UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014 2014 TOU3 1511

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Hélène FRIESS

Le jeudi 3 avril 2014

DEPISTAGE ET TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE : UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Directeur de thèse : Pr Philippe CARON

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE
Assesseur :	Monsieur le Professeur Xavier MONROZIES
Assesseur :	Monsieur le Professeur Philippe CARON
Assesseur :	Madame le Docteur Catherine ARNAUD
Suppléant :	Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 4

I. PREVALENCE DE L'HYPOTHYROIDIE 11

1. POPULATION GENERALE 11

2. PENDANT LA GROSSESSE 12

II. DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE..... 17

1. PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE PENDANT LA GROSSESSE 17

1.1 Augmentation de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle 18

1.1.1 Elévation de l'œstradiolémie et du taux de *Thyrosin Binding Globulin* (TBG) 18

1.1.2 Action « TSH-like » de l'*hormone chorionique gonadotrophinique* (HCG) 20

1.1.3 Apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III 21

1.2 Augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes et des besoins en iode 21

1.2.1 Augmentation de la clairance rénale de l'iode 21

1.2.2 Transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus 22

1.3 Vue globale du fonctionnement thyroïdien au cours de la grossesse 23

2. DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROIDIE 24

III. COMPLICATIONS DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE .. 31

1. COMPLICATIONS OBSTETRICALES 31

1.1. Diabète gestationnel (DG) *31*

1.2. Hypertension artérielle (HTA) – Prééclampsie (PE) *33*

1.3. Décollement trophoblastique et placentaire *36*

1.4. Accouchement prématuré *37*

1.5. Fausses couches spontanées (FCS) – Mort Fœtale in Utero (MFIU) *38*

1.6. Fertilité *40*

2. COMPLICATIONS FŒTALES 40

2.1. Hormones thyroïdiennes et développement neurologique fœtal *40*

2.2. Hypothyroïdie et trouble du développement neurologique fœtal *42*

3. COMPLICATIONS EN FONCTION DU TAUX DE TSH 46

3.1. Pour une TSH supérieure à 2,5 mUI/L *46*

3.2. Pour une TSH supérieure à 4 mUI/L *52*

3.3. Pour une TSH supérieure à 6 mUI/L *57*

3.4. Récapitulatif *62*

IV. TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE 63

1. PRINCIPES DU TRAITEMENT 63

1.1. L-THYROXINE *63*

1.2. Posologie, adaptation du traitement *63*

1.3. Effets indésirables pendant la grossesse *66*

2. BENEFICES DU TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE 67

2.1. Sur les complications obstétricales *67*

2.2. Sur le développement neurologique fœtal *72*

V. DISCUSSION 79

1. ETAT DES LIEUX DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES 79

2. DISCUSSION 82

CONCLUSION 90

TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1 : Prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale 12

Tableau 2: OR concernant les associations des variables démographiques et la survenue d'hypothyroïdie 13

Tableau 3 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 2,5 mUI/L 14

Tableau 4 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 4 mUI/L14

Tableau 5 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 6 mUI/L15

Tableau 6 : Valeurs médianes de la TSH (en mUI/L)..... 29

Tableau 7 : Association de l'hypothyroïdie infraclinique et du diabète gestationnel..... 33

Tableau 8: Taux de TSH au cours de grossesses compliquées de prééclampsie 35

Tableau 9 : Taux de TSH en fonction de la pression artérielle au cours de la grossesse..... 35

Tableau 10 : Association entre l'hypothyroïdie infraclinique et le risque d'hématome rétroplacentaire..... 36

Tableau 11 : Association entre l'hypothyroïdie infraclinique et l'accouchement prématuré avant 34 SA..... 37

Tableau 12 : Corrélation entre la fonction thyroïdienne et le risque d'accouchement prématuré et/ou de souffrance fœtale..... 38

Tableau 13 : Association entre hypothyroïdie infraclinique et mort fœtale..... 39

Tableau 14 : Prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique chez les femmes infertiles 40

Tableau 15 : Scores d'évaluation neurocognitive d'enfants nés de mères en hypothyroïdie non supplémentée pendant la grossesse..... 43

Tableau 16 : Quotient intellectuel selon la fonction thyroïdienne maternelle 44

Tableau 17 : Evaluation intellectuelle et motrice selon l'échelle de BAILEY entre 25 et 30 mois d'enfants nés de mères en hypothyroïdie infraclinique 44
Tableau 18 : Développement neurocognitif d'enfants nés de mères en hypothyroïdie infraclinique 45
Tableau 19 : Complications obstétricales er fœtales pour une TSH comprise entre 2,5 et 4 mUI/L 46
Tableau 20 : Issues de grossesse et morbi-mortalité périnatale en cas d'hypothyroïdie infraclinique 48
Tableau 21 : Issues de grossesse en fonction du statut thyroïdien 49
Tableau 22 : Morbi-mortalité périnatale en fonction du statut thyroïdien 49
Tableau 23 : Issues de grossesse de femmes présentant une hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse 50
Tableau 24 : Issues de grossesse de femmes présentant une hypothyroïdie clinique au cours de la grossesse 51
Tableau 25 : Complications obstétricales et fœtales pour une TSH comprise entre 4 et 6 mUI/L 52
Tableau 26 : Corrélation entre le statut thyroïdien maternelle et les performances cognitives et motrices des enfants 54
Tableau 27 : Taux de TSH observés aux 1er et 2e trimestres de grossesse 54
Tableau 28 : Absence d'association significative entre hypothyroïdie infraclinique maternelle et complications obstétricales et/ou fœtales aux 1er et 2e trimestres de grossesse 55
Tableau 29 : Complications obstétricales et fœtales pour une TSH supérieure à 6 mUI/L 57
Tableau 30 : Association entre hypothyroïdie infraclinique et mort fœtale 60
Tableau 31 : Absence d'association significative entre hyperthyroïdie infraclinique et complications obstétricales 66

Tableau 32 : Absence d'association entre hyperthyroïdie infraclinique et complications fœtales 67
Tableau 33 : Absence de différence significative de la survenue de complications obstétricales et fœtales chez les femmes supplémentées en L-THYROXINE 68
Tableau 34: Evaluation neurocognitive des enfants nés de mères supplémentées en L-THYROXINE pendant la grossesse..... 74
Tableau 35 : QI des enfants nés de mères supplémentées en L-THYROXINE au cours de la grossesse 76
Tableau 36 : Répartition des taux de TSH des femmes de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012.. 77
Tableau 37 : Répartition des taux de T4L des femmes de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012 .. 77
Tableau 38 : Facteurs de risques nécessitant le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte selon les recommandations de *The Endocrine Society* en 2012 et *The American Thyroid Association* en 2011 80
Tableau 39 : Recommandation de l'*HAS* en France en 2007 concernant la prise en charge des hypothyroïdies "frustres" pendant la grossesse..... 81
Tableau 40 : Symptômes de l'hypothyroïdie 83
Tableau 41 : Facteurs de risques de survenue d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse .. 84

Figure 1 : Prévalence de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse..... 16
Figure 2 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien 18
Figure 3 : Taux de TBG en fonction de l'âge gestationnel corrélé à l'élévation du taux d'œstrogène 19
Figure 4 : Passage transplacentaire de la mère au fœtus 23
Figure 5 : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse 24
Figure 6 : TSH en fonction de l'âge gestationnel chez 1126 femmes lors des 1er et 2e trimestres de grossesse 25
Figure 7 : Dosage de la TSH en fonction de l'âge gestationnel..... 26
Figure 8 : TSH en fonction de l'âge gestationnel 27
Figure 9 : Taux de TSH en fonction des trimestres de grossesse, selon 8 études, réalisées entre 2004 et 2009, incluant des femmes sans anticorps anti-thyropéroxydase et vivant dans des zones où l'apport en iode est suffisant..... 28
Figure 10 : Augmentation de l'incidence du diabète gestationnel dans l'hypothyroïdie infraclinique 32
Figure 11: Survenue d'HTA/Prééclampsie pendant la grossesse en fonction du statut thyroïdien 34
Figure 12 : Taux de TSH observés avant 20 SA chez 25 756 femmes enceintes 47
Figure 13 : Taux de diabète gestationnel attendu en fonction de l'élévation du taux de TSH . 53
Figure 14 : Corrélation positive entre le taux de TSH et le risque de FCS précoce, MFIU et décès néonatal 56
Figure 15 : Distribution de la fonction thyroïdienne des femmes en hypothyroïdie et du groupe contrôle 58

Figure 16 : Corrélation inversement proportionnel entre le QI de l'enfant et le taux de TSH maternel 59
Figure 17 : Répartition des femmes considérées en hypothyroïdie pendant la grossesse selon le taux de TSH 60
Figure 18 : Récapitulatif des complications obstétricales et fœtales liées à l'hypothyroïdie clinique/infraclinique pendant la grossesse 62
Figure 19 : Evolution de la valeur de TSH au cours de la grossesse 69
Figure 20 : Taux de fausses couches et d'accouchements prématurés avec et sans supplémentation en L-THYROXINE 70
Figure 21 : Survenue de complications obstétricales et fœtales dans le dépistage universel versus le dépistage ciblé 71
Figure 22 : Répartition du taux de TSH chez les femmes étudiées par *Haddow et al.* en 1999 73
Figure 23 : Flow chart de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012 75
Figure 24 : Proposition d'un schéma d'étude 88

INTRODUCTION

C'est entre 1965 et 1985, que la première génération d'immuno-dosage quantitatif de la TSH est mise au point. Cette technique radio-immunologique manque de sensibilité et ne permet pas un dosage précis des valeurs basses de la TSH (notamment pour définir les limites inférieures de l'euthyroïdie connues aujourd'hui). L'utilisation d'anticorps polyclonaux viendra améliorée la méthode. Or du fait des analogies structurales entre la TSH et l'Hormone Chorionique Gonadotrophinique, l'évaluation de la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte est très limitée [1].

Dans les années 1980, une deuxième génération d'immuno-dosage voit le jour. Cette méthode immunométrique se révèle être bien plus sensible que la précédente, et ne tardera pas à la remplacer. Elle permet un dosage quantitatif bien plus précis, et pour la première fois de définir de manière fiable les valeurs basses de la TSH caractéristiques de l'hyperthyroïdie [1].

Par la suite, la troisième génération d'immuno-dosages quantitatifs de la TSH (dont la sensibilité est inférieure à 0,01 mUI/L) devient le gold standard actuel [2]. Les techniques immunométriques utilisées aujourd'hui ne présentent plus de réaction croisée avec l'HCG [3]. Les avancées techniques, en terme de dosage, ont permis d'établir la limite inférieure considérée normale de TSH (au-delà de laquelle on parle d'hyperthyroïdie) chez l'adulte en dehors de la gestation. Mais, il est également possible de détecter et de quantifier précisément les faibles taux de TSH couramment observés chez la femme au premier trimestre de la grossesse tout en restant pertinent [4].

Les hypothyroïdies cliniques sont connues pour être à l'origine de la survenue de complications obstétricales et fœtales, notamment sur le développement neurologique de l'enfant. Il est communément admis que ces hypothyroïdies, chez la femme enceinte, doivent être traitées [5] et supplémentées par L-THYROXINE. Qu'en est-il de l'hypothyroïdie infraclinique ? Quelle est son implication dans la survenue de complications fœtales et obstétricales ? Existe-t-il un intérêt à dépister ces hypothyroïdies ? Et existe-t-il un intérêt à traiter les femmes présentant une TSH augmentée de manière isolée en début de grossesse ? Les avis sont très divergents concernant la pertinence d'un traitement pour l'hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse. Plus encore, son dépistage en début de grossesse reste très controversé [6-8]. Les dernières recommandations publiées ces dernières années

proviennent de *The Endocrine Society Guidelines* en 2007, avec une récente mise à jour en aout 2012 [9, 10], et *The American Thyroid Association* en 2011 [11]. Cependant, la mesure dans laquelle les praticiens suivent ces recommandations dans leur pratique courante reste incertaine [5]. A travers ce travail, nous allons exposer les données de la littérature concernant l'hypothyroïdie infraclinique pendant la grossesse. L'objectif est de discuter, sur la base des données actuelles, de la pertinence d'un dépistage universel, et d'une supplémentation systématique en L-THYROXINE.

I. PREVALENCE DE L'HYPOTHYROIDIE

1. POPULATION GENERALE

Les dysfonctions thyroïdiennes sont 4 à 5 fois plus fréquentes chez la femme en comparaison à l'homme, en particulier en période d'activité génitale [3, 12]. Elles s'expriment particulièrement à trois périodes de la vie génitale : la puberté, la grossesse et la ménopause.
La grossesse représente l'un des facteurs environnementaux prédominant dans la survenue de goitre ou dysfonctions thyroïdiennes dans la population féminine [13]. Et l'hypothyroïdie est la dysfonction endocrinienne la plus fréquente au cours de la grossesse. Elle se définit par une diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes associée à une augmentation de la *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH), par rétrocontrôle négatif.
Il convient de distinguer deux types d'hypothyroïdie, à savoir l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infraclinique. L'hypothyroïdie clinique se définit par une TSH augmentée et une diminution de la fraction libre de la T4 [14, 15]. Lorsque la TSH dépasse 10 mUI/L, et quel que soit le taux de T4 libre, on parle aussi d'hypothyroïdie clinique [16]. L'hypothyroïdie infraclinique se définit par une TSH augmentée et une T4 libre dans les limites de la normale [14, 15, 17].

La carence en iode est la première cause d'hypothyroïdie dans le monde [6, 18]. Dans les zones où l'apport en iode est suffisant, telles qu'aux Etats-Unis ou en Europe il y a quelques années, l'étiologie la plus fréquente de l'hypothyroïdie est la thyroïdite chronique auto-immune (Thyroïdite d'Hashimoto) [19]. L'hypothyroïdie auto-immune est 5 à 10 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme [16]. La prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge [20], et lorsqu'il existe d'autres maladies d'origine auto-immune dans les antécédents personnels et/ou familiaux du patient [21-23]. Le goitre ne fait pas systématiquement partie du tableau clinique. Egalement, certains médicaments sont connus pour leurs effets sur la glande thyroïde, tels que les ANTI-THYROIDIENS de SYNTHESE, le LITHIUM et l'AMIODARONE [16].

Selon le rapport de *The American Thyroid Association* en 2012 [16], la prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale est estimée entre 4,3 % et 8,5 % pour l'hypothyroïdie infraclinique, et entre 0,3 % et 0,4 % pour l'hypothyroïdie clinique.

Tableau 1 : Prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale

Etude	Hypothyroïdie infraclinique	Hypothyroïdie clinique	TSH	Commentaires
NHANES III	4.3%	0.3%	4.5	
Colorado Thyroid Disease Prevalence	8.5%	0.4%	5.0	Not on thyroid hormone
Framingham			10.0	Over age 60 years: 5.9% women; 2.3% men; 39% of whom had subnormal T_4
British Whickham			10.0	9.3% women; 1.2% men

Sources : Hollowell et al. 2002 [20] ; Canaris et al. 2000 [24] ; Sawin et al. 1985 [25] ; Vanderpump et al. 1995 [26] ; Vanderpump and Tunbridge 2002 [27].

Source : Garber et al. 2012 [16]

2. PENDANT LA GROSSESSE

Chez la femme enceinte, les principales causes d'hypothyroïdie sont similaires à la population générale. En dehors de la carence en iode, il s'agit en premier lieu d'hypothyroïdie d'origine auto-immune (Thyroïdite d'Hashimoto), et de causes iatrogènes (après thyroïdectomie ou traitement par l'iode radioactive) [28, 29]. Les causes hypophysaires et hypothalamiques sont plus rares [30].

Le risque de présenter une hypothyroïdie au cours de la grossesse est variable et dépend de l'apport iodé et du contexte clinique de la patiente. L'hypothyroïdie touche plus les femmes de race blanche et de plus de 35 ans [14, 31, 32]. *The Endocrine Society* [32] confirme que la fréquence de l'hypothyroïdie augmente significativement avec l'âge de la femme (OR = 1,8 après 35 ans), son poids (OR = 1,5 au-delà de 90 kg), et selon son origine ethnique (les femmes caucasiennes et asiatiques sont significativement plus à risque de déclarer une hypothyroïdie pendant la grossesse).

Tableau 2: OR concernant les associations des variables démographiques et la survenue d'hypothyroïdie

	Odds Ratio (IC 95 %)	
	taux de dépistage	taux de positivité
Age (années)		
18 to 24	1.000	1.000
25 to 29	1.541 (1.519, 1.563)	1.454 (1.404, 1.506)
30 to 34	1.988 (1.959, 2.016)	1.682 (1.625, 1.742)
35 to 40	2.223 (2.161, 2.287)	1.786 (1.682, 1.896)
Poids (livres)		
100 to 124	1.000	1.000
125 to 149	1.028 (1.010, 1.047)	1.142 (1.094, 1.191)
150 to 174	1.054 (1.034, 1.073)	1.205 (1.153, 1.260)
175 to 199	1.106 (1.083, 1.130)	1.290 (1.227, 1.355)
200 to 224	1.175 (1.146, 1.205)	1.418 (1.339, 1.501)
225 to 249	1.219 (1.181, 1.257)	1.653 (1.544, 1.769)
250 to 274	1.213 (1.163, 1.264)	1.975 (1.816, 2.148)
275 and over	1.328 (1.269, 1.390)	2.456 (2.252, 2.678)
Origine éthnique		
African-Americans	1.000	1.000
Caucasian	1.672 (1.643, 1.700)	3.470 (3.271, 3.682)
Asians	1.784 (1.734, 1.834)	4.882 (4.539, 5.250)
Hispanics	1.228 (1.203, 1.253)	2.720 (2.548, 2.903)
Others	1.883 (1.827, 1.940)	4.956 (4.600, 5.339)

Source : Blatt et al. 2011 [32]

La survenue d'une hypothyroïdie, en particulier infra-clinique, est multipliée par 3 à 5 chez les patientes ayant une affection auto-immune autre [33], telle que le diabète de type 1. Environ 10 % des sujets atteints de diabète de type 1 développeront une hypothyroïdie chronique au cours de leur vie [16]. Les femmes aux antécédents familiaux et/ou personnels de pathologie thyroïdienne, présentent un risque multiplié par six de déclarer une hypothyroïdie clinique ou infraclinique pendant la grossesse [34]. Il n'existe pas de corrélation entre la parité, ou l'indice de masse corporelle et la survenue d'une dysthyroïdie [14].

La prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte varie selon les études. L'hypothyroïdie clinique est estimée entre 0,3-0,5 % [9, 14, 35] et 2-2,5 % [29, 36, 37]. L'hypothyroïdie infraclinique est estimée entre 2 et 5 % [29, 36-38], elle dépend de nombreux facteurs, d'autres l'estiment autour de 12,3 % [39].

Lorsque nous reprenons les études réalisées sur le sujet de l'hypothyroïdie pendant la grossesse depuis les années 1980 il en ressort une fréquence variable de l'hypothyroïdie en fonction du taux de TSH utilisé pour la définir.

Dans les études de *Casey et al.* en 2005 et 2007 [14, 40], *Matalon et al.* en 2006 [41] *Mannisto et al.* en 2009 [42], et *Su et al.* en 2011 [43], l'hypothyroïdie est définie pour un seuil de TSH supérieur à 2,5 mUI/L. La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique oscille entre 2,3 % [14] et 4 % [43] et l'hypothyroïdie clinique est estimée entre 0,2 [14] et 0,9 % [42].

Tableau 3 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 2,5 mUI/L

ETUDE	TAUX DE TSH	PREVALENCE
CASEY 2005	TSH > 97,5e percentile (entre 2,74 à 5,09 mUI/L)	**2,3 % SCH** (n=404/17298 patientes) **0,2 % OH** (n=32/17298 patientes)
MATALON 2006	TSH = 3,035 +/- 2,4 mUI/L	**0,8 % OH** (n=1102/139168 patientes)
CASEY 2007	TSH > 3 mUI/L	**3,4 % SCH** (n=598/17298 patientes)
MANNISTO 2009	TSH > 3,6 mUI/L	**3,9 % SCH** (n=224/5805 patientes) **0,9 % OH** (n=54/5805 patientes)
SU 2011	TSH > 3,6 mUI/L *(valeur maximale 100 mUI/L)*	**4 % SCH** (n=41/1017 patientes) **0,9 % OH** (n=9/1017 patientes)

Sources : Casey et al. 2005 [14] ; Matalon et al. 2006 [41] ; Casey 2007 et al. [40] ; Mannisto et al. 2009 [42] ; Su et al. 2011 [43]

Dans les études qui définissent l'hypothyroïdie pour une TSH supérieure à 4 mUI/L [31, 34, 44-46], la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique est évaluée entre 1,4 % [46] et 2,2 % [44]. Celle de l'hypothyroïdie clinique est estimée entre 0,3 % [44] et 1 % [34].

Tableau 4 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 4 mUI/L

ETUDE	TAUX DE TSH	PREVALENCE
VAIDYA 2007	TSH > 4,2 mUI/L	**1,6 % SCH** (n=24/1560 patientes) **1 % OH** (n=16/1560 patientes)
CLEARY-GOLDMAN 2008	TSH > 97,5e percentile *TSH entre 4,29 et 67 mUI/L au 1er trimestre* *TSH entre 3,94 et 67,5 mUI/L au 2e trimestre*	**2,2 % SCH** (n=240/10990 patientes) **0,3 % OH** (n=33/10990 patientes)
LI 2010	TSH > 4,21 mUI/L *valeur mediane 5,26 IC [4,78 - 5,73]*	**1,4 % SCH** (n=18/1268 patientes)
WILSON 2012	TSH > 4,13 mUI/L	**2,1 % SCH** (n=528/24883 patientes)
TUDELA 2012	TSH > 4,13 mUI/L	**2 % SCH** (n=528/24883 patientes)

Sources : Vaidya et al. 2007 [34] Cleary-Goldman et al. 2008 [44] ; Li et al. 2010 [46] ; Wilson et al. 2012 [45] ; Tudela et al. 2012 [31]

En 2000 et 2001, *Allan et al.* [19] et *Klein et al.* [47] évaluent l'hypothyroïdie infraclinique à 2,2 % et l'hypothyroïdie clinique à 0,3 % lorsque la TSH dépasse 6 mUI/L.

Tableau 5 : Prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte pour une TSH > 6 mUI/L

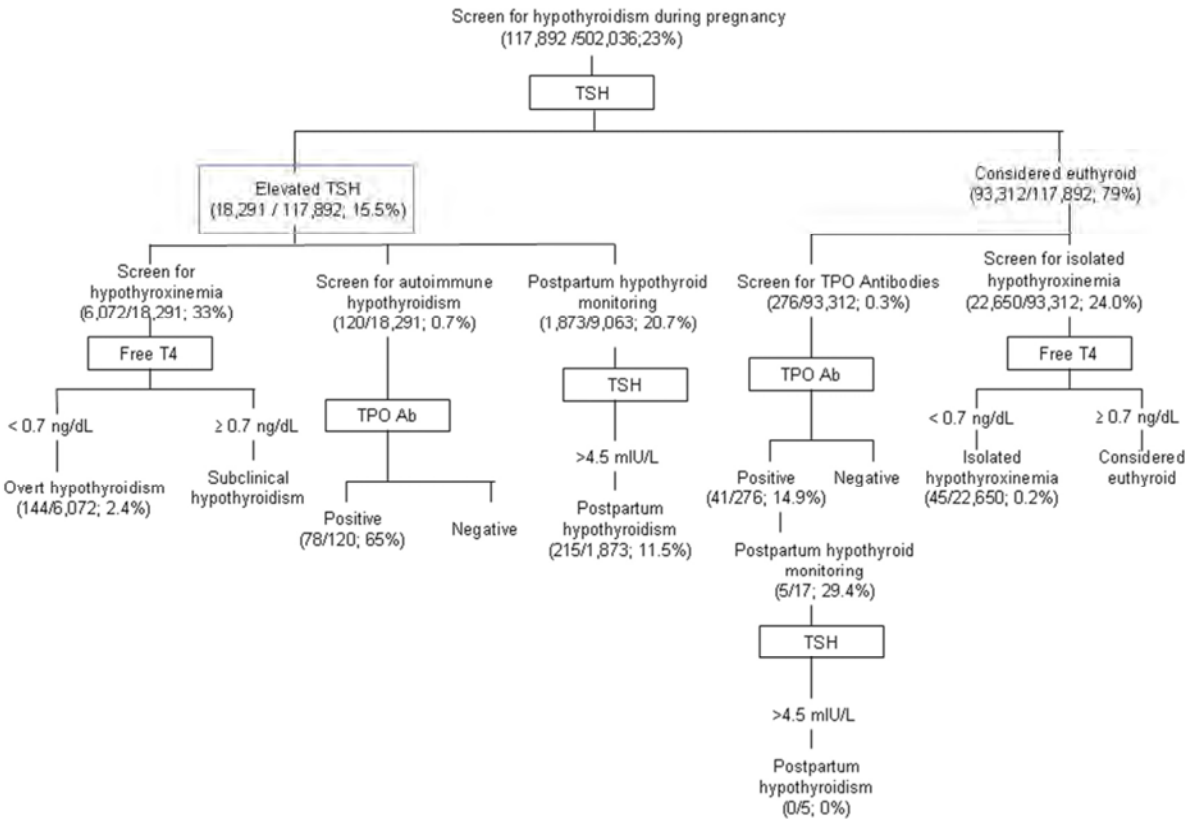
ETUDE	TAUX DE TSH	PREVALENCE
LEUNG 1993	TSH > 5 mUI/L	1/3 OH et 2/3 SCH
HADDOW 1999	TSH > 6 mUI/L *valeur médiane de TSH = 13 +/- 0,3 mUI/L*	(n=62/25216 patientes)
ALLAN 2000	TSH > 6 mUI/L (dont 0,4 % > 10) *n = 172 entre 6 et 9 mUI/L* *n = 37 ≥ 10 mUI/L* *n = 16 ≥ 20 mUI/L*	**2,2% d'hypothyroidie** (n=209/9403 patientes) *pas de distinction OH/SCH*
KLEIN 2001	TSH > 6 mUI/L *2,4 % de TSH > 6 mUI/L* *0,3 % de TSH > 12 mUI/L* *0,15 % de TSH > 18 mUI/L*	**2,2 % SCH** (n=43/25277 patientes) **0,3 % OH** (n=6/25277 patientes)
ABALOVICH 2002	TSH = 12,87 +/- 8,43 mUI/L pour SCH TSH = 33,4 +/- 8,82 mUI/L pour OH	OH (n=16/51) ; SCH (n=35/51)

Sources : Haddow et al. 1999 [48] ; Allan et al. 2000 [19] ; Klein et al. 2001 [47]

En 2011, *Blatt et al.* [32] définissent le seuil de l'hypothyroïdie pour une TSH supérieure à 2,5 mUI/L au 1er trimestre, supérieure à 2,75 mUI/L au 2e trimestre et supérieure à 2,91 mUI/L au 3e trimestre. L'analyse des 117 892 femmes enceintes de l'échantillon montre que 15,5 % d'entre elles présentent une TSH anormalement élevée. Cette prévalence regroupe les hypothyroïdies cliniques, infracliniques et auto-immunes.

La puissance de cette étude est liée à la taille de l'échantillon (n = 117 892 femmes), près de dix fois supérieure en comparaison aux autres études réalisées. L'utilisation des valeurs seuils de TSH spécifiques à chaque trimestre de grossesse établies par *The American Thyroid Association* [11] rend l'estimation de la fréquence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte plus pertinente. Ainsi, la prévalence admise (de l'ordre de 2 à 5 %) pour l'hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse est certainement sous-estimée.

Figure 1 : Prévalence de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse



Source : Blatt et al. 2011 [32]

La fréquence de l'hypothyroïdie s'est modifiée au cours des dernières années. Concernant l'hypothyroïdie clinique, la prévalence reste stable au cours des années et dans les différentes parties du globe [15, 49] car les seuils de TSH sont restés les mêmes pour la définir. Par contre, la prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique semble avoir augmentée au cours des 5 dernières années. Il y a une dizaine d'années, la prévalence admise oscillait entre 2 et 3 %. Depuis, le seuil de TSH pour lequel on parle d'hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse (à savoir 2,5 mUI/L au 1er trimestre et 3 mUI/L aux 2^{e} et 3^{e} trimestres) a été redéfini. Les récentes études sont réalisées dans des zones du globe où existent une carence en iode (Belgique – USA) pendant la grossesse. En effet *Blatt et al.* en 2011 [32] parlent d'une prévalence de 15 % et *Moreno-Reyes et al.* en 2013 [50] parlent de 6.8 %.

II. DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE

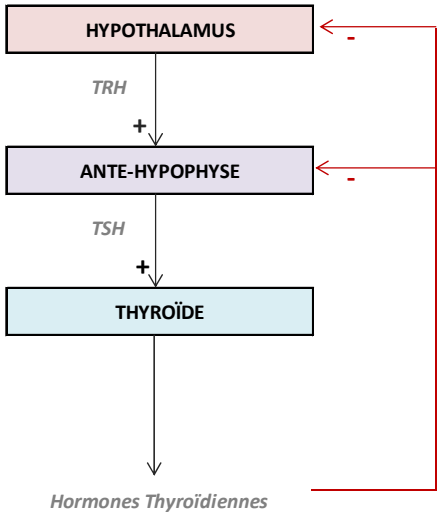
1. PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE PENDANT LA GROSSESSE

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypohyso-thyroïdien et dépend de l'apport iodé. Les hormones thyroïdiennes sont la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4), et la tri-iodothyronine (T3). Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de la *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) et au niveau hypothalamique sur celle de la *Thyrotropin-Releasing Hormone* (TRH) [3].

Les hormones thyroïdiennes synthétisées sont, soit stockées dans la thyroïde, soit libérées [51] dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport. La grande majorité des hormones thyroïdiennes secrétées est sous forme T4, qui est dite « forme circulante » alors que la T3 est considérée comme la « forme active ». Le principal transporteur des hormones thyroïdiennes est la *Thyroid Binding Globulin* (TBG) [52]. Les protéines de transport permettent le maintien d'un taux d'hormones libres constant, protégeant ainsi le corps de toute variation abrupte.
Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes est exercé par un rétrocontrôle négatif [53] faisant intervenir la TSH, synthétisée par l'hypophyse antérieure, et la TRH, produite par l'hypothalamus.

Au cours de la grossesse, il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne. Du côté maternel, placentaire et fœtal, de nombreux facteurs entrent en jeu et engendrent une augmentation de l'activité thyroïdienne [3, 29].

Figure 2 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien



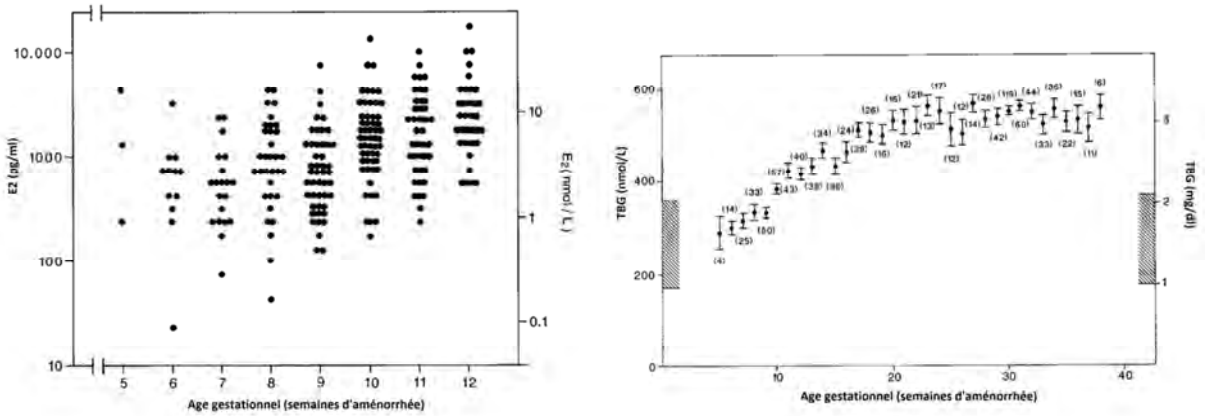
Ces modifications sont directement liées à l'état de gestation : d'une part, la synthèse des œstrogènes et l'augmentation de l'HCG stimulent la production thyroïdienne ; d'autre part, les modifications métaboliques liées à la gestation, induisent une augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes [29]. Ainsi au cours de la grossesse, la thyroïde doit s'adapter en produisant plus d'hormones thyroïdiennes, sous couvert d'un apport iodé suffisant [13].

1.1 Augmentation de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle

1.1.1 Elévation de l'œstradiolémie et du taux de *Thyrosin Binding Globulin* (TBG)

Dès le début du 1er trimestre de grossesse, on observe une élévation significative et physiologique de l'œstradiolémie. Cette sécrétion accrue des œstrogènes induit une augmentation du taux de TBG [54]. Son taux sérique augmente dès la 6e semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à 20 SA pour ensuite atteindre un plateau [3, 29]. La concentration plasmatique est multipliée par 2,5 : en préconceptionnel elle varie entre 15 et 16 mg/L et est de 30 à 40 mg/l en per partum [3].

Figure 3 : Taux de TBG en fonction de l'âge gestationnel corrélé à l'élévation du taux d'œstrogène



Ces données ont été obtenues en dosant la TBG chez 585 femmes euthyroïdiennes au cours de grossesses normales. Les mesures sont réalisées entre 5 et 20 SA. Les chiffres entre parenthèses correspondent aux nombres de femmes prélevées.
L'œstrogène est dosée entre 5 et 12 SA, chez 246 femmes ayant une grossesse normale. Il existe une corrélation significative (p<0,001) entre le taux d'œstrogène mesuré et l'âge gestationnel

Source : Glinoer et al. 1997 [3]

Les hormones thyroïdiennes plasmatiques, du fait de leur caractère lipophile, sont transportées dans le sang, liées à des protéines. Ces protéines de transport sont la TBG, l'albumine et la transthyrétine [3, 52]. Seuls les 0,04 % de la T4 (T4L) et les 0,5 % de la T3 (T3L) sont sous forme libre [3].

La TBG constitue, à 75 %, le principal transporteur des hormones thyroïdiennes pendant la grossesse [3]. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie.

La conséquence de l'élévation rapide de la TBG en début de grossesse est double. D'une part on observe une élévation des concentrations en hormones thyroïdiennes totales de l'ordre de 40 à 100 % en comparaison à une femme non enceinte [55, 56]. D'autre part, en parallèle, le taux d'hormones libres (T4L et T3L) diminue significativement pendant la première moitié de la grossesse, spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la décroissance devient moins importante jusqu'au terme [3].

En raison de l'affinité 20 fois supérieure de la TBG pour la T4, par rapport à la T3, les concentrations plasmatiques de T4L sont directement corrélées à la concentration de TBG [3]. Ainsi lorsque la TBG augmente de manière importante sous influence de l'imprégnation œstrogénique, la T4 se retrouve majoritairement fixée à celle-ci et sa fraction libre, active, diminue. La baisse de la T4L, engendre un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-

hypophysaire, et une stimulation thyroïdienne secondaire à l'élévation de la TSH hypophysaire [29].

Le maintien d'un taux normal de T4L nécessite une réponse adaptée de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien à ces modifications physiologiques. Chez une femme ayant une fonction thyroïdienne normale ces modifications sont imperceptibles car la thyroïde s'adapte en produisant plus d'hormones thyroïdiennes et la TSH reste normale. Chez une femme dont la réserve fonctionnelle de la thyroïde est diminuée, le taux de TSH augmente car elle ne peut pas faire face à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes [3].

1.1.2 Action « TSH-like » de l'*hormone chorionique gonadotrophinique* (HCG)

L'HCG est sécrétée par le placenta. Son taux augmente de manière exponentielle durant les premières semaines de gestation pour atteindre un pic maximal à la fin du 1er trimestre de grossesse.

L'HCG stimule la glande thyroïde pendant la grossesse avec un maximum entre la 8e et la 14e SA [57], on parle d'*effet « TSH-like »*. L'action thyréotrope de l'HCG s'explique par les homologies structurales entre l'HCG et la TSH, et leurs récepteurs [3, 29]. En effet, l'HCG peut se fixer aux récepteurs de la TSH, exprimés à la surface des cellules thyroïdiennes [3]. Cette stimulation thyroïdienne par l'HCG entraine une synthèse de T4, une augmentation de la T4L et donc une baisse de la TSH. Ainsi, on observe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH, qui explique que les taux de TSH soient inférieurs chez la femme enceinte en comparaison aux femmes non enceintes, au cours du 1er trimestre de grossesse [56]. La diminution de cette sécrétion engendre une baisse de la TSH parfois au-delà des limites inférieures de la normale, de manière transitoire et considérée comme physiologique [3].
L'effet « TSH-like » de l'HCG participe à l'augmentation physiologique des taux de T4 libre et total au 1er trimestre de grossesse [3], et là aussi la thyroïde doit répondre à une stimulation accrue.

Dans la deuxième partie de la grossesse, l'HCG atteint un plateau responsable d'une baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes et une augmentation progressive de la TSH qui reste le plus souvent dans les limites de la normale [29].

1.1.3 Apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III

La reverse-T3 et la T3 proviennent de la désiodation de la T4 [3]. Trois enzymes interviennent dans la désiodation des hormones thyroïdiennes : les désiodases de type I, II et III. Les types I et II ne semblent pas être modifiés lors de la grossesse [3].
Le placenta contient de grande quantité de désiodase de type III, et cette enzyme permet la conversion de la T4 maternelle en reverse-T3, et de la T3 en T2 [3].

Un transfert de la T4 maternelle vers le fœtus se produit tout au long de la grossesse. D'autre part la thyroïde fœtale produit ses propres hormones à partir du 2^{e} trimestre de grossesse, c'est à ce moment que la désiodase placentaire de type III protège le fœtus d'une imprégnation excessive en hormones thyroïdiennes d'origine maternelle [29].

Par conséquent, l'augmentation de la désiodation périphérique de la T4, liée à l'activité placentaire normale, impose une production importante d'hormones thyroïdiennes maternelles afin de maintenir l'euthyroïdie au cours de la grossesse. En per partum, on observe volontiers une augmentation du volume thyroïdien et du taux de thyroglobuline, témoignant d'une stimulation de l'activité de la glande thyroïde [3].

1.2 Augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes et des besoins en iode

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les besoins en iode recommandés pour une femme enceinte (et pendant l'allaitement) sont de l'ordre de 200 µg/jour [3] à 250 µg/jour [58] en accord avec l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS). (A noter que les apports iodés recommandés par l'OMS chez l'adulte, en dehors de la grossesse, sont de l'ordre 100 à 150 µg/j.)

1.2.1 Augmentation de la clairance rénale de l'iode

Dans l'organisme, l'équilibre du pool iodé se partage entre deux organes : le rein et la thyroïde [3]. L'iode, apportée par l'alimentation, est transportée au niveau de la membrane

basale des cellules thyroïdiennes (symporteur Iode/Na) pour permettre la synthèse des hormones thyroïdiennes, accrue pendant la grossesse [3, 29].
La filtration glomérulaire chez la femme enceinte augmente précocement et significativement, pour l'iode et d'autres molécules [3]. Ce phénomène apparait dès les premières semaines de grossesse et persiste jusqu'au terme, responsable d'une perte iodée rénale non négligeable [3]. Cette fuite rénale engendre une diminution des taux circulant d'iode disponible, et nécessite un apport iodé adapté, et augmenté. D'autant plus que ce phénomène s'associe à une augmentation de la captation de l'iode par la glande thyroïde, secondaire à une activité plus importante [3] pour répondre aux différents stimuli liés à la gestation.

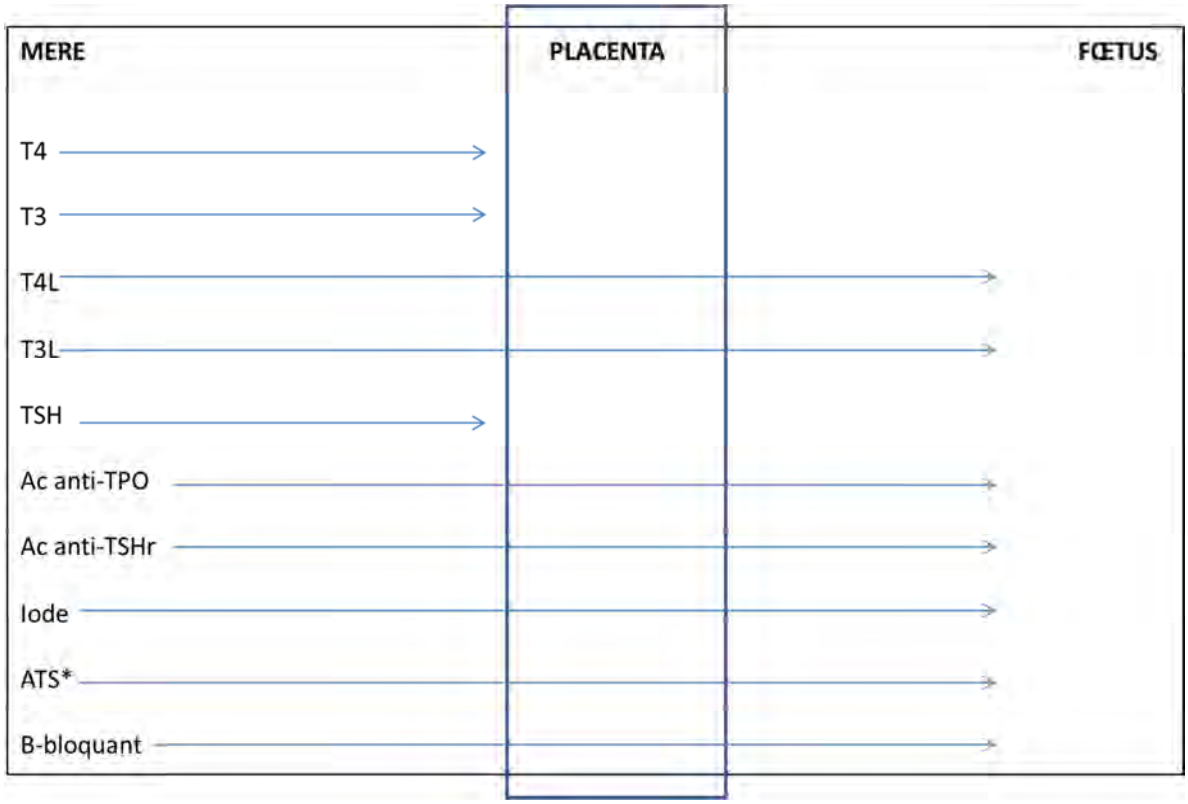
1.2.2 Transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus

La production des hormones thyroïdiennes par le fœtus est fonctionnelle à partir de 18 SA. C'est seulement à partir de ce terme que la thyroïde fœtale est capable de synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes. Avant cela les besoins fœtaux sont assurés exclusivement par la mère, qui constitue la seule source d'hormones thyroïdiennes pour le fœtus tout au long du 1er trimestre [54, 59]. Pour assurer l'ensemble des besoins materno-fœtaux en hormones thyroïdiennes au cours du 1er trimestre de grossesse, la glande thyroïde maternelle doit donc maintenir une euthyroïdie.

A partir du 2e trimestre, la thyroïde fœtale est fonctionnelle et débute sa propre synthèse hormonale, nécessitant un apport iodé suffisant, de source maternelle [3, 59]. Cette synthèse d'hormones thyroïdiennes par le fœtus est nécessaire à son développement neuro-cognitif [3].

Chez le fœtus les hormones thyroïdiennes proviennent du transfert transplacentaire de la T4 maternelle et de la production de la thyroxine (T4) par la thyroïde fœtale (à partir de l'iode d'origine maternelle) après la fin du 1er trimestre.

Figure 4 : Passage transplacentaire de la mère au fœtus



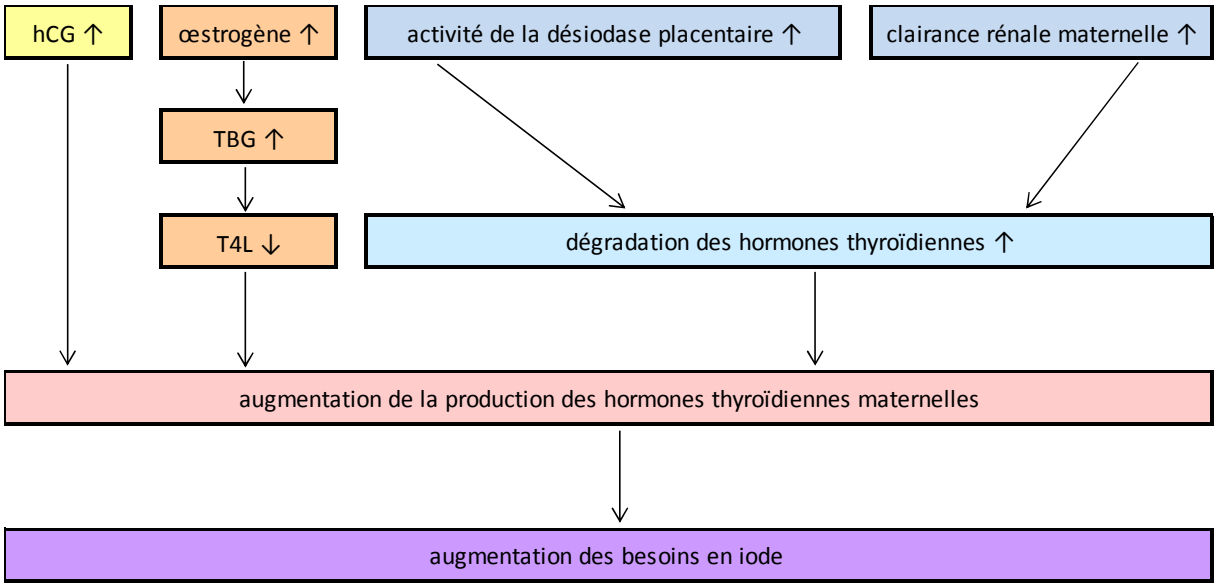
**antithyroïdiens de synthèse*

1.3 Vue globale du fonctionnement thyroïdien au cours de la grossesse

Lors d'une grossesse normale, le fonctionnement thyroïdien est modifié sous influence de facteurs indépendants.

L'augmentation de la concentration de TBG secondaire à l'augmentation des concentrations en œstrogène, l'effet « TSH-like » de l'HCG et la désiodation de la T4 au niveau placentaire engendrent une stimulation importante de la glande thyroïde. La synthèse nécessaire en hormones thyroïdiennes pendant la grossesse sera assurée si les apports iodés sont suffisants et la glande thyroïde normale [3, 13, 29].

Figure 5 : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse



Source : Budenhofer et al. 2013 [29]

Physiologiquement, la grossesse induit des besoins thyroïdiens accrus nécessitant une augmentation de la production en hormones thyroïdiennes de l'ordre de 50 % au moins [58]. Chez une femme ayant une thyroïde normale et des apports iodés suffisants, l'adaptation thyroïdienne doit être précoce et rapide au cours du 1er trimestre, afin de maintenir une production adéquate d'hormones thyroïdienne pour la mère et le fœtus jusqu'au terme de la grossesse [13]. Si la glande thyroïde est anormale (diminution de la réserve fonctionnelle thyroïdienne) et si les apports iodés sont insuffisants, la glande thyroïde ne peut pas faire face à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. En conséquence, la concentration des hormones thyroïdiennes diminue, la TSH augmente et la patiente présente une hypothyroïdie.

2. DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROIDIE

L'hypothyroïdie se manifeste rarement par des symptômes spécifiques ou francs. Le plus souvent elle est diagnostiquée par le bilan hormonal et découverte fortuitement particulièrement pendant la grossesse. D'une part l'hypothyroïdie clinique peut entrainer une hypofertilité. D'autre part les éventuels symptômes, non spécifiques, d'une hypothyroïdie

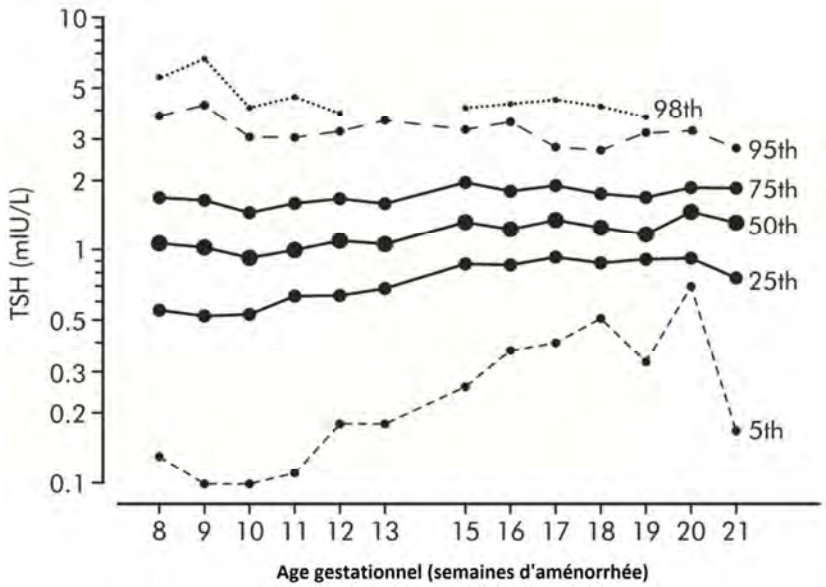
peuvent être masqués par l'hypermétabolisme [56] ou être interprétés comme des symptômes classiques liés à la grossesse elle-même [60].

L'utilisation de la TSH pour diagnostiquer une dysfonction thyroïdienne est reconnue de manière unanime [54, 56]. Le dosage de la TSH permet de dépister et de diagnostiquer des déficits en hormones thyroïdiennes modérés ou subcliniques. Il s'agit d'un test sensible. L'axe hypothalamo-hypophysaire répond à un défaut, même modéré, de la synthèse périphérique des hormones thyroïdiennes en augmentant la sécrétion de TSH [54].

Les normes de références au cours de la grossesse doivent être corrélées à l'âge gestationnel. En effet, utiliser les normes de TSH classiques en dehors de la grossesse amènerait à une sous-estimation de l'hypothyroïdie [56]. *The United States National Academy of Clinical Biochemistry (NCAB)* recommande d'utiliser des normes particulières aux femmes enceintes pour l'interprétation de la TSH pendant la grossesse [61].

En dehors de la grossesse, les valeurs de référence de la TSH sont entre 0,45 et 4,5 mUI/L. Pendant la grossesse, les concentrations de la TSH sont différentes d'un trimestre à l'autre [62], et ce de manière physiologique du fait des modifications hormonales. Utiliser les taux reconnus et validés chez la femme non enceinte amènerait à des erreurs diagnostics, en particulier secondaire à l'effet « TSH-like » de l'HCG au 1er trimestre [63].

Figure 6 : TSH en fonction de l'âge gestationnel chez 1126 femmes lors des 1er et 2e trimestres de grossesse

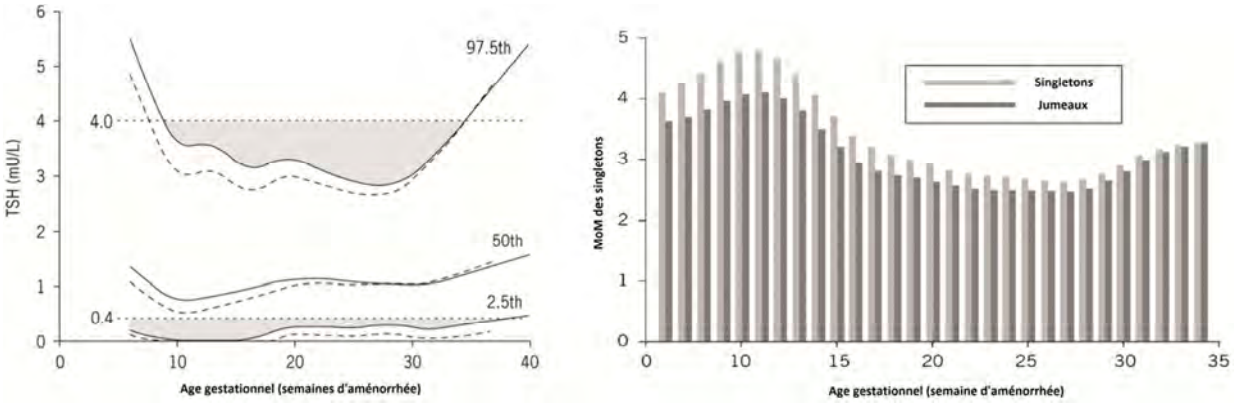


Source : Haddow et al. 2004 [64]

En 2004, *Haddow et al.*[64] publient dans le *Journal of Medical Screening*, des courbes de TSH pendant le 1er trimestre et le début du 2e trimestre de grossesse. Ces courbes sont obtenues rétrospectivement chez 1126 femmes enceintes.
Les taux de TSH chez les femmes euthyroïdiennes en cours de grossesse sont inférieurs à ceux communément admis chez l'adulte en dehors de la gestation, comme le montre le tableau ci-dessus.

En 2005, *Dashe and colleagues* [4] publient dans *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, un article concernant les taux de TSH au cours de la grossesse, afin d'évaluer de nouveaux seuils de références. Pendant 1 an, près de 14000 femmes enceintes ont vu leur fonction thyroïdienne testée (entre 12 et 37 SA, pour des grossesses monofoetales ou gémellaires). Les taux de TSH observés au cours de la grossesse sont moins élevés.

Figure 7 : Dosage de la TSH en fonction de l'âge gestationnel



<u>A gauche</u> : Les grossesses monofoetales sont représentées par les courbes pleines (n=13599) et les grossesses gémellaires par les courbes pointillées (n=132). Les valeurs normales admises de l'euthyroïdie en dehors de la grossesse (0,4 à 4 ,0 mUI/L) sont représentées par les lignes pointillées.
<u>A droite</u> : Evaluation de la TSH dans les grossesses monofoetales et gémellaires exprimée en multiple de la médiane (MoM). La limite supérieure normale de la TSH dans les grossesses monofoetales est de 4 MoM, et dans les grossesses gémellaires de 3,5 MoM.
Des valeurs de TSH supérieures à 2,5 MoM au 1er trimestre, aussi bien dans les grossesses simples ou multiples, doivent être considérées comme élevées.

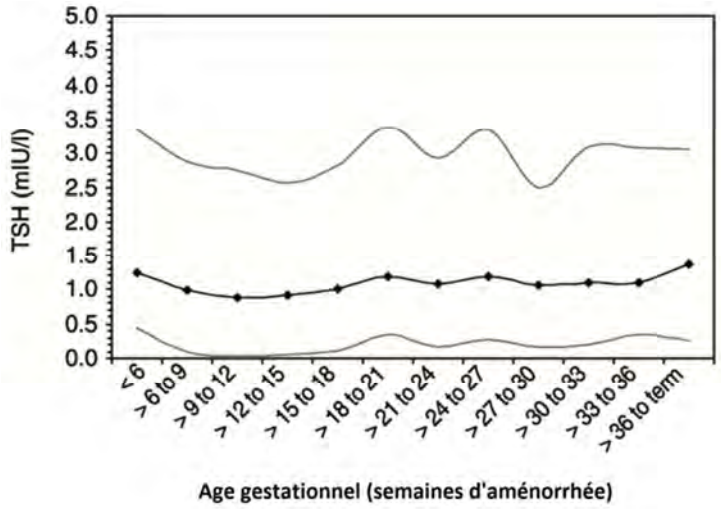
<u>Source</u> : Dashe et al. 2005 [4]

Les auteurs [4] concluent qu'une TSH supérieure à 2,5 mUI/L au 1er trimestre (de grossesses monofoetales ou gémellaires) doit être considérée comme anormalement élevée et donc témoin d'une hypothyroïdie. En effet, si l'on garde 4 mUI/L comme limite supérieure normale

de la TSH pendant la grossesse, le risque est de méconnaitre un quart à un tiers des hypothyroïdies chez la femme enceinte [4].

En 2007, *Stricker et al.* [60] confirment que l'interprétation d'un dosage de TSH au cours de la grossesse nécessite des normes spécifiques en fonction de l'âge gestationnel. Les résultats de leur étude publiés dans l'*European journal of Endocrinology* sont similaires à ceux de *Dashe et al.* [4] en 2005.

Figure 8 : TSH en fonction de l'âge gestationnel



Les courbes supérieures et inférieures correspondent respectivement au 97,5e et 2,5e percentiles

Source : Stricker et al. 2007 [60]

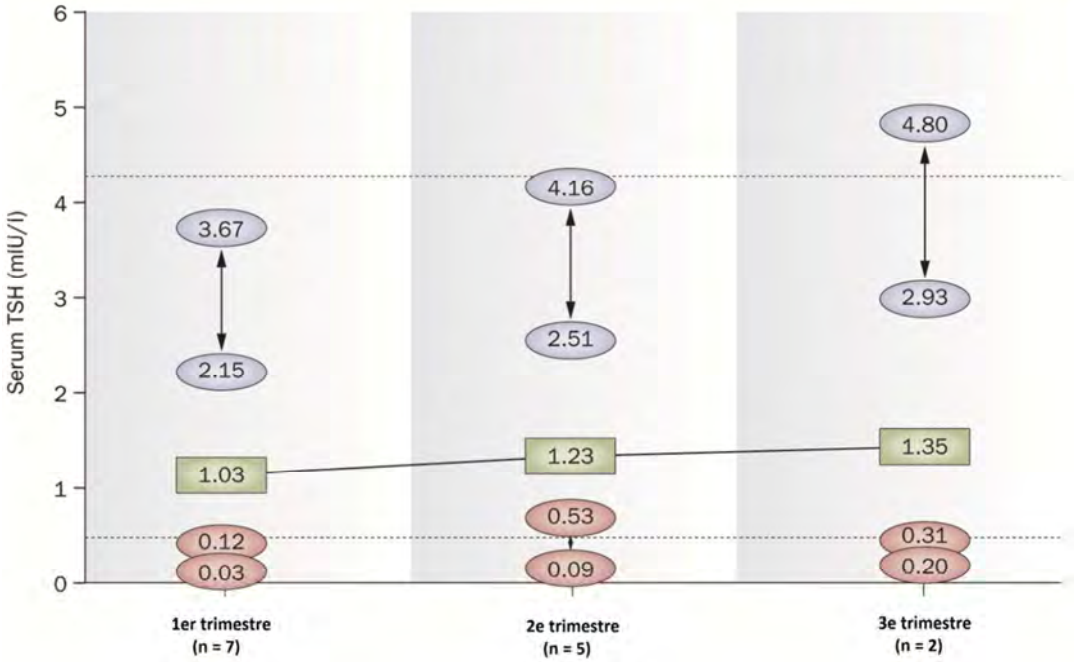
Ainsi, utiliser les normes de TSH des sujets en dehors de la grossesse engendrerait la méconnaissance de nombreuses hypothyroïdies infracliniques.

Toutes les études réalisées pendant la grossesse s'accordent sur la nécessité d'établir des normes de la TSH spécifiques en fonction de l'âge gestationnel [58], et retrouvent des valeurs inférieures aux normes reconnues en dehors de la grossesse. Les valeurs limites proposées pendant la grossesse sont différentes d'un auteur à l'autre. En effet, les principales études réalisées sont menées dans différentes parties du monde où l'apport en iode varie, et portent sur des groupes ethniques différents souvent non renseignés.

En pratique, il faudrait établir des normes spécifiques de TSH prenant en considération non seulement l'âge gestationnel mais également l'origine ethnique de l'individu, la zone géographique et l'apport en iode, ainsi que la méthode de dosage ou la trousse utilisé [1].
Les taux de TSH observés dans les petites cohortes sont plus facilement biaisés par l'inclusion de taux inadaptés pouvant influencer les valeurs limites supérieures et inférieures observées. Par exemple, l'inclusion de femmes ayant des anticorps anti-thyropéroxydase positifs, chez qui la TSH est toujours plus élevée, peut faire augmenter la limite supérieure de TSH observée [65, 66]. Inversement, l'inclusion de grossesses gémellaires et/ou de femmes présentant des vomissements gravidiques incoercibles peut faire diminuer la limite inférieure de TSH observée, en raison d'un taux d'HCG plus élevé chez ces femmes [4, 67].

Glinoer et Spencer [1] propose un diagramme illustrant les valeurs médianes de TSH, versus les valeurs au 2,5^{e} et 97,5^{e} percentile, recalculées à partir de 8 études réalisées entre 2004 et 2009, excluant les femmes ayant des anticorps anti-thyropéroxydase, et celle séjournant dans une zone de carence en iode. Ils confirment la tendance à la baisse des valeurs de TSH pendant la grossesse.

Figure 9 : Taux de TSH en fonction des trimestres de grossesse, selon 8 études, réalisées entre 2004 et 2009, incluant des femmes sans anticorps anti-thyropéroxydase et vivant dans des zones où l'apport en iode est suffisant



En vert : Valeurs médianes - En rouge : Valeurs au 2,5^{e} percentile - En bleu : Valeurs au 97,5^{e} percentile
Lignes pointillées : Valeurs de référence de la TSH chez l'adulte en dehors de la grossesse (0,4 – 4,1 mUI/L)
Source : Glinoer et al. 2010 [1]

The American Thyroid Association publie en 2011 [11] des recommandations concernant les normes de TSH à adopter pour le dépistage des femmes enceintes. Il reprend les principales études réalisées sur le sujet.

Tableau 6 : Valeurs médianes de la TSH (en mUI/L)

	TRIMESTRES		
AUTEUR	PREMIER	DEUXIEME	TROISIEME
Haddow *et al.*	0.94 (0.08–2.73)	1.29 (0.39–2.70)	—
Stricker *et al.*	1.04 (0.09–2.83)	1.02 (0.20–2.79)	1.14 (0.31–2.90)
Panesar *et al.*	0.80 (0.03–2.30)	1.10 (0.03–3.10)	1.30 (0.13–3.50)
Soldin *et al.*	0.98 (0.24–2.99)	1.09 (0.46–2.95)	1.20 (0.43–2.78)
Bocos-Terraz *et al.*	0.92 (0.03–2.65)	1.12 (0.12–2.64)	1.29 (0.23–3.56)
Marwaha *et al.*	2.10 (0.60–5.00)	2.40 (0.43–5.78)	2.10 (0.74–5.70)

Entre parenthèse les valeurs aux 5^{e} et 95^{e} percentile [64, 68, 69] ou aux 2,5^{e} et 97,5^{e} percentile [60, 70, 71]

Sources : Haddow et al. 2004 [64] ; Stricker et al. 2007 [60] ; Panesar et al. 2001 [68] ; Soldin et al. 2007 [70] ; Bocos-Terraz et al. 2009 [71] ; Marwaha et al. 2008 [69]

Source : Stagnaro-Green et al. 2011 [11]

Aux vues de ces résultats, les taux de TSH sont inférieurs chez une femme enceinte par rapport aux valeurs en dehors de la grossesse. Egalement le taux de TSH peut, notamment au 1er trimestre, être en dessous de la limite inférieure admise, à savoir 0,4 mUI/L [62].

Les taux de TSH sériques recommandés par *The American Thyroid Association [11]* sont :

- Pour le 1er trimestre : entre 0,1 et 2,5 mUI/L
- Pour le 2e trimestre : entre 0,2 et 3,0 mUI/L
- Pour le 3e trimestre : entre 0,3 et 3,0 mUI/L

Si le taux de TSH est augmenté, il est recommandé de réaliser un dosage sérique de la T4L [11]. Au cours de la grossesse, l'hypothyroïdie se définit par une TSH augmentée et supérieure à 2,5 mUI/L au 1er trimestre, ou supérieure à 3,0 mUI/L aux 2^{e} et 3^{e} trimestres, et nécessite d'être traitée.

On distingue l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infraclinique. L'hypothyroïdie clinique se définit par une TSH augmentée associée à un taux de T4L diminué. Indépendamment du taux de T4L, on parle également d'hypothyroïdie clinique lorsque le taux de TSH dépasse 10 mUI/L [11]. L'hypothyroïdie infraclinique se définit par une TSH augmentée entre 2,5 et 10 mUI/L avec un taux de T4L dans les limites de la normale [11].

Il est important de distinguer hypothyroïdie clinique et hypothyroïdie infraclinique car les avis divergent sur la nécessité d'instaurer un traitement systématique, notamment pour les hypothyroïdies dites « subcliniques ».

Nous allons décrire les différentes complications obstétricales et fœtales observées au cours de l'hypothyroïdie clinique ou infra-clinique. Puis, nous discuterons de la nécessité d'un dépistage destiné à toutes les femmes en période préconceptionnelle et/ou au cours des premières semaines de grossesse.

III. COMPLICATIONS DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE

1. COMPLICATIONS OBSTETRICALES

L'hypothyroïdie clinique, avérée, nécessite d'être traitée au cours de la grossesse. En effet, en l'absence de traitement, celle-ci favorise la survenue d'anémie maternelle, d'hypertension gravidique et de prééclampsie, de décollement placentaire, de dysfonction cardio-vasculaire, de fausse couche spontanée, de petit poids de naissance et de mort fœtale in utero. La morbi-mortalité périnatale en général est augmentée, et il existe possiblement des anomalies du développement du cerveau fœtal [3, 72]. Nous allons voir l'implication de l'hypothyroïdie infraclinique dans la survenue de complications obstétricales et fœtales. Nous allons discuter son implication dans les complications obstétricales et fœtales et la situer par rapport à l'hypothyroïdie clinique.

1.1. Diabète gestationnel (DG)

Des anomalies de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes peuvent induire des troubles du métabolisme glucidique et de la sécrétion insulinique. L'hypothyroïdie est à l'origine d'une insulino-résistance augmentée, une intolérance au glucose et une dyslipidémie. Toutes ces anomalies sont réversibles après supplémentation par L-THYROXINE [73].

Nous savons que l'insulino-résistance augmente avec l'âge gestationnel au cours de la grossesse [74]. Une dysthyroïdie, à type d'hypothyroïdie, aura les mêmes effets sur le métabolisme glucidique. Il est raisonnable de préconiser un dépistage du diabète gestationnel chez les femmes présentant une dysfonction thyroïdienne [31].

A l'heure actuelle, aucune étude n'a clairement établi une relation entre le diabète gestationnel et l'hypothyroïdie clinique, quel que soit le seuil de TSH utilisé pour définir celle-ci. L'hypothyroxinémie, par contre, favorise la survenue d'un diabète gestationnel au deuxième trimestre (OR = 1,70 ; IC 95 % [1,02 – 2,84]) [44].

En 2012, *Tudela et al.* [31] publient une cohorte prospective réalisée sur 3 ans et incluant près de 25 000 femmes. L'hypothyroïdie infraclinique est définit pour une valeur de **TSH supérieure à 4,13 mUI/L.** Les auteurs comparent, pendant la grossesse, un groupe de femmes présentant une hypothyroïdie infraclinique par rapport à un groupe « euthyroïdie » et un groupe « hyperthyroïdie infraclinique ». L'incidence du diabète gestationnel, avant ajustement est plus élevée dans le groupe d'hypothyroïdie infraclinique.

Figure 10 : Augmentation de l'incidence du diabète gestationnel dans l'hypothyroïdie infraclinique

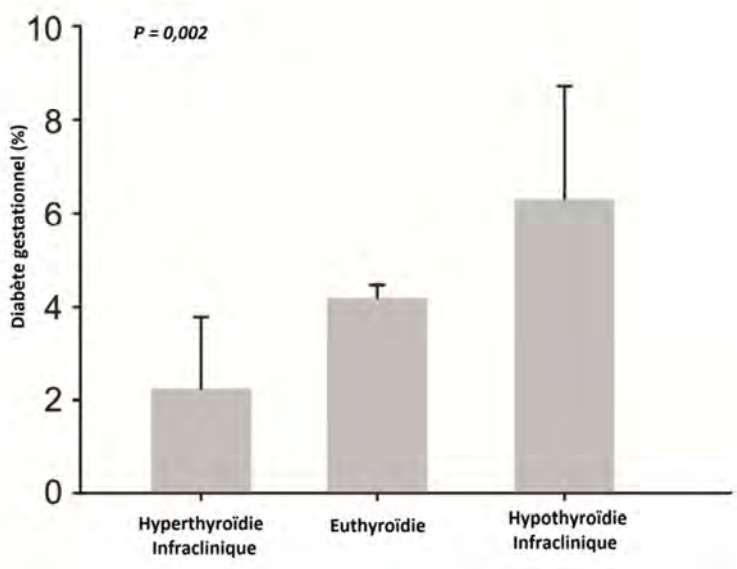


Diagramme obtenu avant ajustement

Source : Tudela et al. 2012 [31]

Après ajustement (à savoir sur le poids, l'âge, la parité, l'origine ethnique et l'âge gestationnel) au moment du dosage, le taux de TSH apparait comme facteur prédictif de la survenue d'un diabète gestationnel, mais il n'existe plus d'association significative avec l'hypothyroïdie infraclinique. L'hyperthyroïdie infraclinique apparait comme un facteur protecteur contre le diabète gestationnel (OR = 0,53 ; IC 95 % [0,30 – 0,93] ; $p < 0,05$). Il semble donc exister une relation de cause à effet entre l'élévation de la TSH et la survenue d'un diabète.

C'est en 2007, que *Casey et al.* [40] retrouvent une association significative entre l'hypothyroïdie infraclinique non supplémentée pendant la grossesse et la survenue d'un diabète gestationnel. Ils reprennent l'échantillon de patientes de la cohorte de 2005 [14] et

définissent l'hypothyroïdie pour une TSH supérieure à 3 mUI/L au 1er trimestre. Chez 9 % des femmes hypothyroïdiennes un diabète se déclare au cours de leur grossesse versus 5 % des femmes euthyroïdiennes ($p < 0,01$), l'odds ratio est estimé à 1,47 après ajustement.

Tableau 7 : Association de l'hypothyroïdie infraclinique et du diabète gestationnel

Issues de grossesse	Euthyroïdie (n = 16 011)	P	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 598)
Hypertensive disorders			
Gestational hypertension	1,422 (9)	.68	56 (9)
Severe preeclampsia	851 (5)	.45	36 (6)
Diabetes	850 (5)	<.01	55 (9)
Placental abruption	50 (0.3)	.03	5 (1)
Weeks of gestation at delivery			
36 or less	913 (6)	.09	44 (7)
34 or less	403 (2.5)	.005	26 (4.3)
32 or less	227 (1)	.13	13 (2.2)
Cesarean delivery	3,934 (25)	.57	153 (26)

Données exprimées en %

Source : Casey et al. 2007 [40]

1.2. Hypertension artérielle (HTA) – Prééclampsie (PE)

L'exposition au long terme à une dysfonction thyroïdienne est responsable de troubles cardiovasculaires bien étudiés et connus. En effet, dans le cadre de l'hypothyroïdie on observe des troubles de la vasodilatation secondaires à une baisse de la sécrétion en nitrites. Cette anomalie se trouve être contrôlée après supplémentation en L-THYROXINE [75].

La placentation débute très précocement dans la grossesse, et c'est à ce moment que les anomalies, à l'origine secondairement de prééclampsie, se mettent en place. Il est donc aisé de comprendre que pour obtenir une efficacité optimale du traitement, celui-ci doit être débuté en préconceptionnel [14].

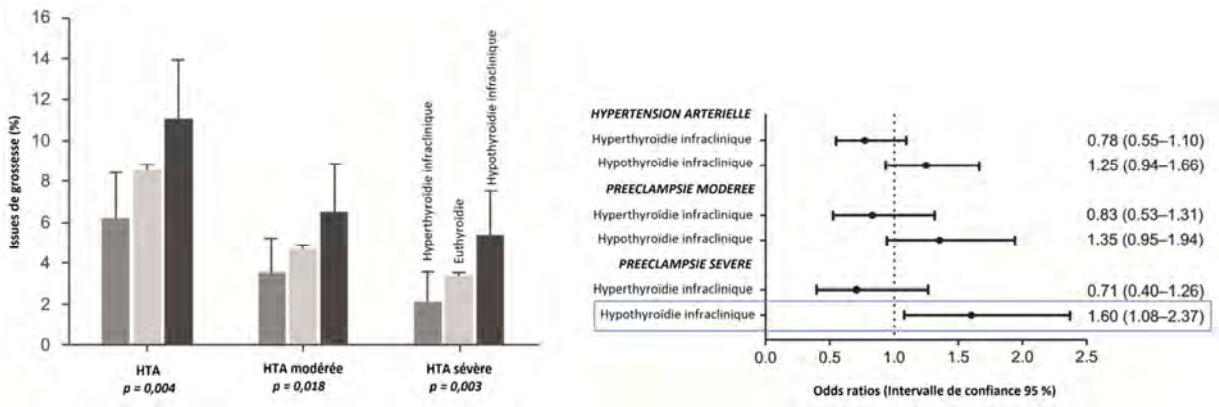
En 1988, *Davis et al.* [76] objectivent déjà le risque accru d'HTA gravidique et de prééclampsie chez les femmes présentant une hypothyroïdie clinique ou infraclinique pendant la grossesse.

En 1993, *Leung et al.* [77] réalisent une étude prospective sur 68 femmes hypothyroïdiennes (cliniques et infracliniques), c'est-à-dire dont la **TSH dépasse 5 mUI/L**. Ils retrouvent, de manière significative, que l'incidence de l' « HTA gravidique » (regroupant sous ce terme : prééclampsie, éclampsie et HTA gravidique) est significativement plus importante chez les femmes ayant une hypothyroïdie infraclinique (15 %) par rapport à la population générale (7,6 %). Dans le groupe des femmes présentant une hypothyroïdie clinique, l'incidence de l'HTA gravidique est de 22 %. De la même façon, on retrouve significativement plus d'enfants de petit poids (poids < 2500 g) à la naissance en comparaison à la population générale (poids < 2500 g chez, respectivement, 9 % versus 6,8 % ; p < 0,02). Dans le groupe des hypothyroïdies cliniques, 22 % des enfants ont un poids de naissance < 2500 g. Le faible poids de naissance peut s'expliquer comme étant la conséquence du DG ou de l'HTA.

En 2012, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* [45] publie une étude prospective concernant l'association entre hypothyroïdie infraclinique et hypertension artérielle au cours de la grossesse. Cette étude réalisée sur 3 ans, regroupe 25 000 femmes, divisées en trois groupes : « euthyroïdie », « hypothyroïdie infraclinique », « hyperthyroïdie infraclinique ». L'hypothyroïdie infraclinique est définit par les auteurs pour une **TSH supérieure à 4,13 mUI/L**.

La survenue d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse augmente significativement avec le taux de TSH, les femmes en hypothyroïdie infraclinique sont plus à risque que celles en euthyroïdie et en hyperthyroïdie infraclinique.

Figure 11: Survenue d'HTA/Prééclampsie pendant la grossesse en fonction du statut thyroïdien



Source : The American College of Obstetricians and Gynecologists – Wilson et al. 2012 [45]

Après ajustement sur l'âge, le poids, la parité, et l'origine ethnique, il existe une augmentation significative du risque de prééclampsie sévère (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,1 – 2,4] ; p=0,031) dans le groupe d'hypothyroïdie infraclinique en comparaison aux femmes en euthyroïdie.

Tableau 8: Taux de TSH au cours de grossesses compliquées de prééclampsie

Paramètres	Tension artérielle normale (n = 100)	Prééclampsie modérée (n = 50)	Prééclampsie sévère (n = 50)	Prééclampsie (n = 100)
TT_3 (ng/dL)	134.00 (34.56)	136.82 (36.82)	119.64 (34.48)[a,*]	128.23 (36.53)***
TT_4 (µg/dL)	12.14 (2.49)	10.84 (2.53)***	9.39 (2.57)[b,**]	10.12 (2.64)***
TSH (µIU/mL)	2.00 (1.18)	3.42 (1.61)**	5.63 (2.37)[c,**]	4.52 (2.30)***

***p<0,01 en comparaison au groupe normotensionnel*
****p<0,05 en comparaison au groupe normotensionnel*
[c]p<0,001 en comparaison au groupe de prééclampsie modérée

Source : Kharb et al. 2013 [78]

Inversement, *Kharb et al.* [78] en 2013, démontre dans une étude rétrospective que le taux de TSH est significativement plus élevé (p = 0,001) chez les femmes ayant présenté une prééclampsie sévère au cours de leur grossesse. La **TSH est supérieure à 4 mUI/L** chez 78 % d'entre elles.

Tableau 9 : Taux de TSH en fonction de la pression artérielle au cours de la grossesse

Paramètres	A	B	C
MAP (mmHg)	MAP<105 (*n*=4)	MAP=105–115 (*n*=45)	MAP>115 (*n*=51)
TT_3 (ng/dL)	154.50 (23.96)	137.04 (35.85)	118.39 (35.39)[a,b]
TT_4 (µg/dL)	13.02 (1.09)	10.83 (2.44)*	9.26 (2.57)[a,b]
TSH (µIU/mL)	3.10 (1.78)	3.46 (1.74)	5.57 (2.32)[c]

[c]p<0,001 en comparaison au groupe B

Source : Kharb et al. 2013 [78]

Enfin, on observe, une association inversement proportionnelle entre le poids du bébé à la naissance et le taux de TSH (p < 0,001). Plus la TSH est élevée, plus le risque de prééclampsie sévère augmente, et plus petit est le poids de naissance de l'enfant.

D'autres études concluent qu'il n'existe aucune association significative entre l'élévation de la TSH et la survenue d'une HTA gravidique et/ou de prééclampsie. Citons notamment la cohorte de *Casey et al.* [14] de 2005, et celle de *Tan et al.* [79] l'année suivante.

1.3. Décollement trophoblastique et placentaire

Casey et al. [14] rassemblent entre 2000 et 2003, 25 756 femmes. Elles sont définies comme hypothyroïdie infraclinique lorsque la **TSH excède 2,74 mUI/L.** Comparativement au groupe de femmes considérées en euthyroïdie, celles présentant une hypothyroïdie infraclinique ont trois fois plus de risque d'hématome rétro-placentaire (RR = 3 ; IC 95 % [1,1 – 8,2] ; p = 0,026) au cours de la grossesse.

Tableau 10 : Association entre l'hypothyroïdie infraclinique et le risque d'hématome rétroplacentaire

Issues de grossesse	Hypothyroïdie infraclinique (n = 404)	Euthyroïdie (n = 15689)	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

Valeurs exprimées en %

Source : Casey et al. 2005 [14]

Cette conclusion est contredite par *Allan et al.* [19] en 2000 et *Cleary-Goldman et al.* [44], en 2008 pour qui l'hypothyroïdie infraclinique n'apparait pas comme un facteur de risque de décollement trophoblastique aussi bien au 1er trimestre, qu'au 2e trimestre de la grossesse.

1.4. Accouchement prématuré

Selon *Casey et al.* [14] il existe près de deux fois plus de risque d'accouchement prématuré avant 34 SA (RR = 1,8 ; IC 95 % [1,1 – 2,9]) chez les femmes présentant une hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse en comparaison aux femmes euthyroïdiennes.

Tableau 11 : Association entre l'hypothyroïdie infraclinique et l'accouchement prématuré avant 34 SA

Issues de grossesse	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 404)	Euthyroïdie (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

Valeurs exprimées en %

Source : Casey et al. 2005[14]

Le risque de syndrome de détresse respiratoire néonatale et l'admission en soins intensifs néonataux sont multipliés par deux pour le nouveau-né (RR = 1,8 ; IC 95 % [1,0 – 3,3] ; p = 0,048 et [1,1 – 2,9] ; p = 0,19 respectivement) [14].

C'est en 2011 que *Su et al.* [43], confirment les résultats de *Casey et al.* [14]. Pour eux, le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA est plus de trois fois plus important chez la femme en hypothyroïdie infraclinique pendant la grossesse et non traitée (OR = 3,32 ; IC 95 % [1,22 – 9,05]) versus le groupe de femmes euthyroïdiennes. Il existe également une association significative avec la survenue d'épisodes de souffrance fœtale (OR = 3,65 ; IC 95 % [1,44 – 9,26]). Ils définissent la valeur supérieure normale de la **TSH à 3,6 mUI/L.**

Tableau 12 : Corrélation entre la fonction thyroïdienne et le risque d'accouchement prématuré et/ou de souffrance fœtale

Issues de grossesse	Fonction thyroïdienne	n (%)	OR après ajustement (IC 95 %)
Spontaneous abortions	Reference group	11 (1.3)	
	Group D	2 (6.7)	6.02 (1.25–28.96)
Fetal deaths	Reference group	4 (0.8)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Medically induced labors	Reference group	4 (0.5)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Fetal loss	Reference group	19 (2.2)	
	Group A	2 (22.2)	13.45 (2.54–71.20)
Circulation system malformations	Reference group	11 (1.3)	
	Group A	1 (11.1)	10.44 (1.15–94.62)
Musculoskeletal malformations	Reference group	6 (0.7)	
	Group C	2 (4.7)	9.12 (1.67–49.70)
Fetal distress infants	Reference group	39 (4.7)	
	Group B	6 (15.4)	3.65 (1.44–9.26)
	Group C	5 (11.6)	2.95 (1.08–8.05)
Preterm births	Reference group	34 (4.1)	
	Group B	5 (12.8)	3.32 (1.22–9.05)
Low-birth-weight infants	Reference group	15 (1.8)	
	Group A	1 (14.3)	9.05 (1.01–80.90)
SGA infants	Reference group	19 (2.3)	
	Group C	3 (7.0)	3.55 (1.01–12.83)
Infants with poor vision development	Reference group	8 (1.0)	
	Group B	2 (5.1)	5.34 (1.09–26.16)
Infants with hearing dysplasia	Reference group	4 (0.5)	
	Group F	1 (5.6)	12.14 (1.22–120.70)
Infants with neurodevelopmental delay	Reference group	2 (0.2)	
	Group B	1 (2.6)	10.49 (1.01–119.19)

Groupe A : Hypothyroïdie clinique
Groupe B : Hypothyroïdie infraclinique
Groupe G : Euthyroïdie (groupe contrôle)
OR ajusté sur l'âge maternel, la parité et l'IMC

Source : Su et al. 2011 [43]

En opposition, *Cleary-Goldman et al.* [44] n'identifient pas l'hypothyroïdie infraclinique comme facteur de risque de menace d'accouchement prématuré, d'accouchement prématuré, ou de rupture prématuré des membranes.

1.5. Fausses couches spontanées (FCS) – Mort Fœtale in Utero (MFIU)

Allan et al. [19], en 2000, rapportent que l'hypothyroïdie infraclinique augmente significativement le risque de MFIU, au-delà de 16-18 SA, lorsque la **TSH excède 10 mUI/L** (OR = 4,4 ; IC 95 % [1,9 - 9,5]).

Tableau 13 : Association entre hypothyroïdie infraclinique et mort fœtale

	Taux de TSH (mUI/L)		
	<6	*6–9.99*	*≥10*
Number of pregnancies	9194	172	37
Vaginal bleeding (%)	11	10	11
Mean gestational age at delivery (weeks)	40.2	40.3	40.2
Mean birthweight (grams)	3448	3451	3498
Abruptio placentae (%)	0.7	1.2	0
Pregnancy induced hypertension (%)	3.9	4.7	2.7
Cesarean section (%)	22	24	16
Apgar <3 @ 5 minutes (%)	0.4	0	2.7
Apgar <6 @ 5 minutes (%)	1.5	2.9	2.7
Fetal deaths† (%)	0.9	2.9	8.1 (p<0.001)*
Neonatal deaths‡ (%)	0.4	0.0	2.7

Source : Allan et al. 2000 [19]

Dans cette analyse, les auteurs ne font pas de distinction entre l'hypothyroïdie clinique et infraclinique.

En 2009, *Benhadi et al.* [80] s'accordent en objectivant une corrélation positive significative entre le taux de TSH et le risque de « mort fœtale ». (Notons que sous le terme de « mort fœtale », ils regroupent : FCS avant 22 SA, MFIU et décès néonatal). Les auteurs parlent d'hypothyroïdie pour une **TSH supérieure à 5,6 mUI/L**. Seules les hypothyroïdies infracliniques sont incluses dans l'étude. L'analyse multi-variée révèle une augmentation de 80 % du risque « mort fœtale » lorsque la TSH double (OR = 1,80 ; IC 95 % [1,07 – 3,03] ; p = 0,027) [80].
De même, en 2010, *Negro et al.* [81] confirment l'implication de l'élévation de la TSH comme facteur de risque de fausse couche spontanée.

Par contre, *Casey et al.* de 2005 [14] ainsi que *Cleary-Goldman et al.* [44] en 2008 n'objectivent aucune surmortalité dans le groupe de femmes en hypothyroïdie.

1.6. Fertilité

L'hypothyroïdie est connue pour être en cause dans l'infertilité féminine. Dans la majorité des cas, il s'agit de dysovulation plutôt que de fausses couches spontanées [3]. En effet, l'hypothyroïdie peut engendrer des troubles du cycle menstruel [82] (oligoménorrhée, aménorrhée, ménorragie …). *Joshi et al.* [83] retrouvent 68 % de dysménorrhée chez les femmes hypothyroïdiennes pour seulement 12 % chez les femmes euthyroïdiennes. Quant à *Scott et al.* [84], 56 % des femmes en hypothyroïdie présentent des irrégularités menstruelles (métrorragie, ménorragie, seules ou associées). L'hypothyroïdie multiplie par deux le risque d'infertilité [3].

Tableau 14 : Prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique chez les femmes infertiles

Premier auteur	*Prévalence de SCH chez les femmes infertiles*	*Prévalence de SCH dans le groupe controle*	*Définition de SCH*
Bohnet	11% (20/185)	No controls	Basal TSH >3 mU/liter or peak TSH[c] >15 mIU/liter
Gerhard	43% (80/185)[a]	No controls	Peak TSH[c] >20 mIU/liter
Shalev	0.7% (3/444)	No controls	Basal TSH >4.5 mIU/liter
Grassi	4.6% (6/129)	No controls	Basal TSH >4.5 mIU/liter
Arojoki	1.3% (4/299)	2–3%[b]	Basal TSH >5.5 mIU/liter
Poppe	0.9% (4/438)	<1%	Basal TSH >4.2 mIU/liter
Raber	34% (96/283)	No controls	Basal TSH >4 mIU/liter or peak TSH[c] >15 mIU/liter
Abalovich	13.9% (34/244)	3.9% (6/155)	Basal TSH >4.22 mIU/liter, stimulating TSH >26.6 mIU/liter

Source : Bohnet et al. 1981 [85] ; Gerhard et al. 1991 [86] ; Shalev et al. 1994 [87] ; Grassi et al. 2001 [88] ; Arojoki et al. 2000 [89]; Poppe et al. 2002 [90]; Abalovich et al. 2007 [91]

Source : Krassas et al. 2010 [82]

2. COMPLICATIONS FŒTALES

2.1. Hormones thyroïdiennes et développement neurologique fœtal

Il est reconnu depuis longtemps que les hormones thyroïdiennes sont nécessaires et indispensables au bon développement du système nerveux central (SNC) du fœtus [14]. Le lien entre l'hypothyroïdie secondaire à une carence en iode pendant la grossesse et le retard mental des enfants nés de ces femmes (« crétinisme ») est reconnu depuis près d'un siècle

[48]. Ces hormones stimulent la croissance et la migration dendritique et axonale, la synaptogénèse et la myélinisation neuronale [92].
Le cerveau humain se développe à partir de l'ectoderme dorsal de l'embryon. La majorité de la croissance et du développement cérébral a lieu au cours de la période intra-utérine. Ces processus peuvent être perturbés en raison d'une carence hormonale et/ou de nutriments essentiels, ou sous l'effet toxique d'un agent exogène. Une anomalie survenant à cette période du développement intra-utérin est responsable de lésions le plus souvent irréversibles [92].

Lors du premier trimestre de grossesse, il existe deux cavités distinctes séparées par une fine membrane : d'une part la cavité amniotique qui contient le fœtus, et d'autre part le cœlome extra-embryonnaire qui contient la vésicule ombilicale [93]. La cavité extra-embryonnaire disparait progressivement à la fin du 1er trimestre du fait de l'extension de la cavité amniotique. Elle constitue lors du 1er trimestre une réserve nutritive indispensable au fœtus, avant que ce rôle ne soit assuré par le placenta.
Le liquide amniotique et la cavité extra-embryonnaire contiennent de la T4 et de la T3 dès 5 SA. La concentration de T4 dans les liquides fœtaux est corrélée à la concentration de T4 libre maternelle et son passage à travers la barrière hémato-placentaire [93].
La glande thyroïde fœtale n'est capable de sécréter ses propres hormones thyroïdiennes qu'à partir de 15 – 20 SA [94], avant cela, l'apport hormonal pour le fœtus provient exclusivement de la synthèse maternelle [95]. C'est pour cette raison qu'une hypothyroxinémie maternelle peut engendrer une carence en hormones thyroïdiennes dans le liquide fœtal au 1er trimestre de la grossesse [93].

Bernal et al. [96], en 1984, mettent en évidence la présence de récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans le cerveau fœtal dès 9 SA. Le nombre de ces récepteurs est multiplié par dix à 18 SA. Il s'agit de récepteurs à la T3. En 2000, *Iskaros et al.* [97] confirment l'expression précoce des récepteurs aux hormones thyroïdiennes de type alpha (TR-α) et béta (TR-β) dans l'ensemble du cerveau fœtal, étudié entre 8 et 14 SA.
Ces observations soulignent le rôle nécessaire des hormones thyroïdiennes au bon développement neurologique fœtal, précocement au cours de la grossesse, dès les premières semaines de gestation. L'apport en hormones thyroïdiennes, à cette période, est exclusivement maternelle et par voie transplacentaire. Ainsi toute hypothyroxinémie maternelle en début de grossesse peut altérer le développement du système nerveux central du fœtus.

Enfin, un apport iodé suffisant est nécessaire pour la synthèse de la T4L, notamment pendant la grossesse durant laquelle les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent significativement. Dans les populations carencées en iode, on observe une nette amélioration des fonctions cognitives des enfants nés des mères supplémentées au cours de la grossesse [98-101]. Un défaut de synthèse thyroïdienne au cours de la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur le développement neurologique de l'enfant à naitre.

2.2. Hypothyroïdie et trouble du développement neurologique fœtal

C'est en 1969, que *Man et al.* [102] émettent l'hypothèse que les enfants nés de mères non traitées pour une hypothyroïdie pendant la grossesse ont un Quotient Intellectuel (QI) diminué. Il s'agit d'un travail pionnier mais limité par la technique de dosage de la TSH utilisée.
Les études suivantes et relatives à l'hypothyroïdie pendant la grossesse, en l'absence de carence iodée, remontent à 1999 [48, 94, 103].

Haddow et al. [48], dans *The New England Journal of Medecine*, publient, en effet, une étude concernant le développement neuro-psychologique (évalué entre 7 et 9 ans) d'enfants nés de femmes hypothyroïdiennes. L'hypothyroïdie est définie pour une **TSH supérieure à 6 mUI/L**. Ces enfants, nés de mères non traitées pour l'hypothyroïdie pendant la grossesse, présentent des performances intellectuelles significativement inférieures, sur tous les tests effectués, par rapport aux groupes d'enfants nés de mères euthyroïdiennes. L'évaluation cognitive des enfants est basée sur l'Echelle d'Intelligence de Wechsler *(WISC* pour *Wechsler Intelligence Scale for Children).*

Tableau 15 : Scores d'évaluation neurocognitive d'enfants nés de mères en hypothyroïdie non supplémentée pendant la grossesse

Test	Enfants nés de mères non traitées (n = 48)	*Valeur de P*	Groupe contrôle (n = 124)
Intelligence			
WISC-III full-scale IQ score	100	0.005	107
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	19	0.007	5
Attention			
WISC-III freedom-from-distractibility score	97	0.03	102
Continuous Performance Test score >8 (%)¶	33	0.04	19
Language			
Test of Language Development score			
Word articulation	10.0	0.6	10.2
Word discrimination	10.3	0.02	11.4
WISC-III verbal IQ score	101	0.006	107
School performance			
PIAT-R reading-recognition score	95	0.05	100
PIAT-R reading-comprehension score	96	0.09	101
School difficulties and learning problems (%)¶	21	0.09	11
Repeated a grade (%)¶	8	0.3	4
Visual–motor performance			
Score on Developmental Test of Visual–Motor Integration	94	0.1	97
WISC-III performance IQ score	99	0.01	105
Pegboard-test score			
Dominant hand¶	88	0.06	83
Nondominant hand¶	96	0.04	89

Source : Haddow et al. 1999 [48]

Les auteurs [48] avancent déjà la nécessité d'évaluer, de manière systématique, la fonction thyroïdienne de toutes les femmes en début de grossesse, afin d'envisager une supplémentation précoce adaptée en cas d'hypothyroïdie.

Klein et al. [47], en 2001, utilisent également la limite de **6 mUI/L** pour définir l'hypothyroïdie. Leurs conclusions sont les mêmes, à savoir une baisse significative des fonctions cognitives supérieures des enfants nés de mères hypothyroïdiennes non supplémentées. L'évaluation neuro-cognitive est réalisée à l'âge de 8 ans. Les enfants des femmes avec une TSH supérieure au 99,85^{e} percentile ont significativement plus de risque d'avoir une diminution de QI de plus d'un écart-type en dessous de la moyenne du groupe contrôle (OR= 5,5 ; p = 0,001). Cette association persiste après ajustement sur le statut socio-économique des parents (OR = 4,7 ; IC 95 % [1,5 - 14] ; p = 0,006).

Tableau 16 : Quotient intellectuel selon la fonction thyroïdienne maternelle

	QI diminué d'un écart-type par rapport au groupe contrôle			QI diminué de 2 écarts-types par rapport au groupe contrôle		
	%	Odds ratio	OR après ajustement (IC 95 %)	%	Odds ratio	OR après ajustement (IC 95 %)
Group 1	15	Ref.	Ref.	2.4	Ref.	Ref.
Group 2	21	1.5	1.5 (0.5 to 5)	7.1	3.1	2.8 (0.4 to 20)
Group 3	50	5.5	4.7 (1.5 to 14)	15	7.1	4.1 (0.7 to 25)
SES	—	—	0.9 (0.85 to 0.96)	—	—	0.8 (0.73 to 0.94)
p Value	0.003*	0.001†	0.006†	0.030*	0.022†	0.13†

Group 1, children of 124 control mothers whose thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations were below the 98th percentile for all 25 277 mothers. Group 2, children of 28 untreated hypothyroid mothers whose TSH concentrations were between the 98th and 99.85th percentiles. Group 3, children of 20 untreated hypothyroid mothers with TSH ≥ 99.85th percentile.
SES, socioeconomic status.
*Significance by Fisher's exact test.
†Significance of odds ratios for group 3.

Source : Klein et al. 2001 [47]

En 2010, *Li et al.* [46] publient une étude réalisée en Chine dont les conclusions sont similaires. 1268 femmes sont réparties en trois groupes (A = hypothyroïdie infraclinique définie pour une **TSH supérieure à 4,21 mUI/L** ; B = hypothyroxinémie ; C = euthyroïdie). Les enfants sont évalués sur le plan intellectuel et moteur, entre 25 et 30 mois, selon l'échelle de BAILEY. Dans le groupe A, le score intellectuel est significativement inférieur de 8.88 points (p = 0,008) et le score moteur est significativement inférieur de 9,98 points (p < 0,001).

Tableau 17 : Evaluation intellectuelle et motrice selon l'échelle de BAILEY entre 25 et 30 mois d'enfants nés de mères en hypothyroïdie infraclinique

		Score d'intelligence			Score de développement moteur		
	Number	Mean ± SD	Median	25–75 Percentile range	Mean ± SD	Median	25–75 Percentile range
A	18	109·89 ± 13·81*	110·5	100·5–115·2	108·11 ± 9·93**	106	101–112·7
Ac	36	118·76 ± 9·17	117	111–126·2	118·09 ± 8·60	120	113–125·2
B	19	112·32 ± 15·10***	114	108–122	112·21 ± 12·26****	113	108–122
Bc	38	121·61 ± 7·94	123	115–127·7	119·78 ± 7·76	120	113·2–125
C	34	112·70 ± 20·64*****	115·5	109–122	110·64 ± 12·50**	110·5	101·7–117·5
Cc	68	123·25 ± 8·64	123·5	117–129	119·67 ± 9·72	118·5	113–125

Comparison with control group *P = 0·008; **P < 0·001; ***P = 0·004; **** P = 0·007; *****P = 0·001.
A, subclinical hypothyroidism group; Ac, control group for subclinical hypothyroidism group; B, hypothyroxinaemia group; Bc, control group for hypothyroxinaemia group; C, euthyroidism with positive TPOAb group; Cc, control group for euthyroidism with positive TPOAb group.

Source : Li et al. 2010 [46]

L'étude de *Su et al.* [43] en 2011, publiée dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* aboutie aux mêmes conclusions. L'hypothyroïdie infraclinique (définie pour une

TSH supérieure à 3,6 mUI/L) non traitée chez la femme enceinte est associée des troubles du développement neuro-psychologique de l'enfant, ainsi qu'à des troubles de la fonction visuelle (respectivement : OR = 10,49 ; IC 95 % [1,01 – 119,19] et OR = 5,34 ; IC 95 % [1,09 – 26,16], après ajustement des variables.)

Tableau 18 : Développement neurocognitif d'enfants nés de mères en hypothyroïdie infraclinique

Issues de grossesse	Fonction thyroïdienne	n (%)	OR après ajustement (IC 95 %)
Spontaneous abortions	Reference group	11 (1.3)	
	Group D	2 (6.7)	6.02 (1.25–28.96)
Fetal deaths	Reference group	4 (0.8)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Medically induced labors	Reference group	4 (0.5)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Fetal loss	Reference group	19 (2.2)	
	Group A	2 (22.2)	13.45 (2.54–71.20)
Circulation system malformations	Reference group	11 (1.3)	
	Group A	1 (11.1)	10.44 (1.15–94.62)
Musculoskeletal malformations	Reference group	6 (0.7)	
	Group C	2 (4.7)	9.12 (1.67–49.70)
Fetal distress infants	Reference group	39 (4.7)	
	Group B	6 (15.4)	3.65 (1.44–9.26)
	Group C	5 (11.6)	2.95 (1.08–8.05)
Preterm births	Reference group	34 (4.1)	
	Group B	5 (12.8)	3.32 (1.22–9.05)
Low-birth-weight infants	Reference group	15 (1.8)	
	Group A	1 (14.3)	9.05 (1.01–80.90)
SGA infants	Reference group	19 (2.3)	
	Group C	3 (7.0)	3.55 (1.01–12.83)
Infants with poor vision development	Reference group	8 (1.0)	
	Group B	2 (5.1)	5.34 (1.09–26.16)
Infants with hearing dysplasia	Reference group	4 (0.5)	
	Group F	1 (5.6)	12.14 (1.22–120.70)
Infants with neurodevelopmental delay	Reference group	2 (0.2)	
	Group B	1 (2.6)	10.49 (1.01–119.19)

Groupe A : Hypothyroïdie clinique
Groupe B : Hypothyroïdie infraclinique
Groupe G : Euthyroïdie (groupe contrôle)
OR ajusté sur l'âge maternel, la parité, et l'IMC

Source : Su et al. 2011 [43]

Des troubles du développement cérébral peuvent être la conséquence irréversible d'une hypothyroïdie non traitée pendant les premiers mois de la grossesse. Par contre l'hypothyroxinémie en fin de grossesse, au 3^{e} trimestre, semble ne pas avoir de conséquence sur le développement cérébral fœtal [94, 104].

3. COMPLICATIONS EN FONCTION DU TAUX DE TSH

3.1. Pour une TSH supérieure à 2,5 mUI/L

Tableau 19 : Complications obstétricales er fœtales pour une TSH comprise entre 2,5 et 4 mUI/L

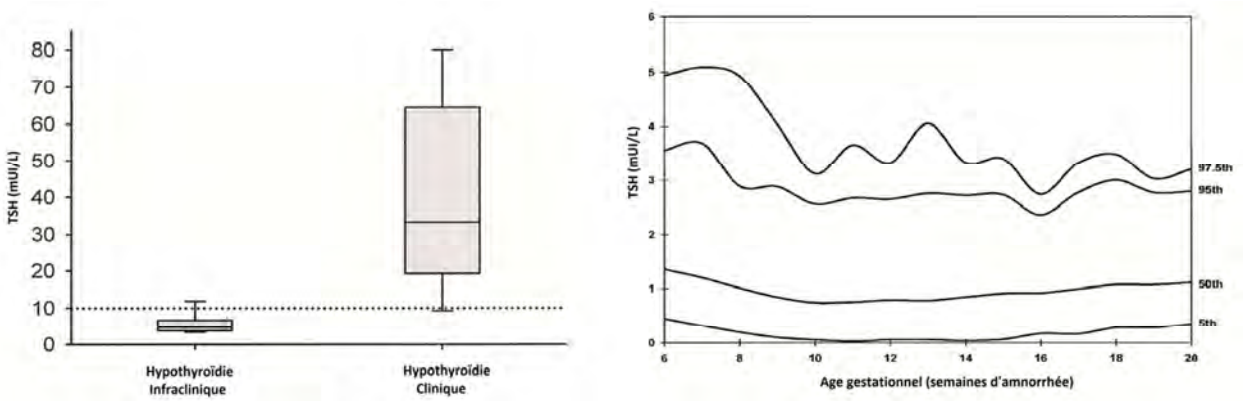
ETUDE	TSH	PREVALENCE	RISQUES ASSOCIES
NEGRO 2010	TSH entre 2,5 et 5 mUI/L	**15,6 % SCH** (n=642/4123 patientes)	**OR = 1.157 pour le risque de FCS** *IC 95 % [1.002 -1.336], p = 0.023*
CASEY 2005	TSH > 97,5e percentile (entre 2,74 à 5,09 mUI/L) *une majorité significative des OH ont une TSH > 10mUI/L seules les SCH sont comparées au groupe contrôle*	**2,3 % SCH** (n=404/17298 patientes) **0,2 % OH** (n=32/17298 patientes)	**RR = 3.0 pour le décollement placentaire** *IC 95 % [1.1 – 8.2] ; p = 0.026* **RR = 1.8 pour l'accouchement prématuré avant 34 SA** *IC 95 % [1.1 – 2.9] ; p = 0,011* **RR = 1.8 pour l'admission en soins intensifs de néonatalogie** *IC 95 % [1.0 – 3.3]* **RR = 1,8 pour la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire** *IC 95 % [1,1 - 2,9]*
CASEY 2007	TSH > 3 mUI/L	**3,4 % SCH** (n=598/17298 patientes)	**OR = 1.47 pour le diabète gestationnel** *IC 95 % [1.1 – 2.0] ; p < 0.01*
MANNISTO 2009	TSH > 3,6 mUI/L	**3,9 % SCH** (n=224/5805 patientes) **0,9 % OH** (n=54/5805 patientes)	Aucune association significative entre **SCH** ou **OH** et la survenue de complications obstétricales et/ou fœtales
SU 2011	TSH > 3,6 mUI/L *(Valeur maximale 100 mUI/L)*	**4 % SCH** (n=41/1017 patientes)	**OR = 3.32 pour l'accouchement prématuré avant 34 SA** *IC 95 % [1.22 – 9.05]* **OR = 10.49 pour les troubles du développement neurologique foetale** *IC 95 % [1.01 – 119.19]* **OR =5,34 la survenue de troubles visuels** *IC 95 % [1.09 – 26.16]*
		0,9 % OH (n=9/1017 patientes)	**OR = 44.24 pour la MFIU** *IC 95 % [3.85 – 507.87]* **OR = 13.45 pour les fausses couches spontanées** *IC 95 % [2.54 – 71.2]* **OR = 9.05 pour le petit poids de naissance (< 2500 g)** *IC 95 % [1.01 – 80.90]* **OR = 10.44 pour les malformations cardio-vasculaires IC 95 % [1.15 – 94.62]** *IC 95 % [1.15 – 94.62]*

Source : Negro et al. 2010 [81]; Casey et al. 2005 [14] ; Casey et al. 2007 [40] ; Mannisto et al. 2009 [42] ; Su et al. 2011[43].

Negro et al. [81] en 2010, s'intéressent à la survenue de complications obstétricales lorsque la **TSH est comprise entre 2,5 et 5 mUI/L**. Ils analysent la survenue de fausse couche spontanée et d'accouchement prématuré chez des femmes avec une TSH < 2,5 mUI/L (groupe A ; n = 3481) et une TSH entre 2,5 et 5 mUI/L (groupe B ; n = 642). Le taux de T4 libre dans chaque groupe est dans les limites de la normale. Dans le groupe où la TSH est comprise entre 2,5 et 5 mUI/L on observe une augmentation de plus de 1,5 fois le risque de fausse couche spontanée (6,1 % de fausse couche dans le groupe B (n = 39 / 642), contre 3,6 % dans le groupe A (n = 127 / 3481) ; p = 0,006). Il existe une relation positive entre le taux de TSH et la survenue de fausse couche après ajustement. L'odds ratio pour chaque point d'élévation de la TSH est de 1,157 (IC 95 % [1,002 -1,336], p = 0,023).

La cohorte de *Casey et al.* [14] est une étude importante et l'une des premières concernant l'hypothyroïdie infraclinique chez la femme enceinte. Il s'agit d'une cohorte de grande taille, prospective, menée pendant 3 ans. Les auteurs définissent l'hypothyroïdie lorsque la **TSH dépasse le 97,5e percentile, celui-ci oscille entre 2,74 et 5,09 mUI/L** chez les femmes testées dans l'étude. Une majorité significative des hypothyroïdies cliniques objectivées dans l'échantillon ont une TSH supérieure à 10 mUI/L, seul le groupe de femmes en hypothyroïdie infraclinique est comparé au groupe contrôle.

Figure 12 : Taux de TSH observés avant 20 SA chez 25 756 femmes enceintes



Source : Casey et al. 2005 [14]

La comparaison du groupe « hypothyroïdie infraclinique » au groupe « euthyroïdie » concernant les complications obstétricales et néonatales, conclue qu'il existe un risque multiplié par trois de décollement placentaire et près de deux fois plus de risque d'accouchement avant 34 SA. Conséquence de ces complications obstétricales, les enfants nés de mères en hypothyroïdie présentent deux fois plus de risque de présenter une détresse respiratoire sévère à la naissance et d'être transféré en soins intensifs (RR = 1,8 ; IC 95 % [1,1 – 2,9] et [1,0 – 3,3]).

Tableau 20 : Issues de grossesse et morbi-mortalité périnatale en cas d'hypothyroïdie infraclinique

Issues de grossesse	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 404)	Euthyroïdie (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

Valeurs exprimées en %

Morbi-mortalité néonatale	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 404)	Euthyroïdie (n = 15 689)	P
Birth weight (g)	3,317 ± 599	3,367 ± 567	.081
≤ 1,000	2 (0.5)	70 (0.4)	.884
≤ 1,500	7 (2)	142 (1)	.086
≤ 2,500	26 (6)	839 (5)	.338
Admission to intensive care	16 (4)	347 (2)	.019
Apgar score at 5 minutes ≤ 3	3 (0.7)	109 (0.7)	.909
Umbilical artery blood pH < 7.00	8 (2)	263 (2)	.643
Respiratory distress syndrome*	11 (3)	235 (1.5)	.048
Necrotizing enterocolitis†	0	5 (0.03)	.720
Intraventricular hemorrhage‡	0	11 (0.1)	.594
Major malformations	2 (0.5)	177 (1)	.231
Fetal death	2 (0.5)	78 (0.5)	.995
Neonatal deaths	2 (0.5)	37 (0.2)	.295

Valeurs exprimées en %

Source : Casey et al. 2005 [14]

En 2007, *Casey et al.*[40] publient une nouvelle étude à partir de la même cohorte où ils définissent l'hypothyroïdie infraclinique pour une **TSH supérieure à 3 mUI/L** au 1er trimestre. Ils concluent également à une élévation du risque de décollement placentaire et d'accouchement prématuré dans le groupe des femmes en hypothyroïdie infraclinique. Mais également, ils révèlent une augmentation significative de l'incidence du diabète gestationnel qui persiste après ajustement sur l'âge, la race, la parité et le poids (OR = 1,47 ; IC 95 % [1,1 – 2,0] ; $p < 0,01$).

Tableau 21 : Issues de grossesse en fonction du statut thyroïdien

Issues de grossesse	Euthyroïdie (n = 16 011)	P	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 598)
Hypertensive disorders			
Gestational hypertension	1,422 (9)	.68	56 (9)
Severe preeclampsia	851 (5)	.45	36 (6)
Diabetes	850 (5)	<.01	55 (9)
Placental abruption	50 (0.3)	.03	5 (1)
Weeks of gestation at delivery			
36 or less	913 (6)	.09	44 (7)
34 or less	403 (2.5)	.005	26 (4.3)
32 or less	227 (1)	.13	13 (2.2)
Cesarean delivery	3,934 (25)	.57	153 (26)

Valeurs exprimées en %

Source : Casey et al. 2007 [40]

Les complications néonatales restent les mêmes, à savoir une augmentation significative de syndrome de détresse respiratoire, d'admission en soins de néonatalogie et un score d'APGAR significativement inférieur à 5 minutes de vie chez les enfants nés de mères hypothyroïdiennes non supplémentées pendant la grossesse.

Tableau 22 : Morbi-mortalité périnatale en fonction du statut thyroïdien

Morbi-mortalité néonatale	Euthyroïdie (n = 16 011)	P	Hypothyroïdie Infraclinique (n = 598)
Birth weight (g)			
1,000 or less	96 (0.6)	.83	4 (0.7)
2,500 or less	916 (6)	.24	41 (7)
4,000 or more	1,740 (11)	.09	52 (9)
Intensive care nursery	360 (2.2)	.005	24 (4)
5-Min Apgar score 3 or less	111 (0.7)	.02	9 (1.5)
Umbilical artery blood pH less than 7.0	263 (1.7)	.91	10 (1.8)
Respiratory distress syndrome*	243 (1.5)	.05	15 (2.5)
Necrotizing enterocolitis†	5 (0.1)	.09	1 (0.2)
Intraventricular hemorrhage‡	11 (0.1)	.38	1 (0.2)
Major malformations	181 (1.1)	.77	6 (1.0)
Fetal death	79 (0.5)	.09	6 (1)
Neonatal death	39 (0.2)	.21	3 (0.5)

Valeurs exprimées en %

Source : Casey et al. 2007 [40]

Su et al. [43] définissent l'hypothyroïdie lorsque la **TSH dépasse 3,6 mUI/L.** Les valeurs de TSH observées chez les sujets en hypothyroïdie s'élèvent au maximum à 100 mUI/L. Les femmes de la cohorte sont réparties en plusieurs groupes (A à G) en fonction de leur statut thyroïdien. Le groupe A (« hypothyroïdie clinique ») et le groupe B (« hypothyroïdie infraclinique »), en particulier, sont comparés au groupe G (« contrôle » = « euthyroïdie »).
L'hypothyroïdie infraclinique est associée à la survenue d'accouchements prématurés avant 34 SA (OR = 3,32 ; IC 95 % [1,22 – 9,05]), de souffrance fœtale (OR = 3,65 ; IC 95 % [1,44 – 9,26]), de troubles du développement neurologique de l'enfant (OR = 10,49 ; IC 95 % [1,01 – 119,19]) et de troubles de la vision (OR = 5,34 ; IC 95 % [1,09 – 26,16]).

Tableau 23 : Issues de grossesse de femmes présentant une hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse

Issues de grossesse	Fonction thyroïdienne	n (%)	OR après ajustement (IC 95 %)
Spontaneous abortions	Reference group	11 (1.3)	
	Group D	2 (6.7)	6.02 (1.25–28.96)
Fetal deaths	Reference group	4 (0.8)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Medically induced labors	Reference group	4 (0.5)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Fetal loss	Reference group	19 (2.2)	
	Group A	2 (22.2)	13.45 (2.54–71.20)
Circulation system malformations	Reference group	11 (1.3)	
	Group A	1 (11.1)	10.44 (1.15–94.62)
Musculoskeletal malformations	Reference group	6 (0.7)	
	Group C	2 (4.7)	9.12 (1.67–49.70)
Fetal distress infants	Reference group	39 (4.7)	
	Group B	6 (15.4)	3.65 (1.44–9.26)
	Group C	5 (11.6)	2.95 (1.08–8.05)
Preterm births	Reference group	34 (4.1)	
	Group B	5 (12.8)	3.32 (1.22–9.05)
Low-birth-weight infants	Reference group	15 (1.8)	
	Group A	1 (14.3)	9.05 (1.01–80.90)
SGA infants	Reference group	19 (2.3)	
	Group C	3 (7.0)	3.55 (1.01–12.83)
Infants with poor vision development	Reference group	8 (1.0)	
	Group B	2 (5.1)	5.34 (1.09–26.16)
Infants with hearing dysplasia	Reference group	4 (0.5)	
	Group F	1 (5.6)	12.14 (1.22–120.70)
Infants with neurodevelopmental delay	Reference group	2 (0.2)	
	Group B	1 (2.6)	10.49 (1.01–119.19)

Groupe A : Hypothyroïdie clinique
Groupe B : Hypothyroïdie infraclinique
Groupe G : Euthyroïdie (groupe contrôle)
OR ajusté sur l'âge maternel, la parité et l'IMC

Source : Su et al. 2011 [43]

L'hypothyroïdie clinique augmente significativement le risque de mort fœtale in utero (OR = 44,24 ; IC 95 % [3,85 – 507,87]) et de fausse couche (OR = 13,45 ; IC 95 % [2,54 – 71,2]).

Les enfants du groupe A, en comparaison au groupe contrôle, ont un plus petit poids à la naissance (OR = 9,05 ; IC 95 % [1,01 – 80,90]), et sont plus à risque de présenter une malformation cardio-vasculaire (OR = 10,44 ; IC 95 % [1,15 – 94,62]).

Tableau 24 : Issues de grossesse de femmes présentant une hypothyroïdie clinique au cours de la grossesse

Issues de grossesse	Fonction thyroïdienne	n (%)	OR après ajustement (IC 95 %)
Spontaneous abortions	Reference group	11 (1.3)	
	Group D	2 (6.7)	6.02 (1.25–28.96)
Fetal deaths	Reference group	4 (0.8)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Medically induced labors	Reference group	4 (0.5)	
	Group A	1 (11.1)	44.24 (3.85–507.87)
Fetal loss	Reference group	19 (2.2)	
	Group A	2 (22.2)	13.45 (2.54–71.20)
Circulation system malformations	Reference group	11 (1.3)	
	Group A	1 (11.1)	10.44 (1.15–94.62)
Musculoskeletal malformations	Reference group	6 (0.7)	
	Group C	2 (4.7)	9.12 (1.67–49.70)
Fetal distress infants	Reference group	39 (4.7)	
	Group B	6 (15.4)	3.65 (1.44–9.26)
	Group C	5 (11.6)	2.95 (1.08–8.05)
Preterm births	Reference group	34 (4.1)	
	Group B	5 (12.8)	3.32 (1.22–9.05)
Low-birth-weight infants	Reference group	15 (1.8)	
	Group A	1 (14.3)	9.05 (1.01–80.90)
SGA infants	Reference group	19 (2.3)	
	Group C	3 (7.0)	3.55 (1.01–12.83)
Infants with poor vision development	Reference group	8 (1.0)	
	Group B	2 (5.1)	5.34 (1.09–26.16)
Infants with hearing dysplasia	Reference group	4 (0.5)	
	Group F	1 (5.6)	12.14 (1.22–120.70)
Infants with neurodevelopmental delay	Reference group	2 (0.2)	
	Group B	1 (2.6)	10.49 (1.01–119.19)

Groupe A : Hypothyroïdie clinique
Groupe B : Hypothyroïdie infraclinique
Groupe G : Euthyroïdie (groupe contrôle)
OR ajusté sur l'âge maternel, la parité et l'IMC

Source : Su et al. 2011 [43]

D'autres étudient également l'hypothyroïdie infraclinique et clinique en définissant la valeur seuil de **TSH à 3,6 mUI/L**. C'est le cas de *Mannisto et al.* [42] dont la cohorte publiée en 2009 et réalisée en Finlande regroupe des patientes présentant une hypothyroïdie très modérée. L'incidence de l'hypothyroïdie clinique et infraclinique sont plus élevées que dans d'autres études antérieures, à savoir, respectivement 0,9 % et 3,9 %. L'incidence globale de l'hypothyroïdie atteint presque 5 %. Aucune association significative n'est mise en évidence quant à la survenue de complications obstétricales (FCS, accouchement prématuré, MFIU ou décès périnatal) et/ou de morbi-mortalité périnatale. Ceci s'applique aux femmes présentant

une hypothyroïdie clinique et infraclinique lorsqu'elles sont comparées au groupe de femmes euthyroïdiennes.

3.2. Pour une TSH supérieure à 4 mUI/L

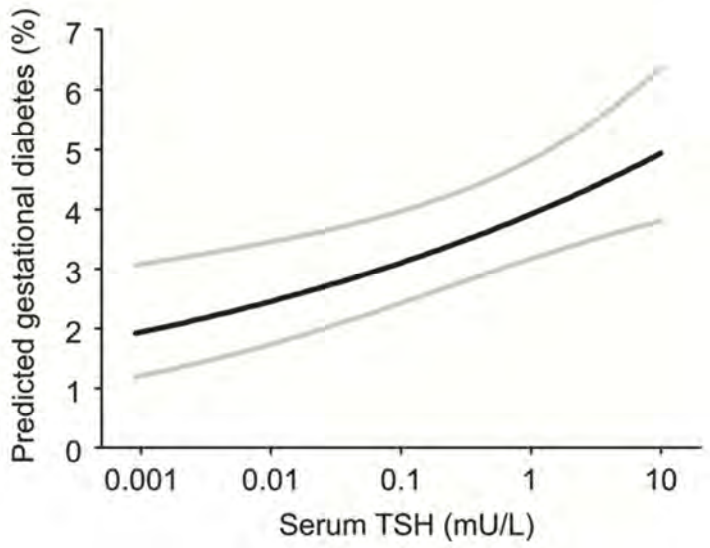
Tableau 25 : Complications obstétricales et fœtales pour une TSH comprise entre 4 et 6 mUI/L

ETUDE	TSH	PREVALENCE	RISQUES ASSOCIES
TUDELA 2012	TSH > 4,13 mUI/L	**2 % SCH** (n=528/24883 patientes)	**Corrélation linéaire positive entre l'élévation du taux de TSH et le risque de diabète gestationnel**
WILSON 2012	TSH > 4,13 mUI/L	**2,1 % SCH** (n=528/24883 patientes)	**OR = 1.6 pour le risque de prééclampsie sévère** *IC 95 % [1.1 – 2.4] ; p=0.031*
LI 2010	TSH > 4,21 mUI/L *(Valeur médiane 5,26 mUI/L)*	**SCH** (n=18/1268 patientes)	**OR = 15.63 pour déficit à l'évaluation intellectuelle** *IC 95 % [4.7 – 51.99] ; p < 0.001* **OR = 9.23 pour déficit à l'évaluation motrice** *IC 95 % [2.92 – 29.16] ; p < 0.001*
CLEARY-GOLDMAN 2008	TSH > 4,29 m UI/L au 1er trimestre *(Valeur maximale 67 mUI/L)* TSH > 3,94 mUI/L au 2e trimestre *(Valeur maximale 67,5 mUI/L)*	**2,2 % SCH** (n=240/10990 patientes)	**aucune association significative entre SCH et la survenue de complications obstétricales et/ou fœtales**
		0,3 % OH (n=33/10990 patientes)	**pas d'analyse statistique pour OH**
LEUNG 1993	TSH > 5 mUI/L	**1/3 OH** et **2/3 SCH** *(sur 68 patientes 23 OH et 45 SCH, N total non connu)*	Association significative entre **OH** / **SCH** et HTA ***22 % OH*** - ***15 % SCH*** - *7 % euthyroïdie*
BENHADI 2009	TSH > 5,6 mUI/L	**0,44 % SCH** (n=11/2497 patientes)	**OR = 1.80 pour la MFIU/FCS/décès périnatal** *IC 95 % [1.07 – 3.03] ; p = 0.027*

Source : Tudela et al. 2012 [31] ; Wilson et al. 2012 [45] ; Li et al. 2010 [46] ; Cleary-Goldman et al. 2008 [44]; Leung et al. 1993 [77] ; Benhadi et al. 2009 [80]

Tudela et al. [31] définissent l'hypothyroïdie pour une concentration de **TSH supérieure à 4,13 m UI/L**. Leur analyse porte uniquement sur le risque de survenue d'un diabète gestationnel chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie infraclinique non traitée. Ils rapportent une corrélation positive entre le taux de TSH et l'incidence d'un diabète pendant la grossesse.

Figure 13 : Taux de diabète gestationnel attendu en fonction de l'élévation du taux de TSH



Source : Tudela et al. 2012 [31]

Lorsque la TSH augmente anormalement, le risque de déclarer un diabète gestationnel au cours de la grossesse augmente proportionnellement.

Wilson et al. [45] définissent également l'hypothyroïdie pour une **TSH supérieure à 4,13 mUI/L**, et démontrent une association significative entre l'hypothyroïdie infraclinique et la survenue de prééclampsie sévère au cours de la grossesse.

Li et al. [46] en 2010, définissent l'hypothyroïdie infraclinique pour une **TSH supérieure à 4,21 mUI/L** (valeur médiane : 5,26 mUI/L). Ils retrouvent une association significative entre le taux de TSH chez la mère pendant la grossesse et les performances intellectuelles et motrices des enfants entre 25 et 30 mois. Lorsque la TSH maternelle augmente, les scores de développement intellectuel et moteur des enfants sont significativement inférieurs par rapport à ceux des enfants nés de mères euthyroïdiennes (OR = 15,63 ; IC 95 % [4,7 – 51,99] ; $p < 0,001$ pour les tests de développement intellectuel, et OR = 9,23 ; IC 95 % [2,92 – 29,16] ; $p < 0,001$ pour les tests de développement moteur).

Tableau 26 : Corrélation entre le statut thyroïdien maternelle et les performances cognitives et motrices des enfants

	P	OR	IC 95 % Limite inférieure	IC 95 % Limite supérieure
Développement intellectuel				
TSH > 4·21 mIU/l	0·000	15·63	4·70	51·99
TT_4 < 101·79 nmol/l	0·000	12·98	3·97	42·42
TPOAb > 50 IU/ml	0·000	6·69	2·34	19·15
Développement moteur				
TSH > 4·21 mIU/l	0·000	9·23	2·92	29·16
TT_4 < 101·79 nmol/l	0·002	5·52	1·84	16·55
TPOAb > 50 IU/ml	0·000	8·25	3·31	20·53

Source : Li et al. 2010 [46]

Cleary-Goldman et al. [44] s'intéressent, quant à eux, exclusivement à l'hypothyroïdie infraclinique aux 1er et 2e trimestres de la grossesse. Pour les 10 990 femmes incluent dans cette cohorte prospective et multicentrique, l'hypothyroïdie est définie par une TSH **dépassant 4,28 mUI/L au 1er trimestre et 3,93 mUI/L au 2e trimestre.**

Tableau 27 : Taux de TSH observés aux 1er et 2e trimestres de grossesse

	Premier Trimestre	Deuxième Trimestre
TSH (milliunits/L)		
Less than 2.5th percentile	0.004–0.035	0.004–0.212
2.5th to 97.5th percentile	0.036–4.28	0.213–3.93
More than 97.5th percentile	4.29–67.0	3.94–67.5

Source : Cleary-Goldman et al. 2008 [44]

Les valeurs de TSH observées chez les femmes en hypothyroïdie infraclinique se répartissent entre 4,29 et 67 mUI/L au 1er trimestre et entre 3,94 et 67,5 mUI/L au 2e trimestre. Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre les femmes en hypothyroïdie infraclinique et les femmes euthyroïdiennes aussi bien au 1er qu'au 2e trimestre, sur les plans obstétrical et fœtal. Notons que leur définition d'hypothyroïdie infraclinique est discutable du fait de taux de TSH supérieur à 10 mUI/L pour une partie des patientes incluses.

Tableau 28 : Absence d'association significative entre hypothyroïdie infraclinique maternelle et complications obstétricales et/ou fœtales aux 1er et 2e trimestres de grossesse

Issues de grossesse	Hypothyroïdie Infraclinique (%)	Euthyroïdie (%)	Après Ajustement Odds Ratio	Après Ajustement Intervalle de Confiance IC 95 %
Miscarriage	0.4	0.6	0.69	0.10–5.00
Gestational hypertension	3.8	5.5	0.72	0.37–1.42
Preeclampsia	0.9	1.0	0.99	0.24–4.07
Gestational diabetes	2.6	3.0	0.86	0.37–1.96
Placenta previa	0.4	0.4	0.98	0.13–7.12
Placental abruption	0.9	0.9	0.98	0.24–4.02
Preterm labor	6.0	6.1	0.99	0.57–1.72
Preterm PROM	2.1	1.3	1.63	0.66–4.03
Delivery less than 37 wk	5.6	7.2	0.78	0.44–1.37
Birth weight less than 2,500 g	2.6	4.2	0.62	0.28–1.41
Birth weight more than 4,000 g	4.3	8.9	0.47	0.25–0.89
Perinatal mortality	0.0	0.3	–	–

PROM = rupture prématurée des membranes
OR ajusté sur l'âge maternel, parité et IMC
1er trimestre

Issues de grossesse	Hypothyroïdie Infraclinique (%)	Euthyroïdie (%)	Après Ajustement Odds Ratio	Après Ajustement Intervalle de Confiance IC 95 %
Miscarriage	0.9	0.6	1.29	0.31–5.36
Gestational hypertension	4.6	5.4	0.99	0.53–1.84
Preeclampsia	0.8	1.0	1.08	0.26–4.43
Gestational diabetes	1.7	3.0	0.63	0.23–1.73
Placenta previa	0.8	0.4	1.96	0.47–8.18
Placental abruption	0.8	0.9	0.93	0.23–3.81
Preterm labor	3.8	6.2	0.61	0.31–1.20
Preterm PROM	1.7	1.4	1.33	0.49–3.64
Delivery less than 37 wk	5.1	7.3	0.71	0.40–1.28
Birth weight less than 2,500 g	2.5	4.2	0.61	0.27–1.40
Birth weight more than 4,000 g	7.6	8.9	0.93	0.57–1.51
Perinatal mortality	0.0	0.3	–	–

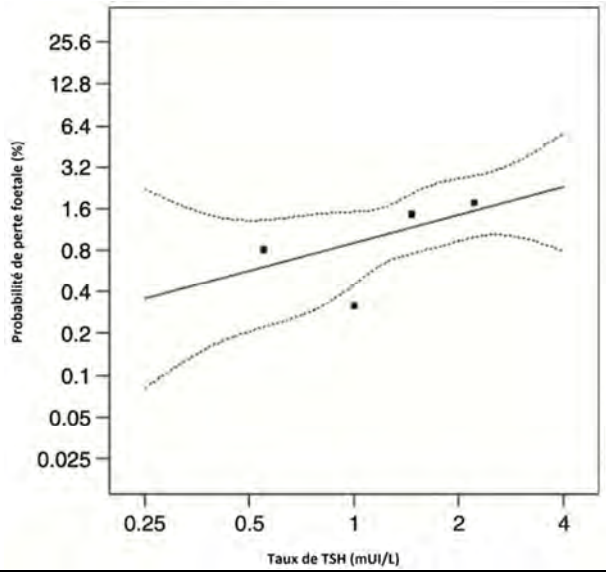
PROM = rupture prématurée des membranes
OR ajusté sur l'âge maternel, parité et IMC
2e trimestre

Source : Cleary-Goldman et al. 2008 [44]

Leung et al. [77] démontrent une association significative de la survenue d'HTA gravidique, prééclampsie et éclampsie lorsque la TSH dépasse **5 mUI/L**. Elle touche 7,6 % des femmes enceintes ayant un statut thyroïdien considéré comme normal, 15 % des femmes en hypothyroïdie infraclinique et 22 % des femmes en hypothyroïdie clinique. Les enfants nés des femmes hypothyroïdiennes ont un poids de naissance significativement plus petit.

Lorsque *Benhadi et al.* [80] définissent l'hypothyroïdie (infraclinique uniquement) pour une **TSH supérieure à 5,6 mUI/L**, ils mettent en évidence une association positive et significative entre le taux de TSH et le risque de survenue de fausse couche spontanée avant 22 SA, de mort fœtale in utero ou de décès néonatal. Lorsque la TSH augmente, le risque de « mort fœtale » augmente.

Figure 14 : Corrélation positive entre le taux de TSH et le risque de FCS précoce, MFIU et décès néonatal



Source : Benhadi et al. 2009 [80]

L'échelle logarithmique montre que lorsque la TSH double le risque de mort fœtale augmente de 80 %. L'augmentation du risque est considérable même si sa valeur absolue reste faible. Lorsque la TSH est mesurée au 10e percentile (soit 0,54 mUI/L), le risque de mort fœtale est estimé à 0,8 %, alors que lorsque la TSH est au 90e percentile (soit 3,13 mUI/L), le risque est estimé à 2,2 %.

3.3. Pour une TSH supérieure à 6 mUI/L

Tableau 29 : Complications obstétricales et fœtales pour une TSH supérieure à 6 mUI/L

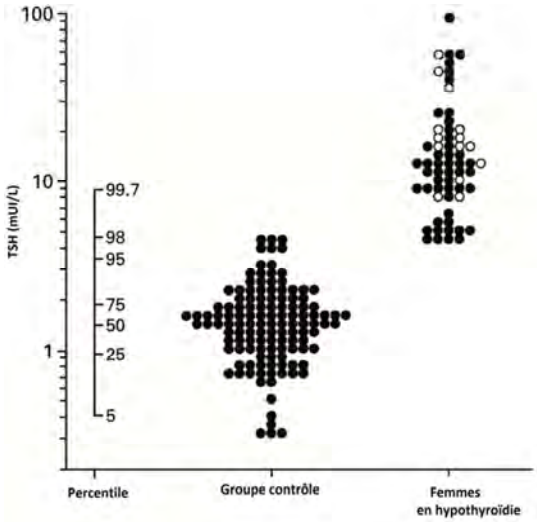
ETUDE	TSH	PREVALENCE	RISQUE ASSO
MONTORO 1981	TSH entre 40 et 293 mUI/L *(Valeur médiane 105mUI/L)*	OH (n=11/51245 patientes) *peu de cas car TSH très élevée*	aucun risque associé après traitement
HADDOW 1999	TSH > 6 mUI/L *(Valeur médiane 13,2 +/- 0,3 mUI/L)*	(n=62/25216 patientes)	**Score d'évaluation selon WISC significativement inférieur pour SCH (p < 0,05)**
ALLAN 2000	TSH > 6 mUI/L (dont 0,4 % > 10 mUI/L) *n = 172 pour TSH entre 6 et 9 mUI/L*	2,2% (209/9403 patientes) *pas de distinction OH/SCH*	
	n = 37 pour TSH ≥ 10 mUI/L *n = 16 pour TSH ≥ 20 mUI/L*		**OR = 4,4 pour la MFIU après 18 SA** *IC 95 % [1,9 - 9,5]*
KLEIN 2001	TSH > 6 mUI/L *2,4 % de TSH > 6 mUI/L* *0,3 % de TSH > 12 mUI/L* *0,15 % de TSH > 18 mUI/L*	**2,2 % SCH** (n=43/25277 patientes)	**OR = 4.7 pour déficit des fonctions neurocognitives** *IC 95 % [1.5 - 14] ; p = 0.003*
		0,3 % OH (n=6/25277 patientes)	
ABALOVICH 2002	TSH = 12,87 +/- 8,43 mUI/L pour "SCH" TSH = 33,4 +/- 8,82 mUI/L pour "OH"	"OH" (n=16/51) ; "SCH" (n=35/51)	Augmentation significative du risque de MFIU, d'accouchement prématuré avant 34 SA et de la mortalité périnatale

Source : Montoro et al. 1981 [105] ; Haddow et al. 1999 [48] ; Allan et al. 2000 [19] ; Klein et al. 2001 [47] ; Abalovich et al. 2002 [106]

L'une des premières études concernant les complications de l'hypothyroïdie pendant la grossesse a été menée par *Montoro et al.* [105] au début des années 1980. Les 11 patientes incluses présentent une hypothyroïdie clinique avec des taux de TSH particulièrement élevés, **entre 40 et 293 mUI/L** (valeur médiane 105 mUI/L). Les patientes ont bénéficié d'un traitement par L-THYROXINE, permettant de poursuivre la grossesse et donner naissance à des enfants en bonne santé apparente.

En 1999, *Haddow et al.* [48] s'intéressent aux performances intellectuelles et neuro-cognitives d'enfants nés de mères non traitées pour une hypothyroïdie. Ils définissent l'hypothyroïdie pour une **TSH supérieure à 6 mUI/L**. Les valeurs de TSH, dans le groupe de femmes en hypothyroïdie, s'étend de 6 à 100 mUI/L. Il existe une différence significative des taux de TSH entre le groupe contrôle « euthyroïdie » et le groupe des femmes en hypothyroïdie ($p < 0,001$). La valeur médiane de la TSH dans le groupe contrôle est à 1,4 mUI/L, versus 13,2 mUI/L dans le groupe des hypothyroïdies.

Figure 15 : Distribution de la fonction thyroïdienne des femmes en hypothyroïdie et du groupe contrôle



Variable	Femmes en hypothyroïdie (n = 62)	Groupe contrôle (n = 124)
Serum thyrotropin concentration (mU/liter)	13.2±0.3†	1.4±0.2
Serum thyroxine concentration (μg/dl)	7.4±0.1†	10.6±0.1
Serum free thyroxine concentration (ng/dl)	0.71±0.1†	0.97±0.07
High serum concentrations of anti-thyroid peroxidase antibodies (%)‡	77†	14

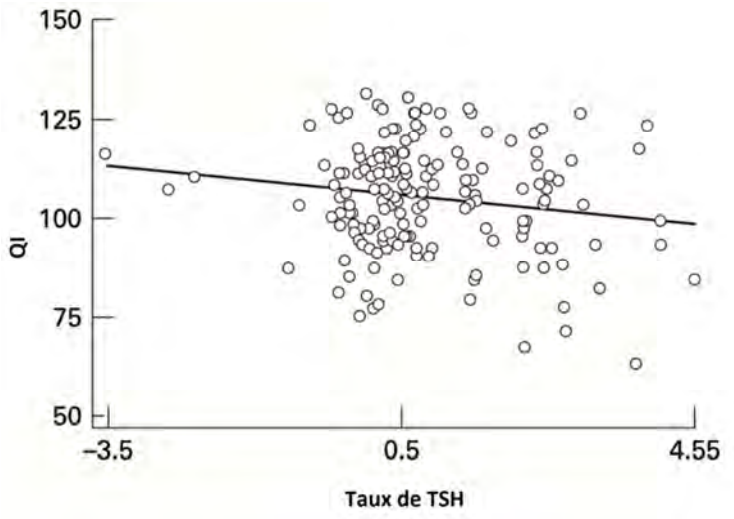
†p<0,001 en comparaison du groupe contrôle

Source : Haddow et al. 1999 [48]

L'évaluation neuro-psychologique des enfants entre 7 et 9 ans, selon la *Welscher Intelligence Scale for Children*, révèle que les enfants de mères en hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse ont des performances cognitives inférieures. En effet, parmi les quinze items d'évaluation, tous étaient moins bons, dont neuf significativement pour les enfants du premier groupe. Notamment, l'évaluation du QI spécifique à cette méthode, révèle que les enfants nés de mères hypothyroïdiennes ont, en moyenne sept points de moins, et 19 % d'entre eux ont un QI inférieur à 85 contre 5 % des enfants de mères euthyroïdiennes.

Klein et al. [47] s'accordent aux conclusions précédentes. Le seuil de TSH définissant l'hypothyroïdie est le même (à savoir **6 mUI/L**). Au sein de l'échantillon, 2,4 % des femmes en hypothyroïdie présentent une TSH supérieure à 6 mUI/L, 0,3 % supérieure à 12 mUI/L et 0,15 % supérieure à 18 mUI/L. Parmi ces femmes, 40 % ont une T4 libre diminuée lorsque la TSH est supérieure au 99,7^{e} percentile.

Figure 16 : Corrélation inversement proportionnel entre le QI de l'enfant et le taux de TSH maternel

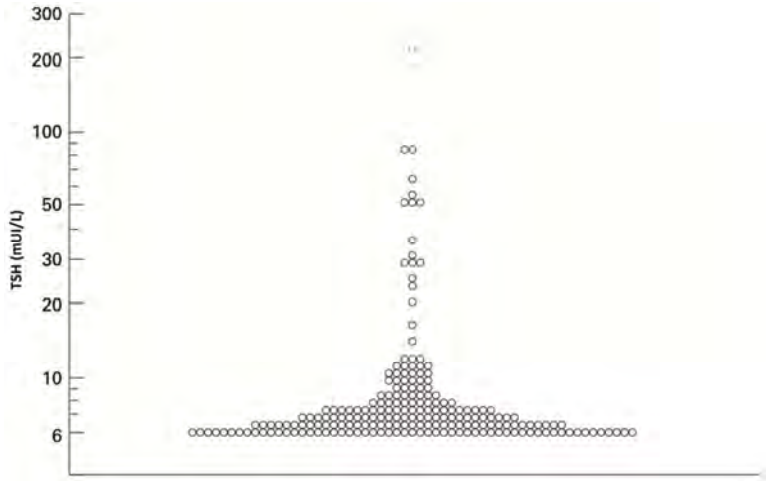


Source : Klein et al. 2001 [47]

Il existe une association significative entre les performances intellectuelles des enfants à l'âge de 8 ans et le taux de TSH de leur mère pendant la grossesse. En effet, l'étude révèle une corrélation significative et inversement proportionnelle entre le QI de l'enfant et le taux de TSH maternelle, en l'absence de traitement.

Allan et al. [19] évaluent la fonction thyroïdienne de 9403 femmes enceintes entre 15 et 18 SA. L'hypothyroïdie est, là aussi, définie pour une **TSH supérieure à 6 mUI/L**, il n'y a pas de distinction entre l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infraclinique. Parmi ces femmes, 172 ont une TSH augmentée entre 6 et 9,99 mUI/L, et 37 ont une TSH supérieure ou égale à 10 mUI/L et sont comparées aux 9194 femmes restantes, considérées en euthyroïdie pour une TSH inférieure à 6 mUI/L.

Figure 17 : Répartition des femmes considérées en hypothyroïdie pendant la grossesse selon le taux de TSH



Taux de TSH ≥ 6 mUI/L (approximativement le 98e percentile) répartis sur une échelle logarithmique

	Taux de TSH (mUI/L)			
	*<6**	*6–9.99*	*≥10*	*p-value†*
Number of pregnancies	418	172	37	
Mean T_4 (nmol/l)	145 (108–192)	138	120	<0.001
Mean free T_4 (pmol/l)	11.8 (7.6–15.3)	11.0	9.6	<0.001
Thyroxine binding globulin (nmol/l)	770 (530–1060)	760	800	NS
T_4/TBG (molar ratio)	0.19 (0.13–0.25)	0.18	0.15	<0.001
Thyroid antibodies (% positive)	9 (28/304)	55 (66/119)	80 (24/30)	<0.001‡

Fonctions thyroïdiennes maternelles au 2e trimestre de grossesse

Source : Allan et al. 2000 [19]

Il existe une association significative entre l'élévation de la TSH au-delà de 6 mUI/L et la survenue de mort fœtale in utero au cours de la grossesse.

Tableau 30 : Association entre hypothyroïdie infraclinique et mort fœtale

	Taux de TSH (mUI/L)		
	<6	*6–9.99*	*≥10*
Number of pregnancies	9194	172	37
Vaginal bleeding (%)	11	10	11
Mean gestational age at delivery (weeks)	40.2	40.3	40.2
Mean birthweight (grams)	3448	3451	3498
Abruptio placentae (%)	0.7	1.2	0
Pregnancy induced hypertension (%)	3.9	4.7	2.7
Cesarean section (%)	22	24	16
Apgar <3 @ 5 minutes (%)	0.4	0	2.7
Apgar <6 @ 5 minutes (%)	1.5	2.9	2.7
Fetal deaths† (%)	0.9	2.9	8.1 (p<0.001)*
Neonatal deaths‡ (%)	0.4	0.0	2.7

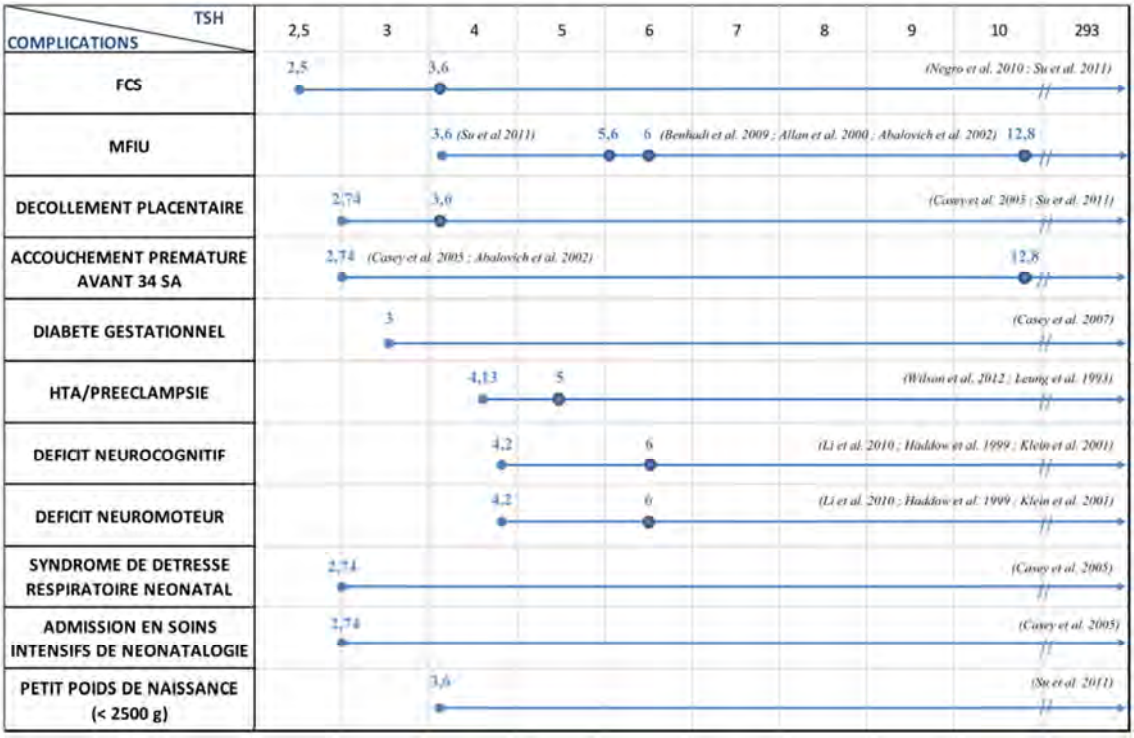
Source : Allan et al. 2000 [19]

En 2002, *Abalovich et al.* [106] évaluent les complications liées à l'hypothyroïdie pendant la grossesse lorsque la **TSH excède 10 mUI/L**. Ils objectivent une association significative entre l'hypothyroïdie clinique et la survenue de FCS, et d'accouchements prématurés. Parmi ces hypothyroïdies, ils distinguent celles où la TSH seule est augmentée (valeur médiane : 12,87 +/- 8,43 mUI/L) avec une T4L dans les limites de la normale, et celles où la TSH est augmentée (valeur médiane : 33,4 +/- 8,82 mUI/L) et la T4L diminuée. La survenue de FCS concerne 71,4 % des femmes ayant une T4L normale, versus 60 % des femmes dont la T4L est abaissée. L'accouchement prématuré complique 7,2 % des grossesses des femmes ayant une T4L normale, et 20 % de celles dont la T4L est diminuée.

3.4. Récapitulatif

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des études précédemment exposées sur le sujet des complications de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse.

Figure 18 : Récapitulatif des complications obstétricales et fœtales liées à l'hypothyroïdie clinique/infraclinique pendant la grossesse



Sources : Leung et al. 1993 [77] ; Haddow et al. 1999 [48] ; Allan et al. 2000 [19] ; Klein et al. 2001 [47] ; Abalovich et al. 2002 [106] ; Casey et al. 2005 [14] ; Casey et al. 2007 [40] ; Benhadi et al. 2009 [80] ; Negro et al. 2010 ; Li et al. 2010 [46] ; Su et al. 2011 [43] ; Wilson et al. 2012 [45]

Il ressort nettement que les complications obstétricales et fœtales de l'hypothyroïdie pendant la grossesse sont décrites pour un taux modérément augmenté de la TSH. En effet, c'est pour une TSH entre 2,5 et 4,5 mUI/L que surviennent ces complications. Il s'agit essentiellement d'hypothyroïdies frustres ou subcliniques

IV. TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE

1. PRINCIPES DU TRAITEMENT

L'hypothyroïdie est la plus fréquente des endocrinopathies au cours de la grossesse [107].
Une hypothyroïdie peut être à l'origine de complications maternelles et fœtales au cours de la grossesse et dans le post-partum, le plus souvent réversibles lorsque celle-ci est corrigée. Elle nécessite donc d'être traitée [108]. Les modifications physiologiques du métabolisme chez la femme enceinte nécessitent un apport accru en hormones thyroïdiennes et donc une adaptation du traitement chez les patientes traitées avant la grossesse.

1.1. L-THYROXINE

The American Thyroid Association en 2012 [16] recommande la L-THYROXINE comme traitement de référence de l'hypothyroïdie. C'est depuis 1927 [109] que cette molécule est reconnue dans la supplémentation de l'hypothyroïdie. Pendant la grossesse, il est recommandé de traiter l'hypothyroïdie avec la L-THYROXINE. Il est justifié de supplémenter en T4 car elle sera métabolisée au niveau placentaire en T3 active. Une supplémentation en T3 engendrerait la dégradation de celle-ci en reverse-T3 et T2 inactives.

1.2. Posologie, adaptation du traitement

La supplémentation en L-THYROXINE tient compte du poids de la patiente, ainsi que de l'étiologie de l'hypothyroïdie [16]. La cause de l'hypothyroïdie primaire influence les besoins en hormones thyroïdiennes. Une femme présentant une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdectomie nécessitera une supplémentation significativement plus importante en comparaison d'une femme présentant une hypothyroïdie d'origine auto-immune [108]. Il

existe, en effet, une réserve fonctionnelle thyroïdienne diminuée au cours des thyroïdites d'origine auto-immunes.
La posologie initiale admise est d'environ 1,5 µg/kg/jour de L-THYROXINE [16, 108, 110].
La prise de L-THYROXINE se fait « per os », de préférence le matin et doit être différée de substances pouvant en gêner l'absorption telle qu'une supplémentation ferrique usuelle au cours de la grossesse [58].

Afin que le traitement soit adapté, il est important de bien connaitre les seuils objectifs de TSH considérés comme normaux chez une femme pendant la grossesse. L'objectif est d'éviter les complications maternelles et fœtales liées à cette affection. Pour cela, le traitement doit être particulièrement ajusté, ni excessif, ni insuffisant, et de manière précoce [107]. Pour rappel, au cours du premier trimestre de la grossesse, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/L et au cours des deuxième et troisième trimestres, inférieure à 3 mUI/L [11]. L'objectif du traitement est l'obtention d'une TSH normale tout au long de la grossesse [3].
La TSH doit être contrôlée 30 à 40 jours après instauration du traitement, puis toutes les 4 à 6 semaines de manière à ajuster au mieux le traitement [56, 111]. Il convient d'adapter la supplémentation en L-THYROXINE afin de maintenir l'euthyroïdie pendant toute la durée de la grossesse.

Cette supplémentation doit être débutée le plus tôt possible au cours de la grossesse, dès le diagnostic de la pathologie [56, 111]. Les patientes présentant une hypothyroïdie préconceptionnelle connue, et déjà supplémentée, doivent, dès les premiers jours de grossesse, augmenter leur dose de 30 à 50 % [10, 56, 111]. Plus encore, *Rotondi et al.* préconisent, en 2004 [112], que ces mêmes patientes devraient déjà augmenter leur supplémentation en L-THYROXINE dès le désir de maternité, ceci pour optimiser les apports en hormones thyroïdiennes le plus précocement dans la grossesse.
Nous avons vu que les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent de manière très importante lors des premières semaines de grossesse et tout au long du 1er trimestre. C'est effectivement à cette période que l'on observe une élévation de la TBG [108]. C'est au cours de cette même période, qu'il est primordial d'obtenir absolument l'euthyroïdie pour le bon développement neurologique fœtal.

Pour cela, il est nécessaire de conseiller aux femmes présentant une hypothyroïdie connue d'augmenter d'au moins 30 % leur supplémentation en L-THYROXINE, très précocement, c'est-à-dire dès confirmation de la grossesse [111].
Plus tard, on observe une dégradation périphérique accrue en hormones thyroïdiennes. La croissance placentaire induit une synthèse importante de désiodase de type III. Cette enzyme placentaire, afin de protéger le fœtus d'une éventuelle surexposition aux hormones thyroïdiennes, engendre une dégradation périphérique de la T4 [3]. Egalement, une partie de la T4 maternelle passe la barrière hémato-placentaire, il existe une distribution variable des hormones thyroïdiennes dans les compartiments maternel et fœtal [113].

La supplémentation en L-THYROXINE doit donc être augmentée de manière importante dès 4 à 6 semaines de gestation (à hauteur de 30 à 50 % en plus chez une femme antérieurement traitée) puis progressivement tout au cours de la grossesse [114]. De la même façon, le dépistage d'une éventuelle dysthyroïdie doit être précoce afin d'instaurer rapidement un traitement adapté et donc bénéfique [108]. Par ailleurs, du fait de la demi-vie longue de la L-THYROXINE, le contrôle de l'ajustement du traitement ne peut être apprécié que 3 à 5 semaines après modification [114]. Il apparait justifié de doser mensuellement la TSH des patientes traitées pour offrir une supplémentation parfaitement adaptée et limiter ainsi les complications materno-fœtales liées à cette affection [108].
Enfin, les besoins nécessaires dans le post-partum sont similaires à ceux du pré-partum [3].

Selon l'étude d'*Abalovich et al.* [115] publiée dans *Thyroid* en septembre 2013, il conviendrait même d'adapter la posologie initiale de L-THYROXINE en fonction du taux de TSH. Une hypothyroïdie diagnostiquée au début de la grossesse doit être supplémentée aux doses suivantes : **1,20 µg/kg/jour** dans le cadre de l'hypothyroïdie infraclinique avec une **TSH ≤ 4,2 mUI/L** ; **1,42 µg/kg/jour** lorsque la TSH est comprise entre **4,2 et 10 mUI/L** ; et enfin **2,33 µg/kg/jour** lorsqu'il s'agit d'une **hypothyroïdie clinique**. Ainsi, l'euthyroïdie sera atteinte plus rapidement permettant une meilleure prévention des complications obstétricales et fœtales.

1.3. Effets indésirables pendant la grossesse

La L-THYROXINE est une molécule connue depuis près d'un siècle [109]. Nous avons un recul suffisant concernant l'utilisation de ce médicament pour être parfaitement rassurant quant à son administration chez la femme enceinte. Le traitement par L-THYROXINE chez la femme enceinte ne présente aucun risque aussi bien pour la mère que pour le fœtus [28]. Aucun effet tératogène n'a été, à ce jour, décrit dans la littérature.

Le seul risque lié à cette supplémentation est la possibilité d'un surdosage. En effet, ce traitement expose la patiente au risque de thyrotoxicose iatrogène. *Casey et al.* [116] en 2006, réalisent une étude sur une large cohorte de plus de 25 000 femmes qui étudie les conséquences obstétricales et fœtales de l'hyperthyroïdie infraclinique pendant la grossesse. Ils démontrent, d'une part, qu'il n'existe pas de différence significative concernant la survenue de complications obstétricales chez des femmes présentant une hyperthyroïdie infraclinique versus des femmes euthyroïdiennes. Il existe même une diminution significative de la survenue d'hypertension gravidique (6 % dans le groupe « hyperthyroïdie infraclinique » versus 8,8 % dans le groupe « euthyroïdie », p = 0,04), qui persiste après ajustement (OR = 0,66 ; IC 95 % [0,44 – 0,98]).

Tableau 31 : Absence d'association significative entre hyperthyroïdie infraclinique et complications obstétricales

Issues de grossesse	Hyperthyroïdie infraclinique (n = 433)	Euthyroïdie (n = 23 124)	P
Hypertensive disorders			
Gestational hypertension	26 (6.0)	2,046 (8.8)	.04
Severe preeclampsia	15 (3.5)	1,221 (5.3)	.09
Diabetes	15 (3.5)	1,108 (4.8)	.19
Placental abruption	1 (0.2)	71 (0.3)	.77
Weeks of gestation at delivery			
≤ 36	22 (5.1)	1,480 (6.4)	.26
≤ 34	10 (2.3)	615 (2.7)	.65
≤ 32	7 (1.6)	335 (1.4)	.77
Cesarean delivery	95 (22)	5,434 (23)	.45

Source : Casey et al. 2006 [116]

D'autre part, il n'existe pas non plus de différence significative dans la survenue de complications néonatales et sur la morbi-mortalité périnatale.

Tableau 32 : Absence d'association entre hyperthyroïdie infraclinique et complications fœtales

Issues de grossesse	Hyperthyroïdie infraclinique (n = 433)	Euthyroïdie (n = 23 124)	P
Birth weight (g)	3,340 ± 577	3,354 ± 565	.61
≤ 1,000	3 (0.7)	100 (0.4)	.42
≤ 2,500	24 (5.5)	1,288 (5.6)	.98
≥ 4,000	36 (8.3)	2,405 (10.4)	.16
Intensive care nursery	12 (2.8)	513 (2.2)	.44
Apgar score at 5 minutes ≤ 3	1 (0.2)	167 (0.7)	.23
Umbilical artery blood pH < 7.0	7 (1.7)	393 (1.8)	.87
Respiratory distress syndrome*	9 (2.1)	335 (1.4)	.28
Necrotizing enterocolitis†	0	7 (0.03)	.72
Intraventricular hemorrhage‡	0	16 (0.1)	.58
Major malformations	5 (1.2)	271 (1.2)	.97
Fetal death	0	119 (.5)	.13
Neonatal death	1 (0.2)	57 (0.2)	.94
Perinatal mortality (per 1,000)	1 (2)	176 (8)	.21

Source : Casey et al. 2006 [116]

Il n'est pas nécessaire de traiter une éventuelle hyperthyroïdie infraclinique pendant la grossesse [116]. Par extension, on en déduit qu'un surdosage, modéré, éventuel en L-THYROXINE dans le cadre de la supplémentation de l'hypothyroïdie ne présente aucun danger pour la mère et le fœtus.

2. BENEFICES DU TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE

2.1. Sur les complications obstétricales

Abalovich et al. [106], en 2002, avancent le bénéfice du traitement par L-THYROXINE chez les femmes hypothyroïdiennes afin de minimiser les complications obstétricales.

Tan et al. [79], en 2006, sont en accord avec le travail d'*Abalovich et al.* [106]. Ils démontrent qu'il n'existe aucune différence significative, en terme de complications obstétricales, dans le groupe de femmes euthyroïdiennes et dans le groupe de femmes supplémentées par L-THYROXINE pour une hypothyroïdie (n = 419) [79].

Tableau 33 : Absence de différence significative de la survenue de complications obstétricales et fœtales chez les femmes supplémentées en L-THYROXINE

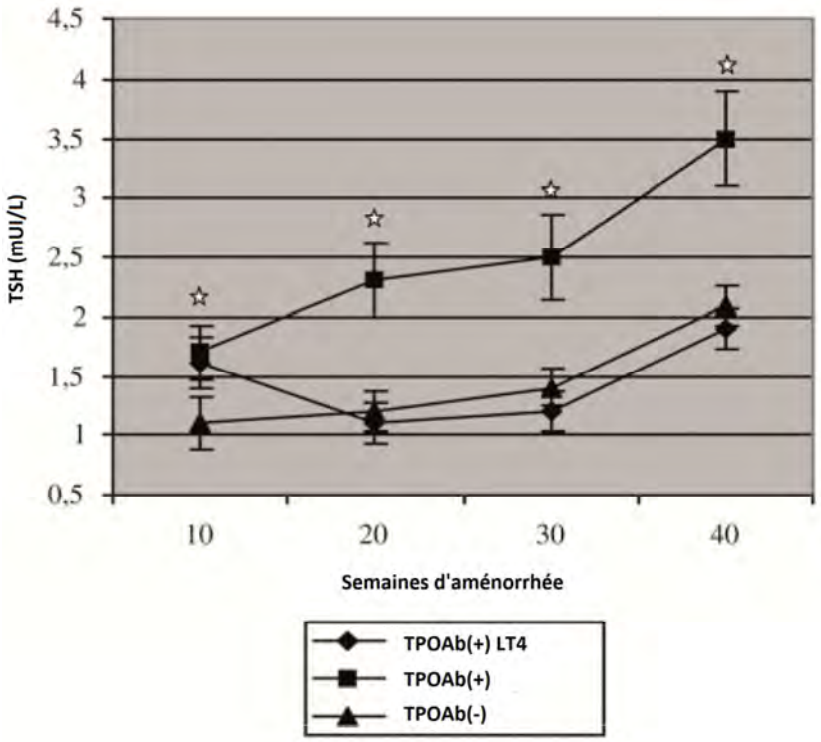
Issue de grossesse	Hypothyroïdie (%)	Euthyroïdie (%)	*Valeur de P*	OR après ajustement (IC 95 %)
Preeclampsia	4.7	5.4	.55	0.84 (0.53-1.34)
Gestational diabetes mellitus	5.4	4.4	.33	1.16 (0.75-1.80)
Preterm: <37 wks	9.9	12.0	.18	0.83 (0.60-1.15)
Birth weight <2500 g	8.3	9.8	.30	0.89 (0.63-1.27)
SGA <5%	4.5	7.2	.04	0.64 (0.39-1.04)
LGA >95%	8.3	8.6	.82	0.81 (0.57-1.17)
Meconium	22.6	21.7	.65	1.08 (0.85-1.36)
Previa	1.0	0.7	.50	1.27 (0.46-3.46)
Abruption	1.9	1.2	.22	1.38 (0.64-2.96)
Cesarean delivery	15.8	12.4	.04	1.16 (0.86-1.56)
Operative vaginal delivery	20.6	16.6	.05	1.21 (0.90-1.61)

Source : Tan et al. 2006 [79]

Deux études randomisées de 2006 et 2010, toutes deux publiées dans *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, confirment le bénéfice du traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse pour pallier aux complications obstétricales.

Tout d'abord en 2006, *Negro et al.* [117] randomisent plus de 1000 femmes euthyroïdiennes en début de grossesse en trois groupes : groupe A : « anticorps anti-thyropéroxydase positifs + supplémentation en L-THYROXINE », groupe B : « anticorps anti-thyropéroxydase positifs », et groupe C « anticorps anti-thyropéroxydase négatifs » (groupe contrôle).

Figure 19 : Evolution de la valeur de TSH au cours de la grossesse

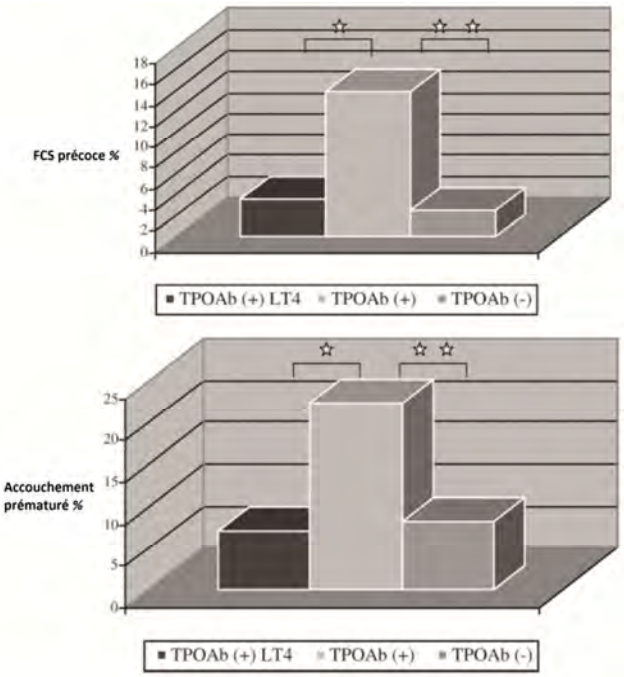


A : Ac anti-TPO (+) avec LT4 ; B : Ac anti-TPO (+) ; C : Ac anti-TPO (–)

Source : Negro et al. 2006 [117]

Il existe une différence significative entre le groupe B et le groupe A, concernant la survenue de complications obstétricales. Dans le groupe B, le risque de fausse couche est significativement plus élevé **(RR = 1,72 ; IC 95 % [1,13 – 2,25] ; p < 0,06)**, ainsi que le risque d'accouchement prématuré **(RR = 1,6 ; IC 95 % [1,18 – 2,34] ; p < 0,05)**.

Figure 20 : Taux de fausses couches et d'accouchements prématurés avec et sans supplémentation en L-THYROXINE



A : Ac anti-TPO (+) avec LT4 ; B :Ac anti-TPO (+) ; C : Ac anti-TPO (–)

Source : Negro et al. 2006 [117]

Les risques de fausse couche et d'accouchement prématuré sont également significativement plus élevés dans le groupe B versus le groupe C (respectivement : RR = 4,95 ; IC 95 % [2,59 – 9,48] ; p < 0,01 et RR = 12,18 ; IC 95 % [7,93 – 18,7] ; p < 0,01).

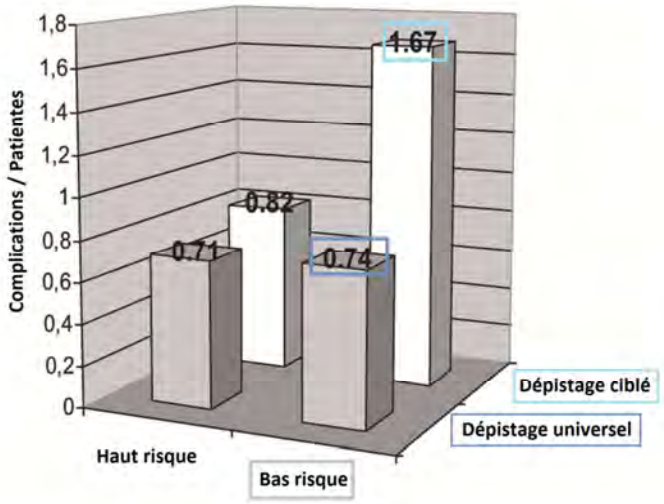
Ainsi, traiter par L-THYROXINE les patientes dont la TSH excède les valeurs seuils admises (ici il s'agit des patientes du groupe A) pendant la grossesse permet de réduire significativement les complications obstétricales.

En 2010, *Negro et al.* [118] publient la première étude prospective, multicentrique, randomisée concernant le « dépistage ciblé » et le « dépistage universel » des dysfonctions thyroïdiennes au cours de la grossesse. L'analyse porte sur la survenue de complications obstétricales parmi toutes ces femmes à savoir : la survenue de fausses couches et MFIU, le diabète gestationnel, la prééclampsie, le décollement placentaire, la menace d'accouchement prématuré, l'accouchement prématuré, le nombre d'extractions par césarienne, et la morbi-mortalité chez l'enfant (détresse respiratoire aigüe, admission en soins intensifs, décès néonatal…). Six mille quatre cent cinquante-deux (6452) femmes sont randomisées en deux groupes (« dépistage ciblé » et « dépistage universel »). Celles considérées comme étant à

haut risque de présenter une hypothyroïdie dans le groupe « dépistage ciblé » et toutes les femmes du groupe « dépistage universel » bénéficient d'un dosage de la TSH, T4 libre et des anticorps anti-thyropéroxydase. Les patientes dépistées et présentant une hypothyroïdie sont supplémentées par L-THYROXINE afin de maintenir une TSH < 2,5 mUI/L au 1er trimestre et < 3 mUI/L aux 2e et 3e trimestres.

Dans chaque groupe, deux sous-groupes sont finalement comparés, à savoir les femmes considérées comme étant à « haut risque » et celles comme étant à « bas risque » de déclarer une hypothyroïdie. La définition des sous-groupes est basée sur les recommandations actuelles de *The Endocrine Society* publiées en 2007 [9].

Figure 21 : Survenue de complications obstétricales et fœtales dans le dépistage universel versus le dépistage ciblé



Source : Negro et al. 2010 [118]

Chez les femmes à « haut risque » il n'y a pas de différence significative de risque de complications obstétricales entre les groupes « dépistage universel » et « dépistage ciblé » (OR = 0,60 ; IC 95 % [0,26 – 1,39]). Chez les femmes à « bas risque », celles du groupe « dépistage universel » présentent significativement moins de risque de complications obstétricales par rapport à celles du groupe « dépistage ciblé » (OR = 0,43 ; IC 95 % [0,26 – 0,70]. La probabilité d'une complication obstétricale n'est pas significativement différente dans les groupes « haut risque » du « dépistage universel » (OR = 0,71 ; IC 95 % [0,40 – 1,17]), « haut risque » du « dépistage ciblé » (OR = 0,82 ; IC 95 % [0,49 – 1,30]) et « bas risque » du « dépistage universel » (OR = 0,74 ; IC 95 % [0,52 – 1,02]). Elle est par contre

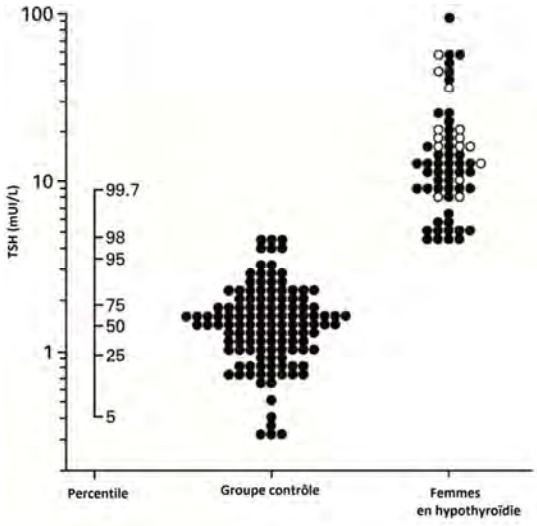
significativement plus élevée dans le groupe « bas risque » du « dépistage ciblé » (OR = 1,67 ; IC 95 % [1,29 – 2,13]).
Le dépistage des femmes considérées comme étant à « bas risque » dans la population amènerait une diminution de **2,48 %** d'évènements indésirables (p = 0,012). Près de 3 % des femmes considérées à « bas risque » dans le groupe du « dépistage universel » présentent une dysthyroïdie. *Negro et al.* soulignent le bénéfice d'un dépistage universel et du traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse afin de réduire de manière significative les complications obstétricales qu'elle peut engendrer [118].

2.2. Sur le développement neurologique fœtal

Deux études étudient le bénéfice d'un traitement par L-THYROXINE sur le développement neurologique fœtal. Il y a d'une part l'étude observationnelle de *Haddow et al.* [48] publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 1999, et d'autre part l'étude randomisée de *Lazarus et al.* [119] publiée plus tard dans ce même journal, en 2012.

La première étude de *Haddow et al.* [48] est une étude observationnelle, qui évalue le développement neuro-psychologique d'enfants nés de mères en hypothyroïdie pendant la grossesse. L'évaluation des enfants est réalisée entre 7 et 9 ans, selon l'Echelle d'Intelligence de Wechsler *(WISC* pour *Wechsler Intelligence Scale for Children).* Les enfants sont répartis en trois groupes : « enfants nés de mères traitées pour l'hypothyroïdie », « enfants nés de mères non traitées pour l'hypothyroïdie », et « groupe contrôle ».
Les taux de TSH observés chez les femmes en hypothyroïdie sont significativement plus élevés que ceux des femmes en euthyroïdie.

Figure 22 : Répartition du taux de TSH chez les femmes étudiées par *Haddow et al.* en 1999



Variable	Femmes en hypothyroïdie (n = 62)	Groupe contrôle (n = 124)
Serum thyrotropin concentration (mU/liter)	13.2±0.3†	1.4±0.2
Serum thyroxine concentration (μg/dl)	7.4±0.1†	10.6±0.1
Serum free thyroxine concentration (ng/dl)	0.71±0.1†	0.97±0.07
High serum concentrations of anti-thyroid peroxidase antibodies (%)‡	77†	14

†p<0,001 en comparaison du groupe contrôle

Source : Haddow et al. 1999 [48]

Les valeurs de TSH dans le groupe des femmes en hypothyroïdie sont supérieures au 98^{e} percentile. Il n'existe pas de différence significative dans les tests réalisés chez les enfants du groupe contrôle (c'est-à-dire nés de femmes euthyroïdiennes) en comparaison aux enfants nés de mères supplémentées par L-THYROXINE pour une hypothyroïdie.

Notons que parmi les femmes hypothyroïdiennes, l'hypothyroïdie a été diagnostiquée avant la grossesse chez 15 d'entre elles, dont 14 ont bénéficié d'un traitement précoce.

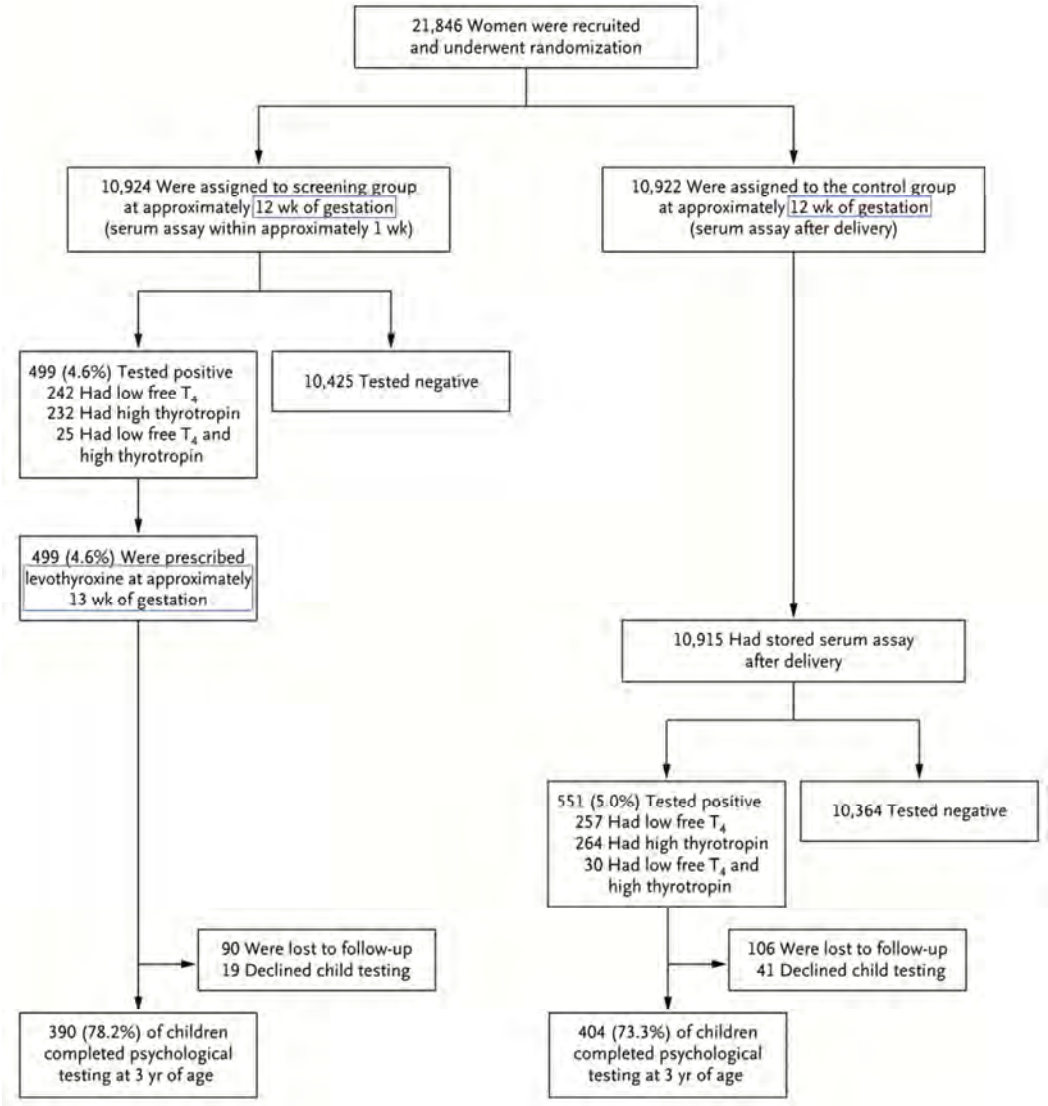
Tableau 34: Evaluation neurocognitive des enfants nés de mères supplémentées en L-THYROXINE pendant la grossesse

Test	Enfants nés de mères en hypothyroïdie (n = 14)	*Valeur de P*	Groupe contrôle (n = 124)
Intelligence			
WISC-III full-scale IQ score	111	0.20	107
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	0	0.90	5
Attention			
WISC-III freedom-from-distractibility score	103	0.80	102
Continuous Performance Test score >8 (%)¶	50	0.01	19
Language			
Test of Language Development score			
Word articulation	10.5	0.60	10.2
Word discrimination	11.4	0.90	11.4
WISC-III verbal IQ score	111	0.30	107
School performance			
PIAT-R reading-recognition score	101	0.80	100
PIAT-R reading-comprehension score	105	0.40	101
School difficulties and learning problems (%)¶	29	0.08	11
Repeated a grade (%)¶	7	0.50	4
Visual–motor performance			
Score on Developmental Test of Visual–Motor Integration	102	0.30	97
WISC-III performance IQ score	109	0.30	105
Pegboard-test score			
Dominant hand¶	79	0.40	83
Nondominant hand¶	87	0.70	89

Source : Haddow et al. 1999 [48]

L'étude de *Lazarus et al.* [119] est publiée en 2012, dans *The New England Journal of Medecine*. Il s'agit d'une étude randomisée, prospective, multicentrique, portant sur près de 22 000 femmes. La randomisation est expliquée dans le flow chart suivant.

Figure 23 : Flow chart de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012



Source : Lazarus et al. 2012 [119]

Un prélèvement sanguin est réalisé chez toutes les femmes incluses dans l'étude au 1er trimestre. Dans le groupe de gauche, groupe « traitement » (n = 499), le bilan thyroïdien est réalisé d'emblée et les femmes présentant une TSH anormalement haute bénéficient d'une supplémentation par L-THYROXINE à 150 µg/jour à l'âge médian de 13 SA ± 3 jours. Dans le groupe de droite, groupe « contrôle » (n = 404), les femmes ne reçoivent aucun traitement et le statut thyroïdien n'est déterminé que rétrospectivement après l'accouchement. Dans les deux groupes, un bilan neuro-psychologique est réalisé chez tous les enfants nés, et basé sur l'évaluation du Quotient Intellectuel (QI) à l'âge de 3 ans. Finalement, il n'existe aucune

différence significative du QI des enfants entre le groupe « traitement » et le groupe « contrôle ».

Tableau 35 : QI des enfants nés de mères supplémentées en L-THYROXINE au cours de la grossesse

Test	Groupe "traitement" (n = 390)	Groupe "contrôle" (n = 404)	Différence (IC 95 %)	*valeur de P*
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		

P > 0.05, non significatif, pour chaque test

Source : Lazarus et al. 2012 [119]

Les auteurs de cette étude concluent que le dépistage systématique et le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique maternelle pendant la grossesse semble n'avoir ni justification ni intérêt au vu des résultats statistiques [119]. Cependant plusieurs limites non négligeables sont discutables, notamment le biais de sélection (valeur de la TSH), le terme auquel est instauré le traitement et le critère d'évaluation neuro-psychologique des enfants.

Le tableau suivant montre les caractéristiques des femmes présentant une hypothyroïdie.

Tableau 36 : Répartition des taux de TSH des femmes de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012

Caractéristiques	Groupe "traitement" (n = 390)	Groupe "contrôle" (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

Source : Lazarus et al. 2012 [119]

Seules des hypothyroïdies frustres sont évaluées dans cette étude. En effet la valeur médiane de la TSH dans les groupes « traitées » et « contrôle » est autour de 3 mUI/L, la valeur maximale relevée est à 4,7 mUI/L. Les valeurs minimales de TSH des femmes incluses sont 1,5 mUI/L dans le groupe « traitement » et 1,2 mUI/L dans le groupe « contrôle », il ne s'agit là pas d'hypothyroïdie. Ceci constitue un biais évident à l'étude car elle exclut les patientes avec une TSH > 6 mUI/L qui sont les plus à risque de complications. Dans ce même tableau, nous remarquons des valeurs de T4L basses dans les deux groupes.

Tableau 37 : Répartition des taux de T4L des femmes de l'étude de *Lazarus et al.* en 2012

Caractéristiques	Groupe "traitement" (n = 390)	Groupe "contrôle" (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

A noter les normes de T4 libres : 11 à 27 pmol/L et 8,9 à 17,6 pg/ml

Source : Lazarus et al. 2012 [119]

Là aussi, il existe un biais de sélection car plus de 50 % des femmes testées présentent une hypothyroxinémie isolée et non pas une hypothyroïdie infraclinique.
Le critère principal de l'évaluation cognitive des enfants est la mesure du QI. Or il s'agit d'enfants âgés de 3 ans, pour lesquels une évaluation des fonctions cognitives par la mesure du QI parait inadaptée du fait de leur jeune âge. Il conviendrait d'utiliser des échelles dédiées et validées pour des enfants.
Enfin, l'une des limites majeures d'une telle étude est le moment auquel le traitement maternel est instauré. Ici, l'âge médian de gestation auquel la supplémentation en L-THYROXINE est initiée est de 13 SA + 3 jours. Nous avons vu que le développement neurologique fœtal, sous influence des hormones thyroïdiennes maternelles, se déroule au cours du 1er trimestre, précocement au cours des premières semaines de gestation. Supplémenter l'hypothyroïdie à partir de 13 SA ne permet pas de couvrir la période où l'apport hormonal est exclusivement d'origine maternelle [49]. Afin de déterminer s'il existe une différence significative, il conviendrait de traiter les femmes bien plus tôt, à savoir dès le début du 1er trimestre, voire en préconceptionnel.

La majorité des données bibliographiques démontrent l'association entre l'hypothyroïdie infraclinique et la survenue de troubles du développement neuro-cognitif fœtal. Cependant seulement deux études prospectives, concernant l'efficacité du traitement, ont été publié et rapportent des résultats divergents [48, 49, 119].

V. DISCUSSION

L'hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse peut engendrer des complications maternelles et fœtales. Bien qu'à l'heure actuelle les recommandations internationales ne préconisent de ne dépister que les femmes à risque, le dépistage universel étendu à toutes les femmes enceintes et/ou ayant un désir de grossesse reste très controversé.

1. ETAT DES LIEUX DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

En 2007, *The American College of Obstetrics and Gynecology* [120], s'appuie sur les données de la littérature pour ne recommander le dépistage qu'aux femmes considérées comme étant « à risque » de présenter une hypothyroïdie pendant leur grossesse. Ce sont les femmes symptomatiques, aux antécédents personnels et/ou familiaux de dysthyroïdie ou atteintes de pathologie reconnue comme souvent associée à des troubles thyroïdiens, telle que le diabète de type 1. Le dépistage universel n'est pas recommandé.

En 2010, *The Cochrane Collaboration* [12], considère également les données de la littérature comme insuffisantes pour recommander un dépistage systématique étendu à toutes les femmes. Seules les femmes considérées comme « à risque » doivent bénéficier d'un dépistage. Il s'agit de femmes présentant des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, aux antécédents personnels et/ou familiaux de pathologies thyroïdiennes, aux antécédents obstétricaux personnels à type de fausses couches prématurées, accouchements prématurés, prééclampsie, ou atteintes de diabète.

The Society of Maternal-Fetal Medicine recommande le dépistage de l'hypothyroïdie en début de grossesse chez les femmes « à risque ». Il s'agit de femmes ayant des antécédents de dysthyroïdie, des symptômes évocateurs de dysthyroïdie, un goitre thyroïdien, ou atteintes de maladie auto-immune telle que le diabète de type 1.

En 2012, *The American Association of Clinical Endocrinologists* et *The American Thyroid Association* [121] s'accordent sur l'absence de nécessité d'un dépistage systématique des femmes en début de grossesse ou ayant un désir de grossesse, y compris dans le cadre d'une prise en charge en aide médicale à la procréation.

La même année, *The Endocrine Society* [10], n'est pas unanime concernant les recommandations d'un dépistage universel des femmes en début de grossesse. Les convictions restent partagées parmi les membres de la société savante. Certains soutiennent la nécessité de dépister toutes les femmes enceintes dès 9 SA, ou lors de leur première visite obstétricale. Les autres recommandent de cibler le dépistage aux femmes considérées comme étant « à risque » de présenter une hypothyroïdie au cours de la grossesse.

The American Thyroid Association [11] affirme que le dépistage universel de toutes les femmes enceintes n'est pas recommandé. Mais, elle s'accorde avec *The Endocrine Society*, citée avant, concernant le dépistage ciblé nécessaire des femmes jugées à risque.

Tableau 38 : Facteurs de risques nécessitant le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte selon les recommandations de *The Endocrine Society* en 2012 et *The American Thyroid Association* en 2011

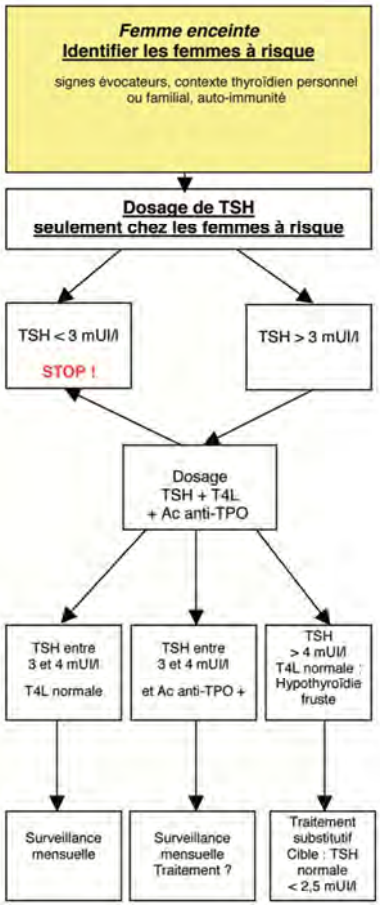
. Age > 30 ans
. Antécédent personnel de dysthyroïdie
. Antécédent d'irradiation de la tête et/ou du cou
. Antécédent de chirurgie de la thyroïde
. Antécédents familiaux de dysthyroïdie
. Symptômes évocateurs d'hypothyroïdie
. Goitre thyroïdien
. Anticorps anti-thyroïdiens positifs
. Auto-immunité
. Hypofertilité
. Antécédents de fausses couches spontanées précoces et/ou accouchements prématurés
. Carence en Iode
. Médicaments (lithium, amiodarone) et/ou produits de contraste iodés *
. Obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) *
** seulement d'après les recommandations de The American Thyroid Association*

Source : De Groot et al. 2012 [10] ; Stagnaro-Green et al. 2011[11]

Ils recommandent que les femmes « à risque » soient dépistées dès 9 SA ou lors de leur première visite obstétricale, ou dès le désir de grossesse. Ces mêmes experts reconnaissent cependant qu'il est parfois difficile de cibler la population à risque, ce qui peut raisonnablement conduire à préconiser un dépistage universel.

En France, en 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le schéma décisionnel suivant chez la femme enceinte :

Tableau 39 : Recommandation de l'*HAS* en France en 2007 concernant la prise en charge des hypothyroïdies "frustres" pendant la grossesse



Seules les femmes considérées comme étant « à risque » doivent bénéficier d'un dosage de la TSH au 1er trimestre en cas de symptômes évocateurs, antécédents thyroïdiens personnels et/ou familiaux, antécédents d'auto-immunité. Le seuil admis pour l'instauration d'un traitement est 3 mUI/L.

2. DISCUSSION

La littérature sur le sujet du dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse, nous laisse penser qu'un dépistage systématique, destiné à toutes les femmes au 1er trimestre de la grossesse, ou ayant un désir de grossesse, est légitime et justifié.

Le dépistage doit répondre à un certain nombre de critères définis par l'O.M.S. en 1970 comme les 10 principes servant au choix d'un programme de dépistage :

1. *La maladie dépistée doit constituer une menace grave pour la santé publique (par sa fréquence, par sa gravité…)*
2. *Il doit exister un traitement efficace démontré*
3. *Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement*
4. *La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique*
5. *Il existe un examen de dépistage efficace*
6. *Il faut que l'épreuve utilisée soit acceptable pour la population*
7. *Il faut bien connaitre l'histoire naturelle de la maladie*
8. *Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis*
9. *Il faut que le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins*
10. *Il faut assurer la continuité d'actions dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes »*

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente au cours de la grossesse. Elle touche entre 1,4 % [46] et 4 % [43] des femmes enceintes lorsqu'elle est infraclinique, et l'hypothyroïdie clinique touche 0,2 % [14] à 1 % [34] d'entre elles. Les patientes dont la TSH est comprise entre 2,5 et 4,5mUI/L présentent un risque accru de déclarer une hypothyroïdie dans les années à venir, ou au cours d'une grossesse [54].

Les symptômes de l'hypothyroïdie sont bien connus et les plus fréquents sont les suivants :

Tableau 40 : Symptômes de l'hypothyroïdie

. Voix rauque
. Peau sèche
. Ongles cassants
. Chutes de cheveux
. Frilosité
. Asthénie
. Crampe musculaire
. Faiblesse musculaire
. Constipation
. Ralentissement psycho-moteur
. Syndrome dépressif
. Bradycardie
. Hypotension artérielle
. Troubles du cycle menstruel

Source : Canaris et al. 1997 [122] ; Garber et al. 2012[16]

L'hypothyroïdie, en particulier infraclinique, est souvent pauci-symptomatique voir asymptomatique. Les symptômes, décrits précédemment, peuvent être, à tort, interprétés comme liés à la grossesse. Reconnaitre les femmes « à risque » d'hypothyroïdie sur la base de la symptomatologie peut être difficile et source d'erreur. *Canaris et al.* [122], dans une étude publiée dans *The Journal of General Internal Medicine*, rapportent que seulement 30 % des sujets atteints d'hypothyroïdie présentent un ou plusieurs des symptômes liés à cette affection, 20 % d'entre eux sont totalement asymptomatiques. Chez les sujets euthyroïdiens, 17 % d'entre eux décrivent un ou des symptômes de l'hypothyroïdie. Il est donc aisé de méconnaitre un grand nombre d'hypothyroïdie, d'autant plus au cours de la grossesse où la femme présente de grandes modifications hormonales physiologiques. Les symptômes de l'hypothyroïdie sont peu spécifiques et pas toujours perçus par les patientes. Des symptômes tels que la modification des phanères, la fatigue, ou la constipation font rarement suspecter, chez la femme enceinte, une dysthyroïdie, de par leur fréquence.

Vaidya et al. [34], en 2007, utilisent les facteurs de risque établis et retenus par les sociétés savantes pour définir deux groupes : « femmes à haut risque » et « femmes à faible risque » de présenter une hypothyroïdie. Chez ces 1500 femmes, ils évaluent la fonction thyroïdienne.

Le risque d'hypothyroïdie est, évidemment, significativement supérieur dans le groupe à « haut risque » (**RR = 6,5** ; IC 95 % [3,3 – 12,6] ; p < 0,0001).

Tableau 41 : Facteurs de risques de survenue d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse

Facteurs de risque	TSH augmentée (> 4,2 mUI/L)		
	RR	IC 95 %	*Valeur de P*
Personal history of thyroid disease	12.2	6.8–22	<0.0001
Personal history of type 1 diabetes and other autoimmune disorders	4.8	1.3–18.2	0.016
Family history of thyroid disorders	3.4	1.8–6.2	<0.0001
TPOAbs	8.4	4.6–15.3	<0.0001
Older age (>35 yr)	1.4	0.7–2.8	0.551
Smoking (all smokers)	1.0	0.8–1.2	0.993
Smoking during pregnancy	0.4	0.25–0.6	0.03
Previous pregnancy	0.9	0.7–1.1	0.739
History of miscarriage	1.3	1.1–1.6	0.425
South Asian ethnicity	2.8	1.6–4.6	0.04

Source : Vaidya et al. 2007 [34]

Les antécédents personnels de dysthyroïdie (**RR = 12,2** ; IC 95 % [6,8 – 22] ; p < 0,0001), de maladie auto-immune ou diabète de type 1 (**RR = 4,8** ; IC 95 % [1,3 – 18,2] ; p = 0,016), les antécédents familiaux de dysthyroïdie (**RR = 3,4** ; IC 95 % [1,8 – 6,2] ; p < 0,0001), ou les anticorps anti-thyroïdiens positifs (**RR = 8,4** ; IC 95 % [4,6 – 15,3] ; p < 0,0001) sont identifiés comme facteurs de risque de survenue d'hypothyroïdie pendant la grossesse. Tous ces résultats sont en adéquation avec les recommandations internationales quant au dépistage.
Cependant, près de 30 % des patientes ayant un taux de TSH supérieur à 4,2 mUI/L, donc présentant une hypothyroïdie, sont classées dans le groupe des femmes considérées comme à faible risque de déclarer une hypothyroïdie, selon les critères internationaux. Le dépistage ciblé des femmes à « haut risque » seules, expose à méconnaitre près d'un tiers [34, 58] des femmes atteintes d'hypothyroïdie pendant la grossesse.

En 2010, une étude similaire est publiée dans *The European Journal of Endocrinology*. *Horacek et al.* [123] démontrent que 55 % (IC 95 % [40 – 69]) des femmes nécessitant une supplémentation par L-THYROXINE ne sont pas diagnostiquées si l'on s'arrête au dépistage des femmes à haut risque. La proportion de femmes est plus importante dans cette étude car l'hypothyroïdie est retenue pour une TSH > 3,5 mUI/L (versus 4,2 mUI/L pour *Vaidya et al.*

[34]) et du fait de la recherche des anticorps-antithyroïdiens. Rappelons ici, que les recommandations de *The American Thyroid Association*, en 2011, préconisent une TSH < 2,5 mUI/L au premier trimestre de la grossesse [11]. *Chang et al.* [124], montrent, en 2011, que plus de 80 % des femmes présentant une hypothyroïdie pendant la grossesse ne sont pas diagnostiquées si l'on ne dépiste que les femmes considérées comme étant à haut risque.

L'hypothyroïdie, qu'elle soit clinique ou infraclinique [6], est en cause dans la survenue de complications obstétricales multiples (diabète gestationnel, HTA gravidique et prééclampsie, accouchement prématuré, hématome rétroplacentaire, MFIU…) et fœtales (trouble du développement neurologique fœtal).
Le risque de déclarer un diabète gestationnel augmente d'une fois et demi chez les patientes en hypothyroïdie [40]. Il existe une corrélation positive entre le taux de TSH, et la survenue du diabète gestationnel [40], de prééclampsie sévère [45, 77], et de MFIU et décès néonatal [80]. Le risque de décollement trophoblastique, ou hématome rétroplacentaire est trois fois plus important [14]. Le risque d'accouchement prématuré et d'admission en soins intensifs néonataux est deux à trois fois plus élevé [14, 43]. L'hypothyroïdie altère la fertilité [3] et augmente la survenue de FCS précoces répétées.
Le développement neurologique fœtal chez les enfants nés de mères en hypothyroïdie s'avère altéré. En effet, les études confirment des résultats moins bons aux tests d'évaluation neuro-intellectuelle et motrice [43, 46-48] chez les enfants nés de femmes non supplémentées pour une hypothyroïdie pendant la grossesse en comparaison aux enfants nés de mères en euthyroïdie. Plus de 30 % des enfants nés de mères non traitées pour une hypothyroïdie ont un quotient intellectuel inférieur aux autres enfants (un écart-type en moins) [125]. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le QI de l'enfant et le taux de TSH de la mère pendant la grossesse [47].
L'analyse des complications selon le taux de TSH confirme que celles-ci surviennent même lorsque la TSH est faiblement augmentée, c'est-à-dire que l'hypothyroïdie infraclinique est clairement en cause.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est simple. Il nécessite un dosage sanguin de la TSH. Le dosage de la TSH est fiable, accessible, non iatrogène, peu couteux et reproductible, donc répondant parfaitement aux critères d'un test de dépistage [56]. Il peut faire partie intégrante du bilan réalisé au début de la grossesse lors de la première consultation obstétricale. En cas d'anomalie du test de dépistage, la TSH peut être recontrôlée et compléter par d'autres tests

diagnostiques à savoir : dosage de la fraction libre de la T4, et des anticorps anti-thyroïdiens. De la même façon, ce dosage pourra également être réalisé en préconceptionnel lors d'une consultation au cours de laquelle la femme évoque un désir de grossesse et envisage l'arrêt de sa contraception. Ce test peut être prescrit par n'importe quel médecin (généraliste, endocrinologue, gynécologue médical, et obstétricien), et par la sage-femme.
L'interprétation de la TSH est bien définie et répond à des normes spécifiques établies par des experts en fonction de l'âge gestationnel. On retient une TSH inférieure à 2,5mUI/L au 1er trimestre et inférieure à 3 mUI/L aux 2e et au 3e trimestre de la grossesse [11]. Il n'y a pas d'erreur possible quant à l'interprétation et au diagnostic. Entre les années 1980 et aujourd'hui les techniques de dosage de la TSH ont largement évoluées. Les tests utilisés aujourd'hui sont des immuno-dosages dits de « troisième génération ». La sensibilité de ces techniques est suffisante pour donner un résultat pertinent aussi bien pendant la grossesse, c'est-à-dire non faussé par l'HCG [1-4], d'autant que l'élévation de l'HCG engendre une diminution de la TSH.

L'hypothyroïdie est très facilement supplémentée par LEVOTHYROXINE. Il s'agit d'un traitement bien connu, efficace et sur lequel nous avons un grand recul. Il est simple à instaurer dès le diagnostic posé, et simple à surveiller ainsi qu'à adapter. Chez la femme enceinte, aucun effet indésirable n'est rapporté, il n'existe pas de contre-indications au cours de la gestation. Le traitement par L-THYROXINE chez la femme enceinte ne présente aucun risque aussi bien pour la mère que pour le fœtus [28]. Il est démontré que ce traitement réduit significativement les complications obstétricales liées à l'hypothyroïdie [106], de même pour les femmes euthyroïdiennes ayant des anticorps-antithyroïdiens positifs [117].

Concernant les complications fœtales, aucune étude n'a à ce jour démontré l'efficacité du traitement par L-THYROXINE en cas d'hypothyroïdie infraclinique. En effet, *Lazarus et al.* [119], en 2012, conclut qu'il n'existe pas de bénéfice à supplémenter les femmes en hypothyroïdie infraclinique par L-THYROXINE pendant la grossesse. Le traitement ne permet pas d'améliorer les performances neuropsychologiques des enfants. Cette étude présente cependant des limites, notamment le terme auquel le traitement est initié, à savoir 13 SA [49]. Il semble que pour être bénéfique, le traitement par L-THYROXINE doit être instauré bien plus précocement au cours de la grossesse.
Le dépistage de l'hypothyroïdie, et donc la supplémentation par L-THYROXINE, nécessiterait d'être réalisé très précocement au cours de la grossesse. Nous avons vu

précédemment que les hormones thyroïdiennes sont nécessaires au bon développement du système nerveux central fœtal. Le développement neuronal fœtal a lieu au cours des premières semaines de gestation. A cette période précisément, l'apport en hormones thyroïdiennes est exclusivement d'origine maternelle, la thyroïde fœtale étant immature. C'est donc à cette même période que la fonction thyroïdienne maternelle doit être optimale pour assurer les besoins fœtaux et prévenir les complications. Il faut dépister et traiter dès que le désir de grossesse est évoqué, ou dès le diagnostic de grossesse établi. Les études analysant le bénéfice d'un traitement par L-THYROXINE ne sont pas concluantes car il faut débuter le traitement dès les premiers jours de grossesse, ou, idéalement, en préconceptionnel.

L'analyse financière de *Dosiou et al.* [126] en 2012, s'accorde avec *Mitchell et al.* [125] en 2004, en confirmant la rentabilité du dépistage de l'hypothyroïdie dans la population générale. En prenant en considération les complications obstétricales et fœtales secondaires à l'hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse, les auteurs démontrent que le dépistage de l'hypothyroïdie et donc le traitement par L-THYROXINE s'avère rentable. D'une part, il apparait rentable de dépister les femmes à « haut risque » plutôt que de ne pas dépister. Et d'autre part, le « dépistage universel » semble plus rentable que le « dépistage ciblé » pour les femmes à « haut risque ». Avant eux, deux études prépondérantes en 2008 [127] et 2009 [128] avançaient déjà cette idée.

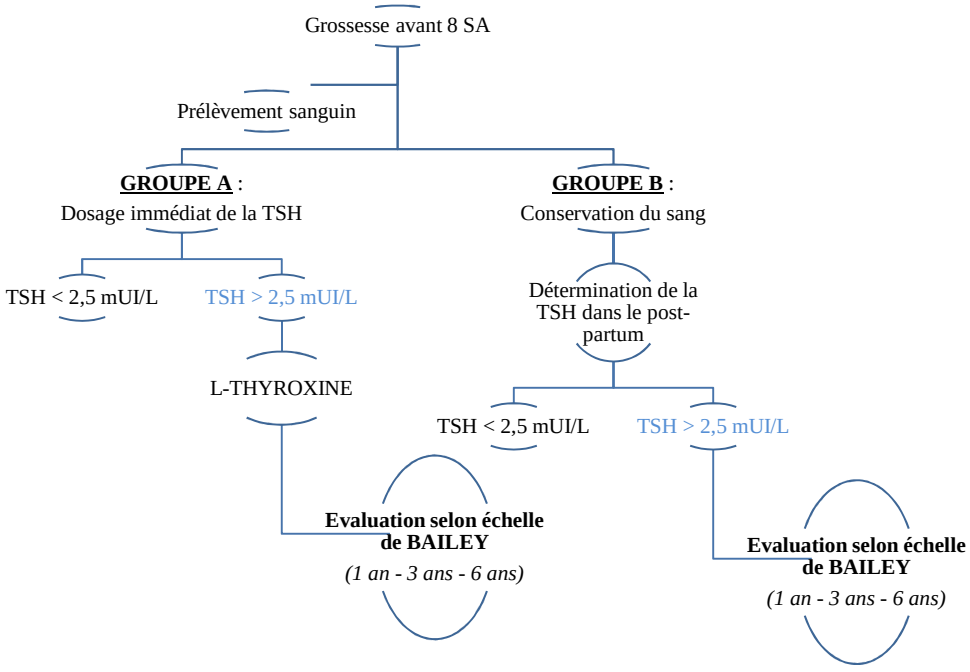
Le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique ou clinique pendant la grossesse permet de réduire significativement les complications obstétricales. La supplémentation par L-THYROXINE doit être instaurée dès le premier trimestre de la grossesse avec pour objectif une TSH < 2,5 mUI/L. Concernant l'intérêt du traitement par L-THYROXINE sur les complications neuropsychologiques fœtales, la majorité des données bibliographiques démontrent l'association entre l'hypothyroïdie infraclinique et la survenue de troubles du développement neuro-cognitif fœtal. Cependant seulement deux études prospectives, concernant l'efficacité du traitement, ont été publiées [48, 49, 119]. Leurs conclusions divergent quant à l'amélioration des fonctions neuro-cognitives des enfants lorsque la mère bénéficie d'une supplémentation par L-THYROXINE. Il s'agit là du seul point de discorde et de discussion sur la justification du dépistage et du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique pendant la grossesse. Dans ces études, le traitement est toujours instauré après 12 SA, en général entre 15 et 20 SA ce qui nous semble trop tardif.

Afin de compléter les données actuelles de la littérature, il serait pertinent de réaliser une étude prospective randomisée selon un schéma similaire à l'étude de *Lazarus et al.* de 2012 [119].

L'hypothèse principale est qu'il existe un intérêt à traiter les hypothyroïdies cliniques et infracliniques de façon systématique en début de grossesse, avant 8 SA. L'instauration suffisamment précoce du traitement par L-THYROXINE permettrait de réduire significativement les défauts de développement neuropsychologique chez les enfants nés de mères en hypothyroïdie.

Nous proposons le schéma d'étude prospective suivant, un essai contrôlé randomisé :

Figure 24 : Proposition d'un schéma d'étude



Il faut inclure des femmes de 18 à 40 ans, sans antécédent de dysthyroïdie, dont la grossesse est inférieure à 8 SA, une grossesse simple et de conception spontanée sans recours à l'aide médicale à la procréation.

Deux éléments sont importants. D'une part les patientes doivent être recrutées très tôt en début de grossesse par leur gynécologue de ville qui les suit de manière habituelle, pour

permettre la mise en place du traitement vers 8 – 9 SA. La randomisation se fait en deux groupes. Il y a, d'un côté, le « groupe traité » (groupe A), pour lequel la détermination du taux de TSH est immédiate plus ou moins suivie de l'instauration d'un traitement par L-THYROXINE si nécessaire. De l'autre côté, il y a le « groupe non traité » (groupe B) pour lequel la détermination du taux de TSH est différé au post-partum, aucun traitement n'est donc administré.

D'autre part, il convient de tester le développement neuro-cognitif des enfants selon une échelle adaptée, à savoir l'échelle de BAILEY. L'évaluation pédiatrique doit être réalisée à l'âge de 1 an et de 3 ans, en insu du groupe de randomisation initiale et par des praticiens formés à la réalisation de ce test.

Une telle étude permettrait de justifier le dépistage systématique de toutes les femmes (qu'elles soient à haut risque ou à faible risque de présenter une hypothyroïdie) en début de grossesse par dosage de la TSH sérique. Le dépistage serait préconceptionnel ou au cours du 1er trimestre précoce. De la même façon, la mise en place d'un traitement par LEVOTHYROX (1.5 µg/kg/jour) serait indiquée dès le diagnostic établi (dès la période préconceptionnelle et pour toute la durée de la grossesse). Ceci permettrait de diminuer les complications obstétricales et fœtales liées à l'hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse.

Cependant ce schéma d'étude semble difficilement réalisable. En effet, les prévalences (autant celle de l'hypothyroïdie chez la femme que celle du retard développemental des enfants) étant faibles, le nombre de sujets nécessaires serait considérable. A cela s'ajoute la difficulté du recrutement. La mise en place du traitement à 8 SA nécessiterait un recrutement encore plus précoce (à 4-5 SA) du fait des différentes étapes précédant l'inclusion (prise de contact avec les patientes, prescription du dosage, réalisation du dosage en laboratoire, communication des résultats, délai de réflexion). Il faudrait de plus solliciter tout un « réseau » de gynécologues et obstétriciens libéraux et de laboratoires de ville ainsi que prévoir le remboursement automatique du dosage de la TSH. Surtout, si le dosage de la TSH est fait après la randomisation, une grande partie des données recueillies (celles des femmes dont le dosage serait dans les limites de la normale) ne sera pas utilisée, ce qui ne parait pas envisageable dans une telle étude et peu acceptable pour ces participantes.

Malgré les limites de faisabilité d'une telle étude, la littérature nous offre suffisamment d'arguments pour préconiser le dépistage systématique et universel de l'hypothyroïdie chez les femmes en début de grossesse.

CONCLUSION

Chez la femme enceinte, la production d'hormones thyroïdiennes augmente de 50 % pour maintenir l'euthyroïdie. Lorsque la réserve fonctionnelle thyroïdienne est insuffisante, la glande n'est pas capable de produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes pour répondre à cette demande physiologique. La grossesse peut être qualifiée « d'épreuve d'effort » pour la glande thyroïde [129]. L'hypothyroïdie infraclinique est la première cause de désordre endocrinien au cours de la grossesse [11]. La prévalence est évaluée entre 0,5 et 2,5 % pour l'hypothyroïdie clinique. Concernant l'hypothyroïdie infraclinique, l'incidence tend à augmenter, les dernières études l'évaluent autour de 12 à 15 %.

L'hypothyroïdie infraclinique est significativement associée à un risque augmenté de complications obstétricales et à des troubles du développement neuro-cognitif chez l'enfant. Concernant les complications obstétricales, les données de la littérature sont sans appel. L'hypothyroïdie clinique et infraclinique sont en cause dans la survenue de diabète gestationnel, d'HTA et prééclampsie, de fausse couche spontanée précoce, de mort fœtale in utero et d'accouchement prématuré. Supplémenter les femmes enceinte par L-THYROXINE, à dose efficace, réduit significativement l'incidence des complications obstétricales décrites. Concernant les complications fœtales, c'est-à-dire les troubles du développement neurologique fœtal, seules deux études prospectives [48, 119] pertinentes traitent de l'efficacité du traitement par L-THYROXINE. Leurs conclusions divergent quant à l'amélioration des fonctions neuro-cognitives des enfants lorsque la mère bénéficie d'une supplémentation. Seulement nous trouvons de nombreux biais et limites à ces études qui nécessiteraient d'être complétées par d'autres travaux de recherche.

Néanmoins, selon les critères définis par l'OMS concernant les tests de dépistage, celui de l'hypothyroïdie entre parfaitement dans les critères. Le dosage de la TSH est un test acceptable, non invasif, reproductible et peu couteux. Le traitement par L-THYROXINE est efficace sur la survenue des complications obstétricales, et ne présente pas d'effet indésirable connu à ce jour. Le bénéfice du dépistage et donc du traitement systématique des

hypothyroïdies pendant la grossesse, selon les normes spécifiques établies pour chaque trimestre, ne fait aucun doute et apparait pleinement justifié

1. Glinoer, D. and C.A. Spencer, *Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?* Nat Rev Endocrinol, 2010. **6**(9): p. 526-9.
2. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.* Thyroid, 2003. **13**(1): p. 3-126.
3. Glinoer, D., *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology.* Endocr Rev, 1997. **18**(3): p. 404-33.
4. Dashe, J.S., et al., *Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges.* Obstet Gynecol, 2005. **106**(4): p. 753-7.
5. Vaidya, B., et al., *Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey.* Eur J Endocrinol, 2012. **166**(1): p. 49-54.
6. Glinoer, D. and M. Abalovich, *Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy.* BMJ, 2007. **335**(7614): p. 300-2.
7. Lazarus, J.H., *Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile?* J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 397012.
8. Vila, L., et al., *Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified.* Endocrinol Nutr, 2012. **59**(9): p. 547-60.
9. Abalovich, M., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8 Suppl): p. S1-47.
10. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(8): p. 2543-65.
11. Stagnaro-Green, A., et al., *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* Thyroid, 2011. **21**(10): p. 1081-125.
12. Reid, S.M., et al., *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD007752.
13. Glinoer, D., *What happens to the normal thyroid during pregnancy?* Thyroid, 1999. **9**(7): p. 631-5.
14. Casey, B.M., et al., *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 239-45.
15. Stagnaro-Green, A., *Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy.* Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(3): p. 478-87.
16. Garber, J.R., et al., *Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association.* Endocr Pract, 2012: p. 1-207.
17. Surks, M.I., et al., *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management.* JAMA, 2004. **291**(2): p. 228-38.
18. Secretariat, W.H.O., et al., *Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation.* Public Health Nutr, 2007. **10**(12A): p. 1606-11.
19. Allan, W.C., et al., *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening.* J Med Screen, 2000. **7**(3): p. 127-30.
20. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
21. Heward, J. and S.C. Gough, *Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease.* Clin Sci (Lond), 1997. **93**(6): p. 479-91.
22. Payami, H., S. Joe, and G. Thomson, *Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families.* Genet Epidemiol, 1989. **6**(1): p. 137-41.
23. Broadley, S.A., et al., *Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey.* Brain, 2000. **123 (Pt 6)**: p. 1102-11.

24. Canaris, G.J., et al., *The Colorado thyroid disease prevalence study.* Arch Intern Med, 2000. **160**(4): p. 526-34.
25. Sawin, C.T., et al., *The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study.* Arch Intern Med, 1985. **145**(8): p. 1386-8.
26. Vanderpump, M.P., et al., *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey.* Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **43**(1): p. 55-68.
27. Vanderpump, M.P. and W.M. Tunbridge, *Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism.* Thyroid, 2002. **12**(10): p. 839-47.
28. Chang, D.L. and E.N. Pearce, *Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines.* J Thyroid Res, 2013. **2013**: p. 851326.
29. Budenhofer, B.K., et al., *Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy.* Arch Gynecol Obstet, 2013. **287**(1): p. 1-7.
30. Granfors, M., et al., *Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: a population-based study.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(7): p. 2687-92.
31. Tudela, C.M., et al., *Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes.* Obstet Gynecol, 2012. **119**(5): p. 983-8.
32. Blatt, A.J., J.M. Nakamoto, and H.W. Kaufman, *National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. 777-84.
33. Caron, P., *[Thyroid dysfunctions and pregnancy].* Presse Med, 2011. **40**(12 Pt 1): p. 1174-81.
34. Vaidya, B., et al., *Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 203-7.
35. Casey, B.M. and K.J. Leveno, *Thyroid disease in pregnancy.* Obstet Gynecol, 2006. **108**(5): p. 1283-92.
36. Glinoer, D., *Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy.* Growth Horm IGF Res, 2003. **13 Suppl A**: p. S45-54.
37. Gharib, H., et al., *Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(1): p. 581-5; discussion 586-7.
38. Klein, R.Z., et al., *Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women.* Clin Endocrinol (Oxf), 1991. **35**(1): p. 41-6.
39. Altomare, M., et al., *High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women.* J Endocrinol Invest, 2013. **36**(6): p. 407-11.
40. Casey, B.M., et al., *Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy.* Obstet Gynecol, 2007. **109**(5): p. 1129-35.
41. Matalon, S., et al., *Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome.* J Reprod Med, 2006. **51**(1): p. 59-63.
42. Mannisto, T., et al., *Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 772-9.
43. Su, P.Y., et al., *Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. 3234-41.
44. Cleary-Goldman, J., et al., *Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome.* Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 85-92.
45. Wilson, K.L., et al., *Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy.* Obstet Gynecol, 2012. **119**(2 Pt 1): p. 315-20.
46. Li, Y., et al., *Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(6): p. 825-9.
47. Klein, R.Z., et al., *Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring.* J Med Screen, 2001. **8**(1): p. 18-20.

48. Haddow, J.E., et al., *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.* N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 549-55.
49. Negro, R. and A. Stagnaro-Green, *Clinical Aspects of Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Thyroid Screening in Pregnancy.* Endocr Pract, 2014: p. 1-34.
50. Moreno-Reyes, R., et al., *High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(9): p. 3694-701.
51. Taura, M., M. Izumi, and S. Nagataki, *Release of thyroid hormone from circulating thyroglobulin in the rat.* Acta Endocrinol (Copenh), 1986. **111**(2): p. 209-12.
52. Osotimehin, B. and A.A. Awotedu, *Serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, thyroxine binding globulin and thyroxine binding pre-albumin concentrations in healthy African adults.* Trop Geogr Med, 1981. **33**(3): p. 281-6.
53. Shupnik, M.A., E.C. Ridgway, and W.W. Chin, *Molecular biology of thyrotropin.* Endocr Rev, 1989. **10**(4): p. 459-75.
54. Casey, B.M., *Subclinical hypothyroidism and pregnancy.* Obstet Gynecol Surv, 2006. **61**(6): p. 415-20; quiz 423.
55. Smallridge, R.C., et al., *Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know?* Thyroid, 2005. **15**(1): p. 54-9.
56. Cignini, P., et al., *Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature.* J Prenat Med, 2012. **6**(4): p. 64-71.
57. Roti, E., R. Minelli, and M. Salvi, *Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(5): p. 1679-82.
58. Forehan, S., *Thyroid disease in the perinatal period.* Aust Fam Physician, 2012. **41**(8): p. 578-81.
59. Fisher, D.A., *Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders.* Clin Obstet Gynecol, 1997. **40**(1): p. 16-31.
60. Stricker, R., et al., *Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals.* Eur J Endocrinol, 2007. **157**(4): p. 509-14.
61. Demers, L.M. and C.A. Spencer, *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.* Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(2): p. 138-40.
62. Soldin, O.P., et al., *Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency.* Thyroid, 2004. **14**(12): p. 1084-90.
63. Gilbert, R.M., et al., *Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women.* Med J Aust, 2008. **189**(5): p. 250-3.
64. Haddow, J.E., et al., *The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy.* J Med Screen, 2004. **11**(4): p. 170-4.
65. Glinoer, D., et al., *Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(1): p. 197-204.
66. Spencer, C.A., et al., *National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4236-40.
67. McClain, M.R., et al., *Sequential first- and second-trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism: a FaSTER trial study.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 129 e1-6.
68. Panesar, N.S., C.Y. Li, and M.S. Rogers, *Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women.* Ann Clin Biochem, 2001. **38**(Pt 4): p. 329-32.

69. Marwaha, R.K., et al., *Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women.* BJOG, 2008. **115**(5): p. 602-6.
70. Soldin, O.P., D. Soldin, and M. Sastoque, *Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide.* Ther Drug Monit, 2007. **29**(5): p. 553-9.
71. Bocos-Terraz, J.P., et al., *Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women.* BMC Res Notes, 2009. **2**: p. 237.
72. Baskin, H.J., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism.* Endocr Pract, 2002. **8**(6): p. 457-69.
73. Handisurya, A., et al., *Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH).* Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(6): p. 963-9.
74. Lind, T., W.Z. Billewicz, and G. Brown, *A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy.* J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1973. **80**(12): p. 1033-9.
75. Taddei, S., et al., *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3731-7.
76. Davis, L.E., K.J. Leveno, and F.G. Cunningham, *Hypothyroidism complicating pregnancy.* Obstet Gynecol, 1988. **72**(1): p. 108-12.
77. Leung, A.S., et al., *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies.* Obstet Gynecol, 1993. **81**(3): p. 349-53.
78. Kharb, S., D. Sardana, and S. Nanda, *Correlation of thyroid functions with severity and outcome of pregnancy.* Ann Med Health Sci Res, 2013. **3**(1): p. 43-6.
79. Tan, T.O., Y.W. Cheng, and A.B. Caughey, *Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications?* Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(5): p. e1-3.
80. Benhadi, N., et al., *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death.* Eur J Endocrinol, 2009. **160**(6): p. 985-91.
81. Negro, R., et al., *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. E44-8.
82. Krassas, G.E., K. Poppe, and D. Glinoer, *Thyroid function and human reproductive health.* Endocr Rev, 2010. **31**(5): p. 702-55.
83. Joshi, J.V., et al., *Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre.* J Postgrad Med, 1993. **39**(3): p. 137-41.
84. Scott, J.C., Jr. and E. Mussey, *Menstrual Patterns in Myxedema.* Am J Obstet Gynecol, 1964. **90**: p. 161-5.
85. Bohnet, H.G., K. Fiedler, and F.A. Leidenberger, *Subclinical hypothyroidism and infertility.* Lancet, 1981. **2**(8258): p. 1278.
86. Gerhard, I., et al., *Thyroid and ovarian function in infertile women.* Hum Reprod, 1991. **6**(3): p. 338-45.
87. Shalev, E., et al., *Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary?* Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(5): p. 1191-2.
88. Grassi, G., et al., *Thyroid autoimmunity and infertility.* Gynecol Endocrinol, 2001. **15**(5): p. 389-96.
89. Arojoki, M., et al., *Hypothyroidism among infertile women in Finland.* Gynecol Endocrinol, 2000. **14**(2): p. 127-31.
90. Poppe, K., et al., *Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women.* Thyroid, 2002. **12**(11): p. 997-1001.
91. Abalovich, M., et al., *Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility.* Gynecol Endocrinol, 2007. **23**(5): p. 279-83.
92. Julvez, J., et al., *Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment.* Epidemiology, 2013. **24**(1): p. 150-7.

93. de Escobar, G.M., et al., *The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development.* Semin Perinatol, 2008. **32**(6): p. 380-6.
94. Pop, V.J., et al., *Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy.* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(2): p. 149-55.
95. Utiger, R.D., *Maternal hypothyroidism and fetal development.* N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 601-2.
96. Bernal, J. and F. Pekonen, *Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain.* Endocrinology, 1984. **114**(2): p. 677-9.
97. Iskaros, J., et al., *Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(7): p. 2620-3.
98. Pharoah, P.O., I.H. Buttfield, and B.S. Hetzel, *Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy.* Lancet, 1971. **1**(7694): p. 308-10.
99. Berbel, P., et al., *Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation.* Thyroid, 2009. **19**(5): p. 511-9.
100. Delange, F., *Iodine deficiency as a cause of brain damage.* Postgrad Med J, 2001. **77**(906): p. 217-20.
101. Zimmermann, M.B., *The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy.* Public Health Nutr, 2007. **10**(12A): p. 1584-95.
102. Man, E.B. and W.S. Jones, *Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8-month-old infants.* Am J Obstet Gynecol, 1969. **104**(6): p. 898-908.
103. Klein, R.Z. and M.L. Mitchell, *Maternal hypothyroidism and child development. A review.* Horm Res, 1999. **52**(2): p. 55-9.
104. Wier, F.A. and C.L. Farley, *Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy.* J Midwifery Womens Health, 2006. **51**(3): p. 152-8.
105. Montoro, M., et al., *Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism.* Ann Intern Med, 1981. **94**(1): p. 31-4.
106. Abalovich, M., et al., *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy.* Thyroid, 2002. **12**(1): p. 63-8.
107. Kothari, A. and J. Girling, *Hypothyroidism in pregnancy: pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements.* BJOG, 2008. **115**(13): p. 1704-8.
108. Verga, U., et al., *Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(5): p. 798-802.
109. Harington, C.R. and G. Barger, *Chemistry of Thyroxine: Constitution and Synthesis of Thyroxine.* Biochem J, 1927. **21**(1): p. 169-83.
110. Gartner, R. and M. Reincke, *[Substitution of thyroid hormones].* Internist (Berl), 2008. **49**(5): p. 538, 540-4.
111. Alexander, E.K., et al., *Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism.* N Engl J Med, 2004. **351**(3): p. 241-9.
112. Rotondi, M., et al., *Effects of increased thyroxine dosage pre-conception on thyroid function during early pregnancy.* Eur J Endocrinol, 2004. **151**(6): p. 695-700.
113. Zigman, J.M., S.E. Cohen, and J.R. Garber, *Impact of thyroxine-binding globulin on thyroid hormone economy during pregnancy.* Thyroid, 2003. **13**(12): p. 1169-75.
114. Yassa, L., et al., *Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3234-41.
115. Abalovich, M., et al., *Adequate Levothyroxine Doses for the Treatment of Hypothyroidism Newly Discovered During Pregnancy.* Thyroid, 2013.
116. Casey, B.M., et al., *Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol, 2006. **107**(2 Pt 1): p. 337-41.

117. Negro, R., et al., *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2587-91.
118. Negro, R., et al., *Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(4): p. 1699-707.
119. Lazarus, J.H., et al., *Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function.* N Engl J Med, 2012. **366**(6): p. 493-501.
120. Committee on Patient, S., I. Quality, and L. Committee on Professional, *ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy.* Obstet Gynecol, 2007. **110**(4): p. 959-60.
121. Garber, J.R., et al., *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association.* Endocr Pract, 2012. **18**(6): p. 988-1028.
122. Canaris, G.J., J.F. Steiner, and E.C. Ridgway, *Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease?* J Gen Intern Med, 1997. **12**(9): p. 544-50.
123. Horacek, J., et al., *Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding.* Eur J Endocrinol, 2010. **163**(4): p. 645-50.
124. Chang, D.L., et al., *Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(9): p. E1452-6.
125. Mitchell, M.L. and R.Z. Klein, *The sequelae of untreated maternal hypothyroidism.* Eur J Endocrinol, 2004. **151 Suppl 3**: p. U45-8.
126. Dosiou, C., et al., *Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(5): p. 1536-46.
127. Dosiou, C., et al., *Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis.* Eur J Endocrinol, 2008. **158**(6): p. 841-51.
128. Thung, S.F., E.F. Funai, and W.A. Grobman, *The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(3): p. 267 e1-7.
129. Shah, M.S., T.F. Davies, and A. Stagnaro-Green, *The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test.* Minerva Endocrinol, 2003. **28**(3): p. 233-45.

FRIESS Hélène 2014 TOU3 1511

DEPISTAGE ET TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE PENDANT LA GROSSESSE : UNE REVUE DE LA LITTERATURE

le jeudi 3 avril 2014, à Jules Guesdes

L'hypothyroïdie est l'endocrinopathie la plus fréquente au cours de la grossesse, elle s'explique par les modifications physiologiques nombreuses liées à la gestation qui engendrent une stimulation importante de la glande thyroïde. L'incidence de l'hypothyroïdie clinique est estimée entre 0,3 et 2,5 % chez la femme enceinte, alors que l'hypothyroïdie infraclinique est estimée entre 2 et 5 %., jusqu'à 15 % dans de récentes études.

L'hypothyroïdie infraclinique est en cause dans la survenue de nombreuses complications obstétricales telles que le diabète gestationnel, la prééclampsie, l'accouchement prématuré, l'hématome rétroplacentaire, la mort fœtale in utéro et les fausses couches spontanées précoces. Egalement elle engendre un déficit du développement neurocognitif chez l'enfant. L'instauration d'un traitement par L-THYROXINE dès le premier trimestre a montré son efficacité sur la régression des complications obstétricales. Concernant le développement neurocognitif des enfants, les études divergent quant à l'efficacité du traitement alors qu'il existe une baisse significative des fonctions intellectuelles d'enfants nés de mères en hypothyroïdie.

Les recommandations actuelles, européennes et internationales, préconisent un dépistage ciblé des femmes considérées comme étant à « haut risque » de déclarer une hypothyroïdie pendant la grossesse. Aux vues des données scientifiques actuelles, il nous paraît justifié de recommander le dépistage systématique de toutes les femmes en début de grossesse et d'instaurer un traitement systématique.

Titre en anglais : UNIVERSAL SCREENING AND TREATMENT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY : REVIEW OF THE LITERATURE

Discipline administrative : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Mots-clés : Hypothyroïdie, Grossesse, Dépistage, TSH, L-THYROXINE

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde
BP 7202 31073
TOULOUSE Cedex 7

Directeur de thèse : Philippe CARON