

# Thyroïde et grossesse

Jean-Luc WEMEAU - Lille

En dépit de l'apparente latence clinique, la grossesse (comme la période du post-partum) constitue une épreuve pour la glande thyroïde. Celle-ci possède d'importantes capacités d'adaptation qui lui permettent dans l'ensemble de faire face à l'accroissement des besoins hormonaux, à l'appauvrissement de la charge en iode. Mais des déséquilibres sont possibles, ce qui n'est pas sans conséquence sur la situation maternelle et fœtale.

Les intérêts actuels de cette thématique concernent :

- l'authenticité en Europe Occidentale d'une carence en iode relative des femmes enceintes
- les modifications du statut immunitaire de la grossesse et le rôle péjoratif des anticorps anti-thyroïdiens maternels
- la fréquence des hypothyroïdies maternelles du début de la grossesse, et leur effet délétère sur le pronostic intellectuel du fœtus
- l'opportunité de la mise en place d'un dépistage des dysfonctions thyroïdiennes au cours de la grossesse, et d'une supplémentation iodée systématique.

## Modifications de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

### Mécanismes

Elles sont la conséquence de trois facteurs essentiels (figure 1) :

#### Facteurs de la goïtrogénèse au cours de la grossesse

• l'hyperoestrogénie est responsable d'une augmentation des protéines de transport, notamment de la TBG (sa synthèse s'accroît, tandis que se réduit son catabolisme du fait de sa glycation accrue).

De ce fait, s'accroissent les besoins en hormones thyroïdiennes, ce qui conduit la thyroïde à augmenter sa production d'au moins 40 % au 1er mois, de 75 % au 3ème mois.

• la diminution de la disponibilité en iode. Dans le même temps où la thyroïde est sollicitée pour accroître sa production, la quantité d'iode se réduit du fait de la fourniture d'iode au fœtus (par passage transplacentaire), de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode (elle est physiologiquement de 30 ml/mn et s'accroît significativement, parallèlement à la filtration glomérulaire). On a reconnu récemment aussi le rôle délétère des oestrogènes sur l'activité du symporteur de l'iodure, lequel assure le transport actif de l'iode et du sodium, depuis le secteur vasculaire jusqu'à l'intérieur des cellules vésiculaires.

• enfin l'effet thyroïdostimulant de l'HCG placentaire. Du fait de son homologie avec les autres hormones glyco-protéiques (LH, FSH et TSH) dont la sous-unité alpha est commune, l'HCG se lie au récepteur de la TSH. Elle stimule par conséquent la croissance de l'épithélium thyroïdien et les différentes étapes de la production hormonale.

On évoque aussi le rôle d'un autre élément : l'importante activité de la désiodase placentaire (désiodase de type III, plus active sur la T3 que sur la T4). Celle-ci contribue à l'inactivation hormonale (mais surtout dans l'unité foeto-placentaire).

### Modifications hormonales

En liaison avec la TBG accrue, les concentrations des formes totales d'hormones thyroïdiennes (T4, T3) augmentent, très précocement dès le début de la grossesse, et resteront élevées durant les six mois qui suivent l'accouchement. En revanche, il y a peu de modification des concentrations des formes libres (FT4, FT3) qui restent sensiblement normales tout au long de la grossesse, avec quand même une réduction relative des concentrations hormonales (de l'ordre de 20 à 30 %) du fait de l'hémodilution, de la carence en iode et sans doute pour des raisons méthodologiques (l'hypothyroxinémie est moins nette lorsque le dosage est effectué par méthode d'équilibre de dialyse).

La TSH s'abaisse au premier trimestre, et parfois jusqu'au début du second trimestre, en miroir de l'accroissement de l'HCG placentaire (une augmentation de l'HCG de 10.000 U/ml réduit la TSH de 0,1 mU/ml). En pratique, 10 à 20 % des femmes enceintes ont en début de grossesse une diminution de la TSH. A ce stade, une hyperthyroïdie ne saurait être reconnue que par l'accroissement des concentrations de FT4 et/ou FT3. En fin de grossesse, peut se démasquer une augmentation discrète de la TSH.

## Modifications du volume thyroïdien

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse est une notion connue depuis l'Antiquité. Elle a été authentifiée et quantifiée par l'échographie. A Bruxelles, Glinoeur et coll ont montré que le volume thyroïdien s'accroît chez 80 % des femmes enceintes : de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %. Ceci est lié à l'action de l'HCG placentaire, éventuellement d'autres hormones trophiques (comme les oestrogènes, l'hormone de croissance et l'IGF1, et la TSH en fin de grossesse). Contribue aussi à l'accroissement du volume thyroïdien la réduction du contenu intra-thyroïdien en iode.

## Vulnérabilité thyroïdienne au cours de la grossesse

---

Ces modifications habituelles au cours de la grossesse traduisent-elles un état adaptatif ou déjà une situation de déséquilibre ?

Deux facteurs peuvent contribuer à détériorer ce fragile équilibre :

- la carence iodée de la grossesse. Selon l'OMS, il y a carence en iode lorsque l'iodurie médiane d'une population est inférieure à 100 µg/l, avec plus de 20 % de valeur à moins de 50 µg/l. L'apport optimal en iode recommandé durant la grossesse est de 175 à 200 µg/jour. Or l'enquête menée à Bruxelles par Glinoeur en 1993, avait révélé que 43 % des femmes ont une iodurie inférieure à 50 µg/l ; seules 15 % des femmes avaient une iodurie supérieure à 100 µg/l.

Des constatations analogues ont été faites par Caron et coll à Toulouse, où 75 % des femmes enceintes avaient une excrétion d'iode inférieure à 100 µg/l, avec une médiane de 50 µg/l ; 12 % des femmes enceintes avaient une iodurie à 20 µg/l. Cet effet est très dommageable pour la situation thyroïdienne de la mère et aussi du fœtus. Il est établi qu'une supplémentation iodée (IK : 100 µg/jour) et susceptible de réduire à la fois le volume thyroïdien maternel et de l'enfant nouveau-né.

- une auto-immunité anti-thyroïdienne attestée par la présence d'anticorps anti-thyroïdiens circulants (surtout anti-thyropéroxydase) est présente chez environ 10 % des femmes adultes en âge de procréer. La présence de titre élevé d'anticorps anti-thyroïdiens, en l'absence de goitre et de signe de dysfonction thyroïdienne, définit la situation de thyroïdite auto-immune asymptomatique. Cette auto-immunité s'atténue discrètement au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (période de tolérance immunitaire) mais s'accroît durant la période du post-partum. La présence d'anticorps anti-thyroïdiens au 1er trimestre est un facteur qui prédispose à la survenue d'hypothyroïdie précoce, et au risque de thyroïdite du post-partum.

## Situations pathologiques : conduite pratique

---

### Goitre simple

Il s'agit par définition des situations d'hypertrophie thyroïdienne diffuse, non inflammatoire, non cancéreuse et normofonctionnelle du parenchyme thyroïdien. La survenue du goitre est favorisée par le sexe féminin, une prédisposition génétique, et la carence en iode relative. Nul surprise dès lors de constater habituellement une aggravation du volume thyroïdien du fait de la réduction de la disponibilité en iode et de la stimulation par l'HCG placentaire. La grossesse prédispose aussi à l'augmentation et au remaniement nodulaire du parenchyme thyroïdien.

Faut-il traiter ? Il n'y a pas de gêne à supplémenter par l'hormone thyroïdienne (exemple : levothyroxine 75 à 100 µg/jour), qui stabilise ou réduit le volume du goitre. La médication agit d'une part en diminuant la concentration de TSH, d'autre part par un freinage direct des cellules thyroïdiennes. Potentiellement, l'hormone thyroïdienne qui réduit la TSH et l'activité du symporteur de l'iodure, est susceptible d'inhiber la pénétration intra-thyroïdienne de l'iode et d'aggraver le déficit en iode de la glande thyroïde. L'iodure de sodium, l'association iodure de sodium et de levothyroxine, devraient être prochainement disponibles et permettre une correction plus physiopathologique de la goitrogénèse liée à la grossesse.

### Nodule thyroïdien

Environ 1 à 2 % des femmes jeunes, en âge de procréer sont porteuses d'un nodule thyroïdien palpable. Si parmi ces nodules, la proportion des cancers est de 5 à 10 %, environ une femme enceinte sur 1000 aurait par conséquent un nodule cancéreux palpable.

En dépit des impressions initiales, liées à des biais de sélection, il ne semble pas que la proportion de nodules cancéreux soit plus importante durant la grossesse, ni que la grossesse soit un facteur d'aggravation du pronostic. L'évaluation se fonde comme traditionnellement sur les taux de TSH, l'évaluation échographique et le recours à la ponction pour étude cytologique. Il est recommandé d'intervenir chirurgicalement au 2ème trimestre pour opérer les nodules cliniquement ou cytologiquement suspects (figure 2).

## **Schéma de surveillance et de prise en charge thérapeutique des nodules thyroïdiens découverts au cours de la grossesse**

### **Hypothyroïdie et grossesse**

On estime à plus de 2 % la proportion des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie. Cette situation a longtemps été négligée, car il était admis qu'il n'y avait pas de passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes et que le fœtus assurait lui-même sa propre production hormonale à partir du 2<sup>ème</sup> mois. En réalité les études de Morreale-de-Escobar et coll ont authentifié un passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes. Celui-ci est indispensable, notamment au début de la grossesse pour assurer une parfaite ontogénèse cérébrale. Très impressionnante est l'étude de Haddow (1999) qui démontre que les enfants nés de mère ayant une hypothyroïdie précédant la grossesse ont un quotient intellectuel (QI) réduit de 7 points lorsqu'il est évalué entre 7 et 10 ans. Si la mère avait une TSH élevée au 2<sup>ème</sup> trimestre, le QI des enfants entre 7 et 9 ans est réduit de 4 points. La supplémentation maternelle par l'hormone thyroïdienne a un effet protecteur.

Plus débattu est le rôle délétère des anticorps anti-thyroïdiens maternels. On a fait état d'une réduction du QI des enfants de 10 points, lorsqu'ils sont nés de mère ayant des titres d'anticorps anti-thyroïdiens accrus à la 28<sup>ème</sup> semaine. Mais il n'est pas exclu que cette situation était liée à une plus grande prédisposition à l'hypothyroxinémie maternelle au cours de la grossesse.

En pratique, si l'hypothyroïdie est connue, et qu'une grossesse est souhaitée, il faut assurer un équilibre hormonal aussi parfait que possible avant la conception. De plus, il faut majorer l'apport en hormones thyroïdiennes en pratique de 30 % dès que le diagnostic de grossesse est connu, car le besoin en hormones s'accroît chez environ 80 % des femmes enceintes, dans une proportion en réalité variable qui peut excéder 50 %. Il faudra poursuivre la surveillance tous les 2 mois de la FT4 et de la TSH, et adapter en conséquence l'apport hormonal.

Ne sont pas résolus l'opportunité d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse, ses modalités, le moment de sa mise en œuvre, son financement... Malgré tout, dès à présent, il est hautement recommandé d'effectuer une détermination hormonale chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyropathie.

### **Hyperthyroïdie et grossesse**

Cette situation concerne environ 2 à 3 % des grossesses. Elles résultent surtout de l'hyperthyroïdie gravidique transitoire, et de la maladie de Basedow.

L'hyperthyroïdie gravidique ou gestationnelle transitoire, s'explique aussi par l'action thyroestimulante de l'HCG placentaire. Si la baisse de TSH s'élève jusqu'à 20 % des grossesses, l'augmentation de la T4 libre est constatée dans environ une grossesse sur 40 ou 50. Dans cette situation, des signes cliniques de thyrotoxicose sont constatés une fois sur deux, une augmentation du volume thyroïdien est possible, mais il n'y a pas d'atteinte oculaire, pas d'accroissement du titre des anticorps anti-récepteurs de TSH. L'évolution est spontanément régressive entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois de la grossesse. La prescription d'anti-thyroïdiens est ordinairement inutile et non souhaitable. On peut s'aider d'une médication bêtabloquante si les signes sont invalidants.

Une situation particulière est constituée par les vomissements incoercibles de la grossesse (hyperemesis gravidarum). Une hyperthyroïdie est constatée dans 2/3 des cas. Elle est assez bien corrélée avec les taux de TSH, et la gémellarité. Une perte de poids, (supérieure à 5 %), des signes de déshydratation, des désordres hydro-électrolytiques justifient l'hospitalisation. Des altérations fonctionnelles hépatiques sont constatées une fois sur 5.

Si les mesures symptomatiques s'avèrent peu efficaces, la prescription d'anti-thyroïdiens est proposée, à posologie modeste, réduite dès que possible, car elle n'est pas sans conséquence sur la fonction thyroïdienne fœtale.

On a décrit des cas d'hyperthyroïdies gestationnelles familiales, prolongées tout au long de la grossesse, liées à une mutation du récepteur de la TSH, électivement hyperaffine pour l'HCG. Les grossesses s'observent dans près de 1% des maladies de Basedow, des femmes en âge de procréer. L'hyperthyroïdie est susceptible de s'aggraver au 1<sup>er</sup> trimestre (rôle de l'HCG) et de s'atténuer au delà (atténuation de l'auto-immunité liée à la grossesse). De ce fait le traitement peut être interrompu dans près d'1/3 cas au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Au plan thérapeutique, on recourt ordinairement aux dérivés du thiouracile (PTU, Basdène<sup>®</sup>), doués d'un plus faible passage transplacentaire, et pour lesquels n'ont pas été décrit d'effet tératogène. Les aplasies du cuir chevelu, ou autres malformations (omphalocèle, hernie diaphragmatique, atrésie des choanes, fistule trachéo-oesophagienne...) ont été constatées très exceptionnellement sous carbimazole (Néomarcazole<sup>®</sup>), sans qu'on sache si ces manifestations très rares et non spécifiques sont imputables à la médication, à l'hyperthyroïdie elle-même, ou de survenue fortuite. Dans tous les cas, on s'assure de la posologie minimale du traitement, sans recourir à l'adjonction d'hormones thyroïdiennes et sous surveillance de l'état hormonal (FT3, FT4 et TSH) et immunitaire (anticorps anti-récepteurs de la TSH). S'il existe des anticorps anti-récepteurs de la TSH, s'impose la recherche de signes de dysthyroïdie transplacentaire : évaluation du rythme cardiaque et du développement fœtal, avec une attention toute particulière pour le volume échographique de la thyroïde du fœtus. Cette surveillance est également indispensable chez les anciennes basedowiennes, dont l'hyperthyroïdie a été réduite par la chirurgie ou l'iode 131, lorsqu'elles conservent des titres accrus d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. Il faut aussi porter une attention à la situation thyroïdienne de l'enfant nouveau-né : volume thyroïdien, détection et prise en charge

thérapeutique des maladies de Basedow néo-natales. Le passage dans le lait des anti-thyroidiens est modeste, n'altère pas en pratique la fonction thyroïdienne du fœtus (ce que peut vérifier la surveillance des taux de TSH), si bien que la lactation est autorisée.

## Etat du passage transplacentaire des hormones, des anticorps et des médicaments

# Conclusion

---

Même si elle ne s'exprime pas avec éloquence, la thyroïde est soumise à rude épreuve au cours de la grossesse, et particulièrement si elle est fragilisée par une prédisposition génétique, la présence d'anticorps anti-thyroidiens ou une carence en iode. Les conséquences, les moyens de détection et la prévention de cette souffrance thyroïdienne sont encore imparfaitement évalués. D'ores et déjà doivent être formulées un certain nombre de recommandations pratiques :

- il faut favoriser l'apport en iode aux femmes enceintes. Peuvent y contribuer la consommation de produits de la mer, le choix du mode de cuisson (en papillote, au four à micro-ondes), l'utilisation de sel marin enrichi en iode (sel La Baleine, sel Cérébos iodé). Il faudra dès que possible assurer une supplémentation médicamenteuse chez les sujets à risques.
- la surveillance de la TSH est hautement souhaitable avant la conception, ou au moins au 1er trimestre de la grossesse en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de thyropathie.
- il faut explorer par cytoponction les nodules cliniquement ou échographiquement suspects découverts lors de la grossesse.
- l'augmentation de la posologie du traitement hormonal d'environ 30 % est à recommander dès le début de la conception chez les hypothyroïdiennes soumises au traitement substitutif.
- la grossesse est possible chez les basedowiennes (et les anciennes basedowiennes) mais au prix d'une étroite coopération entre endocrinologue, généraliste, obstétricien et pédiatre, si persistent chez la mère des titres accrus d'anticorps anti-récepteurs de la TSH.
- ni le traitement par l'hormone thyroïdienne, ni même les anti-thyroidiens de synthèse ne constituent des contre-indications à l'allaitement.

# Bibliographie

---

- BOURNAUD S, ORGIAZZI J.** Hyperthyroïdie et grossesse. in la thyroïde **J.LECLERE, J. ORGIAZZI, B.ROUSSET, JL. SCHLIENGER, JL. WEMEAU** - p 501-503. – Edition ELSEVIER 2001
- CARON P, GLINOER D.** La fonction thyroïdienne au cours de la grossesse. Paramètres hormonaux et auto-immunité. in la thyroïde **J. LECLERE, J. ORGIAZZI, B. ROUSSET, JL. SCHLIENGER, JL. WEMEAU** - p 495-500 – Edition ELSEVIER 2001.
- CARON P, HOFF M, BAZZI S, 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, p 749-754.
- GLINOER D.** The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997, 18, 404-433.
- GLINOER D.** Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001, 11, 471-481.
- HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC et al.** Maternal Thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J. Med.* 1999, 341, p 549-555.
- MORREALE de ESCOBAR G.** Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopmental. Alterations of her offspring. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003, 64, p 51-2.
- SCHLIENGER JL.** Hypothyroïdie et grossesse. in la thyroïde **J. LECLERE, J. ORGIAZZI, B. ROUSSET, JL. SCHLIENGER, JL. WEMEAU** - p 503-506 - Edition ELSEVIER 2001.
- WEMEAU JL., DO CAO C.** Nodule thyroïdien, cancer et grossesse. *Ann Endocrinol.* 2002, 63, p 438-442.

Journées Pyrénéennes de Gynécologie - Tarbes - 3 & 4 octobre 2003

Avec le partenariat de la société Karl Storz Endoscopy France

---

Ancien lien : <http://www.jpgetarbes.com/detail/archives/2003Wemeau.asp>