



Pr Dominique Luton

Département de Chirurgie Gynécologique et d'Obstétrique

Bichat-Beaujon

Pôle UGO

Pathologie Thyroïdienne et Grossesse



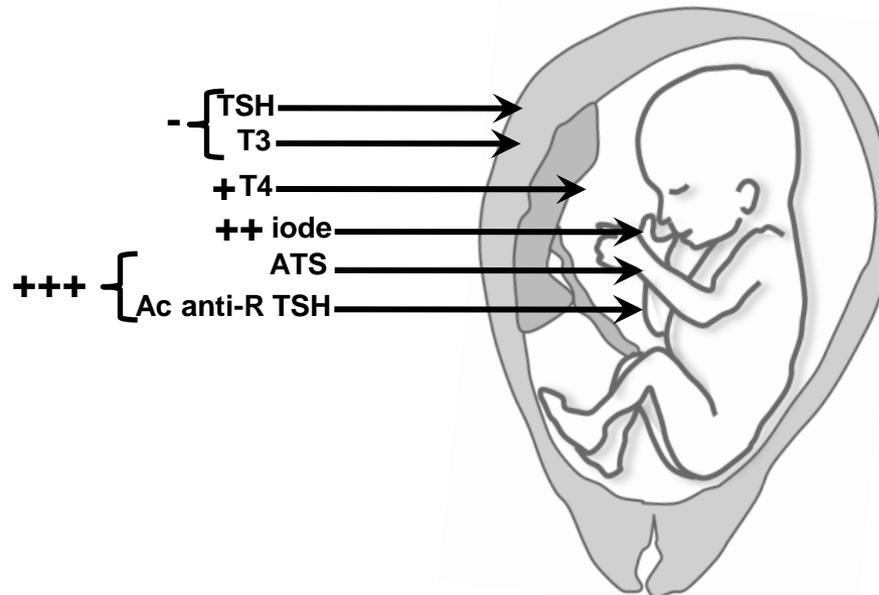
**Groupe Hospitalier
Beaujon, Bichat-Claude Bernard, Bretonneau, Louis Mourier, Charles Richet**

DHU Risque et Grossesse



- **Quelques rappels:**

- Les h. thy. ont un rôle capital dans le développement cérébral (organisation, prolifération, migration neuronales)
- Le placenta est perméable :
 - à l' iode, au TRH
 - aux drogues antithyroïdiennes
 - aux anticorps anti-récepteurs à la TSH (IgG)
 - faiblement aux hormones thyroïdiennes, probablement dans les deux sens
- Mais, il est imperméable à la TSH

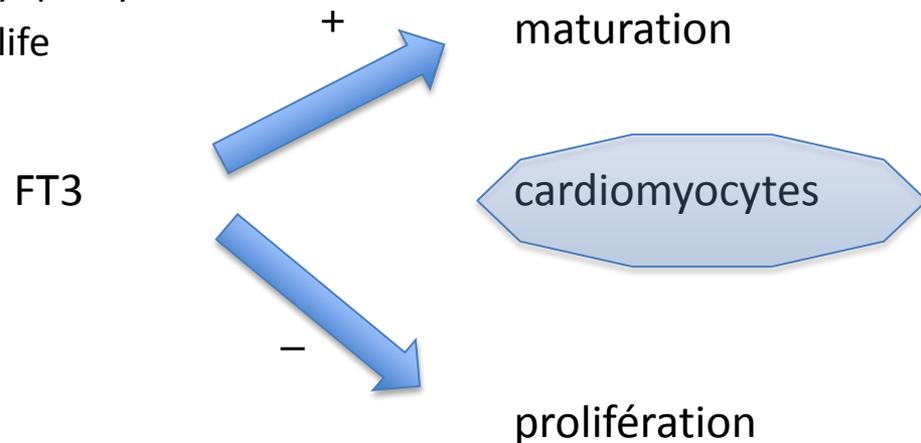


- Homeostasie générale
 - Ins cardiaque (hyperthyroïdie)
 - Mort foëtale (15 - 25% si non traité)
 - IUGR, IUFD, prématurité (hypothyroïdie / hyperthyroïdie)

- Maturation Osseuse
 - retardée (hypothyroïdie)
 - Avancé (craniosténose) (hyperthyroïdie)
- Atteinte cérébrale
- Goitre(hypothyroïdie et hyperthyroïdie)

Coeur

- Gathering clinical and experimental data
 - Hypothyroid state
 - Cardiac failure (exceptional) by shunt effect
 - Changes at the molecular state in further life
 - Effect ?
 - No bradycardia during foetal life
 - Hyperthyroid state
 - Cardiac failure with hypertrophic cardiomyopathy
 - Changes at the molecular state in further life
 - Effect ?



Hyperthyroïdie maternelle

- 1 à 3% des grossesses
 - 0,2% cliniquement parlantes
- Cliniquement:
 - Amaigrissement, asthénie, tachycardie, sueurs, tremblement, diarrhées, énervement, anxiété, insomnie, signe du tabouret, (aménorrhée)
- Principales étiologies:
 - Thyrotoxicose gestationnelle
 - Basedow (Graves)
 - Thyroïdite
 - Adénome toxique
 - Thyrotoxicose factice
 - Grossesse molaire
 - Mutation de TSH-R

Maladie de Basedow

1^{ère} cause d'hyperthyr.

1 femme sur /1500 à 2000

Thyroïde hypervascularisée
soufflante

Signes oculaires

Bénins : rétraction

palpébrale, gêne oculaire

Exophtalmie +++

- Pas de scintigraphie
- Ac anti TSH-R
- Amélioration en cours de grossesse possible
- Rebond post partum +++
- Prééclampsie, crise aiguë thyrotoxique, ins cardiaque
- Traitement médical / chirurgie au 2^{ème} trimestre

Hyperthyroïdie maternelle: conséquences fœtales

Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis.

- Modèle animal d'hyperthyroïdie fœtale à mère hyperthyroïdienne
 - Hypothyroïdie centrale post natale par surexposition in utero
 - RCIU

Fœtal Loss Associated with excess Thyroid Hormone Exposure
Anselmo J et al JAMA Aug 2004

	Affected		Unaffected* (First-Degree Relatives)	Unrelated*
	Mothers	Fathers		
No. of couples	9	9	18	1804
No. of pregnancies	59	30	68	3765
No. of miscarriages	14	2	6	305
Miscarriage rate, %				
Per pregnancy	23.7	6.7	8.8	8.1
Per couple†	22.9‡	2.0	4.4	

*General population of San Miguel Island.
†Average of the miscarriage rates of each couple in the group.
‡ $\chi^2 = 8.66$ and $P = .01$ by Kneisker-Wallis test; unrelated individuals are not included in this comparison.

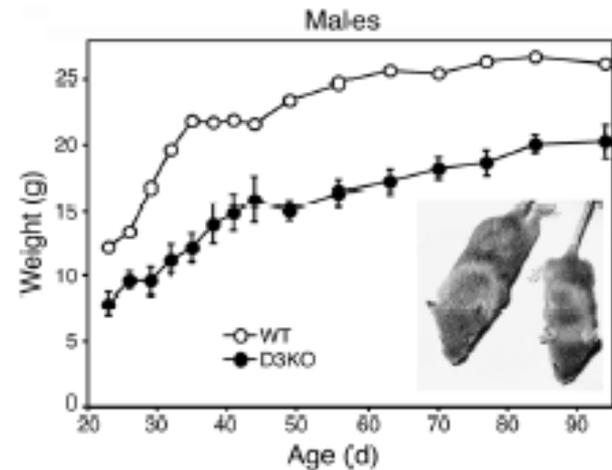
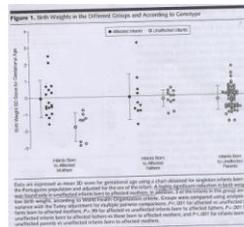


Figure 3
Postweaning growth curves of WT and D3KO male mice. Each point represents the mean \pm SEM of measurements recorded in 7 to 58 animals at each age. Mean and median group size per data point were 18 and 12, respectively. Only data from animals born in litters of 3 to 7 pups are included. Data from extremely growth retarded D3KO mice, which typically do not survive through weaning, are not included. A picture of representative WT and D3KO weanlings is shown. Body length appear to be proportional to body weight.

Hernandez et al. *J. Clin. Invest.* 2006

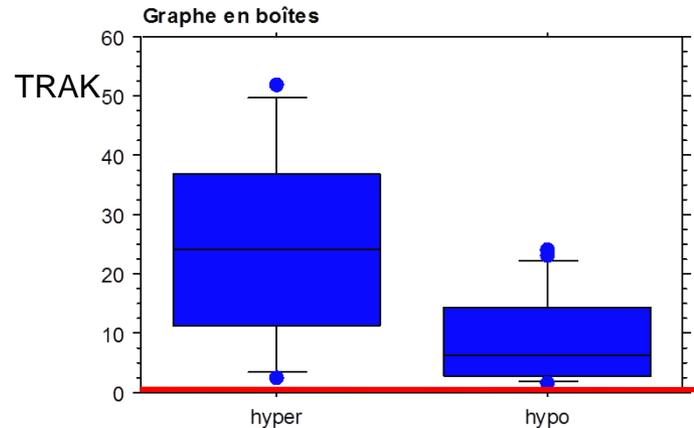
Maladie de Basedow: conséquence foetale

Test-t séries appariées

Ecart théorique = 0

	Ecart moyen	DDL	t	p
hyper, hypo	18,577	6	3,576	,0117

- Les TRAK peuvent persister pouvant passer la barrière placentaire
- Risque foetal:
 - RCIU
 - Prématurité
 - MFIU
 - Basedow foetal:
 - TRAK + (cut off 10)
- 2 à 10% des foetus de mère Basedowienne ACTUELLE OU PASSEE (1/5000 N)



Statistiques descriptives

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
hyper	25,067	17,207	6,504	7	2,470	52,000	10
hypo	9,302	7,647	1,855	17	1,500	24,000	0

THYROIDECTOMIE ANTERIEURE*	TRAK +	TRAK -
OUI	14 (42%)	19
NON	10 (28%)	26

	TRAK +, +	TRAK +, -	TRAK -, -	TRAK -, +
ATS	15	0	8	1
LT4	5	1	17	0
ATS, LT4	3	0	0	0
Aucun	5	2	15	0
Total	28	3	40	1

3 dossiers incomplets

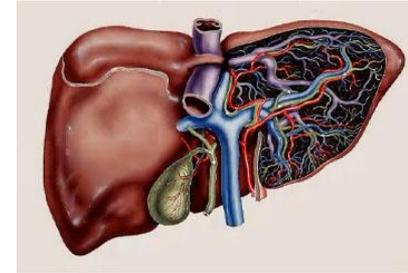
Traitement maternel

Maladie de Basedow: traitement maternel

- Surveillance biologique : FT4 TSH / 4 semaines
- Maintien d'une « hyperthyroïdie limite »
 - PTU pour maintenir les taux de T4I à la limite sup.
 - Chirurgie en cas d'échec ou d'intolérance du traitement
 - Risque d'hypothyro. foetale par passage placentaire des ATS et d'hyperthyr foetale par passage des TRAK, d'où monitoring échographique de la thyroïde foetale
- Tt symptomatique: β bloquant, ...
- Pas de Lévothyrox en add back therapy sauf hyperthyroïdie foetale résistante
- NFS de contrôle
- BHC de contrôle PTU

Choix de l'ATS

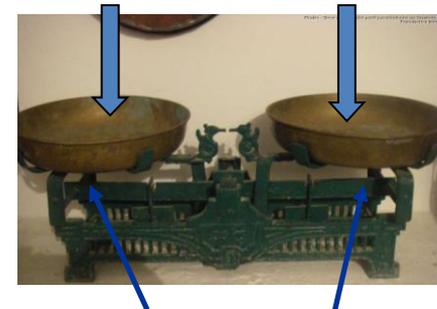
- 1^{er} trimestre = PTU
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre = on peut maintenir le PTU mais envisager NMZ



Author: Mark A Crowe, MD,
Assistant Clinical Instructor,
Department of Medicine, Division
of Dermatology, University of
Washington School of Medicine

ATS

TRAK



Thyroxinémie Maternelle

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus, Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet, and Scott Sullivan

Tableau 1. Cas publiés d'embryopathies après exposition *in utero* au MMI ou au CMZ (1972 - 2010)

		n		Malformations associées
		MMI	CMZ	
Nombre de cas = 67		43	24	
ACC	Isolée	14	4	
	Associée	9	2	DF (n=6), AC (n=2) RPM, épilepsie, hypertonie Hypoacousie Athélie, hélix anormal, autres anomalies ectodermiques (syndactylie, mamelons surnuméraires, ongles dystrophiques) Hypospade Omphalocèle, hernie ombilicale, imperforation anale, canal vitello-intestinal persistant, canal de l'Ouraque persistant, sinus pilonidal sacré Scalp-ear-nipple syndrome, syndrome de Roviralta Trachéomalacie
AC	Isolée	1	2	
	Associée	7	6	DF (n=10) RPM (n=4), hypotonie, hypertonie, troubles de la succion Colobome, hypoacousie (n=3) ACC (n=2), hypoplasie mamelonnaire (n=2), athélie Rein pelvien CIV, coarctation de l'aorte, canal artériel persistant AE (n=2), hernie ombilicale, canal vitello-intestinal persistant (n=2), sinus pilonidal sacré
AE +/- FTO	Isolée	1	0	
	Associée	6	0	DF (n=2), AC (n=2) RPM, hypotonie CIV (n=2), CIV-malposition aortique, canal artériel persistant Omphalocèle (n=2)
Autres		8	10	DF (n=5), fente palatine, luvette bifide, palais ogival RPM (n=2), atrophie cérébrale, syndrome de West Cataracte congénitale bilatérale Athélie unilatérale Agénésie rénale bilatérale (syndrome de Potter) (n=2), hypospade (n=3), urétérocèle droite, HH CIV, CAV Spina bifida, hémivertèbre, synostose radio-ulnaire, adactylie partielle du pied, craniosténose Laparoschisis (n=2), omphalocèle, canal vitello-intestinal persistant

ACC : Aplasia Cutis Congenita ; AC : Atrésie des Choanes ; AE : Atrésie de l'œsophage ; FTO : Fistule Trachéo-Oesophagienne ; MMI : Méthimazole ; CMZ : Carbimazole ; DF: Dysmorphie Faciale ; RPM : Retard Psycho-Moteur ; CIV : Communication Inter-Ventriculaire ; CAV : Canal Atrio-Ventriculaire ; HH : Hypogonadisme Hypogonadotrope

Choix de l'ATS

- 1^{er} trimestre = PTU
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre = on peut maintenir le PTU mais envisager NMZ

SPECIAL FEATURE

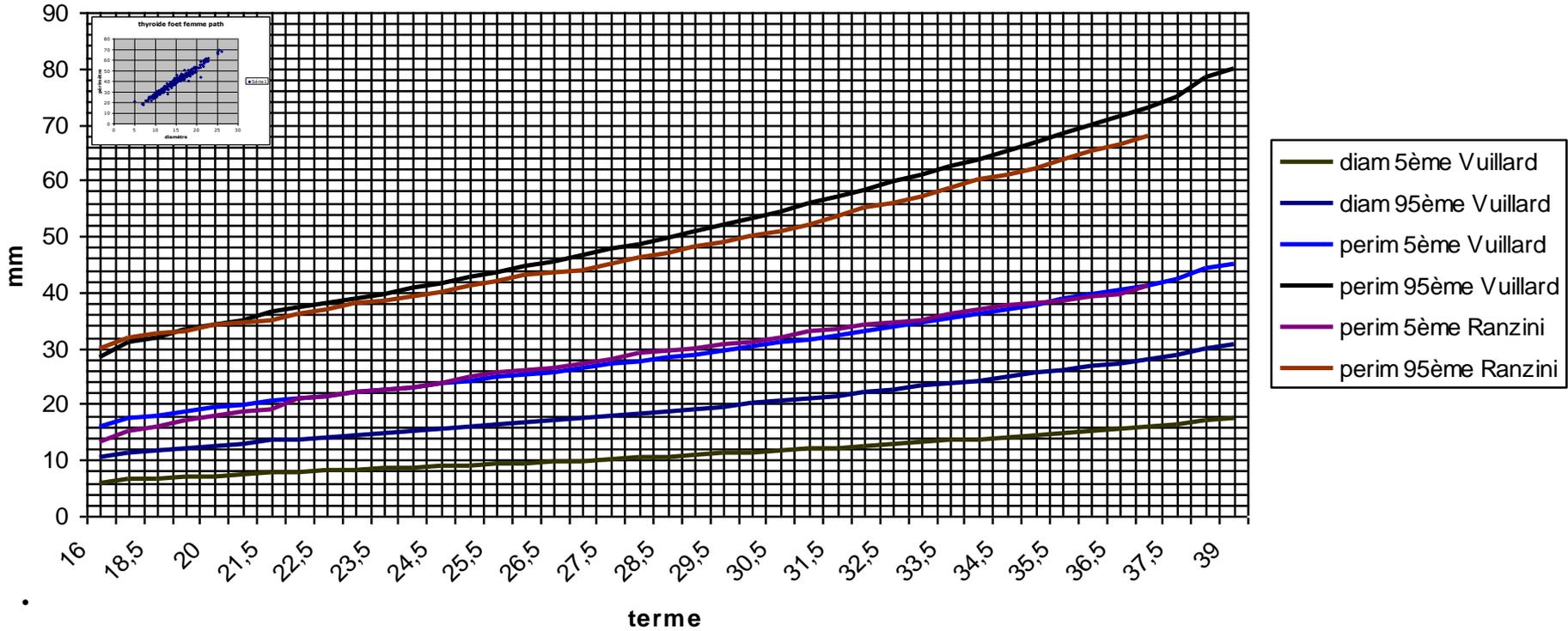
Clinical Practice Guideline

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

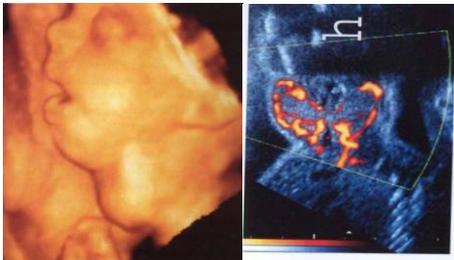
Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino,
Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus,
Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet,
and Scott Sullivan

Comment détecter et traiter une
dysfonction thyroïdienne foetale ?

Courbes de thyroïdes foetales

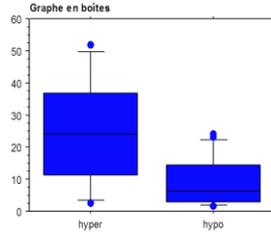


Oyesele et al Ultrasound Obs Gynecol 2005: 25;312-314



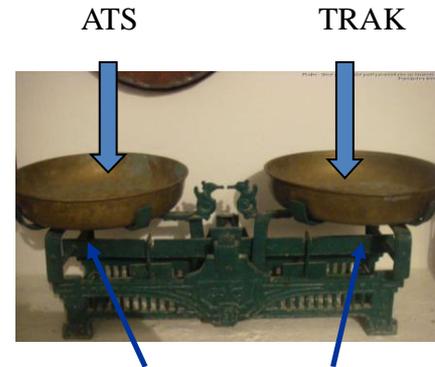
Test-t séries appariées
Ecart théorique = 0

	Ecart moyen	DDL	t	p
hyper, hypo	18,577	6	3,576	,0117



Statistiques descriptives

	Moy.	Dev. Std	Ereur Std	Nombre	Minimum	Maximum	#Manquants
hyper	25,067	17,207	6,504	7	2,470	52,000	10
hypo	9,302	7,647	1,855	17	1,500	24,000	0



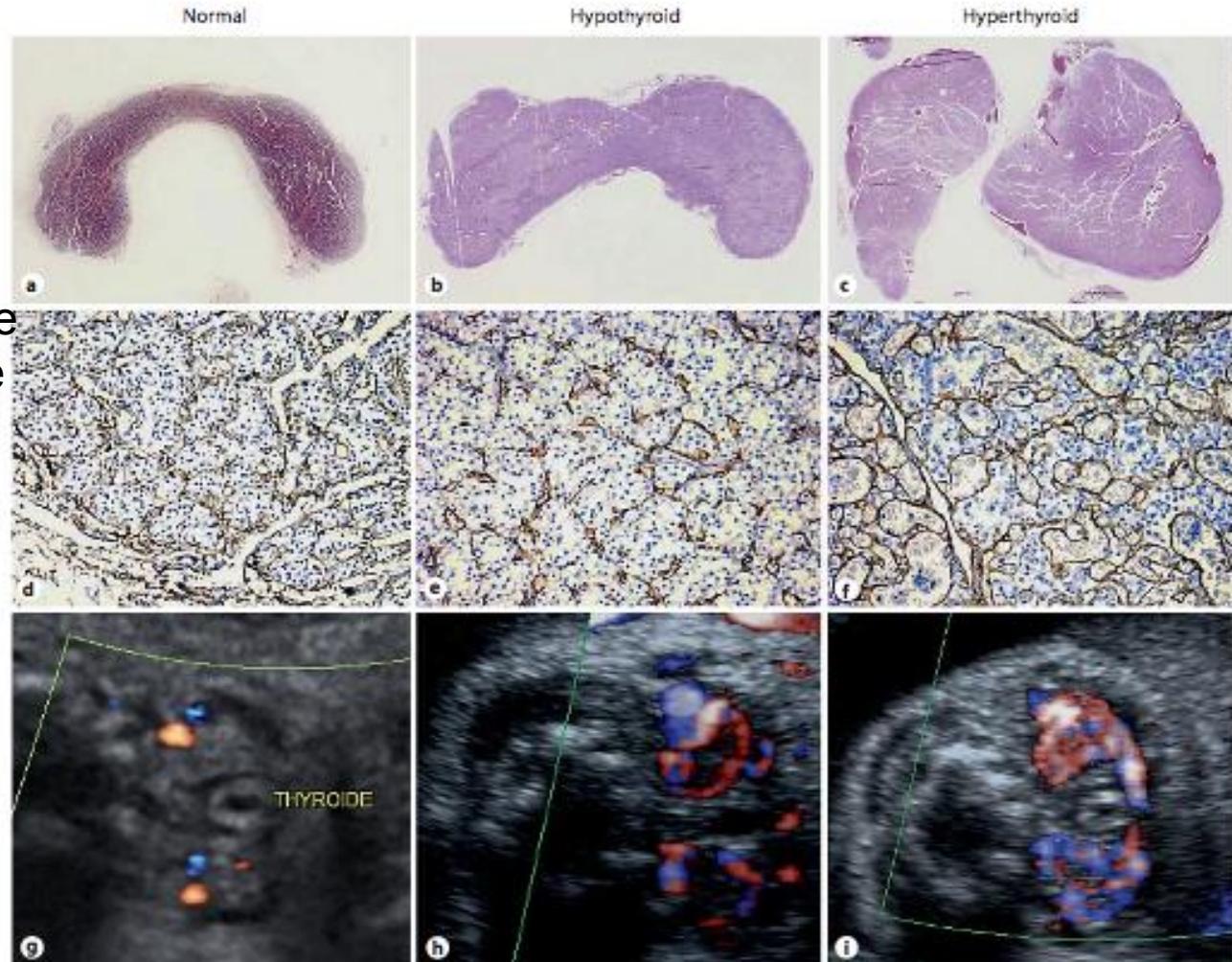
Monitoring of fetal thyroid

Correlation between Colored Doppler Echography of Fetal Thyroid Goiters and Histologic Study

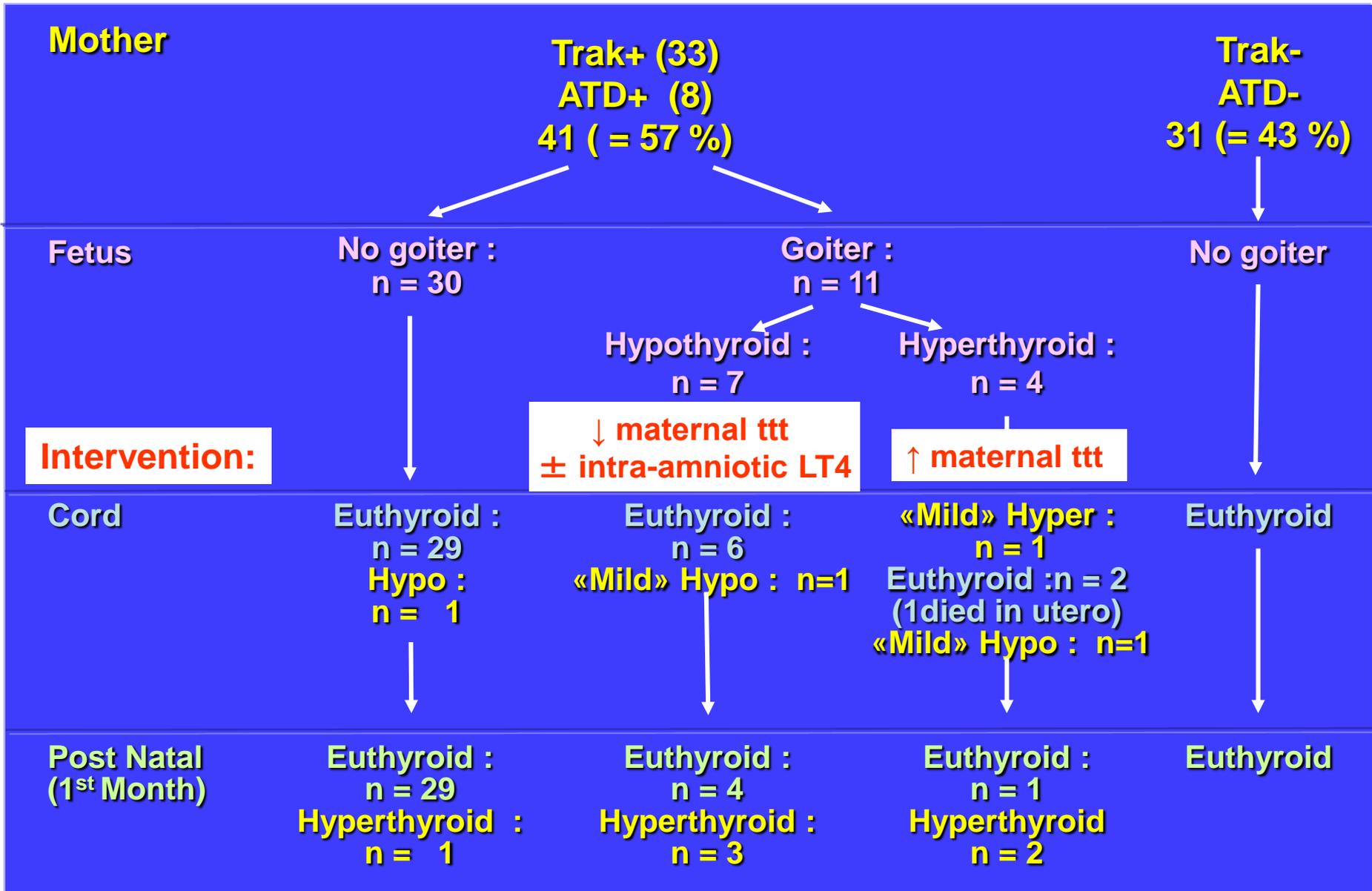
Pierre-François Ceccaldi^a Sandra Cohen^b Edith Vuillard^a Fabien Guimiot^a
Anne-Lise Delezoide^c Olivier Poujade^a Guillaume Ducarme^a
Jean-François Oury^a Dominique Luton^a

Interests of echography:

- FC fetal
- maturation osseuse
- vascularisation thy. foetale
- diamètre de la thy. foetale
- mouvements foetaux



Mother With Graves' Disease Thyroid Function During Fetal Life And Infancy



Valeur diagnostique de l'échographie de la thyroïde foetale

	Dysthyroïdie Fœtale	Absence de Dysthyroïdie Fœtale
Goitre	11 VP	0 FP
Absence de goitre	1 FN	60 VN

Sensibilité 92% ; spécificité 100%

TABLE 2. Fetuses at 32 WG: seven with hypothyroidism (cases 1–7) and four with hyperthyroidism (cases 8–11)

Case no.	32 WG							Birth			Neonatal hyperthyroidism
	TRAK ULN ^a	Treatment dose (mg/d)	Doppler ^b	Fetal blood sampling ^c		IAT ₄	FHR	Bone ^d	Cord blood ^e		
				FT ₄ (pmol/liter)	TSH (mIU/liter)				FT ₄ (pmol/liter)	TSH (mIU/liter)	
1	0	PTU 300	Periph	5.2	448	Yes	Normal	Normal	13.9	10.8	No
2	0	PTU 100	Periph	7	56	No	Normal	Normal	12	13.5	No
3	20	PTU 300	Periph				Normal	Delayed	9.7	5	Yes
4	1.8	PTU 100	Total				Normal	Normal	12.8	10.5	Yes
5	4	PTU 300	Total	3.9	483	Yes	Normal	Normal	13.9	12	No
6	1.8	PTU 50	Periph				Normal	Normal	12	2.5	No
7	8	NCZ 30	No	5.3	323	Yes	Normal	Delayed	16.4	2.4	Yes
8	37	PTU 200	Total				Normal	Advanced	8.4	6.6	Yes
9	325	NCZ 30	Total	51.7	<0.05		>160	Normal	19.3	<0.05	Death
10	19	PTU 250	Total				Normal	Advanced	12.9	<0.05	Yes
11	3.3	PTU 250	Total	14.8	<0.05		Normal	Normal	15.2	4.4	No

^a Number of times the upper limit of normal.

^b Periph, Peripheral signal; Total, signal throughout the thyroid gland; IAT₄, intraamniotic L-T₄ injection.

^c A value of 14 pmol/liter is the upper limit of our normal data [the fetus with FT₄ of 14.8 pmol/liter had FT₃ of 7.5 pmol/liter for an upper limit of normal of 1.9 pmol/liter (25)].

^d Bone maturation.

^e Normal ranges for cord blood values were: FT₄, 10.4–16.4 pmol/liter; and TSH, 2.6–11.8 mIU/liter (25).

Luton et al. Management of Graves' Disease during Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring (J Clin Endocrinol Metab 90: 6093–6098, 2005)

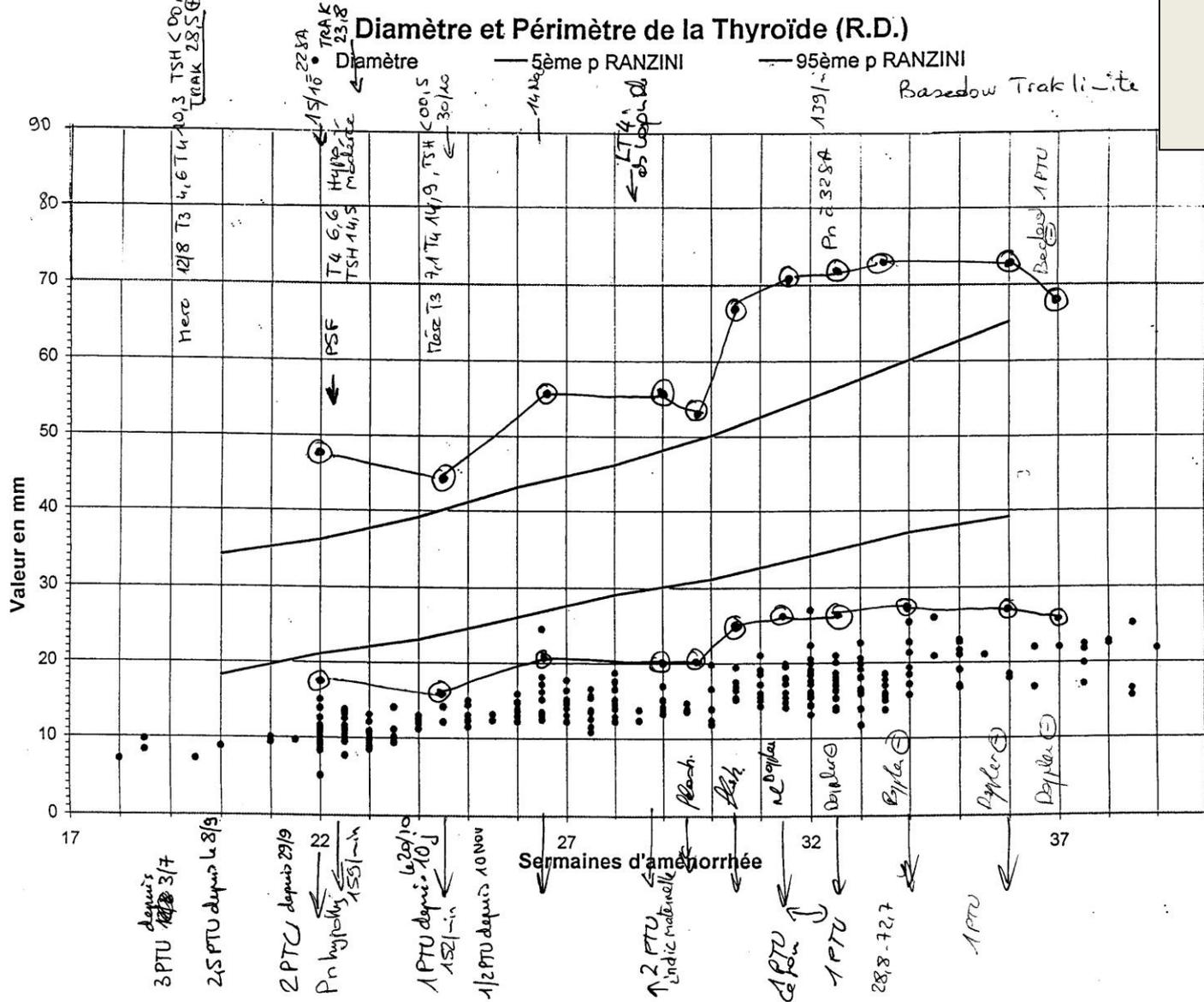
Table 1 Characteristics of the study population of 39 fetuses with goiter

Case	Maternal characteristics				Fetal characteristics			
	Maternal thyroid disease	Antithyroid drugs*	TRAb maximum†	Maternal thyroid status‡	Fetal thyroid status§	GA (weeks)¶	FBS (n)	Cord blood sampling at delivery
1	Graves' disease	Yes	21N	Hypo.	Hyper.	23.5	2	Euthyroid (TSH unmeasurable)
2	Graves' disease	Yes	78N	Hypo.	Hyper.	29	1	Euthyroid (TSH unmeasurable)
3	Graves' disease	Yes	8N	Euthyroid**	Hyper.	34	0	Hypo.
4	Graves' disease	Yes	Negative	Euthyroid**	Hypo.	34.5	0	Hypo.
5	Graves' disease	Yes	2.8N	Euthyroid**	Hypo.	38	0	Compensated hypo.
6	No	No	Negative	Euthyroid	Hypo.	25.5	2	Hypo.
7	Graves' disease	Yes	Positive	Hypo.	Hypo.	36	0	ND
8	Graves' disease	No	Negative	Hypo.	Hypo.	35	0	Compensated hypo.
8a	Graves' disease	No	Negative	Hypo.	Hypo.	36	0	Compensated hypo.
9	Graves' disease	Yes	8N	Hypo.	Hypo.	38	0	Compensated hypo.
10	Graves' disease	Yes	Negative	Euthyroid	Hypo.	36	0	Compensated hypo.
11	Toxic nodular goiter	Yes	Negative	Euthyroid	Hypo.	29	1	Euthyroid
12	Graves' disease	Yes	Negative	Euthyroid**	Hypo.	23	0	Stillborn (hypo.)
13	Graves' disease	Yes	3.33N	Euthyroid**	Hypo.	26.5	0	Euthyroid
14	Graves' disease	Yes	Negative	Hypo.	Hypo.	23	2	Euthyroid
15	Graves' disease	Yes	23N	Hypo.	Hypo.	33.5	0	Euthyroid
16	Graves' disease	Yes	1.5N	Euthyroid**	Hypo.	32	1	Hypo. changed to hyper.
17	Graves' disease	Yes	4N	Euthyroid	Hypo.	23	1	Euthyroid
18	Graves' disease	Yes	52N	Euthyroid	Hyper.	22.5	1	Intrauterine death (TSH unmeasurable)
19	Graves' disease	No	40N	Euthyroid	Hyper.	28	1	Euthyroid
20	Graves' disease	No	24N	Euthyroid	Hyper.	32.5	1	Euthyroid (TSH unmeasurable)
21	Graves' disease	Yes	2.8N	Hypo.	Hypo.	26.2	1	Euthyroid
22	No	No	Negative	Euthyroid	Hypo.	22.5	1	ND
23	Graves' disease	Yes	2N	Euthyroid**	Hypo.	29	1	Euthyroid
24	Unclassified hyper.	Yes	Negative	Euthyroid	Hypo.	27	0	ND
25	Hyper. in pregnancy	Yes	Negative	Hypo.	Hypo.	26	1	Euthyroid
26	Hashimoto's disease	No	Negative	Euthyroid**	Hypo.	28.5	0	Euthyroid
27	Graves' disease	Yes	13.3N	Hypo.	Hypo.	32	1	Euthyroid
28	Graves' disease	Yes	1.7N	Euthyroid**	Hypo.	27	0	ND
29	Graves' disease	Yes	13N	Hypo.	Hypo.	22.5	2	Euthyroid
30	Graves' disease	Yes	2.47N	Hyper.	Hyper.	28.5	1	Euthyroid
31	Graves' disease	Yes	19N	Hyper.	Hypo.	23	2	Euthyroid
32	Graves' disease	Yes	24N	Hypo.	Hypo.	31	1	Euthyroid
33	Graves' disease	Yes	Negative	Euthyroid	Hypo.	29.5	1	Hypo.
34	Graves' disease	Yes	6.2N	Euthyroid	Hypo.	25.5	1	Compensated hypo.
35	Graves' disease	Yes	11.8N	Euthyroid**	Hypo.	32.5	1	ND
36	Graves' disease	Yes	17.2N	Hypo.	Hypo.	22	2	Compensated hypo.
37	Graves' disease	Yes	5.5N	Euthyroid	Hypo.	28	1	Compensated hypo.
38	Unclassified hyper.	Yes	Negative	Hypo.	Hypo.	33.5	0	Euthyroid

Case numbers correspond to pregnancies; Cases 1 and 2 were two different pregnancies in the same woman and Case 8/8a was a twin pregnancy with two affected fetuses. *Mother using antithyroid drugs when fetal goiter was discovered. †TRAb results are presented as multiples of the normal (N) value. ‡Thyroid status of mother when fetal goiter discovered. §Prenatal diagnosis. ¶GA at discovery of fetal goiter. **Thyroxine in normal low range. FBS, fetal blood sampling; GA, gestational age; Hypo, hypothyroid; Hyper, hyperthyroid; ND, not determined; TRAb, antibodies against TSH receptor; TSH, thyroid-stimulating hormone.

En pratique

Pan'cau MEST ABSSA T4 = 41 T3 = 5,1 TSH < 0,01



Hypo foetale
 Baisse PTU mat
 Injection LT4
 Reprise PTU
 Réascension du goitre foetal
 Rediminution du PTU
 Normalisation du goitre
 Nx né Euthyroïdien

MESURE DE LA THYROÏDE

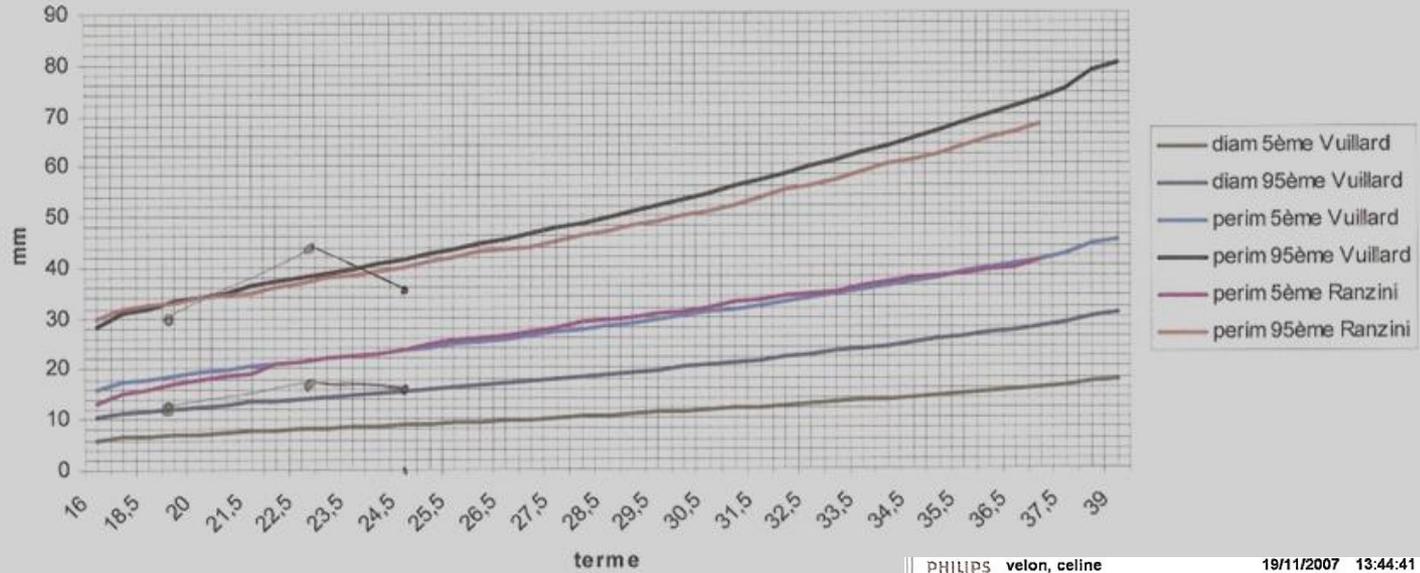
Terme de la mesure

- Dès 17-18 SA : en cas de prise d'ATS



Basedow

Courbes de thyroïdes foetales



4cp PTU 3cp
 TRAK ⊕ ⊖
 ↑
 ↓ PTU
 T₄
 B. D. M.
 P. G. V. T. S. H.

PHILIPS velon, celine 19/11/2007 13:44:41 ITo0.1 IM 0.4
 15321320071119 MATERNITE BEAUJON C9-4/OB gén

CI 28Hz
 RV
 Z 1.2
 2D
 64%
 C 54
 P Bas
 Rés

Dist 1.14 cm

Résumé

- **La mesure de la thyroïde fœtale permet de repérer les fœtus avec dysfonction thyroïdienne**
- **En cas de goitre fœtal une combinaison de critère permet de distinguer entre hypo ou hyperthyroïdie fœtale**
 - **Maternelle**
 - Taux des TRAK, valeur de la T4
 - Prise et doses d'ATS
 - **Fetal**
 - Fréquence cardiaque
 - Maturation osseuse
 - Doppler
 - Mouvements fœtaux
 - Taux des Trak
- **La PSF doit être réservée aux cas sévères, aux cas douteux, at avant injection de LT4 (50%)**
- **Le traitement prénatal est efficace pour améliorer la fonction thyroïdienne fœtale**

Gestion et traitement de la dysfonction thyroïdienne foetale

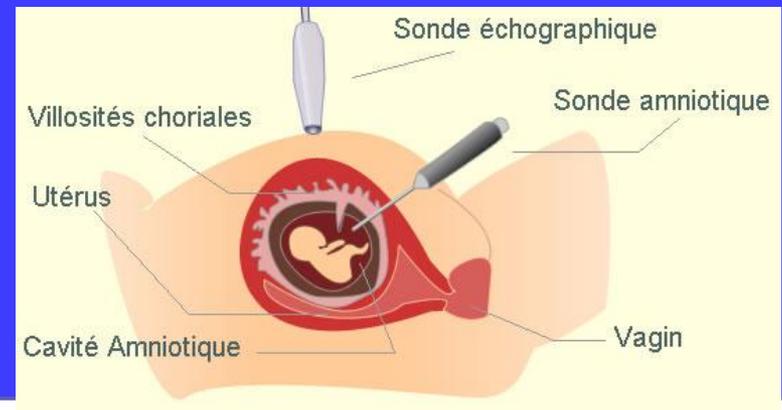
❑ Traitement Maternel

➤ Hyperthyroidism: adaptation des doses de PTU

➤ Hypothyroidism: ↑ LT4 ++



❑ **Traitement Foetal:** intra-amniotic injection de LT4 , augmentation des ats chez la mère



Hyperthyroïdie maternelle: en pratique

Synopsis de la prise en charge des patientes enceintes avec maladie de Basedow en cours ou passées. Schéma extrapolable aux autres hyperthyroïdies

Situation N° 1

- TRAK <0
- pas de traitement antithyroïdien de synthèse (néomercazole, PTU)

TRAK dès la première visite puis à 37 SA
Si Trak >0 -> Situation N° 2

Eventuel bilan mensuel FT3, FT4, TSH maternel

Echographie centrée sur la thyroïde foétale à 22 et 32 SA

Suite de couche : avis pédiatre

Evaluer la fonction thyroïdienne maternelle systématiquement lors de la visite du post partum à 6 sem ou avant après concertation avec l'endocrinologue d'adultes.

Situation N° 2

- TRAK >0
- et/ou traitement par antithyroïdien de synthèse

TRAK, FT3, FT4, TSH tous les mois et traitement éventuel en fonction du bilan thyroïdien

Echographie centrée sur la thyroïde foétale, tous les mois à partir de 22 SA.

A l'accouchement, bilan néonatal au cordon (FT3, FT4, TSH, TRAK)

Suite de couche : avis pédiatre et endocrinopédiatre, échographie thyroïdienne néonatale, consultation endocrinopédiatre à J7 avec FT3, FT4, TSH

Evaluer la fonction thyroïdienne maternelle systématiquement lors de la visite du post partum à 6 sem ou avant après concertation avec l'endocrinologue d'adultes.

Allaitement

- Il paraît déraisonnable d'envisager un allaitement maternel dans les conditions suivantes :
 - Maladie de Basedow mal équilibrée ou nécessitant des doses croissantes d'ATS
 - Maladie de Basedow avec retentissement néonatal (hyperthyroïdie par passage d'anticorps antirécepteurs à la TSH, ou hypothyroïdie par action des ATS), l'adjonction de facteurs extérieurs par l'allaitement perturbe la prise en charge spécifique.
- En cas de Maladie de Basedow dont les anticorps antithyroïdiens se sont négativés et sous faibles doses d'ATS, l'allaitement maternel est envisageable sous couvert d'un suivi médical strict de l'enfant, et en ayant prévenu la patiente qu'une rechute ou une récurrence de sa maladie pourra faire décider secondairement d'un arrêt de l'allaitement maternel.

Allaitement

-
- Points forts :
- En cas d'allaitement le médicament antithyroïdien de premier choix est le propylthiouracile (PTU). Le carbimazole et le PTU sont excrétés dans le lait maternel, mais le PTU passe à un moindre degré (13).
- Le post partum est une situation à risque d'acutisation ou de récurrence de la maladie de Basedow, il faut en tenir compte dans la décision d'allaitement maternel.
- Il semblerait que des doses de 200 à 300 mg de PTU et de 5 à 15 mg de Néo mercazole soient tout à fait compatibles avec un allaitement maternel, pourvu que la fonction thyroïdienne néonatale soit surveillée à intervalle régulier.
- Il faut se souvenir qu'il existe le risque théorique possible d'allergie chez l'enfant (fièvre, rash, agranulocytose).
- Même si des études n'ont pas montré d'effets secondaires délétères sur la fonction thyroïdienne néonatale, ni sur le développement intellectuel d'enfants soumis aux ATS in utero, les résultats d'autres études portant sur le développement des enfants de mères présentant une hypothyroïdie pendant la grossesse, font penser qu'en ces temps de principe de précaution exacerbé il est raisonnable de déconseiller dans la plupart des cas, l'allaitement maternel en cas de prise d'ATS, sans toutefois pouvoir opposer d'arguments formels à une patiente dûment motivée.

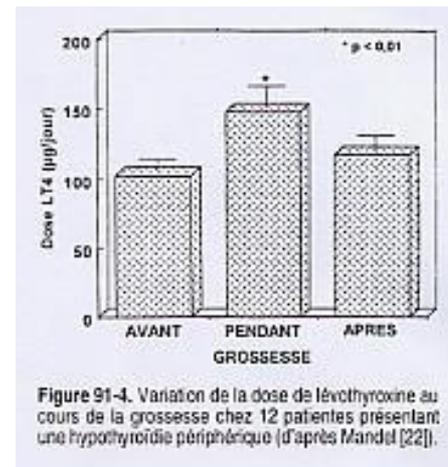
Hypothyroïdie maternelle

- Parfois difficile
 - Signes peu spécifiques:
 - crampes musculaires
 - constipation
 - asthénie
 - rétention hydrique
- Mais:
 - Bradycardie
 - prise pondérale excessive
 - sécheresse cutanée
 - Goitre
 - antécédents familiaux
- TSH , T4L
- Principales étiologies:
 - Thyroïdite de Hashimoto
 - Contexte auto immun
 - Famille
 - Ac Anti thyroperoxydase (TPO) (microsome , thyroglobuline)
 - Carence en iode
 - Piège de l' hypothyroïdie résiduelle post Basedow

Hypothyroïdie maternelle: retentissement maternel

- Prévalence de l'insuff. thyroïdienne:
 - clinique 0,3 à 0,7%
 - subclinique de 2,2 à 2,5%
- Les besoins en thyroxine
 - peuvent augmenter chez près de 80% des patientes présentant une hypothyroïdie avant la grossesse
 - par augmentation de la TBG
 - augmentation du Vplasm
 - augmentation de l'activité de la desiodase placentaire de type 3

- Retentissements:
 - Fertilité
 - Obstétricaux classiques et historiques:
 - Mort in utero
 - Prééclampsie
 - HRP
 - «souffrance foétale»...

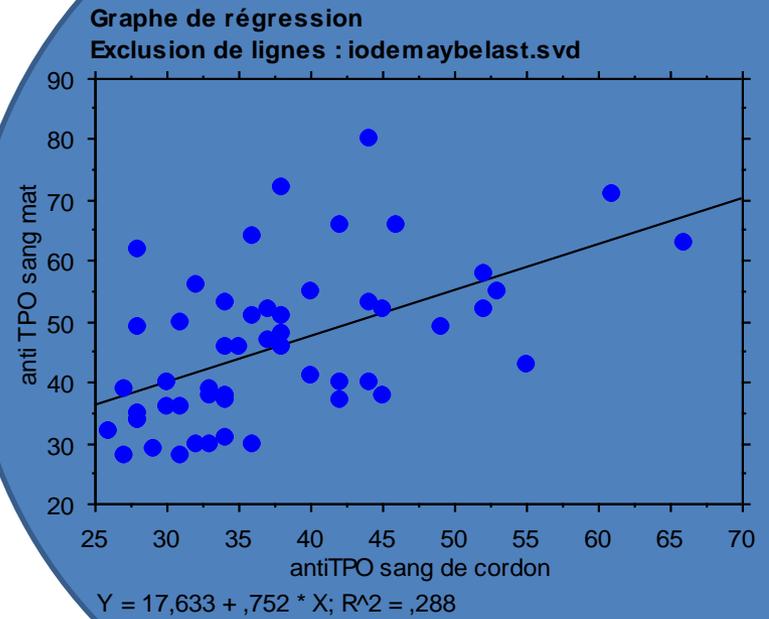
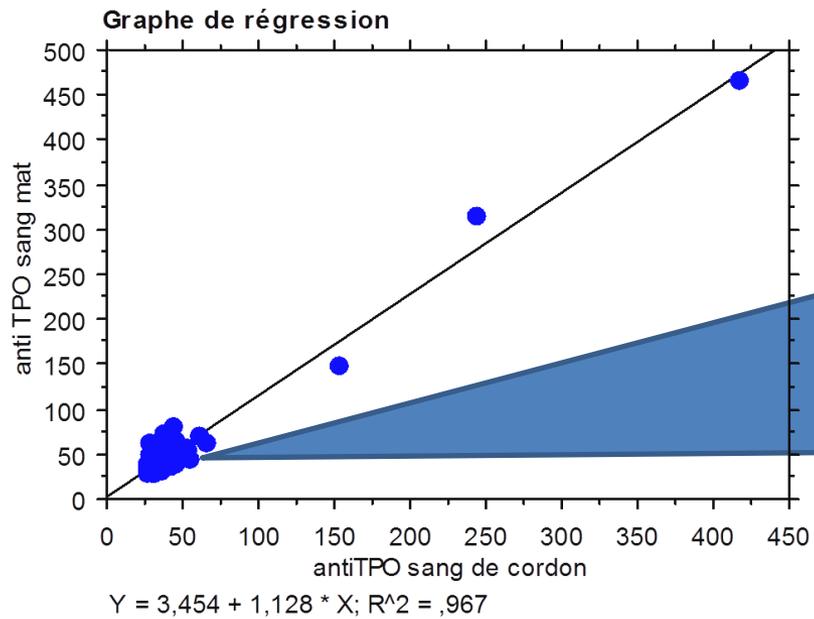


Hypothyroïdie maternelle: retentissement fœtal

- Fœtus dépendant de l'apport hormonal maternel durant le 1^{er} trimestre de la grossesse
- T4 convertie en T3, récepteurs sur le cerveau fœtal, importance d'un transfert materno-fœtal hormonal (longtemps ignoré)
- Enfants athyreotiques normaux à la naissance avec concentration en T4 réduite (de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{3}$)
- Enfants de femmes ayant une TSH élevée durant la grossesse (Moy:13,2 mU/L)
- Diminution modérée mais significative des performances générales
- Baisse de 4 points du QI
- 15% des enfants avaient un score inférieur à 85 contre 5% chez les témoins

Haddow et al NEJM 1999

Passage des anticorps anti TPO



Hypothyroïdie maternelle: faut-il dépister en anténatal ?

Hypothyroïdie et TPO: intérêt de la recherche préconceptionnelle

Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications

Roberto Negro, Gianni Formoso, Tiziana Mangieri, Antonio Pezzarossa, Davide Dazzi, and Haslinda Hassan

TABLE 2. Pregnancy outcome

Pregnancy complications	Group A TPOAb ⁺ LT ₄ (n = 57)	Group B TPOAb ⁺ (n = 58)	Group C TPOAb ⁻ (n = 869)
Hypertension	5 (8.8)	7 (12)	63 (7.2)
Preeclampsia	2 (3.5)	3 (5.2)	32 (3.7)
Placental abruption	0	1 (1.7)	4 (0.5)
Miscarriage	2 (3.5)	8 (13.8)	21 (2.4)
Preterm delivery	4 (7)	13 (22.4)	71 (8.2)

Numbers in parentheses represent percentage.

TABLE 1. Characteristics of patients at 10, 20, and 30 wk gestation and delivery (D)

	n	Age (yr)	TSH (mIU/liter)				FT ₄ (ng/liter)			
			10 wk	20 wk	30 wk	D	10 wk	20 wk	30 wk	D
TPOAb ⁺ LT ₄	57	30 ± 5	1.6 ± 0.5	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.9 ± 0.5	14.8 ± 4.2	14.2 ± 3.8	14.3 ± 3.6	14.3 ± 3.2
TPOAb ⁺	58	30 ± 6	1.7 ± 0.5	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.6	3.5 ± 0.7	14.6 ± 4.3	13.8 ± 4.8	12.4 ± 4.9	10.2 ± 4.5
TPOAb ⁻	869	28 ± 5	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.4	2.1 ± 0.6	15.2 ± 4.1	14.3 ± 4.0	13.8 ± 4.2	14.6 ± 3.8

Data are expressed as mean ± SD.

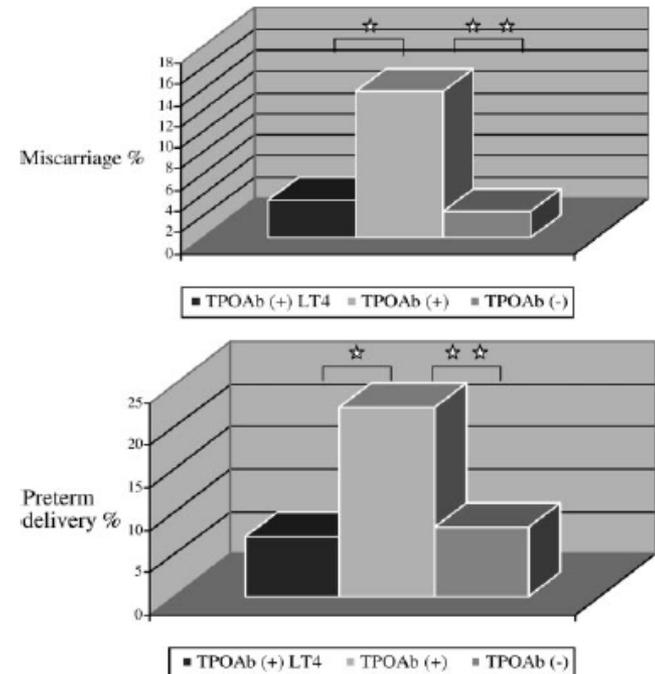


FIG. 4. Percentage of miscarriages (top) and premature deliveries (bottom) in group A (TPOAb⁺ treated with LT₄), group B (TPOAb⁺), and group C (TPOAb⁻). *, P < 0.05; **, P < 0.01.

Adaptation thérapeutique précoce systématique +++

Hypothyroïdie maternelle: faut-il dépister en anténatal ?

- Dépistage de **routine** à la recherche d'une hypothyroïdie **subclinique**: n'est pas d'actualité

Mais:

Identification de patientes à risque

Table 1. Maternal Characteristics of Women Who Underwent Thyroid-Stimulating Hormone Screening at or Before 20 Weeks of Gestation

Maternal Demographics	Subclinical Hypothyroidism (n = 404)	Normal TSH (n = 15,689)	P
Age (y)	26.9 ± 5.9	25.5 ± 5.6	< .001
≥ 35	44 (11)	1,161 (7)	.009
Race or ethnicity:			< .001
Hispanic	341 (84)	13,472 (86)	
African American	27 (7)	1,588 (10)	
White	16 (4)	321 (2)	
Other	20 (5)	308 (2)	
Nulliparity	145 (36)	5,672 (36)	.915
Weeks at enrollment	12.2 ± 4.0	11.9 ± 3.8	.211
Body mass index (kg/m ²)	32.1 ± 6.3	31.7 ± 5.5	.163

TSH, thyroid-stimulating hormone.

Values are mean ± standard deviation or n (%). Women with a TSH value at or above the 97.5th percentile and normal free thyroxine (subclinical hypothyroidism) are compared with those with a TSH between the 5th and 95th percentiles (normal).

Aux conséquences obstétricales bien présentes

Table 2. Pregnancy Outcomes in Women Who Underwent Thyroid-Stimulating Hormone Screening at or Before 20 Weeks of Gestation.

Pregnancy Outcome	Subclinical Hypothyroidism (n = 404)	Normal TSH (n = 15,689)	P
Hypertension			
Gestational	41 (11)	1,400 (9)	.397
Severe preeclampsia	23 (6)	842 (5)	.774
Placental abruption	4 (1)	52 (0.3)	.026
Weeks gestation at delivery	39.3 ± 2.2	39.4 ± 1.9	.226
36 or less	27 (7)	891 (6)	.390
34 or less	18 (4)	385 (2.5)	.011
32 or less	10 (2.5)	218 (1)	.068
Cesarean delivery	108 (27)	3,853 (25)	.316
Repeat	59 (15)	1,923 (12)	.156
Primary			
Dystocia	16 (4)	716 (5)	0.566
Fetal distress	17 (4)	647 (4)	0.933
Other	16 (4)	567 (4)	0.713

TSH, thyroid-stimulating hormone.

Values are mean ± standard deviation or n (%). Women with a TSH value at or above the 97.5th percentile and normal free thyroxine levels (subclinical hypothyroidism) are compared with those with a TSH between the 5th and 95th percentiles (normal).

Casey BM et al. Obstet Gynecol Surv. 2006 Jun;61(6):415-20

Casey BM et al. Obstet Gynecol 2005;105:239-45.

Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy

Karen L. Wilson, MD, Brian M. Casey, MD, Donald D. McIntire, PhD, Lisa M. Halvorson, MD, and F. Gary Cunningham, MD

VOL. 119, NO. 2, PART 1, FEBRUARY 2012

Wilson et al Subclinical Thyroid Disease and Hypertension

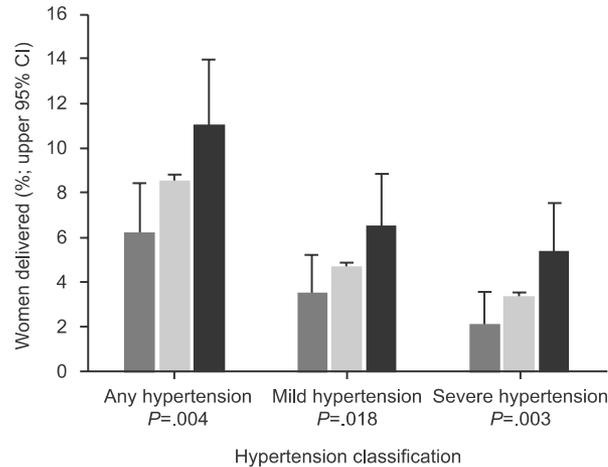


Fig. 1. Incidence of hypertension during pregnancy and mild or severe preeclampsia according to classification of subclinical hyperthyroidism (dark gray bars), euthyroid (light gray bars), and subclinical hypothyroidism (black bars) in 24,883 pregnant women who were screened during the first prenatal visit.

Wilson. Subclinical Thyroid Disease and Hypertension. *Obstet Gynecol* 2011.

Table 1. Maternal Demographics in Women With Subclinical Thyroid Dysfunction Compared With Euthyroid Women

	Subclinical Hyperthyroid (n=584)	P*	Euthyroid (n=23,771)	P†	Subclinical Hypothyroid (n=528)
Race		<.001		<.001	
African American	100 (17)		2,690 (11)		31 (6)
White	10 (2)		558 (2)		20 (4)
Hispanic	449 (77)		20,002 (84)		455 (86)
Other	25 (4)		521 (2)		22 (4)
Parity		.415		.845	
0	195 (33)		8,232 (35)		184 (35)
1	179 (31)		7,561 (32)		163 (31)
2	117 (20)		4,757 (20)		113 (21)
More than 2	93 (16)		3,221 (14)		68 (13)
Age (y)	25.8±5.5	.009	25.2±5.6	<.001	26.7±5.7
Weight	162±30	<.001	170±34	.057	176±38

Data are n (%) or mean±standard deviation unless otherwise specified.

* Compares hypothesis of equality of subclinical hyperthyroid and euthyroid.

† Compares hypothesis of equality of subclinical hypothyroid and euthyroid.

0.03 to 4.13

CONCLUSION: Women with subclinical hypothyroidism identified during pregnancy have an increased risk for severe preeclampsia when compared with euthyroid women.

(*Obstet Gynecol* 2012;119:315–20)

DOI: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a

LEVEL OF EVIDENCE: II

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 9, 2012

VOL. 366 NO. 6

Antenatal Thyroid Screening and Childhood
Cognitive Function

John H. Lazarus, M.D., Jonathan P. Bestwick, M.Sc., Sue Channon, D.Clin.Psych., Ruth Paradice, Ph.D.,
Aldo Maina, M.D., Rhian Rees, M.Sc., Elisabetta Chiusano, M.Psy., Rhys John, Ph.D.,
Varvara Guaraldo, M.S.Chem., Lynne M. George, H.N.C., Marco Perona, M.S.Chem., Daniela Dall'Amico, M.D.,
Arthur B. Parkes, Ph.D., Mohammed Joomun, M.Sc., and Nicholas J. Wald, F.R.S.

N ENGL J MED 366:6 NEJM.ORG FEBRUARY 9, 2012

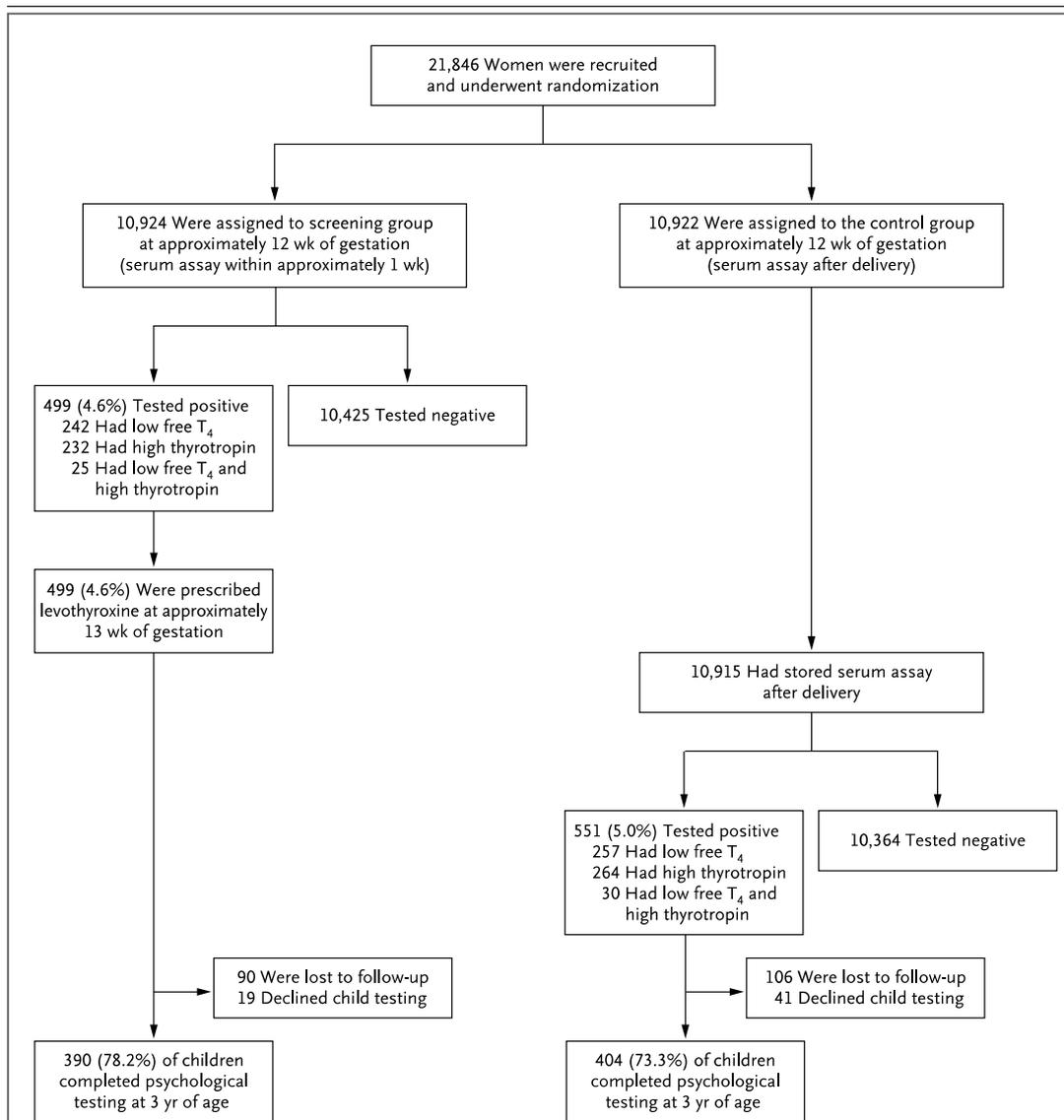


Figure 1. Randomization and Follow-up of the Study Participants.

Table 1. Characteristics of Women with Positive Screening Results and Their Children Who Completed Psychological Testing.*

Characteristic	Screening Group (N = 390)	Control Group (N = 404)
Gestational age at screening (weeks, days)		
Median	12, 3	12, 3
Interquartile range	11, 6–13, 6	11, 6–13, 5
Thyrotropin (mIU/liter) †		
United Kingdom ‡		
Median	3.8	3.2
Interquartile range	1.5–4.7	1.2–4.2
Turin		
Median	3.1	2.4
Interquartile range	1.3–4.0	1.3–3.9
Free T ₄ †		
United Kingdom (pmol/liter)		
Median	11.1	11.2
Interquartile range	10.5–13.3	10.5–13.2
Turin (pg/ml)		
Median	7.4	7.4
Interquartile range	7.1–8.6	7.2–8.3
Maternal smokers (%)	17	14
Maternal weight (kg)		
Median	68	67
Interquartile range	59–78	59–80
Age when mother left full-time education (%) ¶		
≤16 yr	34	33
17–18 yr	27	26
≥19 yr	39	41
Age when father left full-time education (%) ¶		
≤16 yr	51	42
17–18 yr	18	23
≥19 yr	31	35
Maternal age at delivery (yr)	30±5.4	31±5.3
Paternal age at delivery (yr) ¶	32±5.9	33±6.3
Male children (%)	55	51
Age at psychological testing (yr)		
Median	3.2	3.2
Interquartile range	3.2–3.3	3.2–3.3

* Plus–minus values are means ±SD. In the screening group, the women were assigned to treatment with levothyroxine. To convert the values for free thyroxine (T₄) from picomoles per liter to nanograms per deciliter, divide by 12.87.
† Values for thyrotropin and free T₄ levels are provided separately for the United Kingdom and Turin because different assays were used (ADVIA Centaur in the United Kingdom and AutoDELFLIA in Turin, Italy).
‡ The difference between the screening and control groups was significant (P=0.009); there were no other significant differences.
¶ Data shown are for the United Kingdom only (parents in Turin were not asked about educational status or age at delivery).

Table 2. Standardized Full-Scale Child IQ and Scores on the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Preschool Version (Brief-P), According to Study Group.*

Test	Screening Group (N=390)	Control Group (N=404)	Difference (95% CI) (Control Group – Screening Group)†	P Value
IQ				
Mean	99.2±13.3	100.0±13.3	0.8 (-1.1 to 2.6)	0.40
<85 (% of children)	12.1	14.1	2.1 (-2.6 to 6.7)	0.39
CBCL T score‡				
Mean	44.4±12.4	45.1±13.6	0.7 (-1.2 to 2.5)	0.49
Brief-P T score§				
Median	40	40	0	0.59
Interquartile range	47–55	47–55		

* Plus–minus values are means ±SD. The full-scale child IQ test was standardized so that for each psychologist, the mean score among the children in the control group whom they tested was 100. In the screening group, the women were assigned to treatment with levothyroxine.

† For percentages of children with an IQ below 85, the absolute (percentage-point) differences are shown.

‡ For the CBCL, a T score above the 98th percentile is indicative of a clinically significant problem.

§ For the Brief-P, a T score above 65 is indicative of a clinically significant problem.

Terme trop tardif de LT4 13 GA
24% de perdu de vue

Hypothyroïdie Maternelle

- Correctement équilibrée : RAS
 - attention au piège classique de l'hypothyroïdie résiduelle post Basedow
- Doute sur certains anticorps.....
- En cas de mauvais équilibre avec hypothyroïdie il existe un risque de retentissement sur le cerveau foetal mais difficile à apprécier dans son ampleur et sa fréquence

Carence iodée maternelle: conséquence foétale

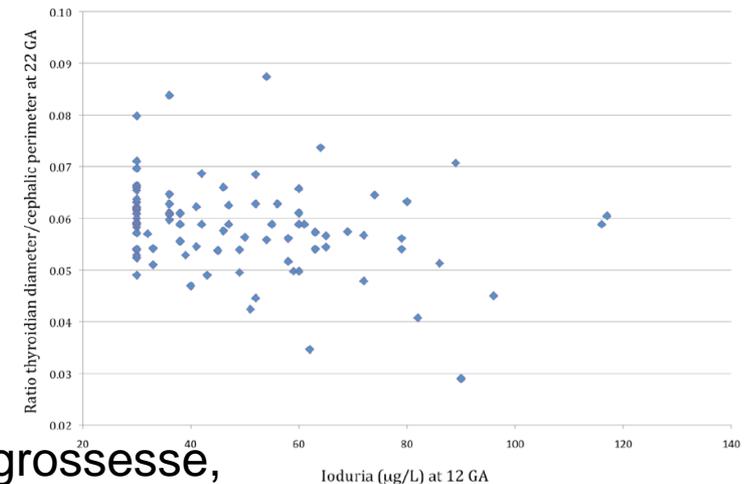
Iodine Deficiency in Northern Paris Area: Impact on Fetal Thyroid Mensuration

Dominique Luton^{1*}, Corinne Alberti⁴, Edith Vuillard², Guillaume Ducarme¹, Jean François Oury², Jean Guibourdenche³

Table 1. Changes in maternal serum levels of free triiodothyronine, free thyroxine, and TSH from 12 weeks' gestational age to delivery; cord blood values of the same parameters; and maternal serum iodine and urinary iodine excretion.

Maternal blood	Statistics	FT3 pmole/L	FT4 pmole/L	TSH IU/L	UIE µg/L	Serum iodine nmole/L
12 WGA	Mean (SD)	4.7 (0.4)	14.1 (1.49)	1.29 (0.63)	48.02 (2)	NA
	Min-Max	3.8–5.7	10.4–18.2	0.08–3.17	30–117	
	N	116	116	116	102	
32 WGA	Mean (SD)	4.2 (0.4)	12.1 (1.5)	1.62 (0.73)	52.4 (4)	695 (41)
	Min-Max	3.3–5.3	8.8–15.5	0.46–4.5	30–233	271–1900
	N	96	96	96	63	76
Delivery	Mean (SD)	4.1 (0.6)	12.2 (1.7)	2.87 (1.5)	NA	
	Min-Max	1.5–5.2	8.7–16.7	0.22–9.8		
	N	85	85	85		
Cord Blood	Mean (SD)	2.53 (0.08)	14.1 (0.2)	7.7 (0.8)	NA	
	Min-Max	1.5–4.7	9.5–19.2	0.5–27		
	N	72	72	72		

FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; UIE, urinary iodine excretion; WGA, weeks' gestational age; NA, n
doi:10.1371/journal.pone.0014707.t001



R=0,25 p<0,02 n=90

Figure 3. Correlation between maternal urinary iodine excretion at 12 weeks gestational age (WGA) and the ratio of fetal thyroid gland diameter over fetal head circumference at 22 weeks gestational age (n = 90). R = 0,25 p<0,02 n = 90.
doi:10.1371/journal.pone.0014707.g003

Plus la iodurie maternelle est basse en début de grossesse,
Plus le ratio foetal diam. thy./PC est élevé à 22SA.
Région parisienne, carencée en iode

Carence iodée maternelle: conséquence foétale

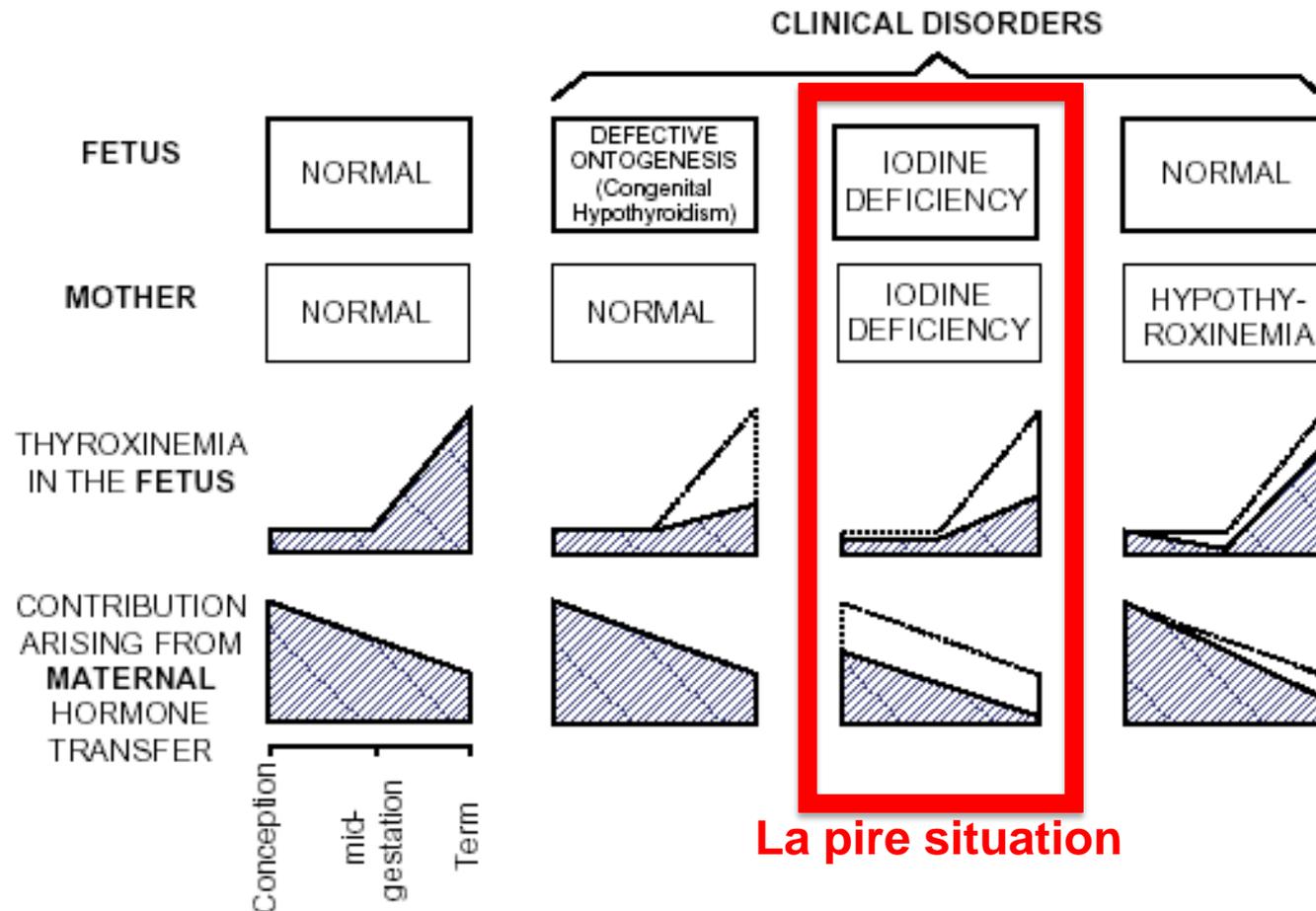


Figure 5. A schematic representation of the three sets of clinical conditions that may affect thyroid function in the mother alone, the fetus alone, or the fetal–maternal unit, showing the relative contributions of an impaired maternal and/or fetal thyroid function, that may eventually lead to alterations in fetal thyroxinemia. Reproduced with permission from Ref. 24.

Thyroïdite du post partum

- Survient (def) dans l'année qui suit l'accouchement
- 2 à 16% des patientes
- Thyrotoxicose 2 à 3 mois après l'accouchement
- En générale modérée
- Goitre simple
- Hypothyroïdie 4 à 8 mois après l'accouchement
- Puis normalisation

Thyroïdite du post partum

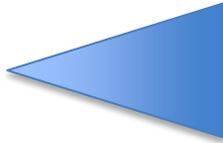
- Hashimoto « like »
- Terrain= goitre et taux élevé d'AC anti thyroglobulines et anti microsomes
- Tt symptomatique
 - Hyper : B- , pas d'ATS
 - Hypo : substitution dans 1/3 des cas
- Récidive aux grossesses ultérieures
- 20 à 30 % d' hypothyroïdie définitive dans les 3-4 ans
- ----→ suivie +++

Qui dépister ?

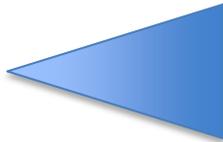
Tableau 97-1. Anomalies de la fonction thyroïdienne du fœtus humain.

Maladie	Prévalence approximative par nombre de naissances ou par nombre de grossesses	Présence d'un goitre
Dysgénésies thyroïdiennes	1/3 800	non
- Athyréose		
- Ectopie		
- Hypoplasie		
Troubles de l'hormonogénèse	1/40 000	oui
- Défaut du transporteur de l'iodure (Nal symporteur)		
- Défaut d'organification		
- Anomalie de la thyroglobuline		
- Défaut de la déiodinase		
Dysfonction hypothalamo-hypophysaire	1/100 000	non
- Anomalie du développement hypothalamique et/ou hypophysaire		
- Mutations de Pit-1		non
- Déficit en TSH/mutation de la chaîne β		non
Mutations du récepteur de la TSH		
- Récepteur inactif (hypoplasie thyroïde)	rare	non
- Protéine G inactive (résistance à la TSH)	rare	non
- Mutation activatrice du récepteur	rare	oui
- Mutation activatrice de la protéine G	rare	oui
Résistance aux hormones thyroïdiennes	rare	oui
Anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH :		
- hypothyroïdie	1/180 000	non
- hyperthyroïdie	1/50 000	oui
Médicaments antithyroïdiens ou toxiques	1/400 000	oui
Carence iodée endémique	Commune dans les zones d'endémie Extrêmement fréquent dans le monde	oui

Domaine de la recherche mais

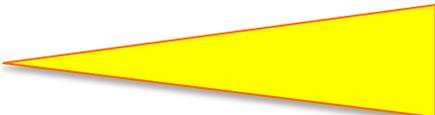


Fortuit où sur cas index



?

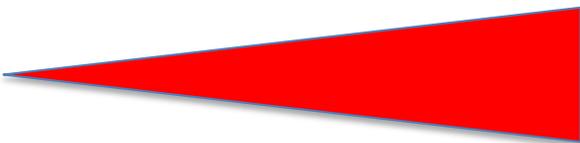
OUI !!!!!



Domaine de la recherche mais



Non



Hypothyroïdie Maternelle (sauf post thyroïdectomie de Basedow)
Anti tpo
Anti TG

Dépistage de l'hypothyroïdie

- Dépistage universel avant la grossesse n'est pas recommandé (USPSTF Recommendation level: I, Evidence-poor) (2|⊕○○○)
- Par contre un dépistage des individus à haut risque est nécessaire
 - Women over age 30 years
 - Women with a family history or autoimmune thyroid disease or hypothyroidism
 - Women with a goiter
 - Women with thyroid antibodies, primarily thyroid peroxidase antibodies
 - Women with symptoms or clinical signs suggestive of thyroid hypofunction
 - Women with type 1 diabetes mellitus, or other autoimmune disorders
 - Women with infertility
 - Women with a prior history of preterm delivery
 - Women with prior therapeutic head or neck irradiation or prior thyroid surgery
 - Women currently receiving levothyroxine replacement
- Doser TSH ou FT4 TSH et traiter avec une cible dTSH<2,5 UI /l le cas échéant
- (USPSTF Recommendation level: I, Evidence-poor) (2|⊕○○○)

Dépistage de l'hypothyroïdie

- Toute patiente avec dysfonction thyroïdienne doit avoir une TSH en préconceptionnel (USPSTF Recommendation level: B, Evidence-fair) (1 | [?][?][?][?])
- Pas de dépistage universel des anti TPO (USPSTF Recommendation level: C, Evidence level-fair) (2 | [?][?][?][?])
- Dépistage universel pendant la grossesse reste débattu (avant 9SA)
 - Contre et pour un dépistage ciblé : (USPSTF Recommendation level: I, Evidence-poor) (2 | [?][?][?][?]) (Authors supporting – MA, EA, JM, LB, SS, SM, DL, RC)
 - Pour systématique : (USPSTF Recommendation level: C, Evidence-fair) (2 | [?][?][?][?]) (Authors supporting – LD, JR, JL, NA, CE)



Pr Dominique Luton

Département de Chirurgie Gynécologique et d'Obstétrique

Bichat-Beaujon

Pôle UGO



Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus, Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet, and Scott Sullivan

J Clin Endocrinol Metab, June 2012, 97(6):0000–0000 jcem.endojournals.org 1



Groupe Hospitalier
Beaujon, Bichat-Claude Bernard, Bretonneau, Louis Mourier, Charles Richet

DHU Risque et Grossesse

