonction d'Age	17
Tableau03 :	Maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus humain	19
Tableau04 :	Prévalence et causes des hyperthyroïdies pendant la grossesse	25
Tableau05 :	Synopsis de la prise en charge des patients enceintes avec maladies de basedow en cours ou passe	29
Tableau06 :	Malformations congénitales associées à un diabète maternel préexistant	50

Liste des figures

Figure01 :	Particularités de la grossesse et rôle de l'environnement iode	12
Figure02 :	TSH et HCG au cours de la grossesse	15
Figure03 :	Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse	16
Figure04 :	Passage Trans placentaire des différents paramètres	20
Figure05 :	Les situations ont risqué en cas de grossesses chez une femme basedowienne	28
Figure06 :	Régulation du métabolisme énergétique au cours du premier trimestre de la grossesse	36
Figure07 :	Régulation du métabolisme énergétique pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse	38
Figure08 :	Régulation de la glycémie	41
Figure09 :	Relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline en cas de DT2, d'intolérance au glucose ou de tolérance normale au glucose	42
Figure10 :	Histoire naturelle du diabète de type 2	45

Figure11 :	Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales	52
Figure 12 :	Répartition de la population étudiée en fonction des pathologies chez les femmes enceintes moins de 35 ans	65
Figure 13 :	Répartition de la population étudiée en fonction des pathologies chez les femmes enceintes plus de 35 ans	66
Figure 14 :	Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes moins de 35 ans	67
Figure 15 :	Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes diabétiques plus de 35 ans	68
Figure 16 :	Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes avec perturbation thyroïdiennes moins de 35ans	69
Figure 17 :	Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes avec perturbation thyroïdiennes plus de 35 ans	70
Figure 18 :	Valeurs moyennes de HB1C selon les semaines d'aménorrhée chez la femme Enceinte diabétique : <35 ans et >35 ans .	72
Figure 19 :	valeurs moyennes de (TSH, FT3 et FT4) selon les semaines d'aménorrhées chez la femme <35 ans	74
Figure 20 :	valeurs moyennes des (TSH,FT3,FT4 et Hb1C) chez les femmes enceintes diabétiques avec une perturbation thyroïdiennes et <35 ans selon les semaines d'aménorrhées	75
Figure 21 :	Valeurs moyennes des (TSH, FT3 et FT4) selon les semaines d'aménorrhées chez les femmes enceintes avec une perturbation thyroïdienne >35 ans.	77
Figure 22 :	: Valeurs moyennes des (TSH, FT3, FT4 et Hb1C) selon les semaines d'aménorrhées chez la femme enceintes avec perturbations thyroïdiennes >35 ans	78

Sommaire

Résumé	
Dédicace	
Remercîment	
Liste des abréviations	
Introduction	1

Partie 01 : Etude bibliographique

Chapitre N°01 : La physiologie et physiopathologie de la thyroïde pendant la grossesse.

Généralité

1 Fonction thyroïdienne pendant la grossesse	5
1.1 Modification des protéines porteuses	6
1.2 Modifications des hormones thyroïdiennes	7
1.2.1 Effet « TSH-like » de l'hcg	7
1.3 Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes	9
1.4 Métabolisme de l'iode pendant la grossesse	10
1.5 Augmentation du volume thyroïdien	11
1.6 Fonction thyroïdienne foetale	11
1.7 Rôle de placenta	12
2 Les dysthyroïdies pendant la grossesse	13
2.1 Hypothyroïdie et grossesse	14
2.1.1 Etiologie	15
2.1.2 Diagnostic	15
2.1.3 Les conséquences d'hypothyroïdie pendant la grossesse	15
2.1.4 Traitement	16
2.2 Hyperthyroïdie et grossesse	16
2.2.1 Etiologie	16
2.2.2 Diagnostic	17
2.2.3 Les 2 causes principales d'hyperthyroïdie pendant la grossesse	17
2.2.3.1 La thyrotoxicose gestationnelle transitoire	17
2.2.3.1.1 La prise en charge d'une thyrotoxicose gestationnelle transitoire	18
2.2.3.2 La maladie de basedow	18
2.2.4 La thyroïdite du post-partum	21
2.2.4.1 La phase thyrotoxicque de la thyroïdite du post-partum	21

2.2.4.2 La phase hypothyroïdienne de la thyroïdite post-partum	21
2.2.5 Nodules thyroïdien et grossesse	22
2.2.5.1 La prise en charge d'un nodule thyroïdien	22
Chapitre N 02 : La physiologie et la physiopathologie de diabète pendant la grossesse	
1. Diabète	25
1.1. Définition	25
2. Glycorégulation chez la femme enceinte	26
2.2 Modification des métabolismes glucidique chez la femme enceinte sain	27
2.2.2. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse	29
3. Physiologie	32
4. Physiopathologie	33
4.1 Insulinorésistance	34
5. RISQUES POUR LA MÈRE	37
5.1 Complications métaboliques aiguës au cours de la grossesse	37
5.1.1 Hypoglycémies	37
5.1.2 Acidocétose diabétique	38
5.2.3 Complications embryonnaires et foetales	38
5.2.1 Étiologies	38
5.2.2 Avortements spontanés précoces et mortalité foetale in utero	39
5.2.3 Malformations congénitales	40
5.2.4 Au cours des 2ème et 3ème trimestres	42
2.3 Complications obstétricales et néonatales	42
2.3.1 Traumatisme obstétrical	42
2.3.2 Détresse respiratoire	43
2.3.3 Hypoglycémie	44
5.3.4 Hypocalcémie	45
Partie 02 : Matériels et méthodes	
Objectif	47
Lieu d'étude	47
Population étudiées	47
4. Matériel et méthode	47
4.1 Matériels	47
4.2. Réactif	48

4.3. Méthode	48
4.3.1. Dosage de la TSH	49
4.3.2. Dosage de FT4	50
4.3.2.1. Principe	50
4.3.3. Dosage de FT3	50
4.3.3.1. Principe	51
3 Préparation des calibreurs	51
4.3.4. Lecture du test	52
Partie 03 Resultats et discussion	
Résultats et Discussion	56
Conclusion	66
Références bibliographiques	

Introduction

La grossesse est une période de changements physiologiques majeurs chez la femme, qui peuvent compliquer la gestion de certaines conditions complications physiopathologiques préexistantes, telles que les troubles thyroïdiens et le diabète. Les hormones thyroïdiennes influencent de nombreux mécanismes physiologiques, y compris le métabolisme des glucides et des lipides, ce qui est directement approprié pour les femmes atteintes de diabète. Le diabète, qu'il soit de type 1, de type 2 ou gestationnel, se caractérise par des anomalies dans la régulation de la glycémie. Pendant la grossesse, les besoins en insuline et les réponses métaboliques peuvent varier considérablement en raison des modifications hormonales et physiologiques.

La coexistence de troubles thyroïdiens et du diabète peut donc compliquer davantage la gestion de la santé maternelle et fœtale. D'après la littérature, Les hormones thyroïdiennes et l'insuline sont étroitement interconnectées. Les dysfonctionnements de la thyroïde peuvent influencer la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose, exacerbant ainsi les défis de gestion du diabète pendant la grossesse. Par exemple, l'hypothyroïdie peut entraîner une résistance accrue à l'insuline, nécessitant des ajustements dans le traitement du diabète. Les perturbations thyroïdiennes, telles que l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, nécessitent une surveillance rigoureuse et une gestion attentive pendant la grossesse. Un déséquilibre des hormones thyroïdiennes peut entraîner des complications pour la mère et le fœtus, comme la prééclampsie, l'accouchement prématuré, et des anomalies du développement fœtal. Ainsi, la gestation des troubles thyroïdiens et du diabète pendant la grossesse est essentielle pour assurer la santé et le bien-être de la mère et de l'enfant à naître. Une approche multidisciplinaire impliquant des endocrinologues, des diabétologues et des

Introduction

obstétriciens est souvent nécessaire pour surveiller et ajuster les traitements en fonction des besoins individuels tout au long de la grossesse.

Notre étude retrospective a pour objectif à évaluer les perturbations de la glande thyroïde chez les femmes diabétiques pendant la grossesse à partir des données cliniques et des dosages d'hormones thyroïdiennes (FT3, FT4)

Cette étude s'articule sur deux chapitre : dont le premier décrit l'interrelation entre la thyroïde et la grossesse a été développée, expliquant les changements physiologiques naturels qui s'accompagnent des altérations hormonales et métaboliques entraînent de nombreux processus physiopathologiques pendant la grossesse, dont certains peuvent avoir des conséquences graves et des complications maternelles et fœtales. Le deuxième chapitre donne un aperçu général sur le diabète type 2 et la physiologie de pancréas.

La deuxième partie concerne principalement le matériel utilisé et les méthodes adoptées pour réaliser les dosages hormonaux FT4, FT3 et l'hormone thyroïdienne (TSH) et le dosage biochimique des paramètres (glycémie, Hb1C). La troisième partie présente les résultats obtenus et ces discussions, en terminant par une conclusion générale.

Il est important et judicieux de savoir les liens de causes à effets entre les perturbations thyroïdiennes et le diabète de type 2 chez la femme enceinte pendant toute la période gestationnelle (12, 24 et 36 semaines d'aménorrhées) pour les plus de 35 ans et les moins de 35 ans.



Partie 01

Etude bibliographiques

Chapitre N°01 :

*La physiologie et physiopathologie de
la thyroïde pendant la grossesse.*

Généralité :

La grossesse constitue une épreuve pour la thyroïde. La glande thyroïde possède d'importantes capacités d'adaptation qui lui permettent de faire face à l'accroissement des besoins hormonaux, à l'appauvrissement de la charge en iode. Des déséquilibres sont cependant possibles notamment en carence iodée, ou lorsque le parenchyme thyroïdien est fragilisé par une auto-immunité antithyroïdienne. Ces déséquilibres ne sont pas sans conséquence sur la situation maternelle et fœtale.

De ce fait, la pathologie thyroïdienne constitue, après le diabète sucré, la deuxième cause d'endocrinopathie en cours de grossesse. Un certain nombre de recommandations permet d'en prévenir ou d'en atténuer les conséquences (Wemeau J.,2010).

1 Fonction thyroïdienne pendant la grossesse :

La grossesse est une situation où s'exerce une forte contrainte sur la thyroïde de par les éléments suivants : Augmentation de la synthèse de TBG due à la concentration élevée en estrogènes qui a pour conséquence une diminution de la concentration en T4 libre et une augmentation de la concentration en T4 totale.

Stimulation thyroïdienne par l'hcg. L'hcg en raison de son homologie de structure avec la TSH a une faible action thyroïdienne, ce qui explique qu'au cours de la grossesse, les concentrations de TSH et d'hcg évoluent en miroir. C'est ainsi qu'au premier trimestre, période pendant laquelle les concentrations d'hcg sont les plus élevées, 20% des femmes euthyroïdiennes peuvent présenter une concentration de TSH inférieure à la normale. Si les concentrations d'hcg sont particulièrement élevées, il peut y avoir une thyrotoxicose transitoire pendant le 1er trimestre. Ce phénomène est souvent en cause chez les femmes présentant des vomissements incoercibles en début de grossesse.

Diminution du pool iodé due à l'augmentation de la filtration glomérulaire et au passage de l'iodure de la circulation maternelle à l'unité fœto-placentaire.

Augmentation des besoins en T4 dû à une consommation par le fœtus et à une destruction par le placenta. (Glinoe D,2006).

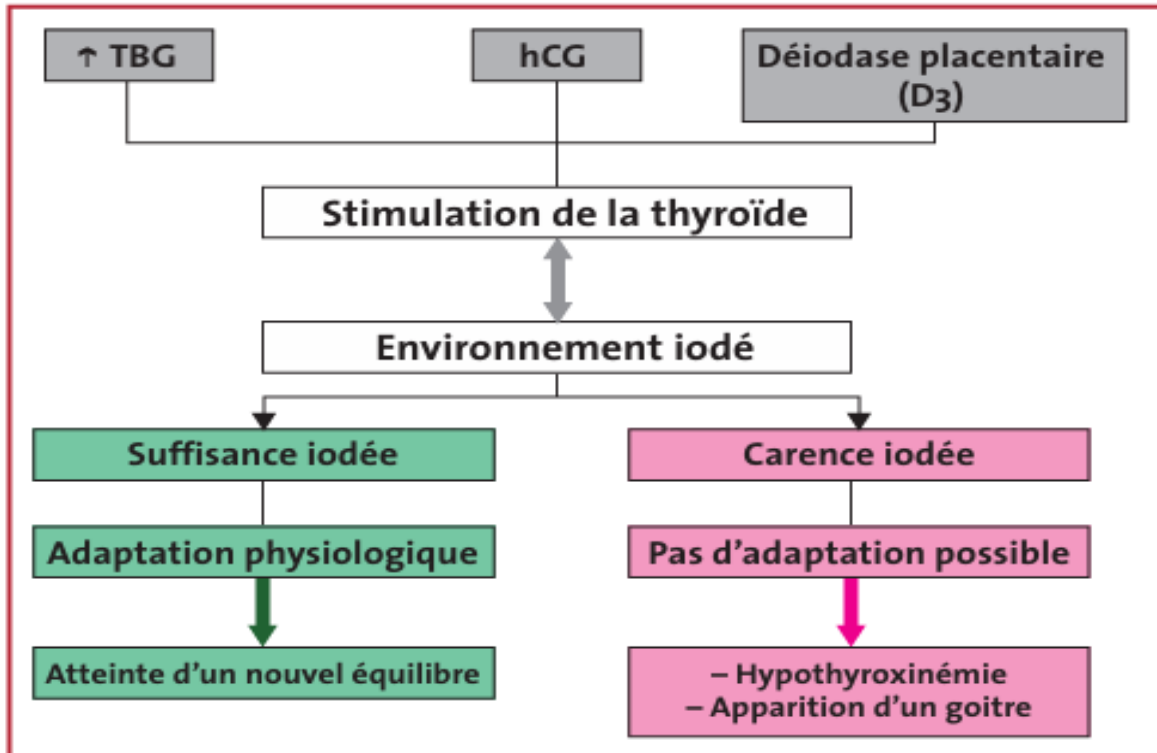


Figure 01 : Particularités de la grossesse et rôle de l'environnement iodé.

(D'après Glinoe D. Endocr Rev., 1997)

1.1 Modification des protéines porteuses :

La TBG (thyroid binding globulin) est la principale protéine porteuse des hormones thyroïdiennes. Son taux plasmatique est multiplié par 2,5 au cours de la première moitié de la grossesse puis reste stable jusqu'à l'accouchement. Différents mécanismes sont à l'origine de l'augmentation sérique de la TBG. L'hyperestrogénie de la grossesse stimule la synthèse et la sécrétion hépatique de TBG. Par ailleurs, des modifications structurelles et une plus grande stabilisation de la molécule sont à l'origine d'un allongement de la demi-vie plasmatique de la TBG. Bien que l'affinité pour son ligand soit inchangée, la TBG lie une plus grande quantité d'hormones thyroïdiennes (Skurnik G et al., 2005).

D'autre part, en parallèle, le taux d'hormones libres (FT4 et FT3) diminue significativement durant la première moitié de la grossesse, spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la réduction devient moins importante jusqu'au terme ostrogénique

(Osotimehin et al.,1981). La T4 se retrouve majoritairement fixée à celle-ci et sa fraction libre, active, diminue. La baisse de la T4L, entraîne un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamohypophysaire, et une stimulation thyroïdienne secondaire à l'élévation de la TSH hypophysaire (**Budenhofer et al., 2013**).

1.2 Modifications des hormones thyroïdiennes :

1.2.1 Effet « TSH-like » de l'hcg

Les hormones thyroïdiennes, qu'elles soient d'origine maternelle d'abord ou fœtale ensuite, jouent un rôle essentiel dans les processus de : Croissance, Maturation neurologique fœtale et néonatale (formation, développement, prolifération, migration neuronales), Myélinisation et Acquisition des fonctions supérieures cérébrales (**Chabrier G.,2020**).

La thyroïde élabore principalement deux types d'hormones : la tétra-iodo thyronine (T4) et la triiodothyronine (T3) qui peuvent circuler sous forme libre, forme biologiquement active, ou sous forme liée (**Skurnik G et al., 2005**).

Les fractions totales de T3 et de T4, fortement représentées par leur fraction liée, augmentent durant la grossesse, suivant une cinétique superposable à celle de la TBG. La fraction libre de la T4 diminue légèrement pendant la grossesse, sauf à la fin du 1er trimestre où elle s'élève, en réponse à l'effet «TSH-like» de l'hcg , Il existe en effet une grande homologie structurelle entre la TSH et l'hcg, ainsi qu'entre leurs récepteurs dès le milieu des années 1970, plusieurs observations soulignèrent la grande similitude entre la symptomatologie fonctionnelle présentée par les patientes ayant une grossesse molaire et la thyrotoxicose , certains travaux établies une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'hcg et de TSH en cours de grossesse et, à la fin du 1er trimestre, une corrélation positive entre les taux de T4 libre et d'hcg. Ainsi que, malgré

Chapitre 1 : La physiologie et physiopathologie de la thyroïde pendant la grossesse.

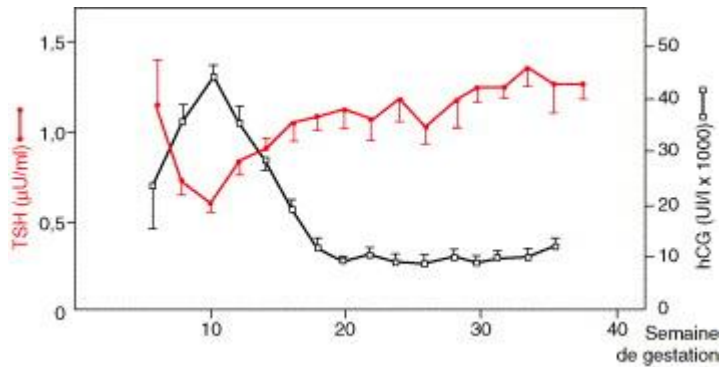
l'élévation physiologique du volume plasmatique et de la TBG en cours de grossesse, le pool total de T4 augmente grâce à une synthèse thyroïdienne accrue sous l'effet de l'hcg. (Skurnik G *et al.*,2005)

La TSH diminue légèrement pendant le premier trimestre de la grossesse, en réponse à l'effet « TSH-like » de l'hcg, mais reste néanmoins dans les valeurs normales. Une augmentation de 10 000 UI d'hcg diminue la TSH de 0,1 mUI/L. Durant les 2ème et 3ème trimestres, la TSH se normalisera en l'absence de déficit iodé ou de pathologie auto-immune. (Skurnik G *et al.*,2005)

	Valeurs cibles de TSH Recommandations ATA 2017	Valeurs cibles de TSH Recommandations ATA 2011
1er trimestre de grossesse	Limite inférieure du taux de TSH : réduite de 0.4 mUI/L par rapport à celle proposée par le laboratoire pour la population générale hors grossesse. Valeurs cibles de TSH Recommandations ATA 2011 Limite supérieure du taux de TSH : réduite de 0.5 mUI/L, soit le plus souvent à 4.0 mUI/L, par rapport à celle de la population générale (3).	0.1–2.5 mUI/l
2ème et 3ème trimestres de grossesse	Les limites inférieures et supérieures du taux de TSH rejoignent progressivement celles de la population générale.	2ème trimestre : 0.2–3.0 mIU/l 3ème trimestre : 0.3–3.0 mIU/l

Tableau 01 : évaluation biologique chez une femme en début de grossesse. (Dr Chabrier G.,2020)

Figure 02 : TSH et HCG au cours de la grossesse (Glinoeer et al.,1990).



1.3 Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes :

Bien que la T4 soit synthétisée de façon prépondérante par la thyroïde, la T3 est l'hormone thyroïdienne biologiquement active. La conversion périphérique de la T4 en T3 est assurée par le système enzymatique des désiodases. Il existe 3 types de désiodases, de localisation et fonctionnalité distinctes, certaines voient leur activité modifiée en cours de grossesse. La désiodases de type I permet la conversion de T4 en T3 et n'est pas modifiée par la grossesse. La désiodases de type II transforme la T4 et la T3 (reverse T3, forme particulière de la T3 qui est inactive) en T3. Son activité est stimulée lorsque la quantité de T4 disponible diminue, comme par exemple en cas de carence iodée ou d'hypothyroïdie. La désiodases de type II permet donc, pendant la grossesse, de maintenir des taux de T3 fœtaux normaux lorsque les taux de T4 maternels diminuent. Enfin, la désiodases de type III est exprimée par le placenta et n'est donc active que durant la grossesse. Elle convertit la T4 en rT3, et la T3 en T2 (di-iodothyrosine, hormone inactive) (Skurnik G *et al.*,2005).

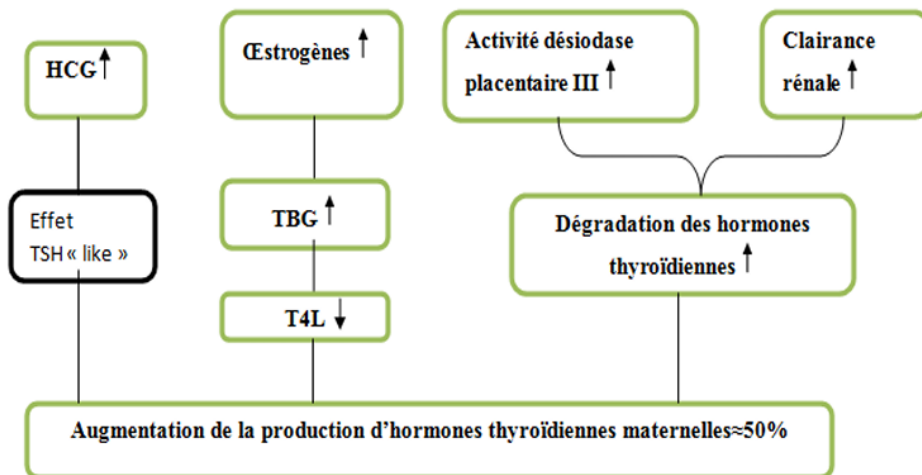


Figure 03 : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse (Budenhofer et al., 2013).

1.4 Métabolisme de l'iode pendant la grossesse :

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes et le principal ingrédient nécessaire à la fabrication de T3 et T4 (**D'après Dr. Achouri**). la grossesse s'accompagne d'une réduction de la disponibilité en iode par plusieurs mécanismes : Augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes secondaire a l'augmentation des protéines de transport des hormones thyroïdienne (TBG) sous l'effet de l'hyperoestrogenie , Passage transplacentaire de l'iode pour assurer les besoins fœtaux, Augmentation de la clairance rénale de l'iode et Réduction de l'activité du symporteur de l'iodure en rapport avec l'hyperoestrogene (**Boulot P et al.,2009**).

L'iode est un oligoélément apporté essentiellement par l'alimentation, nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le stock en iodure intra thyroïdien est évalué entre 10 et 20 mg et les besoins quotidiens sont estimés à 100 à 150 µg chez l'adulte, mais ils augmentent pendant la grossesse : thyroïde hyperstimulée, clairance rénale de l'iode accrue et transfert d'une fraction de l'iode maternel au fœtus. Une réévaluation récente chez la femme enceinte et allaitante juge les besoins en iode à 250 µg/j pour couvrir les 150 µg nécessaires à la thyroïde maternelle (**Lepoutre L et al.,2011**).

Apports iodés recommandés en fonction de l'âge	
Enfants préscolaires (0 à 59 mois)	90 µg/j
Enfants scolarisés (6 à 12 ans)	120 µg/j
Adultes	150 µg/j
Femmes enceintes et allaitantes	250 µg/j sans excéder 500 µg/j

Tableau 02 : apports iodée recommandés en fonction de l'âge (D'après Eastman CJ)

250 µg par jour en ne dépassant pas 500 µg par jour chez la femme enceinte

1.5 Augmentation du volume thyroïdien :

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse est une notion connue depuis l'Antiquité. Elle a été authentifiée et quantifiée par l'échographie. À Bruxelles (**Glinoeur et al., 1997**) ont montré que le volume thyroïdien s'accroît chez 80 % des femmes enceintes : de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %.

Ceci est lié à l'action de l'HCG placentaire, éventuellement d'autres hormones trophiques (comme les œstrogènes, l'hormone de croissance et l'insulin-like growth factor (IGF), et la TSH en fin de grossesse) (**Glinoeur et al., 1997**). Contribue aussi à l'accroissement du volume thyroïdien le déficit iodé. La sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'action trophique de la TSH est inversement corrélée au contenu intra-thyroïdien en iode (**Bray., 1968**).

1.6 Fonction thyroïdienne fœtale :

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables pour le développement cérébral fœtal, elles interviennent à différentes étapes du développement tant au niveau histologique que fonctionnel (neurogénèse, migration neuronale, régulation des dendrites) (**Azarian M et al.,2004**).

La thyroïde se développe à partir d'un épaississement du plancher pharyngé sur la ligne médiane et l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale (**Azarian M et al.,2004**).

À 10 semaines de gestation, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires de la thyroïde et la synthèse de la thyroglobuline commence (**Azarian M et al.,2004**).

À partir de la 11-12e semaine de gestation, la thyroïde fœtale acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes. À la même époque, la TSH et la TBG deviennent détectables dans le sérum.

Dès la 17e semaine de gestation(**Tab.04**), on constate une augmentation progressive des taux de T4, de TSH et de TBG. Dans la seconde moitié de la gestation, on observe chez le fœtus une augmentation significative des concentrations médianes de :

FT3 (de 0,7 pmol/l à 22 SA, à 1,9 pmol/l à 36 SA).

FT4 (de 6 pmol/l à 22 SA à 14,3 pmol/l à 36 SA).

. La concentration de TSH n'augmente pas de façon significative (moyenne $10,2 \pm 3,8 \mu\text{UI/l}$) (**Azarian M et al.,2004**).

Le rôle du statut thyroïdien de la mère sur le développement neuropsychologique futur de l'enfant est important à tous les stades de la grossesse, mais surtout au 1er trimestre avec une T4 maternelle qui est précurseur de la T3 tissulaire fœtale

Age (semaines)	T4 (pmol/ml)	T4 libre (pmol/ml)	T3 (pmol/ml)	T3libre (pmol/ml)
12-20	5-70	0-7	0.02-0.5	0.7-9
21-30	15-125	2-16	0.05-1.2	1.5-10
31-40	40-200	7-29	0.12-2	3-14

Tableau 03 : Maturation des paramètres de la fonction thyroïdienne chez le fœtus humain
(Polak.,2001)

1.7 Rôle de placenta :

Le rôle principal du placenta semble néanmoins d'assurer le métabolisme des hormones thyroïdiennes (**Burrow et al., 1994**).

Le placenta est imperméable à la thyrotropine (TSH) mais laisse passer l'iode essentiel à la production d'hormones par le fœtus. Pendant les 2e et 3e trimestres, il y a un gradient materno-fœtal des hormones thyroïdiennes avec une concentration maternelle de T4 libre et de T3 libre plus importante que chez le fœtus. Ce gradient diminue

progressivement au fur et à mesure que la fonction thyroïdienne du fœtus se mature. Il existe un transfert de T4 vers le compartiment fœtal mais variable d'un sujet à l'autre.

La Thyro-Releasing-Hormone (TRH) est transportée à travers le placenta (**fig.04**) mais aussi synthétisée par celui-ci et les concentrations fœtales sont relativement élevées aux 1er et 2eme trimestres (**Azarian M et al.,2004**).

Enfin, le placenta est le siège de la synthèse d'enzymes à activité désiodases qui catalysent la désiodation de la T4 et de la T3, permettant une source secondaire et continue d'iode pour le fœtus.

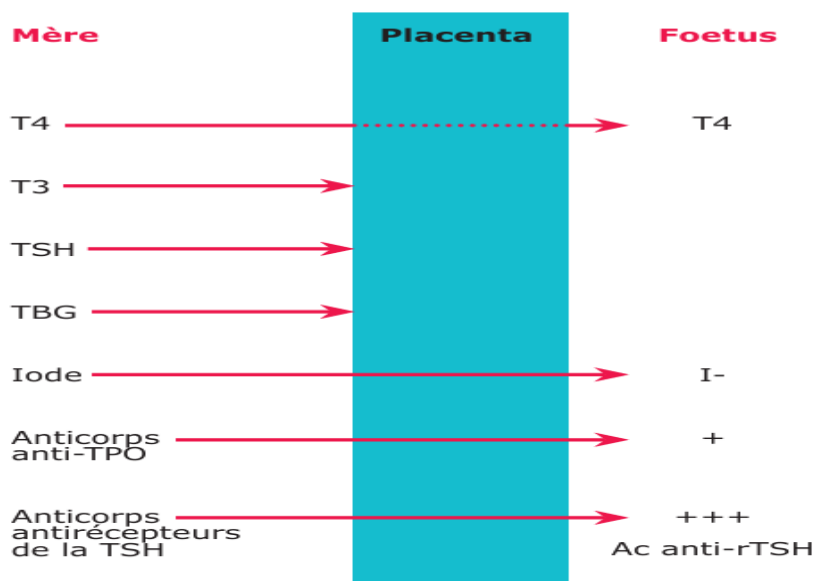


Figure 04 : passage transplacentaire des différents paramètres (**Gérard C.,2020**).

2 Les dysthyroïdies pendant la grossesse :

Les dysthyroïdies représentent les secondes pathologies les plus fréquentes après le diabète chez la femme enceinte, et l'obstétricien est fréquemment amené à suivre ces grossesses conjointement avec l'endocrinologue. La thyroïde subit de nombreux changements physiologiques pendant la grossesse. L'activité fonctionnelle de la glande est augmentée avec une hausse de 50% de la production des hormones thyroïdiennes. Ces hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du

développement du cerveau chez l'homme. Pendant le premier trimestre, le fœtus est dépendant de cette production hormonale maternelle (**Hanachi S et al.,2019**).

Certaines situations justifient la dysthyroïdie chez la femmes enceintes :

- ✓ Une histoire familiale de dysthyroïdie auto-immune ou d'hypothyroïdie.
- ✓ Un âge supérieur à 30 ans.
- ✓ Un goitre.
- ✓ La présence d'Ac antithyroïdiens (Ac Anti-TPO = Ac anti-ThyroPerOxydase).
- ✓ Des symptômes ou signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie.
- ✓ La présence d'un diabète de type 1 ou d'autres maladies auto-immunes.
- ✓ Une infertilité.
- ✓ Des antécédents de fausses couches ou d'accouchement(s) prématuré(s).
- ✓ Des antécédents d'irradiation de la tête et du cou, de chirurgie thyroïdienne.
- ✓ Un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes (LT4) (**Chabrier G.,2020**).

2.1 Hypothyroïdie et grossesse :

Associe une TSH augmentée à une T4 libre basse serait présente chez 0,3 à 0,7 % des femmes enceintes, alors que l'hypothyroïdie sub-clinique, définie par une concentration normale de la T4 libre et une TSH plus ou moins augmentée, est trouvée chez 2,4 % des femmes en ceintes quand la TSH est supérieure ou égale à 6 mU/l, tandis que la fréquence n'est que de 0,3 % pour une valeur de la TSH supérieure ou égale à 12 mU/l (**Borson F et al.,2017**).

Ainsi, quand l'apport iodé est important, la fréquence de l'hypothyroïdie sub-clinique est inférieure à 0,2 % alors qu'elle se situe entre 2 et 5 % dans les pays où l'apport iodé est normal ou modérément carencé (**Borson F et al.,2017**).

L'hypothyroïdie est plus fréquente chez les patientes présentant une affection auto-immune, et le risque d'hypothyroïdie est multiplié par 3 à 5 chez les patientes présentant un diabète de type 1 (**Borson F et al.,2017**).

2.1.1 Etiologie :

Au cours de la grossesse, l'hypothyroïdie est le plus souvent due à une thyroïdite chronique auto-immune. En dehors de la grossesse, l'hypothyroïdie peut être secondaire à une chirurgie pour une affection bénigne (maladie de Basedow, goitre nodulaire) ou un cancer thyroïdien, à une cause médicamenteuse (antithyroïdiens de synthèse, lithium) ou post-radiothérapique. Exceptionnellement en France, elle peut être secondaire à une carence iodée très sévère (**Borson F et al.,2017**).

2.1.2 Diagnostic:

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est aisé chez les femmes présentant un antécédent thyroïdien personnel (thyroïdectomie, traitement par l'iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne) ou familial :

Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie doit être évoqué devant :

- ✓ Une asthénie
- ✓ Une chute des cheveux
- ✓ Une sécheresse cutanée
- ✓ Un bourrelet pseudo-myotonique ou un goitre (**Borson F et al.,2017**).

Les taux de T4 et T3 peuvent être en apparence bas ou dans les limites de la normale mais dès que l'on tient compte de l'augmentation de la TBG, ils sont réellement bas. Les taux de TSH sont élevés sauf en cas d'hypopituitarisme (**Jean-Pierre G et al.,1990**).

2.1.3 Les conséquences d'hypothyroïdie pendant la grossesse :

Chez la mère, il s'agit la plupart du temps d'un taux d'anticorps antithyroïdiens trop important. Les risques encourus sont :

- Une hypertension artérielle.
- une prééclampsie.
- un avortement prématuré (1er trimestre).
- une anémie.
- une hémorragie du post-partum

Chez le fœtus, la carence est rarement d'origine maternelle (1 sur 100 000 naissances). Pour une naissance sur 4 000, la thyroïde s'est anormalement développée. Cela peut provoquer un petit poids de naissance, un déficit intellectuel modéré à sévère, avec un développement plus lent du langage, des résultats scolaires assez faibles, voire un déficit moteur. Pour permettre une prise en charge optimale d'une éventuelle hypothyroïdie congénitale, on réalise systématiquement un dosage de la THS chez le nouveau-né (le 3ème jour après la naissance) afin de démarrer au plus tôt un traitement si nécessaire (**Guignot, 2007**).

2.1.4 Traitement :

L-thyroxine : T4 synthétique qui, après désiodation, se transforme en T3 active La $\frac{1}{2}$ vie est de 7 jours Doit être pris A JEUN (de préférence le matin), absorption diminuée par fer, calcium, cholestyramine, hydroxide d'aluminium, antiulcéreux, ...)
(**Pierre B et al.,2017**).

2.2 Hyperthyroïdie et grossesse:

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3 % des femmes enceintes, mais seules 0,1 à 0,4 % des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont l'étiologie la plus fréquente est la maladie de Basedow Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3 % des femmes enceintes, mais seules 0,1 à 0,4 % des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont l'étiologie la plus fréquente est la maladie de Basedow (**Philippe C.,2011**).

2.2.1 Etiologie :

L'hyperthyroïdie peut se révéler en début de grossesse chez une patiente sans antécédents particuliers. Les étiologies sont alors dominées par la thyrotoxicose gestationnelle transitoire et la maladie de Basedow. Les autres causes sont exceptionnelles (**Tab04**) (**Borson F et al.,2017**).

Prévalence : 2-3 % des grossesses (fonction de l'apport iodé)	
Causes les plus fréquentes (> 90 %)	
	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (2 %)
	Maladie de Basedow (0,5 - 1 %)
Causes exceptionnelles (< 10 %)	
	Adénome toxique
	Thyroidites
	Grossesse molaire
	Hyperthyroïdie gestationnelle familiale (2 cas)

Tableau04 : Prévalence et causes des hyperthyroïdies pendant la grossesse.

2.2.2 Diagnostic :

En raison de l'augmentation de la dynamique cardiaque pendant la grossesse, le diagnostic clinique de l'hyperthyroïdie peut être difficile :

- La tachycardie
- La chaleur cutanée
- Les souffles dystoliques cardiaques anorganiques
- La thermo phobie

Le diagnostic est confirmé par les taux sanguins de T4 et t3 libre (**Jean-Pierre G et al.,1990**). Et repose sur l'aspect du goitre (homogène, vasculaire), l'existence de signes oculaires (exophtalmie), de myxœdème pré tibial, la mise en évidence d'un taux élevé d'immunoglobulines thyroestimulante (TSI) (TRAK) (**Azarian M et al.,2004**).

2.2.3 Les 2 causes principales d'hyperthyroïdie pendant la grossesse :

2.2.3.1 La thyrotoxicose gestationnelle transitoire :

Sa prévalence est estimée a 2,4%

Il s'agit de l'hyperthyroïdie la plus fréquente survenant au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Cette situation se retrouve avec une prévalence plus forte au cours des grossesses gémellaires, elle demeure en règle biologique. Cliniquement la majorité des patientes est asymptomatique, sans signe de thyrotoxicose. On ne retrouvera ni goitre ni orbitopathie.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont négatifs, permettant d'éliminer le diagnostic de maladie de Basedow.

Le diagnostic pourra être évoqué chez toute femme sans antécédent personnel thyroïdien ou digestif qui présente un syndrome de vomissements incoercibles du premier trimestre, le cas extrême est l'hyperemesis gravidarum avec troubles hydro-électrolytiques, déshydratation avec perte de poids >5% du poids du corps.

Transitoire, elle ne nécessite qu'un traitement symptomatique dans les formes graves une hospitalisation pour rééquilibration hydro-électrolytique.

Les symptômes surviennent entre la 4^{ème} et la 10^{ème} semaine de gestation et disparaissent en général spontanément après la 20^{ème} semaine (**P Boulot et al.,2009**).

2.2.3.1.1 La prise en charge d'une thyrotoxicose gestationnelle transitoire :

Dans les formes avec hyperémésis et /ou thyrotoxicose sévère :

(via un avis endocrinologue spécialisé et un suivi biologique rapproché comportant la mesure des électrolytes) une hospitalisation peut se justifier pour la mise en route d'un traitement antiémétisant, une réhydratation par voie parentérale.

Si la prescription de bêtabloquants peut être utile, les antithyroïdiens de synthèse (ATS) ne sont pas indiqués en raison de l'évolution spontanément favorable de la toxicose et du potentiel risque fœtal des ATS (**Chabrier G.,2020**).

2.2.3.2 La maladie de Basedow :

La maladie de Basedow au cours de la grossesse expose à des complications maternelles et fœtales (**Borson F et al.,2017**).

Première cause d'hyperthyroïdie chez la femme en âge de procréer, la maladie de Basedow concerne 0,5 à 2 grossesses sur 1 000. L'association maladie de Basedow et grossesse recouvre différentes situations :

La grossesse peut survenir alors que la femme reçoit un traitement par antithyroïdiens

Dans d'autres circonstances, la patiente a été traitée antérieurement par iode radioactif ou chirurgie pour une maladie de Basedow ;

Enfin, le diagnostic de maladie de Basedow peut être posé pendant la grossesse. Dans ce dernier cas, le diagnostic peut être retardé. En effet, la sémiologie de l'hyperthyroïdie, qui peut associer troubles de l'humeur, asthénie, palpitations, troubles digestifs et thermophobie modérée, est proche des manifestations fonctionnelles de la grossesse. La survenue ou l'augmentation de volume d'un petit goitre peut également être rattachée à l'état gravidique.

L'évolution d'une MB pendant la grossesse expose à des complications fœtales liées au transplacentaire des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK) avec un risque d'hyperthyroïdie mais aussi d'hypothyroïdie fœtales. Ce risque est estimé de 2 à 10% (**Boulot P et al.,2009**).

Différentes options thérapeutiques permettent d'y parvenir, allant, selon la nature de la présentation clinico-biologique :

D'un traitement par les ATS, traversant la barrière placentaire, la dose minimale efficace visant à maintenir la concentration de T4 dans la limite supérieure de la normale est requise afin de minimiser le risque d'hypothyroïdie et goitre fœtaux

L'arrêt des ATS est souvent possible au 2^{ème} trimestre (**Boulot P et al.,2009**).

À la thyroïdectomie totale ou un traitement ablatif par iode radioactif, suivis d'une substitution par hormones thyroïdiennes (LT4) adaptée (**Chabrier G,2020**).

La prise en charge thérapeutique d'une hyperthyroïdie modérée à sévère sur maladie de Basedow dépend du degré d'expression de l'auto-immunité maternelle et de l'évaluation du rapport bénéfices/risques (tératogènes ou maternels) des traitements par ATS, qu'il s'agisse des dérivés du mercapto imidazole ou des dérivés du thiouracile (**Chabrier G,2020**).

Il convient donc, en cas d'antécédent de maladie de Basedow en rémission, de s'assurer en début de grossesse de la négativité des anticorps anti-récepteurs à la TSH et de la normalité du bilan thyroïdien.

Situation n°1	Situation n°2
Trak < 0 pas de traitement antithyroïdien de synthèse (néomercazole, propylthiouracile)	- Trak > 0 - et/ou traitement par antithyroïdien de synthèse
Trak dès la première visite puis à 37 SA Si Trak > 0 → Situation n°2	Trak, FT3, FT4, TSH tous les mois et traitement éventuel en fonction du bilan thyroïdien
Éventuel bilan mensuel FT3, FT4, TSH maternel	Échographie centrée sur la thyroïde fœtale, tous les mois à partir de 22 SA.
Échographie centrée sur la thyroïde fœtale à 22 et 32 SA	À l'accouchement, bilan néonatal au cordon (FT3, FT4, TSH, Trak)
Suite de couches : avis pédiatre	Suite de couches : avis pédiatre et endocrinopédiatre, échographie thyroïdienne néonatale, consultation endocrinopédiatre à J7 avec FT3, FT4, TSH
Évaluer la fonction thyroïdienne maternelle systématiquement lors de la visite du post-partum à 6 sem. ou avant après concertation avec l'endocrinologue d'adultes	Évaluer la fonction thyroïdienne maternelle systématiquement lors de la visite du post-partum à 6 sem. ou avant après concertation avec l'endocrinologue d'adultes

Tableau 05 : Les situations à risque en cas de grossesse chez une femme basedowienne.

Chez des patientes qui n'ont plus de traitement et dont les TRAK, sont négatifs une surveillance simplifiée de la grossesse peut être envisagée (Tab.05) (Azarian M et al.,2004).

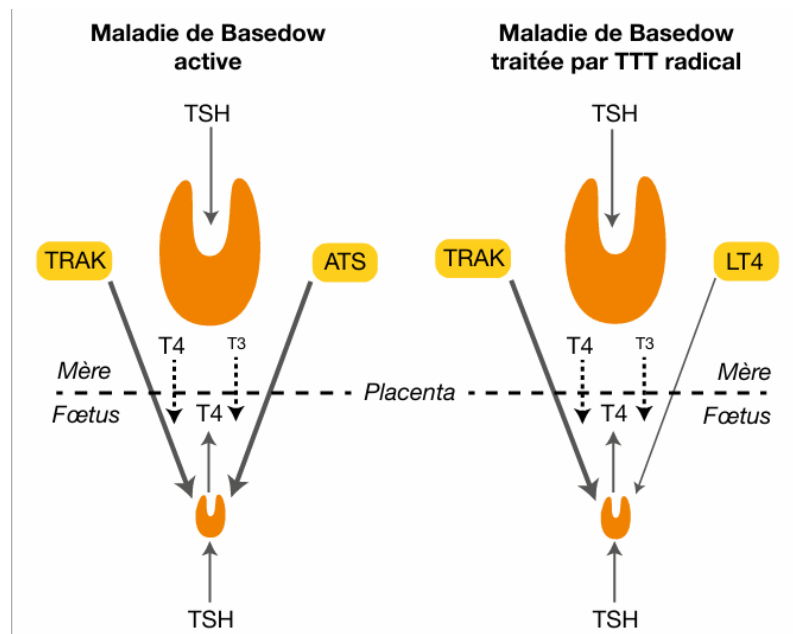


Figure 05 : Synopsis de la prise en charge des patientes enceintes avec maladie de Basedow en cours ou passée (Azarian M et al.,2004).

2.2.4 La thyroïdite du post-partum :

Est une dysfonction thyroïdienne auto immune :

- ✓ Différente de la maladie de Basedow
- ✓ Survenant durant la 1ère année du post-partum chez des femmes euthyroïdiennes avant la grossesse,
- ✓ S'accompagnant d'une positivité du titre d'Ac anti-TPO,
- ✓ Traduisant le rebond immunitaire du post-partum succédant l'immunosuppression relative accompagnant la grossesse. Des titres élevés d'Ac antithyroïdiens sont fortement associés à la survenue d'une thyroïdite du post-partum

Dans son évolution classique, la thyroïdite du post-partum débute par une thyrotoxicose transitoire, suivie d'une hypothyroïdie également transitoire avec un retour à l'euthyroïdie à la fin de la première année du post-partum. Cependant, l'évolution clinique de la thyroïdite du post-partum est variable, avec environ ¼ des femmes présentant une forme classique, ¼ une thyrotoxicose isolée et la moitié une hypothyroïdie isolée (**Chabrier G.,2020**)

2.2.4.1 La phase thyrotoxicque de la thyroïdite du post-partum :

Survient généralement entre 2 et 6 mois après l'accouchement, parfois plus tardivement. Tous les épisodes de thyrotoxicose se résolvent spontanément. Les femmes symptomatiques peuvent être traitées par bêtabloquants (compatibles avec l'allaitement) à la dose minimale efficace durant quelques semaines. La prescription d'ATS n'est pas indiquée.

2.2.4.2 La phase hypothyroïdienne de la thyroïdite post-partum :

Survient entre 3 à 12 mois après l'accouchement avec une évolution vers l'hypothyroïdie définitive dans 10% à 20% des cas. Il est recommandé de mesurer le taux de TSH 4 à 6 semaines après la résolution de la phase thyrotoxicque. Un traitement par hormones thyroïdiennes (LT4) est proposé chez les femmes symptomatiques avec l'objectif de normaliser le taux de TSH (**Chabrier G.,2020**).

2.2.5 Nodules thyroïdien et grossesse:

Pendant la grossesse, plusieurs facteurs favoriseraient l'apparition et la croissance des tumeurs (bénignes ou malignes) de la thyroïde : carence en iode, effet stimulant de l'hcg sur les récepteurs de la TSH, élévation de la TSH et taux élevés d'œstrogènes. La prévalence des nodules thyroïdiens au cours de la grossesse varie de 6 à 30% en fonction de la population étudiée (notamment du statut iodé) et de la définition de la pathologie nodulaire. Le rôle de la parité dans l'apparition et la croissance des nodules est controversé. Une étude chinoise conclut que l'exposition chronique aux œstrogènes (en lien avec la durée de la période reproductive) favorise la croissance des nodules. Une étude Italienne montre également une majoration de récurrence de nodules thyroïdiens sur le lobe controlatéral après lobectomie corrélée au nombre de grossesses. En revanche une étude transversale allemande n'a pas montré de lien entre présence de goitre ou nodules thyroïdiens et parité. Au-delà de la pathologie nodulaire thyroïdienne chez la femme enceinte se pose la question du risque de cancer thyroïdien et de son évolution au cours de la grossesse. Les œstrogènes pourraient affecter le micro environnement tumoral du cancer thyroïdien pour favoriser sa progression. Néanmoins le cancer thyroïdien aurait une prévalence faible durant la grossesse estimée à 14,4 pour 100 000 naissances.

L'impact de la grossesse sur le pronostic du cancer thyroïdien est discuté. Les études disponibles sur l'évolution du cancer thyroïdien en lien avec la grossesse sont peu nombreuses et toutes transversales ou rétrospectives. Elles suggèrent que la grossesse (par des effets médiés ou non par le récepteur aux estrogènes $ER\alpha$) pourrait être un facteur favorisant la croissance tumorale thyroïdienne bénigne et maligne et, impacter négativement le pronostic de rémission biologique et structurale d'un cancer thyroïdien qui survient pendant ou au décours de la grossesse, sans impact sur la survie (Drui D et al,2020).

2.2.5.1 La prise en charge d'un nodule thyroïdien :

Dosage de la TSH pour déterminer le niveau de fonction de la thyroïde (dépistage de l'hyperthyroïdie). La TSH, ou Thyréostimuline, est une hormone sécrétée par

l'hypophyse et dont l'action exercée sur la thyroïde va permettre l'augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).

En cas de TSH basse, une scintigraphie est justifiée pour vérifier la location du foyer hyperthyroïdien (en dehors de toute grossesse)

Réalisation d'une échographie de manière systématique devant tout nodule. Si ses caractéristiques semblent inquiétantes, une cytoponction sera réalisée (méthode de référence pour rechercher un éventuel cancer)

En cas de diagnostic de cancer, la prise en charge pluridisciplinaire décidera entre les différentes options possibles : interruption de grossesse, chirurgie puis irradiation en postpartum, accouchement prématuré puis prise en charge. Ces décisions se prenant en fonction du terme (**Sarkan et al., 1976**).

Chapitre N 02

*La physiologie et la physiopathologie de diabète
pendant la grossesse*

1. Diabète

1.1. Définition :

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le diabète sucré est un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une augmentation de la glycémie chronique résultant d'un problème de la sécrétion et/ou d'action d'insuline pour réguler la glycémie (**Nacer et al, 2011**). Le diabète sucré provoque chez l'être humain des graves lésions affectant de nombreuses parties du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins (**Cuny, 2015**).

Il existe deux mécanismes conduisant à l'élévation de la glycémie.

1.2.1. Diabète type 1 (DT1) :

Est une pathologie métabolique auto-immune (anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant DID ou juvénile) caractérisé par une carence totale de la production l'insuline (**Milata, 2013**) à de cause exactes de la destruction des cellules bêta par dérèglement le système immunitaire (autodestruction) des marqueurs de cette réaction auto immune est la présence des anticorps dirigés contre les cellules pancréatique Langerhans (**Racine, 2015**).

Diabète de type 1 auto-immun :

La destruction des cellules β par une réaction auto-immune est authentifiée par la présence d'anticorps anti cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 b comme des témoins (**Nerjisse, 2013**).

Le diabète de type 1 idiopathique :

Il correspond à une minorité de sujets, Le manque d'insuline favorise le métabolisme vers l'apparition de corps cétoniques d'origine inconnue, ce qui peut provoquer une acidose nommée acidocétose diabétique, cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique (**Attar, 2017**).

Diabète type 2 :

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique hétérogène caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines. La maladie est favorisée par une diminution de la sensibilité des cellules à l'insuline, on parle d'insulino-résistance, à cause d'excès du poids ou de la sédentarité (**Braillard, 2017**).

2. Glycorégulation chez la femme enceinte :

. Variations hormonales chez la femme enceinte saine :

La grossesse est une période de bouleversement hormonal. La production des hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste.

Ces hormones modifient immédiatement le métabolisme des nutriments pour assurer les produits métaboliques pour la croissance au fœtus. Un mécanisme de stockage doit être débuté rapidement lors de la grossesse pour empêcher la mère de souffrir d'hypoglycémies délétères entre les repas, car le fœtus continue à utiliser les réserves de la mère. L'homéostasie glucidique de la mère est maintenue par une interaction entre les différentes hormones maternelles destinées à augmenter le stockage des graisses, à diminuer les dépenses énergétiques et à retarder la clairance du glucose (**Lellarge, 2016**).

Hormones stéroïdes :

Dès la sixième semaine de grossesse, le placenta humain secrète une quantité suffisante des hormones stéroïdes, des œstrogènes (œstradiol, oestriol et œstrone) et de la progestérone. Ces hormones agissent principalement au niveau du myomètre. La progestérone concerne une action myorelaxante sur le muscle utérin, indispensable à l'établissement et le maintien de la grossesse. Pendant les six premières semaines de grossesse, elle est produite par le corps jaune gravidique. La concentration sanguine en progestérone s'élève à partir du 65^{ème} jour de grossesse et atteint un maximum vers la 32^{ème} semaine de grossesse (**Tsatsaris, 2010**).

Œstrogènes :

Œstrogènes, et essentiellement l'œstradiol, pour assurer la gestation et la croissance fœtale. Leur concentration augmente à partir du 35^{ème} jour de grossesse (**Charlotte, 2011**).

Hormone lactogène placentaire (HLP) :

Hormone chorionique somatotrope (HCS), est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée en majeure partie par le syncytiotrophoblaste dès la sixième semaine de grossesse augmente ensuite progressivement, puis devient beaucoup plus importante à partir de la 24^{ème} SA. Après 12 heures de perfusion d'hCs, on remarque une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie au décours d'une HGPO (**Lellarge, 2016**).

Cortisol :

Le cortisol est l'hormone la plus diabétogène. Sa sécrétion est stimulée par la production hépatique de la globuline. Il jouerait un rôle dans les anomalies post-réceptrices par une diminution de la phosphorylation de la tyrosine au niveau des récepteurs de l'insuline (**Christophe, 2016**).

2.2 Modification des métabolismes glucidique chez la femme enceinte saine :

La grossesse est un cas d'accélération métabolique. Dès l'implantation du trophoblaste, la production des hormones modifie le métabolisme des nutriments pour apporter en priorité au fœtus les produits métaboliques nécessaires à sa croissance (**Vambergue A, 2010**). Le glucose, des acides gras et des corps cétoniques passent librement à travers la barrière placentaire, selon un gradient de concentration, alors que l'insuline ne traverse pas cette barrière (**Julie, 2013**).

. Premier trimestre de la grossesse :

Le premier trimestre de la grossesse est une phase anabolique pour le développement fœtal (**Figure.6**).

Les hormones stéroïdiennes des œstrogènes (œstradiol, œstriol et œstrone) stimulent la sécrétion d'insuline en période postprandiale favorise la glycogénogenèse et la lipogenèse, mais il y a

un risque d'hypoglycémie entre les repas pour les fœtus. En tout début de grossesse, la tolérance au glucose est identique à celle de la femme non enceinte. L'insulinosensibilité du muscle et du tissu adipeux est légèrement augmentée : le glucose est plus rapidement utilisée par ces tissus lorsque l'insulinémie augmente (Lansac, 2008). La production hépatique de glucose est inchangée. Au cours du premier trimestre de la grossesse observe l'insulinémie (le glucose est plus rapidement utilise par ces tissus) et la sensibilité des cellules à l'insuline augmentent. La glycémie maternelle diminue rapidement sous l'influence de l'insuline (Galtier, 2010) et la diminution des taux glycémiques prédomine en périodes post prandiales et durant la nuit à ce stade de la grossesse. La glycémie au réveil est ainsi souvent plus basse chez une même patiente durant la grossesse, qu'en dehors de cet état physiologique (Carlesso Crouzil, 2018).

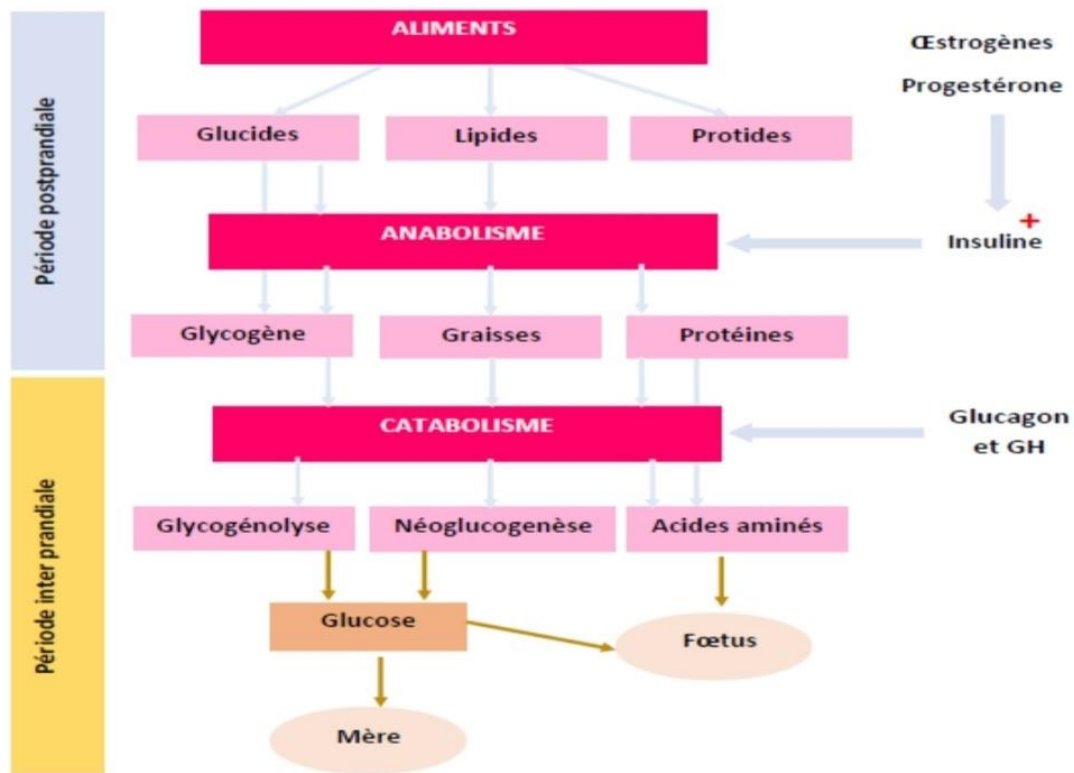


figure 06 : Régulation du métabolisme énergétique au cours du premier trimestre de la

Grossesse (Charlotte, 2011).

2.2.2. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse :

Deuxième moitié de la grossesse est une période catabolique. Pour permettre le flux énergétique nécessaire à la croissance l'embryon (**Figure.7**). Passage du glucose, des acides gras, des corps cétoniques. Absence de passage de l'insuline (**Julie, 2013**). L'hLP stimule, par l'intermédiaire du glucagon et de l'hormone de croissance, le catabolisme des nutriments. Ainsi, le glucose et les acides aminés sont redistribués en priorité vers le fœtus : on parle de catabolisme privilégié. Parallèlement, l'hormone lactogène placentaire stimule la sécrétion d'insuline, mais inhibe son activité en période post-prandiale : l'anabolisme maternel est inhibé (**Galtier, 2010**). Le deuxième trimestre de grossesse est marqué insulino-résistance est normalement compensée par une augmentation adaptée de la sécrétion pancréatique de l'insuline. La conjugaison de ces deux phénomènes, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire, aboutit à maintenir la tolérance au glucose dans les limites de la normale, bien que légèrement moins bonne que chez la femme non enceinte, tout en garantissant au fœtus des substrats énergétiques suffisants (**Senouci et Benomeur, 2017**)

Si fonction pancréatique (**Bouyoucef, 2017**) :

Normale : il existe une adaptation avec hyperinsulinisme réactionnel (prédominant en situation post-stimulative), qui permet le maintien d'une glycémie normale

Déficiente : l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en période postprandiale => diabète gestationnel

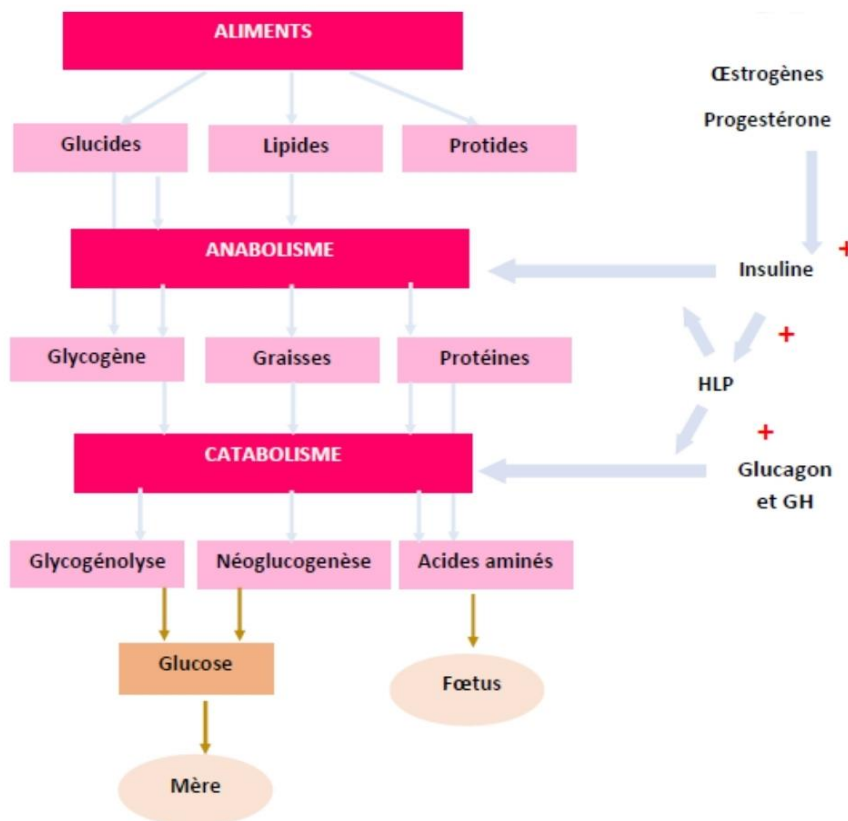


Figure 7 : Régulation du métabolisme énergétique pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (Lansac, 2008)

• Insulinorésistance :

Les 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse sont caractérisés par une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'insulinorésistance se traduit par une moindre capacité de l'organisme à utiliser le glucose. Ainsi, le stockage du glucose dans les muscles et le tissu adipeux est limité. L'insulinorésistance hépatique et musculaire permet d'augmenter la disponibilité des nutriments destinés au fœtus, qui bénéficie alors d'un apport continu en substrats, même en période inter-prandiale. Les conditions optimales sont réunies pour une bonne croissance fœtale (**LANSAC, 2008**). L'insulinorésistance est un phénomène physiologique progressif tout au long de la grossesse. On observe une diminution de 50 à 70% de la capacité d'utilisation du glucose en fin de grossesse, comparativement à la femme non enceinte.

La perte de sensibilité à l'insuline est liée au milieu hormonal qui prévaut à partir du 2ème trimestre de grossesse. L'augmentation des hormones placentaires et du cortisol joue un rôle majeur. Le cortisol est une hormone de la contre-régulation, très diabétogène : elle est hyperglycémisante. Elle stimule la production hépatique de glucose et diminue l'insulinosensibilité (**VAMBERGUE, 2002**).

La leptine, protéine impliquée dans la croissance fœtale, joue également un rôle dans le développement de l'insulinorésistance. Elle est sécrétée par l'adipocyte, les cellules du trophoblaste et les cellules du liquide amniotique. Le taux de leptine augmente progressivement tout au long de la grossesse. Sa sécrétion est stimulée par l'insuline fœtale. Elle exerce un rôle de contre-régulation au niveau des cellules β du pancréas en inhibant la production d'insuline (**JORDAN, 2007**). Malgré de nombreuses recherches, les mécanismes exacts de l'insulinorésistance restent flous. Plusieurs hypothèses ont été évoquées : un trouble de l'affinité de l'insuline avec son récepteur, une anomalie post-récepteur, des anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique ou du foie (**VAMBERGUE, 2002**). L'insulinorésistance est réversible, elle disparaît après l'accouchement.

- Hyperinsulinisme réactionnel :

À partir du second trimestre, comme l'insulinorésistance ne cesse de s'accroître, la production d'insuline augmente afin de maintenir un équilibre glycémique. C'est un phénomène d'adaptation. On parle d'hyperinsulinisme réactionnel. L'hyperinsulinisme réactionnel est prédominant en situation postprandiale. Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les taux d'insuline observés chez les femmes enceintes sont plus élevés. Au troisième trimestre, ils sont multipliés par trois par rapport à la femme non enceinte (**LANSAC, 2008**). Au niveau du pancréas, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles : les cellules β sont hypertrophiées et hyperplasiées (**VAMBERGUE, 2002**). Par ailleurs, il y a une augmentation de l'insulinémie à jeun. Ce taux augmente de manière progressive tout au long de la grossesse. Il est multiplié par deux entre le premier et le dernier trimestre de grossesse. Cet hyperinsulinisme est parallèle à la croissance de l'unité fœto-placentaire avec production d'un excès de progestérone, d'hLP, de cortisol et de prolactine.

La grossesse est donc un état diabétogène caractérisé par une diminution de la tolérance au glucose. L'insulinorésistance est un phénomène physiologique indispensable à la croissance fœtale. Pour maintenir l'équilibre glycémique, un hyperinsulinisme réactionnel se développe. Ainsi, chez la femme enceinte ayant une fonction pancréatique normale, l'euglycémie est maintenue, malgré l'insulinorésistance.

3. Physiologie :

L'insuline, une hormone sécrétée par la glande pancréatique, permet au glucose de pénétrer dans les cellules. Une fois à l'intérieur des cellules, le glucose est utilisé comme une source d'énergie.

Au moment de la grossesse, le placenta produit des hormones qui sont nécessaires au bon déroulement de la grossesse mais qui nuisent à l'action de l'insuline. Ces hormones augmentent tout au long de la grossesse pour atteindre un plateau vers la 36^e semaine. Ces hormones placentaires entraînent de plus en plus de résistance à l'action de l'insuline. Si le pancréas de la femme enceinte n'arrive plus, à un certain moment, à sécréter une quantité suffisante d'insuline pour contrer l'effet des hormones de grossesse, il y a une accumulation de glucose dans le sang, c'est l'hyperglycémie. Voilà pourquoi il s'agit d'un diabète de grossesse. Ce type de diabète apparaît généralement vers la fin du sixième mois, soit au moment où les hormones de grossesse commencent à être assez élevées dans le sang, mais il peut apparaître plus tôt si une femme présente plusieurs facteurs de risque (figure. 3) (*Andrée et al, 2013*).

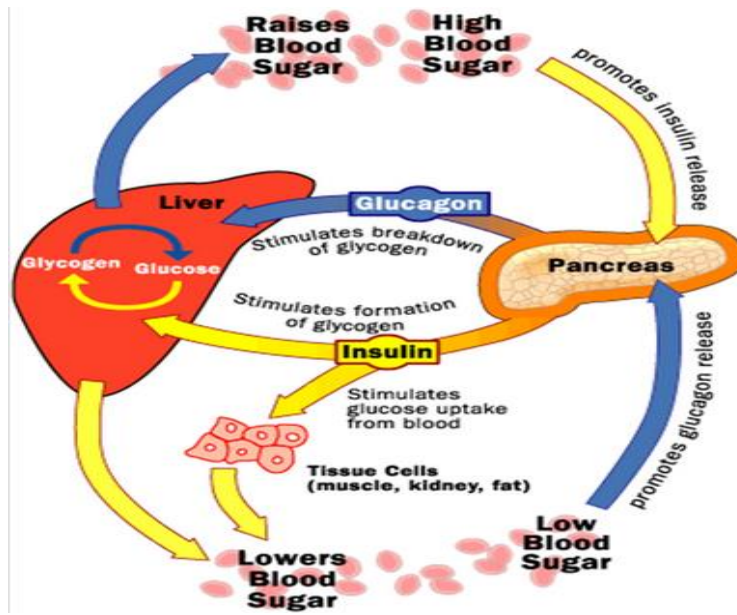


Figure 8 : Régulation de la glycémie (Word press.com)

4. Physiopathologie :

Le DT2 est caractérisé par deux éléments majeurs : une insulino-résistance et une incapacité des cellules pancréatiques à sécréter suffisamment d'insuline (Fig. 09), génétiquement transmise ou acquise (GUILLAUSSEAU, 2010).

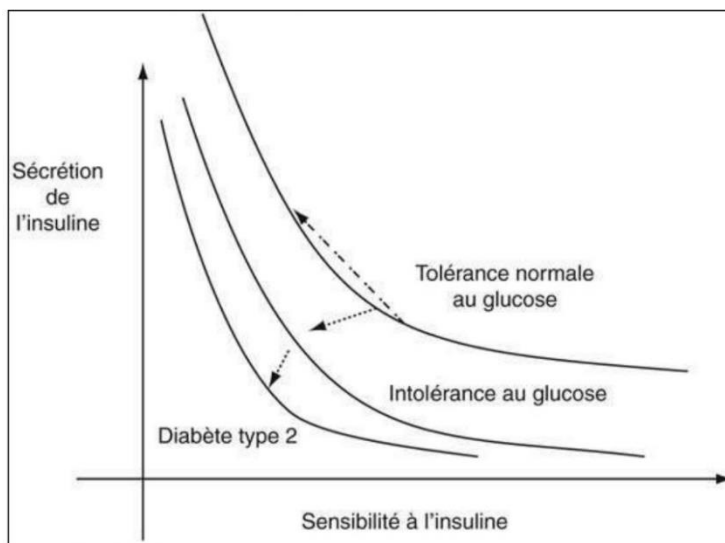


Figure 09 : Relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline en cas de DT2, d'intolérance au glucose ou de tolérance normale au glucose (d'après MONNIER, 2010) .

Comparativement aux sujets sains, les diabétiques de type 2 ont une sensibilité à l'insuline et une sécrétion insulinaire nettement diminuées.

4.1 Insulinorésistance :

L'obésité constitue un facteur de risque d'insulinorésistance. L'augmentation de la masse adipeuse est associée à une diminution de l'action de l'insuline. Il y a une réduction de la captation du glucose et de l'action de l'insuline sur le foie et les tissus insulinosensibles (FEVE, 2006).

Le tissu adipeux est un tissu de réserve énergétique, mais également un organe endocrine. Les adipocytes et les macrophages infiltrant le tissu adipeux sécrètent des hormones appelées adipokines, qui induisent une inflammation.

Chez le sujet obèse, on observe une production anormale d'adipokines et l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires. Sur le plan biochimique, il y a une élévation des concentrations plasmatiques de CRP (Protéine C-Réactive), de TNF- α (Tumor Necrosis Factor), d'IL-6 (Interleukine 6) et d'autres marqueurs de l'inflammation. L'obésité est donc un état inflammatoire chronique du tissu adipeux (FEVE, 2006).

Parmi les adipokines sécrétées, on retrouve :

- l'IL-6
- le TNF- α
- la leptine
- l'adiponectine.

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire, elle stimule la production hépatique de CRP, et joue un rôle dans l'insulinorésistance. Sa production par le tissu adipeux est augmentée en cas d'obésité. Chez le sujet obèse, un taux élevé de CRP multiplie au moins par deux le risque de survenue de DT2 dans les trois ou quatre ans. Le TNF- α altère la sensibilité à l'insuline des cellules.

Des expériences menées chez des souris ont montré une meilleure insulinosensibilité chez des

souris dépourvues de TNF- α ou de récepteur au TNF- α . À contrario, une surexpression du TNF- α par le tissu adipeux de souris obèses engendre une insulino-résistance. Cette cytokine serait responsable d'une phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate), ce qui rend impossible l'interaction de l'insuline avec son récepteur. Il faut toutefois préciser que l'expression de TNF- α est très faible dans le tissu adipeux humain, même dans les cas d'obésité (FEVE, 2006).

Les concentrations de leptine sont liées au degré d'obésité, notamment à l'augmentation de la masse grasse. Elle agit principalement au niveau du système nerveux central, où elle exerce un contrôle sur la prise alimentaire (effet satiétogène). Mais il existe également une relation entre la leptinémie et l'état inflammatoire chronique de l'obésité. La leptine induirait une augmentation de la réponse pro-inflammatoire. L'adiponectine est une protéine particulière. Son taux diminue chez les patients obèses insulino-résistants et chez les patients diabétiques de type 2.

L'adiponectine jouerait un rôle protecteur contre l'insulino-résistance. Elle possède également d'autres propriétés : elle diminue la néoglucogenèse hépatique (en inhibant la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase), elle diminue la réponse inflammatoire induite par le TNF- α , et exerce un effet protecteur vasculaire en agissant sur le processus athérogène (FEVE, 2006). Elle est inhibée par le TNF- α et l'IL-6.

Le second mécanisme de l'insulino-résistance met en jeu les acides gras libres. L'insuline est une hormone qui inhibe la lipolyse. Dans le DT2, comme l'insulinosécrétion est perturbée, les acides gras ne sont plus dégradés. Les taux de lipides circulants, appelés acides gras libres (AGL) augmentent dans la circulation, et vont stimuler la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides et la production hépatique de glucose. Au niveau du muscle, les AGL inhibent la captation du glucose et son métabolisme. Ils agissent également sur l'insulinosécrétion ; on parle de lipotoxicité (GUILLAUSSEAU, 2010).

Évolution de la maladie :

Le DT2 est une maladie évolutive. Pendant de nombreuses années, la maladie peut être asymptomatique. Au début, la sécrétion insulinique est conservée, mais elle va se dégrader

progressivement au fil du temps, et les complications vont apparaître (**Fig. 10**).

L'évolution du DT2 se fait en trois temps:

- le pré-diabète,
- le diabète méconnu,
- le diabète connu.

L'étape de pré-diabète est une période pendant laquelle le sujet ne présente pas d'hyperglycémie (c'est pour cela que l'on ne peut parler de diabète). Toutefois, on retrouve de nombreux facteurs de risques de développer un DT2 et des complications : l'obésité, les antécédents familiaux, une dyslipidémie. Ensuite vient la phase du diabète méconnu, où le sujet est diabétique, mais comme aucun symptôme particulier ne vient l'alerter, il l'ignore. Cette période, entre le début de la maladie et son diagnostic, peut durer de 4 à 7 ans. Enfin, le diabète connu peut lui-même être divisé en 2 périodes majeures selon le niveau de complications : le diabète non compliqué, et le diabète compliqué (**MONNIER, COLETTE, 2010**).

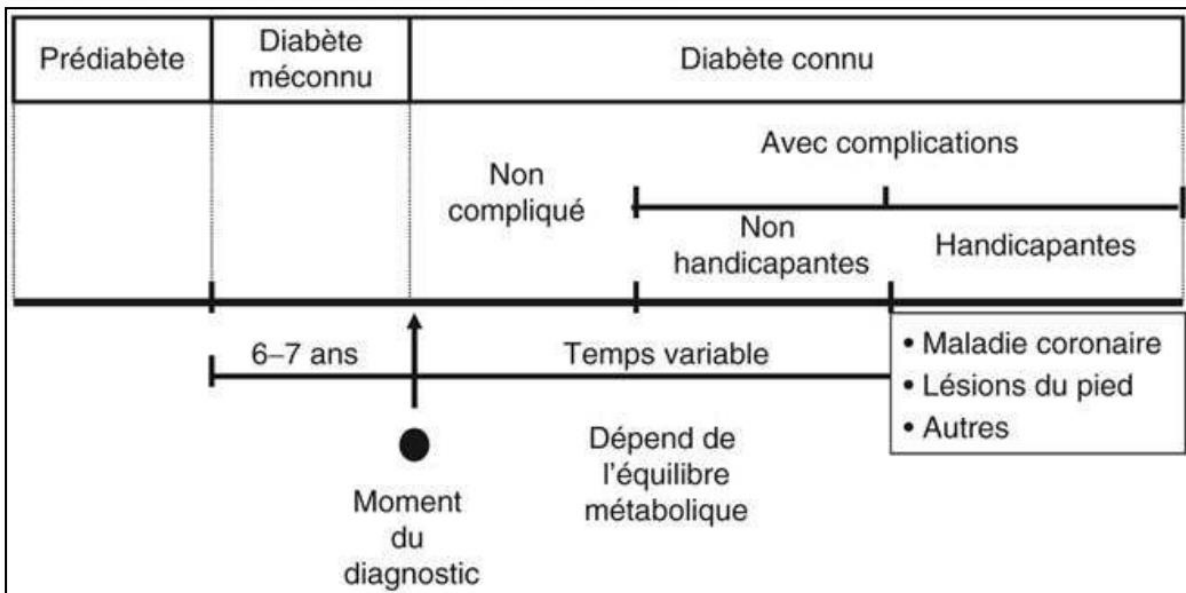


Figure 10: Histoire naturelle du diabète de type 2 (d'après **MONNIER, 2010**)

5. RISQUES POUR LA MÈRE :

5.1 Complications métaboliques aiguës au cours de la grossesse :

5.1.1 Hypoglycémies :

Chez les femmes diabétiques, les hypoglycémies sont fréquentes et inévitables au quotidien. Leur fréquence est accrue au cours du premier trimestre de grossesse. Elles sont souvent nocturnes et asymptomatiques. Les facteurs favorisants sont un diabète ancien, mal équilibré avant la grossesse, la recherche d'une normoglycémie stricte (qui implique une augmentation des doses d'insuline), et une mauvaise anticipation de la baisse des besoins en insuline (**GALTIER, 2010**).

Les hypoglycémies peuvent également survenir au cours du troisième trimestre, lorsque l'insulinorésistance est majeure, et que les besoins en insuline sont fortement augmentés. Le risque d'hypoglycémie augmente avec la quantité d'insuline administrée (**HAWTHORNE, 2011**).

Les femmes ayant de nombreux antécédents d'hypoglycémies profondes avant la grossesse (glycémie très faible pendant une longue période) sont beaucoup plus sujettes aux hypoglycémies sévères. En effet, chez ces femmes, il y a eu un phénomène de désensibilisation. Les symptômes adrénergiques, tels que l'anxiété, la faim, les nausées, les palpitations et les tremblements, ont disparu. L'hypoglycémie est donc asymptomatique, et peut devenir beaucoup plus grave si elle passe inaperçue et n'est pas prise en charge rapidement. Elle peut aller jusqu'au coma hypoglycémique. Les hypoglycémies sévères surviennent chez 20 à 70% des femmes enceintes diabétiques (**LEPERCQ, 2009**). Il ne semble pas y avoir de lien entre les hypoglycémies sévères et l'apparition de malformations congénitales ou de mort fœtale in utero.

Toutefois, les études animales semblent prouver le contraire : l'hypoglycémie est tératogène chez le rat et chez la souris (**LEPERCQ, 2009**).

Les hypoglycémies sévères peuvent être évitées si elles sont détectées, grâce à une autosurveillance glycémique régulière, et prises en charge à temps. L'éducation thérapeutique de la patiente est primordiale dans la prévention de ce type de complication. La patiente doit savoir

reconnaitre les signes d'une hypoglycémie, et la conduite à tenir. Chez la femme enceinte, les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la grossesse. La vigilance doit être accrue, et la surveillance par mesure de la glycémie capillaire étroite (**HAWTHORNE, 2011**).

5.1.2 Acidocétose diabétique :

À partir du 2ème trimestre de grossesse, on observe une augmentation du nombre d'acidocétoses maternelles. Le risque est majeur pendant le 3ème trimestre. Les acidocétoses s'installent plus rapidement, et pour des niveaux moyens d'hyperglycémie (**GALTIER, 2010**).

La fréquence des cas d'acidose diabétique est de 2 à 3% au cours de la grossesse (**LEPERCQ, 2009**).

Les facteurs favorisants sont des infections, des vomissements, et l'utilisation de corticoïdes ou de bêta-sympathomimétiques en cas de menace d'accouchement prématuré. Les infections intercurrentes accentuent l'insulinorésistance, et donc les besoins en insuline : le risque d'acidocétose est majeur (**LEPERCQ, 2009**).

5.2.3 Complications embryonnaires et fœtales :

Grossesse et diabète conjugués forment une situation métabolique à risque pour la mère et pour l'enfant à naître. Toutefois, si le diabète est bien équilibré, ces risques sont minimes. Dans le cas contraire, on parle d'embryofœtopathie diabétique : c'est l'ensemble des conséquences pour l'enfant des désordres liés au diabète. Parmi elles, on retrouve des malformations congénitales, des macrosomies ou des complications néonatales (**GALTIER, 2010**).

5.2.1 Étiologies

Au cours de la grossesse, les échanges entre la mère et le fœtus s'effectuent par l'intermédiaire du placenta. Rappelons que cette structure possède deux fonctions majeures : l'échange des gaz et des produits métaboliques entre les circulations maternelle et fœtale (ces deux dernières étant toujours distinctement séparées l'une de l'autre), et la sécrétion hormonale (**LANGMAN, 2003**).

Le glucose passe la barrière placentaire. La glycémie fœtale est dépendante de la glycémie

maternelle. Toute hyperglycémie maternelle entraîne donc inévitablement une élévation de la glycémie chez le fœtus, ce qui explique les retentissements catastrophiques des variations glycémiques maternelles sur le fœtus lors de la grossesse. Les différents transporteurs du glucose impliqués sont GLUT-1 au pôle maternel, et GLUT-3 au pôle fœtal. Cette barrière peut également être franchie par les acides gras libres et les corps cétoniques. En revanche, ce passage est impossible pour l'insuline, en raison de son important poids moléculaire (**GALTIER, 2010**).

Les mécanismes de tératogénicité du diabète sont encore mal connus. Plusieurs facteurs sont en cause, mais l'hyperglycémie semble être le principal agent tératogène. Une hyperglycémie importante et prolongée est donc dangereuse pour le fœtus. L'hypoxie, l'hypercétonémie et la glycosylation des protéines sont également impliquées ; elles altèrent les voies de transmission des signaux moléculaires et perturbent ainsi l'embryogénèse.

Des études sur les modèles animaux ont mis en évidence les effets néfastes de l'hypoglycémie sur le déroulement normal de la cardiogénèse. Une baisse de la glycémie altère la morphologie, la fonction, le métabolisme et l'expression de certaines protéines au niveau du cœur en développement. Une hyperglycémie, le bêta-hydroxybutyrate (cétone produite lors d'une acidocétose) ou les inhibiteurs de la somatomédine (hormone de croissance) participent à l'apparition d'anomalies du tube neural (**ALLEN, 2007**).

Les mécanismes exacts de l'embryofœtopathie diabétique restent flous, mais un constat est désormais bien établi : le taux d'hémoglobine glyquée en tout début de grossesse joue un rôle déterminant. Le risque d'avortements spontanés précoces, de malformations ou de mort fœtale est directement lié au taux d'hémoglobine glyquée.

5.2.2 Avortements spontanés précoces et mortalité fœtale in utero :

Chez les femmes diabétiques, les taux d'avortements spontanés précoces et de mortalité fœtale in utero sont significativement plus élevés que dans la population générale.

La fréquence de survenue d'une fausse couche spontanée est de 32% chez les femmes diabétiques (si l'HbA1c est supérieure à 8%), contre 15% dans la population générale. Le risque est plus élevé

lorsque le diabète est mal équilibré.

On considère que le risque de mortalité fœtale est 3 à 5 fois plus élevé chez les femmes ayant un diabète préexistant.

5.2.3 Malformations congénitales

Il n'existe pas de malformation « spécifique » au diabète (excepté le syndrome de régression caudale qui est exceptionnel). Tous les types de malformations congénitales observés dans la population générale peuvent survenir en cas de diabète, mais de manière plus fréquente (**LEPERCQ, 2009**).

Les principales anomalies congénitales associées à un diabète préexistant affectent le système cardiovasculaire, le système nerveux central, la face et les membres (Tab. 06). L'atteinte est souvent multiviscérale.

La constitution des malformations congénitales est très précoce, elle intervient pendant la période d'organogénèse, entre la 5^{ème} semaine et la 8^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque tératogène est donc maximal en début de grossesse.

Appareil concerné	Malformations	Incidence
Système nerveux central	Anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure, holoprosencéphalie, absence de corps calleux, malformation d'Arnold-Chiari, schizencéphalie, microcéphalie, macrocéphalie, agénésie des voies olfactives, hydrocéphalie	1 à 5 ‰
Système cardiovasculaire	Transposition des grands vaisseaux, communication interventriculaire, communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot, coarctation, artère ombilicale unique, hypoplasie du ventricule gauche, cardiomégalie	2 à 34 ‰
Système gastro-intestinal	Sténose du pylore, atrésie duodénale, microcôlon, imperforation anale ou rectale, kyste ou fistule omphalo-entérique, hernies	1 à 15 ‰
Système génito-urinaire	Agénésie rénale, kystes rénaux, hydronéphrose, duplication urétérale, urétérocèle, agénésie utérine, vagin hypoplasique, micropénis, hypospadias, cryptorchidisme, hypoplasie des testicules, organes génitaux ambigus	2 à 32 ‰
Système musculosquelettique	Dysgénésie caudale, craniosynostose, anomalies costovertébrales, réduction des membres, pied bot, contractures, polysyndactylie	2 à 20 ‰
Autre	Fente palatine	

Tableau 06: Malformations congénitales associées à un diabète maternel préexistant

(d'après ALLEN, 2007)

5.2.4 Au cours des 2ème et 3ème trimestres :

Les deuxième et troisième trimestres correspondent à la période de développement fœtal. L'hyperglycémie maternelle, à laquelle s'ajoute un excès d'acides aminés et d'acides gras libres, entraîne un hyperinsulinisme fœtal. Le risque principal de cette sécrétion accrue d'insuline est la macrosomie.

Macrosomie fœtale :

Lors des grossesses diabétiques, l'hyperglycémie maternelle provoque une hyperglycémie fœtale, qui déclenche à son tour un hyperinsulinisme fœtal réactionnel. Une des conséquences les plus fréquemment rapportées chez le nouveau-né de mère diabétique est la macrosomie.

- **Hypotrophie ou retard de croissance intra-utérin :**

L'hypotrophie ou retard de croissance intra-utérin (RCIU) est plus fréquent chez le nouveau-né de mère diabétique. Le poids de naissance de l'enfant est alors anormalement bas pour l'âge gestationnel. L'incidence serait de 2 à 20%.

Le risque de RCIU est lié à la sévérité du diabète maternel. Il est souvent dû à des complications vasculaires (rétinopathie, néphropathie). Ces anomalies de vascularisation provoquent une insuffisance uréthroplacentaire. Les échanges entre la mère et le fœtus sont perturbés, les apports en oxygène et en nutriments sont insuffisants. La responsabilité des hypoglycémies chez la mère en début de grossesse a également été évoquée.

- **Prématurité :**

La prématurité est définie par une naissance survenant avant 37 SA, soit avant le début du 9ème mois.

2.3 Complications obstétricales et néonatales :

2.3.1 Traumatisme obstétrical :

En cas de macrosomie, les traumatismes obstétricaux sont à craindre en raison de la forte corpulence de l'enfant à naître. Parmi eux : la dystocie des épaules. La dystocie des épaules est caractérisée par

l'absence d'engagement des épaules après expulsion de la tête (Fig. 11).

En cas de macrosomie, le diamètre biacromial (distance entre les deux épaules) est augmenté. Les épaules sont bloquées, et la progression de la tête est stoppée. La tête est attiré vers le bassin, se colle à la vulve, se cyanose et devient violacée. C'est une situation d'urgence. Des manœuvres obstétricales spécifiques s'imposent (**MERGER, 1995**). Dans la population générale, la dystocie des épaules est rare, elle concerne 1,4% des naissances. Le risque augmente avec le poids de l'enfant. Si le poids du nouveau-né est supérieur à 4500 g, la fréquence est de 20 à 50% si la mère est diabétique, et de 9,2 à 24% en l'absence de diabète maternel (**LEPERCQ, 2009**).

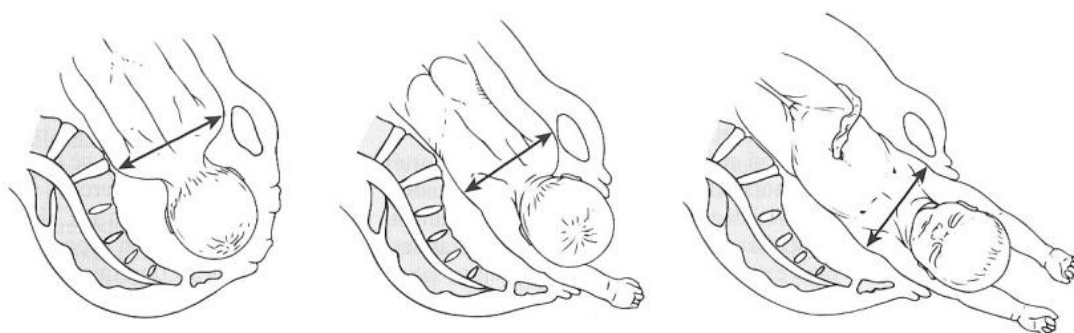


Figure 11 : Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales

(d'après **MAGNIN, 2006**)

La dystocie des épaules peut entraîner le décès ou une souffrance fœtale grave. L'asphyxie peut provoquer une hémorragie cérébro-méningée. Les complications les plus fréquentes sont des fractures de la clavicule ou de l'humérus, et des atteintes du plexus brachial (**MERGER, 1995**).

2.3.2 Détresse respiratoire :

Les étiologies de la détresse respiratoire sont l'hyperinsulinisme, responsable d'un ralentissement de la maturation pulmonaire, et la prématurité. En effet, le processus de fabrication du surfactant est altéré lors d'une production excessive d'insuline. La synthèse des enzymes impliquées dans l'élaboration des phospholipides du surfactant est inhibée. Par ailleurs, la maturité pulmonaire peut être

évaluée grâce à la présence dans le liquide amniotique de prostaglandines, et notamment de phosphatidyl glycérol. Lorsque ce dernier est présent, le risque de détresse respiratoire est faible. Dans les grossesses diabétiques, cette prostaglandine apparaît beaucoup plus tard dans le liquide amniotique. Cette apparition tardive serait en lien avec le taux d' HbA1c. Un taux d' HbA1c élevé chez la mère est donc un facteur prédisposant à la détresse respiratoire chez le nouveau-né. Une surveillance glycémique étroite permet de réduire ce risque (**JORDAN, 2007**).

2.3.3 Hypoglycémie :

Lors de la naissance d'un enfant de mère diabétique, l'hypoglycémie est une des complications majeures. Elle touche 24% des nouveau-nés de mère ayant un DT1. Elle est définie par une glycémie inférieure à 0,40 g/L (2,2 mmol/L) (**LEPERCQ, 2005**).

À la naissance, les apports nutritionnels provenant de la mère sont interrompus. Le nouveau-né est brutalement sevré de glucose maternel, il doit puiser dans ses réserves de glycogène et de triglycérides pour subvenir à ses besoins énergétiques. L'hyperinsulinisme fœtal, auparavant réactionnel à l'hyperglycémie maternelle, perdure pendant plus de 24 heures après la naissance. Tout ceci participe au développement d'une hypoglycémie.

Habituellement, chez le nouveau-né de mère non diabétique, une réponse adrénérurgique permet de faire face à cette hypoglycémie. Il y a une sécrétion de glucagon qui stimule la synthèse hépatique de glucose et de corps cétoniques. Toutefois, chez le nouveau-né de mère diabétique, ces phénomènes de contre-régulation sont perturbés. Il n'y a pas d'adaptation possible face à cette situation d'hypoglycémie. Comme l'enfant est incapable d'augmenter sa production de glucagon, il y a une diminution de la production hépatique et une augmentation de la captation périphérique du glucose, ainsi qu'une diminution de la lipolyse (**RAQBI, 2000; JORDAN, 2007**).

L'hypoglycémie survient chez le nouveau-né peu de temps après la naissance. Elle est généralement asymptomatique, d'où l'importance d'une surveillance glycémique étroite au cours des premières heures de vie. Elle est d'autant plus grave que le degré d'hyperglycémie de la mère est élevé. Il est donc primordial de surveiller la glycémie maternelle au cours de l'accouchement (**MEUR, 2007**).

5.3.4 Hypocalcémie :

Pendant la période néonatale, près de la moitié des nouveau-nés de mère diabétique présentent une hypocalcémie et une hypomagnésémie. Elles sont définies par un taux de calcium inférieur à 70 mg/L (2 mmol/L) et un taux de magnésium inférieur à 15 mg/L (0,6 mmol/L). L'hypocalcémie survient entre le premier et le troisième jour de vie. Sa fréquence est de 50%. Elle entraîne une irritabilité, des trémulations, des clonies, voire des convulsions chez le nouveau-né (**JORDAN, 2007**).

L'hypocalcémie est la conséquence de la carence brutale des apports maternels après la naissance. L'enfant se retrouve en hypocalcémie, et son organisme n'est pas en mesure de réguler la calcémie. En effet, chez les enfants de mère diabétique, il y a une hypoparathyroïdie, avec un déficit en parathormone, hormone qui stimule l'augmentation de la calcémie. Par conséquent, l'hypocalcémie persiste (**MEUR, 2007**).



Partie 02

Materiels et methodes

Objectif :

Notre étude consiste à évaluer et vérifier les perturbations thyroïdiennes chez les femmes enceintes associées aux diabète type 2 (DT2) du premier trimestre jusqu'au troisième trimestre dans la wilaya de Mostaganem.

L'objectif principal est de savoir s'il existait une interaction entre le diabète et les perturbations thyroïdiennes. Le deuxième objectif est la maîtrise des techniques de dosage hormonal et biochimique.

1. Lieu d'étude :

Cette étude s'est effectuée au niveau des laboratoires d'analyse médical privé situés dans la ville de Mostaganem.

2. Population étudiées :

Notre étude prospective est portée sur 156 femmes âgées entre 18 et 45 ans et subdivisée en 02 sous population, les moins de 35 ans et les plus de 35 ans. Ces patientes se sont présentés dans les laboratoires d'analyses médicale de l'année 2021 jusqu' à avril 2024. Ce sont des patientes présentant des symptômes cliniques de perturbations thyroïdiennes associé au diabète de type 2.

4. Matériel et méthode

4.1 Matériels :

L'appareillage utilisé au niveau du laboratoire de sérologie :

- **Centrifugeuse DM0 412 :** Les analyses sérologiques doivent être réalisées sur le sérum, on doit centrifuger notre prélèvement sanguin ; le tube d'échantillon est placé dans un rotor, lui-même placé dans la cuve de la centrifugeuse. L'accélération produite par la rotation entraîne les particules les plus lourdes vers le fond du tube, ce qui permet de séparer le culot du surnageant.

- **Automate COBAS e 411 (HITACHI)** : Un système informatique directement relié au système d'automate et situé à proximité de l'appareil.
- A cet ensemble il faut ajouter des : Seringues ou aiguilles, Tubes sec, Portoir, coton sec et alcoolisé, garou, plaque de microtitrage (96 puits), et autres matériels à usage unique.
- ELISA de HUMAN (HumaReader HS).

4.2. Réactif :

- ✓ **Barrettes de microtitration (MIC)** : dans un cadre support barrettes sécables à 8 puits, enduites d'anti -TSH (monoclonaux, souris).
- ✓ **Calibreurs (CAL)** : capuchons et étiquettes colorés (A : blanc, B: jaune, C: vert, D: rouge, E: bleu, F: noir).6×2,0ml prêt à l'usage (HumaReader HS) Concentration de TSH : 0(A), 0,5(B), 3,0(C), 6,0(D), 15,0(E) et 30,0(F) mUI/l.
- ✓ **Conjugué d'enzyme (CON)** : capuchon blanc, prêt à l'usage, coloré en rouge
- ✓ **Solution de lavage(WASH)** : capuchon blanc, concentré pour environ 1000 ml, PH7.2±0.2, tampon Tris (10 mmol/l), Na CL (8 g/l).
- ✓ **Réactif de substrat (SUB)** : capuchon noir, prêt à l'usage, sans couleur à bleuatre(PH3.6±0.25),3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine(TMB)=1.2mmol/l, peroxyde d'hydrogène d 6,0mmol/l.
- ✓ **Solution d'arrêt (STOP)** : capuchon rouge, acide sulfurique=0,5 mol/l
Conservateurs : concentration totale < 0,1%

4.3. Méthode :

- **Prélèvement et préparation des échantillons :**

Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse. Ce sang prélevé est

placé dans des tubes EDTA ou des tubes livrables avec des anticoagulants selon le test pris à faire obligatoirement par un médecin (tube sec pour la sérologie), puis centrifugés à 3000 tours par minute. Les tubes numérotés doivent porter les noms des patients.

- **Principe –ELISA :**

Le PSA ELISA de HUMAN est destiné à l'usage professionnel. Essai de la deuxième génération, il se sert d'un anticorps monoclonal anti –TSH hautement spécifique fixé sur la superficie de plaques de microtitration. Dans la première incubation, les échantillons, des calibreurs ou des contrôles et le conjugué d'enzyme (anticorps anti –TSH, marqués de peroxydase) forment le complexe classique de sandwich qui est fixé à la superficie des cupules par l'interaction de l'anticorps immobilisé.

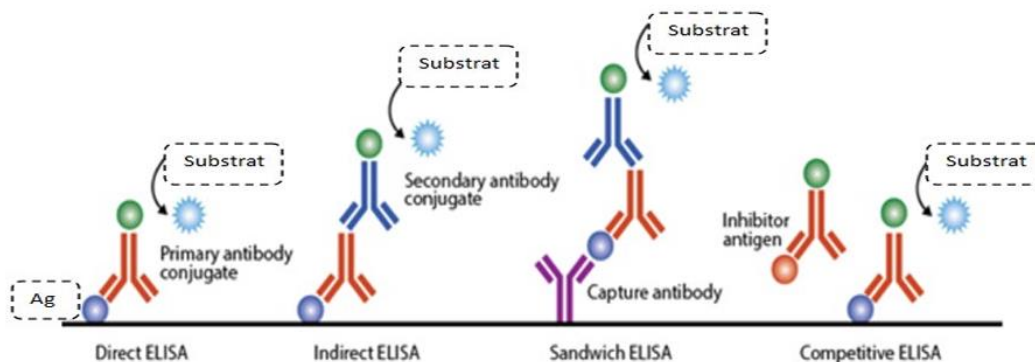


Figure 11 : test ELISA direct et indirect.

4.3.1. Dosage de la TSH :

-Ajouter 50 µl de calibreurs (C0-C6 -Ajouter 50 µl du sérum d'échantillons à tester ajouter, 50 µl de control à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.

-Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits.

-Couvrir la plaque et incuber pendant 60 minutes (22 ÷ 28 C°).

-Enlever le contenu de chaque puits, laver les puits 6 fois avec 300 µl de solution de lavage diluée. Lors de chaque étape de lavage, agiter doucement la plaque pendant 5 secondes et enlever l'excès solution en tapant la plaque inversée sur un papier absorbant.

-Ajouter 100µl de substrat TMB à chaque puits.

- Couvrir la plaque et incuber pendant 20 minutes à température ambiante (22 ÷ 28 C°) dans l'obscurité.

-Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt à chaque puits, agiter la plaque doucement pour mélanger.

-Lire l'absorbance (A) à 450 nm contre une longueur d'onde de référence de 620 à 630 nm -Vide dans les 5 minutes.

4.3.2. Dosage de FT4 :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour le dosage quantitatif de la thyroxine libre FT4 dans le sérum ou le plasma humain.

4.3.2.1. Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T4 libre (FT4, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T4 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T4 revêtus sur la microplaque (solide phase).

4.3.3. Dosage de FT3 :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la FT3 dans le sérum et le plasma humain.

4.3.3.1. Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T3 libre (FT3, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T3 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T3 déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine).

3 Préparation des calibres :

L'intérêt des calibres pour tracer la courbe d'étalonnage

✓ **Concentrations de TSH (C0 ... C6) :**

Concentration	C0	C1	C2	C3	C4	C5	C6
TSH mUI /l	0	0,2	0,5	2,5	5	10	20

✓ **Concentrations approximatives de FT3, FT4 (C0 ... C5) :**

Concentrations Dosages	C0	C1	C2	C3	C4	C5
FT3 pg./ml	0	0,4	1,2	4,5	8,0	18,0
FT4 ng/ml	0	0,3	0,95	2,1	3,6	7

Remarque : Les calibreurs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Après l'ouverture les réactifs doivent être stockés à (2-8C°) et utilisés dans les 60 jours.

•Préparation de l'échantillon (TSH, FT3, FT4) :

Le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, FT3, FT4) peut être effectué dans le sérum ou plasma humain (l'échantillon sérique dans un tube chimie avec ou sans gel séparateur et plasmatique sur EDTA, Héparine). Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 2 et 8 C° pendant période maximale de 48 heures. Pour un stockage plus long, les échantillons doivent être congelés, peuvent être conservé à des températures de -20 C° pendant 30 jours maximum.

•Validité du test :

Les résultats du test sont valables à condition que les critères suivant soient accomplis :

- L'absorbance moyenne(DO) de calibreurs F e 1,2.
- La différence entre les mesures en double de calibreurs F ne dépasse pas 10%

4.3.4. Lecture du test :

• **Test colorée :** une réaction colorée jaune foncé du test ELISA TSH indique la présence d'un taux élevé de TSH.

• **Test incolore :** une réaction non colorée indique la présence d'un taux faible de TSH

•Méthodes de dosages des paramètres biochimiques :

Les prélèvements sanguins sont effectués après au moins 12 heures de jeune. Du sang veineux en général au pli du coude avec un garrot enlevé rapidement.

- ✓ Glycémie : sur un tube sec
- ✓ Hémoglobine glyquée : sur un tube EDTA

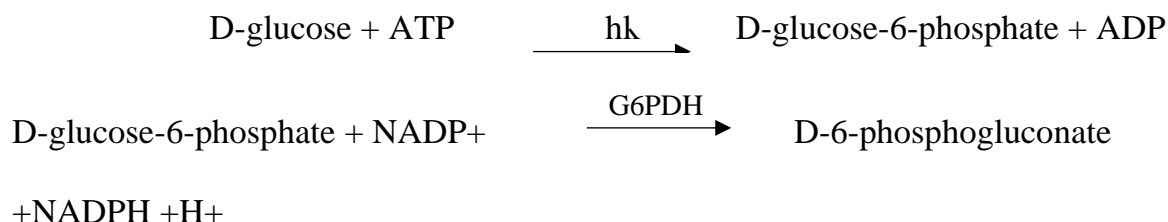
✓ Le tube sec est centrifugé dans une centrifugeuse à 3000 rpm pendant 5 minutes afin d'obtenir du sérum dont le dosage de tous les paramètres sera effectué sauf celui de l'HbA1c qui sera dosée dans le sang total.

✓ On a dosé les paramètres à l'aide d'un automate COBAS-INTEGRA 400 plus.

1. La glycémie :

Méthode de référence enzymatique à l'hexokinase.

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH.



La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est mesurée par augmentation de absorbance à 340 nm.

Intervalle de référence : (0,65 – 1.10) (g/l)

L'hémoglobine glyquée (HB1C):

Le dosage de l'HbA1c sur les analyseurs COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c.



Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne β de l'HbA1c. La variation de la turbidité est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552 nm

(Latex + anticorps) + agglutinateur \longrightarrow (latex + anticorps agglutinés)

Un polypeptide synthétique comprenant la partie N-terminale de l'HbA1c est utilisé pour la calibration.

Intervalle de référence : HbA1c selon IFCC : (3,00 – 5,00) (%)

- **Etude statistiques :**

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes des paramètres hormonal et biochimiques selon les trimestres d'aménorrhée selon 2 catégories de femmes : moins de 35 ans et plus de 35 ans. Nous avons utilisé le logiciel Excel version Windows 2010.



Partie 03

Resultats et discussion

4 Résultats et Discussion

Le choix de notre thème repose sur un problème de sante publique affectant l'état sanitaire de la femme enceinte, on l'occurrence la sante fœtale pendant les trois trimestres de la gestation.

La grossesse est à l'origine de modification profondes de fonctionnement thyroïdien que persiste jusqu'q la fin de la gestation (Glinoe D.,1997).

Durant les 36 semaines d'aménorrhées, les variations physiologiques de la fonction thyroïdienne sont facilement décompensées par une carence en iode même avec une faible concentration. L'hyper comme l'hypothyroïdie sont lourde de conséquences non seulement sur le déroulement de la grossesse mais également sur le développement fœtale (Rohner V.,2002).

La population étudiée totale est de 156 femmes enceintes repartis en 3 groupes avec un Age de moins de 35 ans, 41% des femmes enceintes diabétiques, 22% de femmes enceintes présentant des perturbations thyroïdiennes et 37% de femmes enceintes diabétiques avec perturbations thyroïdiennes (**Figure 12**).

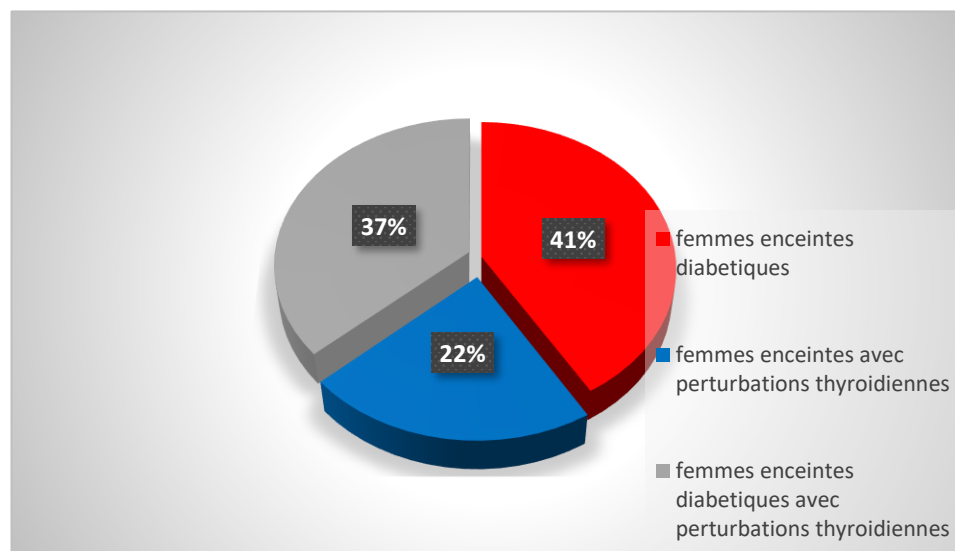


Figure 12: Répartition de la population étudiée en fonction des pathologies chez les femmes enceintes moins de 35 ans (N= 26 femme enceinte diabétiques , N=14 femme enceintes avec une perturbation thyroïdiennes ,N=23 femme enceintes diabétiques avec une perturbation thyroïdiennes).

La population étudiée totale est de 156 femmes enceintes repartis en 3 groupes avec un Age de plus de 35 ans, 29% des femmes enceintes diabétiques, 25% de femmes enceintes présentant des perturbations thyroïdiennes et 46% de femmes enceintes diabétiques avec perturbations thyroïdiennes (**Figure 13**).

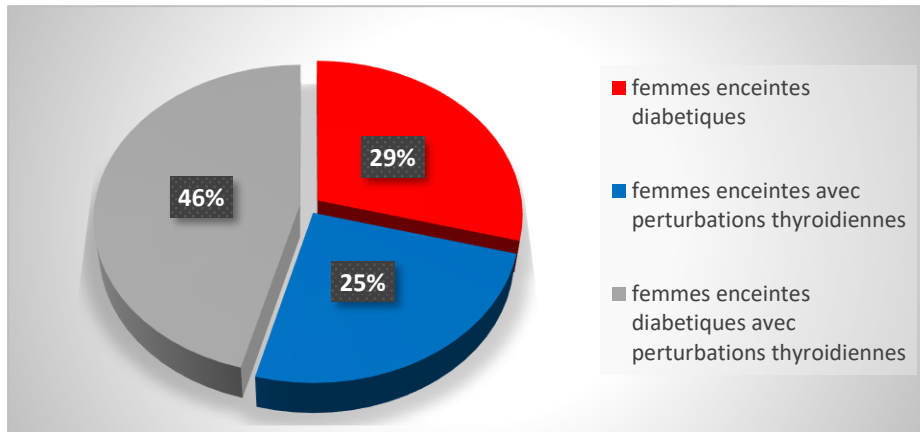


Figure 13 : Répartition de la population étudiée en fonction des pathologies chez les femmes enceintes plus de 35 ans (N=14 femmes enceintes diabétiques, N=12 femmes enceintes avec perturbation thyroïdiennes, N=22 femmes enceintes diabétiques avec perturbation thyroïdiennes).

L'importance de critère d'âge de moins de 35 ans et plus de 35 ans repose sur la différence des manifestations physiologiques hormonal et métaboliques.

Nous avons distingué chez les femmes enceintes diabétiques moins de 35 ans ayant de perturbation thyroïdiennes avec 61% de femmes atteintes d'hypothyroïdie et 39% de femmes atteintes d'hyperthyroïdie (**Figure 14**).

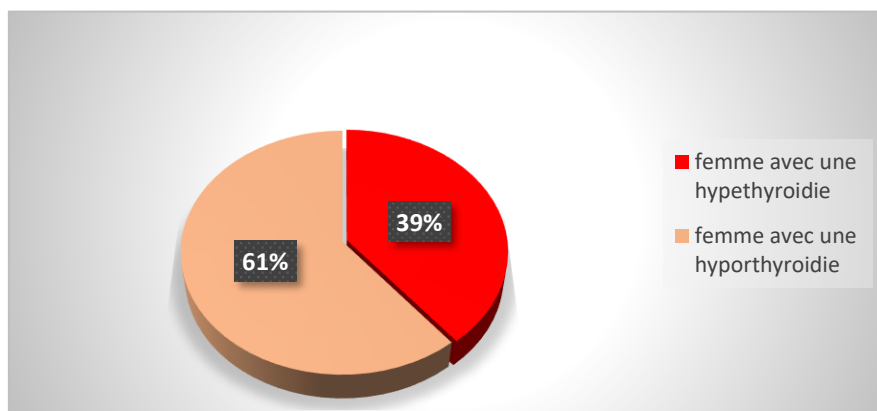


Figure 14: Répartition en fonction de type de thyroïdie chez les femmes moins de 35 ans (N=14 femmes enceinte avec une hypothyroïdie N= 9 femme enceinte avec une hyperthyroïdie)

Nous avons distingué chez les femmes enceintes diabétiques plus de 35 ans ayant de perturbation thyroïdiennes avec 43% de femmes atteintes d'hyperthyroïdie et 57% de femmes atteintes d'hypothyroïdie (**Figure 15**).

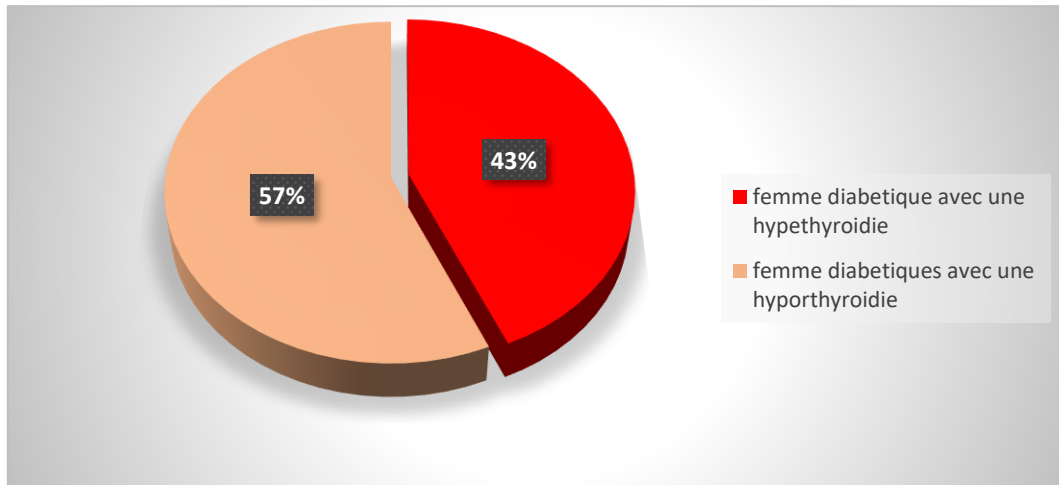


Figure 15 : Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes diabétiques plus de 35 ans (N=13 femmes enceintes avec une hypothyroïdie, N=10 femmes enceintes avec une hyperthyroïdie)

Dans les deux 4 figures, nous avons constaté que les femmes diabétiques développent plus d'hypothyroïdies que d'hyperthyroïdies, on l'occurrence l'utilisation médicamenteuses par Lyvoterox® peut entraîner des perturbations de l'organogenèse chez le fœtus. Antithétiquement, une fonction partielle dès le 4^{ème} mois de la vie intra-utérine (18 à 20 SA) reste dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'à la naissance.

Dans la population des femmes enceintes avec perturbations thyroïdiennes et ne présentent pas de diabète de type 2, nous avons constaté un taux d'hypothyroïdie beaucoup plus important que chez les hyperthyroïdies (71% Vs 29%) chez les moins de 35 ans (**Figure 16**). Également chez les plus de 35 ans avec 83% d'hypothyroïdie contre 17% d'hyperthyroïdie (**Figure 17**) D'après Hanachi S et al (2019), les dysthyroïdies sont fréquentes dans la localité de Constantine en Algérie.

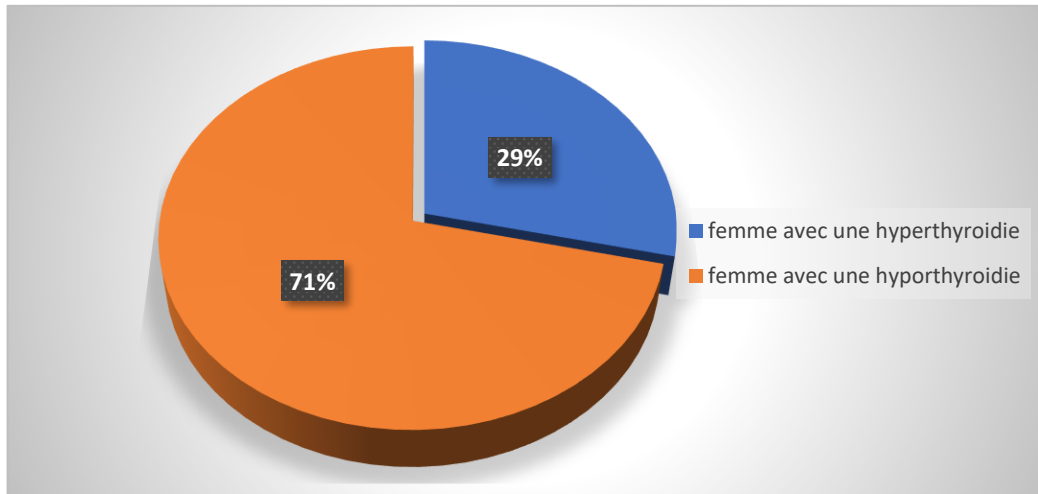


Figure 16 : Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes avec perturbation thyroïdiennes moins de 35ans (N=10 femmes enceinte avec une hypothyroïdie, N=9 Femmes enceintes avec une hyperthyroïdie).

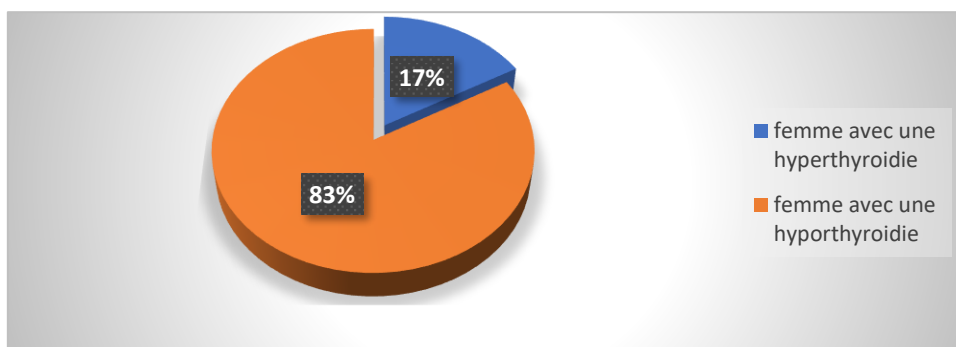


Figure 17 : Répartition en fonction de type de thyroïdien chez les femmes enceintes avec perturbation thyroïdiennes plus de 35 ans (N= 10 femme enceinte avec une hypothyroïdie, N= 2femme enceinte avec une hyperthyroïdie).

Le suivi de l'HB1c pendant la grossesse est crucial pour surveiller le contrôle glycémique, car il a des implications importantes pour la santé maternelle et foétale (Mebtoul M.,2011).

Chez les femmes enceintes diabétiques à l'Age supérieur de 35 ans, durant le 1^{er} trimestre (12SA) du grossesse le taux de Hb1c est très élevée par rapport a les femmes enceintes diabétiques à l'âge inférieur a 35 ans. Par contre dans le 2^{ème} trimestre

(24SA) de grossesse une baisse de Hb1C chez les femmes plus de 35 ans alors qu'il y a une légère augmentation chez les femmes moins de 35 ans.

Dans le 3^{ème} trimestre (36SA) de grossesse il y a une légère augmentation d'Hb1C chez les femmes enceintes diabétiques plus de 35 ans par rapport a les femmes enceintes diabétiques de 2^{ème} trimestre.

Et nous avons constaté une augmentation d'Hb1C chez les femmes enceintes diabétiques moins de 35 ans par rapport au femmes enceintes diabétiques moins de 35 ans de 1^{er} et 2^{ème} trimestres (**Figure 18**).

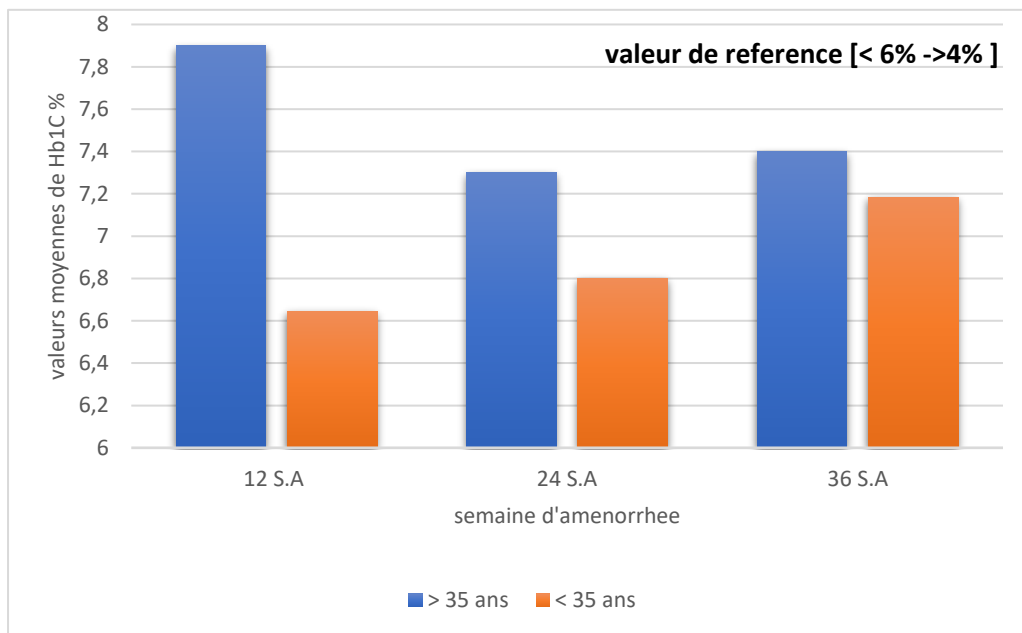


Figure 18 : Valeurs moyennes de HB1C selon les semaines d'aménorrhée chez la femme

Enceinte diabétique : <35 ans et >35 ans .

Au début de grossesse le diabète influe plus les femmes âgées que les femmes jeune et cette situation on peut l'explique comme : pendant la grossesse, les hormones produites par le placenta peuvent augmenter la résistance a l'insuline, ce qui peut entrainer une augmentation des niveaux de glucose dans le sang.

Certaines femmes développent un diabète gestationnel pendant la grossesse, ce qui peut également entrainer une augmentation de l'Hb1C (Mimouni S et al.,2011).

Pendant la grossesse le fœtus reçoit le glucose à travers le placenta c'est pourquoi qu'il y a une baisse d'HB1C pendant le 2^{ème} trimestre (**Figure 18**).

A la fin de grossesse l'HB1c peut varier selon la gestion du diabète chez la femme enceinte diabétique, cela signifie souvent un suivi régulier et des ajustements continus du traitement pour maintenir une glycémie stable, la valeur d'HB1C élevée en fin de grossesse peut indiquer une gestion du diabète moins efficace ce qui peut augmenter le risque de complications pour La sante de la mère et fœtus

L'analyse de variations des hormones thyroïdiennes des femmes enceintes ayant une perturbation thyroïdienne âgée de moins de 35 ans :

Dans le 1^{er} trimestre(12SA) les résultats montrent une diminution de TSH ,FT3 et FT4(Figure 17)

Le taux de TSH sérique peut diminuer durant le 1er trimestre d'une grossesse normale en réponse à la stimulation physiologique, par l'hCG, des récepteurs de la TSH > particulièrement entre la 7^{ème} et 11^{ème} semaine, avec dans 5% des cas observés, un taux de TSH < 0.1 mU/L, voire indétectable témoignant alors d'une thyrotoxicose .

La mise en évidence d'une TSH abaissée doit amener au contrôle concomitant du taux de T4 libre circulante, voire de T3 libre. Le constat d'un taux de TSH freiné ou indétectable et d'un taux inapproprié élevé de T4 libre ou de T3 libre permet de conclure à une hyperthyroïdie avérée.

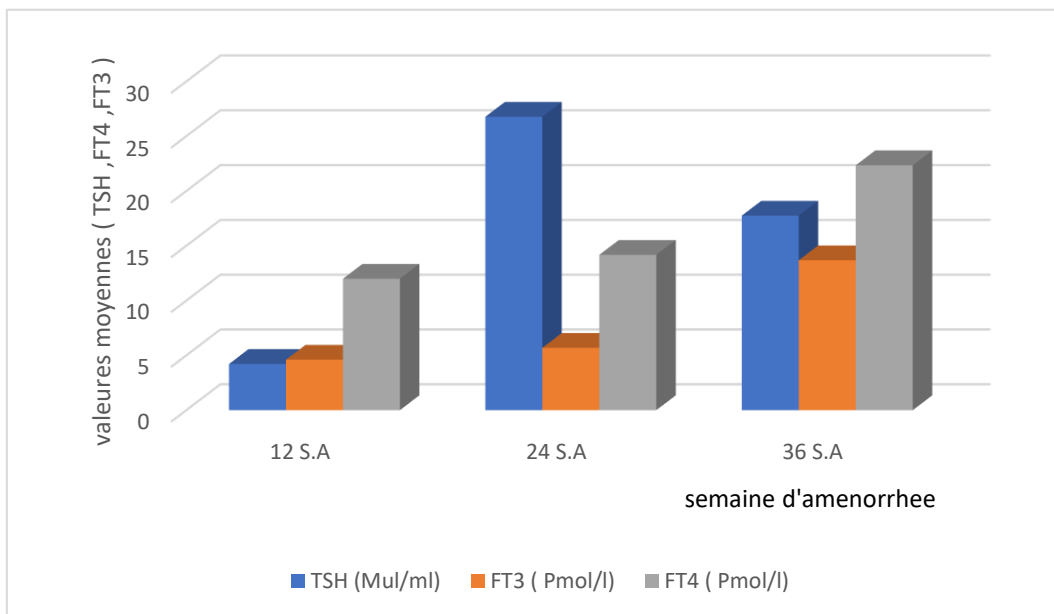


Figure 19 : valeurs moyennes de (TSH, FT3 et FT4) selon les semaines d'aménorrhées chez la femme <35 ans

Par contre ; dans le 2eme trimestre (24SA) on constate une augmentation des 3 paramètres TSH ; FT3 et FT4 ; on explique cette augmentation par le métabolisme maternel et le besoin de fœtus qui nécessitant une production accrue d'hormone thyroïdiennes.

Dans le 3eme trimestre ; en constate une diminution de TSH par rapport de 2eme trimestre et une augmentation dans le FT3 et le FT4 .

Chez les femmes enceintes diabétique ayant une perturbation thyroïdienne :

Dans le 1^{er} trimestre on constate un taux stable de HB1C une diminution de taux de TSH ; FT3 et FT4

Dans le 2eme trimestre on constate un taux stable de HB1C mais une augmentation de TSH, FT3 ET FT4

Dans le 3eme trimestre on constate aussi un taux stable de HB1C diminution de TSH, FT3 et FT4 par rapport au 2eme trimestre

On peut dire que le diabète a été contrôlé par une prise de médicament mais le TSH, FT3 et FT4 Ça changeait ce pendant les trimestres (**Figure 20**).

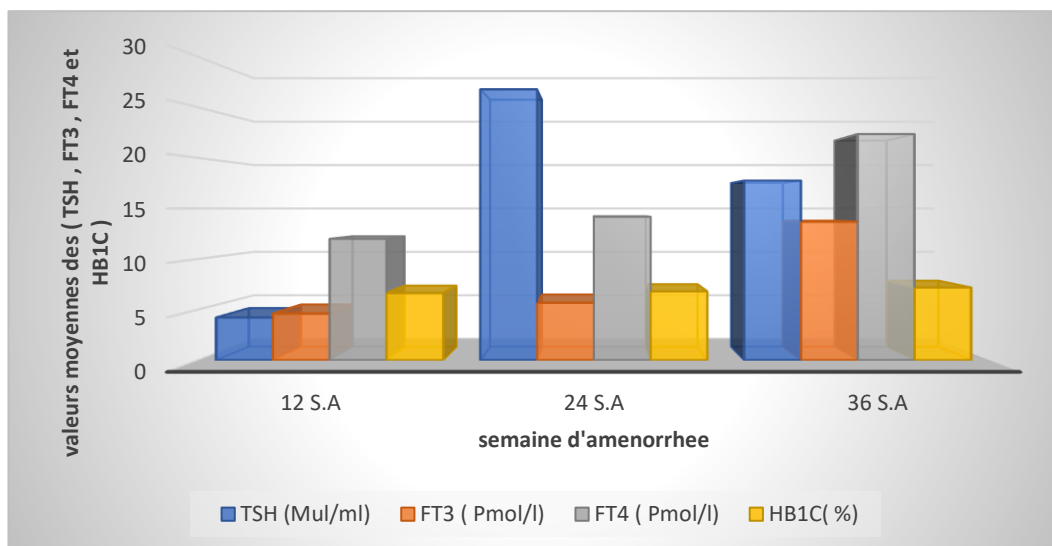


Figure 20: valeurs moyennes des (TSH,FT3,FT4 et Hb1C) chez les femmes enceintes diabétiques avec une perturbation thyroïdiennes et <35 ans selon les semaines d'aménorrhées.

Les niveaux des hormones thyroïdiennes et la TSH subissent des modifications pendant la grossesse en raison des changements physiologiques

Il est important de connaître les valeurs de référence spécifiques à chaque trimestre pour un suivi adéquat (Leger A et al., 1990).

L'analyse de variation des hormones thyroïdiennes femmes enceintes ayant une perturbation thyroïdienne âgée de plus de 35 ans : dans la première catégorie des femmes de premier trimestre (12SA) de grossesse montre une diminution de TSH et FT3 et une augmentation de FT4 (**Figure 21**).

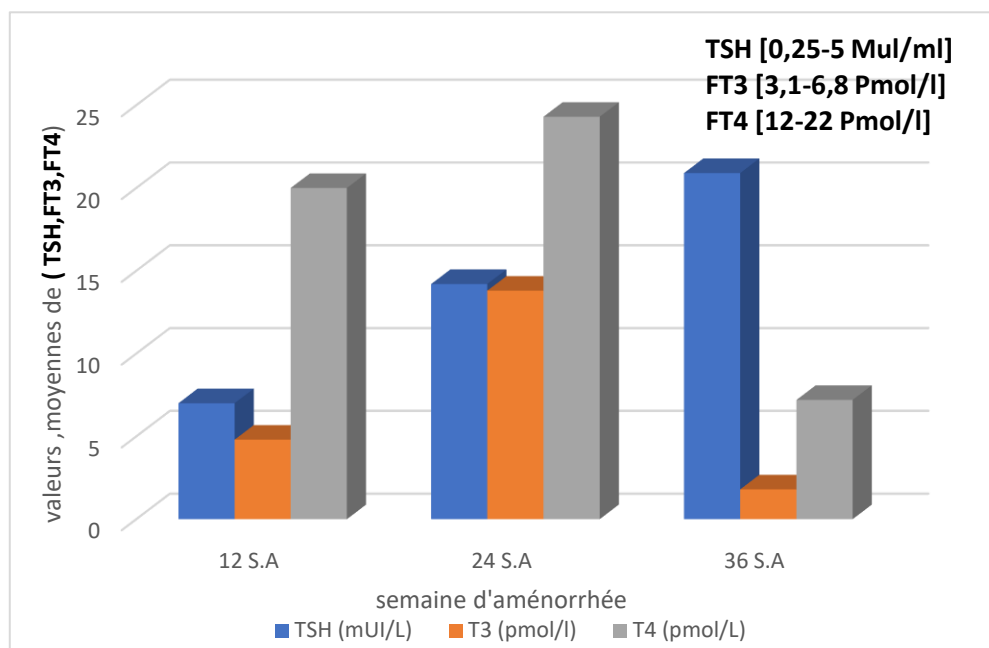


Figure 21 : Valeurs moyennes des (TSH, FT3 et FT4) selon les semaines d'aménorrhées chez les femmes enceintes avec une perturbation thyroïdienne >35 ans.

La diminution de TSH pendant le 1^{er} trimestre est imputable à l'augmentation de l'HCG.

L'HCG synthétisée par le placenta exerce un effet thyrostimulante sur la thyroïde maternelle du fait de son homologie structurale avec la TSH (Lahlouk K., 2015), donc la femme peut être atteinte par une hyperthyroïdie dans ce cas il faut un dosage nécessaire d'un médicament propylthiourcile® ou methimazole®.

Par contre, chez la 2^{ème} catégorie de 2^{ème} trimestre (24SA) on constate une augmentation des 3 paramètres TSH, FT3 et FT4, on explique cette apparence par : le

métabolisme maternel et le besoin du fœtus en développement augmente nécessitant une production accrue d'hormones thyroïdiennes, et l'influence de HCG diminue après le 1^{er} trimestre de grossesse ce qui peut augmenter la TSH.

Les œstrogènes augmentent la production de TBG ce qui entraîne une évaluation des taux totaux de T4 et T3 (Iraki H., 2013). Dans ce cas la femme peut être atteinte par une hypothyroïdie il faut un dosage médicamenteux de lyvothyrox®

Chez la 3^{ème} catégorie de 3^{ème} trimestre (36SA), on constate une augmentation de TSH et un taux réduit de FT4 et FT3, indique généralement une hypothyroïdie préexistante non contrôlée on lui donne le traitement de lyvothyrox® le même cas de la 2^{ème} catégorie des femmes pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse.

Donc on peut dire que la plupart des femmes enceintes touchées généralement par l'hypothyroïdie pendant le long de la grossesse.

Les femmes atteintes de diabète sont plus à risque de développer des troubles thyroïdiens, la surveillance de la TSH, FT3 et FT4 est donc essentielle chez les femmes diabétiques enceintes.

L'analyse de variation des valeurs moyennes de TSH, FT3, FT4 et Hb1C, chez la femme enceinte diabétique avec une perturbation thyroïdienne à l'âge supérieure à 35 ans, nous avons constaté pendant le premier trimestre une diminution de valeur TSH et FT3 par contre une augmentation de FT4, avec une légère augmentation de Hb1C (**Figure 22**), donc on peut l'expliquer de la manière suivante : l'augmentation de FT4 est liée à l'hyperœstrogène libre par le placenta

L'augmentation de Hb1C à cause de taux élevée de FT4 provoquant une complication de la glycémie.

Un taux élevé du glucose dans le sang maternel à ce stade le fœtus ne consomme pas assez de glucose.

Pendant le 2^{ème} trimestre de la grossesse, on observe une augmentation significative des paramètres (TSH, FT3 et FT4) (**figure 22**) par rapport aux femmes de 1^{er} trimestre, due à la consommation du glucose par le fœtus et la résistance à l'insuline

augmente naturellement en raison des hormones thyroïdiennes.

Durant le 3^{ème} trimestre une nette augmentation de la TSH avec une baisse accrue de FT3 et FT4 ce qui explique les normes de ce trimestre (**Figure 22**), cas d'hypothyroïdie, donc on peut dire aussi que les femmes âgées plus de 35 ans dans le 3^{ème} trimestre sont susceptible de faire l'hypothyroïdie.

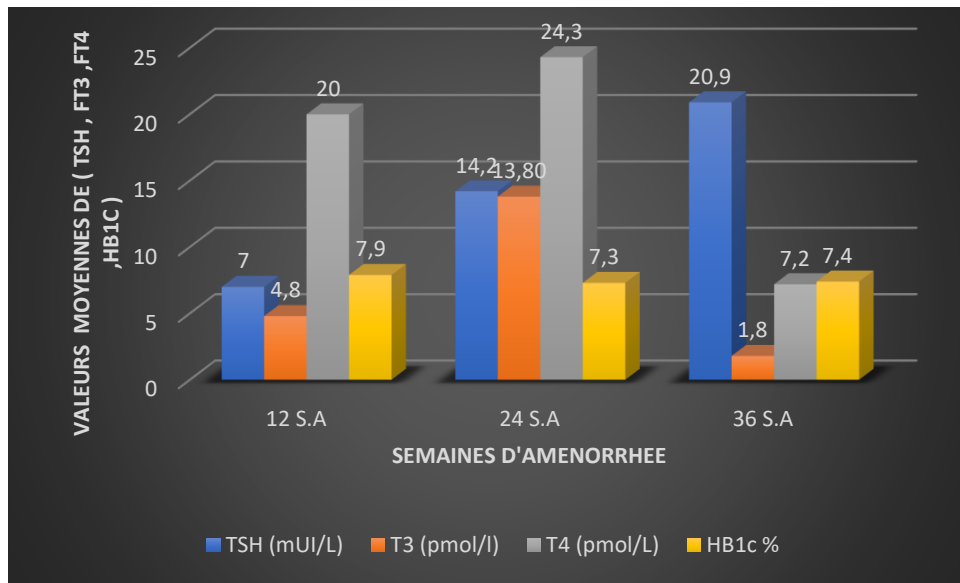


Figure 22 : Valeurs moyennes des (TSH, FT3, FT4 et Hb1C) selon les semaines d'aménorrhées chez la femme enceintes avec perturbations thyroïdiennes >35 ans

Des niveaux élevée d'Hb1C peuvent augmenter le risque de macrosomie chez les femmes enceintes âgée, ce qui peut entrainer des complications lors de l'accouchement

Un déséquilibre thyroïdien peut affecter le développement neurologique du fœtus et augmenter le risque de naissance prématuré.

Conclusion :

La relation entre les troubles de la thyroïde et le diabète sucré est caractérisée par une interaction interdépendante complexe. L'hyperthyroïdie altère le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques, tandis que l'hypothyroïdie peut augmenter la sensibilité aux hypoglycémies, ce qui complique la gestion du diabète.

Les perturbations thyroïdiennes chez les femmes enceintes diabétiques sont un sujet de préoccupation croissant en raison de leurs effets potentiellement délétères sur la santé maternelle et fœtale.

bien que l'HbA1c ne modifie pas directement les niveaux de TSH, FT3 et FT4, un mauvais contrôle glycémique peut indirectement affecter la fonction thyroïdienne. Il est crucial de maintenir une glycémie bien contrôlée pendant la grossesse pour minimiser les risques de complications thyroïdiennes et pour assurer un développement sain du fœtus.

La gestion des perturbations thyroïdiennes chez les femmes enceintes diabétiques est complexe mais essentielle pour garantir la santé de la mère et du fœtus. Une surveillance attentive, une gestion proactive et une approche multidisciplinaire sont nécessaires pour minimiser les risques et assurer des résultats optimaux pour la grossesse. La reconnaissance précoce des déséquilibres hormonaux et des ajustements rapides des traitements peuvent significativement améliorer les issues de la grossesse pour cette population à haut risque.

Au terme de cette étude , il ne faut pas oublier de mentionner qu'une approche systématique des tests de la thyroïde chez les sujets diabétique est favorable ;cependant aucune directive définitive n'existe concernant le dépistage du dysfonctionnement de la thyroïde chez les patientes diabétiques.

Références bibliographiques

Abalovich M, Vazquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G and Calabrese C (2013). Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid* 23 : 1479–1483.

Alexander S, Barlow P, Bernard P, Ceysens G, Delfosse M, Emonts p (2017). Thyroïde et grossesse, groupement des gynécologues obstétriciens de langue française de Belgique **ASBL** :1-6.

Allen, Armson (2007). Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant. *J OGC*, N°200 :935-944.

Andrée G (2013). Diététiste-nutritionniste Louise T, infirmière, M. Ed. Diabète Québec :54-60

Attark K (2017). Effet d'une intervention basée sur l'éducation thérapeutique et l'approche centrée sur le patient sur l'équilibre glycémique et des patients diabétique type2 au niveau du CSU Hamman et elfetoiki à la préfecture. Thèse de doctorat en médecine. Université de Toulouse. Paris :58-79

Azarian M, Oury J-F, Vuillard E, Legac I, Polak M et Tuton D (2004). Anomalies thyroïdiennes maternelles en début de grossesse : que faire ? In extrait des mises a jours en gynécologie et obstétriques. Ed vingt-huitièmes journées nationales, paris :131-148.

Références bibliographiques

Braillard O (2017). Le diabète type 2 Service de médecine de premier recours. Thèse doctorat en médecine université de Bordeaux. France :78-90.

Bray GA (1968). Increased sensitivity of the thyroid in iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. J Clin Invest 47: 1640–7.

Budenhofer B.K (2013). Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. Arch GynecolObstet, 287(1): 1-7.

Burrow G, Fisher DA, Larsen PR (1994) Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med, 331 : 1072-1077.

Carlesso. Crouzli. O. (2018). Etat des lieux des pratiques de suivi à court et moyen termes après un diabète gestationnel par les médecins généralistes de Haute-Vienne. Thèse de Doctorat en Médecine université de lion EST. France : 80-123.

Chabrier G (2020). Thyroïde et grossesse. Thyroïde fertilité et grossesse repères pratiques :1-24.

Christophe. O. (2016). Diabète et grossesse à Mayotte : étude d'une cohorte de 178 grossesses compliquées d'un diabète. Médecine humaine et pathologie. Thèses de Doctorat en Médecine. Université de Lille faculté de médecine :35-60 .

Références bibliographiques

Druil D, Briet C, Guerui C, Borson-Chazot F et Grunenwald S (2022). Nodules thyroïdien et grossesse. La prise en charge des nodules thyroïdien. N°7 :1-11.

Fève, Bastard, Vidale (2006). Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance: acquisitions récentes. Comptes Rendus Biologies N°329, :587-597.

Galtier F (2010). Diabète gestationnel, définitions, épidémiologie et facteurs de risque journal de gynécologie et biologie de la reproduction. P144-170.

Glinoeur D (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev1997; 18(3):404.

Gray R, Irvine W, Clarke B (1979). "Screening for thyroid dysfunction in diabetics," British medical journal, vol. 2, N° 6202: 1439, 1979. View at Google Scholar · View at Scopus.

Grunfeld J-P (1990), les maladies endocriniennes, Ed. Flammarion, paris :103-195.

Guignot C (2007). L'hypothyroïdie, Le moniteur N°14, Cahier II du N°2692 (15/09/07).

Guillaudeau. Physiopathologie du diabète de type 2. In Diabétologie. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier

Références bibliographiques

Hanachi S, Sifi K, Bouchedjra Y, Boudaoud K, Zekri S, Benembarek K and Abadi N (2019). La fonction thyroïdienne au cours du premier trimestre de la grossesse. Journal de la Faculté de Médecine d'Oran (JFMO) : 21 - 27.

Hawthorne (2011). Maternal complications in diabetic pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, vol. 25, N° 1: 77-90.

Jordan, Audra, Putet (2007). Nouveau-nés de mère diabétique. EMC, Pédiatrie Maladies Infectieuses :4-2S.

Julie. L. (2013). Diabète gestationnel. Thèse d'Etat de Sage-femme. La fonction thyroïdienne au cours du premier trimestre de la grossesse, Journal de la faculté de médecine d'Oran (JFMO) ; N°7 : 465 - 471.

Langman (2003). Embryologie médicale. 7ème édition. Rueil-Malmaison : Pradel. 53

Lansac M (2008). Obstétrique pour le praticien. 5ème édition. Issy-les- Moulineaux : Elsevier-Masson. 497

Magnin (2006), Oury, Sibony. L'accouchement du gros enfant. In Pratique de l'accouchement. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2006 : 213-222.

Merger, Levy, Melchior (1995). Pathologie propre au travail. In Précis d'obstétrique. Paris, Milan, Barcelone : Masson : 301-338.

Références bibliographiques

Meur, Mann (1995). Infant outcomes following diabetic pregnancies. Paediatrics and Child Health, vol. 17, N°6 : 217-222.

Monnier, Collete (2010). Définitions et classifications des états diabétiques. In Diabétologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson : 37-47.

Monnier, Collete (2010). Thérapeutique des désordres glycémiques. Insulinothérapie ddans le diabète de type 1 et de type 2. In Diabétologie. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson : 119-1

Mebtoul M, (2011). Les significations par les médecins et les patients à la prise en charge de diabete.la revue de formation médicale continue Vol.,5 ISSN :1957 – 2557 : 13-15.

Mimouni S, (2011). Le diabète gestationnel.la revue de formation médicale continue Vol.,5 ISSN :1957 – 2557 :16-18.

Nacer F, Delbaz S (2011). Nouveau-né de mère diabétique Mémoire de fin d'étude Tlemcen. Thèse de doctorat en médecine faculté de Tlemcen :43 - 56

Osotimehin B and Awotedu A (1981). Serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, thyroxine binding globulin and thyroxine binding pre-albumin concentrations in healthy African adults. Trop Georg Med, 33(3) : 281-6.

Références bibliographiques

Raqbi, Lenoir (2000). Le nouveau-né de mère diabétique. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, vol. 13, N°5 :296-301.

Rohner V (2002). Goitres et trouble de la fonction thyroïdiennes chez la femme enceinte. Anale d'Endocrinologie., Vol 63, N° 5 : 432 -437

Skurnik G, Fiori O and Touraine P (2005). Thyroïde et grossesse, adaptation physiologique du fonctionnement thyroïdien a la grossesse. La revue du praticien gynécologie et obstétrique. N° 96 :21- 24.

Tsatsaris. (2010). La placentation humaine. In Traite d'obstetrique/ coordonne par Loic Marpeau ; avec la collaboration du Collège national des sages-femmes et l'Association française des sages-femmes enseignantes. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson: 60-78

Vambergue A, Fontaine P. (2010). Autosurveillance glycémique et diabète : le cas particulier de la femme enceinte Médecine des maladies métaboliques Thèse de doctorat en pharmacie. Université de paris. France :34- 46 .

Wemeau J (2010). Les Maladies De La Thyroïde, Elsevier Massons Paris : 186. Passim.