

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—  
**Tome XXVIII  
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2004*

# **Anomalies thyroïdiennes maternelles en début de grossesse : que faire ?**

M. AZARIAN<sup>1</sup>, J.-F. OURY<sup>1</sup>, E. VUILLARD<sup>1</sup>,  
I. LEGAC<sup>2</sup>, M. POLAK<sup>2</sup>, D. LUTON<sup>1</sup>  
(Paris)

## **INTRODUCTION**

La pathologie thyroïdienne est la deuxième cause de maladie endocrinienne en cours de grossesse et l'obstétricien est fréquemment amené à suivre ces grossesses conjointement avec l'endocrinologue. Même si la survenue d'une affection thyroïdienne chez la femme enceinte est relativement peu fréquente, il est pourtant essentiel de reconnaître une dysthyroïdie au cours de la grossesse car celle-ci peut retentir sur l'évolution de la grossesse, et inversement. L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie non traitée peuvent avoir des conséquences sur le développement du fœtus (mortalité, retard de développement cérébral, dysthyroïdie fœtale...).

Il est donc important de détecter, typer et éventuellement traiter toute anomalie thyroïdienne en début de grossesse ; l'idéal étant bien évidemment une prise en charge de ces pathologies avant la conception.

1 Département de Périnatalogie – Hôpital Robert Debré, AP-HP  
48 bd Sérurier – 75019 PARIS

2. Service d'Endocrinologie Pédiatrique, AP-HP  
Hôpital Necker – 149, rue de Sèvres – 75743 PARIS CEDEX 15  
E-mail : dominique.luton@rdb.ap-hop-paris.fr

## I. PHYSIOLOGIE

### A- Fonction thyroïdienne normale pendant la grossesse

Les mécanismes précis de la régulation de la thyroïde maternelle au cours de la grossesse sont encore mal connus. Des modifications importantes surviennent, nécessitant une adaptation de la fonction thyroïdienne maternelle :

- augmentation des taux circulants de la principale protéine de transport de la thyroxine (*Thyroxin Binding Globuline* (TBG)). Elle est secondaire à l'hyperœstrogénie responsable d'une augmentation de la production hépatique de TBG et à une diminution de sa dégradation (1). On assiste ainsi à une élévation des taux de thyroxine (T4) et triiodothyronine totales (T3), ce qui rend leurs dosages inutiles, seules les formes libres doivent dorénavant être utilisées (FT4 et FT3) ;

- légère diminution des concentrations d'hormones libres (T4 et T3 libres) en fin de grossesse atteignant les limites inférieures de la normale, sans répercussion clinique (1) ;

- présence dans la circulation de facteurs d'origine placentaire stimulant la thyroïde. Compte tenu des analogies structurales avec la TSH, il semblerait que ces facteurs stimulateurs ne soient autres que les gonadotrophines chorioniques (hCG). En faveur de cette hypothèse on note de plus une baisse des taux sériques de TSH en début de grossesse, concomitante de l'élévation du taux de hCG, une corrélation positive entre taux de hCG et de thyroxine libre. Ce rôle de l'hCG existe uniquement pendant le premier trimestre de la grossesse (1). Ceci explique l'élévation physiologique de la T4 au premier trimestre alors que la TSH diminue. Ce phénomène de « Thyrotoxicose Gestationnelle Transitoire » concerne 2,4 % des femmes enceintes (2). Au total le taux de T4 libre augmente au premier trimestre, parallèlement au taux d'hCG, puis diminue progressivement de 15 % au cours des deuxième et troisième trimestres. La TSH, elle, diminue au premier trimestre puis son taux retourne à la normale au deuxième et troisième trimestres ;

- augmentation des besoins en iode entraînant l'équivalent d'un déficit en iode par augmentation de sa clairance rénale (accrue sous l'effet de l'hyperœstrogénie) et pertes d'iode au niveau du complexe fœto-placentaire en fin de grossesse (3) (une fraction de l'iode inorganique maternel traverse le placenta afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par le fœtus (3) ;

### ANOMALIES THYROIDIENNES MATELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?

- augmentation du volume thyroïdien secondaire au déficit en iode (4), à l'hyperœstrogénie (5) et à l'action thyrotrophique de l'hCG (6) ;
- élévation des taux de thyroglobuline (TG) parallèle, pour certains, à l'augmentation du volume thyroïdien (1, 4).

Après la grossesse, on constate un retour à la normale du taux de TBG, d'hormones libres et de TSH. Par contre souvent persistent des taux élevés de TG et la régression du volume thyroïdien n'est pas toujours totale (6).

### B- Fonction thyroïdienne fœtale

La thyroïde se développe à partir d'un épaissement du plancher pharyngé sur la ligne médiane et l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale.

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 (7).

À partir de la 11-12<sup>e</sup> semaine de gestation, la thyroïde fœtale acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes (8). À la même époque, la TSH et la TBG deviennent détectables dans le sérum (7).

Dès la 17<sup>e</sup> semaine de gestation, 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) et des concentrations médianes de 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  $10,2 \pm 3,8$   $\mu$ UI/l [4,3-22,3]). Les concentrations de FT4 rejoignent celles de l'adulte après 28 SA, les concentrations de FT3 restent toujours inférieures à celles de l'adulte, traduisant un défaut de la conversion périphérique de T4 en T3. Les concentrations de TSH sont toujours supérieures à celles de l'adulte. On peut penser qu'il existe chez le fœtus une relative insensibilité de l'hypophyse au rétrocontrôle par la T4 (9). Les concentrations de TSH, FT4 et FT3 sur le sang du cordon à la naissance entre 36 et 40 SA montrent les mêmes variations par rapport à celles de l'adulte. Elles sont de plus indépendantes de l'âge gestationnel et du sexe entre 36 et 40 SA (5).

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). 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 1<sup>er</sup> trimestre avec une T4 maternelle qui est précurseur de la T3 tissulaire fœtale. L'hypothyroïdie maternelle est potentiellement délétère pour le développement cérébral du fœtus, mais ces données tirées d'études épidémiologiques ont peu de valeur individuelle (10) (Haddow 1999). Elles soulignent surtout l'importance de l'euthyroïdie maternelle en cours de grossesse et suggère, sans qu'il y ait encore d'argument déterminant, l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie en début de grossesse voire en péri-conceptionnel.

### C- Rôle du placenta

Le placenta est imperméable à la thyroïtropine (TSH) mais laisse passer l'iode, essentiel à la production d'hormones par le fœtus. Pendant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> 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 mais aussi synthétisée par celui-ci et les concentrations fœtales sont relativement élevées aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres.

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

Le placenta est perméable à tous les antithyroïdiens de synthèse (plus aux dérivés type néomercazole qu'au propylthio-uracile), aux bêta-bloquants, aux anticorps anti-récepteurs à la TSH et aux anticorps anti-thyroperoxydase (sans qu'il y ait de conséquences a priori pour ces derniers).

Le transfert transplacentaire des hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus est minime et ne se voit qu'en fin de grossesse en raison de l'existence d'un système placentaire de désiodation des hormones thyroïdiennes. Toutefois la désiodation semble contrôlée par la fonction thyroïdienne fœtale. Ainsi il a été trouvé des taux de T4 libre non nuls à la naissance, chez des nouveau-nés porteurs d'une agénésie thyroïdienne. Tout se passe comme si la désiodase était inhibée, permettant le passage de quantité considérable de T4

## *ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?*

de la mère au fœtus pour limiter, au moins en partie, les conséquences de l'hypothyroïdie fœtale (11).

## 2. HYPERTHYROÏDIE

### **A. Diagnostic de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse**

Relativement facile quand l'hyperthyroïdie est connue avant la grossesse, le diagnostic est difficile en l'absence d'antécédents connus car la plupart des signes (troubles de la régulation thermique, de l'appétit, labilité émotionnelle, tendance à la tachycardie) peuvent être mis sur le compte de l'état gestationnel ; c'est dire l'importance à accorder à la constatation d'un goitre, d'une exophtalmie, d'un amaigrissement. Le diagnostic est confirmé par les examens biologiques : élévation des taux plasmatiques de T4 libre, effondrement de ceux de TSH ultrasensible (12).

L'étiologie la plus fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est la maladie de Basedow. Son diagnostic 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 thyroïdiennes stimulant (TSI) (TRAK). La scintigraphie est formellement contre-indiquée tout au long de la grossesse.

Toutes les autres étiologies de l'hyperthyroïdie peuvent être retrouvées au cours de la grossesse : goitre multinodulaire, adénome toxique, hashitoxicose. L'échographie est alors d'une aide notable permettant d'orienter le diagnostic en fonction de l'aspect de la thyroïde.

Particulière à la grossesse, une maladie trophoblastique peut être responsable d'hyperthyroïdie, par production probable de gonadotrophines chorioniques stimulant la thyroïde avec signes d'hypersécrétion thyroïdienne en règle modestes (2). Ceci justifie la pratique d'une échographie devant un tableau d'hyperthyroïdie du début de grossesse.

Il a été récemment décrit l'existence d'un gène du récepteur de TSH mutant devenu hypersensible à l'hCG (13).

### **B. Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (HGT)**

Il s'agit d'une affection probablement fréquente dont la gravité est très variable. Dans une étude rétrospective concernant 67 femmes présentant des vomissements exacerbés, 66 % avaient une hyperthyroïdie

biochimique avec des taux de TSH indétectables ou des taux de T4 élevés. Cette hyperthyroïdie rentrait dans l'ordre dans tous les cas sans traitement après 20 SA (8).

Il s'agit d'une hyperthyroïdie non auto-immune avec absence d'anticorps anti-récepteurs à la TSH. L'HGT touche 2 à 3 % des femmes enceintes (14). Les signes cliniques sont inconstants mais peuvent inclure une perte de poids inexplicée, une tachycardie, une fatigue et des vomissements exacerbés corrélés à l'intensité des perturbations biologiques.

Un traitement est rarement nécessaire puisqu'il existe une résolution spontanée des symptômes avant 20 SA. Un recours aux bêta-bloquants et/ou au propylthio-uracile sur une courte période est parfois envisagé (14). Il conviendra cependant de donner la plus petite dose d'antithyroïdiens de synthèse quitte à laisser la patiente en discrète hyperthyroïdie. Le traitement des vomissements et un rééquilibrage hydro-électrolytique ne devront pas être négligés.

Bien que L'ACOG ne recommande pas de dosage systématique de la fonction thyroïdienne devant des vomissements incoercibles en l'absence d'antécédent endocrinologique (15), il faudra cependant évoquer ce diagnostic en cas de tableau clinique exacerbé.

### **C- Antécédent de maladie de Basedow**

La maladie de Basedow est la première cause d'hyperthyroïdie chez la femme en âge de procréer et concerne 1 femme sur 1500-2000 (16). Elle se caractérise par la présence d'anticorps anti-récepteurs à la TSH, que l'on peut doser par un radiorécepteur essai (TRAK). Ces anticorps possèdent une activité thyroestimulante et ont exceptionnellement une activité bloquante.

En cas de maladie de Basedow en dehors de la grossesse, le traitement est poursuivi entre 18 mois et 2 ans. L'absence de rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement est le signe de la rémission (Lieutard et al.). La grande taille du goitre, l'ophtalmopathie, la longue durée d'évolution, le type HLA B8-DR3 sont des facteurs de mauvais pronostic concernant la rémission. Celle-ci se définit par la négativation des anticorps anti-récepteurs à la TSH et survient dans 20 à 50 % des cas (16).

Malgré un traitement radical (chirurgie ou iode 131) le risque de pathologie thyroïdienne fœtale demeure, du fait de la persistance possibles des anticorps anti-récepteurs à la TSH (42 % dans notre expérience) mais il reste faible (17). En cas de traitement par iode radioactif, la grossesse est déconseillée pendant un an après le traitement.

*ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?*

En cas d'exposition à l'iode 131 avant 10 semaines de grossesse, les risques fœtaux sont faibles. Après 10 semaines, les risques d'hypothyroïdie congénitale sont présents (15).

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. Dans notre expérience, chez des patientes qui n'ont plus de traitement et dont les TRAK, sont négatifs une surveillance simplifiée de la grossesse peut être envisagée (cf. tableau I).

*Tableau I. Synopsis de la prise en charge des patientes enceintes avec maladie de Basedow en cours ou passée*

Situation n°1	Situation n°2
Trak < 0 pas de traitement antithyroïdien de synthèse (néomérazole, 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

#### **D- Maladie de Basedow traitée**

Ce cas concerne 0,5 à 2 % de grossesses. Sur le plan maternel, une correction insuffisante de l'hyperthyroïdie expose aux risques de prééclampsie, de crise aiguë thyrotoxique, d'insuffisance cardiaque.

Pour le fœtus, il existe un risque d'hyperthyroïdie par passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs à la TSH (TRAK), d'hypothyroïdie iatrogène par l'administration des antithyroïdiens de



synthèse à la mère, de retard de croissance intra-utérin, de prématurité, de mort in utero.

Il faut donc proposer dès le début de la grossesse une surveillance et une prise en charge multidisciplinaire (obstétriciens, échographistes, endocrinologues pédiatres et d'adultes).

Le traitement est avant tout médical (18). L'iode radioactif (risque d'irradiation in utero), les iodures (risque de goitre compressif) sont contre-indiqués. Les antithyroïdiens de synthèse plus ou moins associés à des thérapeutiques adjuvantes (repos, arrêt de travail, bêta-bloquant) sont les éléments principaux de ce traitement.

Tous les antithyroïdiens de synthèse traversant la barrière placentaire sont responsables d'un blocage de l'hormonogénèse thyroïdienne fœtale avec risque d'hypothyroïdie fœtale et de goitre qui, lorsqu'il existe (10% des cas dans certaines études), est toujours petit et exceptionnellement compressif (12). Ainsi la dose d'antithyroïdiens visera à contrôler l'hyperthyroïdie maternelle tout en maintenant les taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes de la mère à la limite supérieure de la normale (19). On choisira de préférence le propylthiouracile (PTU) qui passe moins la barrière placentaire, qui agit plus vite car bloquant la conversion périphérique de T4 en T3, et qui n'a pas d'effet tératogène contrairement au methimazole pour lequel d'exceptionnelles aplasies du scalp (*aplasia cutis*), atrésie des choanes, et fistules trachéo-œsophagiennes ont été décrites (20).

L'association de bêta-bloquant, type propranolol, aux antithyroïdiens permet d'en diminuer la posologie, de contrôler plus rapidement l'hyperthyroïdie maternelle par blocage de la conversion périphérique de T4 en T3. Ils traversent aussi la barrière placentaire mais leurs effets secondaires sont plutôt rares, à condition d'éviter leur utilisation prolongée et pendant la période du terme (risque d'allongement du temps de travail (théorique) et diminution des scores d'Apgar chez le nouveau-né, bradycardie, anomalie des dopplers, RCIU, bradycardie, hypoglycémie) (21).

Les indications de la chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie sub-totale) sont limitées aux femmes non contrôlées par les antithyroïdiens de synthèse ou présentant des effets secondaires (agranulocytose) mais une préparation médicale est toujours nécessaire, les risques fœtaux semblent minimaux au deuxième trimestre de la grossesse.

Le traitement est débuté à la dose de 200 à 300 mg de PTU en 3 prises par jour. Les paramètres biologiques sont contrôlés toutes les 2 à 4 semaines. L'euthyroïdie est généralement instaurée en 3 à 8 semaines. Le but est de maintenir la T4 libre maternelle à la limite supérieure de la normale. *Il faut absolument éviter l'association des antithyroïdiens de*

*ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?*

*synthèse à du Lévothyrox®*, il y a alors un grand risque d'induire une hypothyroïdie fœtale.

Le risque des antithyroïdiens de synthèse est l'hypothyroïdie fœtale. Il faut donc trouver la dose minimale efficace (22).

Nous avons défini une prise en charge dont l'objectif est de repérer précocement les fœtus présentant un goitre et de les traiter in utero le cas échéant.

Le suivi des mères ayant une maladie de Basedow passée ou en cours repose, dans notre institution, sur un certain nombre de mesures particulières venant s'ajouter au suivi obstétrical classique. Les grossesses sont suivies en collaboration étroite avec les endocrinologues des patientes et un résumé précis de la pathologie thyroïdienne et des traitements reçus est colligé dès le début de la grossesse. Une recherche d'anticorps anti-récepteurs à la TSH (ou TRAK), d'anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase est pratiquée d'emblée. Lorsqu'un traitement antithyroïdien est rendu nécessaire par l'état maternel, la dose minimale requise est recherchée, même si cette adaptation doit s'effectuer au prix d'une légère hyperthyroïdie chez la patiente. Ainsi le propylthiouracile est-il réduit si possible à 1 ou 2 comprimés par jour (50 à 100 mg).

Toutes les patientes présentant une maladie de Basedow active ou guérie bénéficient d'une échographie attentive lors de l'examen du deuxième trimestre, centrée sur la thyroïde fœtale. Ces échographies ont été répétées mensuellement ou non à partir de 22 SA en fonction du traitement et de la positivité des anticorps anti-récepteurs à la TSH.

En présence d'un goitre, l'échographie recherche systématiquement les critères de maturation osseuse. Le rythme cardiaque fœtal est également étudié et considéré comme tachycarde au-delà de 160 battements par minute. Enfin, la mobilité globale du fœtus est notée et subjectivement considérée comme importante lorsque des mouvements quasi permanents du tronc et des membres de forte amplitude sont présents tout au long de l'examen.

À la naissance nous pratiquons dans le sang de cordon un bilan thyroïdien complet comprenant au minimum la FT4, la FT3, la TSH et les TRAK. Chaque enfant bénéficie d'une échographie thyroïdienne. Un examen clinique est effectué par un endocrinologue pédiatre avec en général au minimum un bilan thyroïdien au septième jour.

Nous avons pu ainsi suivre de façon homogène 72 patientes enceintes avec maladie de Basedow. Les principaux résultats montrent que l'échographie anténatale permet de prévoir avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 % la survenue d'une dysthyroïdie fœtale. Chez les patientes présentant des TRAK positifs et/ou un

traitement par des antithyroïdiens de synthèse, l'absence de goitre fœtal à l'échographie était associée dans tous les cas sauf un (discrète hypothyroïdie biologique) à une euthyroïdie sur le sang de cordon à la naissance. Dans cette série, onze cas de goitre ont été décrits (4 hyper et 7 hypo). La prise de sang au cordon à la naissance nous permet ainsi de valider notre attitude anténatale mais ne peut être prédictive de la survenue ultérieure d'une dysthyroïdie néonatale (23).

Dans cette série, la négativité des TRAK en début de grossesse persiste dans 98 % des cas, rendant la répétition de cet examen probablement inutile dans la majorité des cas.

Le tableau I résume notre prise en charge.

### E- Autres causes d'hyperthyroïdie

- *La mutation du récepteur de la TSH* est une cause exceptionnelle, à évoquer devant la récurrence à chaque grossesse d'un tableau d'hyperthyroïdie associé à des vomissements sans élévation anormale de l'hCG et la notion de manifestations identiques chez la mère de la patiente (13).

- *La grossesse molaire*. L'échographie fera le diagnostic et le traitement de l'hyperthyroïdie passera par celui de la môle.

- *L'adénome toxique* (voir les nodules).

Les quatre dernières étiologies sont en pratique rarement rencontrées et devront pour leur diagnostic et leur traitement faire l'objet d'une collaboration étroite entre l'endocrinologue et l'obstétricien.

- La thyrotoxicose factice ou iatrogène.
- Le goitre multinodulaire toxique.
- La thyroïdite subaiguë.
- L'hyperthyroïdie induite par l'iode.

## 3- HYPOTHYROÏDIE

Une hypothyroïdie non traitée est à l'origine de fausses couches à répétition et de dysovulation mais cette situation est rare actuellement. La mise en route d'un traitement substitutif restaure la fertilité et permet un déroulement normal de la grossesse. Une grossesse spontanée est cependant possible lors d'hypothyroïdie modérée. L'hypothyroïdie concerne 0,3 à 0,7 % des grossesses.

## ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?

### A- Diagnostic de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse

Le diagnostic de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse peut s'avérer difficile car beaucoup de ses signes (crampes musculaires, constipation, asthénie, rétention hydrique) peuvent être mis sur le compte de l'état gestationnel. L'existence d'une bradycardie, d'une prise pondérale excessive, d'une sécheresse cutanée doit attirer l'attention. L'augmentation de la TSH ultrasensible permet de faire le diagnostic.

L'étiologie la plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto. Le diagnostic repose sur l'aspect du goitre, les antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune, les taux élevés d'anticorps anti-microsome, antithyroperoxydase et antithyroglobuline. La carence en iode est aussi une étiologie insuffisamment évoquée. La fréquence de la carence en iode est sous-estimée en France. L'iodurie moyenne en France est de 82 microgrammes/l chez les femmes, ce qui témoigne de la persistance d'une carence iodée modérée avec une prévalence des goîtres chez 13,9 % des femmes enceintes (24, 25, 26).

### B- Risques de l'hypothyroïdie en cours de grossesse

Historiquement, une hypothyroïdie non traitée ou mal équilibrée comportait un risque de mort in utero, de prééclampsie, d'hématome rétro-placentaire, et de « souffrance fœtale »... Dans la pratique clinique actuelle ces associations sont rarement rencontrées.

Par contre, des arguments expérimentaux et épidémiologiques soulignent le caractère potentiellement délétère de l'hypothyroïdie fœtale ou maternelle sur le développement neurologique du fœtus. Haddow et al. en 1999 ont décrit une diminution modérée mais significative des performances générales (diminution globale de 4 points de QI) dans la population des enfants de mère avec une TSH élevée, 15 % des enfants ayant un score inférieur à 85 contre 5 % chez les témoins.

En résumé, en cas d'hypothyroïdie maternelle mal équilibrée, il existe un risque de retentissement sur le cerveau fœtal mais celui-ci est difficile à apprécier dans son ampleur et sa fréquence (27, 28, 29, 30, 31).

### C- Que faire ?

Il faut faire pratiquer un bilan thyroïdien en début de grossesse chez toute patiente présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie, ou présentant un goitre, ou bien si l'on retrouve dans son anamnèse

personnelle ou familiale la notion d'une hypothyroïdie (traitée ou non actuellement).

Un bilan de début de grossesse (T4 libre, TSH) permet d'adapter les doses précocement, sachant qu'il existe une augmentation des besoins en l-thyroxine pendant la grossesse (de l'ordre de 20 à 40 %, et parfois plus) (1). Il conviendra ensuite de doser régulièrement les hormones thyroïdiennes en cours de grossesse.

Récemment, Alexander et al. (31) ont décrit que les besoins en thyroxine pouvaient augmenter dès la 5<sup>e</sup> semaine de grossesse et prônent une augmentation des doses de Lévothyrox® de 30 % dès le diagnostic de grossesse. Dans l'idéal, ce bilan devrait pouvoir être fait aussi en préconceptionnel afin d'anticiper au mieux l'adaptation au traitement.

Compte tenu des éléments décrits dans ce chapitre et des résultats de la littérature, on peut légitimement évoquer l'intérêt (32, 33, 34) :

- d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie en début de grossesse (ou en périconceptionnel) ;
- d'une substitution systématique ou ciblée en iode en début de grossesse (ou en périconceptionnel) ;
- d'un dosage d'anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline, afin de dépister les patientes à risque d'hypothyroïdie sub-clinique ou susceptibles de démasquer une hypothyroïdie en cours de grossesse (1).

#### 4- NODULES ET CANCER

La prévalence des nodules thyroïdiens décelables est grande, il n'est donc pas rare de découvrir un nodule au cours d'une grossesse (35).

Lorsqu'il existe plusieurs nodules, il s'agit habituellement de lésions bénignes, goitre multinodulaire ou thyroïdite de Hashimoto.

Lorsqu'il n'existe qu'un seul nodule cliniquement palpable, se pose le problème du cancer de la thyroïde, dont le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. La fréquence des carcinomes étant faible (5-10 % des nodules hypofixants à la scintigraphie), il n'est pas envisageable de proposer une chirurgie à tous les sujets porteurs d'un nodule thyroïdien. En fait l'attitude thérapeutique va découler d'une série de données cliniques et para-cliniques.

*ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?*

La démarche diagnostique s'avère toutefois plus difficile chez la femme enceinte du fait de la contre-indication à la scintigraphie thyroïdienne. En premier lieu, on s'attachera à éliminer un adénome toxique dont le diagnostic repose sur l'existence de signes cliniques de thyrotoxicose et/ou les dosages biologiques qui montrent une élévation de la T4 libre, de la T3 libre et une diminution de la TSH ultrasensible. En cas de présence de signe d'hyperthyroïdie, la sanction est chirurgicale.

L'adénome toxique étant éliminé, on essaiera de rassembler un maximum d'arguments cliniques et para-cliniques permettant d'obtenir une présomption de bénignité ou de malignité.

La décision thérapeutique va dépendre de l'ensemble de ces éléments.

Schématiquement :

- l'intervention est indiquée quand il existe un ou plusieurs facteurs de risque du cancer thyroïdien (antécédents familiaux et tumeurs endocriniennes multiples, augmentation rapide du volume du nodule, signes de compression locale, adénopathies cervicales, antécédent d'irradiation cervicale, âge inférieur à 40 ans, aspect échographique). La cyto-ponction à l'aiguille fine du nodule est d'un grand secours, lorsque l'aspect est évocateur de carcinome thyroïdien, signant l'indication chirurgicale ;

- en leur absence, un traitement freinateur par l-thyroxine est prescrit associé à une surveillance échographique du nodule. L'augmentation de volume de ce nodule pose l'indication chirurgicale.

L'intervention chirurgicale n'entraîne pas de risque particulier pour la mère ni pour le fœtus. En cas d'indication chirurgicale, il est préférable de réaliser celle-ci au deuxième trimestre de la grossesse).

En cas de cancer, il s'agit le plus souvent d'un cancer différencié de type papillaire ou vésiculaire dont le pronostic est en général bon et non influencé par la grossesse (36). Si un traitement complémentaire par iode radioactif est nécessaire, il sera réalisé après l'accouchement.

Chez une jeune femme traitée pour cancer thyroïdien, il n'y a pas de contre-indication à la grossesse en dehors des périodes de traitement par iode 131, en respectant un délai de 12 mois après celui-ci. Les nouveau-nés de mères antérieurement traitées par iode 131 n'ont pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales (37).

En cas de diagnostic de cancer, la prise en charge pluri-disciplinaire décidera entre les différentes options possibles : interruption de grossesse, chirurgie puis irradiation en post-partum, accouchement prématuré puis prise en charge. Ces décisions se prenant en fonction du terme.

*LUTON & COLL.*

## 5- GOITRE SIMPLE

Il s'agit d'une augmentation homogène du volume de la thyroïde sans anomalie de la fonction thyroïdienne.

Aucune indication n'existe à interrompre un traitement freinateur par l-thyroxine lorsque le goitre est connu et traité avant la grossesse.

La découverte d'un volumineux goitre au cours de la grossesse peut justifier un traitement freinateur pour essayer d'en réduire le volume.

## 6- CONCLUSION

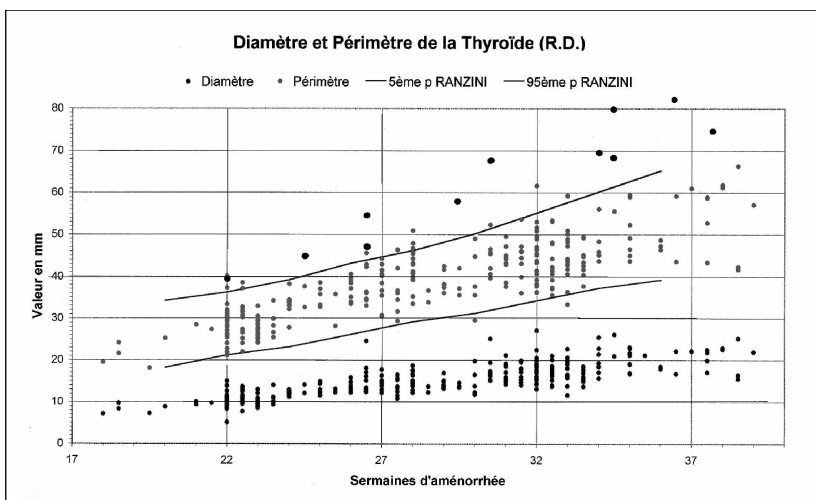
L'hyperthyroïdie en début de grossesse doit faire rechercher une maladie de Basedow par un dosage des anticorps anti-récepteurs à la TSH. La surveillance fœtale est indispensable en cas de TRAK positifs, essentiellement basée sur l'échographie. Le traitement minimum efficace par antithyroïdien de synthèse chez la mère doit être prescrit afin d'éviter les risques d'hypothyroïdie fœtale. L'échographie fœtale à partir de 22 SA est un élément indispensable et efficace pour dépister et traiter les dysthyroïdies in utero.

À l'heure actuelle, le principal problème de l'hypothyroïdie maternelle associée à la grossesse est celui du développement cérébral du fœtus, une substitution efficace est donc indispensable. De même toutes les situations à risque d'hypothyroïdie ou toutes les hypothyroïdies avérées devraient pouvoir être dépistées et éventuellement traitées dès le début de la grossesse et idéalement avant la conception. Un monitoring régulier de la fonction thyroïdienne maternelle doit ensuite être établi afin d'anticiper l'augmentation du besoin en thyroxine observée lors de la grossesse.

## ANOMALIES THYROIDIENNES MATERNELLES EN DÉBUT DE GROSSESSE : QUE FAIRE ?

## ANNEXES

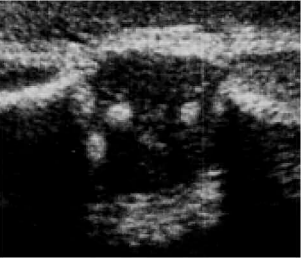


Figure 1. Biométrie de la thyroïde fœtale, déduite de Ranzini et al. et des données du Dr E. Vuillard (Ranzini et al. J Ultrasound Med 2001; 20: 613-





LUTON &amp; COLL.

Figure 2. Séméiologie échographique du goitre fœtal (défini par des mensurations supérieures aux 95<sup>e</sup> percentile de Ranzini et des données du Dr Edith Vuillard)

Item	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Maturation osseuse (points de Béclard et de Todt)	Avance 	Retard
Rythme cardiaque	Tachycardie (signe tardif et d'alarme)	Pas de bradycardie
Mouvements fœtaux	Sans particularité	Hyperagitation « paradoxale »
Vascularisation au Doppler couleur	Centrale 	Périphérique 

Attention ces critères sont en cours d'évaluation et ne doivent pas être interprétés isolément ni sans analyses des autres critères (statut maternel, traitement en cours, positivité des anticorps antirécepteurs à la TSH...)

## Bibliographie

1. Glinoeur D, de Nayer P, Bourdoux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
2. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, Joubert SM. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 583-592.
3. Caron P, Glinoeur D. Thyroïde et grossesse. La fonction thyroïdienne au cours de la grossesse. Paramètres hormonaux et autoimmunité (chap 91) p 495-500. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.
4. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L, Feldt-Rasmussen U. Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy and post-partum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 121: 168-173.
5. Guibourdenche J, Noël M, Chevenne D, Vuillard E, Voluménie JL, Polak M, Boissinot C, Porquet D, Luton D. Biochemical investigation of foetal and neonatal thyroid function using the ACS-180SE analyser: clinical application. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 520-526.
6. Glinoeur D, Lemone M, Bourdoux P et al. Partial reversibility during late postpartum of thyroid abnormalities associated with pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74: 453-457.
7. Schlienger JL. Thyroïde et grossesse. Hypothyroïdie et grossesse (chap 93) p 503-506. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.
8. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 176: 648-652.
9. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324: 532-536.
10. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbrain SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
11. Vulsha T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
12. Luton D, Mosnier Pudar H, Luton JP. Pathologie thyroïdienne et grossesse. In *Traité d'Obstétrique*. Cabrol Dominique, Pons Jean Claude, Goffinet François. Médecine Science Flammarion eds. Paris 2003. p 646-650.
13. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van sande J, Costagliola S, Luton JP, Vassart G, Duprez L. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *New England J Med* 1998; 339 (25): 1823-1826.
14. Glinoeur D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2003 Aug; 13 Suppl A: S45-54.
15. ACOG practice bulletin-Thyroid disease in pregnancy-Number 37, August 2002. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Nov; 79(2): 171-80.
16. Lieutaud H. Grossesse et thyroïde. *Ann.Med.Interne* 1999,150 (5), 397-407.
17. Polak, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, Madec AM, Oury JF, Czernichow P, Luton D. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 18(2): 289-302.
18. Lazarus JH, Othman S. Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 91-98.
19. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 562-565.
20. Bournaud C, Orgiazzi J. Thyroïde et grossesse. Hyperthyroïdie et grossesse (chap 92) p 501-502. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.

## LUTON &amp; COLL.

21. Rubin PC. Beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1323-1326.
22. Volumenije JL, Polak M, Guibourdenche J, Luton D. Management of foetal thyroid goitres: a report of 11 cases in single perinatal unit. *Prenat Diagn* 2000; 20: 799-806.
23. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébéka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M. Validation of ultrasonographic foetal monitoring in pregnant women with Graves'disease. (Soumis).
24. Caron P et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997; 7: 749-754.
25. Caron PHM, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, Lauzu P, Lucas Y, Maraval D, Mignot F, Ressigeac P, Vertongen F, Grange V. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997; 7: 749-754.
26. Glinoeur D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11(5): 471-481.
27. Polak M, Czernichow P. Thyroïdologie Fœtale. Physiologie thyroïdienne fœtale (chap 95) p. 512-517. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wêmeau JL eds. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.
28. Martinez Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest*. 1997 Jun 1; 99(11): 2701-9.
29. Polak M, Czernichow P. Thyroïdologie Fœtale. Méthodes d'explorations spécifiques de la thyroïde fœtale (chap 96) p 517-519. In *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique*. 2e édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wêmeau JL eds. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001, Paris France.
30. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatrics* 1987; 110: 700-4
31. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241-249.
32. Glinoeur et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 80: 258-259.
33. Nohr S, Laurberg P. Opposite variation in Maternal and Neonatal Thyroid function induced by Iodine Supplementation during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 623-627.
34. Norh S, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Post partum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3191-3198.
35. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313: 428-436.
36. Rosvoll KV, Winship T. Thyroid carcinoma and pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 1039-1042.
37. Sarkan SD, Beierwaltes WH, Gill SP et al. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131 I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; 17: 460-464.