

Philippe Caron

Service d'Endocrinologie,
Maladies Métaboliques
et Nutrition
Pôle Cardio-Vasculaire
et Métabolique
CHU Larrey
Avenue du Pr Jean
Poulhès
31400 Toulouse
Tél : 05 67 77 17 01
Fax : 05 67 77 17 13
E-mail :
caron.p@chu-toulouse.fr

Mots clés :
Hypothyroïdie,
hyperthyroïdie,
Basedow,
Hashimoto,
développement cérébral,
dysthyroïdie fœtale,
lévothyroxine,
anti-thyroïdiens
de synthèse.

Thyroïde et grossesse

Au cours de la grossesse, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle augmente du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique de la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), de l'action TSH-like de l'hormone gonadotrope chorionique (hCG), et de la désiodase placentaire de type III qui transforme la T4 d'origine maternelle en reverse-T3 [1]. D'autre part, l'activité immunologique maternelle est partiellement supprimée, ce qui entraîne une diminution de la production des anticorps anti-thyroïdiens et en particulier des anticorps anti-récepteur de la TSH responsables de l'hyperthyroïdie basedowienne. Enfin, les anti-thyroïdiens de synthèse franchissent le placenta et peuvent être responsables d'effets tératogènes.

Ces données vont expliquer les particularités des dysfonctionnements thyroïdiens (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) présentés par les femmes enceintes et leur traitement au cours de la grossesse [2, 3].

Hypothyroïdie périphérique et grossesse

Au cours de la grossesse, la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne clinique (TSH élevée, T4 libre basse) est de 0,3 à 0,5 % et celle de l'hypothyroïdie subclinique (TSH augmentée, T4 libre normale) de 2 à 3 %. La fréquence de l'hypothyroïdie varie selon les critères de définition, l'apport iodé moyen du pays et le contexte clinique du patient. Le risque d'hypothyroïdie, en particulier subclinique, est multiplié par 3 à 5 chez les patientes présentant une affection auto-immune comme un diabète de type 1 [4].

Une grossesse chez les femmes présentant une hypothyroïdie peut être marquée par des complications obstétricales (augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, de la pré-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés et des hémorragies du post partum) et également fœtales (retard de croissance intra-utérin, morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue) [5]. Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et importante en particulier au cours d'une thyroïdite chronique auto-immune. Dans tous les cas, un traitement adapté de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse diminue le risque de ces complications maternelles et fœtales.

La thyroxine maternelle joue un rôle important pour le développement du cerveau humain, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse car la thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'après 16 à 18 semaines de gestation. Une diminution des capacités intellectuelles a été notée chez les enfants nés de femmes ayant présenté une hypothyroïdie pendant la grossesse. En 1999, Haddow et coll rapportaient une diminution des performances intellectuelles chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères ayant présenté une hypothyroïdie (TSH à 13 mU/L) au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, soit non diagnostiquée et non traitée, soit traitée de façon inadéquate. L'hypothyroïdie était secondaire à une thyroïdite chronique auto-immune chez 77 % des patientes. Le quotient intellectuel (QI) des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes non traitées était significativement diminué (100 *versus* 107), alors que le QI des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes traitées

était comparable à celui des enfants nés de femmes euthyroïdiennes (111 *versus* 107). A noter que 19 % des enfants nés de mères présentant une hypothyroïdie au cours de la grossesse avaient un QI inférieur à 85 (5 % pour les enfants nés de femmes euthyroïdiennes) [6]. Enfin la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle est corrélée à la diminution du QI chez les enfants âgés de 7 à 9 ans attestant d'une relation entre la présence d'une hypothyroïdie au cours de la première moitié de la grossesse et l'apparition des anomalies du développement intellectuel de ces enfants.

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est facile chez les femmes présentant un antécédent thyroïdien personnel (thyroïdectomie, traitement par iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne) ou familial. Au cours de la grossesse, l'hypothyroïdie est surtout secondaire à la thyroïdite auto-immune chronique, plus fréquente chez les femmes qui présentent une autre affection auto-immune telle qu'un diabète de type 1 [4]. Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie doit être évoqué devant une asthénie, une chute des cheveux, une sécheresse cutanée, un goitre ou un bourrelet pseudomyotonique. Le diagnostic sera confirmé par une augmentation de la concentration de la TSH (supérieure à 2,5 mU/L au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse) alors que la concentration de la T4 libre reste le plus souvent dans les limites de la normale (hypothyroïdie subclinique).

Le diagnostic d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse impose un traitement précoce et rapide. La dose substitutive de lévothyroxine (1,6 à 2,0 µg/kg/jour pour une hypothyroïdie clinique, 1 µg/kg/jour pour une hypothyroïdie subclinique) sera prescrite d'emblée et un dosage de la TSH réalisé après 4 à 6 semaines. La posologie de lévothyroxine sera adaptée afin de maintenir la TSH inférieure à 2,5 mU/L pendant le premier trimestre de la grossesse et inférieure à 3 mU/L au cours des deuxième et troisième trimestres de la gestation [3], afin d'optimiser le traitement substitutif et prévenir ainsi les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement cérébral foetal.

D'autre part, les besoins en lévothyroxine augmentent chez près de 80 % des femmes qui présentent une hypothyroïdie connue avant la grossesse [2, 3, 7]. L'augmentation de la posologie, variable selon les patientes, ne semble pas liée à une diminution de l'absorption intestinale de la lévothyroxine (une thérapeutique martiale fréquemment prescrite devra être prise au moins 3 heures après la prise de lévothyroxine). Elle résulte de l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes pendant toute la gestation (augmentation de la TBG, transport trans-placentaire de T4, activité de la désiodase de type III placentaire). En fait, l'augmentation des besoins en lévothyroxine est précoce et corrélée à l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne fonctionnelle maternelle. Ainsi, chez les femmes qui présentent une hypothyroïdie périphérique et qui ont un traitement par lévothyroxine, un dosage de la TSH doit être réalisé dès que la grossesse est confirmée et l'augmentation de la dose de lévothyroxine doit être précoce (25 µg/jour si la posologie prégestationnelle était inférieure à 100 µg/jour, 50 µg/jour si la posologie prégestationnelle était supérieure à 100 µg/jour). Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué chez les patientes poursuivant un traitement substitutif par lévothyroxine, avec le plus souvent une prise de lévothyroxine après les tétées.

Après une prévention systématique de la carence en iode (200 µg/jour d'iodure de potassium si possible avant la grossesse et l'allaitement), un dépistage de l'hypothyroïdie par un dosage de la TSH (\pm T4I) pourra être réalisé [3], au mieux avant le début de la grossesse ou au cours du 1^{er} mois de gestation chez les femmes qui ont un antécédent personnel ou familial de dysthyroïdie, des signes cliniques d'hypométabolisme ou un goitre, une affection auto-immune comme un diabète de type 1, des antécédents d'infertilité ou de fausses-couches spontanées, des antécédents de radiothérapie de la tête

et du cou. Cependant ce dépistage ciblé ne dépisterait qu'un tiers des hypothyroïdies, et sa généralisation à toutes les femmes qui envisagent une grossesse pourrait être proposé [8].

Hyperthyroïdie et grossesse

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3 % des femmes enceintes, mais seules 0,1 à 0,4 % des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont l'étiologie la plus fréquente est la maladie de Basedow [9]. Ainsi, la grossesse peut survenir chez une femme en cours de traitement pour une maladie de Basedow, elle peut survenir chez une femme aux antécédents de maladie de Basedow traitée radicalement par chirurgie ou iode radioactif, plus rarement la maladie de Basedow peut être diagnostiquée pendant la grossesse. Au cours du premier trimestre de gestation, les signes cliniques de thyrotoxicose peuvent s'aggraver (effet TSH-like de l'hCG) alors que l'on constate une amélioration de la thyrotoxicose pendant la deuxième moitié de la grossesse liée à une diminution des anticorps antirécepteurs de la TSH [1]. Par ailleurs, on note une augmentation de la thyroxin binding globulin (TBG) et une réduction du pool iodé nécessaire à la synthèse d'hormones thyroïdiennes qui pourraient également contribuer à l'amélioration de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse. Par contre l'hyperthyroïdie récidive fréquemment après l'accouchement.

Au cours de la grossesse, une thyrotoxicose peut être marquée par des complications maternelles (hypertension gravidique, pré-éclampsie, fausse couche spontanée tardive, anémie, infections, insuffisance cardiaque, rare crise thyrotoxicque) et foetales (anencéphalie, imperforation anale, fente labio-palatine, retard de croissance intra-utérin, hypotrophie foetale, rare mort *in utero*), d'où la nécessité de contrôler rapidement toute thyrotoxicose au cours de la grossesse pour prévenir ces complications maternelles et foetales.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie peut être difficile au cours de la grossesse. En effet, les signes de thyrotoxicose (tachy-

cardie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs) sont comparables aux signes liés à la grossesse elle-même. Cependant, deux signes seraient particulièrement évocateurs: l'absence de prise de poids, voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente. Le diagnostic d'hyperthyroïdie sera confirmé par le dosage de T4 libre augmentée et l'abaissement de la TSH. Le diagnostic de maladie de Basedow reposera sur la mise en évidence d'un goitre homogène et vasculaire, des signes d'orbitopathie ou un myxoedème pré tibial et la présence des anticorps antirécepteurs de la TSH. L'échographie cervicale pourra compléter l'examen clinique alors que la scintigraphie thyroïdienne est contre-indiquée.

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire représente la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie (2,4%). Ce diagnostic sera évoqué chez toute femme sans antécédent personnel digestif ou thyroïdien présentant une grossesse, le plus souvent gémellaire, avec des vomissements incoercibles du premier trimestre de la grossesse, une perte de poids supérieure à 5 % du poids du corps et des troubles ioniques ou hépatiques pouvant imposer une réhydratation parentérale. On ne trouve pas de goitre ou de signe d'auto-immunité thyroïdienne. Le bilan biologique confirme l'hyperthyroïdie. En règle, les symptômes cliniques et les dosages hormonaux thyroïdiens se normalisent parallèlement à la diminution de la concentration d'hCG, amenant à l'euthyroïdie entre 16 et 20 semaines de grossesse. Une forme familiale de thyrotoxicose gestationnelle a été rapportée à une mutation du gène codant le récepteur de la TSH entraînant une hypersensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG [10].

Classiquement le traitement d'une hyperthyroïdie basedowienne repose sur le repos, les bêta-bloqueurs et les antithyroïdiens de synthèse (Figure 1) [11] : carbimazole (Néomercazole®) et son métabolite actif ou méthimazole (Thyrozol®), le propylthiouracile (PTU ou Proracyl®) et le benzylthiouracile (Basdène®). Parmi les antithyroïdiens de

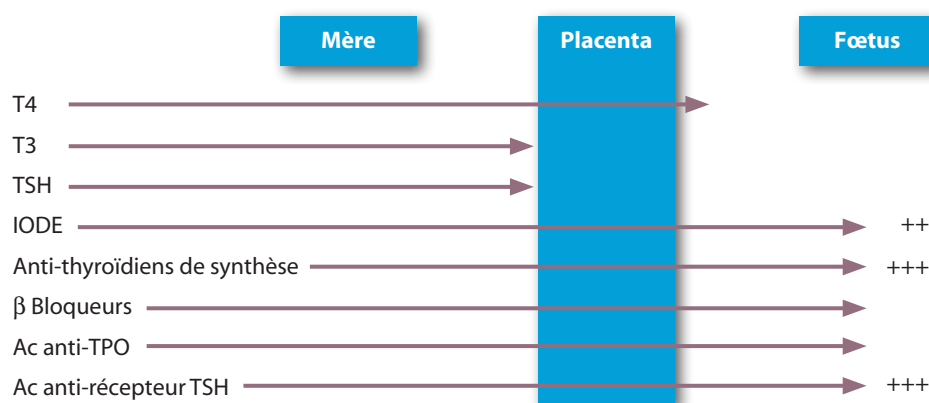


Figure 1. Bases physiopathologiques du traitement d'une hyperthyroïdie au cours de la grossesse.



Figure 2. Aplasia cutis secondaire au traitement d'une maladie de Basedow par méthimazole au cours des premières semaines de gestation.

synthèse, on prescrira le propylthiouracile au cours du premier trimestre de la grossesse car des aplasies du scalp (*aplasia cutis*) (Figure 2), mais aussi d'exceptionnelles atrésies des choanes et de l'œsophage, fistules trachéo-œsophagiennes et anomalies du septum interventriculaires ont été rattachées à un traitement par le méthimazole pendant les deux premiers mois de grossesse [12]. Du fait du risque hépatique récemment rapporté au cours du traitement par propylthiouracile [13], certains auteurs recommandent la reprise du traitement par le carbimazole ou le méthimazole au cours de la 2^{ème} moitié de la grossesse chez les rares patientes qui nécessitent la poursuite d'un traitement par anti-thyroïdien de synthèse. Sur le plan pratique, une contraception doit être instaurée chez toute femme en période d'activité génitale qui présente une hyperthyroïdie. Le propylthiouracile

doit être prescrit si possible en première intention en tant que traitement d'une thyrotoxicose au cours du premier trimestre de la grossesse. Les autres antithyroïdiens de synthèse pourront être prescrits si la patiente ne tolère pas ou a présenté un effet secondaire au propylthiouracile [3]. Le traitement par antithyroïdiens de synthèse (sans adjonction de lévothyroxine) sera adapté afin de maintenir la concentration de la T4 libre maternelle à la limite supérieure de la normale, ce qui entraîne alors une euthyroïdie fœtale. Les antithyroïdiens de synthèse traversent la barrière fœto-placentaire et peuvent être responsables d'une inhibition de l'hormonogénèse fœtale, d'un goitre, d'une hypothyroïdie et d'un retard de développement psychomoteur.

La surveillance d'un traitement par les antithyroïdiens de synthèse au cours d'une grossesse repose sur la

formule-numération sanguine systématique au cours du premier mois. Une surveillance hormonale mensuelle de la fonction thyroïdienne maternelle est indispensable durant la totalité de la grossesse (l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse est souvent possible en seconde partie de grossesse) mais également en post partum (risque élevé d'exacerbation de l'hyperthyroïdie). En cas d'allaitement, on pourra utiliser avec précaution le propylthiouracile à faible dose en prenant soin de le prendre immédiatement après une tétée et en surveillant le bilan thyroïdien de l'enfant [10].

Par contre l'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée durant la grossesse. Une thyroïdectomie totale peut être envisagée au cours de la grossesse, mais elle doit être réservée aux patientes non contrôlées par les antithyroïdiens de synthèse ou présentant un effet secondaire grave à ces médicaments (agranulocytose). Les risques sont moindres si l'intervention est pratiquée au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse.

L'évolution d'une maladie de Basedow au cours d'une grossesse expose à une dysthyroïdie fœtale liée au passage trans-placentaire des anticorps anti-récepteur de la TSH. L'hyperthyroïdie fœtale sera évoquée devant un retard de croissance intra-utérin, un oligoamnios, une accélération de la maturation osseuse ou une tachycardie fœtale associée à un goitre fœtal, objectivable en échographie dès la 20^{ème} semaine de grossesse. Une fois le diagnostic établi par le dosage des hormones thyroïdiennes libres lors d'une cordocentèse, le traitement repose sur l'admini-

stration d'antithyroïdien de synthèse à la mère. A la naissance, une hyperthyroïdie néonatale liée au passage trans-placentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH est possible. Les signes de thyrotoxicose vont régresser en quelques semaines, après disparition des anticorps anti-récepteurs de la TSH. Seules les formes sévères d'hyperthyroïdie néonatale associant goitre, tachycardie, perte ou absence de prise de poids, irritabilité, avance de l'âge osseux, exposant au risque d'insuffisance cardiaque ou de craniosténose, justifieront d'un traitement spécifique.

Dans tous les cas, chez toute femme présentant une maladie de Basedow évolutive ou un antécédent de maladie de Basedow traitée par chirurgie ou iode radioactif, une surveillance de la concentration des anticorps anti-récepteur de la TSH devra être réalisée au terme du 1^{er} trimestre et au cours du 6^{ème} mois de la grossesse afin de guider le dépistage échographique d'une dysthyroïdie fœtale et d'organiser la prise en charge pédiatrique d'une éventuelle hyperthyroïdie néonatale [12].

Conclusion

L'acquisition récente des relations physiopathologiques entre la fonction thyroïdienne et la grossesse [15], ainsi qu'un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle au cours de la grossesse devraient prévenir les conséquences fœtales et néonatales d'une hypothyroïdie maternelle et les complications materno-fœtales d'une thyrotoxicose.

Il faut insister sur l'importance de la prévention de l'hypothyroïdie au

cours de la grossesse et l'intérêt d'un dépistage de l'hypothyroïdie chez les femmes qui envisagent une grossesse. En ce qui concerne l'hyperthyroïdie il faut rappeler l'intérêt d'une contraception chez toutes les femmes en période d'activité génitale qui présentent une hyperthyroïdie, et d'autre part la nécessité de programmer les grossesses chez les patientes présentant une maladie de Basedow.

Enfin, le traitement d'une hypothyroïdie maternelle et d'un épisode de thyrotoxicose n'expose pas à des troubles physiques ou du développement psycho-intellectuel chez les enfants nés de femmes hypothyroïdiennes ou hyperthyroïdiennes lorsque celles-ci ont été prises en charge par une équipe multidisciplinaire (obstétricien, endocrinologue, néonatalogiste, pédiatre).

Références

1. Glinoe D, *Endoc Rev* 1997 ; 18:404.
2. Glinoe D, *Growth Horm IGF Res* 2003 ; 13 (Suppl A) :S45.
3. Abalovich M et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92:S1.
4. Gallas PRJ et al, *Eur J Endocrinol* 2002 ; 147:443.
5. Abalovich M et al, *Thyroid* 2002 ; 12:63.
6. Haddow JE et al, *N Engl J Med* 1999 ; 341:549.
7. Brent GA, *Thyroid* 1999 ; 9:661.
8. Vaidya B et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92:203.
9. Mestman JH, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18:267.
10. Rodien P et al, *N Engl J Med* 1998 ; 339:1823.
11. Mandel SJ & Cooper DS, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86:2354.
12. Clementi M et al, *Am J Med Genet* 1999 ; 83:43.
13. Bahn RS et al, *Thyroid* 2009 ; 19:673.
14. Lauberg P et al, *Eur J Endocrinol* 1998 ; 139:584.
15. Krassa GE et al, *Endoc Rev* 2010 ; 31:702.