



Symposium « la Thyroïde dans tous ses états »

15 octobre 2015

Maladie de Basedow et grossesse

Facteurs prédictifs de dysthyroïdie fœtale et néo-natale

Juliette Abeillon du Payrat, Karim Chikh, Claire Bournaud,

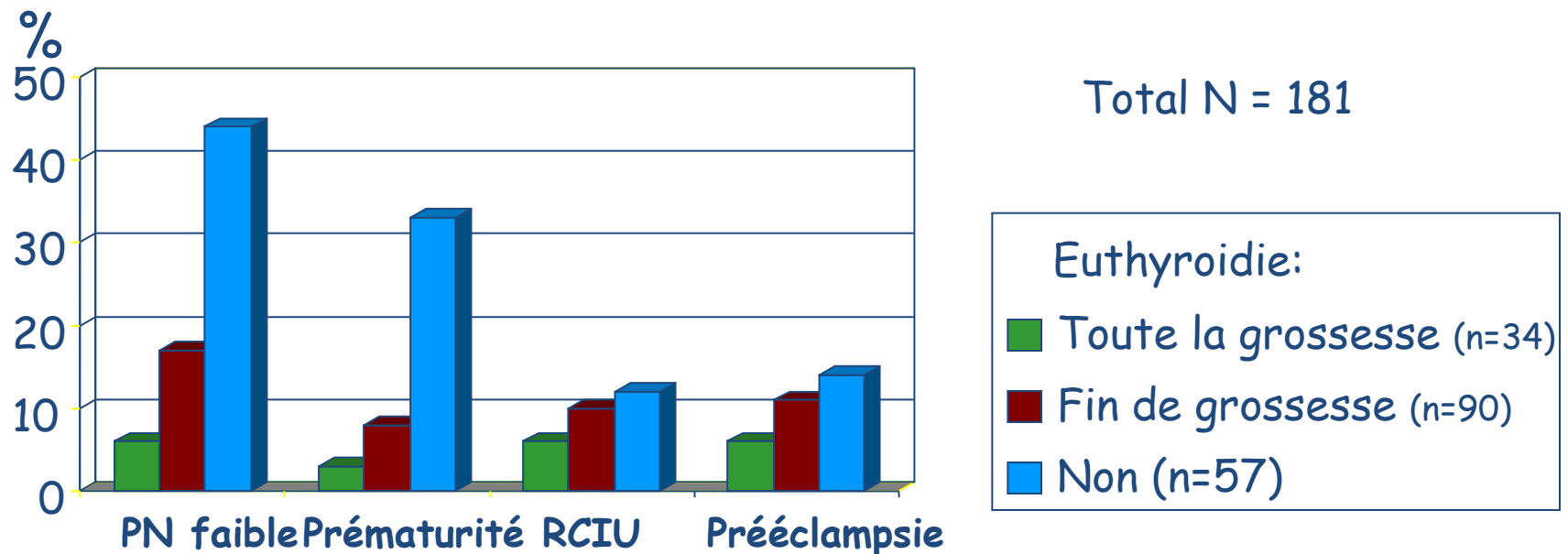
Françoise Borson-Chazot

Fédération d'Endocrinologie Lyon-Est

Grossesse chez la femme basedowienne

Risques non spécifiques de l'hyperthyroïdie

- Maternels: pré-éclampsie, FCS
- Fœtaux: RCIU, prématurité, MFIU
- Risque neuropsychologique à distance? Liée au concept de « programmation fœtale »



Grossesse chez la femme basedowienne

Risques spécifiques

En cas de maladie de Basedow la thyroïde foëtale est le miroir de la thyroïde maternelle

TRAb \pm

ATS

Mère

placenta

Foetus

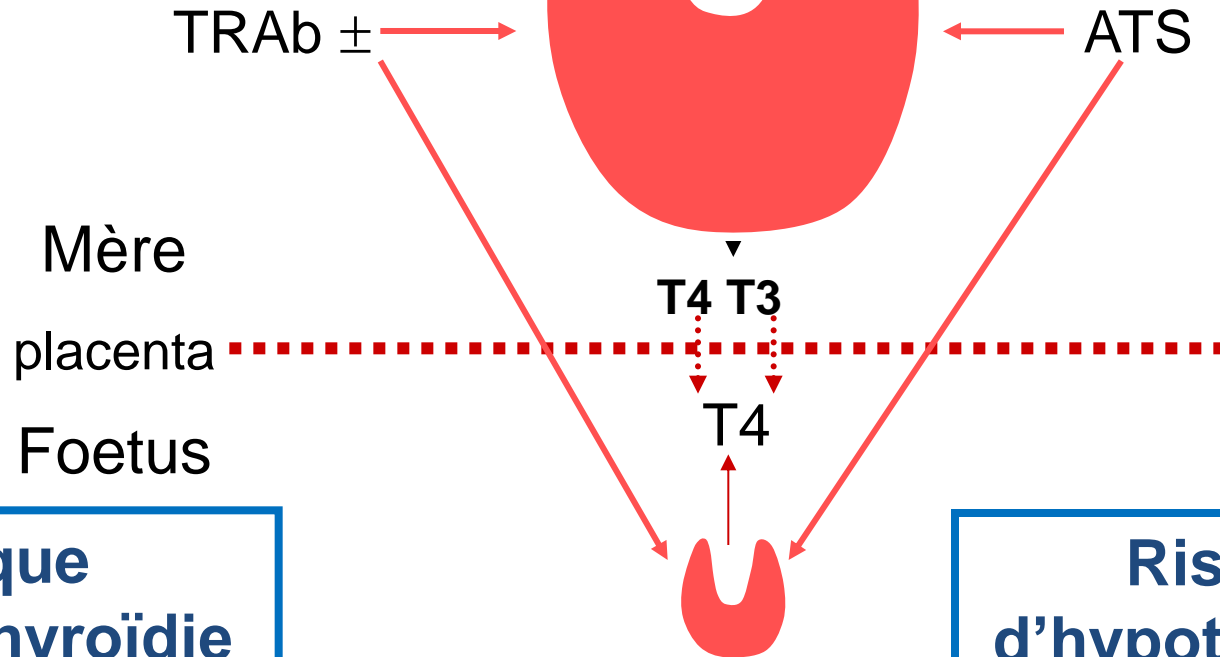
T4 T3

T4

Risque
d'hyperthyroïdie

Risque
d'hypothyroïdie

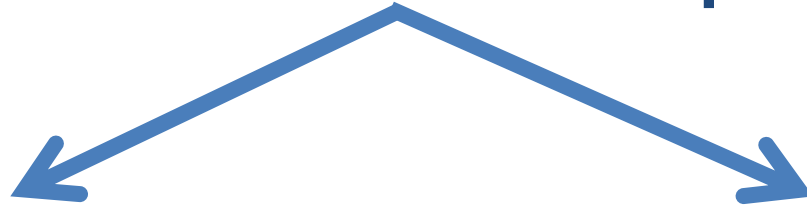
Goitre



Dysthyroïdies fœtales et néonatales rares (1/50 000) mais graves



Risque de mortalité ou séquelles fœtales



Hypothyroïdie

Anomalie développement
cérébral et croissance

Hyperthyroïdie

Défaillance cardiaque
HTAP
Craniostenose
Décès (1/5)



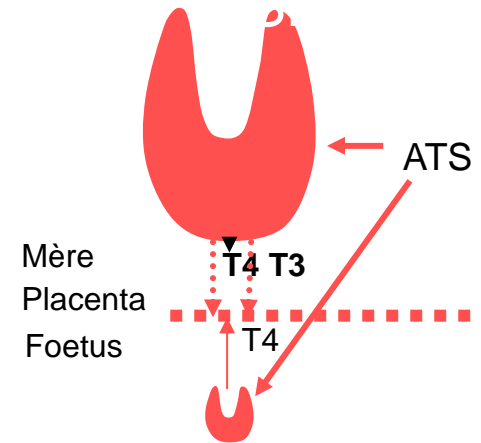
Goitre

Risque de dystocie
Sténose trachéale

Le traitement maternel

- Patiente de 30 ans, présentant une maladie de Basedow, depuis 6 mois, bien équilibrée sous traitement ATS +T4 (TSH = 1,5 mUI/L)
- Oubli pilule, enceinte, appelle et s'inquiète...

- Le fœtus synthétise des hormones thyroïdiennes à partir de 10-12 semaines
- Passage limité de T4 mais libre des ATS
- Hypersensibilité de la thyroïde fœtale à l'action des ATS



Risque d'hypothyroïdie

Le traitement maternel facteur de risque d' hypothyroïdie

Comment adapter le traitement?

- Dose d'ATS minimale efficace (PTU 1° trimestre)
- Pas de traitement combiné (block-replace)
- Surveillance T4L /2 semaines
- Objectif thérapeutique?
 - TSH < 2,5 mUI/L
 - T4L normale haute
 - Momotani 2006: 249 nouveaux-nés de mères sous ATS, T4l maternels supérieurs à 24 pmol/l pour éviter hypothyroxinémie du nouveau-né

Le traitement maternel

Marqueur de risque de dysthyroïdie foétale

- Immunotolérance relative de la grossesse
- Possibilité de diminution du traitement à partir du 2^o trimestre et d'arrêt dans 30 à 60% des cas
- Facteur prédictif favorable d'euthyroïdie néo-natale
- A l'inverse, la nécessité de poursuivre le traitement médical toute la durée de la grossesse indique un risque de dysthyroïdie néo-natale

Le taux des TRAbs

- Patiente de 30 ans, présentant une maladie de Basedow, initialement sévère, depuis 6 mois, bien équilibrée sous traitement associant 40 mg MMI à 50 µg de LT4 (TSH = 1,5 mUI/L)
- Oubli pilule, enceinte, appelle et s'inquiète...
 - PTU 150 mg, réduit à 100 mg sans possibilité d'arrêt
 - Contrôle des TRAbs à 20 semaines: 8 UI/L (N< 1,5)

Quel risque?

Le taux des TRAbs

Principal facteur de risque d'hyperthyroïdie foetale

Thyroïde foetale

Réponse à l'action stimulante des TRAbs: 20 semaines.

- **En fin de grossesse**



passage transplacentaire des TRAbs

taux foetal des IgG: 15 SG : 5 à 8 % du taux maternel

30 SG : égal au taux maternel

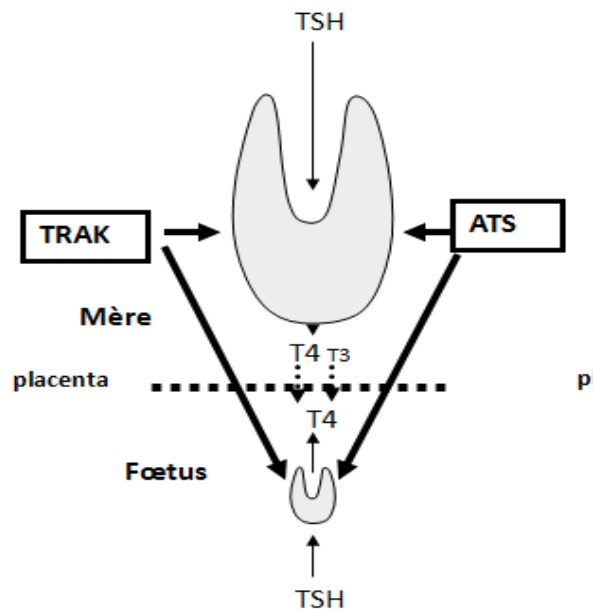
Modification de l'activité biologique des TRAbs ?

- diminution de l'activité stimulante
augmentation de l'activité bloquante

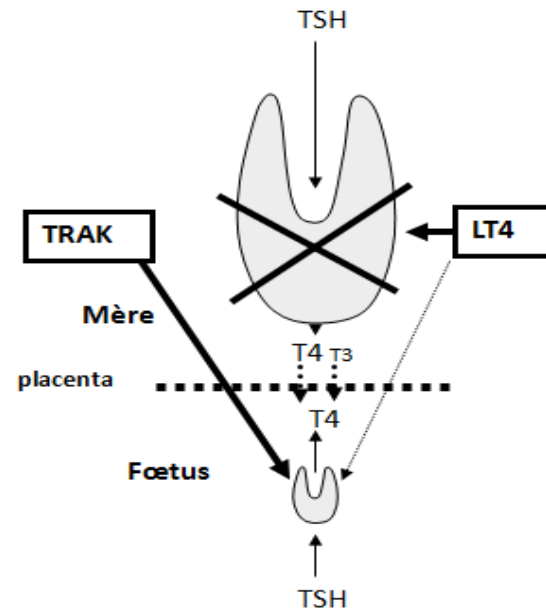
**Risque principal:
hyperthyroïdie foetale en fin de grossesse**

Les situations à risque

Maladie de Basedow active



Maladie de Basedow traitée par TTT radical



Quel Seuil ?

- **Dosages de TRAK de 1^{ère} génération:**
 > 40UI/L (N <10UI/L)
 (Clavel et al, 1990, Laurberg et al 1998)
- **Kamijo et al 2007: seuil à risque avec dosage de TRAK de 2^{ème} génération: 10UI/L (N < 1,5)**
- **Endocrine Society 2012, ATA 2011: x 2-3 N = Surveillance**

Étude Lyonnaise

- **Étude rétrospective, 2001 à 2012**
- **Objectifs:**
 - Évaluer le seuil de TRAK à risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale, par dosage de 2^{ème} génération
 - Examiner les autres facteurs prédictifs
- **Identification des cas:**
 - Enquête auprès des praticiens (endocrinologues / obstétriciens / pédiatres)
 - Interrogation des bases de données des HCL:
 - Obstétrique et endocrinologie
 - Laboratoires d'hormonologie
 - Échographie fœtale
- 127 dossiers identifiés, **47 dossiers inclus** après élimination des patientes TRAK négatifs et des dossiers incomplets.

Statut thyroïdien des nouveau-nés

	Hypothyroïdie transitoire (n=3)	Euthyroïdie (n=35)	Hyperthyroïdie (n=9)
Basedow actif (n=26)	2	19	5
ATCD de Basedow (n=21)	1	16	4
TT radical (n=14)	1	9	4
Guérison par TT médical (n=7)	0	7	0

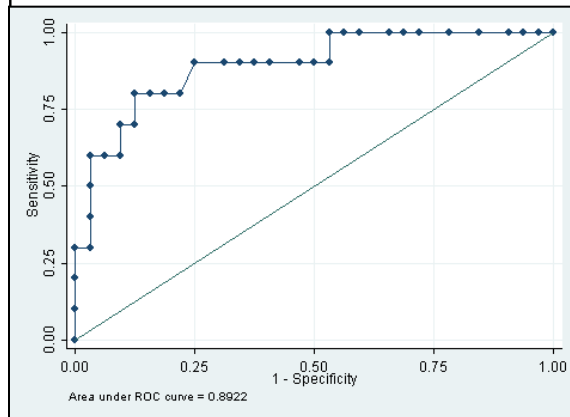
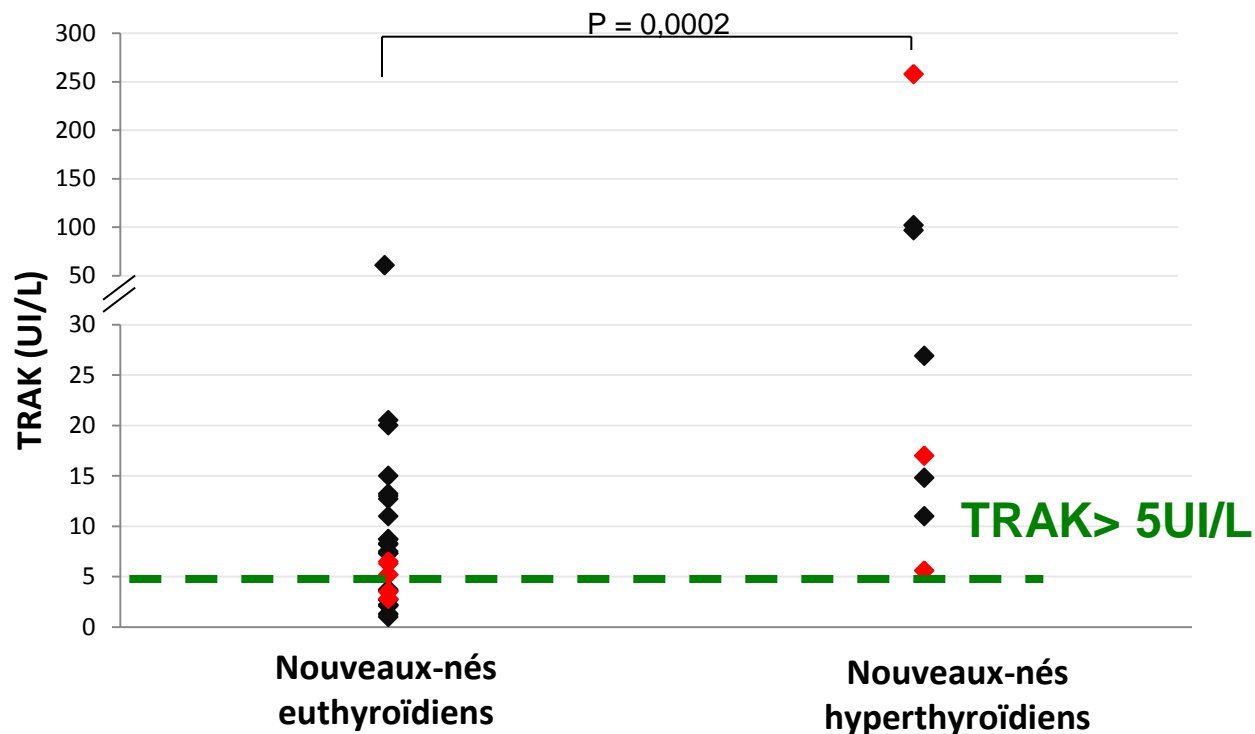
5/47 hyperthyroïdie néo-natale justifiant des ATS: 14-80 j (médiane 60 j)

- dont 2 cas d'hyperthyroïdie sévère et

- 1 cas d'hyperthyroïdie à J5 par clairance plus rapide des ATS que des AC

Délai médian avant négativation des TRAbs: 3 mois (35 à 120 j)

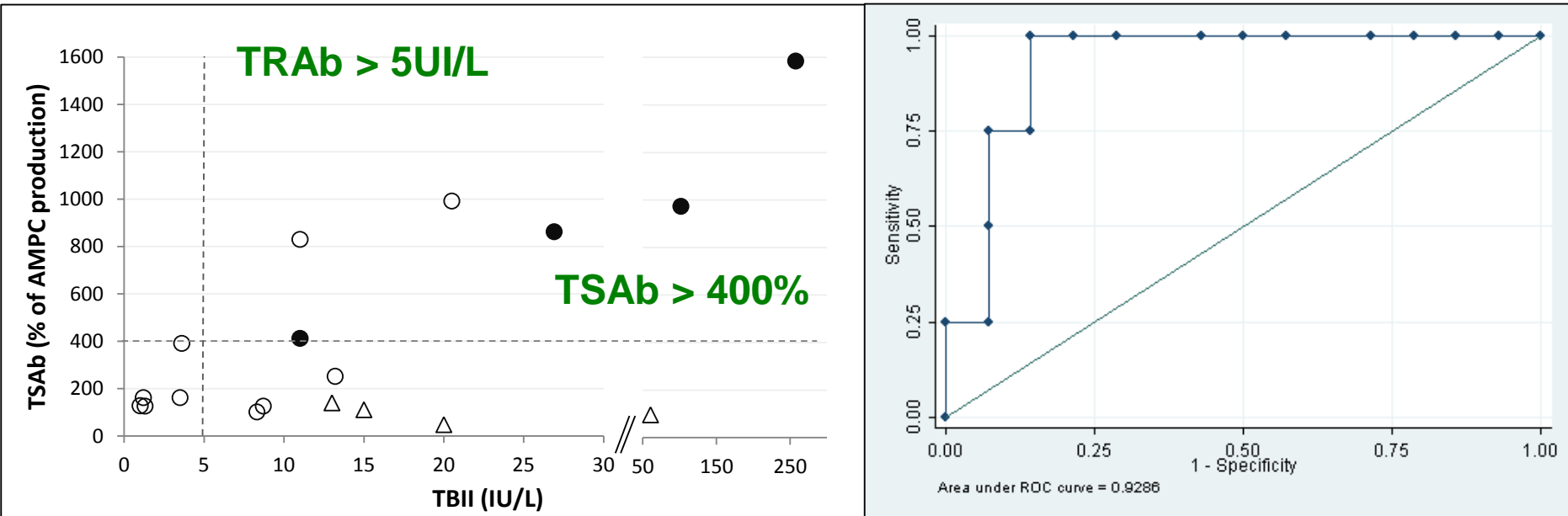
Statut thyroïdien néonatal en fonction des TRAbs maternels



Courbe ROC
aire sous la courbe 0,89

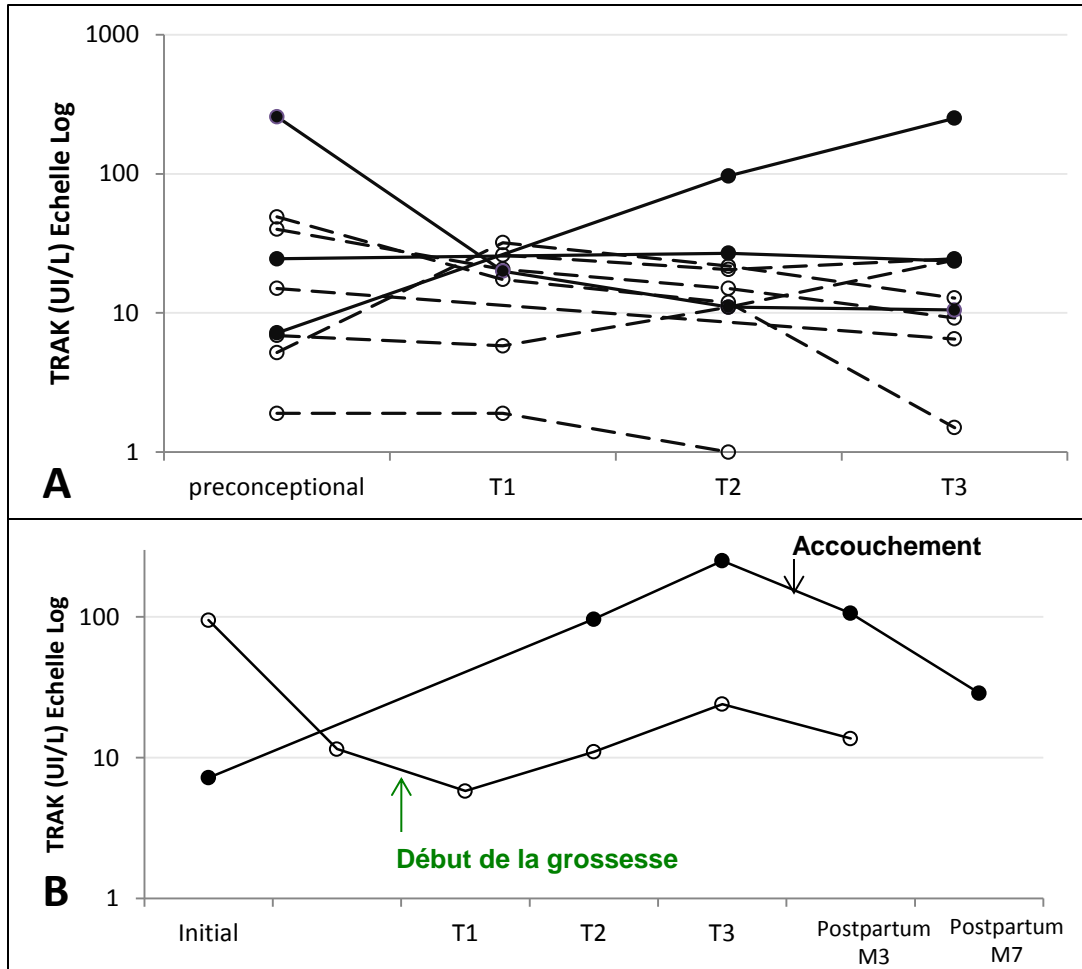
- Grande dispersion des TRAK maternels
 - **Aucun nouveau-né hyperthyroïdien si TRAK < 5UI/L**
 - **Au seuil 5UI/L Sensibilité et VPN 100% , spécificité 44%**
- > objectif ne « manquer » aucun cas d'hyperthyroïdie transplacentaire

Apport du dosage d'activité biologique



- Pas d'hyperthyroïdie observée pour des TSAb <400%, concordant avec la littérature (350 à 500%)
- Sensibilité de 100% et une spécificité de 85%

Évolution des TRAbs au cours de la grossesse chez les femmes enceintes après TTT radical



- Stabilité ou diminution significative chez 8/10 patientes
- 2 /10 patientes ont présenté une ascension significative et imprévue des TRAbs au cours de la grossesse, 12 mois après thyroïdectomie

- Prudence après TT radical
- Même si TRAbs peu élevés, en début de grossesse, renouveler le dosage à T2

Le taux des TRAbs

- Patiente de 30 ans, présentant une maladie de Basedow, initialement sévère, depuis 6 mois, bien équilibrée sous traitement associant 40 mg MMI à 50 µg de LT4 (TSH = 1,5 mUI/L)
- Oubli pilule, enceinte, appelle et s'inquiète...
- Mise sous PTU 150 mg maintenu au long cours à 100 mg/j sans possibilité d'arrêt
- Contrôle des TRAK à 20 semaines: 8 UI/L (N< 1,5)

Risque d'hyperthyroïdie fœtale

Détermination de l'activité biologique= 400%

Surveillance++

Echographie fœtale

Echographie foetale

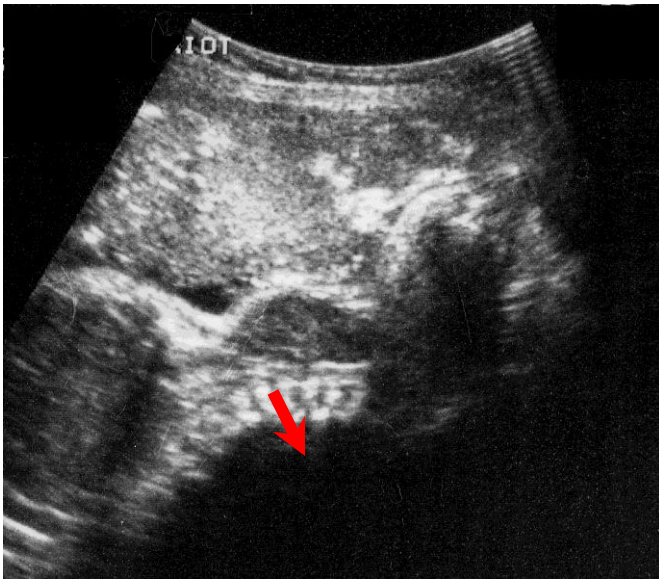
Luton et al (2005)

- 72 Basedowiennes enceintes
- Echographie foetale standardisée/ mois à partir de 22 semaines + examen doppler et cordocentèse en cas de goitre.
- 11 goitres à 32 SG: 7 hypothyroïdie, 4 hyperthyroïdie.
un seul faux négatif (hypothyroïdie modérée).
- Sensibilité = 92 %, Spécificité=100 %.
- Signes indirects peu sensibles
 - Tachycardie 1/4 foetus hyperthyroïdiens,
 - anomalie de la maturation osseuse 2/4 foetus hyperthyroïdiens (accélérée) 2/7 foetus hypothyroïdiens (retardée).

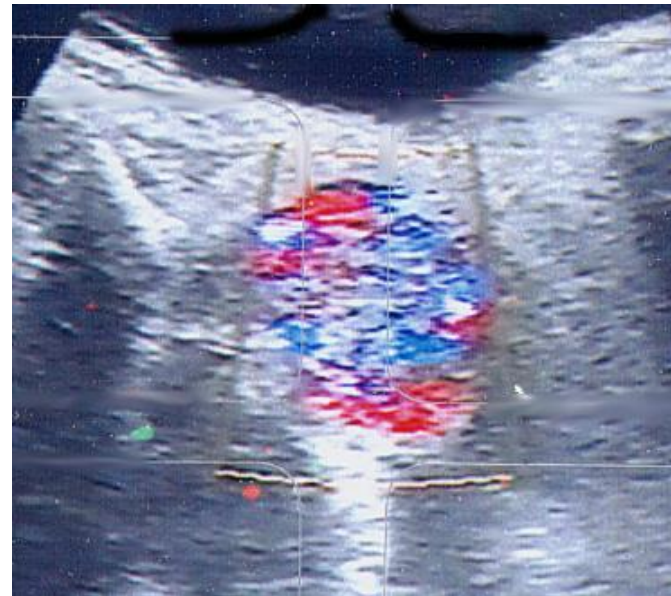
Echographie foetale

Maladie de Basedow intense apparue au 1^e trimestre de la grossesse

TRAK 12 U/l (N<1)



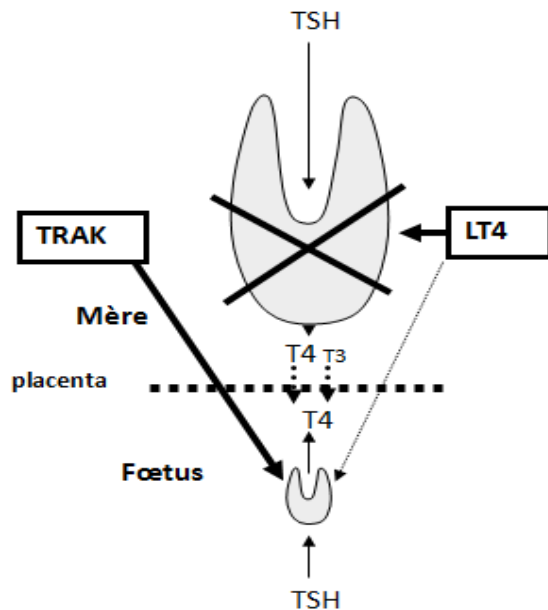
Goitre foetal



Aspect hypervasculaire du goitre en doppler couleur évocateur d'hyperthyroïdie

Traitement des dysthyroïdies fœtales

Maladie de Basedow
traitée par TTT radical



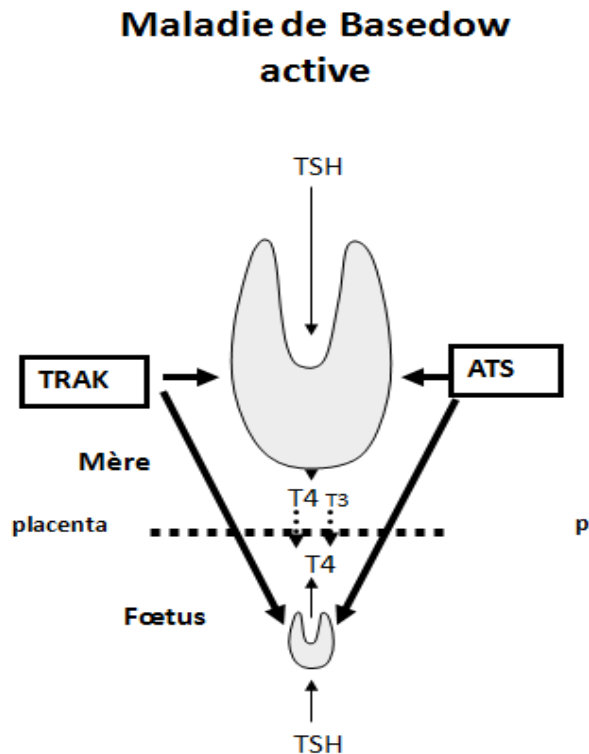
**Hyperthyroïdie
fœtale**

Diagnostic: Anamnèse, échographie, signes fœtaux...

Administration d'ATS à visée fœtale

Sans conséquence pour le statut
thyroïdien maternel

Traitement des dysthyroïdies fœtales



**Hyperthyroïdie
fœtale**

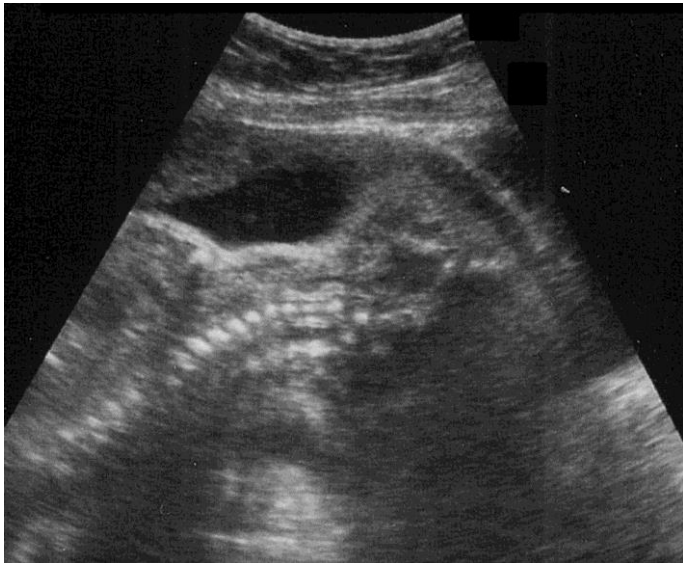
Augmentation de la posologie des ATS
+ L-T₄

**Hypothyroïdie
fœtale**

Injection intra-amniotique de L-T₄

Notre patiente

Echographie normale



Surveillance échographique mensuelle

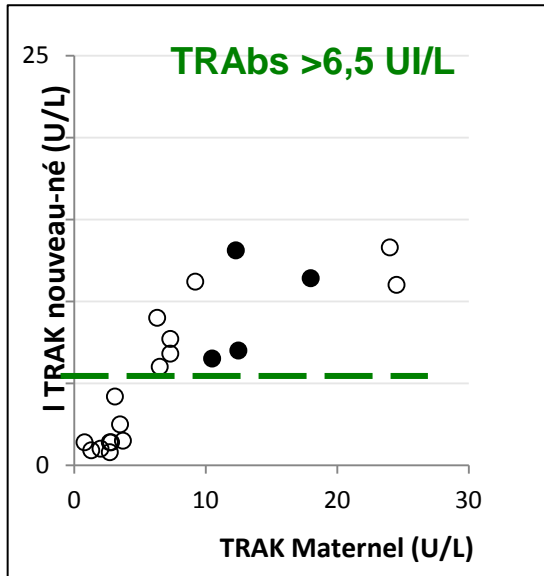
Accouchement à 39 semaines

Petite fille de 3,2 kg

Bilan thyroïdien à la naissance

- TSH 8.2 mU/l
- T4l 13.9 pmol/l; T3l 1.9 pmol/l
- TRAbs : 2,5 U/l

Statut thyroïdien néonatal en fonction des TRAbs chez le nouveau-né



Corrélation positive entre les TRAbs maternels à T3 et les TRAbs chez le nouveau-né (J0 à J3)

Aucun cas d'hyperthyroïdie néonatale avec des TRAK chez le nouveau-né entre J0 et J3 inférieurs à 6,5UI/L

Le bilan thyroïdien du nouveau-né doit être recontrôlé dans la 1^{ère} semaine de vie du fait du risque d'hyperthyroïdie retardée (clairance rapide des ATS vs celle des TRAbs)

Abeillon et al, EJE 2014
Besançon et al, EJE 2014

Valeur prédictive de la pente de T4 entre J3 et J5 sur le risque d'hyperthyroïdie néonatale

En pratique

- ***Patiente guérie par traitement médical avant le début de la grossesse***
 - TSH avant grossesse et dosage de TRAb à T1 ou T2.
 - Si négatif pas de surveillance spécifique
- ***Patiente à risque (maladie active ou traitement radical)***
 - Vérifier euthyroïdie avant la grossesse TSH < 2,5 mUI/l
 - Adaptation ATS si maladie active
 - Dosage de TRAbs à T1-T2
 - Si < 5 mUI/L : rassurer
 - Si > 5 mUI/L dosage d'activité biologique
 - Si > 400% risque important: surveillance spécialisée

En pratique

A la naissance

- Bilans thyroïdiens répétés au cours de la 1ère semaine de vie afin de ne pas méconnaître une hyperthyroïdie retardée
- Si hyperthyroïdie néonatale: Traitement médical par ATS: 0,1-0,5 mg/kg/jour
- Si hypothyroïdie néonatale: traitement substitutif parfois nécessaire.
Tenir compte de la clairance des ATS

Pendant l'allaitement

Utilisation de doses modérées d'ATS possible et sûre (< 20 -30 mg/j MMI ou < 300 mg PTU)

ATS à administrer de façon fractionnée

