

■ Endocrinologie

Les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse

RÉSUMÉ : L'hypothyroïdie, en particulier la maladie de Hashimoto, est la pathologie la plus fréquente au cours de la grossesse : les doses de Lévothyrox doivent être augmentées de 30 à 50 % dès le 1^{er} trimestre. Il n'y a pas de risque de dysthyroïdie fœtale ou néonatale dans ce cas : la surveillance échographique fœtale sera habituelle.

La maladie de Basedow, en revanche, nécessite une consultation préconceptionnelle par des praticiens aguerris pour évaluer les risques materno-fœtaux. D'une part, il faudra arrêter les antithyroïdiens de synthèse tels que le carbimazole avant le 1^{er} trimestre du fait de risques malformatifs en les remplaçant si besoin par du propylthiouracile. D'autre part, il faudra doser les anticorps antirécepteurs à la TSH (TRAK).

En dehors de ces deux situations de pathologie thyroïdienne connue, les femmes enceintes devraient recevoir une supplémentation iodée et un dépistage ciblé (sur facteurs de risque uniquement) d'hypothyroïdie maternelle par le dosage de la TSH en début de grossesse.



V. CASTAIGNE

Service de Gynécologie-obstétrique
du Centre Hospitalier Intercommunal
de Créteil, coordonnateur du CPDPN.

■ Rappels physiologiques

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans le développement fœtal, en particulier celui du système nerveux central (prolifération et migration neuronales). Une hypo- ou une hyperthyroïdie peuvent affecter la croissance fœtale, en particulier le développement neurosensoriel, même si l'hypothyroïdie semble plus responsable de retard mental [1].

Les hormones thyroïdiennes sont également essentielles à la bonne adaptation extra-utérine (fonction respiratoire, thermorégulation, glycoligénèse et fonction cardiaque du nouveau-né).

1. Thyroïde maternelle et grossesse

Pendant la grossesse, la production d'hormones thyroïdiennes doit augmenter de 50 % pour maintenir les besoins maternels et fœtaux.

Il existe une homologie entre la TSH (thyroïdostimuline) et l'hCG (choriogonadotrophine) : l'hCG élevée, surtout au 1^{er} trimestre, va agir sur la glande thyroïdienne pour stimuler la surproduction d'hormones thyroïdiennes nécessaire à l'état de grossesse. Cette augmentation de la T4 va entraîner un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et de ce fait entraîner une baisse physiologique de la TSH.

Les limites basses de TSH diminuent pendant la grossesse, surtout au 1^{er} trimestre, avec des variations en fonction de l'origine ethnique et du lieu de vie (carence iodée...) allant de 0,02 à 0,4 mU/L. Un seuil inférieur à 0,1mU/L doit alerter sur une possible hyperthyroïdie (*tableau I*) [2].

En ce qui concerne les normes supérieures, celles-ci sont actuellement discutées, notamment dans les dernières recommandations de l'ATA (*American*

Endocrinologie

Auteur, pays (référence) (méthode d'analyse)	N	Gestation (semaines)	TSH, mU/L	
			Médiane	IC 95 %
Bestwick <i>et al.</i> , Italie (24) (AutoDELFIA)	5505	<16	1,07	0,04-3,19
Bestwick <i>et al.</i> , Royaume-Uni (24) (Advia Centaur)	16334	<16	1,11	0,06-3,50
Bocos-Terraz <i>et al.</i> , Espagne (264) (Architect)	481	<14	0,94	0,41-2,63
Gilbert <i>et al.</i> , Australie (271) ^b (Architect)	1817	9-13	0,74	0,02-2,15
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> , États-Unis (270) ^c	8351	T1	1,00	0,12-3,37
(Immulite 2000)	8415	T2	1,19	0,35-3,35
La'ulu <i>et al.</i> , États-Unis (139,265) ^c	2172	10-13	0,94	0,02-2,69
	2683	14-20	1,14	0,15-3,11
Li <i>et al.</i> , Chine (17) (Cobas Elesys 601)	640	7-12	1,47	0,10-4,34
Männistö <i>et al.</i> , Finlande (266)	4333	T1	1,11	0,08-3,54
(Architect i2000)	747	T2	1,37	0,11-4,24
Medici <i>et al.</i> , Pays-Bas (267) (Vitros ECI)	5186	8-18	1,30	0,03-4,04
Pearce <i>et al.</i> , États-Unis (142) (Advia Centaur)	585	<14	1,1	0,04-3,60
Quinn <i>et al.</i> , Russie (272)	380	T1	1,66	0,09-4,67
(Abbott AxSYM)	549	T2	2,00	0,20-4,68
Springer <i>et al.</i> , République tchèque (268) ^h (ADVIA Centaur)	4337	9-11	1,21	0,06-3,67
Stricker <i>et al.</i> , Suisse (262)	575	6-12	0,95	0,07-2,82
(Architect i2000SR)	528	T2	1,02	0,20-2,79
Vaidya <i>et al.</i> , Royaume-Uni (Modular E 170) (274)	1089	<12	1,08	0,14-3,19

Tableau 1 : Taux de TSH dans différents pays en début de grossesse (d'après [2]).

Thyroid Association) [2] qui proposent de fixer le seuil à 4 mU/L pour définir une hypothyroïdie.

En cas d'augmentation ou de diminution de la TSH, le dosage de la T4 permettra de différencier les dysthyroïdies (hypo ou hyper) avérées quand la T4 est hors des normes des dysthyroïdies frustes quand la T4 reste normale.

2. Quid de la supplémentation en iode ?

La France faisant partie des zones endémiques de carence iodée, les endocrinologues recommandent un apport de 150 µg/j avant la conception qui sera à poursuivre tout au long de la grossesse ; cette dose est en accord avec les dernières recommandations de l'ATA [2].

3. Thyroïde fœtale

La formation de la thyroïde fœtale commence dès le 1^{er} trimestre avec la

présence d'une thyroïde dans sa loge dès 7 SA (semaines d'aménorrhée). À 12 SA, la synthèse de thyroglobuline commence. La glande thyroïdienne est réellement fonctionnelle vers 20/22 SA.

La thyroïde fœtale peut être impactée par le passage transplacentaire de différents éléments en situation normale ou pathologique (**fig. 1**) [3]. Il va donc y avoir un effet potentiel de l'iode, des anti-

TPO (anticorps anti-thyroperoxydase), et surtout en situation pathologique des antithyroïdiens de synthèse (ATS) et des anticorps antirécepteurs à la TSH (TRAK).

Hypothyroïdies maternelles

1. Fréquence et étiologies

La prévalence de l'hypothyroïdie maternelle est variable suivant la définition utilisée. Si on s'intéresse aux hypothyroïdies avérées connues et traitées avant la grossesse, cela concerne 2 % des grossesses, mais si on inclut les hypothyroïdies frustes (T4 normales), avec TSH > 2,5 mU/L, la prévalence est multipliée par 3 ou 4 [2].

L'étiologie principale est la maladie de Hashimoto qui est une pathologie auto-immune avec parfois présence d'anticorps anti-TPO, lesquels n'ont pas d'action démontrée sur la thyroïde fœtale. En revanche, ces anticorps constituent un facteur de risque d'hypothyroïdie maternelle et de certaines complications obstétricales (fausse couche spontanée, prématurité).

Un cas particulier est à souligner : les patientes ayant un antécédent de maladie de Basedow traitée par thyroïdecomie ou iode peuvent avoir des TRAK résiduels susceptibles d'induire une hyperthyroïdie fœtale. Il faut donc bien penser à interroger la patiente sur l'origine de son hypothyroïdie.

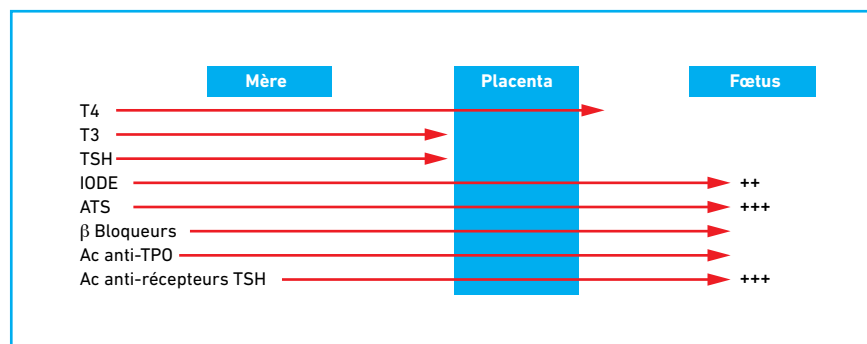


Fig. 2 : Passage transplacentaire avec impact sur la thyroïde fœtale.

2. Conséquences materno-fœtales

L'hypothyroïdie maternelle est associée à des risques maternels accrus de fausses couches, d'hypertension gravidique, de prééclampsie, de prématurité, d'anémie et d'hémorragie du post-partum [3].

Sur le plan néonatal, l'hypothyroïdie maternelle est associée à des petits poids de naissance et à une diminution du QI [1]. Cet impact est surtout retrouvé pour des TSH > 4-5 mU/L [4].

3. Prise en charge durant la grossesse

● En cas d'hypothyroïdie connue et traitée

Il faut augmenter les doses d'environ 30 à 50 % dès le diagnostic de grossesse ou en préconceptionnel. Le but étant une TSH autour de 1 mU/L et une T4L dans la norme, le bilan sera à contrôler chaque mois.

Si des anti-TPO sont présents, ils n'ont pas d'action démontrée sur la thyroïde fœtale, il n'y a donc pas de surveillance fœtale particulière.

● Quid du bilan thyroïdien systématique en début de grossesse ?

Les différentes recommandations des sociétés savantes proposent plutôt un dépistage ciblé car, même s'il s'agit d'une pathologie fréquente, il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée démontrant l'efficacité du traitement d'une hypothyroïdie fruste sur la survenue de complications obstétricales ou sur le QI des enfants [5].

Les dernières recommandations américaines [2] proposent un dosage de TSH en début de grossesse pour un grand nombre de patientes :

- antécédents familiaux de maladie thyroïdienne ;
- antécédents personnels de maladie thyroïdienne ou signes cliniques évocateurs d'une pathologie thyroïdienne ;

- antécédents d'irradiation cervicale ou cérébrale ;
- notion d'anticorps thyroïdiens positifs ;
- diabète de type 1 ou autres maladies auto-immunes ;
- antécédents d'infertilité, de fausses couches répétées ou d'accouchement prématuré ;
- présence d'un goitre ;
- âge > 30 ans ;
- obésité morbide ;
- zone de carence iodée modérée à sévère.

Ces recommandations fixent un seuil à 4 mU/L pour le diagnostic d'une hypothyroïdie. Cependant, quand la TSH se situe entre 2,5 et 4, la présence de signes cliniques ainsi que le dosage de la T4 et des anti-TPO vont permettre de réfléchir à l'indication d'un traitement (*tableau II*) [6].

4. Post-partum

L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Le nouveau-né bénéficiera du bilan thyroïdien systématique de dépistage de l'hypothyroïdie au moment du test de Guthrie.

■ Hyperthyroïdies maternelles

1. Étiologies et signes cliniques

Les signes cliniques d'hyperthyroïdie (thyrotoxicose) sont les suivants :

- asthénie ;
- tachycardie ;
- sueurs ;
- tremblements ;
- amaigrissement masqué par la prise pondérale de la grossesse ;
- à l'examen, il peut exister un souffle systolique et des signes plus évocateurs tels que le goitre ou l'exophtalmie spécifiques de la maladie de Basedow [3].

Il existe 2 causes d'hyperthyroïdie pendant la grossesse :

- l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (la plus fréquente, soit 2 % des cas environ), liée à l'homologie struc-

turelle entre l'HCG et la TSH ; les signes vont donc régresser avec la diminution du taux d'HCG au début du 2^e trimestre de la grossesse. Le traitement par anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) est habituellement inutile et non souhaitable ;

- la maladie de Basedow (0,5 à 1 % des grossesses), maladie auto-immune avec présence inconstante d'anticorps antirécepteurs à la TSH, ou TRAK. Spécifiques de la maladie de Basedow, ces anticorps sont le plus souvent stimulants et responsables de l'hyperproduction de T4.

2. Conséquences materno-fœtales d'une maladie de Basedow

Cette pathologie nécessite une prise en charge par des praticiens spécialisés avec une étroite collaboration endocrinologue-obstétricien et pédiatre.

L'hyperthyroïdie non traitée pendant la grossesse majore les risques maternels, notamment sur le plan cardiologique (insuffisance cardiaque à haut débit, crise aiguë thyrotoxique). Les risques de prééclampsie et d'éclampsie avec hémotome rétroplacentaire sont également augmentés [3].

Dans la majorité des cas, la maladie va s'aggraver au 1^{er} trimestre, puis s'améliorer du fait de la tolérance immunitaire, comme en témoigne la baisse habituelle des TRAK [7] au cours de la 2^e partie de la grossesse.

Sur le plan fœtal, des dysthyroïdies, dont le signe d'appel est un goitre fœtal, sont possibles, en lien avec le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse (hypothyroïdie) et/ou des TRAK qui sont le plus souvent stimulants (hyperthyroïdie). La surveillance échographique de la thyroïde [7] doit être réalisée par des praticiens expérimentés en lien avec un centre de diagnostic prénatal.

Dans une série rétrospective française récente [8] regroupant plus de

Endocrinologie

Événements au cours de la grossesse	Recommandation	Avantages	Inconvénients
Anti-TPO positifs			
TSH > 10 IU/L	Le traitement par LT4 est fortement recommandé	Le traitement de l'hypothyroïdie avérée réduit le risque de complications pendant la grossesse	Aucun
TSH 4,0-10 IU/L	Le traitement par LT4 est recommandé	Le traitement dans ce groupe réduit le risque de complications pendant la grossesse et le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée	Le traitement par LT4 doit être surveillé afin d'éviter un sous/surdosage
TSH 2,5-4,0 IU/L	Le traitement par LT4 peut être envisagé	Le traitement doit être réservé aux grossesses à risque de complications telles que l'infertilité ou les fausses couches à répétition (preuves insuffisantes concernant les accouchements prématurés)	● Faible recommandation ● Risque élevé de surdosage ● Pas de preuve de l'efficacité pour : – le diabète gestationnel – les troubles de l'hypertension – retard de croissance
TSH < 2,5 IU/L	Le traitement par LT4 n'est pas recommandé	Le traitement doit être réservé aux grossesses à risque de complications telles que l'infertilité, les PMA ou les fausses couches à répétition, et être examiné au cas par cas	Les preuves sont insuffisantes pour déterminer de manière concluante si le traitement par LT4 améliore la fertilité ou diminue le risque de fausse couche chez les femmes euthyroïdiennes avec anti-TPO positifs
Anti-TPO négatifs			
TSH > 10 IU/L	Le traitement par LT4 est fortement recommandé	Une TSH > 10 IU/L peut être considérée comme une hypothyroïdie avérée	La qualité des preuves est faible
TSH > 4,0-10,0 IU/L	Le traitement par LT4 est recommandé	Risque similaire pour hypothyroïdie subclinique et anti-TPO positifs lorsque la TSH est > 5-10 IU/L	● Faible recommandation ● La qualité des preuves est faible ● Le traitement devrait être considéré avec prudence si les abaques de référence ne sont pas disponibles
TSH 2,5-4,0 IU/L	Le traitement par LT4 ne devrait pas être utilisé	Une faible dose de LT4 peut être utilisée pour les femmes subissant une FIV ou ICSI dans le but d'atteindre une TSH < 2,5 IU/L	Les preuves sont insuffisantes pour déterminer de manière concluante si le traitement par LT4 améliore la fertilité chez les femmes anti-TPO négatifs et euthyroïdiennes
TSH < 2,5 IU/L	Le traitement par LT4 n'est pas recommandé	Aucun	● Forte recommandation contre l'utilisation du traitement LT4 dans cette situation ● Risques potentiellement iatrogènes liés à l'utilisation de thyroxine pendant la grossesse : – retard de croissance – anomalies du développement cérébral chez l'enfant

Tableau II : Indications de traitement pendant la grossesse (d'après [6]). FIV : fécondation *in vitro*; ICSI : *intracytoplasmic sperm injection*.

400 patientes avec TRAK +, 46 fœtus (11 %) ont eu un goitre thyroïdien majoritairement hypothyroïdien (n = 34) toujours en lien avec la prise d'ATS. Le seuil de TRAK pour ne pas méconnaître un goitre fœtal était fixé à 2,5 UI/L (sensibilité à 100 % mais valeur prédictive positive seulement à 26 %, voire 8 % chez les patientes n'ayant pas d'ATS comme le montre le **tableau III**).

Une autre série française [9], reprise dans les recommandations américaines de 2017 [2], fixe quant à elle un seuil de TRAK à 5 UI/L, soit 3 fois la limite supérieure pour la surveillance de la thyroïde fœtale.

Les TRAK restent très majoritairement stables ou baissent pendant la grossesse, mais dans la série d'Abeillon-du-Payrat [9] une augmentation atypique dans 15 % des cas fait recommander une surveillance trimestrielle au cours de la grossesse.

3. Prise en charge antéconceptionnelle d'une maladie de Basedow

Une consultation avec l'endocrinologue référent est nécessaire afin d'évaluer l'évolutivité de la maladie de Basedow, la nécessité de maintenir un traitement antithyroïdien et de doser les TRAK.

Il existe des risques malformatifs [10] en lien avec la prise de carbimazole et de thiamazole si la prise survient avant 10 SA. Cela concerne 4 % des grossesses exposées et les malformations répertoriées par le CRAT (Centre de référence

sur les agents tératogènes) sont les suivantes : aplasies circonscrites du cuir chevelu (*aplasia cutis*), atrésies des choanes, de l'œsophage, dysmorphies faciales, anomalies de la paroi abdominale ou des mamelons. En prévision d'une grossesse, il faut donc essayer d'arrêter les ATS sans prendre de risque maternel ou changer le traitement par du propylthiouracile (PTU).

4. Prise en charge durant la grossesse

Les posologies d'antithyroïdiens doivent être aussi faibles que possible en cours de

POINTS FORTS

- En cas d'hypothyroïdie traitée avant la grossesse, augmenter les doses de traitement substitutif de 30-50 % pour un objectif de TSH autour de 1 mU/L et une T4 normale.
- En cas de TSH entre 2,5 et 4 mU/L, un traitement substitutif sera à discuter en fonction de signes cliniques, du dosage de la T4 et de la positivité des anti-TPO.
- La maladie de Basedow nécessite une collaboration spécialisée obstétrico-endocrino-pédiatrique ainsi qu'une consultation préconceptionnelle.
- Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) présentent des risques malformatifs au 1^{er} trimestre pour le carbimazole et des risques d'hypothyroïdie fœtale : ils doivent être donnés à doses minimales efficaces (patiente asymptomatique et T4 à la limite supérieure de la normale).
- En cas de TRAK à plus de 2,5 UI/mL et/ou de prise d'ATS, il existe un risque de dysthyroïdie dès la période fœtale qui nécessite une surveillance mensuelle spécialisée de la thyroïde fœtale et impose d'avertir les néonatalogistes.

grossesse pour éviter une hypothyroïdie fœtale, quitte à maintenir la mère en légère hyperthyroïdie (T4 à la limite supérieure de la normale).

Au 1^{er} trimestre, si un traitement est nécessaire, le PTU doit remplacer le traitement habituel si cela n'a pas été fait en préconceptionnel. Ce traitement, s'il est bien toléré cliniquement et au niveau du bilan hépatique maternel, peut être poursuivi durant toute la grossesse, ou changé de nouveau par du carbimazole qui présente moins d'effets indésirables hépatiques [10].

	Seuil optimal IU/L	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %	Corrélation satisfaisante %	Aire sous la courbe
Toutes les femmes (n = 417) recevant un traitement antithyroïdien durant la grossesse	2,5	100 (100-100)	64 (60-68)	26 (22-30)	100 (100-100)	68	0,91 (0,87-0,94)
Oui (n = 145 ; 35,0 %)	2,5	100 (100-100)	39 (31-47)	38 (30-46)	100 (100-100)	40	0,83 (0,76-0,90)
Non (n = 272 ; 65,0 %)	2,5	100 (100-100)	73 (68-78)	8 (5-11)	100 (100-100)	74	0,91 (0,87-0,94)

Tableau III : Relation entre goitre fœtal et taux de TRAK [8].

Endocrinologie

En cas de prise d'ATS et/ou de TRAK supérieure à 2,5 UI, une surveillance échographique mensuelle de la thyroïde fœtale est indiquée [8].

5. Post-partum

L'allaitement est possible, même si la patiente est toujours sous ATS, avec une préférence pour le PTU qui passe moins dans le lait (CRAT).

Si le traitement par ATS est poursuivi jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devra avoir un bilan thyroïdien au cordon avec dosage des TRAK s'ils étaient positifs chez la mère (risque d'hypo- ou hyperthyroïdie transitoire ayant un impact sur l'adaptation néonatale).

Pour la mère, il faut se méfier des rechutes de maladie de Basedow du post-partum.

BIBLIOGRAPHIE

1. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med*, 1999;341:549-555.
2. ALEXANDER EK, PEARCE EN, BRENT GA *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 2017;27:315-389.
3. WÉMEAU JL, D'HERBOMEZ M, PERMINENIS P *et al.* Thyroïde et Grossesse. *EMC endocrinologie*, 2005;2:105-120.
4. LEVIE D, KOREVAAR TIM, BATH SC *et al.* Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;1:2967-2979.
5. YAMAMOTO JM, BENHAM JL, NERENBERG KA *et al.* Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2018;8:e022837.
6. VELASCO I, TAYLOR P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol*, 2018;178:D1-D12.
7. LUTON D, LE GAC I, VUILLARD E *et al.* Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:6093-6098.
8. BANICÉ M, ESTELLAT C, BIRAN V *et al.* Study of the factors leading to fetal and neonatal dysthyroidism in children of patients with graves disease. *J Endocr Soc*, 2017;1:751-761.
9. ABEILLON-DU-PAYRAT J, CHIKH K, BOSSARD N *et al.* Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2014;171:451-460.
10. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes: Carbimazole/Thiamazole; mise à jour février 2017. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.