

9^{ème} symposium bioclinique: La thyroïde dans tous ses états

*Suivi thyroïdien au cours de la grossesse,
statut particulier de la femme enceinte,
nouvelles recommandations en terme de
valeurs de références des paramètres thyroïdiens.*

Professeur Philippe Caron

Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique

CHU-Larrey, Toulouse.

Paris, 15-16 Octobre 2015

Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

Valeurs de références des paramètres thyroïdiens

Suivi thyroïdien au cours de la grossesse:

- hypothyroïdie*
- hyperthyroïdie*

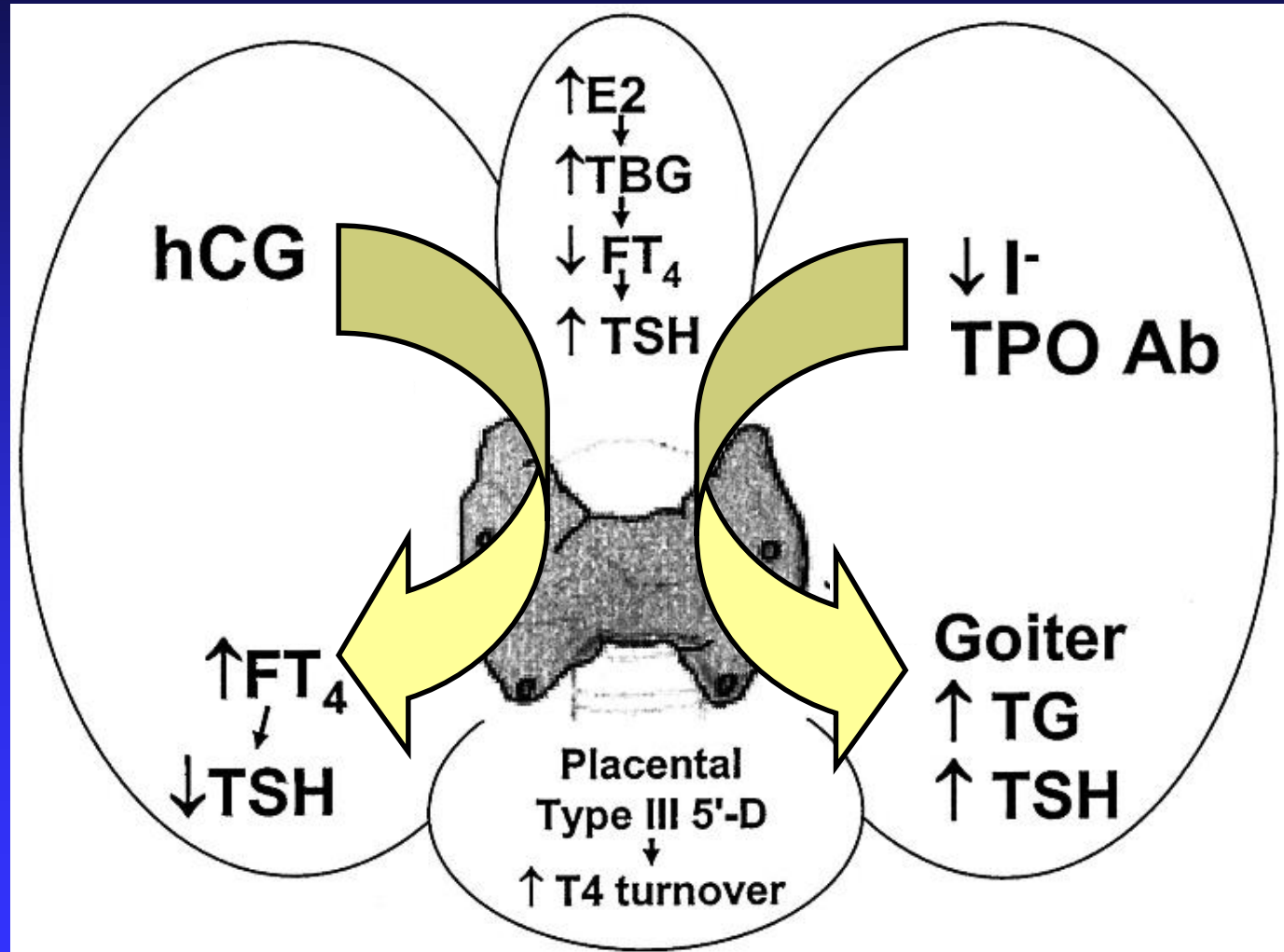
Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

Valeurs de références des paramètres thyroïdiens

Suivi thyroïdien au cours de la grossesse:

- hypothyroïdie*
- hyperthyroïdie*

THYROÏDE ET GROSSESSE



THYROÏDE ET GROSSESSE

Modification du métabolisme des iodures chez la mère:

- augmentation de la clairance rénale
- transfert trans-placentaire
- stimulation de la fonction thyroïdienne



Augmentation des besoins en iode

Augmentation de l'activité fonctionnelle de la thyroïde

- augmentation de la TBG sous l'effet des oestrogènes
augmentation du pool extra-thyroïdien de T4
- sécrétion placentaire d'hCG
- activité de la désiodase placentaire de type III



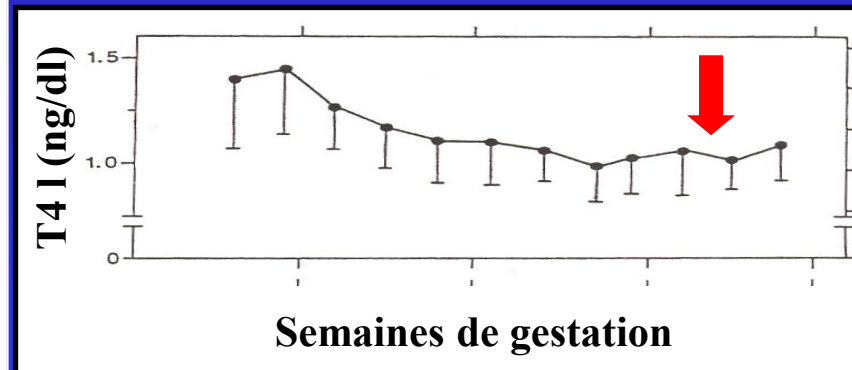
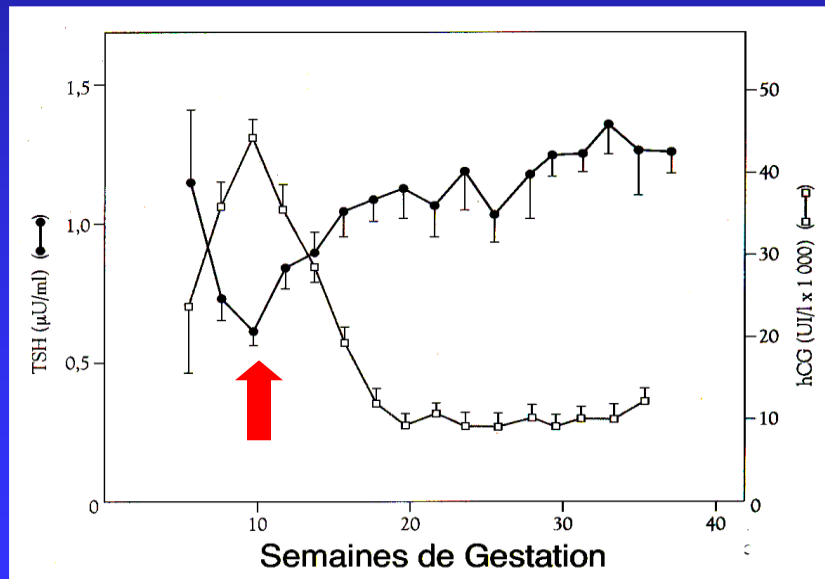
Variations des paramètres fonctionnels thyroïdiens

THYROÏDE ET GROSSESSE

Évolution des concentrations plasmatiques de TSH et T4I

Effet TSH-like de l' hCG abaissement de la normale inférieure de la TSH au cours de la 1^{ère} moitié de la grossesse

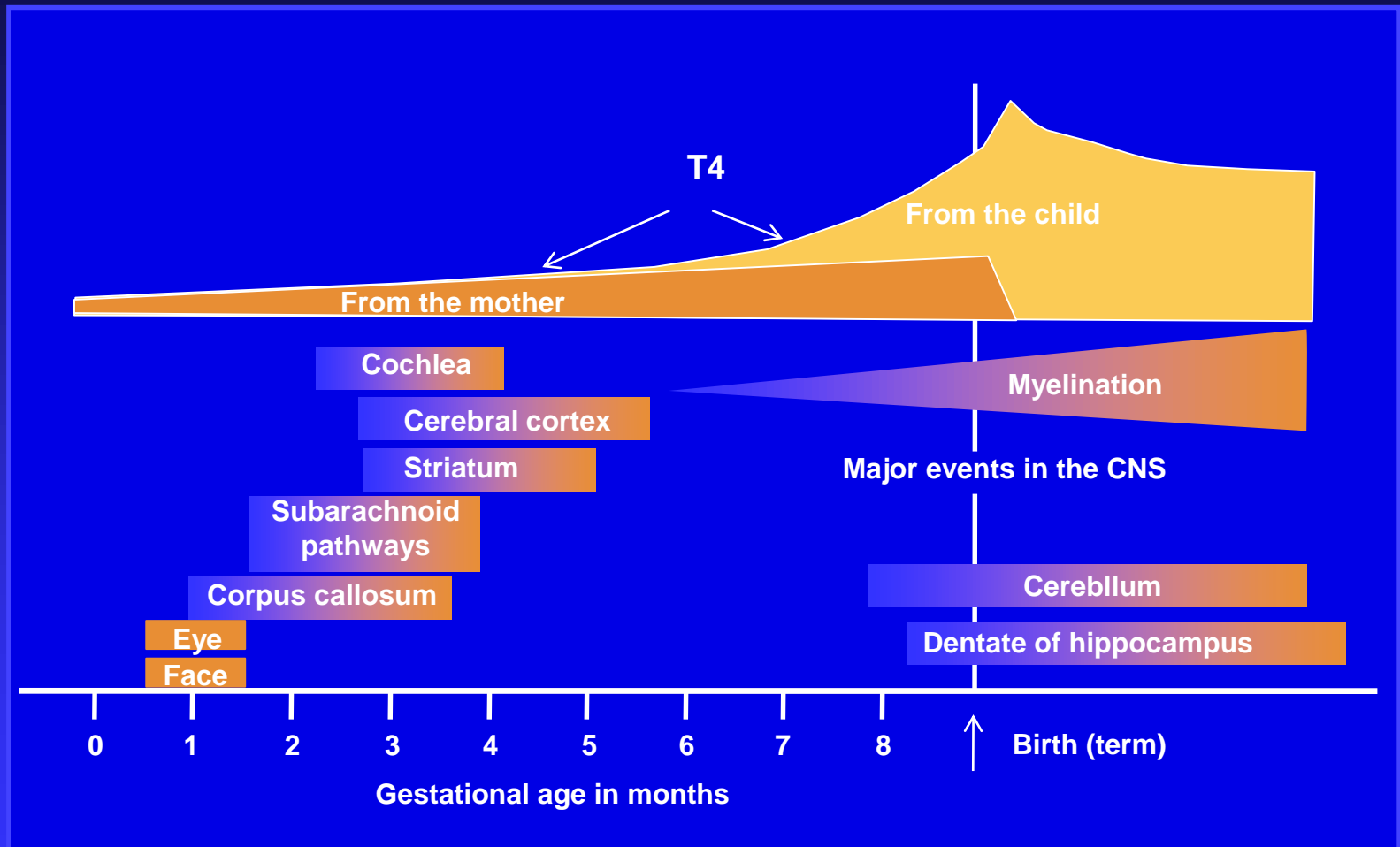
Augmentation de la TBG et diminution de la préalbumine abaissement de la normale inférieure de la T4I au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse



THYROÏDE ET GROSSESSE

Ovulation	les dysfonctionnements thyroïdiens entraînent des anomalies de la folliculogénèse T3 + FSH → prolifération des cellules de la granulosa inhibition de l'apoptose des cellules de la granulosa expression des transporteurs et des récepteurs des hormones thyroïdiennes dans l'ovaire
Fertilisation	hypothyroïdie est associée à une diminution de la
Embryogénèse	fertilisation et une embryogénèse anormale
Endomètre	présence des désiodases, des récepteurs Tr α et TR β dans les cellules endométriales
Implantation	les hormones thyroïdiennes stimulent la production de progestérone par les cellules de la granulosa
Placentation	T3 stimule l'expression des métalloprotéinases, de la fibronectine foetale

THYROÏDE ET GROSSESSE



Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

Valeurs de références des paramètres thyroïdiens

Suivi thyroïdien au cours de la grossesse:

- hypothyroïdie*
- hyperthyroïdie*

THYROÏDE ET GROSSESSE

TSH

fait le diagnostic du dysfonctionnement thyroïdien
fonction de l'activité « TSH-like » de l'hCG
de la concentration de T4l et T3l
de l'activité fonctionnelle de la thyroïde

T4 libre

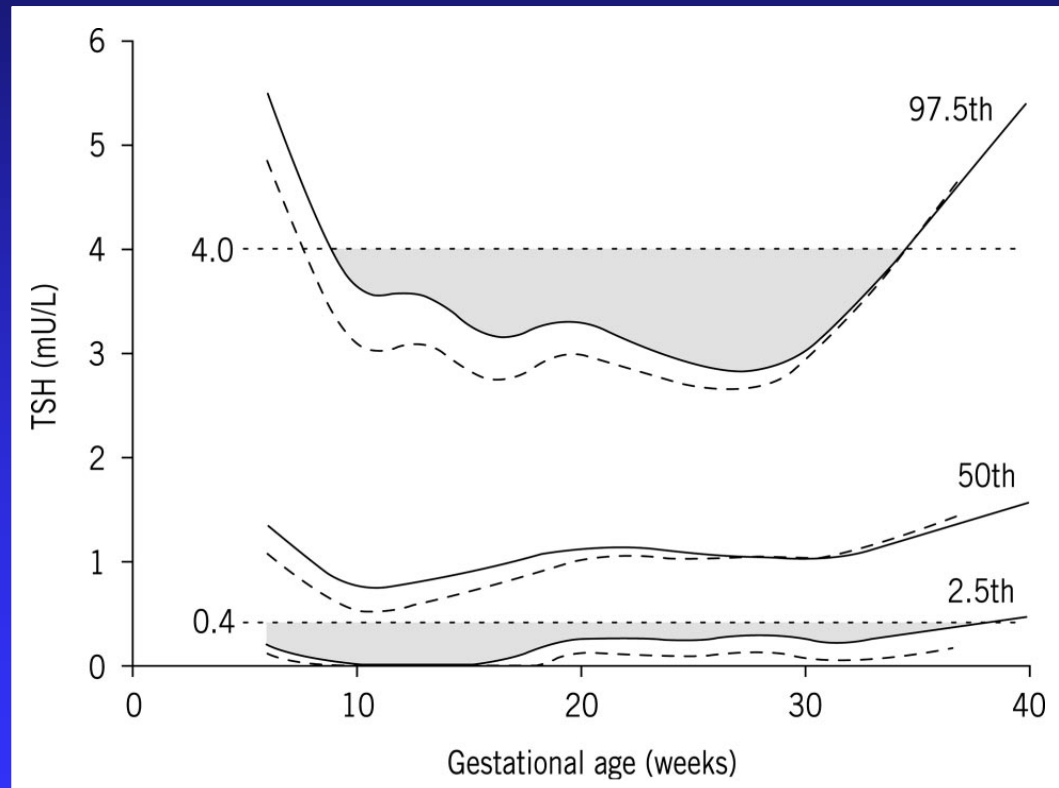
fait le diagnostic de l'importance de la dysthyroïdie
fonction des variations de la TBG et de l'albumine

Ac anti-TPO, (anti-Tg \pm)

fait le diagnostic de thyroïdite auto-immune

THYROÏDE ET GROSSESSE

Concentrations de la TSH au cours de la grossesse



THYROÏDE ET GROSSESSE

Limites des valeurs de la TSH au 1^{er} trimestre de grossesse

Auteur	Année	Pays	n	limite inf	limite sup
Panesar	2001	Chine	343	0,03	2,30
Stricker	2007	Suisse	783	0,08	2,83
Gilbert	2008	Australie	1817	0,02	2,15
Pearce	2008	USA	585	0,04	3,60
Männistö	2011	Finlande	9362	0,07	3,10

Panesar NS et al, Ann Clin Biochem, 2001, 38, 329

Stricker R et al, Eur J Endocrinol, 2007, 157, 509

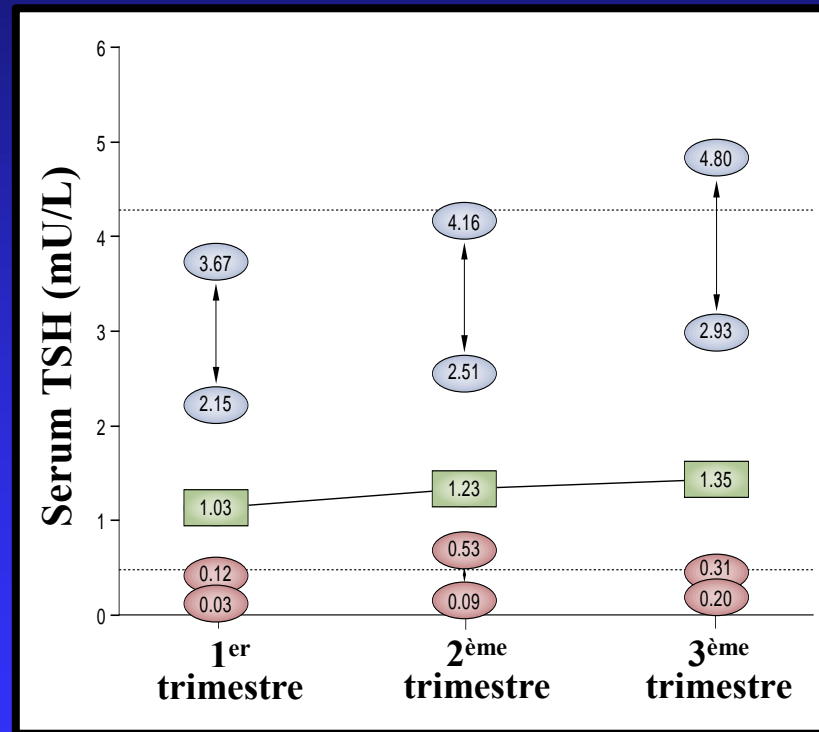
Gilbert RM et al, Med J Aust, 2008, 189, 250

Pearce EN et al, Endocr Pract, 2008, 14, 33

Männistö T et al, Thyroid, 2011, 21, 291

THYROÏDE ET GROSSESSE

Concentrations de la TSH au cours de la grossesse



Glinoeer D and Spencer C, Nat Rev Endocrinol, 2010, 6, 526

THYROÏDE ET GROSSESSE

1 ^{er} trimestre	< 2,5 mU/L
2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	< 3 mU/L

Abalovich M et al, J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92, S1

Stagnaro Green A et al, Thyroid, 2011, 21, 1

De Groot L et al, J Clin Endocrinol Metab 2012, 97: 2543

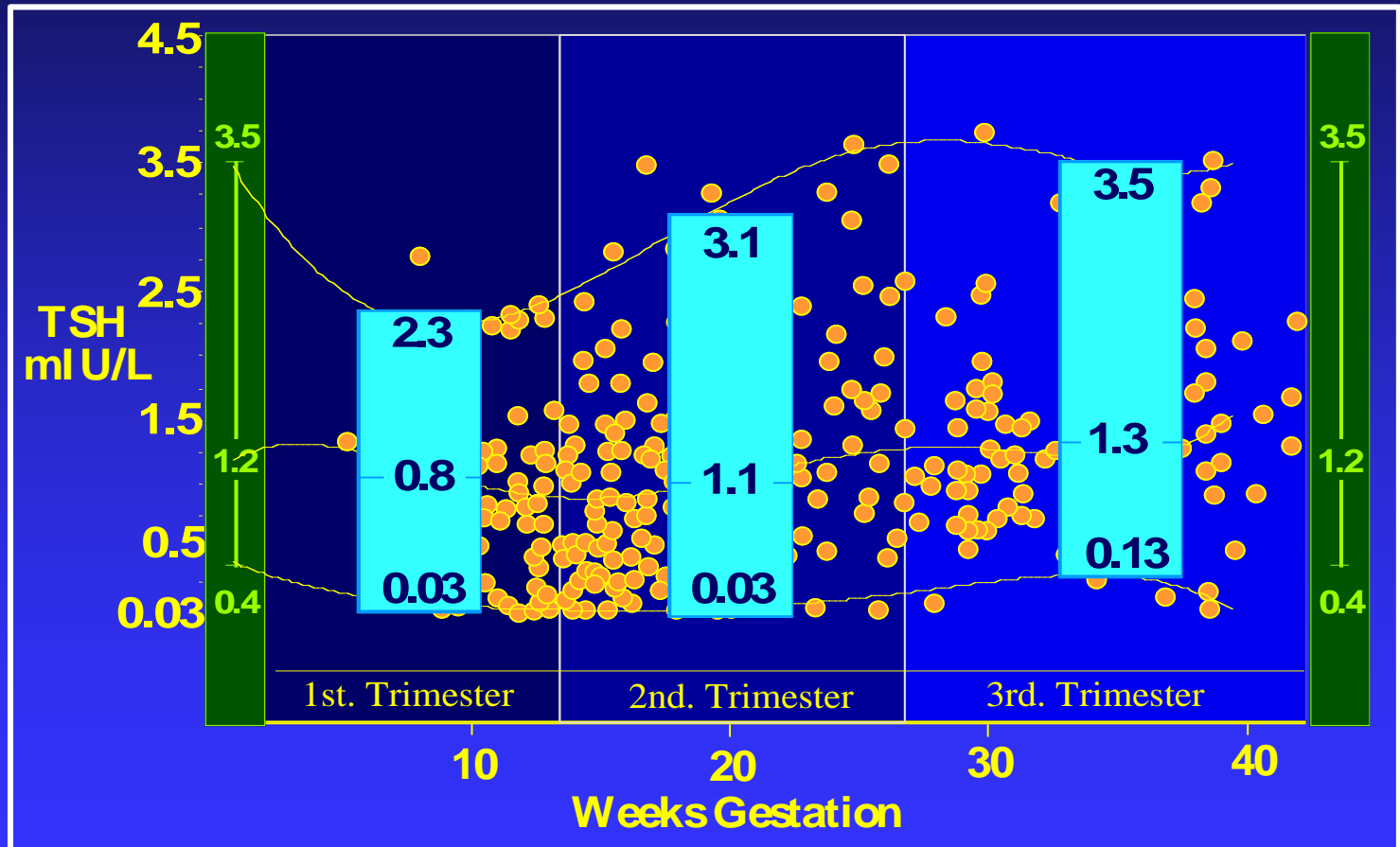
Valeurs normales de la TSH au cours de la grossesse:

- variables pour chaque trimestre
- variables pour chaque trousse de dosage
- variables pour chaque population étudiée

(ethnie, apport iodé ++)

THYROÏDE ET GROSSESSE

Concentrations de la TSH au cours de la grossesse



HYPOTHYROÏDE ET GROSSESSE

Fréquence des fausses couches et des accouchements prématurés en fonction de la valeur de TSH du 1^{er} trimestre de grossesse

	<u>TSH < 2,5 mU/l</u>	<u>2,5 < TSH ≤ 5mU/l</u>
Nombre (n)	3481	642
Age (ans)	28,7 ± 5	29,2 ± 5
Tabagisme (%)	185 (5,3)	38 (5,9)
TSH (mU/l)	0,82 (0,36-1,40)	3,14 (2,79-3,44)
T4l (pmol/l)	12,2 ± 2,1	10,6 ± 2,2
Fausse couche	127 (3,6)	39 (6,1)***
Acc. prématuré	4,7 %	5,1%

*** P < 0,006

HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE

CONSÉQUENCES OBSTÉTRICALES

n = 1013 hypothyroïdiennes
traitement par LT4 > 6 mois
62,5 % ont une TSH >2,5 mU/l
au 1^{er} trimestre de grossesse

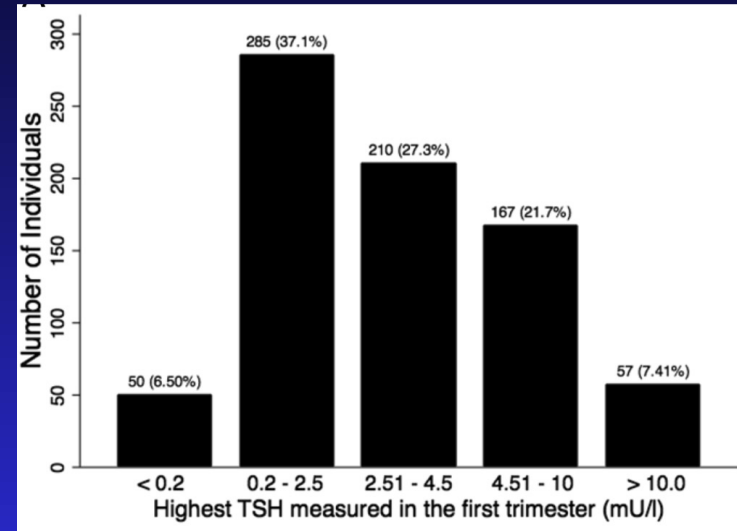


Table 1. Odds of Miscarriage by First-Trimester Serum TSH Level

TSH, mU/L	Total, n	Miscarriages, n	Percentage Miscarried, %	Unadjusted Odds of Miscarriage	95% CI	P Value ^a	Adjusted Odds of Miscarriage ^b	95% CI ^b	P Value
<0.2	36	6	16.7	0.97	0.37, 2.51		1.14	0.62, 1.93	
0.2-2.5	199	34	17.1	1.00		.02#	1.00		.008#
2.51-4.5	151	29	19.2	1.15	0.66, 2.00		1.09	0.61, 1.93	
4.51-10	122	32	26.2	1.73	1.00, 2.98		1.80	1.03, 3.14	
>10	41	17	41.5	3.44	1.66, 7.08		3.95	1.87, 8.37	

Chez les patientes traitées par LT4, le risque de fausse-couche est :
x 4 si TSH est > 10 mU/L

HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE

CONSÉQUENCES OBSTÉTRICALES

Etude rétrospective	28,9%	TSH > 2,5 mU/L
3315 femmes,	4,9 %	TSH > 5,2 mU/L
4 – 8 semaines de grossesse	13%	Ac anti-TPO +
Région apport iodé suffisant		

Risque de fausse-couche spontanée:	p	
- fonction thyroïdienne normale	2,2%	
- TSH entre 5,2 et 10 mU/L	7,1%	0,002
- Ac anti-TPO +	5,7%	0,001
- Ac anti TPO + et		
. 2,5 < TSH < 5,2 mU/L	10%	0,001
. 5,2 < TSH < 10 mU/L	15,2%	0,001

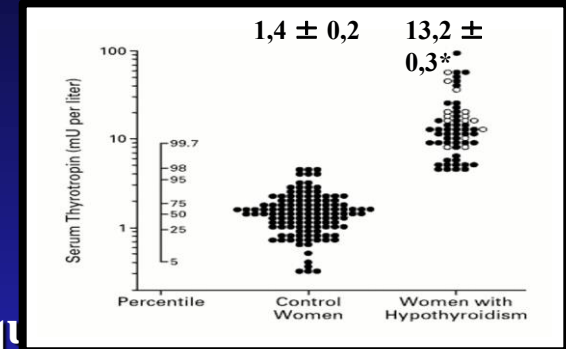
Le risque de fausse couche augmente lorsque la TSH est > 2,5 mU/L entre 4 et 8 semaines de grossesse.

HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE

CONSÉQUENCES NEONATALES

3/1996 – 12/1997, bilan au 2^{ème} trimestre

Enfants de 62 femmes hypothyroïdiennes évalués sur le plan neuro-psychologique à l'âge de 7-9 ans et comparés à 124 enfants nés de mères euthyroïdiennes et de même milieu socio-économique



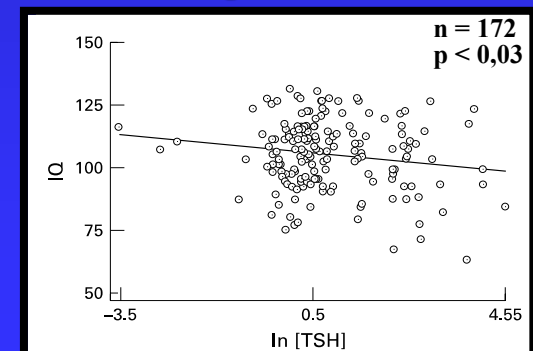
Diminution significative du QI chez les enfants nés de femmes hypothyroïdiennes

Augmentation du pourcentage des enfants ayant un QI < à 85 nés de mères hypothyroïdiennes

Enfants	Mère euthyroïdienne	Mère hypothyroïdienne	p
QI moyen	107	103	0.06
QI < 85	4 %	19 %	
QI moyen	107	non traitée 100	0.004
QI moyen	107	traitée 111	0.259

Haddow JE et al, N Engl J Med, 1999, 341, 549

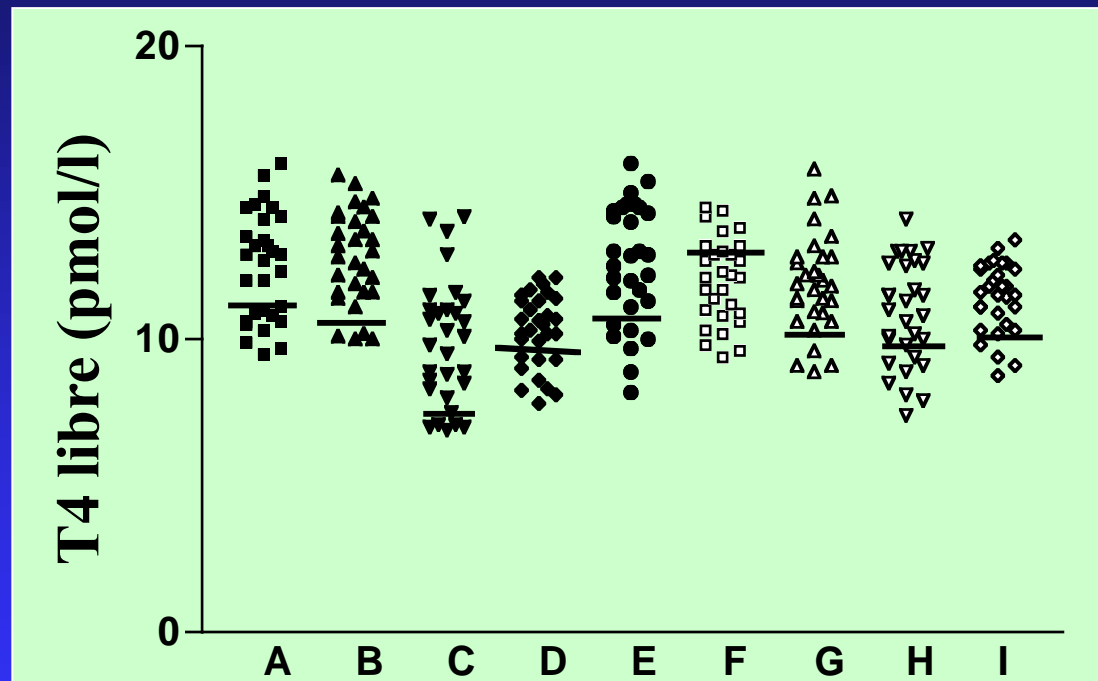
Corrélation entre la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle et la diminution du QI des enfants âgés de 7 à 9 ans



Klein RZ et al, J Med Screen, 2001, 8, 18

THYROÏDE ET GROSSESSE

Dosage de T4I au cours du 9^{ème} mois de grossesse chez 29 femmes avec 9 trouses de dosage en comparaison à la dialyse à l'équilibre

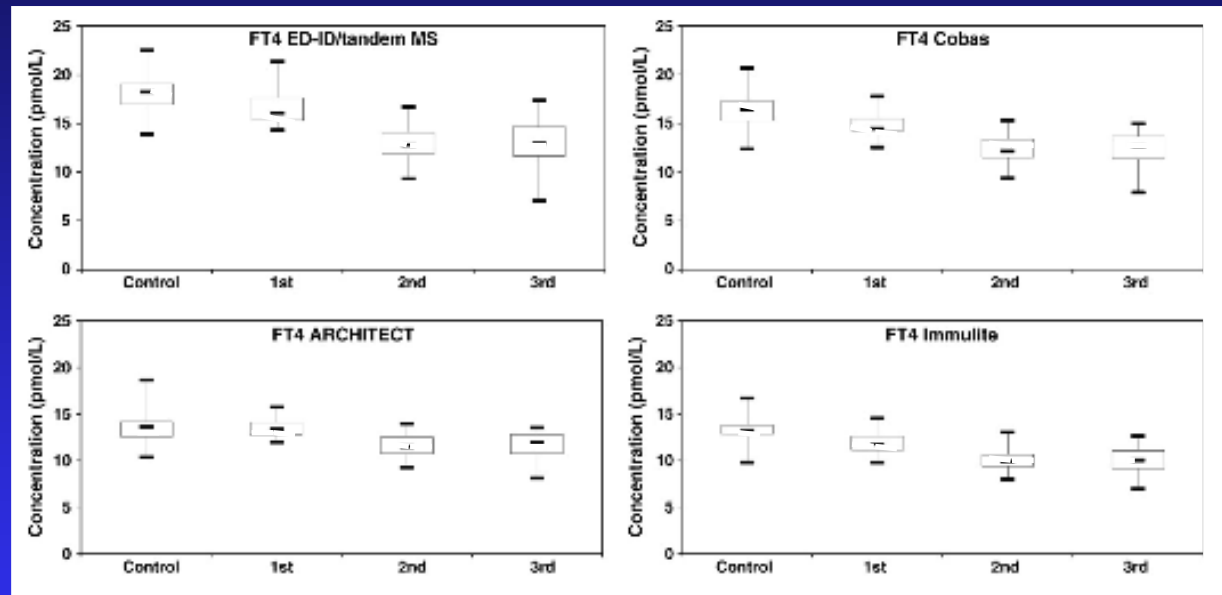


D'Herbomez M et al, Clin Chem Lab Med, 2003, 41, 942

Diminution de T4I (20 - 30 %) au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.
T4 libre inférieure à la normale chez 17 à 34 % des patientes selon la trousse.

THYROÏDE ET GROSSESSE

*Dosage de la T4 libre par 4 troussees différentes
au cours des 3 trimestres de la grossesse*



Anckaert E et al, Clinica Chimica Acta, 2010, 411, 1348

*Fréquence variable de l'hypothyroxinémie au cours de la grossesse
selon les techniques de dosage de la T4 libre.*

Causes de l'hypothyroxinémie : 1^{er} trimestre

carence iodée

thyroïdite chronique

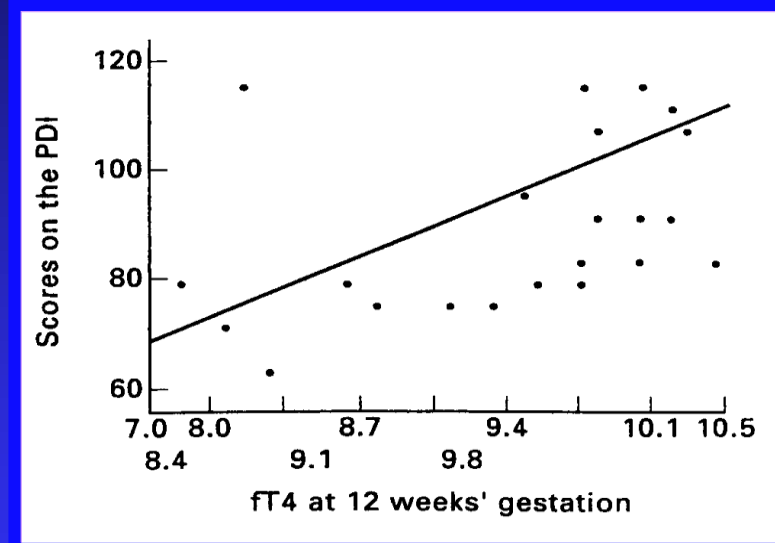
2-3^{ème} trimestre

artéfacts dans les dosages

HYPOTHYROXINEMIE ET GROSSESSE

CONSÉQUENCES NEONATALES

Étude chez 448 femmes enceintes.
Évaluation neuro-psychologique de 220 nouveau-nés à l'âge de 10 mois
Une hypothyroxinémie < 9,8 pmol/l à la 12^{ème} semaine de grossesse est associée à une diminution significative des capacités intellectuelles des nouveau-nés



HYPOTHYROXINEMIE →

TROUBLES DU DEVELOPPEMENT
NEURO-COGNITIF

HYPOTHYROXINEMIE ET GROSSESSE

CONSÉQUENCES NEONATALES

Indices de développement mental et moteur chez des enfants nés de femmes ayant une T4l normale ou diminuée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse

	<u>T4l diminuée</u>	<u>T4 l normale</u>	<u>P <</u>
1 an			
Développement mental*	95 ±15	105 ±14	0,004
Développement moteur	91 ±15	99 ±14	0,02
2 ans			
Développement mental	98 ±15	106 ±14	0,02
Développement moteur	92 ±16	102 ±16	0,005

* moy ±SD

THYROÏDE ET GROSSESSE

Nécessité d'établir des normes spécifiques de T4 libre au cours de chaque trimestre de grossesse et pour chaque trousse de dosage, à partir de population de patientes :

- ayant un apport iodé normal (200-250 $\mu\text{g}/\text{jour}$)
- euthyroïdiennes (TSH normale)
- sans contexte dysimmunitaire (Ac anti-TPO -)

Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

Valeurs de références des paramètres thyroïdiens

Suivi thyroïdien au cours de la grossesse:

- hypothyroïdie*
- hyperthyroïdie*

HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE

FREQUENCE

Variable en fonction :

- des populations étudiées

Hypothyroïdie clinique	0,2 - 0,5%	} 2-3%
Hypothyroïdie sub-clinique	2,0 - 2,5%	
Ac anti-TPO	5 - 18%	

études épidémiologiques avant 2004 dans des pays avec un apport iodé suffisant le plus souvent

Krassas GE et al, Endoc Rev, 2010, 31, 702-755

- du moment au cours de la grossesse

augmentation de la fréquence au cours de la grossesse

Glinoer D et al, J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79, 197

Negro R et al, J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91, 2487

- des critères de définition

TSH > 2,5 mU/L au 1^{er} trimestre

hypothyroïdie clinique	0,4%	} 7,2%
hypothyroïdie sub-clinique	6,8%	

augmentation en présence d'une carence iodée modérée

Moreno-Reyes R et al, J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98, 3694

HYPOTHYROIDIE ET GROSSESSE

ETIOLOGIES

Thyroïdite auto-immune

**Antécédents de chirurgie thyroïdienne ou de traitement
par l'iode radio-actif (Basedow, cancer)**

Causes médicamenteuses (amiodarone, lithium)

Radiothérapie cervicale antérieure

Carence en iode (\pm)

HYPOTHYROÏDIE ET GROSSESSE

Traitement de l'hypothyroïdie clinique et complications obstétricales

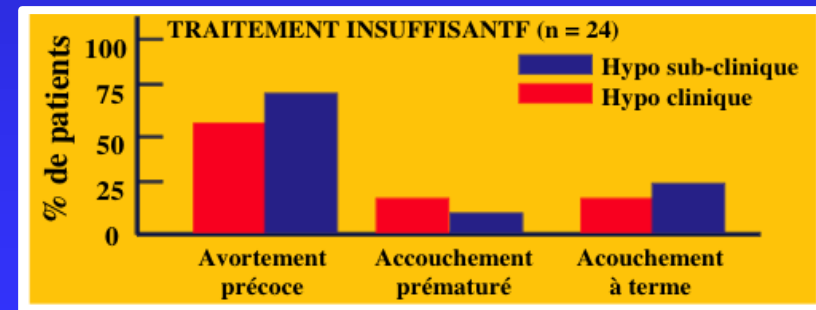
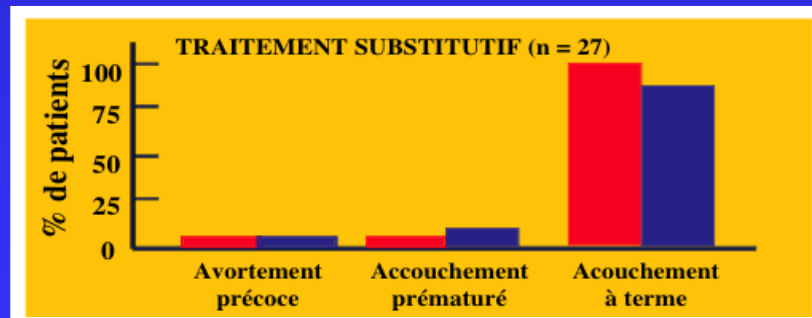
Le traitement par LT4 d'une hypothyroïdie clinique:

- diminue l'incidence de l'HTA gravidique¹
- diminue la fréquence des fausses couches^{2,3} et des accouchements prématurés³

¹ Leung AS et al, *Obstet Gynecol*, 1993, 81, 349

² Hallengren B et al, *Thyroid*, 2009, 19, 391

³ Abalovich M et al, *Thyroid*, 2002, 12, 63



Abalovich M et al, *Thyroid*, 2002, 12, 63

HYPOTHYROÏDE ET GROSSESSE

Bilan thyroïdien fonctionnel: TSH (\pm T4I)

- 1 mois après le début du traitement ou après chaque adaptation de dose de lévothyroxine
- toutes les 6 à 8 semaines après l'obtention de l'euthyroïdie: TSH < 2,5 mU/l au 1^{er} trimestre
< 3 mU/l au 2 et 3^{ème} trimestre.
- tous les mois pendant les 2 premiers trimestres puis une fois au cours du 3^{ème} trimestre

Surveillance pendant les 6 mois du post-partum afin d'adapter le traitement, en particulier en cas d'hypothyroïdie par thyroïdite chronique \rightarrow épisode de thyroïdite silencieuse.

Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

Valeurs de références des paramètres thyroïdiens

Suivi thyroïdien au cours de la grossesse:

- hypothyroïdie*
- hyperthyroïdie*

HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

ETIOLOGIES

Maladie de Basedow

étiologie la plus fréquente (85 %)

liée aux Ac anti-récepteur de la TSH

goitre, orbitopathie et myxoedème pré-tibial

aggravation relative au 1^{er} trimestre

amélioration pendant la 2^{ème} moitié de la grossesse

rechute fréquente dans le post-partum

Nodule et goitre hétéro-nodulaire hyperfonctionnel

Thyroïdite sub-aiguë

Thyrotoxicose gestationnelle transitoire non auto-immune

Thyrotoxicose factice

Mole hydatiforme et choriocarcinome

liés à l'activité TSH-like d' hCG

HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

BUT : Restaurer rapidement l'euthyroïdie maternelle sans affecter la fonction thyroïdienne fœtale

MOYENS :

Antithyroïdiens de synthèse +++++

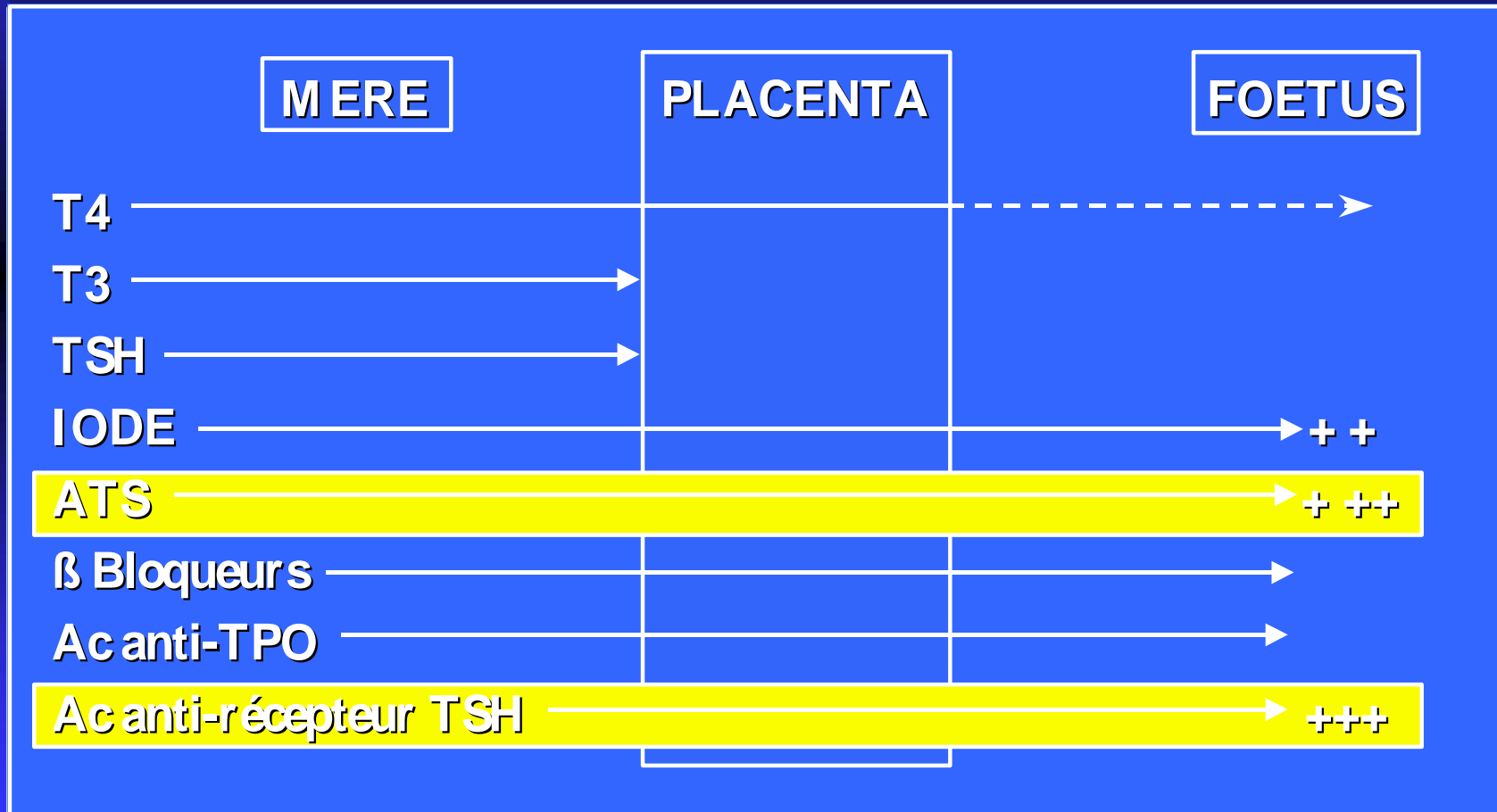
**β bloqueurs
Iode minéral** } **préparation à la chirurgie**

Iode radioactif : CI pendant la grossesse

Chirurgie

HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

BASES DU TRAITEMENT



HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

Traitement « préventif »

**Contrôle de la thyrotoxicose avant le début de la grossesse
Contraception efficace chez les femmes en âge de procréer
avec une thyrotoxicose traitée par anti-thyroïdien de synthèse**

Traitement de la thyrotoxicose au cours de la grossesse

- . Anti-thyroïdien seul pour contrôler la thyrotoxicose**
- . 1^{er} trimestre** Propylthiouracile car risque d'embryopathie au carbimazole/méthimazole (3 - 7 semaines)
Carbimazole/méthimazole si :
 - propylthiouracile non disponible**
 - intolérance ou effets secondaires au propylthiouracile**
- . 2-3^{ème} trimestre** traitement par carbimazole/méthimazole*
ou poursuivre le propylthiouracile avec surveillance du bilan hépatique.

** Abalovich M et al, J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92, S1-S47*

HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

SURVEILLANCE

Surveillance hématologique

risque d'agranulocytose

formule et numération toutes les semaines pendant un mois et stop ATS si neutrophiles inférieurs à 1500/mm³

si fièvre ou début d'angine (épisode infectieux ORL)

stop ATS et faire FNS en urgence

Surveillance clinique

poids +++, signes cliniques d'hyper ou d'hypothyroïdie

palpation et auscultation du goitre

Surveillance hormonale

toutes les 4 semaines

sitôt que la T4l est normalisée

dès que TSH dosable

T4l

T4l + TSH

TSH (\pm T4l)

Surveillance immunologique

Ac anti-récepteur de la TSH

HYPERTHYROÏDE ET GROSSESSE

Le dosage des Ac anti-récepteur de la TSH doit être pratiqué au cours du 1^{er} et 3^{ème} trimestres de la grossesse :

- chez toute patiente poursuivant un traitement par les ATS pour une maladie de Basedow gravidique.**
- chez toute patiente euthyroïdienne après un traitement par l'iode radioactif ou thyroïdectomie pour une maladie de Basedow antérieure.**
- chez toute patiente euthyroïdienne après un traitement médical pour une maladie de Basedow, si la surveillance obstétricale met en évidence un goitre foetal ou des anomalies de la croissance foetale.**

THYROÏDE ET GROSSESSE

QUAND DOSER LA T4 LIBRE AU COURS DE LA GROSSESSE

Au cours du dépistage de l'hypothyroïdie périphérique \pm

- si possible avant la grossesse, sinon au diagnostic
- après prévention de la carence iodée
- dosage de TSH en première intention

si TSH anormale \longrightarrow T4l \pm Ac anti TPO

Abalovich M et al, J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92, S1

Au cours de la surveillance d'une thyrotoxicose traitée

- maintien d'une concentration de T4 libre dans le 1/3 supérieur de la normale \longrightarrow euthyroïdie fœtale

Au cours de la surveillance d'une insuffisance thyroïdienne

- 1/3 supérieur de la normale \longrightarrow euthyroïdie fœtale

MESSAGES A EMPORTER.....

La connaissance du retentissement d'une hyperthyroïdie secondaire à une maladie de Basedow et d'une hypothyroïdie sur le développement de la grossesse devrait permettre de prévenir l'apparition de leurs conséquences obstétricales et foetales.

Nécessité d'une collaboration étroite entre les biologistes, les gynécologues, les obstétriciens et les endocrinologues pour la prise en charge des patientes présentant une maladie de Basedow et une hypothyroïdie au cours d'une grossesse.

Nécessité de valeurs de référence de la TSH et de T4I au cours de la grossesse:

- pour chaque trimestre
- pour chaque trousse de dosage
- pour chaque population étudiée
(ethnie, apport iodé ++)

MERCI DE VOTRE ATTENTION

