

Thyroïde et grossesse

Collège de Gynécologie CVL

Thyroïde et grossesse

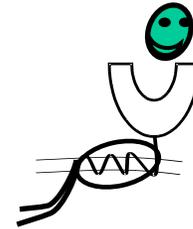
P. Rodien

-Endocrinologie

-Centre de référence des maladies de la réceptivité hormonale,

-INSERM U1083,

-CHU d'Angers



La grossesse



Hyperthyroïdie

Collège de Gynécologie CVL

Questions

- ✓ Diagnostic de l'hyperthyroïdie
- ✓ Traitement pendant la grossesse
- ✓ Prédiction du risque de dysfonction thyroïdienne néonatale
- ✓ Evolution du nouveau-né, puis de l'enfant
- ✓ Evolution maternelle?
- ✓ Allaitement?

Collège de Gynécologie CVL

La TGT c'est l'extrême de l'adaptation thyroïdienne à la gestation

- ✓ 20 % de femmes ont une TSH basse au 1er Trimestre
- ✓ 2% ont aussi une T4l élevée
- ✓ 1% ont aussi des signes cliniques d'hyperthyroïdie, souvent associés avec des vomissements importants (Hyperémèse gravidique)
- Devant des vomissements importants, une absence de prise de poids 

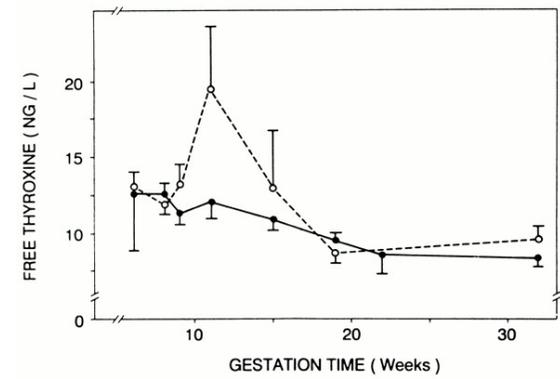
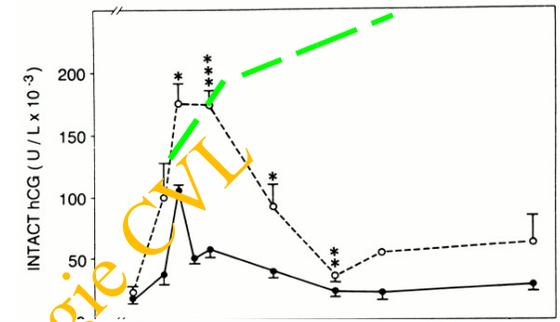
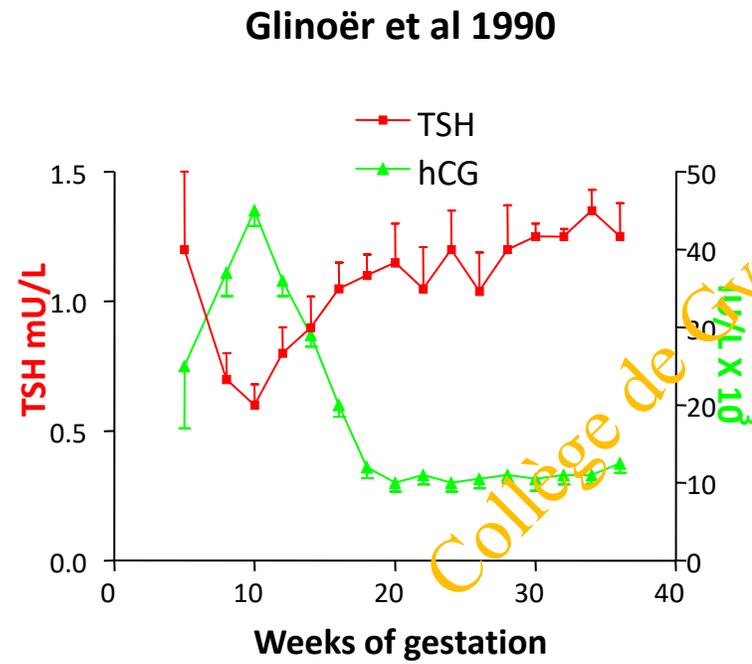
Doser la TSH

Devant une TSH effondrée chez la femme enceinte

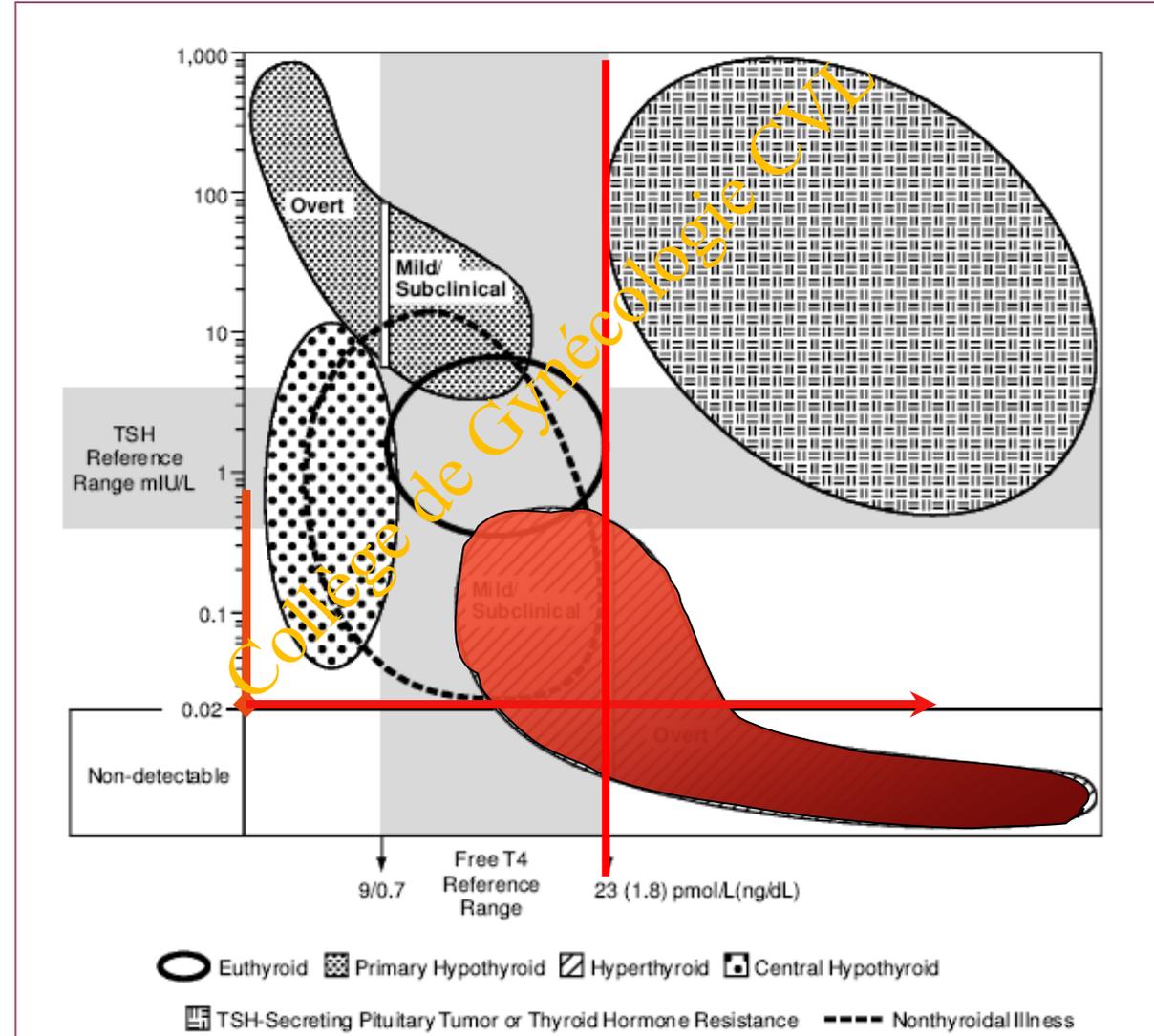
Regarder

- Le terme de la grossesse et le nombre de fœtus
- La clinique: signes d'hyperthyroïdie? Vomissements?
- La concentration d'hCG et celle de T4 libre
- Les anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAKs)

Pourquoi doser l'hCG ?



Pourquoi regarder la T4I ?



Thyroid 2003

Pourquoi les anticorps ?

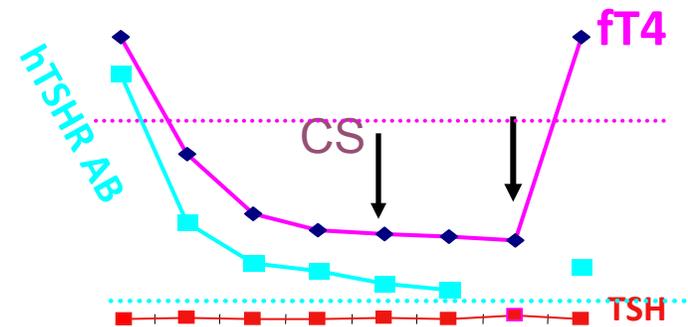
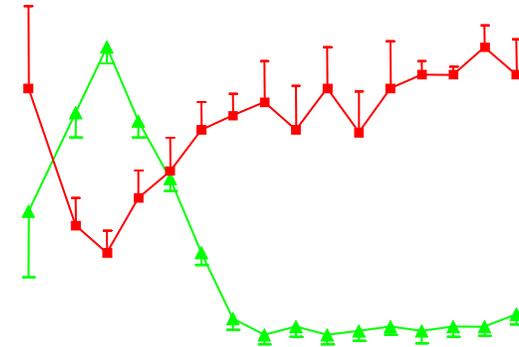
Patiente vue à 29 SA

✓ Début de grossesse: vomissements jusqu'à 3mois, perte de 5kgs, sueurs, 92/mn, elle va mieux mais la TSH reste freinée ➡

- TSH: 0.11 mUI /l;
- fT4: 9.5 pmole /l (7.5- 21.1),
- hCG: 16836 UI/l

Collège de Gynécologie CVL

-AC anti-récepteur de la TSH: 1.7 UI/l (N<1,5)



Faut-il traiter la TGT ?

La TGT modérée (clinique et T4I) de courte durée?

⇒ Non

La TGT sévère (clinique et T4I) ou prolongée:

• ⇒ Parfois (< 1% des grossesses)

➤ Bêtabloqueurs

➤ Rarement, ATS (PTU) pour une courte durée

➤ Surveillance étroite (10 à 15 j) de la T4I et de la TSH

➤ Et adaptation rapide du traitement

➤ Une hyperthyroïdie persistant au-delà de 20 SA est suspecte

Traitement de la maladie de Basedow

- PTU plutôt que CBZ ou MMI jusqu'à 12 SA
 - Surveillance des transaminases?
- Au-delà de 12-13 SA: CBZ ou MMI
- Faut-il remplacer le PTU par CBZ?
- Pas de schéma combiné (ATS +T4)

Collège de Gynécologie CVL

Adaptation du TTT

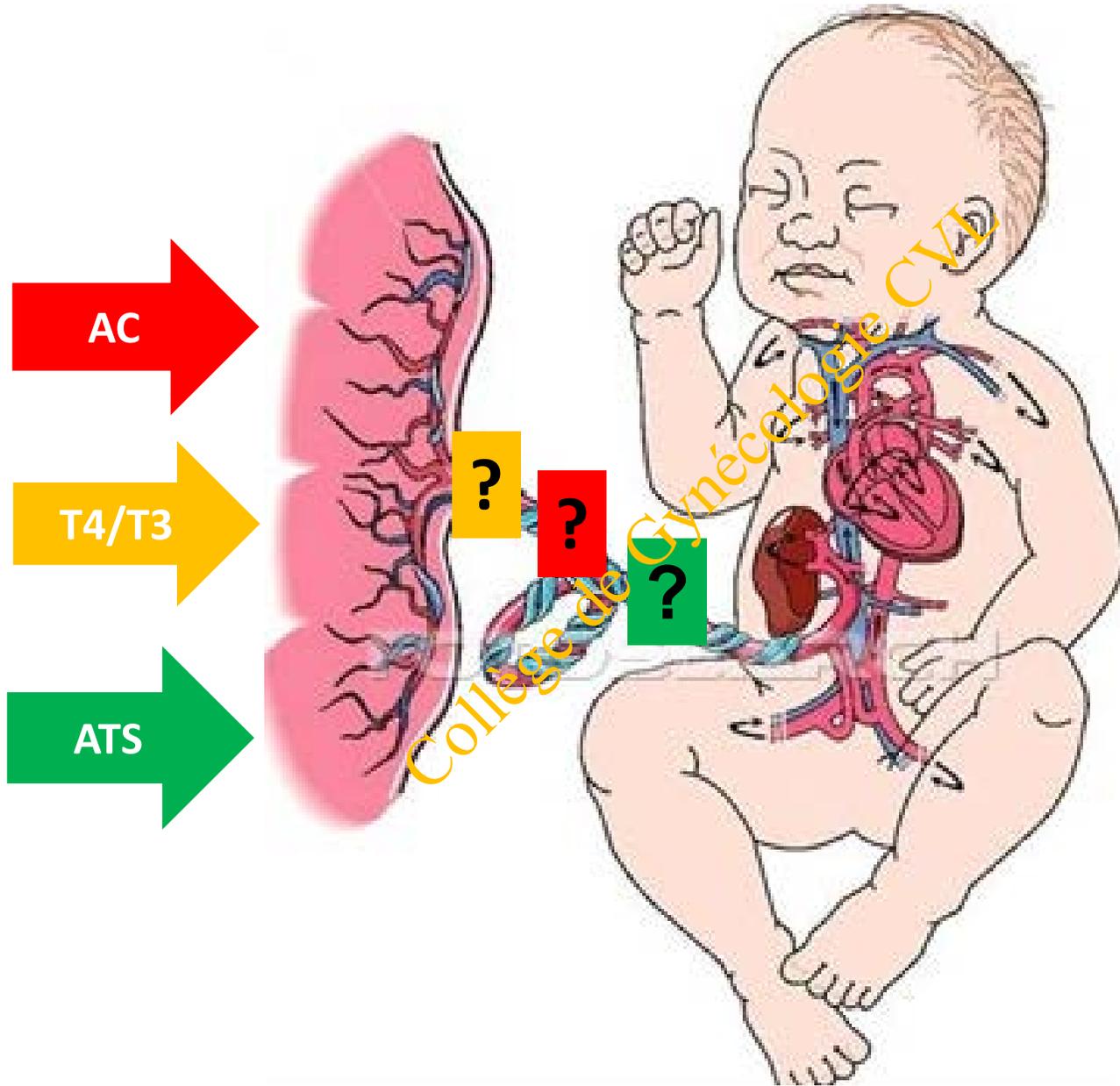
- T4I partie haute de la norme
- Dosages /2 semaines jusqu'à stabilisation
- Puis au moins mensuel

Collège de Gynécologie CVL

Questions

- ✓ Evolution du nouveau-né, puis de l'enfant
 - ✓ Risque d'hyperthyroïdie
 - ✓ Risque d'hypothyroïdie
 - ✓ Evolution à long terme
- ✓ Evolution de la mère
- ✓ Allaitement?

Collège de Gynécologie CVL



Quelle fréquence?

- ✓ Hyperthyroïdie: 1 % des NN de mère Basedowienne?
- ✓ Hypothyroïdie transitoire 1%
- ✓ Plus élevée dans certaines séries
 - ✓ Etudes systématiques 10 % (Rosenfeld H, 2009)
 - ✓ Biais de recrutement (Clavel S 1990, Peleg D 2002)

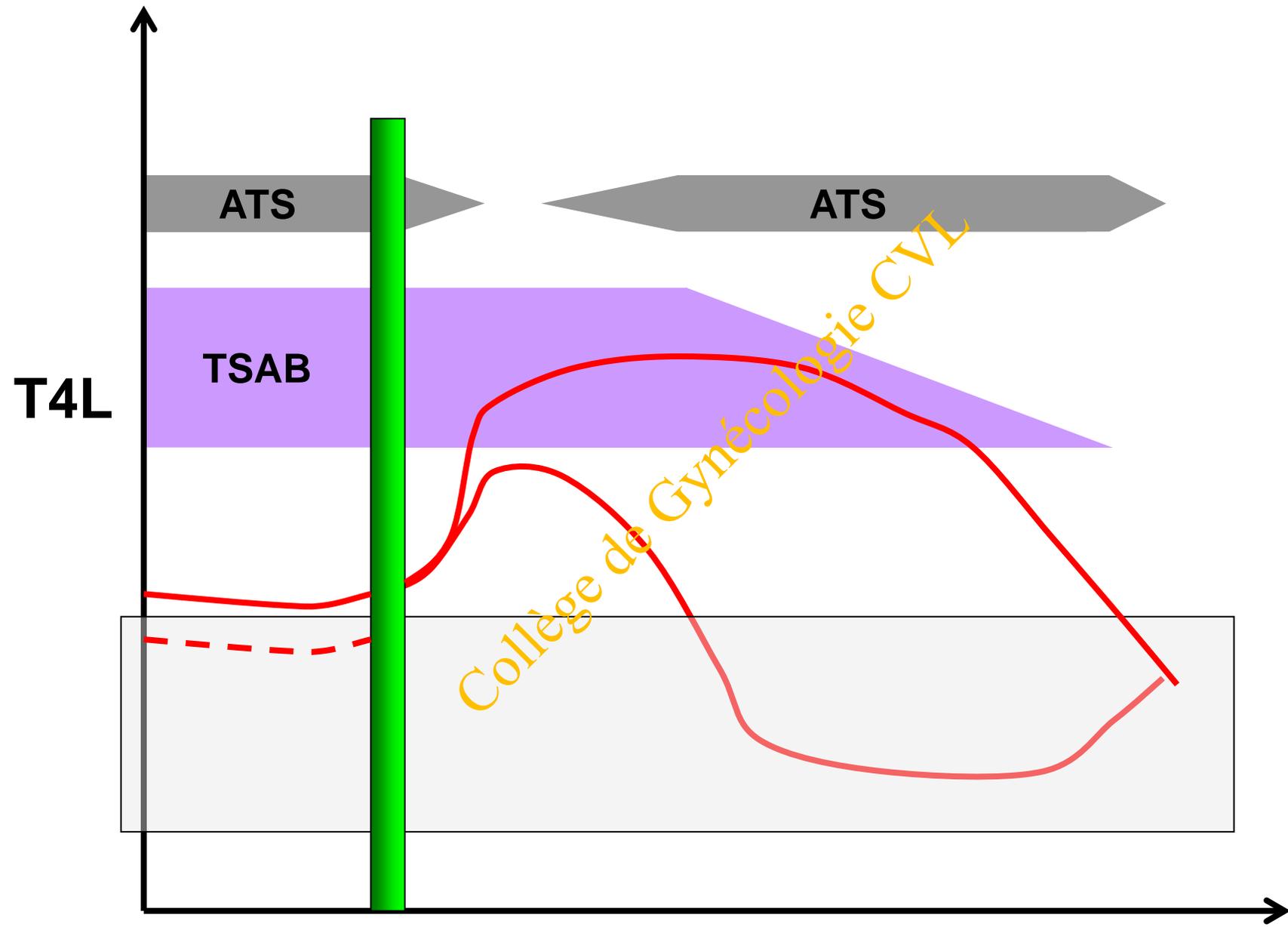
Peut-on prédire la séquence
d'évènements néonataux?

Collège de Gynécologie CVL

Souvent oui

- ✓ Mère hyperthyroïdienne pendant la grossesse
 - ✓ TRABs++
 - ✓ Anti-thyroïdiens maintenus à forte dose
- Ce sont des ACs stimulants, risque d'hyperthyroïdie néonatale entre J1 et J3

Collège de Gynécologie CMTL



ATS

ATS

TSAB

T4L

College de Gynécologie CVL

Ma... :33SA

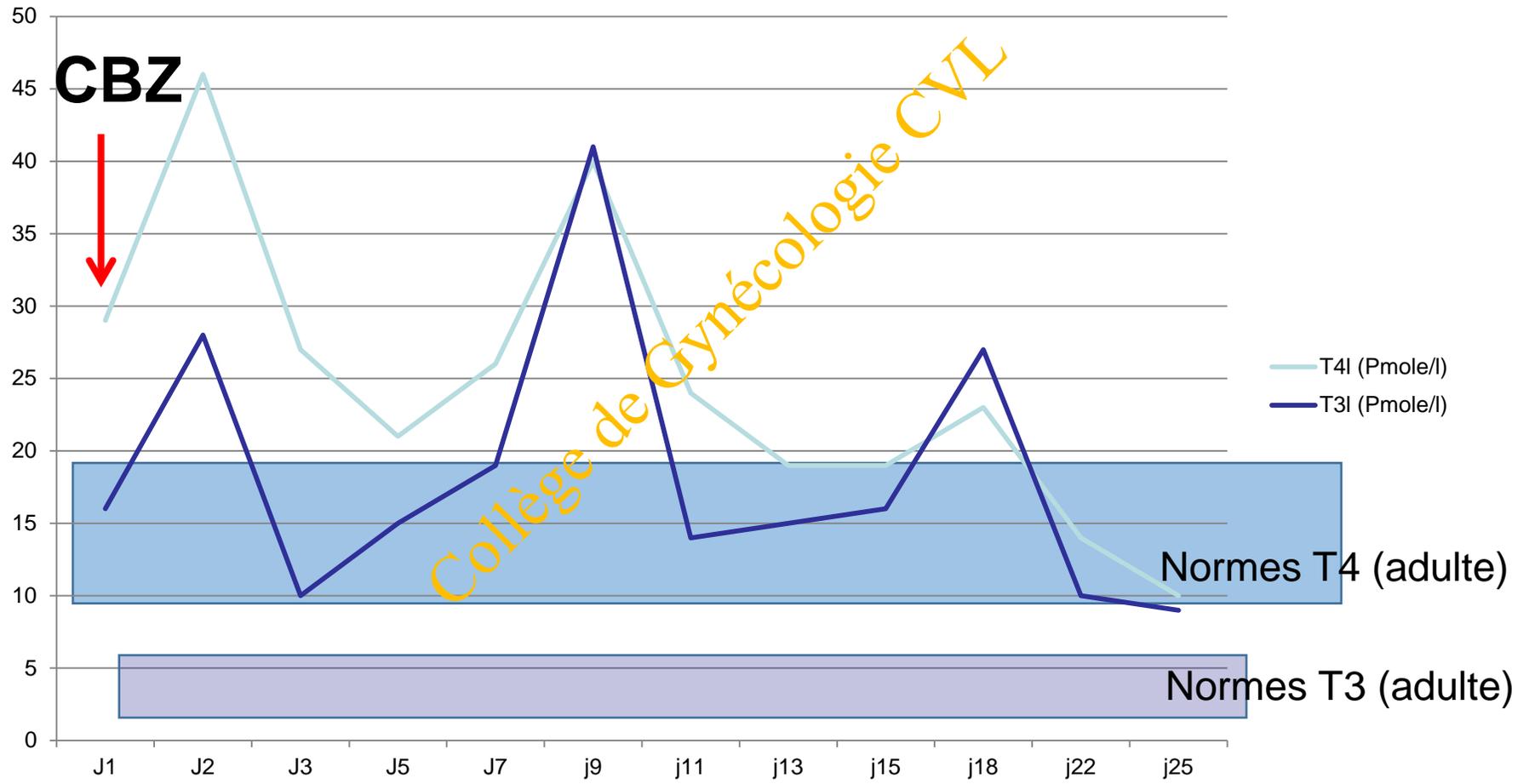
Mère thyroïdectomisée;

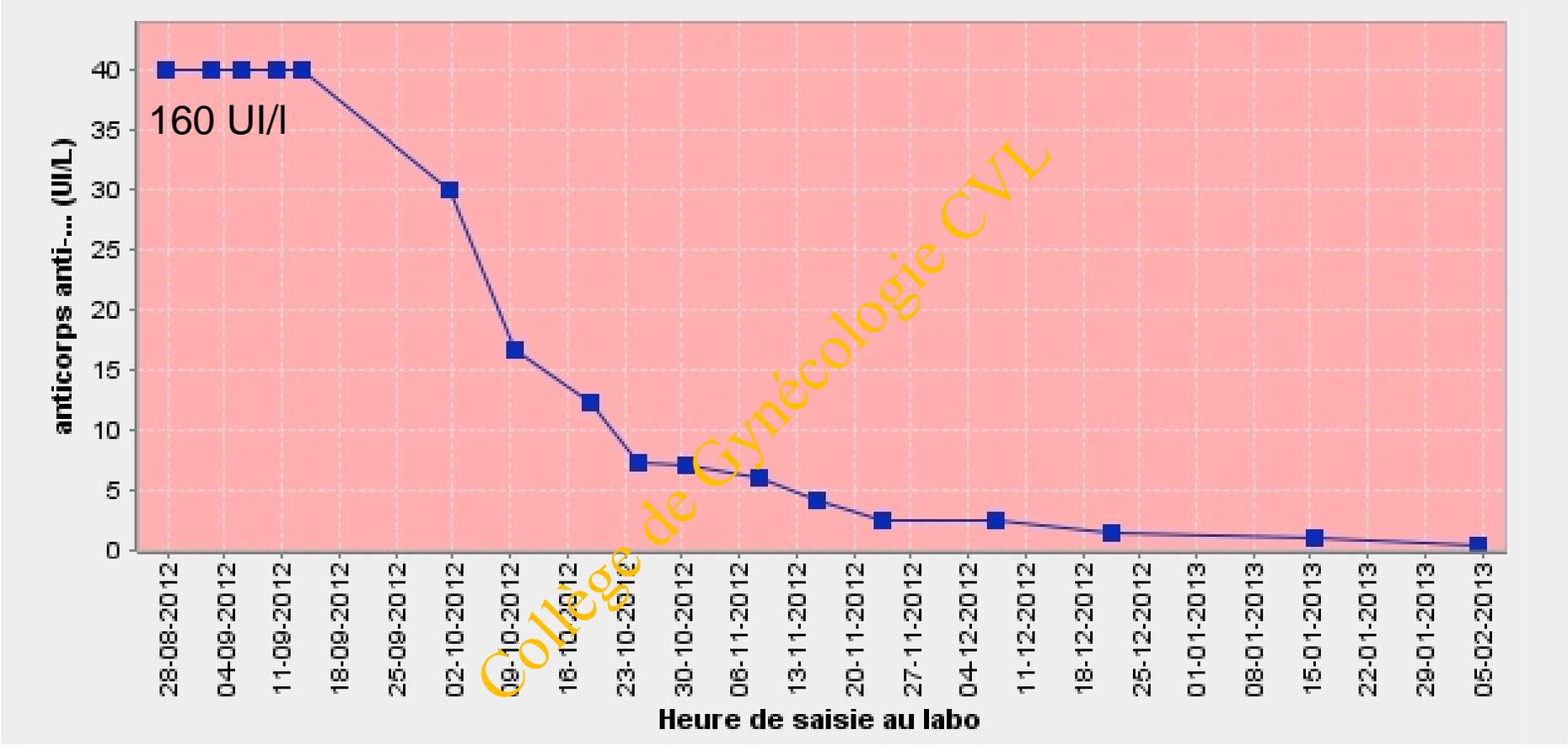
TRABs AV grossesse 40 UI/l,

Hyperthyroïdie foétale 23 SA, TRABs 260UI/l,

CBZ (20-30mg/j, jusqu'à la fin de la grossesse)

Collège de Gynécologie CVL





College de Gynécologie CVL

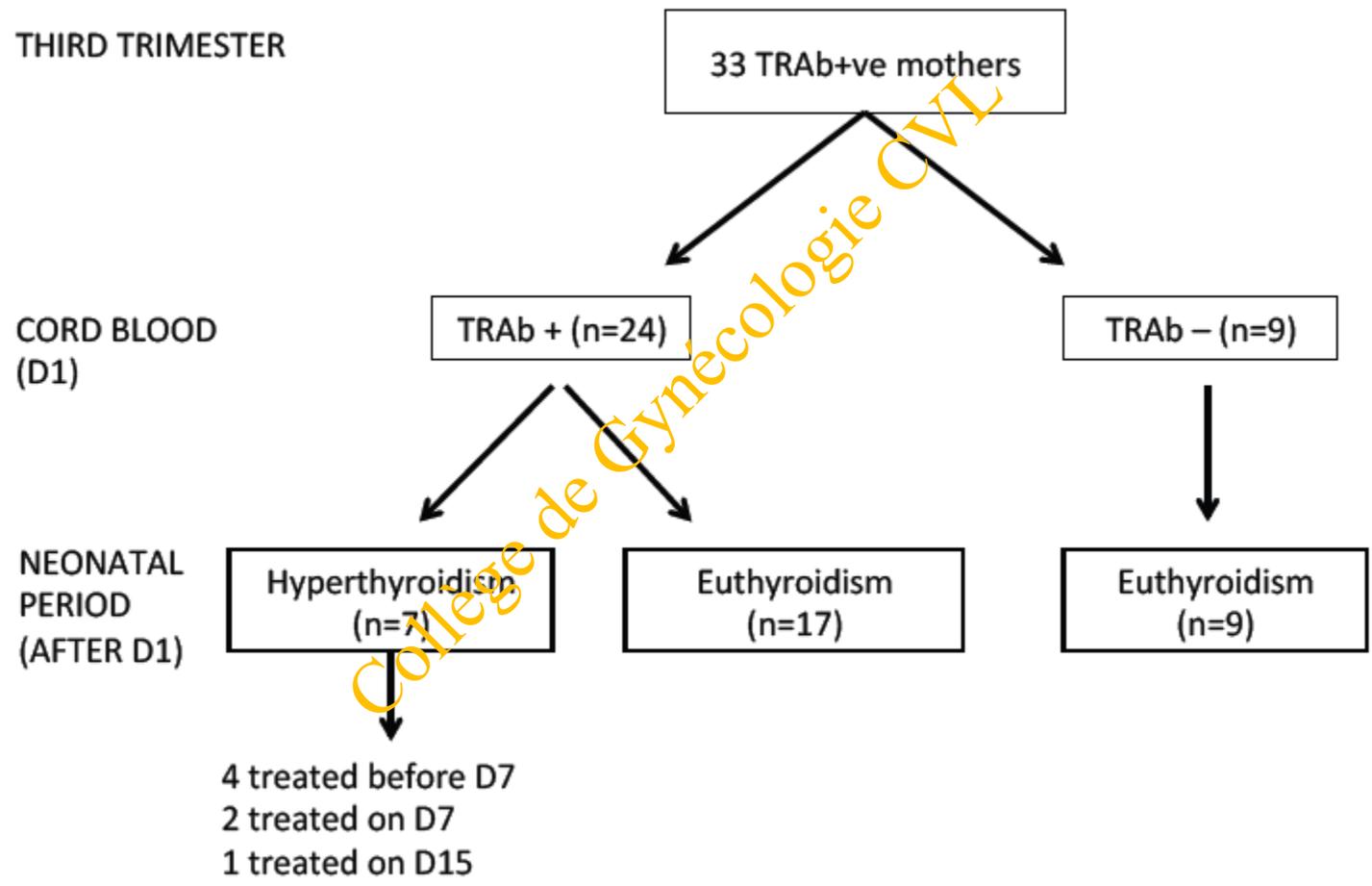


Table 3. Characteristics of the 7 neonates with transient hyperthyroidism

Patient	TRAb IU/l (x-ULN)	Goiter during 3 rd trimester	Goiter on D1 Clinical/US	FT4 pmol/l on D1	FT3 pmol/l on D1	TSH mIU/l on D1	CMZ treatment duration
1	23.5 (14.7)	90 th p	No/Yes	9.7	1.2	5.03	D3 to D30
2	24 (2.7)	yes	Yes/Yes	12.8	2	10.5	D7 to D30
3	46 (5.1)	no	Yes/Yes	9.6	2.3	20.2	D7 to M2
4	63 (39.6)	yes	Yes/Yes	8.2	2.6	6.65	D5 to D30
5	40 (25)	yes	No/Yes	12.9	3.1	0.05	D2 to D40
6	5.2 (3.3)	90 th p	No/No	16.4	2.1	1.95	D4 to M2
7	28 (2)	no	Yes/Yes	20.5	NA	48	D15 to D30

TRAb, TSH receptor antibody; ULN, upper limit of normal; D, day; US, ultrasonographic; CMZ, Carbimazole (methimazole pro-drug); p, percentile; FT4, serum free thyroxine concentration; TSH, serum thyroid stimulating hormone concentration; NA: not available

Souvent oui

- ✓ Mère spontanément euthyroïdienne
 - ✓ Arrêt des ATS avant ou en début de grossesse
 - ✓ TRABs indétectables ou faiblement positif
- Pas d'activité stimulante importante: nouveau-né euthyroïdien

Quel seuil de TRABs ?

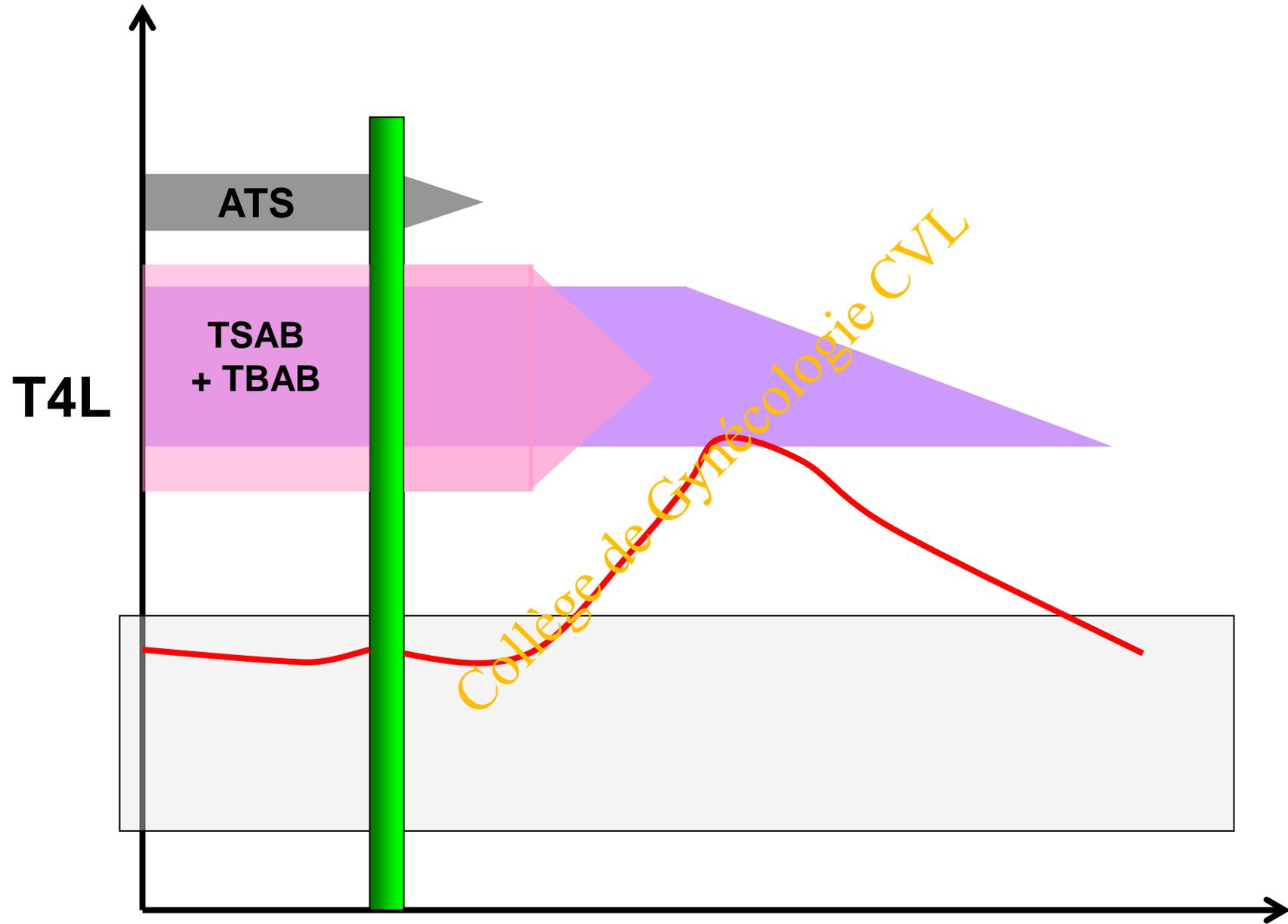
- ✓ Autour de 5 UI/l en fin de grossesse
- ✓ TRAKs > 5 risque d'hyperthyroïdie néonatale
- ✓ TRAKs <5 très faible risque
- ✓ < 3 risque nul

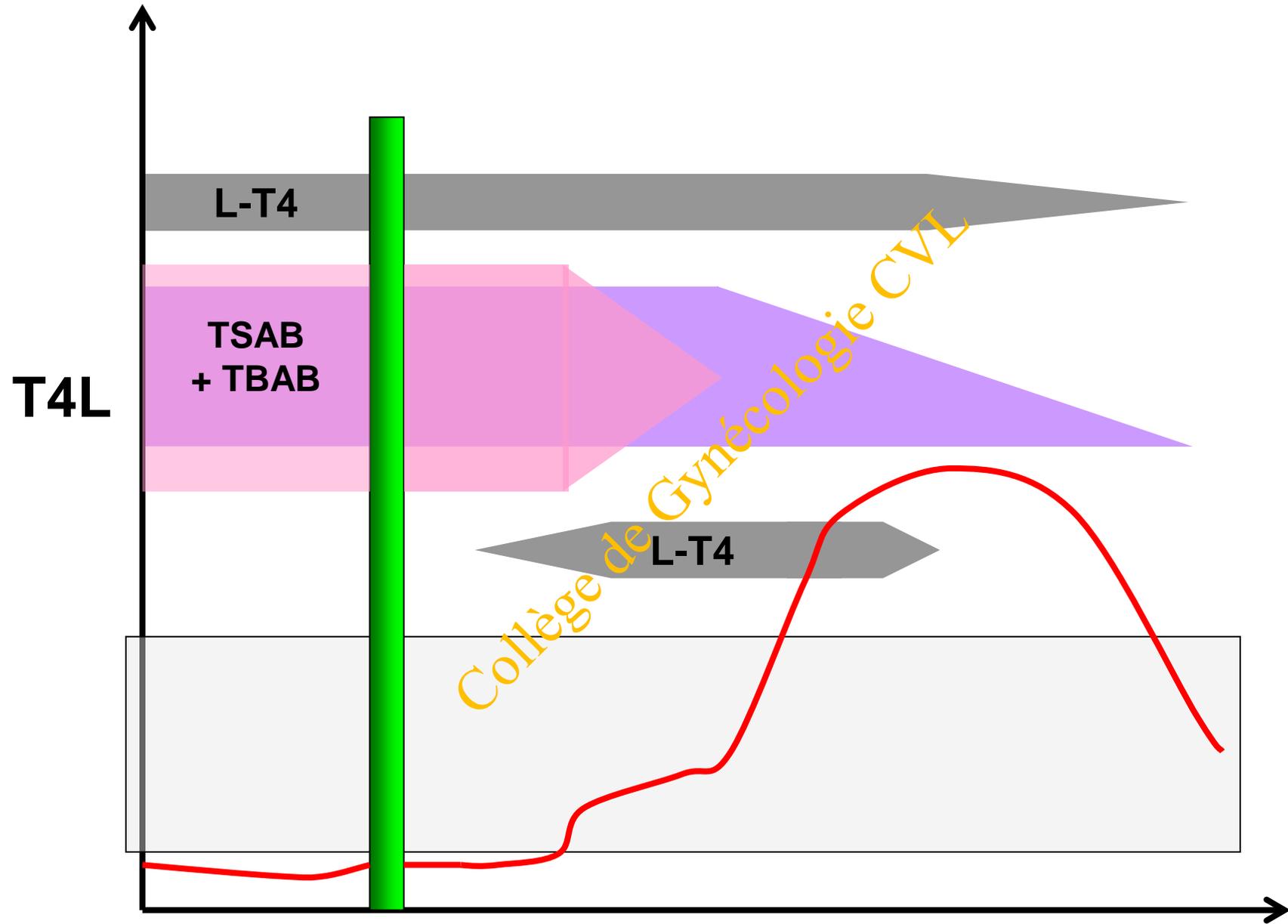
Collège de Gynécologie CVL

Parfois non

- ✓ Mère hypothyroïdienne traitée
 - ✓ Spontanément +++
 - ✓ Après TTT radical
- ✓ Mère spontanément euthyroïdienne

- ✓ TRABs positifs
 - Impossible de prédire l'activité stimulante/bloquante, mixte ou neutre des Abs
 - Importance du suivi pdt la grossesse
 - Importance de l'activité biologique in vitro





Conduite à tenir

- ✓ Mère hyperthyroïdienne, TRAKs +, ATS +
 - ✓ dosages hormonaux néonataux impératifs et **répétés**, examen par un endocrino-pédiatre
- ✓ Mère hypothyroïdienne et TRAKS + idem
- ✓ Mère basedowienne, pas d'AC en fin de grossesse, pas de TTT en 2^{ème} partie de grossesse:
 - ✓ dosages souhaitables

Impact de l'hyperthyroïdie maternelle sur le foetus

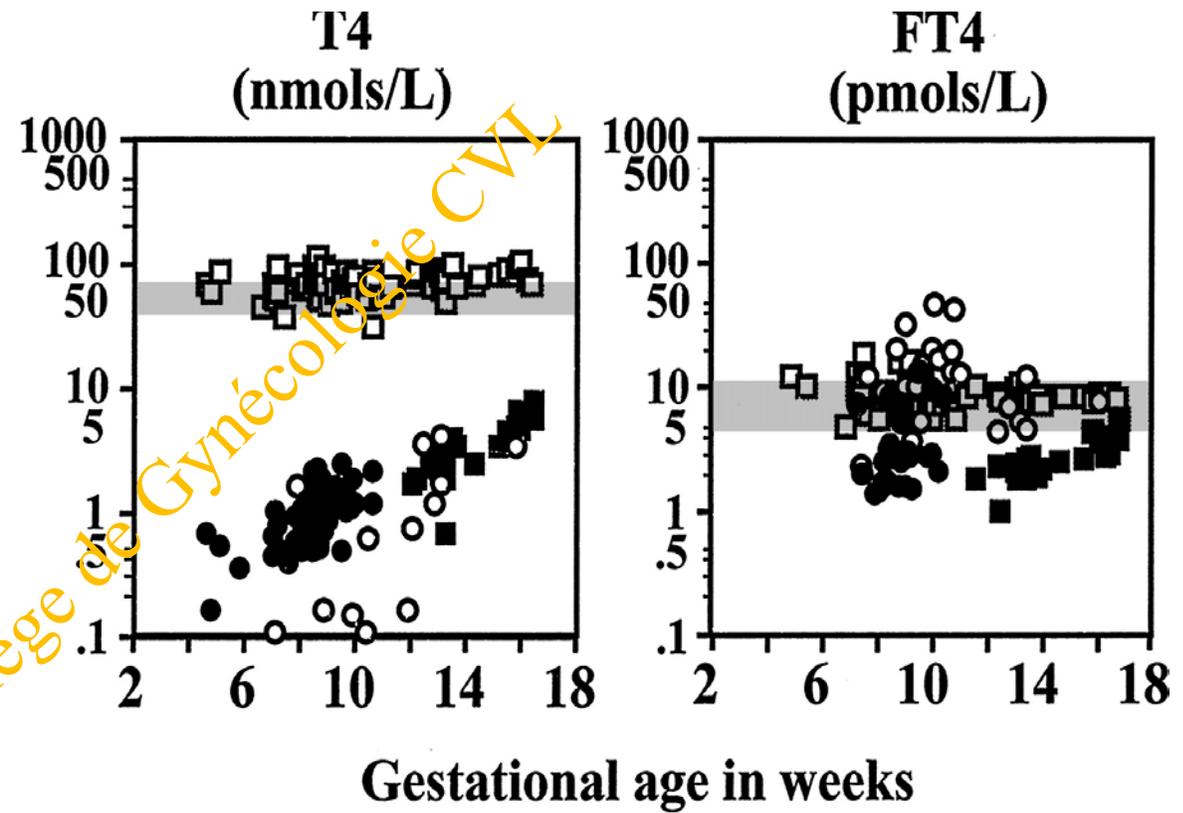
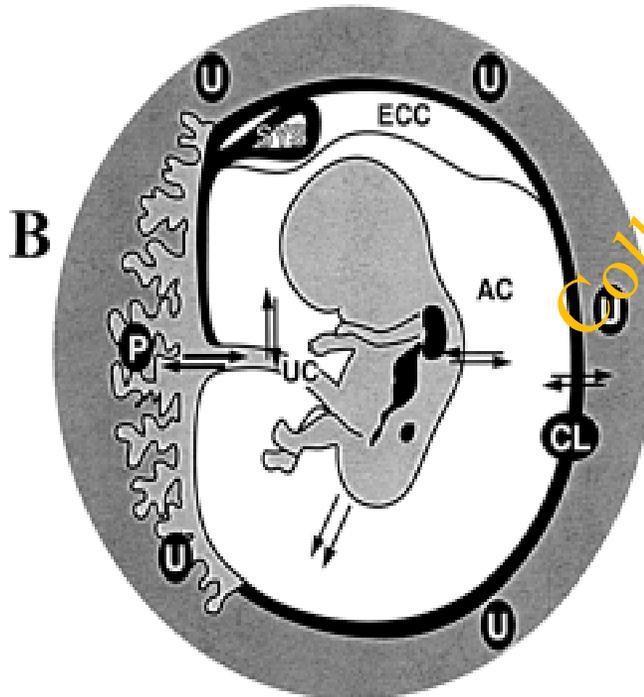
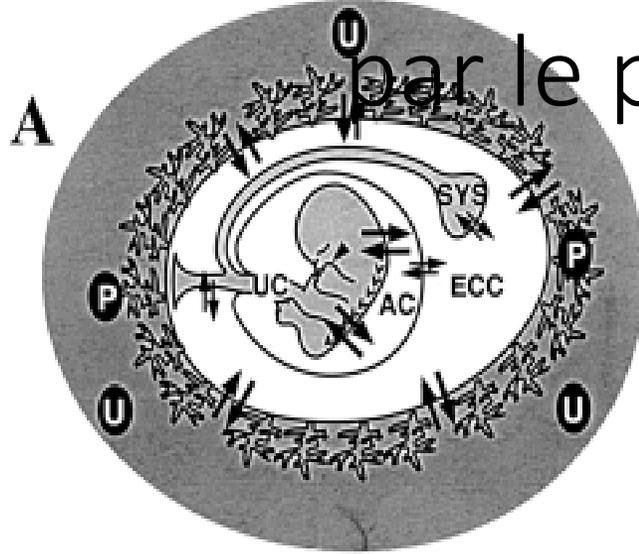
Collège de Gynécologie

Il est habituellement admis que

- ✓ Le placenta inactive une grande partie de la T4 et quasiment toute la T3 maternelles et protège le fœtus de l'hyperthyroïdie maternelle
- ✓ Le fœtus se défend mieux contre l'hyperthyroïdie maternelle que contre l'hypothyroïdie

Protection

par le placenta?



● Coelomic fluid

○ Amniotic fluid

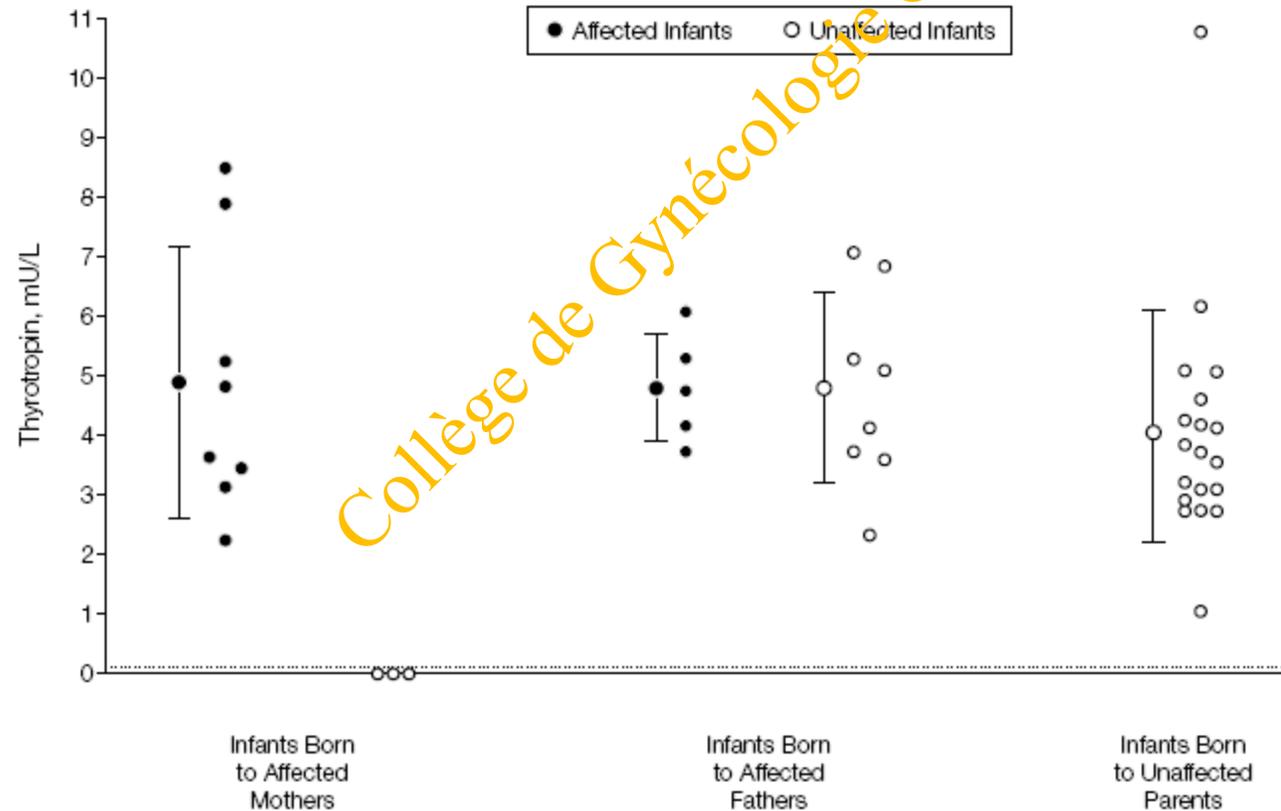
■ Fetal blood

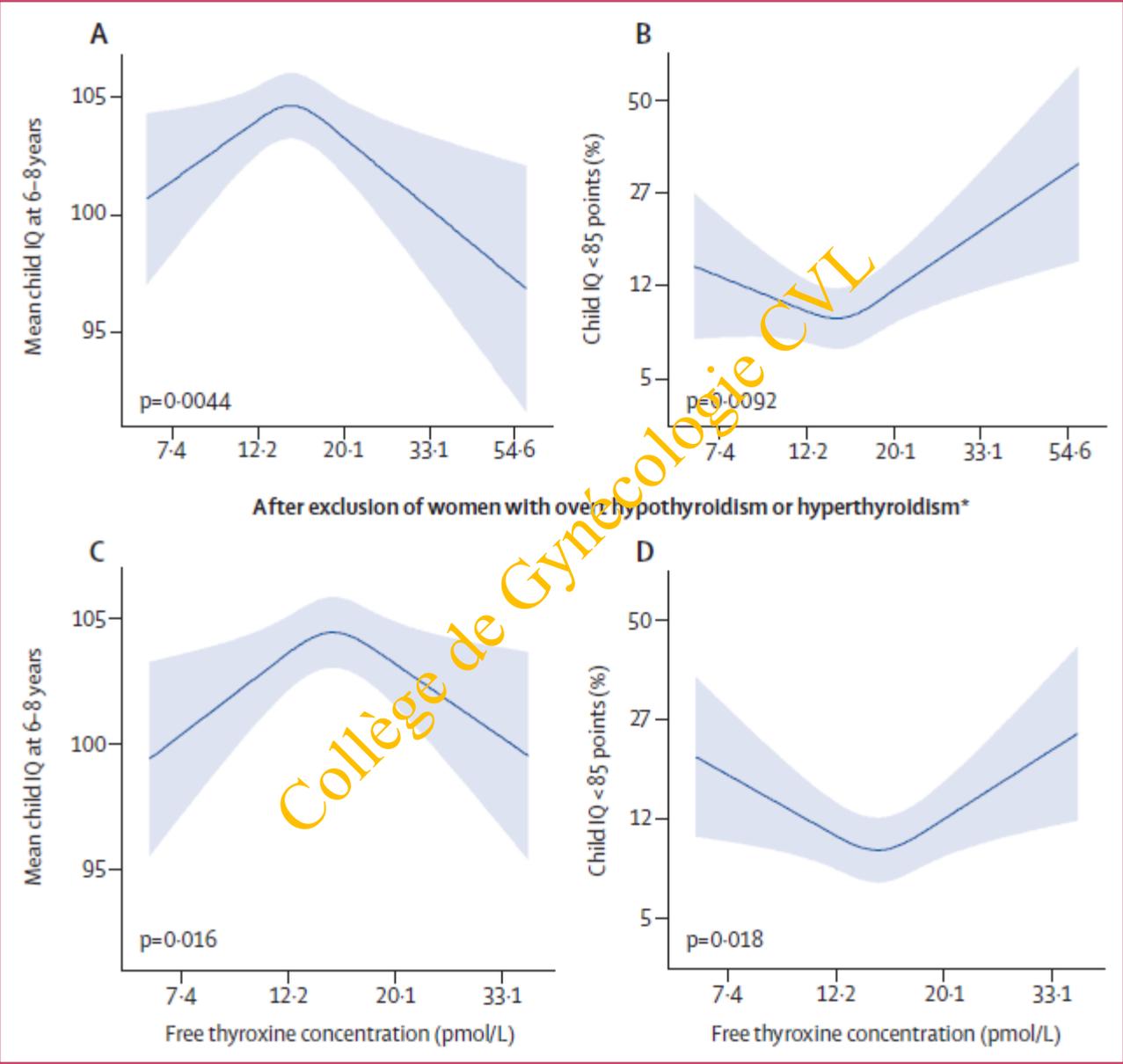
□ Maternal blood

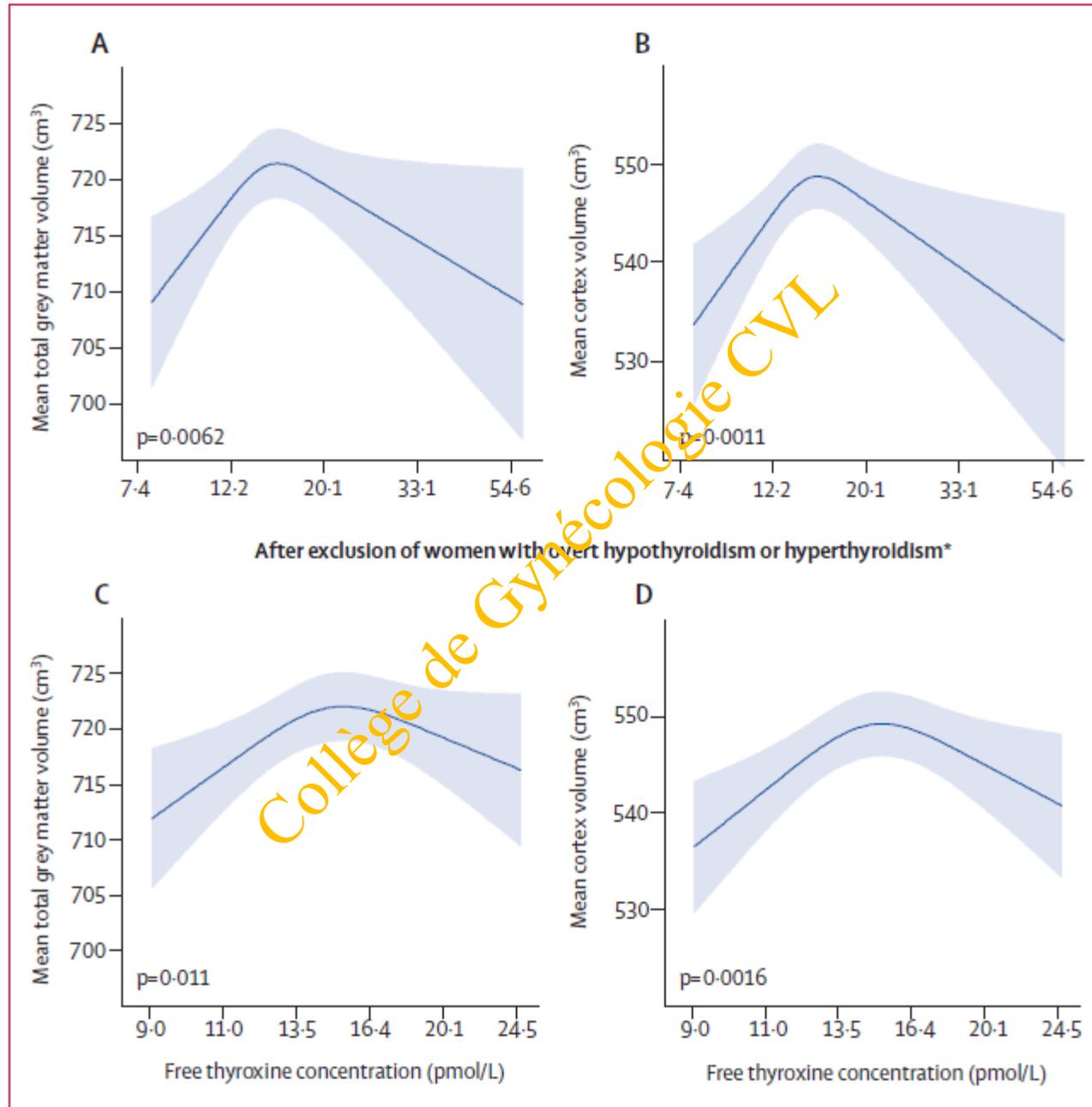
Morreal de Escobar et al

Les familles de résistance aux hormones thyroïdiennes

Figure 2. Neonatal Blood Thyrotropin Concentrations in the Different Groups and According to Genotype







Devenir des enfants nés de mère basedowienne non contrôlée

- ✓ Hypothyroïdie centrale, transitoire ou prolongée, qui succède à une hyperthyroïdie foetale 1-5 %

Matsuura 1997, Mitsuda 1992, Kempers 2003

- ✓ Persistance, à distance, d'anomalies thyroïdiennes

Kempers et al

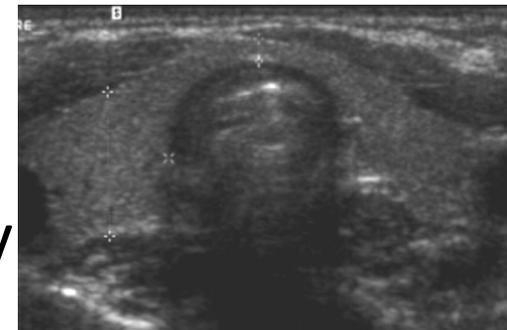
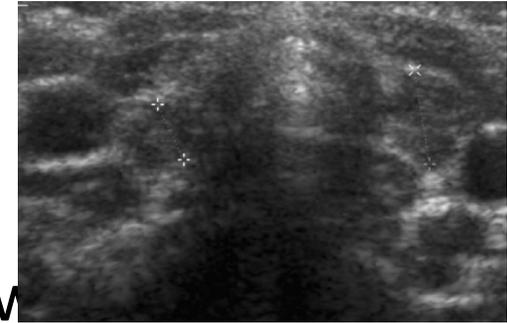
- ✓ Les enfants avec hypothyroïdie congénitale ont un niveau de régulation de la TSH plus élevé

Fisher et al, Kempers et al

Persistance d'anomalies thyroïdiennes

✓ « Désintégration thyroïdienne »

- Thyroïde de petite taille
- Échostructure hétérogène
 - Chez les enfants dont la mère basedowienne était mal contrôlée
 - Pas chez les enfants dont la mère basedowienne était bien contrôlée
 - Chez des enfants avec insuffisance thyroïdienne congénitale (panhypopituitarisme)



Conclusions (1)

- ✓ Surveillance multidisciplinaire pdt la grossesse (prédiction?)
- ✓ Examen de l'enfant et biologie, éventuellement répétée,
 - ✓ communication pédiatres ↔ endocrino adultes ↔ obstétriciens

Collège de Gynécologie CM

Conclusions (2)

- ✓ Surveillance prolongée s'il y a des anomalies néonatales
- ✓ Devenir à long terme: données humaines fragmentaires: insuffisance thyroïdienne, anomalies thyroïdiennes
- ✓ Données expérimentales animales en désaccord avec le dogme

PHRC EDIEMHYPER

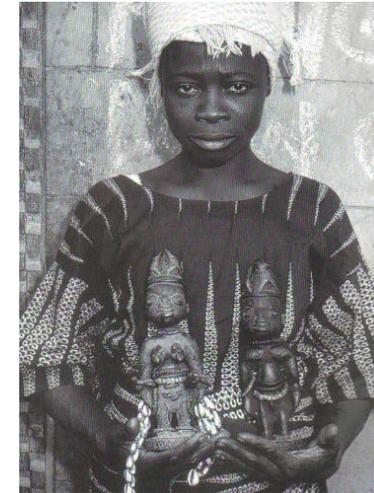
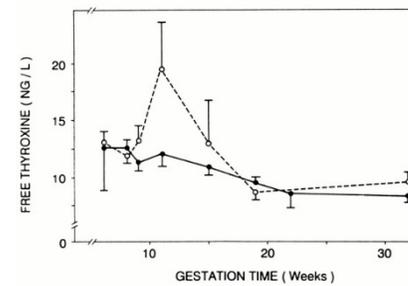
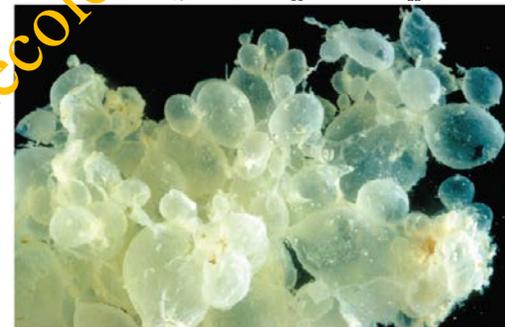
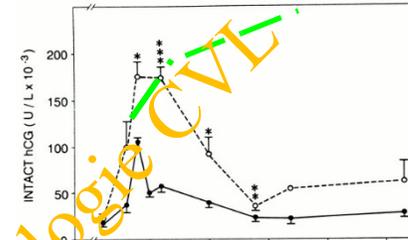
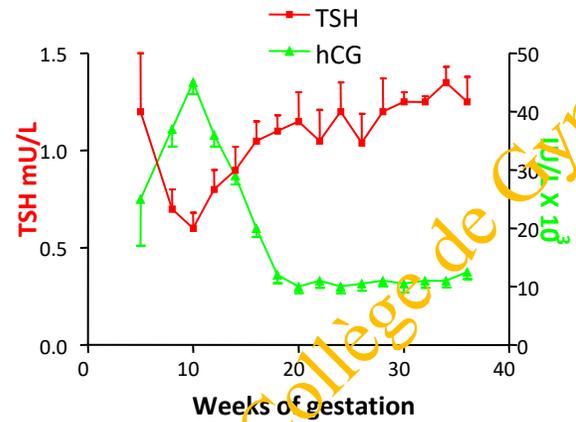
N. Bouhours-Nouet et F. Illouz

- ✓ Evaluation entre 6 et 9 ans du QI, de l'hyperactivité/tr de l'attention, comportement
- ✓ Chez des enfants nés de mère ayant eu une hyperthyroïdie (T4 élevée) pendant la grossesse. M de basedow/thyrotoxicose gestationnelle/témoins.
- ✓ Frillouz@chu-angers.fr; Nabouhours-nouet@chu-angers.fr

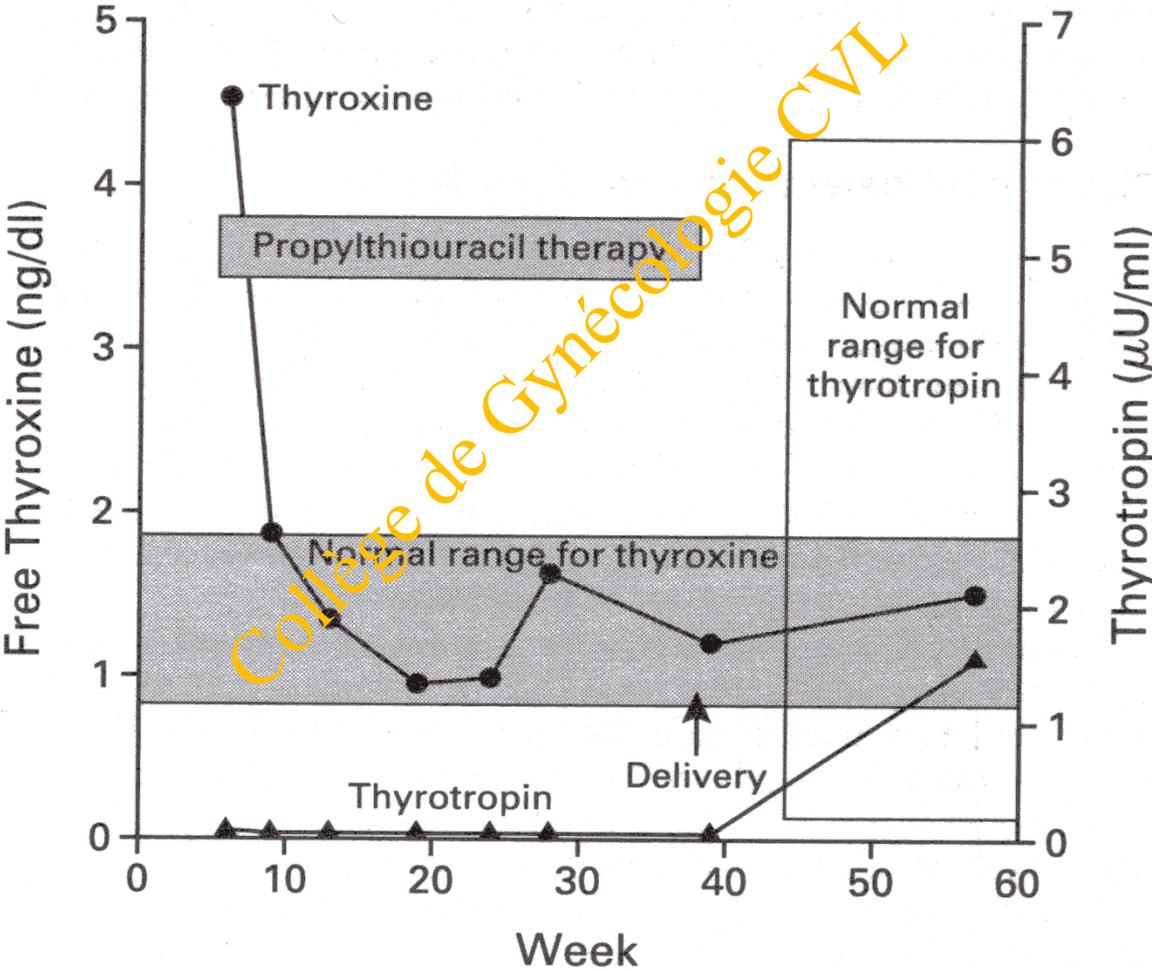
Quand l'hCG déborde



Glianoër et al 1990

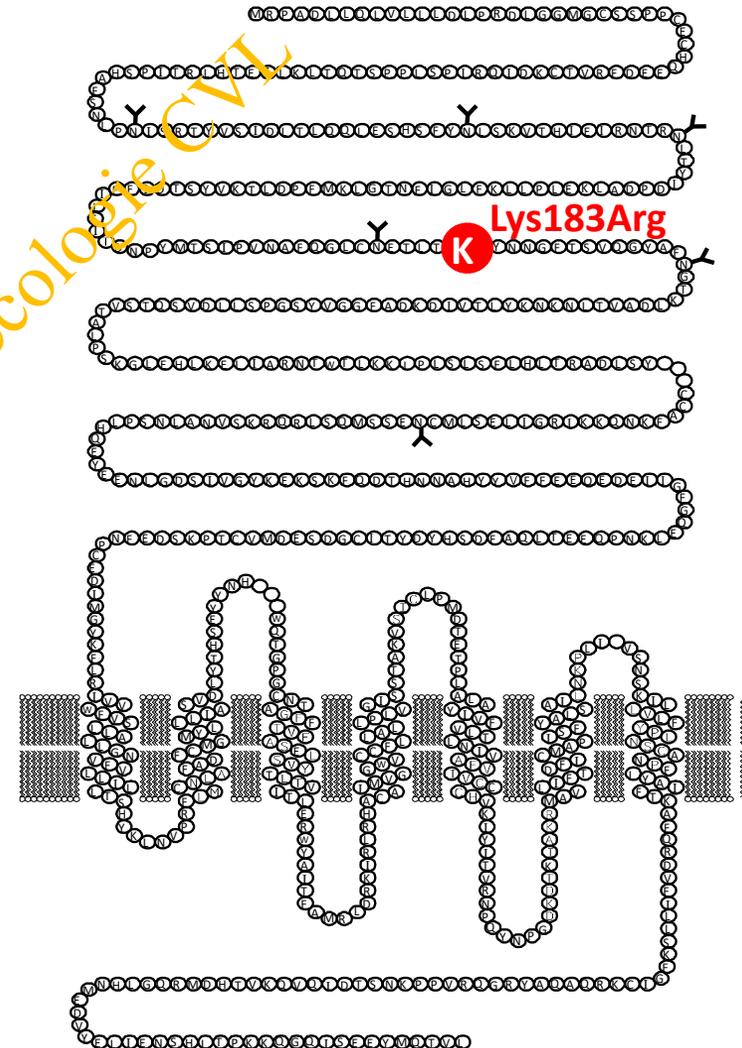
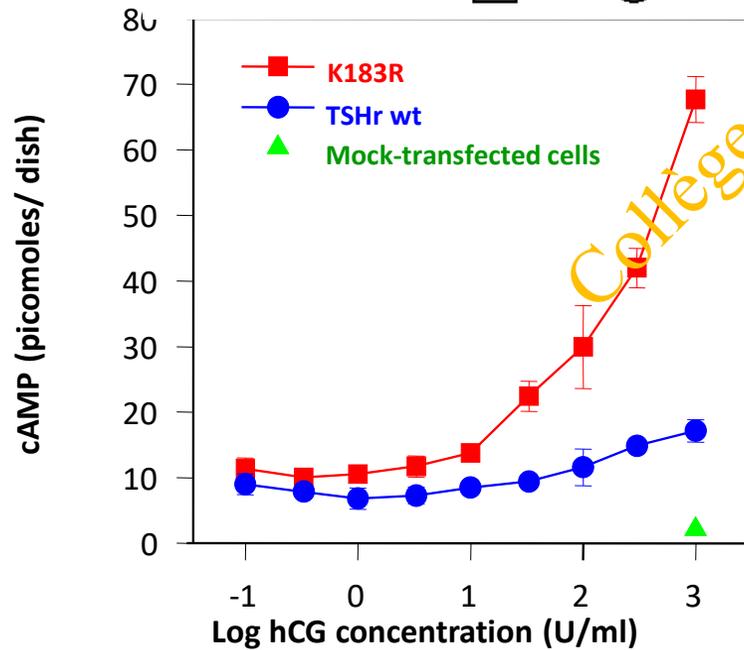
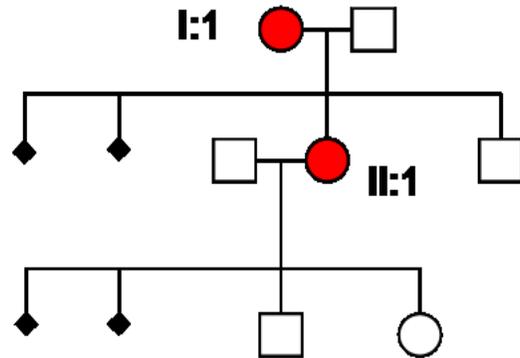


Gestational hyperthyroidism

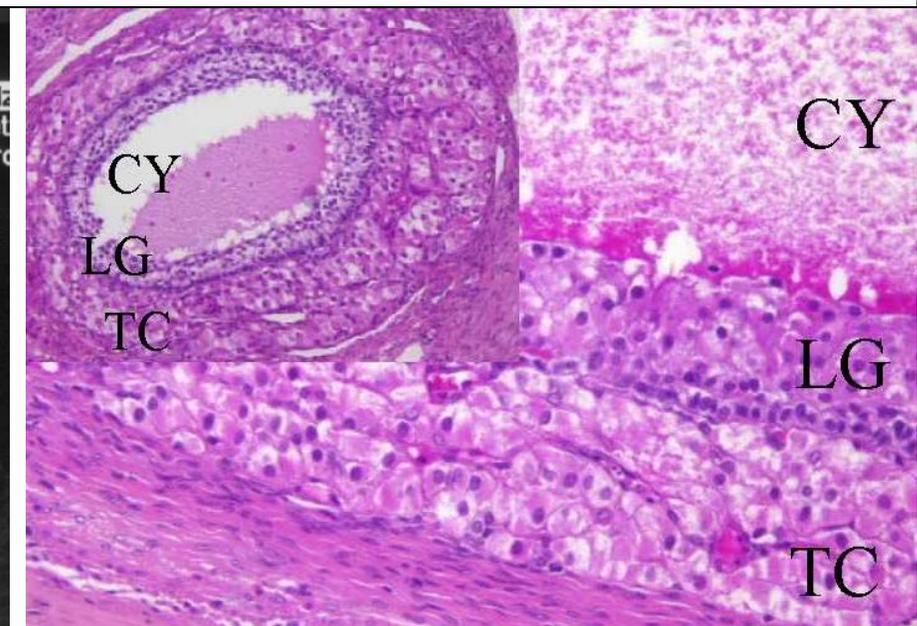
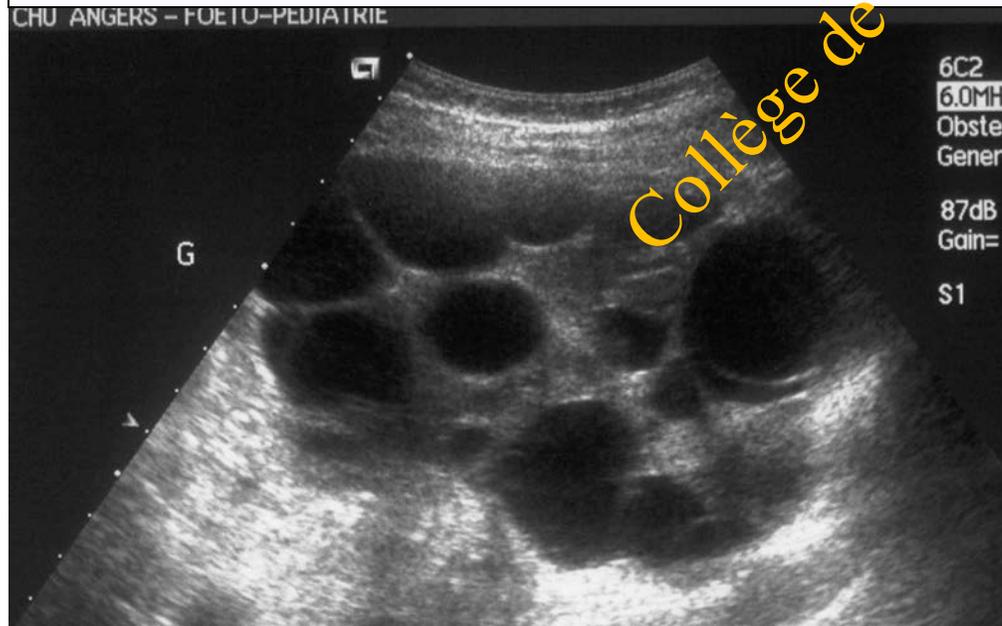
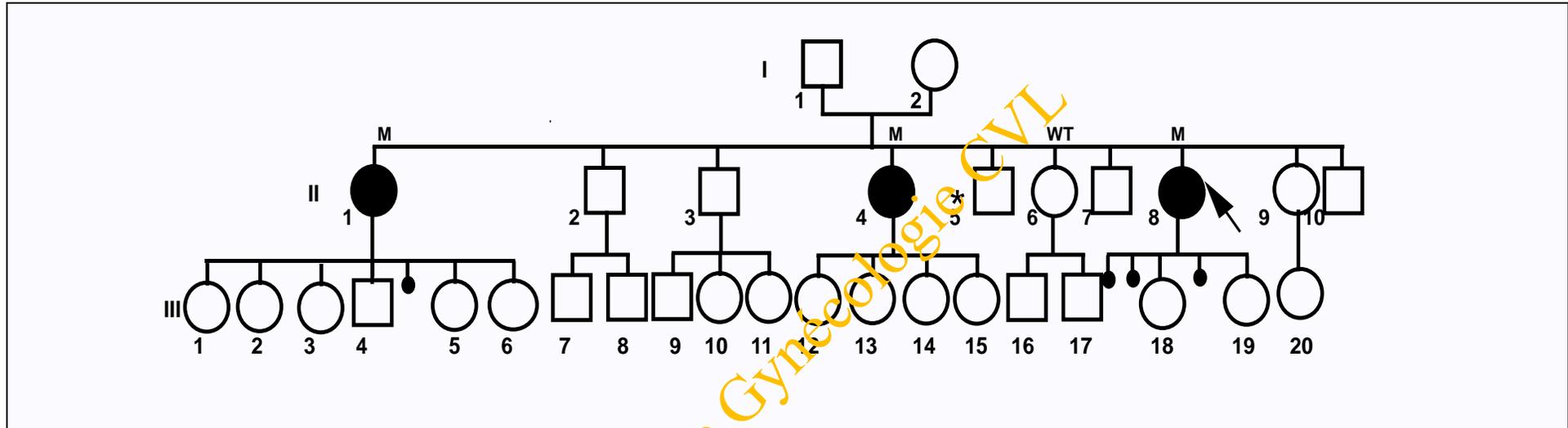


Natural Gain of Function.

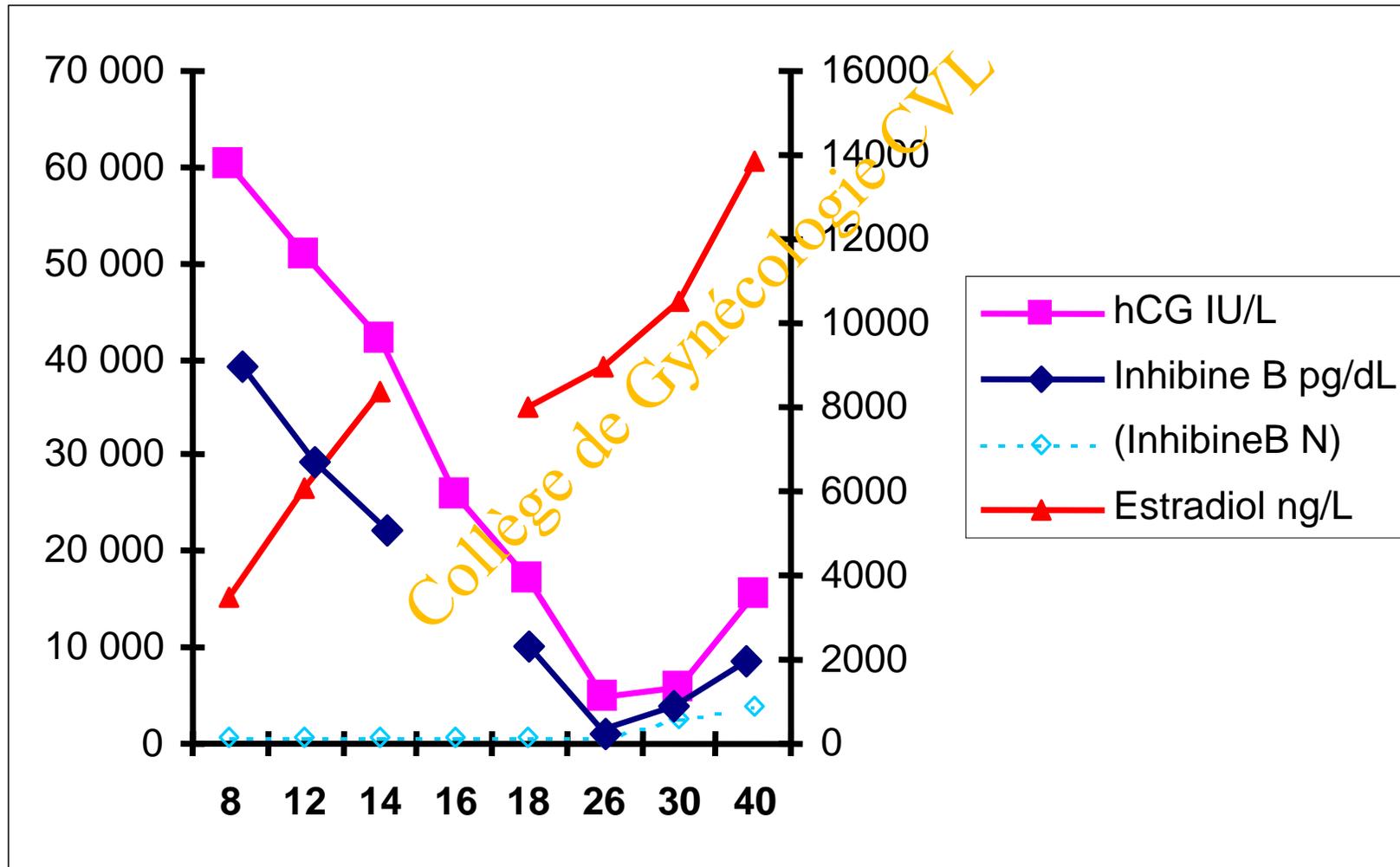
A MUTANT TSH RECEPTOR, HYPERSENSITIVE TO hCG RESPONSIBLE FOR FAMILIAL GESTATIONAL THYROTOXICOSIS



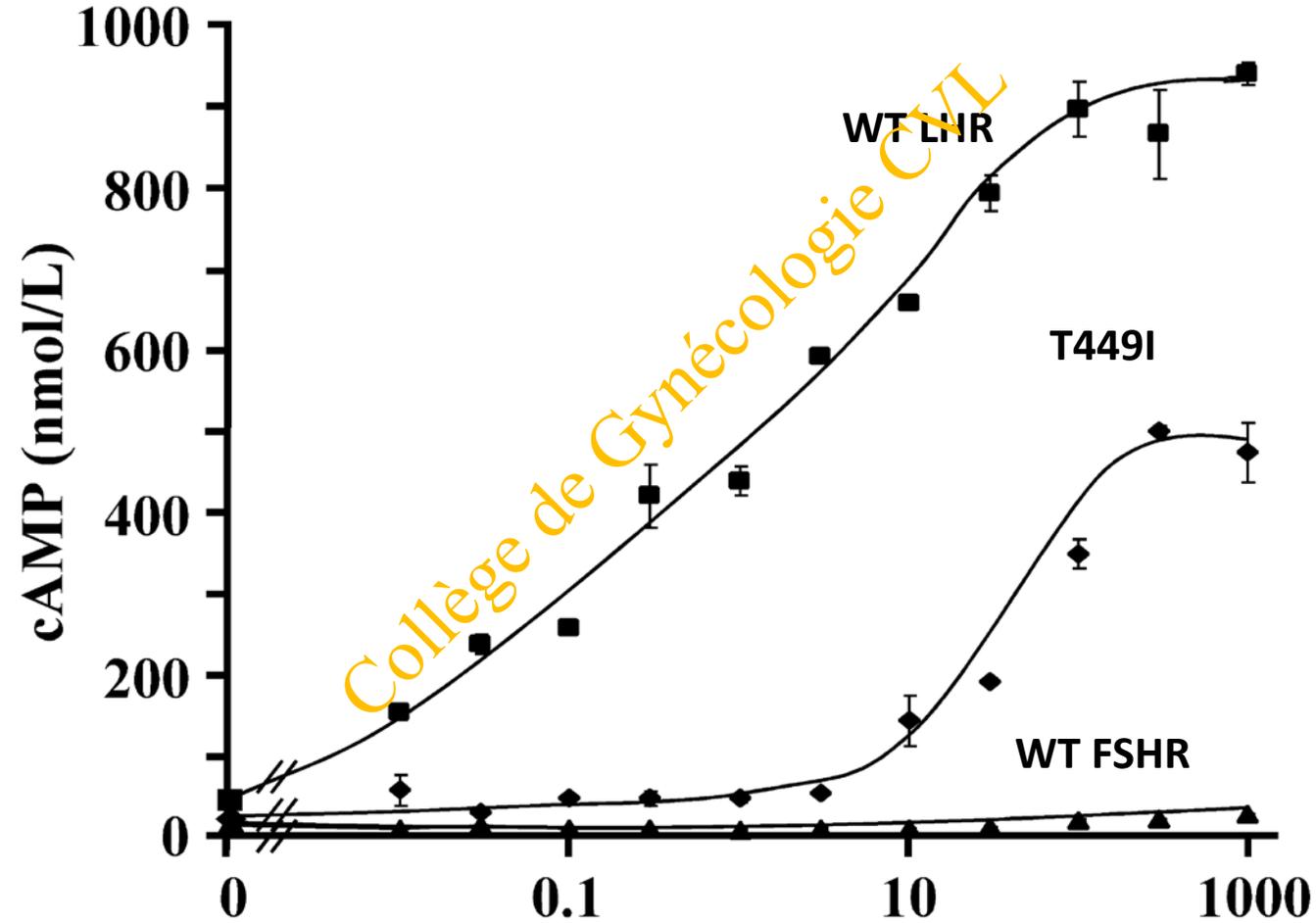
Hyperstimulation ovarienne familiale



Hyperstimulation ovarienne



FSHRWT / T449I / LHRWT



Collège de Gynécologie CIVL

Choriogonadotropin (IU/mL) Vasseur et al 2003

Que faire en attendant les
autres mutations?

Collège de Gynécologie CNL



2013: Femme de 26 ans

- 7 semaines d'aménorrhée : asthénie, nausées, vomissements , diarrhées intermittentes, amaigrissement d'environ 20kg (poids = 99kg)
- Goitre modéré, absence d'orbitopathie.
- Antécédents personnels : interruption volontaire de grossesse à 8 semaines d'aménorrhée.
- Notion de dysthyroïdie familiale (hyperthyroïdie tantes maternelles)

Bilan biologique:

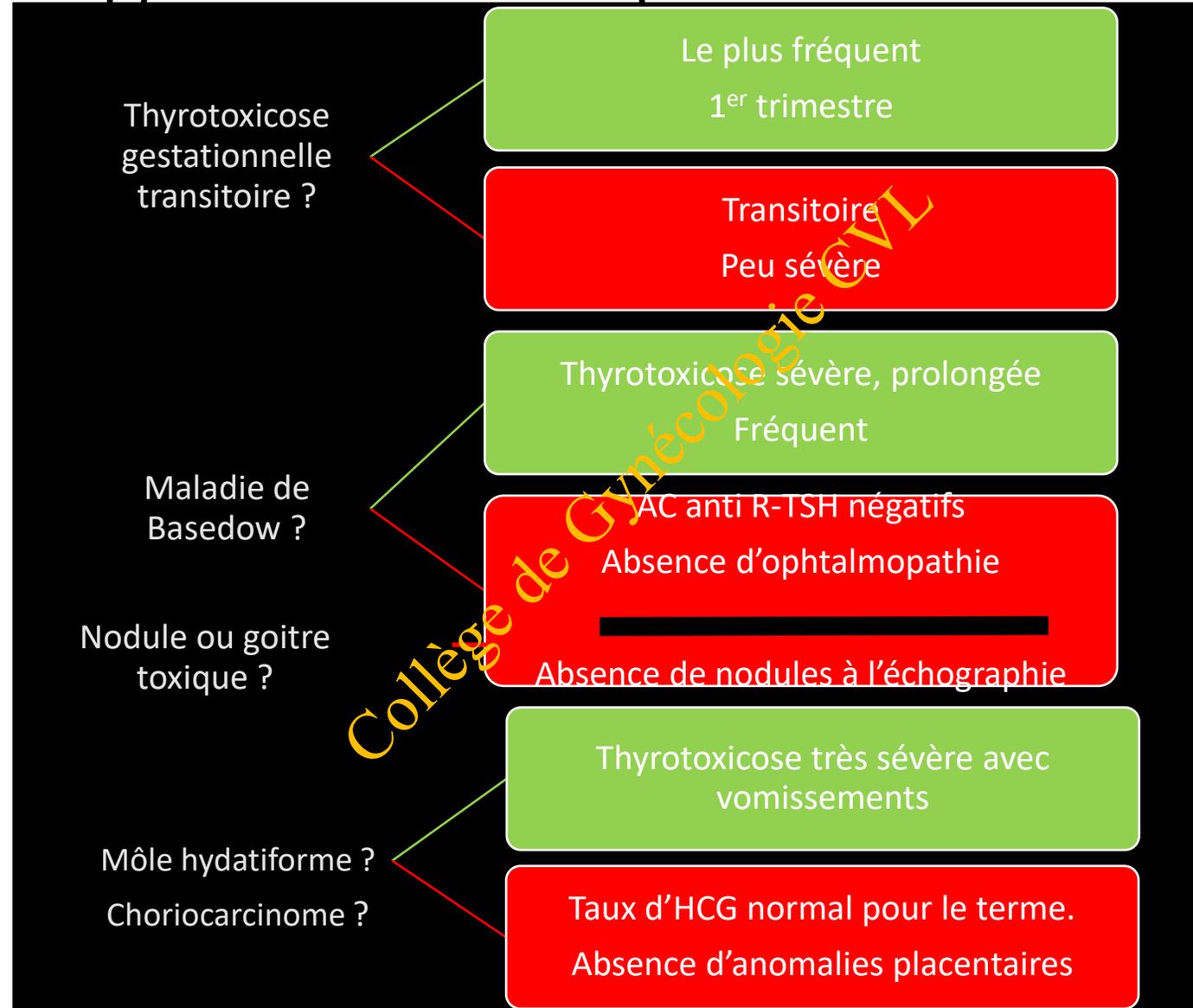
- 9 SA : TSH indosable, T3L = 46 pmol/L, T4L = 76 pmol/L
- 11 SA : T4L > 100 pmol/L, T3L = 49,3 pmol/L
- AC anti R-TSH négatifs



Traitement par Propylthiouracile débuté à partir de 11SA associé au propranolol

Collège de Gynécologie CMT

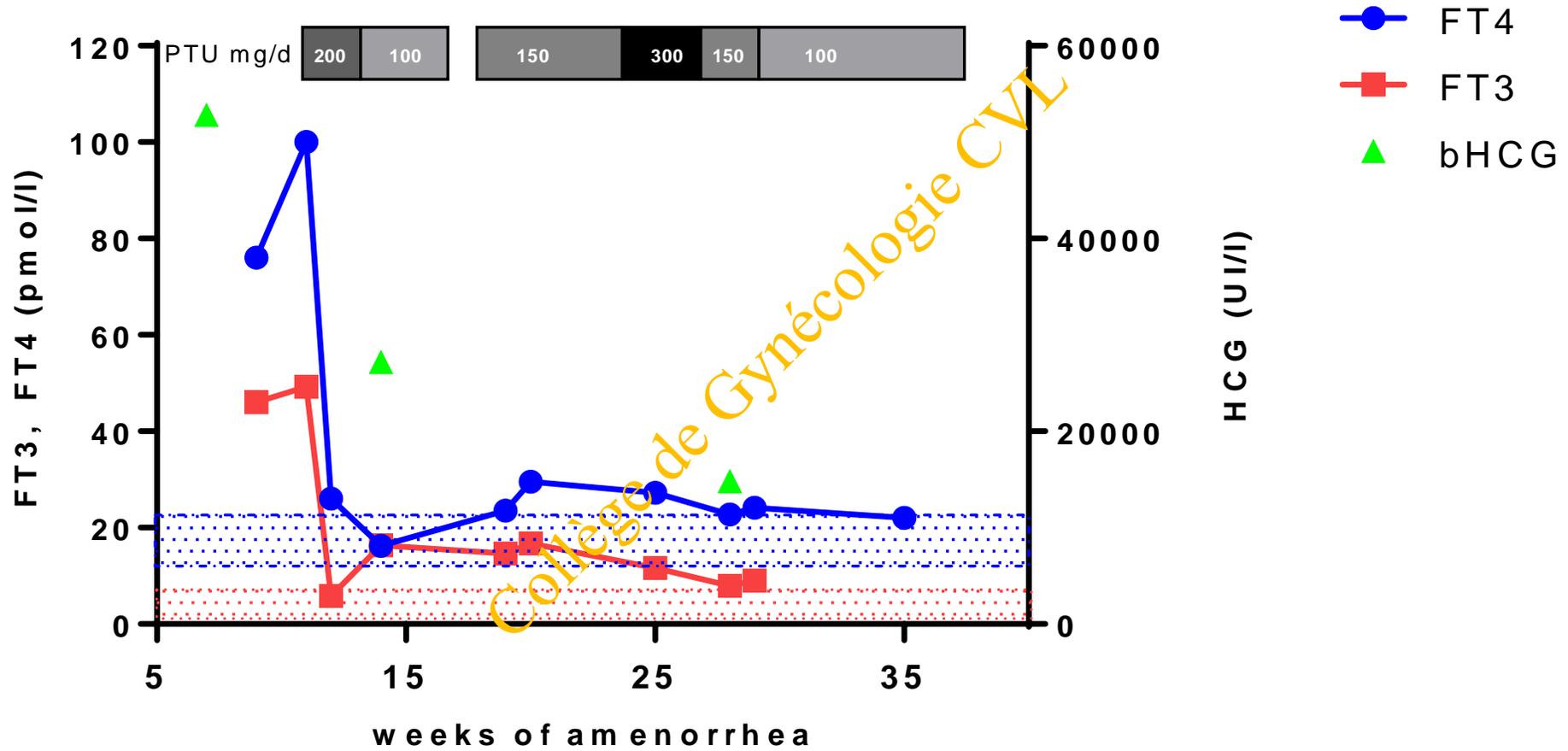
Diagnostiques évoqués



Surveillance échographique foetale : 23 SA



Evolution of thyroid fonction



Evolution

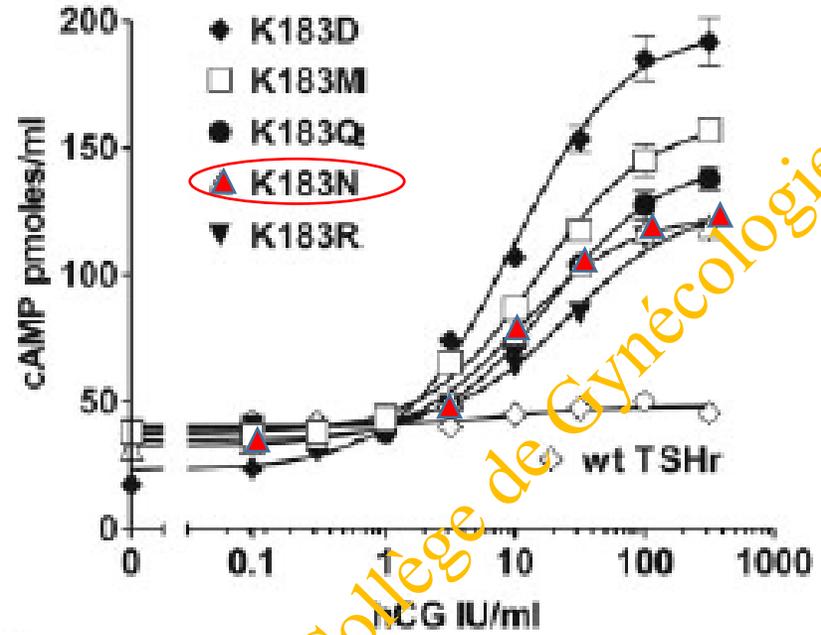
- Pré éclampsie nécessitant une césarienne à 36 SA: garçon de 2,4kg sans anomalie néonatale.
- Aucune anomalie du placenta
- Bilan thyroïdien du nouveau-né à J3 :
 - TSH = 25,755 mUI/L
 - T4I = 10,6 pmol/L
 - T3I = 4,2 pmol/L

... Anomalie sensibilité thyroïdienne à l'HCG ?

- Séquençage du gène récepteur de la TSH
→ Mutation hétérozygote dans l'exon 7
du gène K183N : Transformation résidu
Lysine en Asparagine.
- 1^{ère} mutation décrite en 1998 : mutation
K183R (Arginine) → liaison K183-E157
(Acide glutamique) rompue



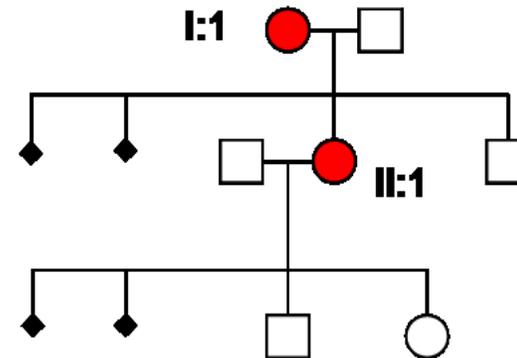
B



College de Gynécologie CVL

Conclusion

- La thyrotoxicose gestationnelle familiale existe et est prouvée par la découverte de cette deuxième mutation du récepteur de la TSH.
- Diagnostic à envisager en cas de grossesse lorsque :
 - Thyrotoxicose sévère et prolongée
 - Taux de Beta HCG dans les normes pour le terme
 - AC anti-R TSH négatifs



➤ La question à 1000 €

➤ Mécanisme des vomissements
????????

Collège de Gynécologie CVL

Mécanisme des vomissements?

- hCG normale
- L'hyperthyroïdie *per se* ne fait pas vomir
- Récepteur de la TSH dans le SNC?
 - Muté et hypersensible à l'hCG
 - Normal mais cible de l'hCG surabondante (comme le R thyroïdien)
 - NB l'hCG traverse la barrière hémoméningée

La deuxième question à 1000

€

Qui trouvera le 3^{ème} cas?

Collège de Gynécologie CIVL

Collège de Gynécologie CVL

Les Anticorps anti-thyroïdiens pendant la grossesse

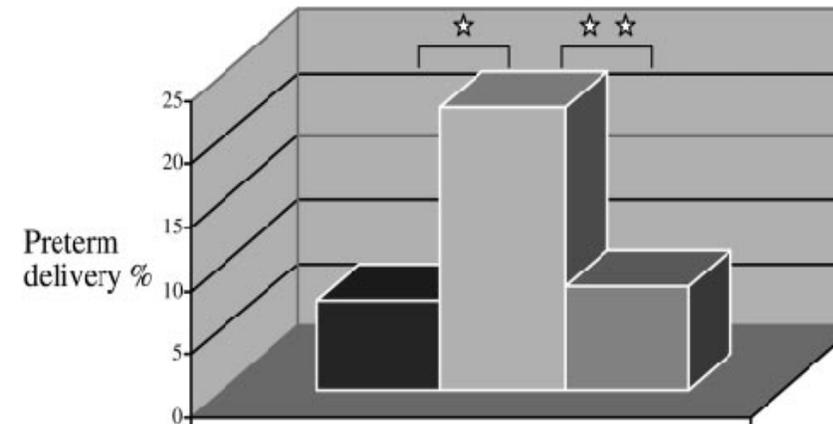
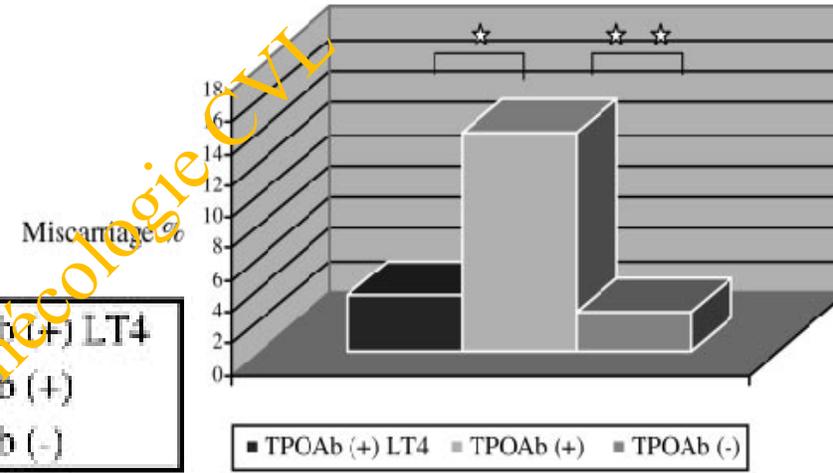
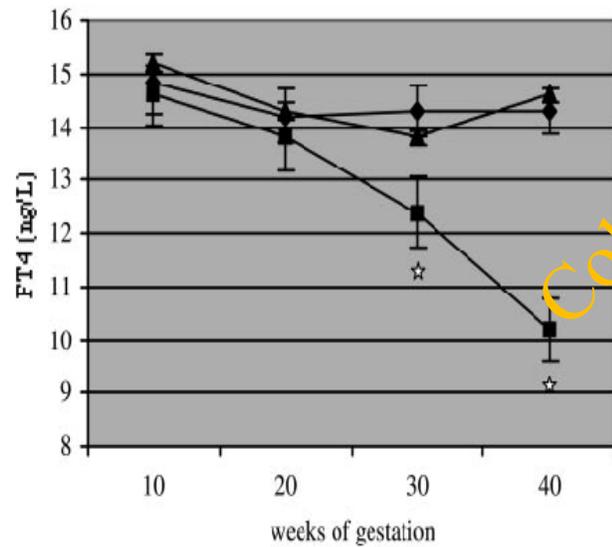
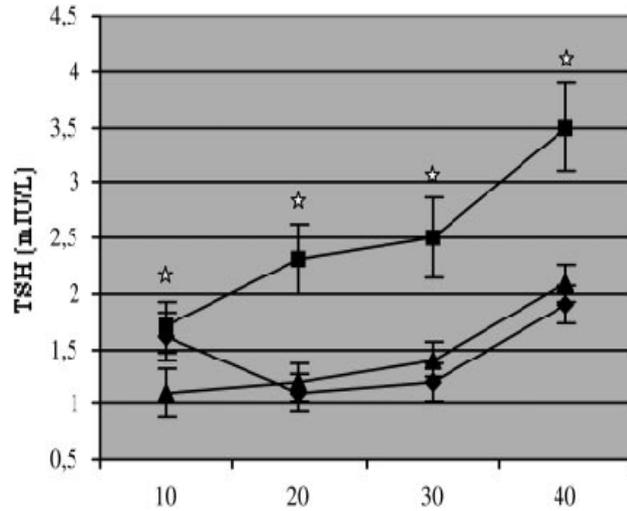
Collège de Gynécologie CVL

Anticorps anti-thyroïdiens (Ac) et avortements précoces

- Femmes avec avortement spontané : 24 à 36% d'Ac +
- Femmes avec Ac + : 22% d'avortements
- Causes ?
 - pas d'autre maladie auto-immune démontrée ...
 - pas plus d'hypothyroïdie
 - mais femmes plus âgées

Lejeune 1993 Br J Obstet Gynecol
Singh 1995 Fertil Sterility
Bussen 1995 Hum Repro

TTT par L-T4 des femmes AC +



Hypothyroïdie pendant la grossesse

- Faut-il la dépister?

Collège de Gynécologie CVL

Circonstances nécessitant une recherche d'hypothyroïdie pendant la grossesse

Risque élevé :

antécédent de traitement d'une hyperthyroïdie

I 131

Thyroïdectomie partielle

Goitre

Diabète type I

Médicament iodé

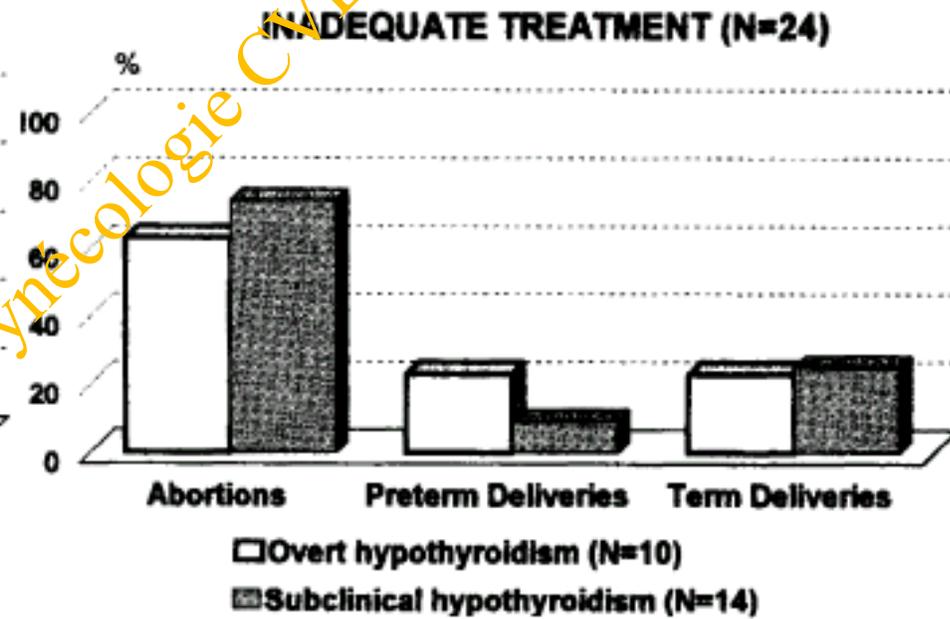
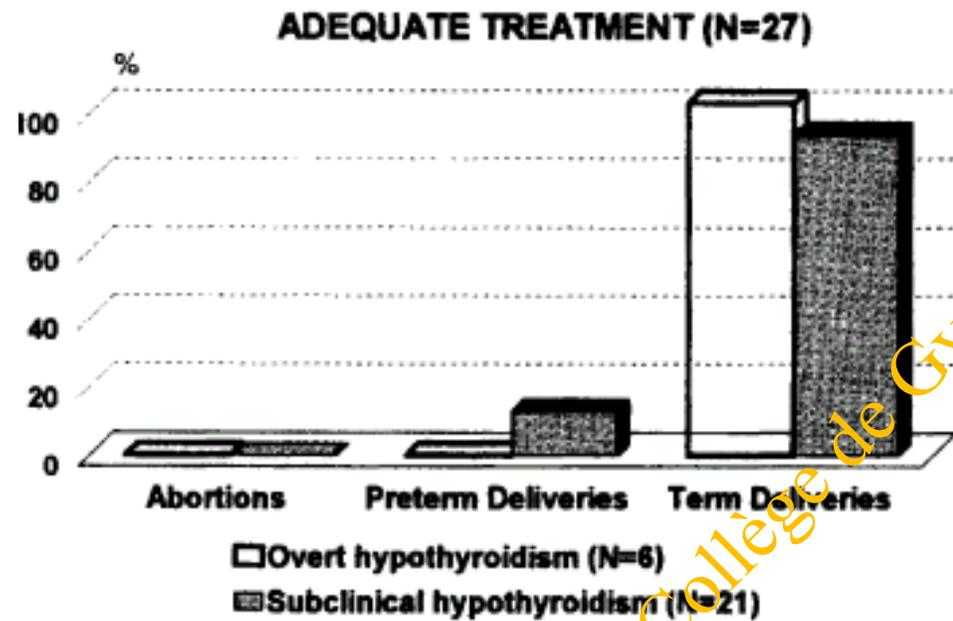
Antécédents thyroïdiens familiaux

Insuffisance anté hypophysaire partielle

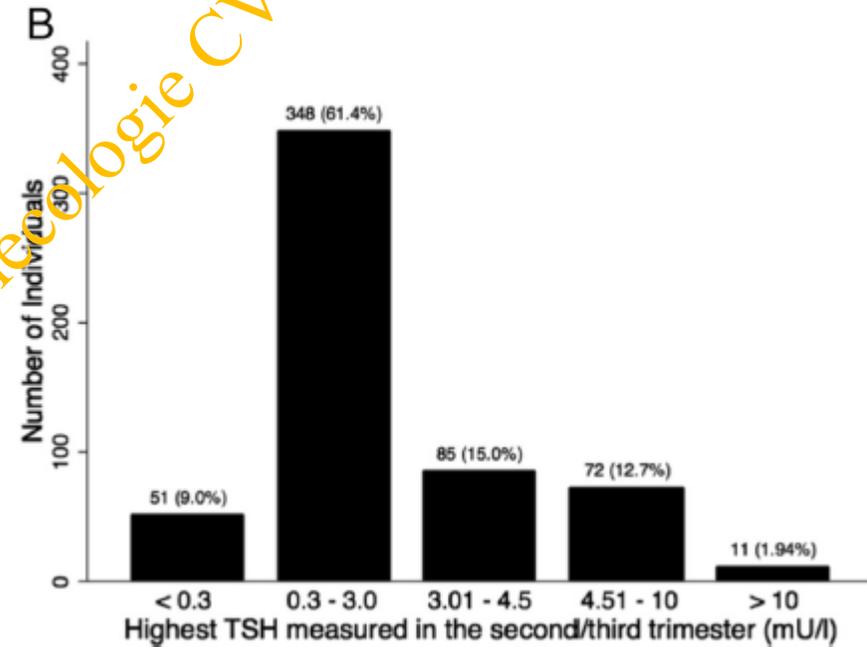
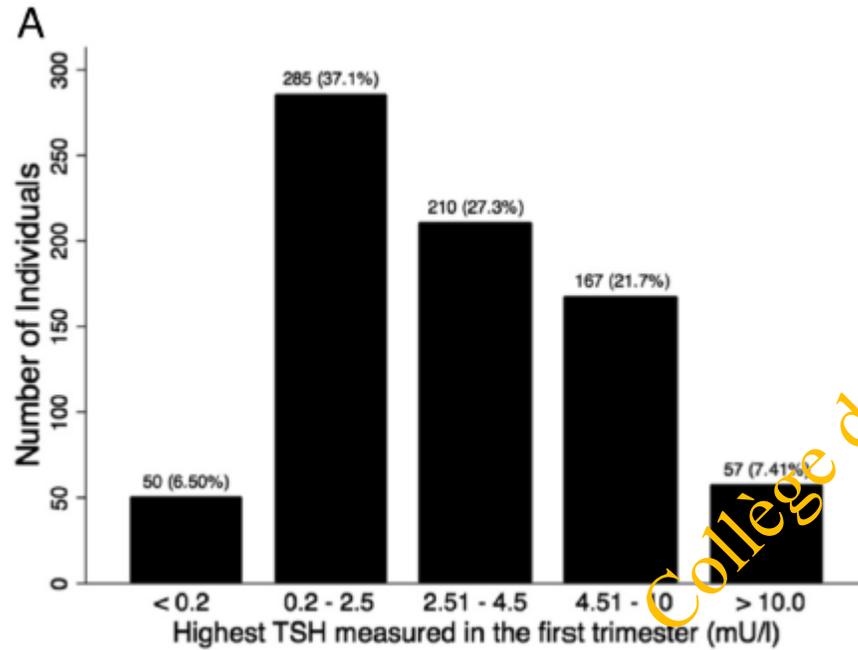
Risque modéré :

Autres endocrinopathies

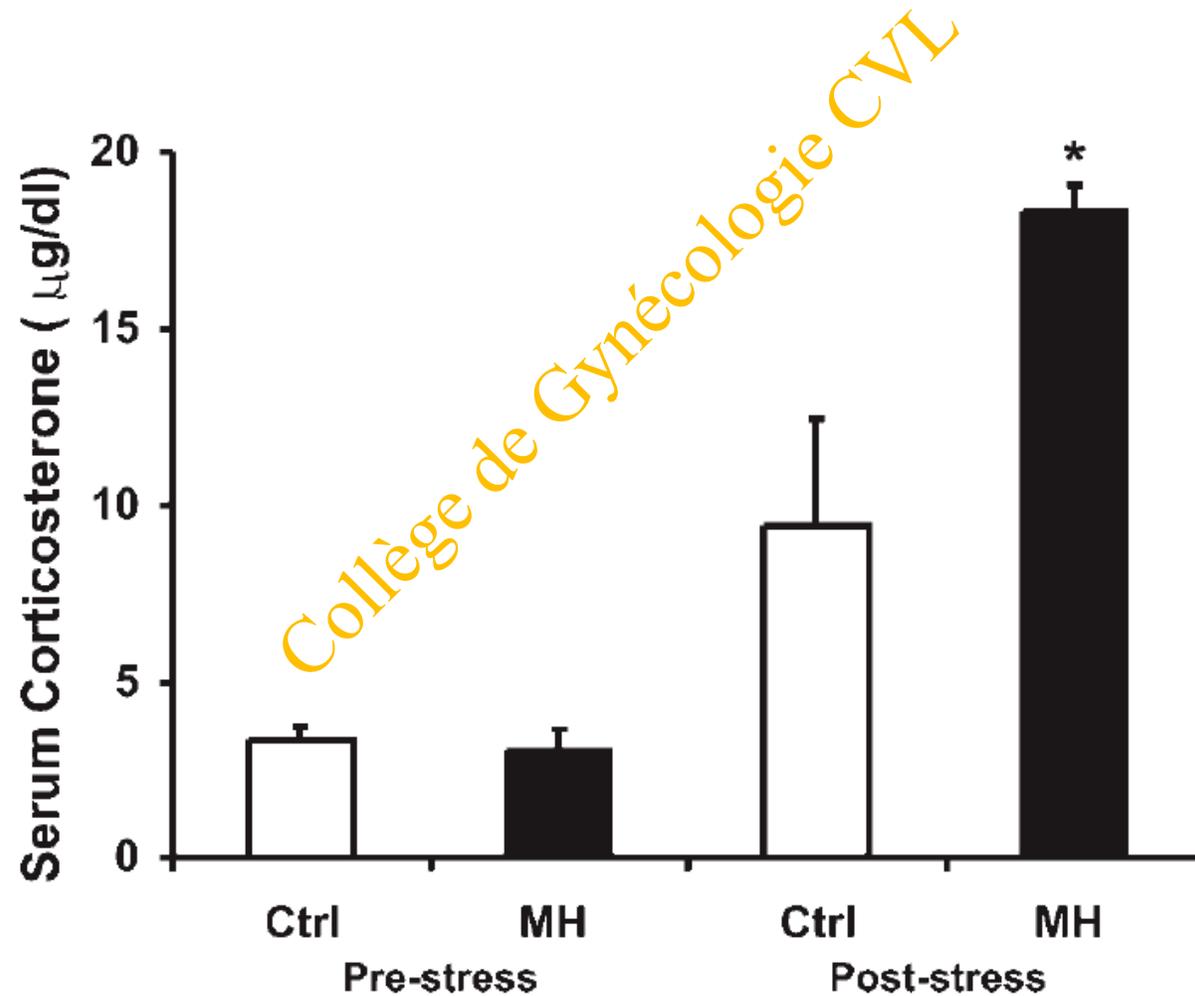
Maladie auto-immune



Hypothyroïdie traitée et grossesse



Rats nés de mère hyperthyroïdiennes (injection de T4)



Zhang L, 2008

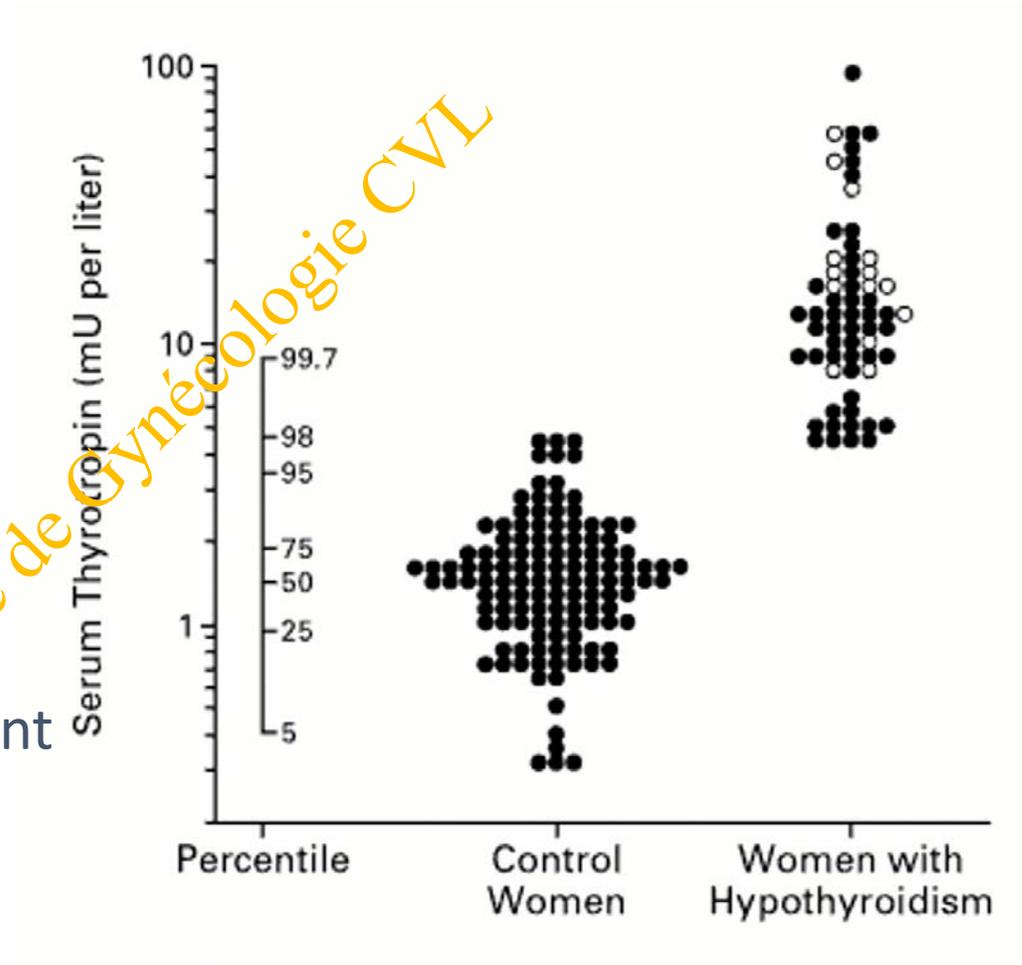
Hypothyroïdie traitée et grossesse

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 ^{a,b}
<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	

Hypothyroïdie maternelle et QI

- ✓ QI < de 4 points chez les enfants de mère hypothyroïdienne
- ✓ QI < de 7 points quand la mère n'est pas traitée
- ✓ QI = quand la mère est traitée mais insuffisamment



Haddow 1999

A-t-on la preuve que traiter une hypothyroïdie frustée de la grossesse améliore le QI?

NON

Collège de Gynécologie CVL

Hypothyroïdie et grossesse

- Adaptation précoce des doses de LT4 (+ 25 à 50 %)
- Pas de T3
- Pas de générique de la LT4 (absorption variable)
- Attention aux sels de fer (délai de 4h entre les prises) et protecteurs gastriques

Colège de Gynécologie CVL

...contacter
l'endocrinologue...

.....rapidement

Collège de Gynécologie CVL

Collège de Gynécologie CVL

Collège de Gynécologie CVL