

FAUT-IL DÉPISTER SYSTÉMATIQUEMENT LES DYSTHYROÏDIES ET CARENCES EN IODE AVANT LA GROSSESSE?

Journées DES Décembre 2013

Hélène LASOLLE (Lyon)

Dysthyroïdies et Fertilité

- Modifications hormonales**

Krassas and al., Thyroid Function and Human Reproductive Health, Endocrine Reviews, June 2010 as doi:10.1210/er.2009-0041

	Thyrotoxicosis		Hypothyroidism	
	Males	Females	Males	Females
SHBG	↑	↑	↓ or N	↓
E ₂	N or ↑	↑	N	↓
Estrone		↑		↓
Production rate of estrogens		→		→ or ↓
Metabolic clearance rate of estrogens or androgens	↓	↓	↓	↓
Free E ₂	↑	→		N
Testosterone	↑	↑	↓	↓
Δ4-Androstenedione		↑	↓	↓
DHEA	↑	↑	↓	
Free testosterone	→		↓	N
Bioavailable testosterone	↑			
Conversion of testosterone to Δ4-androstenedione	↑	→ or ↑	↓	↑
Androgen conversion to estrone	↑	↑		
Progesterone	↑	↓ or →		↓ or →
LH	↑ or →	↑ or →	N	N
FSH	↑ or →	↑ or →	N	N
After GnRH				
LH	↑	↑	I	I

- **Fertilité dans les études :**

- Pour l'hyperthyroïdie : *peu d'études, peu concluantes*, pas de différence de prévalence d'hyperthyroïdie entre femmes infertiles et contrôles, prévalence de l'infertilité 5,8% en cas d'hyperthyroïdie
- Pour l'hypothyroïdie : *beaucoup plus d'études*, **augmentation prévalence hypothyroïdie** chez les femmes hypofertiles jusqu'à 14% contre 2-3% chez les contrôles, augmentation du nombre de conceptions après traitement

→ Pas de recommandations pour un dépistage en préconceptionnel

Dysthyroïdies et grossesse : Epidémiologie

ATA 2011	1 ^{er} Trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Normes TSH (mUI/L)	0,1-2,5	0,2-3	0,3-3

- **Hyperthyroïdie**

- Présente dans 0,1 à 0,4 % des grossesses (European Society et ATA)
- Maladie de Basedow dans 85% des cas
- *Glinoeur D 1998 Thyroid hyperfunction during pregnancy. Thyroid 8:859–864*

• Hypothyroïdie

- Ac Anti TPO chez 5-15% (European society) et TSH élevée chez 2 à 3% des femmes en âge de procréer a priori en bonne santé
- Hypothyroïdie avérée dans 0,3 à 0,5 % des grossesses (ATA, European society)
- Hypothyroïdie infraclinique dans 2 à 2,5% des grossesses (ATA, European society)
- *Pathologie relativement fréquente, on rappelle le dépistage systématique de T21 (1/700 Naissances, 1/2000 Naissances vivantes, prévalence 5/10 000), Mucoviscidose (prévalence 1/10 000)*

- Casey and al., 2005, *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes*. *Obstet Gynecol* 105:239–245
 - Sur 17 298 femmes présentées à la maternité de Parkland < 20 SG
 - 404 (2,3%) présentaient une hypothyroïdie infraclinique définie comme une **TSH > 97,5% pour l'âge gestationnel et T4 libre > 0,680 ng/dL**

- Hieronimus and al., *Statut iodé et fonction thyroïdienne chez 330 femmes de la région niçoise évaluées en deuxième partie de grossesse*, *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 218–224
 - Sur 330 patientes incluse à la maternité de Nice, à **30 SA**,
 - prévalence de l'hypothyroïdie fruste de 26,3 % (**TSH > 2,5 mUI/l**) à 3,9 % (**TSH > 4 mUI/l**)
 - 1,2 à 1,3 % des femmes combinaient T4L basse (< 9 ou < 12 pmol/l) **et** TSH supérieure à 2,5 mUI/l.

• Facteurs de risque de Dysthyroïdies

- L'âge seul n'est **PAS** un facteur de risque
- Etude rétrospective des Facteurs associées à une dysthyroïdie 1560 femmes (40 avec TSH > 4,32 mui/L) dans l'étude de Vaidya and al. en 2007
- → Aucun facteur relié à l'hyperthyroïdie
- → 6 facteurs reliées à l'hypothyroïdie

ATCD perso de dysthyroïdie	12,2
ATCD perso de DT1 ou patho AI	4,8
ATCD familiaux de dysthyroïdies	3,4
Ac anti TPO	8,4
Tabac actif	0,4

2 études évaluant l'efficacité de ces FdR

- Vaidya and al
 - FdR : ATCD personnel ou familial de pathologie thyroïdienne, ATCD personnel de pathologie AI
 - 1560 femmes enceintes
 - Norme TSH : 0,03-4,2 mui/L
 - 30 % des hypothyroïdies dans le groupe à faible risque ; Si on ajoute Age > 35 ans, tabagisme actif, histoire de FC, 15% restent non dépistées
 - Prévalence Hyperthyroïdie identique dans les 2 groupes
- Wang and al
 - FdR : ATCD personnel ou familial de pathologie thyroïdienne, ATCD personnel de pathologie AI ou dT1, signes cliniques, Goitre, ATCD irradiation cervicale, ATCD FC, prématurité, infertilité
 - 2899 femmes enceintes
 - Normes TSH : 0,13 – 3,93 mui/L
 - 81,6 % des hypothyroïdies non diagnostiquées
 - Prévalence hyperthyroïdie identique dans les 2 groupes
- **Différence significative de prévalence des hypothyroïdies dans le groupe avec FdR**
 - **Mais Cas non diagnostiqués très importants ++**
 - **Un Test de dépistage doit être Sensible ++**

Conséquences des dysthyroïdies

- **Complications de l'hypothyroïdie avérée**

- maternelles : **HTA gravidique/ pré éclampsie** dans 22 % des cas contre 7,6% chez les témoins (Leung and al., 1993), **anémie, avortements spontanés, hémorragies du post partum, décollements placentaires**
- foétales : **RCIU, prématurité**, risque de **perte foétale de 60%** (Abalovich and al), **anomalies développement neurocognitif** : perte 7 points QI à 7-10 ans
(étude cas témoins de Haddow publiée en 1999 sur 62 enfants de mères ayant une hypothyroïdie mal contrôlée pendant la grossesse soit TSH > 99,7% ou TSH 98-99,6 + LT4 basse)

- **Données variables pour l'hypothyroïdie infraclinique :**
 - **HTA/ pré éclampsie** dans 15 % contre 7,6% chez les témoins dans l'étude de Leung and al.
 - **Augmentation du taux de perte foetale** : Negro et al, 2010
 - Taux de perte foetale de 3,6% dans le groupe avec TSH < 2,5 mUI/L et de 6,1% dans le groupe avec TSH entre 2,5 et 5 mui/L
 - Taux d'accouchement prématuré non différent.
 - Augmentation des **décollements placentaires** (RR = 3), des **détresses respiratoires néonatales** et **admission en USI** (RR = 1,8) dans l'étude de Casey and al

- **Effets délétères des Ac anti TPO**

- **Augmentation du Taux de perte fœtale** dans l'étude de Negro et de 2006
- → Réduction significative du taux de perte fœtale (13,8 vs 3,5 %) et de naissances prématurées (22,4% vs 7,9%) en cas de traitement par LT4 qqsoit la TSH, si les Ac Anti TPO sont positifs

- **Complications de l'hyperthyroïdie**

- Maternelles : insuffisance cardiaque congestive, pré éclampsie
- Fœtales : RCIU, **petits poids**, MFIU, prématurité (induite ou non), tachycardie, avance d'âge osseux, anasarque

- Männistö and al., *Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort*, Journal Clin Endocrinol Metab, July 2013, 98(7):2725–2733

- Etude sur **223 512 grossesse**, cohorte rétrospective
- Hypothyroïdie et pré éclampsie OR 1,47, prématurité OR 1,34, admission en USI OR 2,08
- Hyperthyroïdie et pré éclampsie OR 1,78, prématurité OR 1,81, Admission USI OR 3,70

Les essais randomisés d'intervention

Lazarus and al., Antenatal Screening for Hypothyroidism and Childhood Cognitive Impairment, N Engl J Med. 2012 February 9; 306(6)

- Essai randomisé sur 21 846 femmes enceintes
- 2 Groupes : dépistage systématique, contrôles
- Evaluation du QI à 3 ans
- QI moyen 99,2 en cas de dépistage, 100 dans le groupe contrôle,
- → différence non significative

- Essai **randomisé** sur 4562 femmes enceintes
- 2 groupes : dépistage universel vs recherche de cas
- Evaluation du **taux de complications** (critère de jugement principal)
- Pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les complications
- Mais nette différence dans le nombre de dysthyroïdiens (par patient)

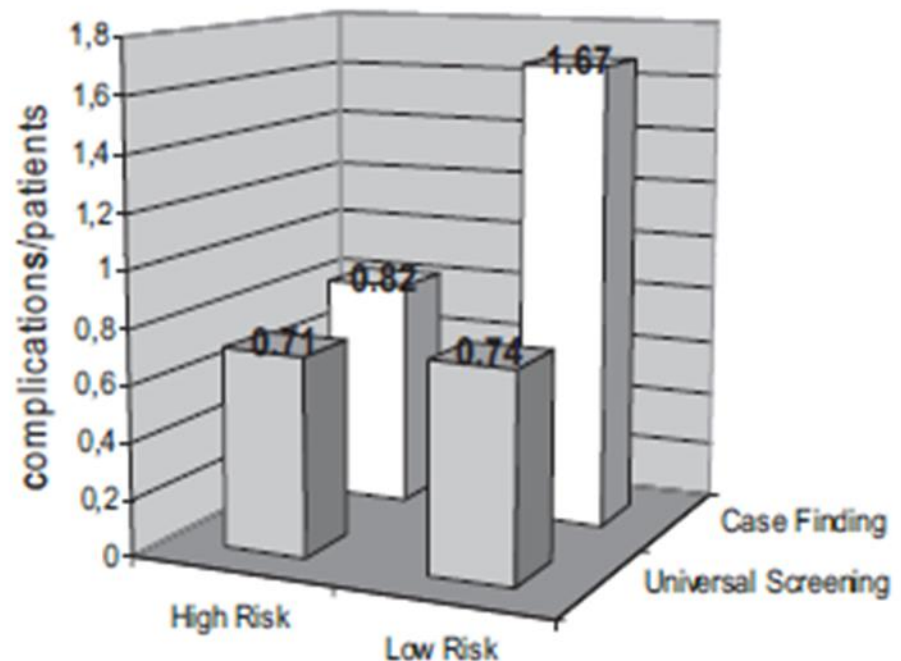


FIG. 2. Complications in patients with thyroid dysfunction, divided by study group (case finding or universal screening) and risk classification (high risk or low risk) (complications/patients: case finding high risk, 0.82; case finding low risk, 1.67; universal screening high risk, 0.71; universal screening low risk, 0.74).

Recommandations

Endocrine Society

- Le dépistage systématique d'une dysthyroïdie AVANT la grossesse n'est PAS recommandé
- Mais interrogatoire sur d'éventuels facteurs de risque

ATA

- Pas assez d'arguments pour ou contre le dosage de TSH AVANT la grossesse CHEZ les femmes à HAUT risque

Endocrine Society

- N'a pas pu statuer
- *Une partie* était pour un dosage **SYSTEMATIQUE** de la TSH au 1^{er} TRIMESTRE
- *Une autre* pour un dépistage en cas de **HAUT risque** de dysthyroïdie

ATA

- Pas assez d'arguments pour ou contre le dosage systématique de TSH au 1^{er} TRIMESTRE de la grossesse
- Mais **recherche SYSTEMATIQUE de facteurs de risque** de dysthyroïdie chez les femmes enceintes et pratique d'un **dépistage ciblé**

Endocrine Society

Femmes considérées à haut risque

- Age > 30
- ATCD familial de pathologie thyroïdienne AI ou hypothyroïdie
- ATCD personnel de DT1, ou pathologie AI, de Fausses couches, accouchement prématurés, Irradiation facio cervicale, chirurgie thyroïdienne
- Goitre, Anticorps anti TPO, Signes clinique d'hypothyroïdie
- Infertilité
- Région de carence iodée

ATA

Femmes considérées à haut risque

- Age > 30
- ATCD familial de dysthyroïdie
- ATCD de dysthyroïdie, de chirurgie de la thyroïde, d'irradiation tête/cou, de DT1, de pathologie AI, de fausses couches, accouchements prématurés
- **Utilisation d'amiodarone, lithium, administration récente de produit de contraste**
- Signes cliniques, goître, Ac anti TPO
- **BMI > 40**
- Infertilité
- Région de carence iodée

Endocrine Society

- Dépistage systématique d'Ac anti TPO non recommandé que ce soit avant ou au début de la grossesse
- Cependant, en cas de présence d'Ac anti TPO, il est recommandé de doser la TSH AVANT la grossesse, au 2^{ème} et 3^{ème} TRIMESTRE

ATA

- Pas assez d'argument pour statuer pour ou contre le dépistage des AC anti TPO
- ni pour ou contre le traitement des femmes euthyroïdiennes avec Ac anti TPO positifs.

Les Carences en Iode

- Population française considérée comme **non carencées en Iode** avec une iodurie médiane à 136 microg/L
- Carence modérée chez les femmes enceintes avec une iodurie médiane entre 50 et 100 microg/L
 - Effet TSH like de l'hCG, augmentation de production des hormones thyroïdiennes de 20-40 %,
 - augmentation TBG induite par œstrogènes
 - Transfert placentaire de l'Iode (besoins fœtaux)
 - Excrétion urinaire augmentée

Comment dépister une carence en iode

- Besoins
 - chez la femme enceinte et allaitante évalués à 250 microg/j,
 - 150 microg/j chez la femme en âge de procréer
- Iodurie
 - Objectif chez la femme enceinte 150 à 250 microg/L
 - Variabilité inter et intra individus : variations nyctémérales et selon les jours
 - Marqueur à l'échelle populationnel
- TSH ? augmentée
- Thyroglobuline ? augmentée
- T4L ? abaissée

Conséquences d'une carence en Iode

- **Sévère**

- Augmentation du taux de perte fœtale, mort-nés, Mortalité périnatale
- Crétinisme : déficience cognitive sévère, surdité-mutisme, raideur

- **Légère à modérée : iodurie 50-150 microg/L**

- Maternels : Goitre gestationnel, Augmentation TSH et TG, diminution T4
- F taux : goitre, RCIU, petit poids de naissance, Retard de développement cognitif

- → Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)
Bath and al., *The Lancet* - 27 July 2013, Vol. 382, Issue 9889, Pages 331-337
- → Hynes and al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort, *JCEM*, 2013 May;98(5):1954-62.

Effets d'une supplémentation iodée en cas de carence modérée

- Sur le développement psycho-moteur de l'enfant
 - Berbel and al., Quotients de développement à 18 mois en coordination motrice et socialisation 101,8 vs 87,5
 - Velasco and al., Scores de développement (BSID) entre 3-18 mois 108,74 vs 102,65 chez témoins
- **→ Meilleurs scores de développement chez les enfants substitués mais pas d'essai randomisé**

- Sur la thyroïde fœtale
 - → Diminution du volume thyroïdien fœtal
 - Klett an al. : diminution de 18 % avec supplémentation
- Sur la fonction thyroïdienne maternelle
 - → Augmentation de la TSH dans certaines études
 - → Diminution du volume thyroïdien
 - → Pas d'augmentation des thyroïdites du post partum (Nohr and al)

Recommandations

- **OMS 2005** :
- supplémentation en iode chez les femmes en âge de procréer dans les pays où < 90% des foyers ont accès au sel iodé.

- **ATA 2011**
- Apports conseillés de **250 microg/j** pour les femmes enceintes et allaitantes
 - → En Amérique du nord, nécessité supplémentation orale de 150 microg/j
- Eviter un apport total > 500-1000 microg/j

- **Endocrine Society**

- Apports conseillées de 150 microg/j chez les femmes en âge de procréer, **250 mcicrog/j** en cas de grossesse ou allaitement (compléments avec 150-200 mcicrog/j)
- Sans excéder un apport total de 500 mcicrog/j

- **AU TOTAL**

- Evaluation de l'apport grâce à la iodurie sur une cohorte +/- bilan thyroïdien sanguin si besoin
- Pas de recommandation de dépistage à l'échelon individuel mais nécessité d'une **supplémentation** après évaluation précise des apports dans la région