



# 13<sup>ème</sup>

Congrès de la Fédération Nationale des Associations Régionales  
d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme

Saint-Petersbourg  
2-5 juin 2011



## La Gynécologie et l'Obstétrique face à l'auto-immunité thyroïdienne

Jacques Orgiazzi

Congrès de la FENAREDIAM  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
Juin 2011

## Les questions à aborder:

Autoimmunité thyroïdienne et

- infertilité et PMA
- déroulement de la grossesse
- modalités du dépistage
- post-partum

Autoimmunité elle-même ou TSH élevée ?

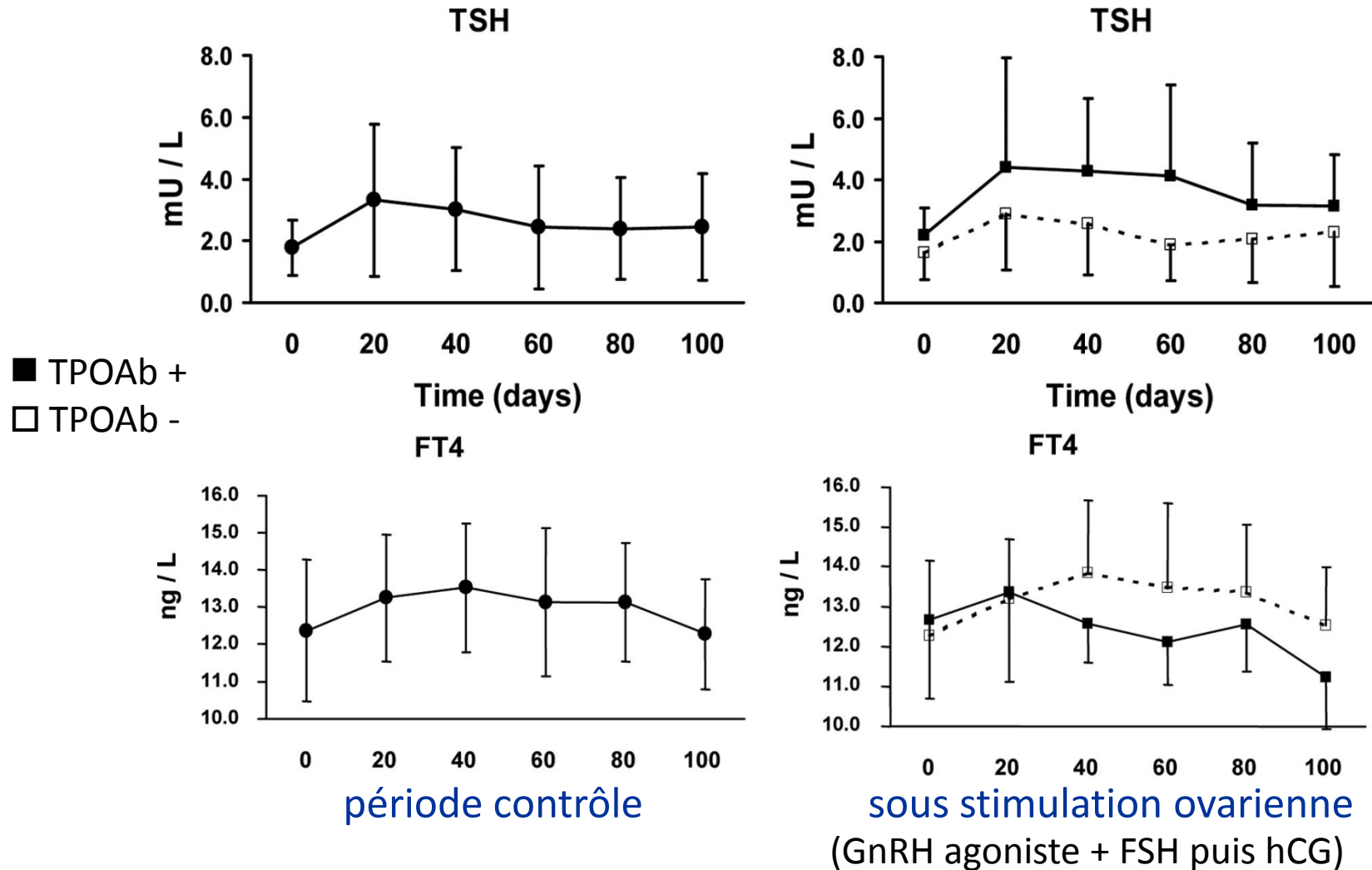
## Autoimmunité thyroïdienne et infertilité féminine

- Wilson et al, 1975 : 77 vs 77 femmes, pas de différence
- Roussev et al, 1996 : 108 patientes, 65 % AIT vs 7 %
- Geva et al, 1997 : AIT x 4 en cas d'infertilité
- Kaider et al, 1999 : 81 % AIT vs 10 %
- Reimand et al, 2001 : 41 % AIT vs 15 %
  
- Poppe K et I, 2002 : AIT x 2,25 chez infertiles; x 3,57 si **endométriose**
- Janssen et al, 2004 : **PCO**
  - ACAT + chez 27 % vs 8 %
  - critères écho de thyroïdite chez 42 % vs 6,5 %
  - TSH plus élevée en cas de PCO
  
- Abalovich et al, 2007 : pas de diff. d'AIT entre infertiles et contrôles mais hypothy infra-clinique chez 14 vs 4% (étude rétrospective)

## Autoimmunité thyroïdienne et infertilité féminine

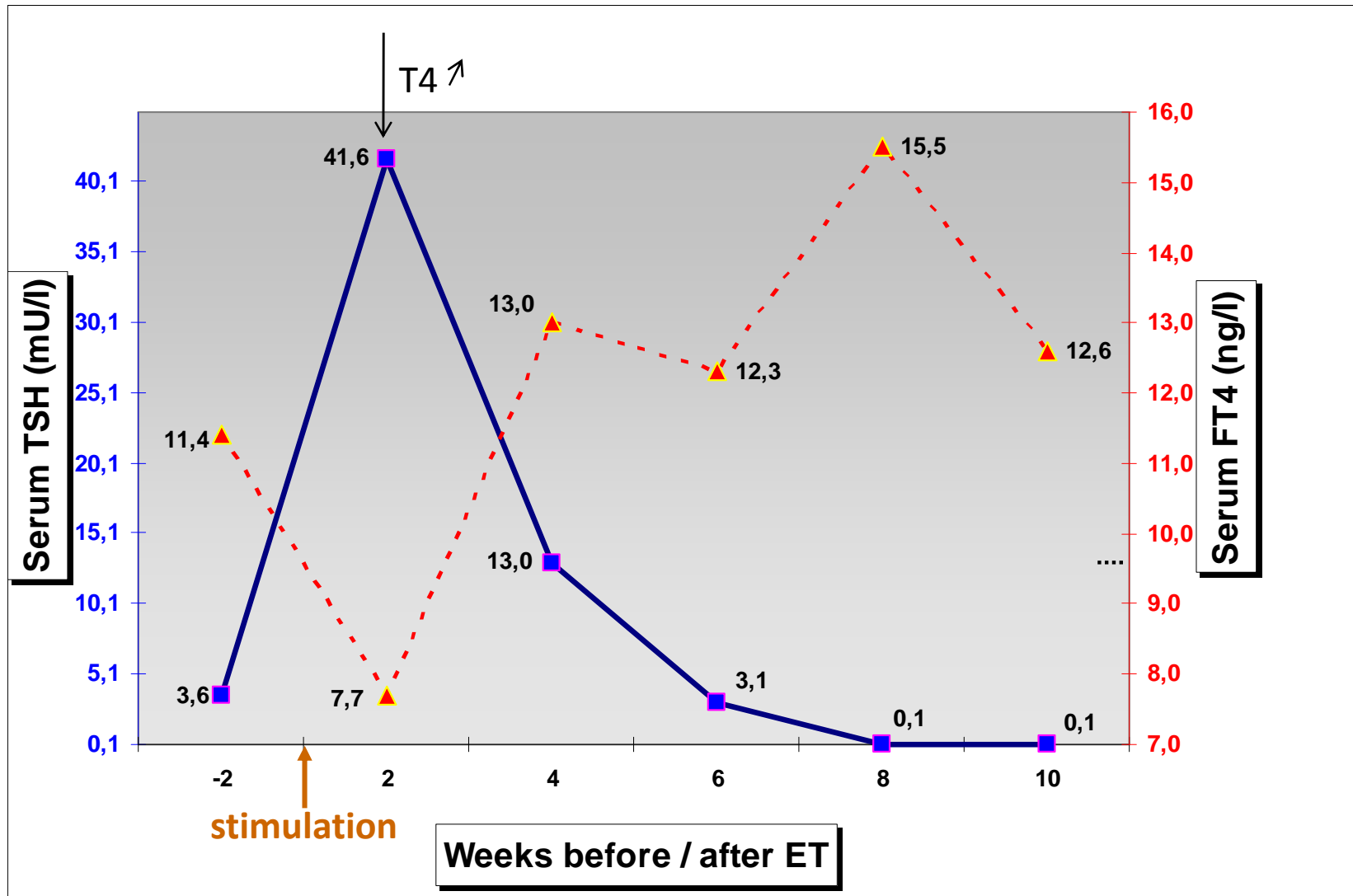
- Globalement, l'infertilité féminine liée à une endométriose ou à une dysfonction tubaire ou ovarienne s'accompagne significativement d'un contexte d'autoimmunité thyroïdienne
- Rôle respectif de l'autoimmunité ou du risque d'hypothyroïdie avec retentissement sur la fonction hypothalamo-hypophysaire (pulsatilité de LH, hyperprolactinémie)
- Impact de l'autoimmunité thyroïdienne sur la conduite de la procréation médicalement assistée

K. Poppe *et al.*, Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity  
(*J Clin Endocrinol Metab*, 2004)

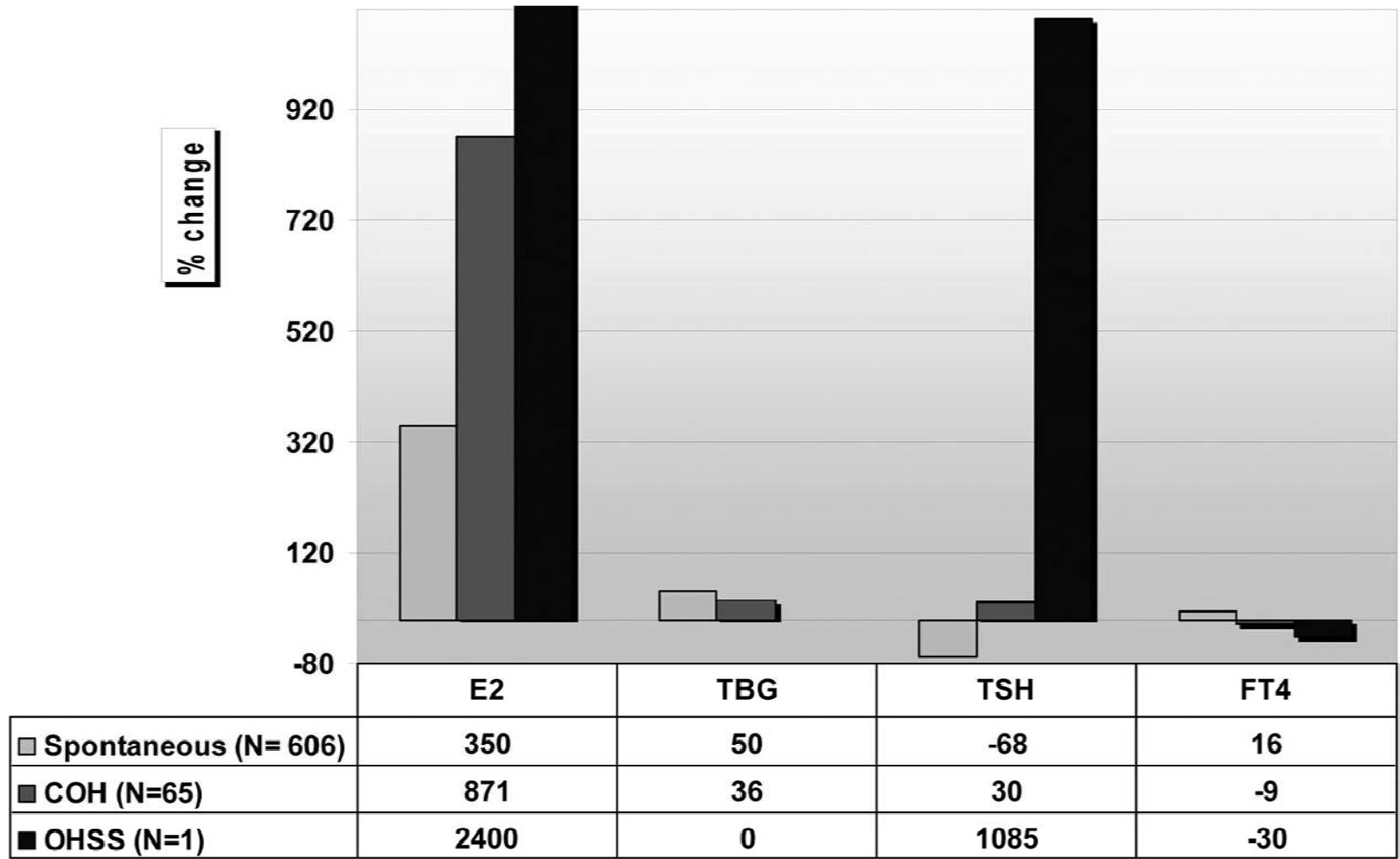


# Retentissement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

K. Poppe *et al.*: *Thyroid*, 2008



Comparaison des modifications des taux de TSH, FT4, TBG et E2 en début de grossesse, spontanée ou induite  
 (Krassas G, Koppe K et Glinoyer D, Endocrine Rev, 2010)



## Impact thyroïdien de la stimulation ovarienne

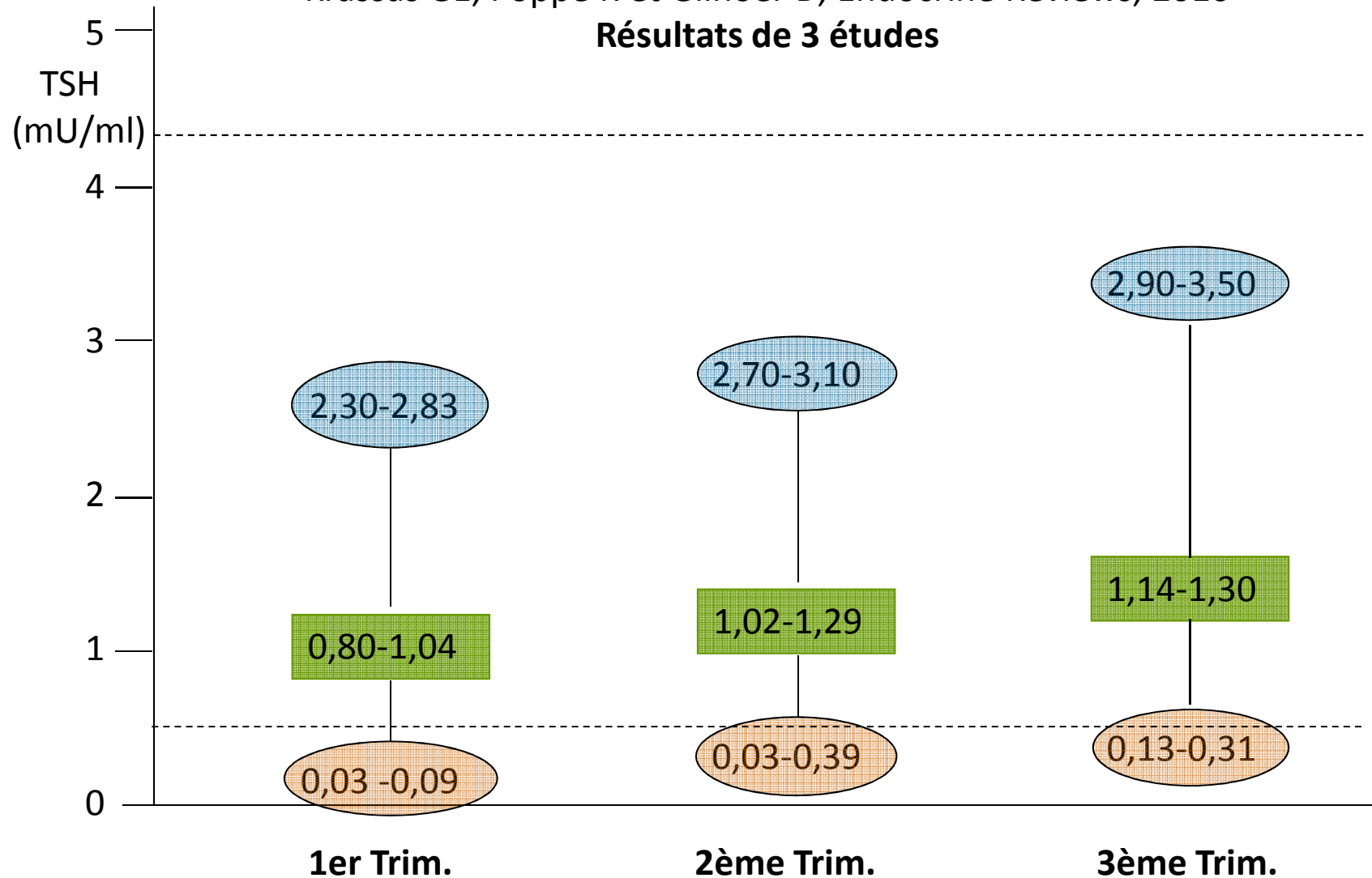
- la stimulation ovarienne décuple la concentration de E2  
(→ de 3402 vs 359 pmol/l)
- d'où la nécessité d'un accroissement de la sécrétion thyroïdienne en raison de l'augmentation de TBG et des besoins de TSH
- physiologiquement, c'est le rôle de hCG de stimuler précocément la production de T4, peut-être impliquée dans l'implantation et la physiologie du début de la grossesse
- l'autoimmunité limite la réponse thyroïdienne

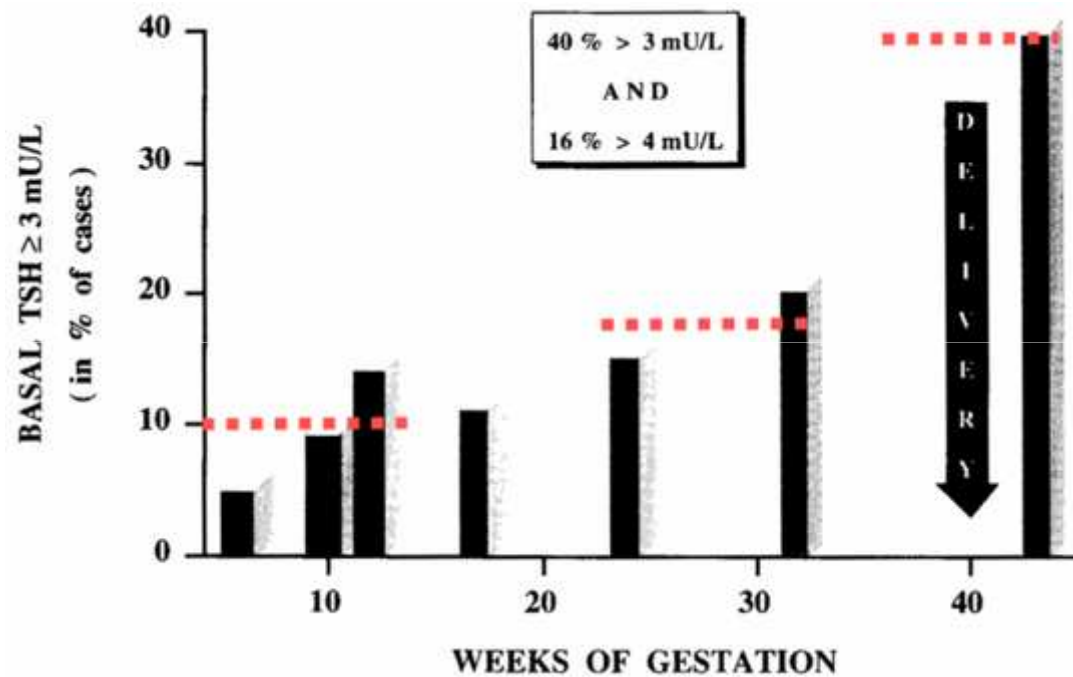


# Valeurs normales de la TSH au cours de la grossesse

Krassas GE, Poppe K et Glinoyer D, Endocrine Reviews, 2010

## Résultats de 3 études

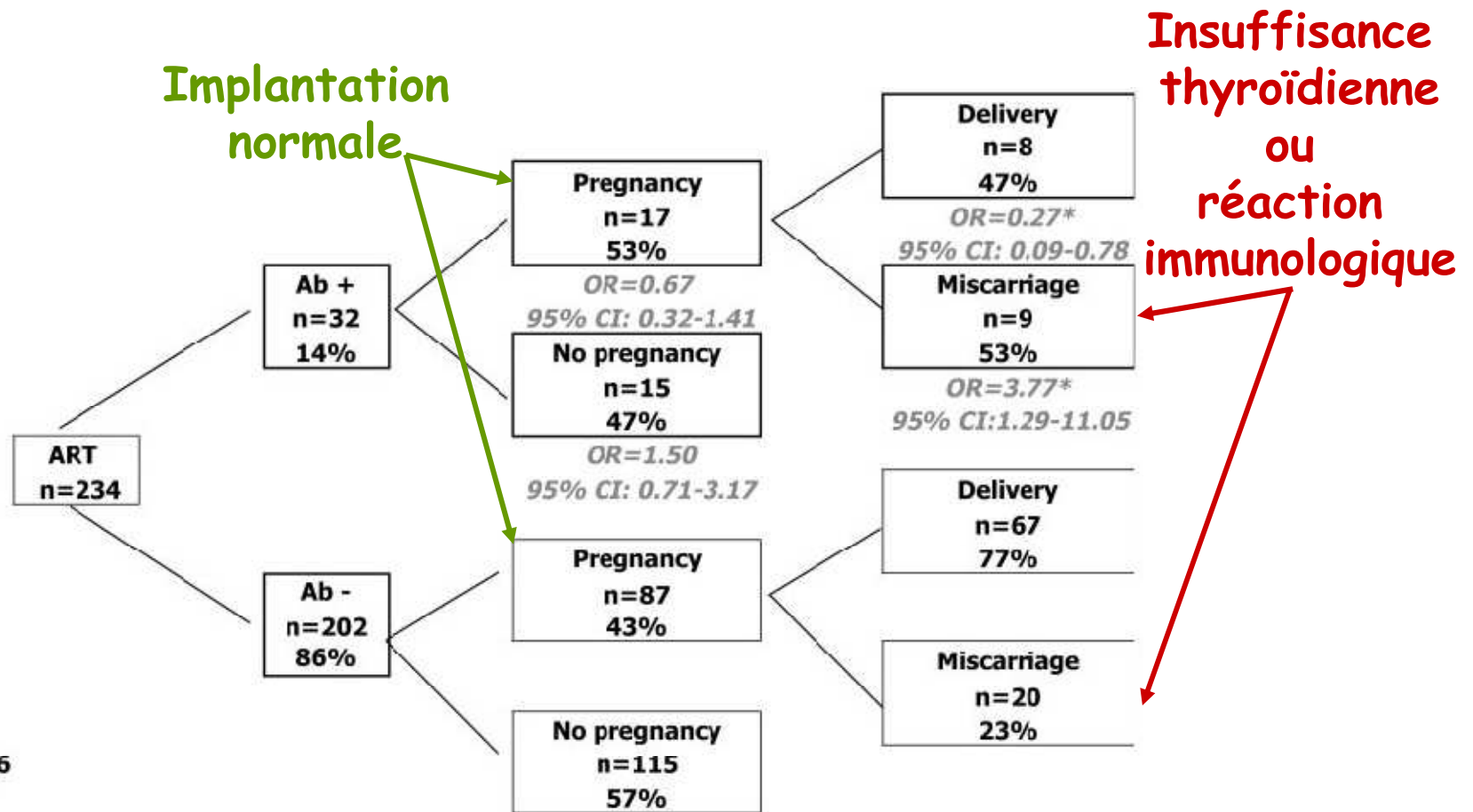




Progression de l'hypothyroïdie chez des patientes avec anticorps anti-thyroïde (Glinier 1991)

Poppe K et al,

Assisted Reproduction and Thyroid Autoimmunity: An Unfortunate Combination? (*J Clin Endocrinol Metab* 88: 4149–4152, 2003)



## Méta-analyse de l'association entre AIT et fausses-couches ( $\geq 3$ FC)

53 articles, 22 études retenues, 14 cohortes et 8 études cas-contrôles

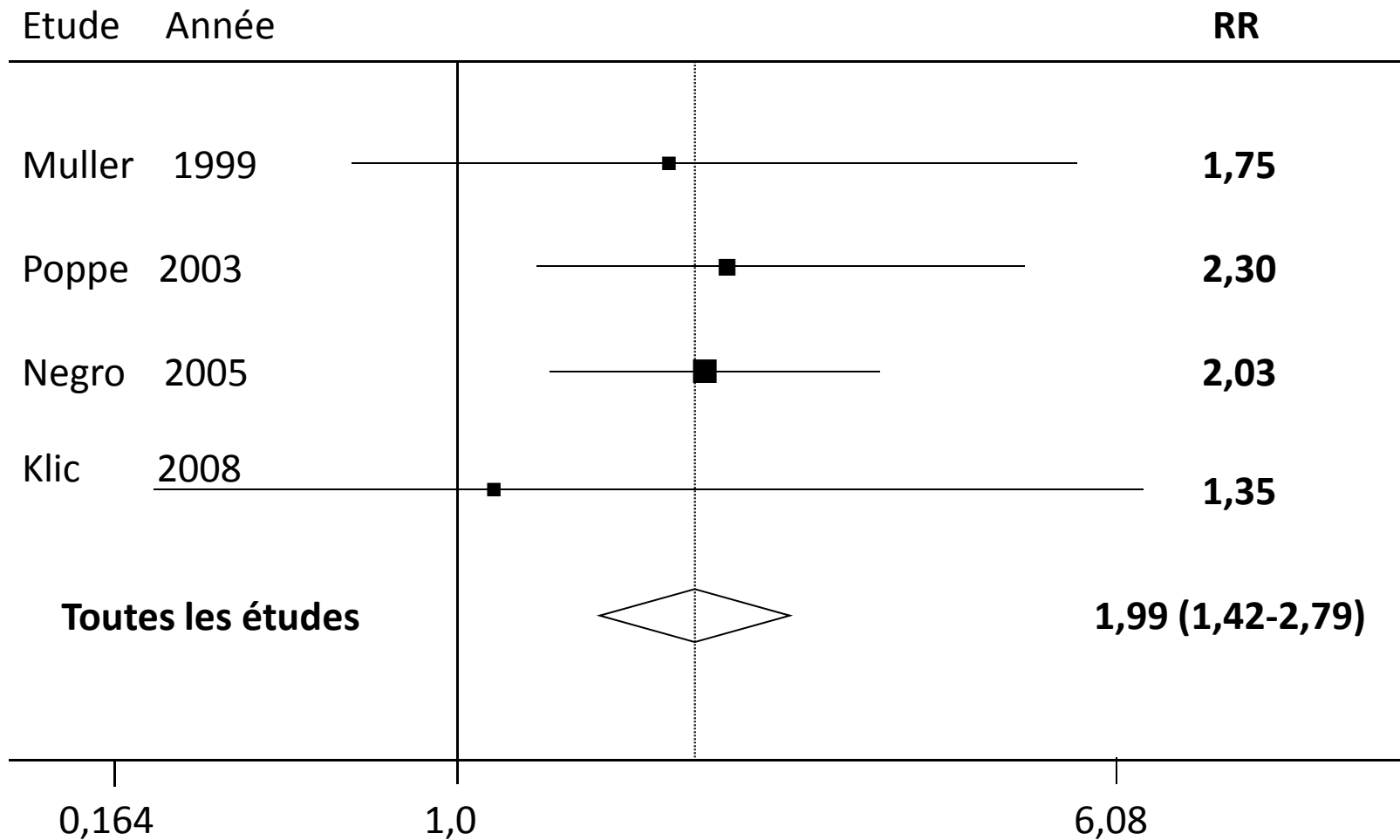
	<u>Risque relatif</u>	<u>OR</u>
Études cas - contrôle 435 +/1718 vs 168 +/1421	2,55 (1,42-4,57)	Z=3,13 (P=0,02)
Etudes de cohortes 598 +(120 FC) – 4870 -(313 FC)	2,31 (1,9-2,8)	Z=8,35 ( P<0,00001)

---

Chen L et Hu R, Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis, Clin Endocrinol, 2011

Toulis KA et al, Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis.

Eur J Endocrinol (2010) 162, 643–652



# Impact de l'autoimmunité thyroïdienne sur la grossesse (1)

## 1. Association de FC avec plusieurs maladies autoimmunes

- syndrome des phospholides (7-8%), lupus (22%)
- mais exclusion des cas avec d'autres AC

## 2. Autoimmunité contre l'Unité Foeto-Placentaire ?

- lympho B circulants ↗ en cas de FC
- infiltrats endométriaux de lympho T
- rôle du microchimérisme ?

---

Chen L et Hu R, Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis, Clin Endocrinol, 2011

## Impact de l'autoimmunité thyroïdienne sur la grossesse (2)

### 3. Rôle direct des ACAT ?

- mais dose-dépendance...non démontrée

### 4. Facteurs non immunologiques

- risque de FC et âge: 25–29 ans:10,7%

30–34 ans: 14,2%

35–39 ans: 26,2%

**la prévalence des  
ACAT ↗ avec l'âge**

- fonction thyroïdienne:  $\Delta$  TSH de 0,61 entre ACAT+ et ACAT-  
rôle de l'hypothyroïdie relative

---

Chen L et Hu R, Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis, Clin Endocrinol, 2011

**Roberto Negro, Alan Schwartz, Riccardo Gismondi, Andrea Tinelli,  
Tiziana Mangieri, and Alex Stagnaro-Green**

**Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy is Associated  
with Negative Pregnancy Outcomes**

**J Clin Endocrin Metab, June 2011**



## ACAT (1er trimestre) et complications de la grossesse (1)

(Negro R et al, JCEM, 2011)

	ACAT – (N: 3348)	ACAT + (N: 245)
Age (ans)	28 (17-40)	29 (17-42)
Maternités ant (%)	30	30
Tabac (%)	5,4	4,6
TSH 1er Trim (mU/l)	0.82 (0,1-2,49)	1,25 (0,05-2,48)
Dysthyr fam (%)	13	13
Goitre (%)	0.9	1,2
DT1 (%)	0,1	0,4
Préma anter (%)	1,4	1,2

Exclus de la cohorte totale de

- les cas de fausses-couches (FC) (n : 194)
- les cas avec TSH-1er Trim  $\geq 2,5$  mIU/l sans acdnts de FC (n: 714)
- les cas avec hyperthyroïdie sans acdnts de FC (n: 15)

## ACAT (1er trimestre) et complications de la grossesse (2)

(Negro R et al, JCEM, 2011)

	ACAT – (N: 3348)	ACAT + (N: 245)	P	
HTA	5,6*	6,1*	NS	
Pre-éclampsie	3,6	3,3	NS	
Diab gestat	3,8	3,3	NS	
Césarienne	21,0	22,4	NS	
Prématurité	6,0	6,5	NS	
<b>Détresses respir</b>	<b>1,2</b>	<b>3,3</b>	<b>0,005</b>	
Néo-natologie	5,3	5,3	NS	
Petit poids	4,8	6,5	NS	
Macrosomie	5,8	7,3	NS	
<b>Grande premat</b>	<b>1,8</b>	<b>4,5</b>	<b>0,003</b>	
<b>Premat</b>	<b>4,9</b>	<b>2,4</b>	<b>0,078</b>	
Apgar<	0,5	0,8	NS	
Mort neonat	0,6	0,8	NS	
Complication autre	0,7	0,8	NS	(* %)

# ACAT et complications périnatales

(revue littérature)

## **ACAT et prématurité**

- corrélation +
  - Glinoyer et al - Belgique (1994): 16,0 vs 8,0 %;  $p < 0.005$
  - Ghafoor et al - Pakistan (2006): 26.8 vs 8.0 %;  $p < 0.01$
  - Negro et al - Italie (2006): 22.4 vs. 8.2 %
- corrélation -
  - Tierney et al - Australie (2009)
  - Stagnaro-Green et al - Etats-Unis (2005)

## **ACAT et risque d'autres complications périnatales**

- Männistö et al - Suède (2009): mort périnatale
- Haddow et al - Etats-Unis (2010): rupture prémat des mbnes
- Abbassi-Ghanavati et al - Etats-Unis (2010): DPPNI (x3)

**Negro R et al,**  
**Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with**  
**TSH Levels between 2.5 and 5.0 mU/l in the First Trimester of Pregnancy**  
 JCEM, 2010

	<b>Gr A (n=3481)</b>		<b>Gr B (n=642)</b>	
	<b>FC +</b> (n=127) <b>3,6%*</b>	<b>FC -</b> (n=3354) 96,4%	<b>FC +</b> (n=39) <b>6,1%*</b>	<b>FC -</b> (n=603) 93,9%
TSH (mU/l)	0,72 (0,3-1,3)	0,82 (0,4-1,4)	3,29 (2,8-3,6)	3,14 (2,8-3,4)
FT4 (pmol/l)	12,4 ±2,2	12,2± 2,1	9,9 ±2,4	10,6±2,5
Atcd de FC	2,4%	1,4%	0%	1,5%

\*p=0,006

# Analyse de 18 études (2000 cas) concernant l'impact de l'hypothyroïdie infra-clinique sur la grossesse et le fœtus.

(Krassas G, Poppe K et Glinoeer D, Endocr Rev, 2010)

## Evènements / Anomalies

### 1. Prématurité

Petit poids de naissance

### 2. Avortement spontané précoce

### 3. HTA, pré-éclampsie

décollement placentaire

souffrance fœtale pendant le travail

mortalité péri-natale

hémorragie du post-partum

## Interventions thérapeutiques ?

5 essais de traitement de patientes avec AIT ayant présenté des FC répétées:

- Igiv: 88% de grossesses (pas de contrôles; Kiprof et al, )
- Igiv + aspirine/héparine: succès dans 51 vs 27 % (Sher et al)
- Igiv > 90 % succès (Stricker et al )
- T4: succès dans 81 % vs 55 % avec Igiv (Vaquero et al )
  
- Etude de Negro et al

**Negro R et al.**

**LT4 in Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy**

JCEM, 2006

Cohorte de 984 femmes enceintes

- 115 sont TPOAb + réparties en 2 groupes

A, n=57 → L-T4

B, n=(58) → placebo

- 869 sont TPOAb - : contrôles

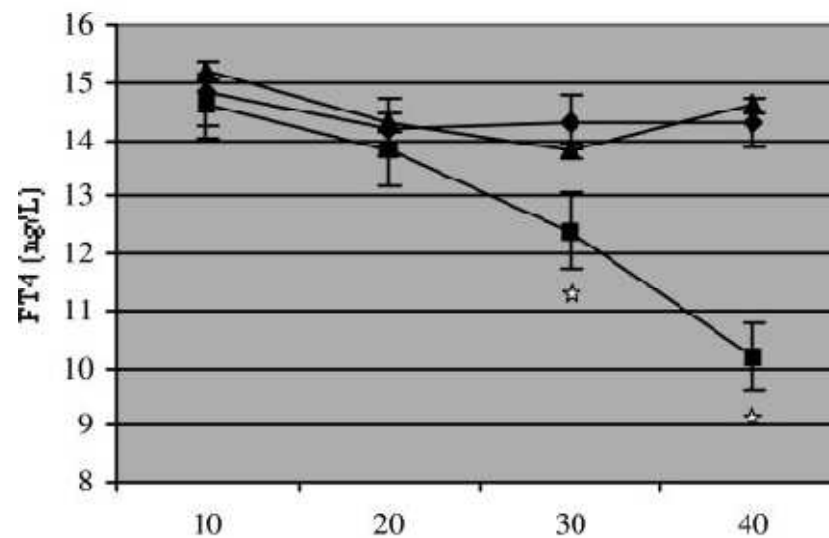
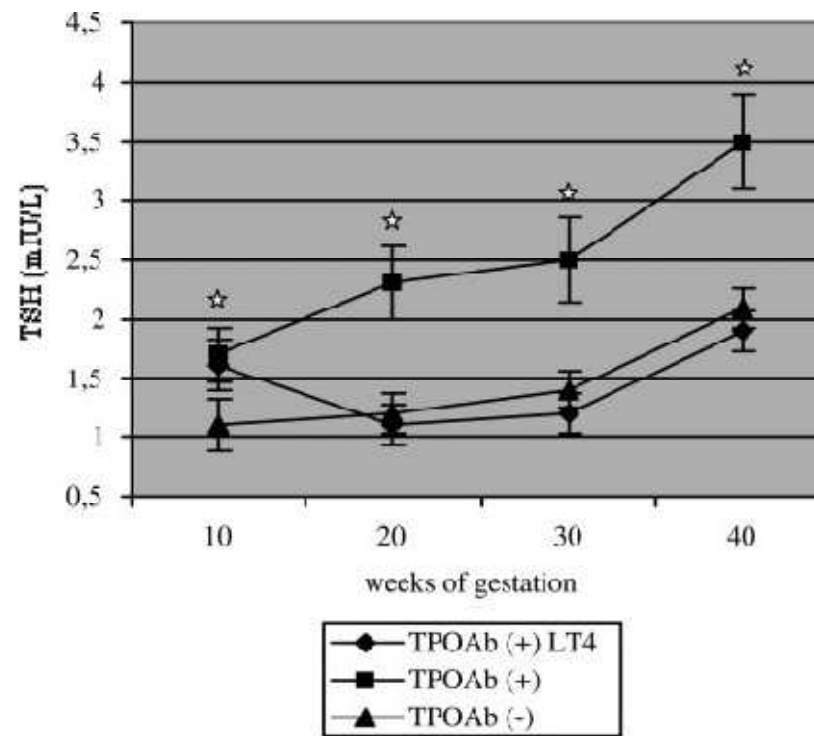
Dose de T4:

0,5 µg/kg/j si TSH < 1,0 mU/l

0,75 µg/kg/j si TSH 1,0-2,0 mU/l

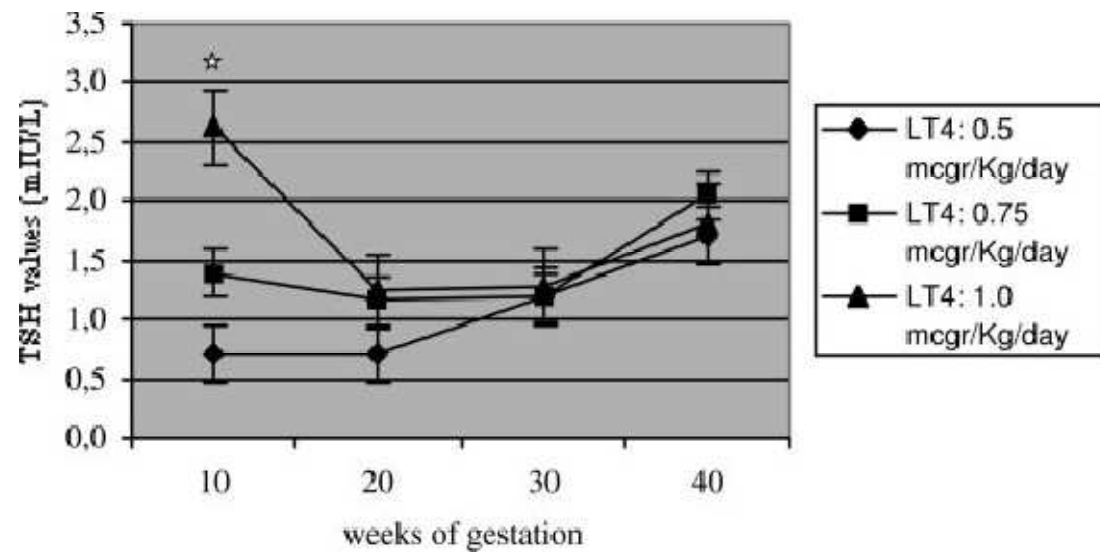
1,0 µg/kg/j si TSH > 2,0 mU/l or TPOAb > 1500 kU/l

Negro *et al.*,  
L-T4, grossesse  
et autoimmunité  
thyroïdienne.  
*JCEM 2006*

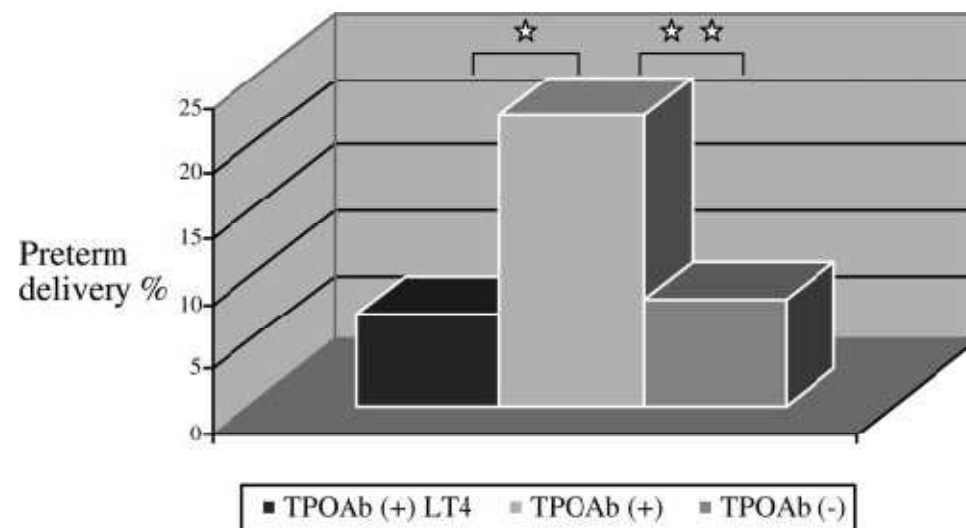
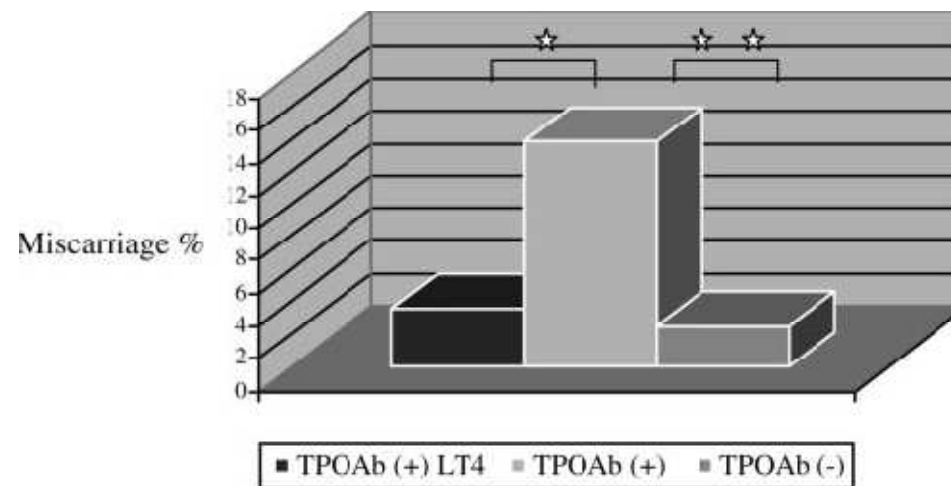




Negro *et al.*,  
L-T4, grossesse  
et autoimmunité  
thyroïdienne.  
*JCEM 2006*



Negro *et al.*,  
L-T4, grossesse  
et autoimmunité  
thyroïdienne.  
*JCEM 2006*



Mais...

Kelly Tierney K et al (Australie):

Thyroid function and auto-antibody status among women who spontaneously deliver under 35 weeks of gestation, *Clinical Endocrinology* (2009)

→ Parmi une population de 8000 femmes enceintes:  
pas de différence de prévalence de MTAI entre celles  
qui accouchent avant 35 semaines ou à terme !

## La question des recommandations du dépistage de la dysthyroïdie maternelle

Controversée encore...

Mais

- hypothyroïde infraclinique : 1,6 – 2,5 %
- hypothyroïde patente : 0,2 – 1,0 %
- autoimmunité thyroïdienne : 5,0 – 20,0 %
- hypothyroxinémie isolée : 2,0 %

Place du dépistage « ciblé »

## Universal screening justifié

Abalovich, M. *et al.*

Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine Society Clinical practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (8 Suppl.), S1–S47 (2007).

## Indications “ciblées” de dépistage de dysthyroïdie dans le contexte d’une grossesse

1. Antécédent personnel de dysthyroïdie, thyroïdite du post-partum
2. Chirurgie thyroïdienne
3. Clinique évocatrice de pathologie thyroïdienne, goitre
4. Antécédents familiaux de dysthyroïdie
5. Présence connue d’anticorps anti-thyroïde
6. Diabète de type 1
7. Antécédent d’irradiation du cou
8. Infertilité connue
9. Fausses-couches antérieures
10. Accouchements prématurés

## La question des recommandations du dépistage de la dysthyroïdie maternelle

Controversée encore...

Mais

- hypothyroïde infraclinique : 1,6 – 2,5 %
- hypothyroïde patente : 0,2 – 1,0 %
- autoimmunité thyroïdienne : 5,0 – 20,0 %
- hypothyroxinémie isolée : 2,0 %

Place du dépistage « ciblé »

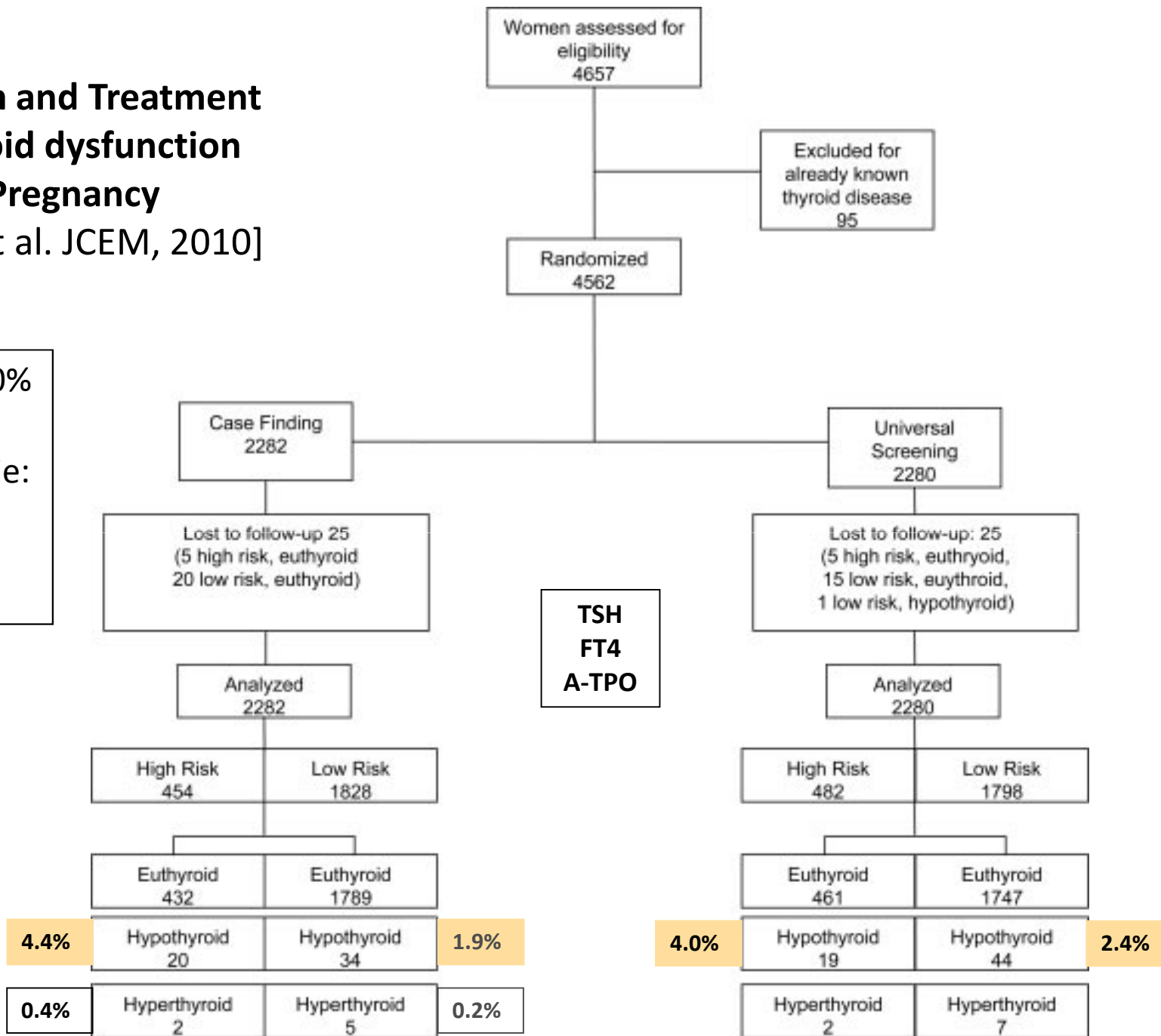
Mais, Vaidya et al, 2007 :

- 1/3 des femmes enceintes avec hypothyroïdie échappent au dépistage ciblé !

# Detection and Treatment of Thyroid dysfunction in Pregnancy

[Negro et al. JCEM, 2010]

A-TPO+: 5.0%  
-  
Hypothyödie:  
TSH>2,5  
et  
A-TPO+





## **Detection and Treatment of Thyroid dysfunction in Pregnancy**

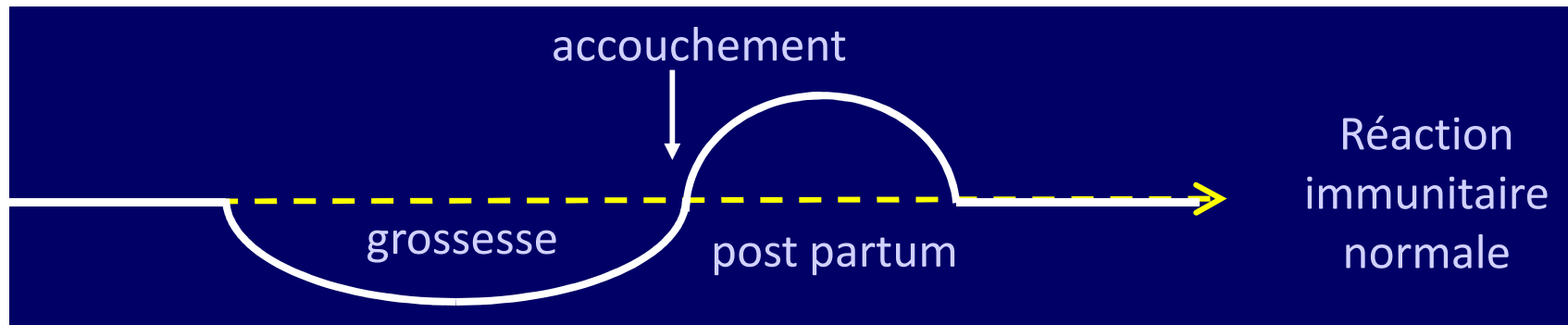
[Negro et al. JCEM, 2010]

### Commentaires de l'étude :

- la prévalence de l'hypothyroïdie est à peine plus élevée dans le groupe « haut risque »
- la prévalence des complications obstétricales est identique dans les groupes à dépistage « ciblé » ou systématique
- l'effet favorable du traitement par L-T4 est le même dans les groupes « haut » ou « faible » risque

## THYROÏDITE DU POST PARTUM (TPP)

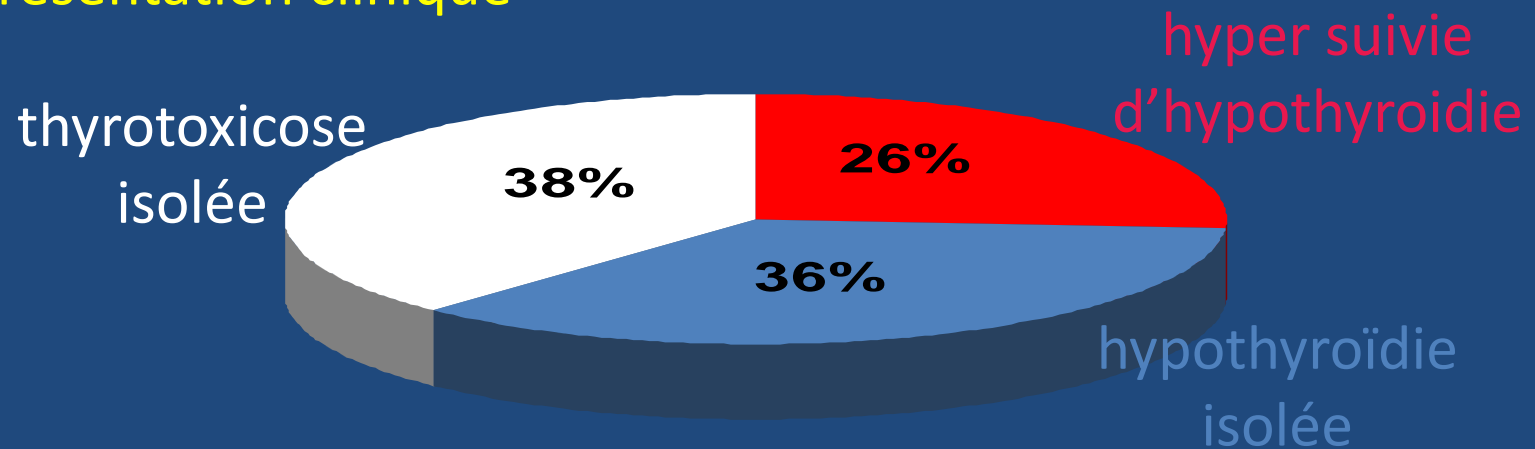
- Dysthyroïdie survenant 3 à 8 mois après l'accouchement
- Favorisée par le « rebond » immunitaire



présence d'anticorps anti-TPO  
Infiltration lymphocytaire thyroïdienne

- Prévalence 5 à 9%
- Facteurs de risque :
  - diabète de type 1 (22%)
  - ATCD de TPP lors d'une précédente grossesse

- Présentation clinique



- Phase de thyrotoxicose « cytolytique »

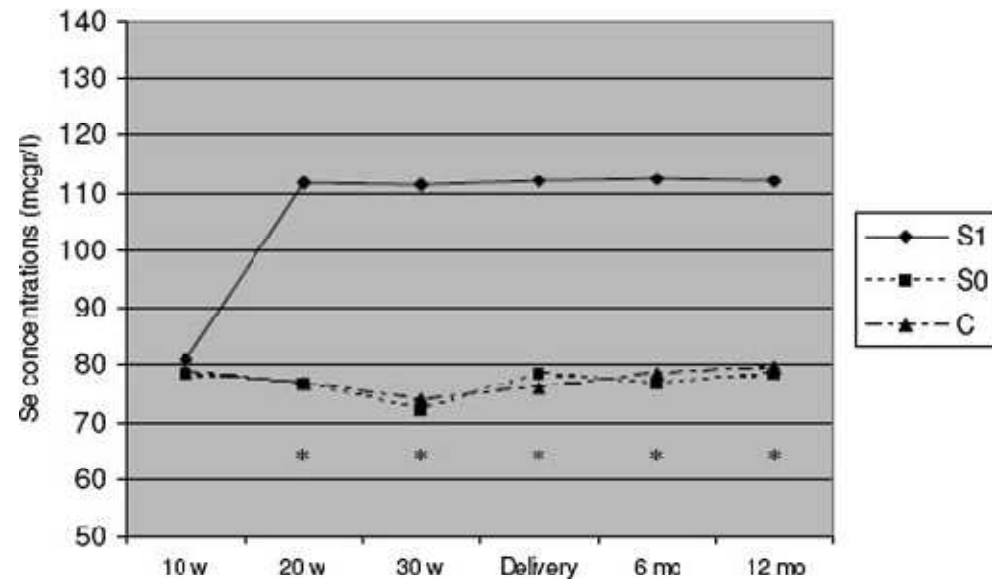
- 2 à 4 mois post partum
- sémiologie modeste ou absente
- $\searrow$  TSH,  $\nearrow$  T4I et T3I
- captage thyroïdien abaissé, TRAK < 0

- Phase d'hypothyroïdie

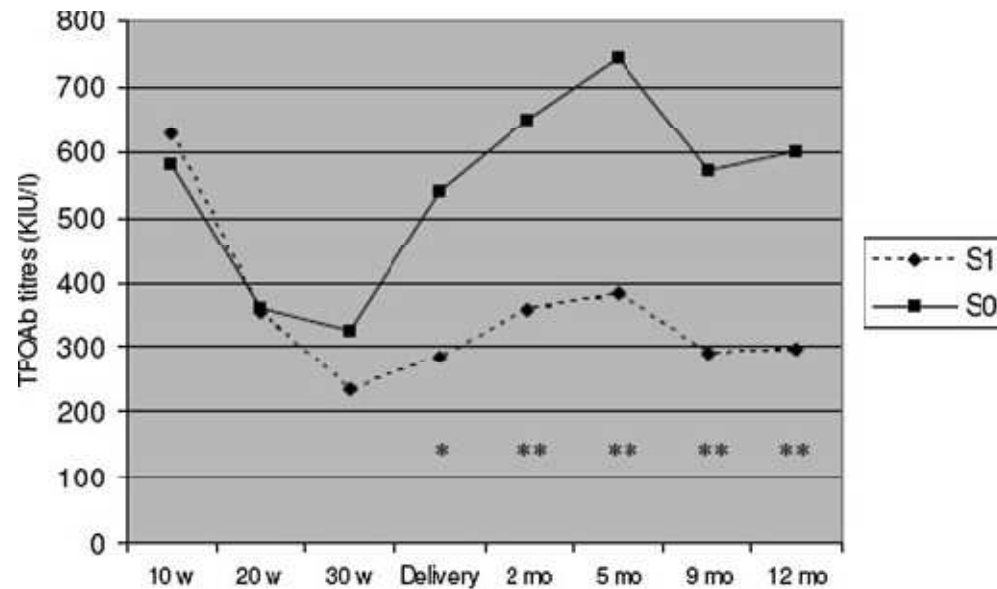
- 4 à 8 mois post partum
- sémiologie variable
- traitement par thyroxine souvent nécessaire
- insuffisance thyroïdienne définitive : 25%

Negro *et al.*  
 Selenium and Postpartum  
 Thyroid Function  
 JCEM, 2007

Taux sériques  
 de sélénium

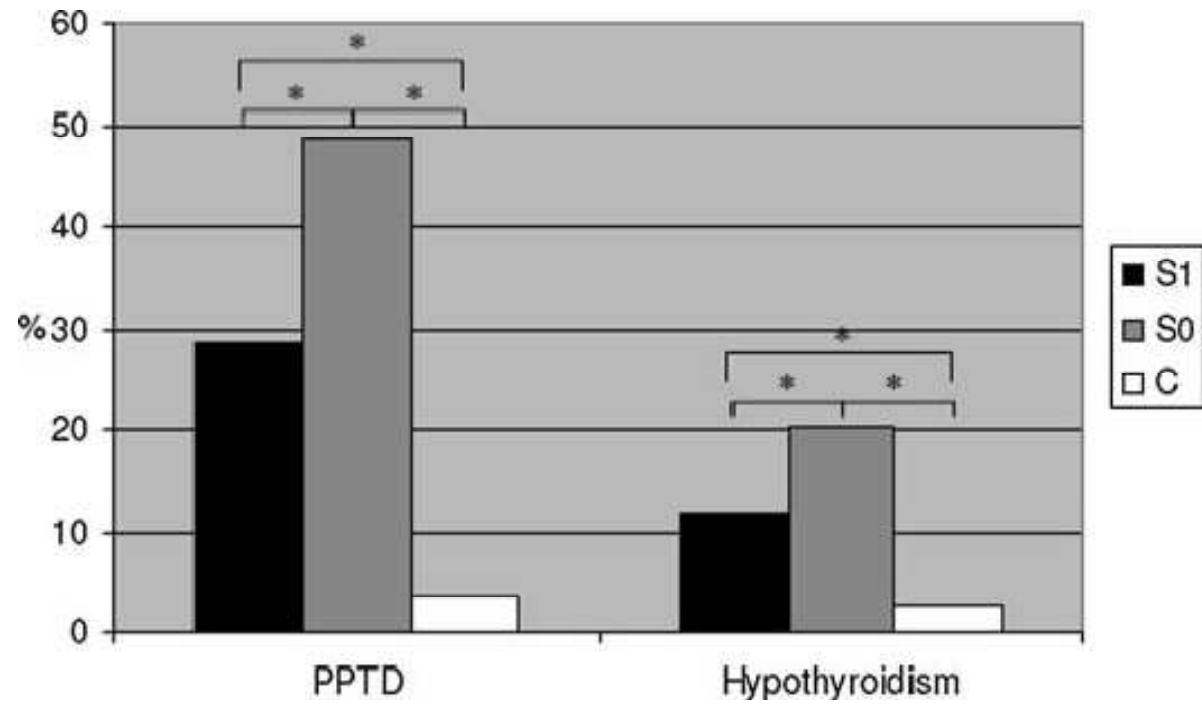


Titre des  
 A-TPO



Negro *et al.*  
Selenium and Postpartum  
Thyroid Function  
JCEM, 2007

Prévalence de  
thyroïdite du  
post-partum  
et  
d'hypothyroïdie



- L'hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune) est responsable d'une morbidité accrue pendant la grossesse
- L'hypothyroïdie n'est associée à une infertilité qu'en cas de dysfonction ovulatoire
- L'autoimmunité thyroïdienne est plus fréquente en cas d'infertilité associée à une endométriose et à une dysfonction ovulatoire
- L'autoimmunité thyroïdienne, même à TSH normale, augmente le risque de fausses-couches, même en cas de fécondation spontanée
- Le dépistage de l'autoimmunité thyroïdienne ou d'un dysfonctionnement thyroïdien est utile chez les femmes infertiles ou présentant des facteurs de risque définis
- Le traitement par L-T4 est recommandé en cas d'hypothyroïdie infra-clinique surtout en cas d'irrégularités menstruelles, de PMA, de sur-stimulation ovarienne, et pendant la grossesse

[Poppe et al, Nature Clin Pract, 2008]

## Surveillance « thyroïdienne » pendant la grossesse

### Bilan thyroïdien de base

- morphologie de la thyroïde
- TSH / Anti-TPO

### Surveillance d'un goitre

- évaluation du volume en fin du 1er trimestre et au début du 3ème
- contrôle de la TSH à mi-grossesse

### Surveillance d'un nodule

- surveillance du volume
- en principe, sauf projet chirurgical (↗ de volume), pas de cytoponction pendant la grossesse

### Surveillance de la biologie thyroïdienne

- TSH trimestrielle en cas de traitement par L-T4
- surveillance du taux des anti-TPO inutile