



HAL
open science

**Pratique des médecins généralistes de Bretagne
concernant le dépistage et le diagnostic des
dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum.
Enquête auprès des médecins généralistes**

Aurélie Gault

► **To cite this version:**

Aurélie Gault. Pratique des médecins généralistes de Bretagne concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum. Enquête auprès des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01006464

HAL Id: dumas-01006464

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01006464>

Submitted on 16 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

Année 2013

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

Aurélie GAULT épouse DANIEL

Née le 14 Octobre 1981 à Saint Malo (35)

Présentée et soutenue publiquement

le 19 décembre 2013

**Pratique des médecins généralistes de Bretagne
concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies
pendant la grossesse et le postpartum.**

Enquête auprès des médecins généralistes.

Président

Monsieur le Professeur M. COLLET

Membres du Jury

Madame le Professeur V. KERLAN

Madame Le Docteur A.M. LE BERRE

Monsieur le Professeur J.Y. LE RESTE

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE B R E S T

DOYENS HONORAIRES :

Professeur H. FLOCH
Professeur G. LE MENN (†)
Professeur B. SENECAIL
Professeur J. M. BOLES
Professeur Y. BIZAIS (†)
Professeur M. DE BRAEKELEER
Professeur C. BERTHOU

DOYEN

EMERITES

CENAC Arnaud
GIOUX Maxime
LAZARTIGUES Alain
YOUINOU Pierre

Médecine interne
Physiologie
Pédopsychiatrie
Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

LEJEUNE Benoist
SENECAIL Bernard

Epidémiologie, Economie de la
santé & de la prévention
Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel
FEREC Claude
JOUQUAN Jean
LEFEVRE Christian
MOTTIER Dominique
OZIER Yves

Réanimation Médicale
Génétique
Médecine Interne
Anatomie
Thérapeutique
Anesthésiologie et Réanimation
Chirurgicale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE

BRESSOLLETTE Luc
COCHENER - LAMARD Béatrice
COLLET Michel
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc
DE BRAEKELEER Marc
DEWITTE Jean-Dominique

Médecine Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie - Obstétrique
Pédiatrie
Génétique
Médecine & Santé au Travail

DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie - Hépatologie
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'Adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BEN SALEM Douraied	Radiologie & Imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile
CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEHNI Nidal	Chirurgie Générale
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie

HU Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
LACUT Karine	Thérapeutique
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
STINDEL Eric	Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication
UGO Valérie	Hématologie, transfusion
VALERI Antoine	Urologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIEN LIBERAL

LE RESTE Jean Yves	Médecine Générale
--------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

LE FLOC'H Bernard	Médecine Générale
-------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

AMET Yolande	Biochimie et Biologie moléculaire
LE MEVEL Jean Claude	Physiologie
LUCAS Danièle	Biochimie et Biologie moléculaire
RATANASAVANH Damrong	Pharmacologie fondamentale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE

DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
JAMIN Christophe	Immunologie
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement & de la reproduction

PERSON Hervé
PLEE-GAUTIER Emmanuelle
QUERELLOU Solène

SEIZEUR Romuald
VALLET Sophie

Anatomie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Biophysique et Médecine
nucléaire
Anatomie-Neurochirurgie
Bactériologie – Virologie ; Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE

ABGRAL Ronan

BROCHARD Sylvain

HERY-ARNAUD Geneviève
LE BERRE Rozenn

LE GAC Gérald
LODDE Brice

Biophysique et Médecine
nucléaire
Médecine Physique et
Réadaptation
Bactériologie – Virologie; Hygiène
Maladies infectieuses-Maladies
tropicales
Génétique
Médecine et santé au travail

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES

LE ROUX Pierre-Yves

PERRIN Aurore

TALAGAS Matthieu

Biophysique et Médecine
nucléaire
Biologie et médecine du
développement & de la
reproduction
Cytologie et histologie

MAITRE DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier

Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît
NABBE Patrice

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES

BERNARD Delphine
FAYAD Hadi

HAXAIRE Claudie
LANCIEN Frédéric

Biochimie et biologie moléculaire
Génie informatique, automatique
et traitement du signal
Sociologie - Démographie
Physiologie

LE CORRE Rozenn
MONTIER Tristan
MORIN Vincent

Biologie cellulaire
Biochimie et biologie moléculaire
Electronique et Informatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

BALEZ Ralph

Médecine et Santé au travail

AGREGES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain
RIOU Morgan

Français
Anglais

REMERCIEMENTS

Au président du jury :

Monsieur le Professeur COLLET,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en remercie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse :

Madame le Docteur Anne-Marie LE BERRE,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, je vous en remercie infiniment. Merci pour votre investissement inestimable. J'ai beaucoup appris à vos côtés lors de mon stage pratique, c'est tout naturellement que j'ai souhaité travailler avec vous pour ma thèse. Vos suggestions ont été à l'origine de cette thèse, merci à vous. Je vous témoigne toute mon admiration.

Merci également à votre fils qui nous a aidés à résoudre quelques problèmes techniques.

A mon co-directeur de thèse :

Monsieur Le Professeur Jean-Yves LE RESTE,

Merci pour votre aide et vos précieux conseils qui nous ont permis d'avancer dans ce travail. Merci pour vos encouragements et votre investissement dans l'évaluation de cette thèse. Soyez assuré de mon plus grand respect.

Aux membres du jury :

Madame Le Professeur Kerlan,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Permettez-moi de vous témoigner toute ma gratitude.

A toutes les personnes ayant participé à la réalisation de cette thèse :

Au Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins du Morbihan et des Côtes-d'Armor,

Merci d'avoir accepté de transmettre mon questionnaire aux médecins généralistes de votre listing. Votre aide m'a été très précieuse dans la réalisation de l'enquête.

A Monsieur Le Professeur Bernard Le Floch,

Je vous remercie de m'avoir gracieusement donné les adresses mail des médecins généralistes du Finistère, cela m'a permis d'envoyer mon questionnaire à un plus grand nombre de médecins.

A Monsieur Vincent Morin,

Merci pour vos conseils en statistiques. Je vous remercie pour votre aide et toutes vos explications, cela m'a permis de faire l'analyse statistique de l'enquête.

A tous les médecins généralistes,

Je vous remercie pour votre participation, sans vous ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Je dédie cette thèse,

A Pierre,

Merci à toi d'être à mes côtés depuis toutes ces années. Tu m'as encouragée, soutenue et aidée tout au long de mes études. Tu as beaucoup travaillé à la réalisation de cette thèse, c'est également ton travail, sans toi je n'aurais pas réussi à la faire. Merci !

A Jules et à son futur petit frère,

Je vous dédie cette thèse mes amours.

A mes parents,

Merci à vous de m'avoir encouragée, soutenue et aidée tout au long de mes études. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Vous avez toujours été présents pour moi. Merci !

A ma sœur Yolène et à mon frère Julien,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études et pour tous ces moments de bonheur passés à vos côtés.

Je remercie,

Toute ma famille pour son soutien, et tout particulièrement Méphilo et Bernard et mon parrain Bernard qui m'ont encouragée et ont été présents pendant mes études.

Mes ami(e)s, Lauriane, Aurélie, Clémence, Morgane, Séverine, Les Fred, Valentin, Paulo, Sébastien, Fabrice, Laetitia, Anne, Aurélie, Céline ... pour toutes ces années de bonheur.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : La thyroïde pendant la grossesse et le postpartum	2
1 - Les Modifications physiologiques de la thyroïde pendant la grossesse	2
1.1 - La thyroïde.....	2
1.2 - Les hormones thyroïdiennes	2
1.3 - La TSH	4
1.4 - La thyroglobuline.....	5
1.5 - Les protéines de transport	5
1.6 - L'iode	6
1.7 - Les anticorps thyroïdiens	6
2 - Les dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum	7
2.1 - L'hypothyroïdie	7
2.1.1 - Définition.....	7
2.1.2 - Les conséquences obstétricales et fœtales.....	8
2.1.3 - Prise en charge	11
2.1.4 - Cas particulier de la femme traitée avant la grossesse par lévothyroxine	12
2.2 - L'hypothyroxinémie isolée	14
2.2.1 – Définition	14
2.2.2 - Les conséquences obstétricales et fœtales.....	14
2.2.3 - Causes de l'hypothyroxinémie maternelle pendant la grossesse	15
2.2.4 - Prise en charge	15
2.3 - L'hyperthyroïdie	17
2.3.1 – Définition	17
2.3.2 - Complications maternelles et fœtales	18
2.3.3 - Prise en charge	20
2.3.4 - Cas particulier de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire	23
2.4 - La thyroïdite du postpartum	24
2.4.1 - Définition.....	24
2.4.2 – Présentation	25
2.4.3 - Prise en charge	26

3 - L'auto immunité thyroïdienne	30
3.1 - Généralités	30
3.2 - Complications obstétricales et fœtales.....	31
3.3 - Prise en charge	33
4 - Le rôle de l'iode	35
4.1 - Les besoins en iode	35
4.2 - Les sources d'apport iodé	35
4.3 - La carence en iode pendant la grossesse	36
4.3.1 - Définition de la carence en iode.....	36
4.3.2 - Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse	38
DEUXIEME PARTIE : Enquête auprès des médecins généralistes.....	41
1- Problématique et objectifs.....	41
1.1 - Contexte	41
1.2 - Objectifs	41
2 - Matériel et méthode	42
2.1 - Type d'étude.....	42
2.2 - Population étudiée	42
2.3 - Le questionnaire	42
2.4 - Recueil et traitement des données	43
3 - Analyse de l'échantillon	43
3.1 - Taux de participation.....	43
3.2 – Répartition selon le sexe	44
3.3 – Age.....	44
3.4 – Lieu et conditions d'exercice	44
3.5 – Représentativité des médecins généralistes de l'échantillon par rapport aux médecins généralistes de Bretagne.....	45
3.5.1 - Le sexe	45
3.5.2 - L'âge	46
3.5.3 - Lieu d'exercice et conditions d'exercice.....	48
3.6 – Prise en charge du suivi de la grossesse, de la visite du post-partum et du suivi du nourrisson.....	50
3.7 – Formations complémentaires	51
4 – Analyse des connaissances et pratiques des médecins généralistes de l'échantillon concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le post-partum	52

4.1 – Dosage de la TSH en début de grossesse	52
4.1.1 – Selon le sexe	52
4.1.2 – Selon le lieu et les conditions d'exercice.....	53
4.1.3 – Selon l'âge.....	53
4.1.4 – Selon les formations complémentaires.....	54
4.1.5 – Définition des critères de dosage de la TSH lorsqu'elle est pratiquée seulement dans certaines situations.....	54
4.2 - Dosage de la TSH en début de grossesse chez une patiente ayant des antécédents thyroïdiens personnels connus	55
4.3 - Dosage de la TSH dans le post-partum.....	56
4.4 - La thyroïdite du post-partum	57
4.5 - Les Conséquences de l'hypo ou hyperthyroïdie pendant la grossesse.....	57
4.6 - Les normes pour la TSH	58
4.6.1 - Répartition selon le sexe	58
4.6.2 - Répartition selon l'âge	58
4.6.3 - Répartition selon le lieu d'exercice	59
4.6.4 - Répartition selon les conditions d'exercice.....	59
4.7- L' iode chez les femmes enceintes en France	60
4.7.1 – La carence en iode chez les femmes enceinte en France.....	60
4.7.2 – La quantité d'iode quotidienne recommandée pour une femme enceinte ou qui allaite	60
4.7.3 - Les médecins généralistes donnent-ils des compléments en iode aux femmes enceintes ?.....	61
TROISIEME PARTIE: Discussion.....	62
1 - Forces et limites de l'étude	62
1.1 - Taux de participation à l'enquête	62
1.2 - Représentativité des médecins généralistes de l'échantillon.....	62
1.3 - Limites de l'enquête	62
1.3.1 - Biais de sélection.....	62
1.3.2 - Biais d'information	63
2 - Analyse des résultats de l'étude et confrontation aux données de la littérature	63
2.1 - Le dépistage des dysthyroïdies en début de grossesse.....	63
2.1.1 - Chez une femme sans antécédents thyroïdiens	63
2.1.2 - Chez une femme avec des antécédents thyroïdiens connus.....	65
2.1.3 - Qui dépister ?	65

2.1.4 - Comment améliorer la recherche des dysthyroïdies pendant la grossesse ?.....	72
2.2 - Le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse : une certaine méconnaissance des critères de diagnostic	73
2.3 - La thyroïdite du postpartum : est-elle connue des médecins généralistes ?	74
2.4 - L'iode pendant la grossesse et le postpartum	75
2.4.1 - La France : un pays de carence iodée pendant la grossesse ?	75
2.4.2 - Faut-il supplémenter en iode les femmes enceintes ?	75
3 - Perspectives.....	79
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE.....	81
ANNEXES.....	85

Table des illustrations

Figure 1 : Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery (2)	6
Figure 2 : Evolution des thyroïdites du post-partum (1)	26
Figure 3 : Algorithme de la prise en charge de la thyroïdite du post-partum (13)	29
Figure 4 : Apports recommandés en iode selon l'âge (1).....	35
Figure 5 : Particularités de la grossesse et rôle de l'environnement iodé (D'après Glinoeur D. Endocr. Rev, 1997). (32)	40
Figure 6 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du sexe	44
Figure 7 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du lieu d'exercice.....	44
Figure 8 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des conditions d'exercice	45
Figure 9 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du lieu et des conditions d'exercice.....	45
Figure 10: Pyramide des âges des médecins de l'échantillon	47
Figure 11 : Pyramide des âges des médecins généraliste en Bretagne (49)	47
Figure 12 : Répartition de la population à l'échelle des bassins de vie en région Bretagne (49)...	48
Figure 13 : Densité des médecins généralistes libéraux et mixtes pour 5000 habitants à l'échelle des bassins de vie (49).....	49
Figure 14 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la prise en charge du suivi de la grossesse, de la visite du post-partum et du suivi du nourrisson	50
Figure 15 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la prise en charge de la grossesse, du suivi du nourrisson, de la visite du postpartum.....	50
Figure 16 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des formations complémentaires et du sexe	51
Figure 17 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du dosage de la TSH en début de grossesse	52
Figure 18 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des situations faisant doser la TSH en début de grossesse.....	54
Figure 19 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du dosage de la TSH en début de grossesse chez une patiente avec des antécédents thyroïdiens personnels connus	55
Figure 20 : Situations faisant doser la TSH dans le post-partum pour les médecins de l'échantillon	56
Figure 21 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la durée pour laquelle ils considèrent qu'il faut penser à la thyroïdite du post-partum.....	57
Figure 22 : Répartition des médecins de l'échantillon sur la question des conséquences délétères de l'hypo ou hyperthyroïdie pendant la grossesse	57
Figure 23: Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la norme de TSH utilisée chez la femme enceinte.....	58
Figure 24 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la valeur de TSH considérée comme normale pour la femme enceinte.....	59
Figure 25: Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de leur connaissance sur la carence en iode chez les femmes enceintes en France	60
Figure 26 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la connaissance de la quantité d'iode que doit consommer la femme enceinte ou qui allaite.....	60

Figure 27 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des compléments alimentaires contenant de l'iode, qu'ils donnent ou non, aux femmes enceintes	61
Figure 28 : Algorithme d'interprétation et de diagnostic des résultats de TSH au premier trimestre (13)	67

Abréviations

ATA	Association Américaine de la Thyroïde
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Hormone Gonadotrope Chorionique
IMC	Indice de Masse Corporelle
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
PTU	Propylthiouracile
QI	Quotient Intellectuel
TBG	Thyroxine Binding Globulin
TG	Thyroglobuline
TPO	Thyroperoxydase
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par Monsieur le Professeur COLLET Michel

Titre de la thèse Pratique des Nécessaires Gynécologiques de Bretagne
Concernant le dépistage et le diagnostic des dyslipidies
pendant la grossesse et le post-partum. Enquête auprès des
Nécessaires Gynécologiques.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI...

NON...

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M Aurélie Gault et Jean Daniel

Fait à BREST, le 26.11.2013

VISA du Doyen de la faculté
A BREST, le 2 décembre 2013

Le Doyen,



Le Président du Jury de Thèse,

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BREST
Service de Gynécologie Obstétrique et
Médecine de la Reproduction
Professeur M. COLLET

INTRODUCTION

La thyroïde subit de nombreux changements physiologiques pendant la grossesse. L'activité fonctionnelle de la glande est augmentée avec une hausse de 50% de la production des hormones thyroïdiennes. Ces hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du cerveau chez l'homme, pendant le premier trimestre le fœtus est dépendant de cette production hormonale maternelle.

Depuis les deux dernières décennies les recherches ont identifiées de multiples conséquences délétères affectant la mère et le fœtus associées avec des anomalies thyroïdiennes et l'auto immunité thyroïdienne maternelle. C'est en 1990 que pour la première fois Stagnaro Green et al ont montré une association entre la présence des anticorps thyroïdiens et les fausses couches et en 1999 que Haddow et al sont les premiers à montrer une diminution des performances intellectuelles chez les enfants nés de mères ayant eu une hypothyroïdie pendant la grossesse. L'hypothyroïdie a également des conséquences délétères obstétricales (hypertension gravidique, pré éclampsie, anémie, avortements, hémorragies du postpartum) et d'autres conséquences fœtales (retard de croissance intra utérin, morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue) tout comme l'hyperthyroïdie (hypertension gravidique, fausse couche spontanée tardive, infections, anémie, insuffisance cardiaque, malformations fœtales, retard de croissance intra utérin, mort in utéro).

Les dysthyroïdies pendant la grossesse ne sont pas rares, la prévalence de l'hypothyroïdie est de 2 à 3% et celle de l'hyperthyroïdie de 1 à 3%. La thyroïdite du postpartum se retrouve chez 5,4% des femmes, elle présente un risque d'hypothyroïdie permanente important. Ces prévalences non négligeables sont à prendre en compte car les conséquences peuvent être catastrophiques pour la santé de la mère et du fœtus.

Les publications sont croissantes sur le sujet, avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces pathologies.

Les médecins généralistes sont en première ligne auprès des femmes en début de grossesse et dans le postpartum, ils jouent un rôle majeur dans le dépistage et le diagnostic de ces pathologies. Il semble important d'évaluer l'intérêt des médecins généralistes et leurs pratiques actuelles concernant ce sujet.

PREMIERE PARTIE : La thyroïde pendant la grossesse et le postpartum

1 - Les Modifications physiologiques de la thyroïde pendant la grossesse

La physiologie de la thyroïde subit de nombreux changements pendant la grossesse (1).

1.1 - La thyroïde

Plusieurs facteurs influencent la taille de la thyroïde maternelle, on retrouve la consommation en iode, les gènes, le genre, l'âge, la TSH, les mesures anthropométriques, la parité et le tabac (2). Le volume de la thyroïde chez les femmes non enceintes augmente avec le poids corporel, l'âge, l'IMC, l'eau totale du corps. Pendant la grossesse une corrélation positive a aussi été trouvée entre le volume de la thyroïde et l'IMC (2). Le gain de poids pendant la grossesse est de manière prédominante à l'augmentation de l'eau totale corporelle, la grossesse est caractérisée par une hypervolémie. L'augmentation du volume de l'eau augmente le poids du corps et l'IMC, ces deux facteurs peuvent aussi augmenter le volume de la thyroïde pendant la grossesse (2). Avec l'échographie doppler couleur, on retrouve une augmentation du flux sanguin de la thyroïde pendant la grossesse et une diminution un an après l'accouchement, le volume thyroïdien est donc modifié du fait de changements hémodynamiques (2). En effet, la vascularisation de la thyroïde augmente pendant la grossesse (5). L'augmentation de la production hormonale pendant la grossesse du fait des changements induits par la grossesse (décrit plus bas) provoque une adaptation physiologique de la glande de type vasculaire avec augmentation du volume de la thyroïde aux alentours de 10-15% (20). La taille de la thyroïde augmente de 10% pendant la grossesse dans les régions sans carence en iode et de 20 à 40% dans les régions avec une insuffisance en iode (13).

1.2 - Les hormones thyroïdiennes

L'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle est augmentée pendant la grossesse. On a une stimulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes jusqu'à 50% (1-4,13) du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique de la TBG (protéine de transport des hormones thyroïdiennes) sous l'effet des œstrogènes au cours des premières semaines de grossesse (1-3,6,8), de l'action TSH like de la hCG avec son pic en fin de premier trimestre et de l'apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type 3 qui augmente la clairance métabolique de la thyroxine (1,4,6,8). La désiodase placentaire de type 3 transforme la T4 (6,8) mais également la T3 (8) d'origine maternelle en reverse-T3, iodothyronine inactive. La demande augmentée en

hormones thyroïdiennes est aussi du au plus grand volume de distribution de la T4 du à l'augmentation du volume plasmatique pendant la grossesse (8). L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien se régule pour augmenter le pool de T4 pour l'unité fœto-maternelle (13). La hCG et la TSH stimulent la production endogène de T4 (et T3) lorsque la glande est intacte et maintiennent un état d'euthyroïdie pendant la grossesse (13).

Les taux de T4 libre sont typiquement les plus hauts au premier trimestre, quand il y a des taux élevés de hCG, et diminuent ensuite (3,4). Après le premier trimestre, les taux de T3 libre et T4 libre chutent, ce qui fait qu'au troisième trimestre les taux peuvent être plus bas que les valeurs normales en dehors de la grossesse (7). Les études montrent une certaine diminution de la T4 libre tout au long de la grossesse (13). Une diminution des hormones thyroïdiennes vers la fin de la grossesse est confirmée par le fait que Sweeney et al en 2006 aient trouvé une diminution de l'expression du récepteur aux hormones thyroïdiennes (7).

Du fait des changements naturels concernant les taux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse, les tests permettant d'étudier la fonction thyroïdienne doivent être interprétés différemment chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (3). Les intervalles de référence des femmes non enceintes pour la T3 et la T4 ne doivent pas être appliqués chez les femmes enceintes (3). La mesure de la T3 libre et de la T4 libre est difficile pendant la grossesse, en raison d'un taux élevé de TBG et d'un taux diminué d'albumine, ce qui diminue la fiabilité des tests (3,5,13). On a des modifications de la cinétique des protéines de liaison dû à la grossesse (4). Une méthode de dosage de la T4 libre pendant la grossesse existe et est fiable : LC-MS/MS : la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, mais n'est pas largement disponible (3,8,13).

Le guide de l'ATA conclue que l'établissement d'une méthode de dosage spécifique et des intervalles de référence spécifiques de chaque trimestre est nécessaire (13).

Le guide de la société endocrinienne recommande une interprétation prudente du dosage de la T4 libre sérique pendant la grossesse, il recommande que chaque laboratoire établisse des intervalles spécifiques de chaque trimestre pour les femmes enceintes (14). L'intervalle de la T4 totale d'une femme non enceinte peut être adapté dans le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre en multipliant cet intervalle par 1.5 (14). La T4 totale sérique s'élève rapidement pendant le premier trimestre à environ 150% de l'intervalle de la femme non enceinte du fait de l'augmentation de la TBG induite par les œstrogènes (14). D'après le guide, l'index de T4 libre « T4 ajustée » paraît être un test fiable pendant la grossesse (14). Ce qui veut dire que le guide suggère d'utiliser la T4 totale, ou l'index de T4 libre « T4 ajustée » à 1.5 fois la limite supérieure, étant donné que beaucoup de laboratoire ont abandonné la mesure de la T4 totale (42).

En l'absence de méthode adaptée pour doser la T4 libre pendant la grossesse, les résultats des dosages réalisés doivent être interprétés avec prudence, le taux de TSH maternelle devrait être considéré comme étant l'indicateur le plus précis de l'état thyroïdien de la grossesse dans la plupart des circonstances (3). La T3 libre ne traverse pas le placenta, demander la T3 libre pendant la grossesse est habituellement limité à des circonstances spécifiques comme la thyrotoxicose prédominante en T3 (4).

1.3 - La TSH

La TSH peut être diminuée au premier trimestre chez les femmes enceintes qui par ailleurs ont une glande thyroïdienne normale, environ 10% des femmes ont une TSH en dessous de la normale et jusqu'à 10% des femmes ont une TSH indétectable (2,7). Pendant le premier trimestre de la grossesse, les taux de TSH maternels sont significativement plus bas qu'avant la grossesse, du fait de la réaction croisée de la hCG sur les récepteurs de la TSH de la glande thyroïde (3,13). Fréquemment la TSH au premier trimestre est en dessous de la limite inférieure classique de 0.4mUI/L (13). La TSH augmente et atteint la valeur la plus haute au troisième trimestre, 3 à 4 jours après l'accouchement la TSH est au plus haut (2). Quatre mois après l'accouchement le taux de TSH est plus bas qu'au troisième trimestre (2).

Une étude de Lambert-Messerlian et al en 2008 a confirmé que les hormones thyroïdiennes libres sont augmentées et la TSH est diminuée au début de la grossesse (7), puis les taux d'hormones diminuent et la TSH augmente au fur et à mesure que la grossesse progresse d'après Gong et Hoffman en 2008 et Larsson et al en 2008 (7).

Le placenta produit la hCG dès la première semaine après la conception, le taux d'hCG est le plus élevé pendant la 10^{ème} semaine de grossesse avant qu'il ne commence à diminuer et atteigne un plateau lors de la 20^{ème} semaine de grossesse (2,7). Pour d'autres le pic de hCG se produit entre la 7^{ème} et 11^{ème} semaine de grossesse (13). La hCG et la TSH sont des hormones glycoprotéiques et ont en commun la sous-unité alpha, leur sous-unité beta ont aussi des homologies significatives, ce qui fait que la hCG a une activité thyrotropique (4,5,7). La hCG et la TSH ont des similarités de structure comme le récepteur, la hCG stimule la thyroïde, la stimulation du récepteur de la TSH dépend de l'amplitude et de la durée du pic d'hCG (2).

Les taux bas de TSH au premier trimestre reflètent les taux élevés d'hCG pendant cette période (2,5). Le taux de TSH est typiquement bas au premier trimestre quand les taux de hCG sont hauts (3). D'après une étude Lockwood CM et al en 2009, pour un taux de hCG au-dessus de 400000UI/L la TSH était indétectable chez 100% des femmes et la T4 libre avait augmenté dans 80% des cas (2).

De la même manière que pour les hormones thyroïdiennes, du fait des changements physiologiques au niveau thyroïdien, les intervalles de référence des femmes non enceintes pour la TSH ne doivent pas être appliqués chez les femmes enceintes (3,8). Utiliser les intervalles de référence de la femme non enceinte induit un sur-diagnostic d'hyperthyroïdie et un sous-diagnostic d'hypothyroïdie (4). Des intervalles spécifiques à chaque trimestre de la grossesse devraient être utilisés, quand ils ne sont pas disponibles les intervalles de TSH recommandés par le guide de l'Association Américaine de la Thyroïde (13), basés sur des données de multiples cohortes de femmes enceintes, sont les suivants :

- premier trimestre : 0.1-2.5mUI/L
- deuxième trimestre : 0.2-3mUI/L
- troisième trimestre : 0.3-3mUI/L

Panesar et al ont retrouvé, dans une étude prospective de 343 chinoises, une valeur normale de TSH de 0.003-2.3mUI/L (11). Pearce et al en étudiant 585 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens à Boston, avant 14 semaines de grossesse, ont trouvé 95% de TSH entre 0.04-3.6mUI/L (11). Gilbert et al ont étudié 1817 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens en Australie entre 9 et 13 semaines de grossesse et ont rapporté un intervalle de TSH à 0.02-2.15mUI/L (11). Stricker et al ont étudié 783 femmes négatives pour les anticorps thyroïdiens à Genève, et ont retrouvé un intervalle à 0.08-2.83mUI/L (11). Il existe donc une cohérence pour l'intervalle de référence de la TSH.

Les études concernant des différences ethniques sur la fonction thyroïdienne ont des résultats variables. Price et al en 2001 n'ont pas retrouvé de différences dans les taux d'hormones thyroïdiennes, une autre étude de La'Ulu SL et al en 2007 a retrouvé des variations dans les hormones au deuxième trimestre en fonction des différents groupes ethniques (7). Il y a des différences ethniques légères mais significatives dans le taux de TSH (13). Une étude de Benhadi N et al en 2007 a retrouvé des différences ethniques au niveau du taux de TSH (7). Les noires et les asiatiques ont un taux de TSH en moyenne 0.4mUI/L plus bas que les blanches, et ces différences persistent pendant la grossesse (13). Cela suggère que en plus des intervalles spécifiques en fonction du trimestre de la grossesse, des intervalles spécifiques en fonction du groupe ethnique peuvent être nécessaires (7).

D'après une étude d'Aoki Y et al en 2007 basée sur l'étude NHANES 1999-2002 (National Health And Nutrition Examination Survey aux Etats-Unis), la prévalence des troubles thyroïdiens pendant la grossesse varie en fonction des différents groupes ethniques (7).

1.4 - La thyroglobuline

La thyroglobuline augmente pendant la grossesse du fait d'une augmentation de l'activité de la glande thyroïde (5).

1.5 - Les protéines de transport

La Thyroxine Binding Globulin (TBG) est une protéine de transport majeure des hormones thyroïdiennes, on retrouve également la transthyrétine et l'albumine (2). L'albumine, qui a l'affinité la plus basse pour la thyroxine (T4) et qui permet une libération rapide de T4 diminue peu à peu pendant la grossesse (2). Pendant la grossesse, la production de TBG par le foie augmente (2,5) et sa demi-vie est prolongée, du fait d'une augmentation de la sialylation (2,8) et de la glycosylation (8) de la TBG induite par les œstrogènes. En effet, le niveau d'œstrogène sérique est augmenté pendant la grossesse, cela diminue le métabolisme de la TBG avec environ 1.5 à 2 fois plus de TBG circulante à 6-8 semaines de grossesse comparé aux femmes non enceintes en euthyroïdie (3,8,13), avec un taux restant élevé jusqu'à l'accouchement (3,13). On a une prolongation de la demi-vie de la TBG de 15 minutes à 3 jours (5). La TBG augmente donc au premier trimestre, atteint un plateau au deuxième trimestre et retourne à la normale après l'accouchement (7). L'augmentation de la TBG entraîne une augmentation de la fraction liée de la T4 et à une diminution transitoire de la forme libre (30).

1.6 - L'iode

Il existe une augmentation des besoins en iode pendant la grossesse du fait d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode sous l'effet de l'hyperoestrogénie, du transfert transplacentaire d'une fraction de l'iode inorganique maternel vers le fœtus au cours de la deuxième partie de la grossesse afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde fœtale (1,2,5). Les besoins en iode augmentent également du fait d'une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes pour maintenir une euthyroïdie maternelle (2,4,5), l'augmentation des besoins en iode quotidiens est de 50% (13).

1.7 - Les anticorps thyroïdiens

Lors de la grossesse il existe une suppression partielle de l'activité immunologique maternelle qui entraîne une diminution de la production des anticorps antithyroïdiens et en particulier des anticorps anti récepteur de la TSH, avec un rebond immunologique après l'accouchement (1-3,6). Les anticorps anti TPO et anti TG diminuent progressivement pendant la grossesse, leur augmentation se produit dès la 6^{ème} semaine après l'accouchement et reviennent à leur valeur préconceptionnelle dès la 12^{ème} semaine après l'accouchement (2).

Voici un tableau récapitulant les variations des différents paramètres précédemment cités pendant la grossesse :

Parameter	First trimester	Second trimester	Third trimester	After delivery
hCG	↑↑	↘→	↘	↓↓
TSH	↘↓	↗	↗	↘
fT ₄	↗↑	↘	↘↓	↗
fT ₃	↗↑	↘	↘↓	↗
Treg	↑	↑↑	↘	↓↓
TAb	↘	↓	↓↓	↑↑

→: No change; ↘: Slight decrease; ↓: Decrease; ↓↓: Marked decrease; ↗: Slight increase; ↑: Increase; ↑↑: Marked increase when compared with the previous period.
 fT₃: Free triiodothyronine; fT₄: Free thyroxine; hCG: Human chorionic gonadotropin; TAb: Thyroid autoantibodies; TSH: Thyroid stimulating hormone.
 Data taken from [2,3,14,18–24,49,52,55].

Figure 1 : Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery (2)

2 - Les dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum

2.1 - L'hypothyroïdie

2.1.1 - Définition

L'hypothyroïdie clinique est définie par une TSH élevée ($>2.5\text{mUI/L}$) et une T4 libre basse. Les femmes avec une TSH $>$ ou $=$ à 10mUI/L quel que soit le taux de T4 libre sont aussi considérées comme ayant une hypothyroïdie clinique (13). Sa prévalence est de 0.3 à 0.5% (1,3,6,14).

L'hypothyroïdie infra clinique est définie par une TSH augmentée entre 2.5 et 10mUI/L avec une T4 libre normale, sa prévalence est de 2 à 3% (1,3,6,14). Dans certaines études sur la relation entre les maladies thyroïdiennes et la grossesse, le seuil de TSH utilisé était de 4.2mUI/L , la limite actuelle acceptée est de 2.5mUI/L comme nous l'avons dit précédemment, la prévalence de l'hypothyroïdie infra clinique sera, sans aucuns doutes, plus élevée dans les futures études (3).

L'étiologie la plus courante d'hypothyroïdie chez les femmes enceintes est la thyroïdite d'Hashimoto, pathologie auto immune provoquant une destruction progressive du tissu thyroïdien (3,5,6,13). Elle est plus fréquente chez les femmes présentant une autre affection auto immune tel qu'un diabète de type 1 (1,6). Les anticorps thyroïdiens sont retrouvés chez 50% des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique et chez plus de 80% des femmes avec une hypothyroïdie clinique (13). Les autres causes sont la carence en iode, l'utilisation de drogues interagissant avec la physiologie thyroïdienne, les antécédents thyroïdiens comme la thyroïdectomie antérieure, le traitement par iode radioactif, l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique, l'hypothyroïdie congénitale, la présence d'une immunoglobuline se liant au récepteur de la TSH et bloquant son activité (5), une résistance aux hormones thyroïdiennes, une hypothyroïdie centrale avec une TSH biologiquement inactive (13). Une hypothyroïdie secondaire à un problème hypophysaire provoquant une TSH basse est rare chez une femme enceinte (7).

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est facile chez les femmes ayant un antécédent thyroïdien personnel : thyroïdectomie, traitement par iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne, ou un antécédent thyroïdien familial (1,6). Il peut aussi se faire devant des signes évocateurs comme l'asthénie, la chute des cheveux, une sécheresse cutanée, un goitre, un bourrelet pseudomyotonique (1,6,14), la sensibilité au froid (14). Mais les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être masqués par l'état d'hypermétabolisme de la grossesse (5,7). Il sera confirmé par une augmentation de la TSH, alors que la T4 libre reste le plus souvent dans les limites normales (1,6).

2.1.2 - Les conséquences obstétricales et fœtales

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du développement du cerveau chez l'homme. Les premières phases du développement du cerveau correspondent à la division et à la différenciation cellulaire survenant au cours de la première moitié de la grossesse (31). Jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle (1,5) et ce transfert de la T4 maternelle vers le fœtus se poursuit pendant toute la grossesse, puisque 15 à 30% de la T4 mesurée dans le cordon ombilical au moment de la naissance sont d'origine maternelle (1,31). La T3 maternelle ne traverse pas le placenta (4). A 10 semaines de grossesse, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires de la thyroïde et la synthèse de la thyroglobuline commence (16). A partir de la 11-12^{ème} semaine de grossesse, la thyroïde fœtale acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes, la TSH et la TBG deviennent détectables dans le sérum (16). Dès la 17^{ème} semaine de grossesse, on constate une augmentation progressive des taux de T4, TSH et de TBG (16). La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'après 16 à 18 semaines de grossesse (1,6). D'autre part, la désiodase de type 2 est présente dans les cellules neuronales dès les premières semaines et des récepteurs à la T3 ont été mis en évidence dans le cerveau du fœtus humain dès la huitième semaine de grossesse (1,33).

Chez les femmes ayant une hypothyroïdie, une grossesse peut être marquée par des complications obstétricales :

Augmentation de la fréquence de l'hypertension gravidique, des hémorragies du postpartum (1,2,6,7), de la pré-éclampsie, de l'anémie, des avortements prématurés (1,6), de rupture placentaire (2,7,10), accouchement prématuré, fausse couche (2,5,7).

Ces complications obstétricales sont d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et importante en particulier au cours d'une thyroïdite chronique auto-immune (6).

Et par des complications fœtales :

Retard de croissance intra-utérin (1,6), morbidité et mortalité fœtale et périnatale accrue (1,5,6), anomalies fœtales de type hydrocéphalie et hypospadias (2,7), petit poids de naissance, détresse respiratoire néonatale (2,5,7).

L'hypothyroïdie affecte le développement neuropsychologique de l'enfant.

Il existe une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant eu une hypothyroïdie pendant la grossesse (1,6). En 1999, Haddow et al rapportaient pour la première fois une diminution des performances intellectuelles chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères ayant eu une hypothyroïdie (moyenne de TSH 13mUI/L) au cours du deuxième trimestre de la grossesse, soit non diagnostiquée et non traitée, soit traitée de façon inadéquate. A partir de 25216 femmes enceintes, ils ont sélectionnés 62 femmes avec une TSH au-dessus du 98^{ème} percentile et une T4 libre basse et 124 femmes avec des valeurs normales. L'hypothyroïdie était secondaire à une thyroïdite chronique auto-immune chez 77% des patientes. Le QI des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes non traitées était significativement diminué (100 versus 107), alors que le QI des enfants nés de femmes

hypothyroïdiennes traitées était comparable à celui des enfants nés de femmes euthyroïdiennes. 19% des enfants nés de mères ayant eu une hypothyroïdie au cours de la grossesse avaient un $QI < 85$ et 5% pour les enfants nés de femmes euthyroïdiennes (1,4-6). D'après une étude de Klein RZ et al en 2001, il existe une corrélation entre la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle et la diminution du QI chez les enfants âgés de 7 à 9 ans attestant d'une relation entre la présence d'une hypothyroïdie au cours de la première moitié de la grossesse et l'apparition des anomalies du développement intellectuel de ces enfants (1,6).

D'autres études ont différencié l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infra clinique quant aux complications maternelles et fœtales qu'elles peuvent provoquer.

Ainsi l'hypothyroïdie clinique est associée avec un risque élevé de fausse couche (3,4,13) de diminution du QI des enfants (3,4), d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance (3,4,8,13,14), de mort-nés (4), d'hypertension gestationnelle (éclampsie, pré éclampsie, hypertension induite par la grossesse) (8,13), accouchement par le siège (8), détresse respiratoire néonatale (14). D'après Abalovich et al en 2002 ces patientes ont 60% de risque de fausse couche si l'hypothyroïdie clinique n'est pas détectée et correctement traitée (13). Leung et al en 1993 ont retrouvé un risque de 22% d'hypertension gestationnelle dans l'hypothyroïdie clinique maternelle, ce qui est plus élevé que chez les femmes en euthyroïdie et avec une hypothyroïdie infra clinique (13). Negro et al en 2010 ont retrouvé une augmentation du risque d'admission en unité de soins intensifs néonataux chez les enfants nés de mères en hypothyroïdie (10). Allan et al en 2000 ont décrit une augmentation du risque de mort fœtale quand les mères avaient une hypothyroïdie clinique (13).

L'hypothyroïdie infra clinique est associée avec une augmentation du risque de complications de la grossesse. En effet, l'étude de Negro et al en 2010 a démontré que le traitement par lévothyroxine des femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une TSH $> 2.5 \text{ UI/L}$ réduisait de manière significative la survenue de complications pendant la grossesse, en comparant avec une population contrôle (37).

L'hypothyroïdie infra clinique est associée avec un risque élevé d'accouchements prématurés, de diminution du QI des enfants (3), de fausse couche (3,4). Dans une étude rétrospective de Casey BM et al en 2005 comprenant 17000 femmes enceintes, 2.3% de ces femmes avaient une hypothyroïdie infra clinique, elles avaient un risque de complications augmenté de 2 à 3 fois comparé aux femmes en euthyroïdie, incluant rupture placentaire, accouchement prématuré, admission à l'unité de soins intensifs néonataux, syndrome de détresse respiratoire de l'enfant (8). Casey et al en 2007 ont également retrouvé une augmentation du risque d'admission à l'unité de soins intensifs néonataux chez les enfants nés de mères avec une hypothyroïdie infra clinique (10). La méta analyse de Boogaard E et al en 2011 ne retrouvait pas d'association entre rupture placentaire, petit ou grand poids de naissance, détresse respiratoire et hypothyroïdie infra clinique (10).

Negro R et al dans une étude de 2010 ont rapporté une plus grande proportion de fausse couche chez les femmes avec une TSH entre 2.5 et 5 mUI/L négatives pour les anticorps anti TPO comparé aux femmes avec une TSH $< 2.5 \text{ mUI/L}$ pendant le premier trimestre (11). Cette étude a évalué 4123 femmes négatives pour les anticorps anti TPO avec une TSH à 5 mUI/L ou $< 5 \text{ mUI/L}$, les femmes ont été classé en 2 groupes, les femmes en euthyroïdie avec une TSH $< 2.5 \text{ mUI/L}$ avec

exclusion des femmes en hyperthyroïdie définie par une TSH indétectable et T4libre élevée, les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique avec une TSH entre 2.5 et 5mUI/L. Le taux de fausse couche était significativement plus élevé dans le 2^{ème} groupe comparé au 1^{er} groupe (6.1 vs 3.6%), par contre il n'y avait pas de différences significatives entre les taux d'accouchement prématuré dans les deux groupes (11).

De Vivo A et al en 2010 ont rapporté que parmi les femmes ayant eu une fausse couche avant 12 semaines de grossesse, les fausses couches se produisaient plus tôt chez les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique que chez les femmes en euthyroïdie, 6.5 semaines vs 8.2 semaines de gestation (8).

Dans une méta analyse de 2011 de Boogaard E et al, il a été montré que l'hypothyroïdie infra clinique maternelle était aussi associée avec une augmentation du risque de pré éclampsie et de mortalité périnatale (10), mais elle n'a pas retrouvé d'association entre accouchement prématuré et hypothyroïdie infra clinique.

Cependant d'autres études n'ont pas montré de manière systématique des conséquences délétères obstétricales chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique (13), cela incluait : accouchement prématuré, scores d'Apgar bas, morts fœtales : étude de Cleary-Goldman J et al en 2008, étude de Mannisto T et al en 2009, étude de Mannisto T et al en 2010 (8,13). L'étude de Cleary-Goldman et al en 2008 n'a pas montré de différence entre les taux de fausse couche chez les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique et chez les femmes contrôles (10). Wang et al ont rapporté une association entre l'hypothyroïdie maternelle infra clinique et une augmentation du risque d'avortements spontanés mais aucunes associations avec l'hypertension gestationnelle, l'accouchement prématuré, l'anémie, l'hémorragie du postpartum, scores d'Apgar bas, petits poids de naissance (8). L'étude de Casey et al en 2007 a montré une augmentation du risque de bas score d'Apgar chez les enfants de mères avec une hypothyroïdie infra clinique (10), étude comprenant 598 patientes et 16011 contrôles.

Une étude D'Abalovich M et al en 2002 a rapporté que 60% des femmes avec une hypothyroïdie clinique et 71.4% des femmes avec une hypothyroïdie infra clinique qui étaient traitées de manière inadéquate avaient une fausse couche, alors que 100% des femmes avec une hypothyroïdie clinique et 90.5% des femmes avec une hypothyroïdie infra clinique qui étaient traitées de manière adéquate avec la lévothyroxine ont mené leur grossesse à terme (8).

Par ailleurs, dans la méta analyse de Boogaard E et al en 2011, l'étude d'Abalovich et al en 2007 a été sélectionné pour rendre compte du lien entre hypofertilité et hypothyroïdie infra clinique, il existe une augmentation du risque d'hypofertilité inexpliquée chez les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique (10).

En résumé : on peut dire que la majorité des preuves de haute qualité suggèrent que l'hypothyroïdie infra clinique est associée avec des effets défavorables sur la grossesse (13) d'après le guide de l'ATA. Le comité du guide de la société endocrinienne est d'accord sur le fait que la majorité des données disponibles de haute qualité démontrent que à la fois l'hypothyroïdie clinique et infra clinique augmentent le risque d'effets délétères sur la grossesse (14). Les effets délétères sur le développement neurocognitif sont moins clairs, l'association

entre l'hypothyroïdie maternelle infra clinique et des effets défavorables sur le développement neurocognitif du fœtus est biologiquement plausible mais pas clairement démontré (13).

2.1.3 - Prise en charge

Le traitement d'une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse est urgent. Les données disponibles confirment l'intérêt de traiter une hypothyroïdie clinique pendant la grossesse (13).

La dose substitutive de lévothyroxine est de 1.6 à 2µg/kg par jour pour une hypothyroïdie clinique (1,6), elle doit être prescrite d'emblée et un dosage de TSH doit être réalisé après 4 à 6 semaines et toutes les 4-6 semaines (1,6,14). La posologie de lévothyroxine sera adaptée afin de maintenir la concentration de la TSH inférieure à 2.5mUI/L pendant le premier trimestre et inférieure à 3mUI/L au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres (1,3,6,14).

Il faut se poser la question d'un traitement de charge de 150 à 200µg/j pendant 3 à 4 jours dans les cas sévères (4). La supplémentation en calcium ou en fer peut réduire l'absorption de la lévothyroxine et doit être prise séparément (4,7), de même avec les produits contenant du soja (7).

Tan TO et al en 2006 n'ont rapporté aucune augmentation des complications obstétricales et néonatales chez les femmes avec une hypothyroïdie traitée (5).

Le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique est controversé, une seule étude à ce jour a montré un effet bénéfique du traitement sur la survenue d'évènements délétères pour la mère et le fœtus. Negro R et al en 2010, dans une étude prospective randomisée, dont les objectifs étaient de déterminer si le traitement d'une maladie thyroïdienne pendant la grossesse diminuait l'incidence des complications délétères et de comparer l'efficacité d'un dépistage universel par rapport au dépistage ciblé dans la détection d'une dysfonction thyroïdienne, a montré que le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une TSH>2.5mUI/L pendant le premier trimestre de la grossesse permettait une diminution significative de la survenue d'évènements délétères (37).

Les recommandations pour le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique pendant la grossesse diffèrent parmi les organisations professionnelles. Le Collège Américain d'obstétrique et de Gynécologie dans leur guide de 2002 ne recommande pas le traitement des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique en raison du manque de données montrant un bénéfice fœtal, cette recommandation a été réaffirmée en 2007 (43).

L'Association Américaine de la Thyroïde dans son guide de 2011, recommande le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une hypothyroïdie infra clinique (13). Par contre, du fait du manque d'études contrôlées randomisées, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique chez les femmes sans anticorps anti TPO (13). L'ATA recommande le traitement pour toutes les femmes enceintes avec une TSH>10mUI/L, quel que soit leur taux de T4 libre ou leur statut en anticorps anti TPO (13). Le traitement recommandé est la T4 orale, avec pour objectif

l'obtention d'une TSH dans les intervalles de référence pour chaque trimestre (13). Pour les femmes ayant une hypothyroïdie infra clinique non traitée, il est recommandé de contrôler la TSH et la T4 libre toutes les 4 semaines jusqu'à 16-20 semaines de grossesse et au moins une fois entre 26-32 semaines de grossesse (13).

Le guide de la Société Endocrinienne réalisé en 2012, recommande le traitement par lévothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique qu'elles soient positives ou négatives pour les anticorps anti TPO (14). Les études sur l'hypothyroïdie infra clinique ont donné des résultats conflictuels, et une seule étude randomisée contrôlée à ce jour a montré une réduction significative des complications obstétricales et néonatales quand les femmes avec une hypothyroïdie infra clinique avec des anticorps anti TPO étaient traitées au premier trimestre : étude de Negro R et al en 2010 (42). Malgré le fait qu'il y ait peu d'études randomisées contrôlées pertinentes, cette recommandation paraît raisonnable étant donné que indépendamment de l'auto immunité thyroïdienne, une TSH élevée est associée avec un risque de fausse couche et une TSH élevée en début de grossesse peut prédisposer la mère à une détérioration de la fonction thyroïdienne dans les mois qui suivent (42).

En France, selon la HAS en 2007, lorsque la TSH est $>3\text{mUI/L}$ il faut contrôler la TSH à 1 mois et doser la T4 libre et les anticorps anti TPO :

- Si la TSH est $>4\text{mUI/L}$ avec une T4 libre normale on est dans le cadre d'une hypothyroïdie infra clinique, le traitement est recommandé avec comme cible une TSH $<2.5\text{mUI/L}$
- Si la TSH est entre 3 et 4 mUI/L avec des anticorps anti TPO positifs : surveillance mensuelle

En effet, selon la HAS le seuil de TSH est à 4mUI/L quel que soit le stade de la grossesse et l'état d'auto immunité (17).

2.1.4 - Cas particulier de la femme traitée avant la grossesse par lévothyroxine

Les besoins en lévothyroxine augmentent pendant la grossesse. En effet, les besoins en lévothyroxine augmentent chez près de 80% des femmes qui présentent une hypothyroïdie connue avant la grossesse (6). L'augmentation des besoins en lévothyroxine est précoce et corrélée avec l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne maternelle (1,6), elle résulte de l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes pendant toute la gestation (1,6). La hCG et la TSH ne peuvent pas stimuler la production de manière suffisante, la demande croissante d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse va être dépassée et une hypothyroïdie maternelle se produit (13). Les études ont montré que la hausse des besoins en T4 se produit à 4-6 semaines de grossesse, puis continue d'augmenter jusque 16-20 semaines de grossesse puis on atteint un plateau jusque l'accouchement (13).

Du fait de l'impact délétère de l'hypothyroïdie sur la santé de la mère et du fœtus, il est important de maintenir l'euthyroïdie pendant la grossesse chez toutes les femmes traitées par

lévothyroxine (3). Certains préconisent d'avoir une TSH<2.5mUI/L chez les femmes prévoyant une grossesse (3,13), d'autres préconisent une TSH<1.2mUI/L (13). Une étude d'Abalovich et al publiée en 2010, a montré que si le taux de TSH avant la grossesse était <1.2mUI/L, alors seulement 12% de ces femmes avaient nécessité une augmentation de lévothyroxine au premier trimestre. La majorité des femmes avec un TSH>1.2UI/L avant la grossesse ont nécessité une augmentation du dosage de lévothyroxine de manière précoce pendant la grossesse (3). Entre 50 et 85% des femmes avec une hypothyroïdie traitée par de la T4 exogène ont besoin d'augmenter les doses de traitement pendant la grossesse (13).

Il est actuellement recommandé par le guide de l'ATA et de la société endocrinienne d'avoir un taux de TSH<2.5mUI/L avant la conception chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, les femmes ayant un désir de grossesse doivent avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et doivent ajuster leur dose de lévothyroxine pour atteindre cet objectif en préconceptionnel (13,14). Idéalement un taux de TSH<1.5mUI/L réduirait probablement le risque d'hypothyroïdie légère au début de la grossesse mais aucunes différences en termes de conséquences n'ont été démontrées avec cette approche (13). Il y a beaucoup de variabilité interindividuelle sur la quantité nécessaire de lévothyroxine pour maintenir un état d'euthyroïdie avec des femmes qui nécessitent une hausse de 10-20% alors que d'autres nécessitent une hausse de 80% (13). La dose de lévothyroxine doit être augmentée à 4-6 semaines de grossesse et peut nécessiter une hausse de 30% à 50% du dosage, l'augmentation est plus forte chez les femmes sans tissu thyroïdien fonctionnel résiduel (iode radioactif, chirurgie) que chez les femmes avec un tissu thyroïdien fonctionnel résiduel (thyroïdite d'Hashimoto) (14). Les cliniciens doivent se baser sur l'étiologie de l'hypothyroïdie, le taux de TSH avant la conception pour avoir une idée sur l'augmentation de T4 nécessaire (13).

Le guide l'ATA et de la société endocrinienne recommandent aux patientes traitées pour une hypothyroïdie qui tombent enceinte d'augmenter leur dose de lévothyroxine de 25-30% dès le retard de règles ou dès qu'un test de grossesse est positif et de prévenir leur médecin afin de doser leur TSH (13,14). Cela peut être fait pour une prise par jour en augmentant la dose de 2 comprimés par semaine, ou d'augmenter la dose de 25-30% par jour (13,14).

Lorsque la TSH est dosée pendant la grossesse, le guide de la société endocrinienne préconise une augmentation de lévothyroxine en moyenne de 25-50µg/j pour une TSH entre 5-10mUI/L, de 50-75µg/j pour une TSH entre 10-20mUI/L, de 75-100µg/j pour une TSH au-dessus de 20mUI/L (14).

D'autres augmentent la lévothyroxine de 25µg/jour si la posologie pré gestationnelle était inférieure à 100µg/jour, et de 50µg/jour si la posologie pré gestationnelle était supérieure à 100µg/jour, après avoir dosé la TSH dès que la grossesse est confirmée (6).

La surveillance des femmes sous lévothyroxine avant la grossesse se fait par le dosage de la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse (3,4,13), et plus fréquemment si l'euthyroïdie n'a pas été atteinte (3), puis au moins une fois entre 26 et 32 semaines de grossesse (4,13).

Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse, la dose de lévothyroxine est alors celle d'avant la grossesse (1,3-

6,13,14). Un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être fait 6 semaines après l'accouchement, la TSH et les hormones thyroïdiennes ne sont plus affectées par la grossesse à ce moment (3,5,13). Il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel chez les patientes poursuivant un traitement substitutif par lévothyroxine, avec si possible une prise de lévothyroxine après les tétées (1,5,6).

Avec un traitement adéquat pendant la grossesse, un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né n'est pas nécessaire (4).

2.2 - L'hypothyroxinémie isolée

2.2.1 – Définition

L'hypothyroxinémie isolée est définie par un taux de TSH normal associé à un taux de T4 libre diminué (3).

2.2.2 - Les conséquences obstétricales et fœtales

Le cerveau fœtal dépend de la T4 circulante, avec conversion de la T4 en T3 par la désiodiase de type 2 (9). Lors d'une hypothyroxinémie maternelle, il y a peu de T4 disponible pour les tissus embryonnaires et fœtaux pendant la première moitié de la grossesse, cela conduit à une quantité de T3 diminuée pour les récepteurs à la T3 dans le cerveau fœtal (9).

D'après une étude Pop VJ et al de 1999 une diminution de la T4 libre maternelle à la 12^{ème} semaine de grossesse entraîne une altération du développement neurocognitif (échelle de Bailey) au cours de la première année de vie (1,9). Pop VJ et al ont également montré en 2003 qu'une hypothyroxinémie maternelle du premier trimestre de la grossesse entraîne des troubles du développement moteur et mental chez les enfants âgés de un à deux ans (1,9).

Une étude en Italie (n=27) de Vermiglio F et al en 2004, a observé que 87.5% des enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie pendant la première partie de la grossesse à 8-13 ou 20 semaines de grossesse, dû à une insuffisance en iode, avaient un déficit d'attention, des troubles d'hyperactivité à 8-10 ans (9).

Li et al ont noté que les enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie maternelle entre 16 et 20 semaines de grossesse avaient des scores plus bas aux tests de développement mental et psychomoteur sur l'échelle de Bayley II à 25-30 mois (9).

Une étude prospective de russe de Kasatkina EP et al en 2006, a montré que l'hypothyroxinémie maternelle à 5-9 semaines de grossesse était associée avec un retard des performances cognitives des enfants à l'âge de 6, 9 et 12 mois (33).

Une récente étude de Henrichs J et al en 2010 aux Pays-Bas basée sur la Génération R study, a évalué le développement de la communication chez les enfants nés de mères avec une

hypothyroïdisme isolée. Il y avait 1.5 à 2 fois plus de risque de trouver des résultats altérés chez les enfants à 3 ans nés de mères ayant eu une T4 libre en dessous du 5^{ème} ou 10^{ème} percentile (13).

Une étude prospective portugaise de Costeira et al en 2011, évaluant le développement de 86 enfants à 12, 18 et 24 mois, a montré que les enfants nés de mères avec une T4 libre basse au 1^{er} trimestre avaient des scores plus bas que les contrôles à 18, 24 mois (33).

Une récente étude en Espagne (n=1761) de Julvez J et al en 2013, a trouvé qu'une T4 libre basse (<5^{ème} percentile) chez des femmes enceintes par ailleurs en bonne santé prédisait des scores plus bas de développement mental chez les enfants sur l'échelle de Bayley à 14 mois (9).

Cependant, deux études observationnelles n'ont pas retrouvé de relation entre l'hypothyroïdisme maternel et un retard de développement. Su PY et al en 2011 n'ont pas retrouvé d'association entre l'hypothyroïdisme maternel à 5-20 semaines de grossesse et un retard de développement neurologique à l'aide de tests réalisés chez des enfants à 6 mois (9). Craig WY et al en 2012 n'ont pas retrouvé d'association entre l'hypothyroïdisme maternel au 2^{ème} trimestre et les scores de développement moteur, mental et de langage à 2 ans (9).

2.2.3 - Causes de l'hypothyroïdisme maternel pendant la grossesse

L'insuffisance en iode modérée à sévère pendant la grossesse peut être responsable d'une hypothyroïdisme maternel (9) du fait d'une augmentation des besoins en iode pendant la grossesse, dont les origines ont été expliquées précédemment et plus bas. Une insuffisance sévère en iode n'existe presque plus dans les pays développés, où des programmes nationaux de supplémentation de l'alimentation, par exemple utilisation du sel iodé, sont appliqués depuis plusieurs années (9). Mais il persiste encore environ 50% de l'Europe qui reste en insuffisance légère en iode (9). Lors d'une exposition à une insuffisance légère à modérée en iode, la stimulation de la thyroïde par la hCG résulte en une production préférentielle de T3 sur T4. La production de T4 devient basse par rapport à l'augmentation des taux de TBG pendant la grossesse, ce qui diminue la saturation de la TBG par la T4, ce qui mène finalement à une diminution des taux de T4 libre (9). Les taux de T3 circulante restent normaux permettant de maintenir une TSH normale, la femme enceinte est devenue biochimiquement hypothyroïdisme dû à une insuffisance de consommation en iode (9). La supplémentation adéquate en iode pendant la grossesse peut réduire le risque de développer une hypothyroïdisme.

Une autre cause d'hypothyroïdisme est l'auto-immunité thyroïdienne (9).

D'autres facteurs de risque potentiels d'hypothyroïdisme maternel sont les contaminants environnementaux, qui peuvent perturber la synthèse des hormones thyroïdiennes et inhiber l'assimilation de l'iode (9).

2.2.4 - Prise en charge

Il n'y a pas de données démontrant une amélioration des complications sur la mère et/ou le fœtus lorsque la mère est traitée par lévothyroxine, par conséquent l'hypothyroïdisme isolé ne devrait pas être traité (3,13).

Le guide de l'ATA ne recommande pas le traitement de l'hypothyroïdisme isolé pendant la grossesse (13).

Le guide de la société endocrinienne de 2012, dit que la prise en charge d'une hypothyroïdisme isolé est controversée et nécessite plus d'études. Cependant, l'avis du comité est de dire qu'un traitement substitutif partiel peut être initié par le médecin (14). Cette intervention est non prouvée, il n'y a aucune données montrant un bénéfice à traiter l'hypothyroïdisme isolé (43).

En résumé :

Depuis les deux dernières décennies, les recherches ont identifié de multiples conséquences délétères affectant la mère et le fœtus en rapport avec des anomalies des hormones thyroïdiennes et l'auto immunité thyroïdienne maternelle. Bien que la relation entre la dysfonction thyroïdienne et les conséquences délétères pour la mère et l'enfant ait été bien établie, les données montrant l'impact positif d'une intervention sur les complications sont limitées.

L'hypothyroïdisme clinique est clairement délétère pendant la grossesse et nécessite un traitement, il existe par contre, actuellement, peu de preuves pour déterminer si traiter ou pas une hypothyroïdisme maternelle infra clinique est bénéfique (3).

Aucunes études à ce jour, a démontré un bénéfice pour le traitement d'une hypothyroïdisme isolé (3).

En 2012, Lazarus JH et al ont réalisé une étude prospective randomisée contrôlée sur le développement intellectuel des enfants nés de mères ayant reçu de la lévothyroxine pour traiter une hypothyroïdisme maternelle clinique, infra clinique ou une hypothyroïdisme isolé. Il y avait un groupe de femmes pour lequel les dosages de TSH et de T4 libre ont été réalisés tout de suite et un groupe de femmes contrôles pour lequel le sérum a été stocké et les dosages réalisés après l'accouchement. La TSH au-dessus du 97.5^{ème} percentile, la T4 libre au-dessous du 2.5^{ème} percentile ou les deux ont été considérés comme des résultats positifs. Les femmes positives du groupe de dépistage immédiat ont reçu un traitement par 150µg de lévothyroxine par jour. Le QI à 3 ans chez les enfants des femmes positives a été mesuré par des psychologues en utilisant le Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3^{ème} édition 2003. Il y a avait en tout 21846 femmes à un âge gestationnel moyen de 12 semaines +3j, 390 dans le groupe de dépistage et 404 dans le groupe contrôle étaient positives. L'âge gestationnel moyen de début du traitement était de 13 semaines +3j, avec une TSH cible de 0.1-1mUI/L. Les résultats ont montré des QI moyens et des proportions de QI<85 sans différences significatives dans les deux groupes. L'étude a donc montré que l'intervention par lévothyroxine n'avait pas d'effets sur la fonction cognitive des enfants à l'âge de 3 ans. Ces résultats ont été critiqués sur la base que le dépistage et l'intervention par lévothyroxine ont été réalisés trop tard dans la grossesse pour avoir une

influence, le premier trimestre étant le moment critique pour le développement cérébral fœtal (36).

Dans les études, les critères utilisés pour définir des taux normaux de T4 libre maternelle et de TSH sont hétérogènes. Par conséquent, selon les seuils utilisés, pour une même concentration de T4 libre et de TSH, une femme enceinte peut avoir une hypothyroïdie clinique, infra clinique, une hypothyroxinémie isolée ou être normale (9).

2.3 - L'hyperthyroïdie

2.3.1 – Définition

L'hyperthyroïdie est définie par une TSH basse, en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux élevés de T3 libre, T4 libre ou les deux.

La thyrotoxicose est définie par le syndrome clinique d'hypermétabolisme et d'hyperactivité quand les concentrations en T4 libre et/ou T3 libre sont élevées (13).

L'hyperthyroïdie infra clinique est définie par une TSH en dessous des valeurs de l'intervalle de référence spécifique de chaque trimestre avec des taux de T3 libre, T4 libre ou les deux normaux (3,5). L'hyperthyroïdie infra clinique affecte jusqu'à 1.7% des femmes enceintes (5). Bien que plusieurs valeurs seuils de TSH aient été utilisées dans les études pour définir l'hyperthyroïdie infra clinique, les études n'ont pas retrouvé d'effets délétères maternels ou fœtaux associés avec l'hyperthyroïdie infra clinique, elle ne nécessite pas de traitement mais un suivi (3,5,13). En effet, les conséquences délétères à long terme pour les femmes (ostéoporose, morbidité cardiovasculaire, progression vers la thyrotoxicose clinique) font qu'elles doivent être surveillées tout au long de leur vie (5).

Une hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3% des femmes enceintes, mais seules 0.1 à 0.4% des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont la cause la plus fréquente est la maladie de Basedow (1,4,6,7).

En effet la maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie auto immune pendant la grossesse se produisant dans 0.1 à 1% des grossesses (13). Les autres causes de thyrotoxicose pendant la grossesse sont la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (1,7), l'adénome toxique ou le goitre multi nodulaire toxique, la thyrotoxicose factice (1,7,13), la thyroïdite subaiguë, la grossesse molaire, le choriocarcinome, l'adénome hypophysaire à TSH (exceptionnel) (1). La thyroïdite subaiguë douloureuse ou la thyroïdite silencieuse sont des rares causes d'hyperthyroïdie (13).

Ainsi, la grossesse peut survenir chez une femme en cours de traitement pour une maladie de Basedow, elle peut survenir chez une femme aux antécédents de maladie de Basedow traitée radicalement par chirurgie ou iode radioactif, plus rarement le diagnostic de la maladie de Basedow est fait pendant la grossesse (1,6,13). En raison de l'immunosuppression pendant la

grossesse, le développement d'une maladie de Basedow ou la rechute d'une hyperthyroïdie est rare et se produit souvent pendant le premier trimestre (2). Au cours du premier trimestre de gestation, les signes cliniques de thyrotoxicose peuvent s'aggraver (effet TSH-like de l'hCG) (1,5,6,14), alors que l'on constate une amélioration de la thyrotoxicose pendant la deuxième moitié de la grossesse liée à une diminution du taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH (1,2,5,6,14). Par ailleurs, il existe une augmentation de la TBG et une réduction du pool iodé intra-thyroïdien qui pourraient également contribuer à l'amélioration de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse (1,6). La maladie de Basedow récidive fréquemment après l'accouchement lorsque l'immunosuppression cesse (1,2,5,6), habituellement entre 4 et 8 mois après l'accouchement (2). Dans une étude de Rotondi M et al en 2008 sur l'évolution de la maladie de patientes en rémission après un traitement par antithyroïdiens de synthèse, la récurrence était de 84% dans le postpartum et de 56% chez les femmes non enceintes (2).

Le diagnostic d'hyperthyroïdie peut être difficile au cours de la grossesse. Les signes de thyrotoxicose : tachycardie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs, sont comparables aux signes liés à la grossesse (1,5-7). Deux signes seraient particulièrement évocateurs : l'absence de prise de poids, voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente (1,6). Les patientes suspectes d'hyperthyroïdie doivent avoir un dosage de TSH, T4 libre, T3 libre et des anticorps anti récepteur de la TSH (14). Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par le dosage de T4 libre augmentée et l'abaissement de la TSH. Le diagnostic de maladie de Basedow repose sur la mise en évidence d'un goitre homogène et vasculaire (1,6,7), des signes d'orbitopathie ou un myxoedème pré-tibial (1,6) et la présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH (1,6,7), ils sont présents chez plus de 90% des patients avec une maladie de Basedow (15). Elle se distingue de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire par la présence d'un goitre diffus, une histoire de symptômes de thyrotoxicose précédents la grossesse, la présence d'une ophtalmopathie, la présence des anticorps anti récepteur de la TSH (3). L'échographie cervicale peut compléter l'examen clinique, la scintigraphie thyroïdienne est contre indiquée pendant la grossesse (1,6). Le guide de l'ATA ne recommande pas l'utilisation de l'échographie thyroïdienne pour différencier les causes de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse (13).

2.3.2 - Complications maternelles et fœtales

Une thyrotoxicose peut être marquée par des complications maternelles : insuffisance cardiaque (1,3,5-7,13,14), rare crise thyrotoxicque, hypertension gravidique (1,3,5-7,13), pré-éclampsie (1,2,5-7,14), fausse couche spontanée tardive, anémie, infections (1,6), accouchements prématurés (2,3,5,7,13,14), fausse couche (2,3,5,7,13), rupture placentaire (2,5). On peut avoir des complications fœtales : anencéphalie, imperforation anale, fente labiopalatine, hypotrophie fœtale (1,6), retard de croissance intra-utérin (1,3,5-7,13,14), petit poids de naissance (3,5,13,14), rare mort in-utéro (1-3,5-7,13,14).

Les risques fœtaux pour les femmes avec une hyperthyroïdie active due à la maladie de Basedow et pour celles ayant eu un traitement radical sont : hyperthyroïdie fœtale et néonatale,

hypothyroïdie fœtale et néonatale et hypothyroïdie centrale (13). Cela dépend de plusieurs facteurs : un mauvais contrôle de l'hyperthyroïdie peut induire une hypothyroïdie centrale transitoire, des quantités excessives d'antithyroïdien sont responsables de l'hypothyroïdie fœtale et néonatale, des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH entre 22 et 26 semaines de grossesse sont des facteurs de risque pour l'hyperthyroïdie fœtale et néonatale (13). L'hyperthyroïdie fœtale et néonatale se produisant dans un contexte de femmes avec une hyperthyroïdie de Basedow active ou passée est associée avec une morbidité et une mortalité fœtale et néonatale plus élevée si elle n'est pas reconnue et traitée (13).

La présence d'une maladie de Basedow expose au risque d'une dysthyroïdie fœtale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH (1-3,5-7). Les anticorps anti récepteur de la TSH sont présents chez plus de 95% des patientes avec une hyperthyroïdie de Basedow active et on retrouve des taux élevés après le traitement radical (13). L'hyperthyroïdie fœtale est rare, elle se produit dans 0.01% des grossesses (2). L'hyperthyroïdie fœtale doit être évoquée devant un retard de croissance intra-utérin, une tachycardie fœtale (FC > 170 pendant plus de 10 minutes) associée à un goitre fœtal (signe fœtal le plus précoce en échographie lors d'une dysfonction thyroïdienne) (1-3,5-7,13,14), une accélération de la maturation osseuse (1-3,5,6,13,14), un oligoamnios (1,6), des malformations (2), des signes d'insuffisance cardiaque (3,7,13,14), anasarque (5,13,14) objectivables en échographie dès la 20^{ème} semaine de grossesse. L'hyperthyroïdie fœtale est aussi associée avec une augmentation du risque d'accouchement prématuré et de mort fœtale (14). La prise de sang au cordon est associée avec une mortalité et une morbidité fœtale, elle doit être utilisée dans de rares cas et réalisée dans un cadre approprié, elle peut être occasionnellement utilisée quand un goitre fœtal est détecté chez les femmes sous antithyroïdiens pour déterminer le statut thyroïdien du fœtus c'est-à-dire s'il est en hypo ou hyperthyroïdie (13,15), ou si le diagnostic d'atteinte thyroïdienne fœtale n'est pas certain du fait des données cliniques et échographiques (14). Le traitement repose sur la prescription d'antithyroïdiens de synthèse à la mère (1,6,14) avec un suivi fréquent clinique, biologique et échographique.

A la naissance, une hyperthyroïdie néonatale liée au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH est possible (1,2,6), elle se produit chez 5% des nouveau-nés de mères avec une maladie de Basedow (2). Les nouveau-nés de mères traitées par antithyroïdiens perdent les effets protecteurs des antithyroïdiens et une hyperthyroïdie néonatale peut se produire dans les 72 premières heures de vie (5,7). Les signes de thyrotoxicose régressent en quelques semaines, après disparition des anticorps anti-récepteurs de la TSH (1,6). Seules les formes sévères d'hyperthyroïdie néonatale associant goitre, tachycardie, perte ou absence de prise de poids, irritabilité, avance de l'âge osseux, exposant au risque d'insuffisance cardiaque ou de craniosténose, justifient d'un traitement spécifique (1,6).

Dans tous les cas, chez toute femme atteinte de maladie de Basedow gravidique avec une hyperthyroïdie active ou avec un antécédent de maladie de Basedow traitée par chirurgie ou iode radioactif (1,3,6,13,14), avec une histoire antérieure de naissance d'un enfant avec une hyperthyroïdie ou une thyroïdectomie pour hyperthyroïdie pendant la grossesse (13), un nouveau-né avec une maladie de Basedow et une élévation précédente des anticorps anti récepteur de la TSH (14), une surveillance de la concentration des anticorps anti-récepteurs de la TSH doit être réalisée au terme du premier trimestre (1,3,6) et au cours du sixième mois de la

grossesse (1,3,6,13), le taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH permet de guider le dépistage échographique d'une dysthyroïdie fœtale et de mettre en place le traitement d'une éventuelle hyperthyroïdie néonatale (1,6). Certains recommandent de faire le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH au premier trimestre et si ils sont élevés de refaire le dosage à 22-26 semaines, d'autres préfèrent faire le dosage une seule fois à 24-28 semaines du fait de la diminution normale des anticorps à partir de 20 semaines de grossesse environ (13). Le guide de l'ATA recommande de doser les anticorps anti récepteur de la TSH à 20-24 semaines de grossesse (13). Le guide de la société endocrinienne recommande de doser les anticorps anti récepteur de la TSH à la 22^{ème} semaine de grossesse (14). Lorsque le taux des anticorps anti récepteurs de la TSH est à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il y a un risque potentiel pour le fœtus (3,5,13,14) et le nouveau-né (5,13), des échographies fœtales doivent être réalisées dans ce contexte, mais aussi chez les femmes avec une hyperthyroïdie non contrôlée (13). Dans le cas d'une élévation des anticorps anti récepteur de la TSH à au moins 2 à 3 fois la normale, des échographies doivent être réalisées pour rechercher une dysfonction thyroïdienne fœtale, notamment à 18-22 semaines de grossesse lors de l'échographie anatomique et toutes les 4 à 6 semaines et si c'est cliniquement indiqué (14). Les nouveau-nés de mères avec une maladie de Basedow, particulièrement celles avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH, doivent avoir un contrôle de la fonction thyroïdienne (4,7), ils doivent être examinés par un endocrinologue et traités si nécessaire (14). Les femmes sans anticorps anti récepteur de la TSH et ne nécessitant pas d'antithyroïdiens ont un très faible risque de dysfonction thyroïdienne fœtale ou néonatale (14).

Les enfants nés de mères atteintes d'hyperthyroïdie et non traitées peuvent naître avec une hypothyroïdie congénitale d'origine centrale avec une T4 basse et de manière inappropriée une TSH basse, probablement causée par la T4 maternelle traversant le placenta qui diminue la TSH fœtale (5). La récupération se produit quelques semaines après l'accouchement, mais une hypothyroïdie prolongée avec une échographie anormale de la thyroïde chez les enfants a été décrite dans une étude de Kempers et al en 2007 (5,7).

2.3.3 - Prise en charge

Le traitement d'une hyperthyroïdie basedowienne repose sur le repos, les bêtabloquants (utilisés pour réduire les symptômes de thyrotoxicose (3,5,7,13)) et les antithyroïdiens de synthèse : carbimazole et son métabolite actif le thiamazole ou méthimazole, le propylthiouracile (PTU) et le benzylthiouracile (1,6). Les antithyroïdiens réduisent l'organification de l'iode, l'association des mono et diiodothyrosines et ainsi inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes (13). Les bêtabloquants bloquent la conversion périphérique de T4 en T3, le propranolol ou l'atenolol peuvent être prescrit par exemple (5). Dans la majorité des cas, les bêtabloquants peuvent être arrêtés après 2 à 6 semaines, le traitement au long cours entraîne une diminution de la croissance intra utérine, une bradycardie fœtale, une hypoglycémie néonatale (13). Ils peuvent être utilisés pour la préparation à la thyroïdectomie (13). On prescrit le PTU au cours du premier trimestre de la grossesse car des aplasies du scalp (aplasia cutis), d'exceptionnelles atrésies des choanes et de l'œsophage (1,3,5-7,13), des dysmorphies faciales (3,5,13), des fistules trachéo-oesophagiennes et des anomalies du septum interventriculaire (1,6), une perte d'audition, un retard de développement (5) ont été rattachés à un traitement

par le méthimazole. Du fait du risque hépatique récemment rapporté au cours du traitement par le PTU, certains auteurs recommandent la reprise du traitement par le carbimazole ou le thiamazole au cours de la seconde moitié de la grossesse chez les rares patientes qui nécessitent la poursuite d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse (1,4,6,13,14). Il existe, en effet, un risque d'hépatotoxicité fulminante avec le PTU (3-5,13,14). Cependant, changer le PTU pour le carbimazole peut causer des fluctuations de la fonction thyroïdienne (4), le risque du changement de traitement est inconnu (42). Aucune donnée n'ont montré que la surveillance des enzymes hépatiques était efficace pour prévenir une hépatotoxicité fulminante (13). Les données disponibles montrent que le PTU et le MMI sont d'efficacité égale pour le traitement des femmes enceintes (14). S'il y a changement de traitement, la fonction thyroïdienne doit être évaluée après 2 semaines et à 2 et 4 semaines d'intervalle (14). Même si la toxicité hépatique peut apparaître brutalement, il est raisonnable de suivre la fonction hépatique chez les femmes enceintes sous traitement par PTU toutes les 3 à 4 semaines et de conseiller aux patientes de mentionner l'apparition de nouveaux symptômes (14).

Sur le plan pratique, le PTU doit être prescrit, si possible en première intention en tant que traitement d'une thyrotoxicose au cours du premier trimestre de la grossesse, les autres antithyroïdiens peuvent être prescrit si la patiente ne tolère pas ou a eu un effet secondaire au PTU (1,6,14). La plus petite dose possible d'antithyroïdiens doit être utilisée (3,5,7,13). Le traitement par les antithyroïdiens de synthèse doit être adapté, afin de maintenir la concentration de la T4 libre maternelle à la limite supérieure de la normale (1,3,5-7,13,14) ou juste au-dessus (3,5,13,14) qui entraîne alors une euthyroïdie fœtale (1). Ou pour maintenir la T4 totale à 1.5 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence normal (14). La TSH doit être <2.5mUI/L (7).

La surveillance d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse au cours de la grossesse repose sur la formule numération sanguine hebdomadaire au cours du premier mois (1,6).

La T4 libre et la TSH doivent être dosées toutes les 2 à 4 semaines pendant la grossesse, jusqu'à obtention de l'euthyroïdie (3,5,13,17), puis toutes les 4 à 6 semaines par la suite (3,13,17), mais également en postpartum du fait du risque élevé d'exacerbation de l'hyperthyroïdie (1,4,6,7,17).

La maladie de Basedow s'améliore chez un tiers des femmes pendant la grossesse, cela est probablement dû à l'immunosuppression relative de la grossesse, si bien que les antithyroïdiens peuvent être baissés ou stoppés (3). Pendant le premier trimestre, certaines femmes avec une maladie de Basedow peuvent avoir une exacerbation des symptômes puis la suite naturelle est l'amélioration au deuxième et troisième trimestre, l'arrêt des antithyroïdiens est possible dans 20 à 30% des cas dans le dernier trimestre (13). Une exception est la femme avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH, cela nécessite le maintien des antithyroïdiens jusqu'à l'accouchement (13). Une aggravation des symptômes se produit souvent après l'accouchement (13). Les femmes qui ont une histoire antérieure de maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens ou les femmes qui ont une phase thyrotoxique précoce pendant la grossesse sont à risque de développer une hyperthyroïdie de Basedow dans le postpartum (13). Les femmes avec une maladie de Basedow en rémission pendant la grossesse doivent avoir un dosage de la TSH à 3-6 mois selon le guide de la société endocrinienne (14). L'étude de Rotondi M et al en 2008 a retrouvé un taux de rechute de maladie de Basedow après une grossesse de

84%, le taux de rechute de maladie de Basedow chez les femmes qui n'ont pas été enceintes est de 56% (13). Une prévalence élevée de maladie de Basedow de novo a été rapporté dans le postpartum d'après une étude de 2005 (13).

L'utilisation de l'iode radioactif est formellement contre-indiquée pendant la grossesse (1,3,5-7) et l'allaitement (5). Les radiations sont dangereuses pour le fœtus avec destruction de la thyroïde si le traitement a lieu après la 12^{ème} semaine de grossesse (14). Il n'y a pas de données sur l'interruption thérapeutique de grossesse après exposition à l'iode 131 (14). Une thyroïdectomie totale peut être envisagée au cours de la grossesse, mais elle doit être réservée aux patientes non contrôlées par les antithyroïdiens de synthèse (1,3,5-7,13) ou ayant un effet secondaire grave à ces médicaments (comme l'agranulocytose) (1,6,7,14), ou allergiques aux anti thyroïdiens (3,5,13), ou quand les voies respiratoires sont comprimées par un goitre (3), ou quand la patiente nécessite de fortes doses d'antithyroïdiens, plus de 30mg/j pour le MMI et 450mg/j pour le PTU (14). Elle peut être faite aussi lorsque la patiente n'est pas compliant (13,14) au traitement ou a des contre-indications au traitement par antithyroïdiens (13). Les risques sont moindres si la thyroïdectomie est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse (1,3,6,7,13,14). Le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH est nécessaire avant la chirurgie pour évaluer le risque potentiel d'hyperthyroïdie fœtale, une préparation avec des bêtabloquants et avec des iodures de potassium est recommandée (13).

Les antithyroïdiens franchissent la barrière foetoplacentaire et peuvent être responsables d'une inhibition de la synthèse thyroïdienne fœtale, d'une hypothyroïdie avec un goitre et d'un retard de développement psychomoteur (1,5,6). Des fortes doses d'antithyroïdiens peuvent conduire à une hypothyroïdie fœtale et néonatale (13).

Des doses modérées d'antithyroïdiens (c'est-à-dire carbimazole 25-30mg/j ou PTU <300mg/j 150-200mg/j pour d'autres, methimazole 20mg/j) apparaissent inoffensives pour l'enfant allaité, le traitement doit être prît après les tétées (4,5,7,13). Il n'a pas été montré que le traitement par methimazole pendant l'allaitement influençait la fonction thyroïdienne du nouveau-né (5). Une étude de Azizi F et al en 2000, a montré que le développement physique et intellectuel à l'âge de 48-86 mois des enfants allaités par des mères prenant du methimazole restait inchangé comparé aux contrôles (5). Un suivi de la fonction thyroïdienne des enfants allaités de mères prenant des antithyroïdiens (surtout celles avec de fortes doses) doit être envisagé (4,13).

Il est recommandé de différer une grossesse lorsqu'une maladie de Basedow connue n'est pas contrôlée (7). Les femmes ayant une thyrotoxicose doivent être en euthyroïdie avant la conception (13). L'utilisation d'une contraception jusqu'à ce que la maladie soit contrôlée est recommandée (13). Un traitement radical (iode radioactif ou chirurgie) ou médical est possible avant la conception. Si la patiente choisit le traitement radical, il est préférable d'opter pour la chirurgie chez les patientes avec des taux élevés d'anticorps anti récepteur de la TSH si la femme désire une grossesse dans les deux années qui suivent, les anticorps ont une tendance à augmenter après un traitement par iode radioactif et restent élevés pour plusieurs mois (13). Si le traitement par iode est choisi, un test de grossesse doit être effectué 48 heures avant pour éviter l'exposition du fœtus (13). Il est nécessaire de retarder une grossesse de 6 mois après le traitement radical pour permettre l'ajustement des doses de lévothyroxine pour obtenir les valeurs cibles pour la grossesse (13).

La HAS recommande de doser la TSH et la T4 libre (et la T3 libre si la T4 libre est normale) pendant la grossesse en présence de signes cliniques de thyrotoxicose (17). Lorsque qu'il y a des antécédents d'hyperthyroïdie, la surveillance mensuelle de la TSH et de la T4 libre doit être faite pendant le premier trimestre de la grossesse, période pendant laquelle le risque de récurrence est élevé (17).

2.3.4 - Cas particulier de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire

La hCG peut induire une thyrotoxicose gestationnelle (1,2), elle représente la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie transitoire : 2.4%, elle est évoquée chez toute femme enceinte sans antécédent personnel digestif ou thyroïdien. C'est une hyperthyroïdie transitoire limitée à la première moitié de la grossesse, caractérisée par une T4 libre élevée avec une TSH basse, en l'absence de marqueurs d'auto-immunité thyroïdienne, secondaire au taux élevé d'hCG (13). Elle peut être associée avec des vomissements gravidiques définis par des nausées sévères et des vomissements précoces avec une perte de poids supérieure à 5% du poids du corps et des troubles ioniques ou hépatiques, cétonurie pouvant imposer une réhydratation parentérale (1,3,6,13,14). Elle peut se produire chez les femmes avec une grossesse gémellaire ou plus chez qui les taux de hCG sont particulièrement élevés (1,3,6). Cela se produit dans 0.5 à 10 cas pour 1000 grossesses (13,14). Elle peut aussi se produire dans d'autres situations, chez celles où la hCG est élevée comme dans la mole hydatiforme, une tumeur des cellules trophoblastiques, choriocarcinome qui se développent du fait d'un événement aberrant lors de la fécondation (3,14). Une forme familiale de thyrotoxicose gestationnelle a été rapportée à une mutation du gène codant le récepteur de la TSH entraînant une hypersensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG (1,6,13,14), en effet des variantes moléculaires du récepteur à la TSH ont été décrites rendant celui-ci inhabituellement plus sensible à l'hCG (3).

Chez les femmes avec des vomissements gravidiques (5% de perte de poids, déshydratation, cétonurie) et avec des signes d'hyperthyroïdie, les tests de fonction thyroïdienne doivent être faits (14). Il n'existe pas de goitre ou de signes d'auto-immunité thyroïdienne, le bilan hormonal confirme l'hyperthyroïdie (TSH basse avec une T4 libre élevée) (1,5,6). La T3 libre est élevée moins fréquemment (14). L'absence d'histoire antérieure de maladie thyroïdienne et de signes cliniques de maladie de Basedow est en faveur du diagnostic (13). Dans les cas où le doute persiste les anticorps anti récepteur de la TSH sont dosés (13), pour d'autres la recherche des anticorps anti récepteur de la TSH doit être faite dans un contexte de vomissements gravidiques et de signes d'hyperthyroïdie (14).

Les symptômes cliniques et les dosages hormonaux thyroïdiens se normalisent parallèlement à la diminution du taux d'hCG, avec une restauration de l'euthyroïdie entre 16 et 20 semaines de grossesse (1,6), les concentrations de hCG sont positivement corrélées à la sévérité des nausées (3). C'est une maladie spontanément résolutive, la prise en charge est symptomatique, les antithyroïdiens ne sont pas indiqués (3,13,14), sauf dans les situations exceptionnelles où les symptômes sont sévères (5,7). Chez les femmes avec des vomissements gravidiques, le contrôle des vomissements et le traitement de la déshydratation par voie intra veineuse sont les

traitements habituels (13). Parfois l'hospitalisation est nécessaire (13). Les femmes étant très thyrotoxiques ou qui ont en plus une T3 totale sérique élevée doivent être suivies (14). Les bêtabloquants comme le metoprolol peuvent être utiles et peuvent être utilisés avec l'accord de l'obstétricien (14).

2.4 - La thyroïdite du postpartum

2.4.1 - Définition

La thyroïdite du postpartum est une maladie auto immune qui se produit pendant la première année du postpartum chez les femmes qui étaient euthyroïdes avant la grossesse (3,19-28), son incidence est en moyenne de 5.4% (3,19).

La prévalence de la thyroïdite du postpartum varie en fonction des études, la moyenne dans les études prospectives dans les régions avec une consommation suffisante en iode dans lesquelles au moins 2/3 de la cohorte a été suivie pendant au moins 5 mois dans le postpartum est approximativement de 7% (14). L'incidence dépend des influences génétiques et de la consommation en iode (14).

C'est une conséquence des changements immunologiques qui se produisent pendant la grossesse et dans le postpartum, elle reflète l'immunosuppression de la grossesse suivie par le rebond du système immunitaire dans le postpartum (13,19,22). La cytologie lors d'une aspiration à l'aiguille fine chez les femmes avec une thyroïdite révèle une infiltration lymphocytaire similaire à celle vue dans la thyroïdite d'Hashimoto ou la thyroïdite silencieuse (3,19,22). La thyroïdite du postpartum a été décrite comme étant une aggravation d'une thyroïdite auto immune existante après l'immunosuppression qui se produit pendant la grossesse (3). La grossesse provoque une thyroïdite du postpartum chez les femmes ayant une maladie de Hashimoto sous-jacente et étant en euthyroïdie avant la conception (13). C'est un trouble auto immun ou l'on retrouve la présence d'anticorps thyroïdiens anticorps anti TPO et anti TG, des anomalies lymphocytaires, une diminution des cellules T régulatrices, des haplotypes spécifiques, des altérations des immunoglobulines (13,19), un taux élevé d'igG1, une activation du complément, une activité accrue des cellules NK (13). Certaines modifications immunologiques sont observées avant le début de la dysfonction thyroïdienne, parmi celles-ci la positivité pour les anticorps anti TPO est le marqueur le plus utile pour prédire une dysfonction thyroïdienne du postpartum (14).

Environ 50% des femmes qui sont euthyroïdes mais positives pour les anticorps thyroïdiens (anti TPO et/ou anti TG) développeront une thyroïdite du postpartum (19,21,25). En effet, 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps thyroïdiens et en euthyroïdie, 16% de ces femmes auront une TSH au-delà de 4UI/ml au troisième trimestre et 33 à 50% de ces femmes développeront une thyroïdite du postpartum (13). Pour d'autres auteurs 40 à 60% des femmes avec des anticorps anti TPO positifs au début de la grossesse développeront une thyroïdite du postpartum (14). Le risque de développer une

thyroïdite du postpartum augmente avec le taux des anticorps thyroïdiens au premier trimestre (13), plus le taux des anticorps thyroïdiens est élevé plus la survenue d'une thyroïdite du postpartum est probable (19,21).

Les femmes avec un diabète de type 1, une maladie auto immune ont une augmentation du risque de thyroïdite du postpartum (19). De la même manière l'incidence de la thyroïdite du postpartum est augmentée chez les femmes avec une hépatite chronique virale, un lupus érythémateux systémique, une maladie de Basedow (3). La prévalence de la thyroïdite du postpartum est de 25% avec un diabète de type 1, 25% avec une hépatite chronique virale, 14% avec un lupus érythémateux systémique, 44% avec une histoire antérieure de maladie de Basedow (13). La prévalence des anticorps anti TPO chez les patientes avec un diabète de type 1 est de 26.6%, d'après l'étude sur l'auto immunité familiale et le diabète (14), ce qui est en accord avec l'incidence plus élevée de thyroïdite du postpartum chez les femmes avec un diabète de type 1, de 18-25% (14).

2.4.2 – Présentation

La présentation classique est une thyrotoxicose transitoire dû à la fuite d'hormones thyroïdiennes dans une glande endommagée par le processus auto immun, suivie par une hypothyroïdie transitoire avec un retour à l'euthyroïdie avant la fin de la première année du postpartum (3,13,19,21). Ce modèle est la présentation classique mais pas le plus fréquent, se produisant dans 22% des cas (3,19). Une thyrotoxicose isolée avec un retour à l'euthyroïdie pendant la première année est retrouvé chez 30% des femmes qui développent une thyroïdite du postpartum (3,19). La présentation la plus fréquente se retrouve dans 48% des cas, avec une hypothyroïdie isolée qui se résout spontanément (3,19). La majorité des femmes retrouvent une euthyroïdie dans la première année du postpartum (3). Dans une étude de Stagnaro-Green A et al en 2011, 50% des femmes qui développent une thyroïdite du postpartum restent en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum (28).

Toutes les femmes ne sont pas symptomatiques. La phase de thyrotoxicose se produit 2 à 4 mois après l'accouchement pour certains et entre 1 et 6 mois après l'accouchement pour d'autres plus communément à 3 mois, et typiquement ne persiste pas plus de 2 mois (3,14). La plupart des femmes restent asymptomatiques, 20 à 30% des patientes avec une thyroïdite du postpartum ont des symptômes de thyrotoxicose (14). Parmi les symptômes les plus communs on retrouve les palpitations, l'asthénie (3,13,14,19,21,22), l'intolérance à la chaleur, l'irritabilité (3,13,14,21,22), la perte de poids, l'anxiété (14), la nervosité (14,19,21). Les symptômes d'hyperthyroïdie lors de la thyroïdite du postpartum ont tendance à être plus légers que l'hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow (14). L'étiologie la plus probable d'hyperthyroïdie dans le postpartum est la thyroïdite du postpartum car la prévalence est 20 fois plus élevée que la maladie de Basedow (21,22).

L'hypothyroïdie se produit 3 à 12 mois après l'accouchement (13), ou entre 3 à 8 mois pour d'autres plus communément à 6 mois (14). Elle dure habituellement 4 à 6 mois (14). Les femmes sont plus souvent symptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie que dans la phase

d'hyperthyroïdie (3,13). Environ 40 à 45% des femmes qui développent une phase d'hypothyroïdie seule sont symptomatiques, et 25 à 35% des femmes qui développent une hypothyroïdie après une phase d'hyperthyroïdie sont symptomatiques (14). L'hypothyroïdie a tendance à se produire plus tôt quand elle est précédée par une thyrotoxicose que quand elle apparaît seule (14). Les symptômes plus fréquemment retrouvés sont les troubles de la concentration (3,13,14,21,22), la peau sèche (3,13,19,21,22), l'intolérance au froid, les douleurs (3,13,21), l'asthénie, les troubles de la mémoire (14,19,21,22), la constipation, la dépression (14). Kuijpers et al en 2001, ont montré que l'asthénie, l'intolérance au froid, l'enrouement, les cheveux secs, et les paresthésies étaient des symptômes plus fréquents chez les femmes avec des anticorps anti TPO positifs ayant une thyroïdite du postpartum que chez les femmes sans anticorps anti TPO ayant une thyroïdite du postpartum (19).

L'association entre la thyroïdite du postpartum et la dépression du postpartum reste une question non résolue (3). Les études ont des résultats variables avec certaines retrouvant une association significative d'autres non (13,19,21,22). Il est noté que 43% des études ont démontré une relation entre la thyroïdite du postpartum et la dépression du postpartum (19). Une étude prospective de Harris B et al en 2002, évaluant l'impact du traitement par lévothyroxine contre placebo chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO pendant la grossesse, n'a pas retrouvé de modification du taux de dépression du postpartum par le traitement par lévothyroxine (3,13). De même les études évaluant l'association entre la présence des anticorps thyroïdiens dans le postpartum chez les femmes euthyroïdes et la dépression du postpartum ont des résultats variables ne permettant pas de conclure (14,19,21), en effet 50% des études ont retrouvé une association significative (19).

L'hypoéchogénicité précède les modifications hormonales lors d'une thyroïdite du postpartum, mais cela n'est pas utilisé pour prédire la survenue d'une thyroïdite du postpartum (13,19-23).

Des cas de thyroïdite ont été rapportés après des fausses couches mais la prévalence est inconnue (13).

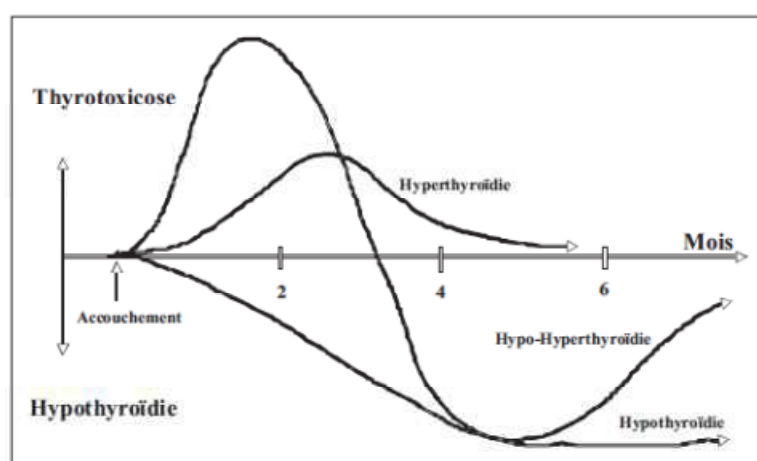


Figure 2 : Evolution des thyroïdites du post-partum (1)

2.4.3 - Prise en charge

La prise en charge de la thyroïdite du postpartum dépend de la sévérité des symptômes, de la durée de la dysfonction thyroïdienne, de la présence d'un allaitement maternel et si les femmes essayent de concevoir (3).

La phase de thyrotoxicose est transitoire, le traitement recherche le soulagement des symptômes, les bêtabloquants sont le traitement de choix (3,13,19-23). Le propranolol à la dose minimale efficace est le traitement de choix (13,14). Les antithyroïdiens sont contre indiqués car ils sont inefficaces pour le traitement d'une thyroïdite destructrice (3,13,19,22). Après la résolution de la phase de thyrotoxicose, la TSH doit être dosée tous les 2 mois (ou lorsque qu'il y a des symptômes évocateurs) jusqu'à un an du postpartum pour rechercher une hypothyroïdie (13).

D'après les recommandations de l'ATA, il y a plusieurs options pour les femmes symptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie : soit contrôle de la TSH à 4-8 semaines, soit débiter directement la lévothyroxine (13). Le traitement par lévothyroxine dans la phase d'hypothyroïdie est indiqué d'emblée lorsque le taux de TSH est $>10\text{mUI/L}$ (3,13,14), lorsque la TSH est élevée pendant plus de 6 mois, lorsque la femme allaite (3,19) ou essaye de concevoir (3,13,14,19), lorsque les symptômes sont sévères, ou si la femme désire un traitement (13). Selon le guide de la société endocrinienne, les femmes symptomatiques doivent avoir un traitement d'emblée (14).

Les femmes asymptomatiques dans la phase d'hypothyroïdie doivent avoir un contrôle de la TSH à 4-8 semaines (13,14), elles ne nécessitent pas obligatoirement de traitement mais la TSH doit être $<10\text{mUI/L}$ et elles ne doivent pas essayer de concevoir (14). Si la TSH est toujours au-dessus de l'intervalle de référence à 4-8 semaines elles doivent recevoir un traitement par lévothyroxine (14). La réduction des doses du traitement pourra être tentée 6 à 12 mois après l'initiation (3,13,19,22). Il faut maintenir une euthyroïdie lorsque la femme essaye de concevoir, est enceinte ou allaite, il faut alors maintenir le traitement (13,19).

Les femmes qui ont eu un épisode de thyroïdite du postpartum et qui sont en euthyroïdie à la fin de la première année après l'accouchement sont plus à risque de développer une hypothyroïdie permanente, le taux d'hypothyroïdie permanente varie entre 20 et 64% (3,14,28), 20 à 40% pour d'autres (19,27), elles nécessitent une surveillance annuelle de la TSH (3,13,14,19,22). En effet les femmes avec une histoire de thyroïdite du postpartum ont un risque plus élevé de développer une hypothyroïdie permanente dans les 5 à 10 ans après l'épisode de thyroïdite du postpartum (14). Les facteurs de risque d'hypothyroïdie permanente sont les suivants : multiparité (13,19,21,26), hypoéchogénicité (13,19,21), la sévérité de l'hypothyroïdie initiale (13,19,21,22,27,28), le taux des anticorps anti TPO (13,19,21-23,27,29), l'âge maternel (13,19,26), une histoire de fausses couches (13,21,26), la survenue d'une hypothyroïdie isolée lors de la thyroïdite du postpartum (19,23,26,29), des facteurs immunogénétiques (26), plus le taux de TSH est élevé à 6 mois du postpartum plus la patiente a de risques de rester en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum (28,29).

Les femmes qui ont eu une thyroïdite du postpartum lors d'une précédente grossesse avec un retour à l'euthyroïdie ont 70% de risque de développer une thyroïdite du postpartum à une grossesse suivante (13,19-23,25,28). Ceci a été retrouvé par Lazarus et al en 1997 (19).

Le guide de l'ATA recommande de doser la TSH, la T4 libre et les anticorps anti TPO chez les femmes avec une dépression du postpartum (13). Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure sur une association entre la dépression du postpartum et la thyroïdite du postpartum ou la positivité pour les anticorps thyroïdiens. Comme l'hypothyroïdie est une cause potentiellement réversible de dépression, les femmes avec une dépression du postpartum doivent avoir une recherche d'hypothyroïdie et traitées de manière appropriée (14).

Le guide de la société endocrinienne recommande le dosage de la TSH à 6 mois du postpartum chez les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO, ou si c'est cliniquement indiqué (14).

La prévalence de la thyroïdite du postpartum est plus élevée chez les femmes avec un diabète de type 1, une maladie de Basedow en rémission, une hépatite virale chronique par rapport à la population générale, le dosage de la TSH dans ces situations est recommandé à 3 et 6 mois du postpartum par la société endocrinienne (14).

Deux études prospectives randomisées contrôlées avec placebo ont évalué l'impact du traitement par lévothyroxine ou l'iode pendant la grossesse chez les femmes en euthyroïdie ayant des anticorps thyroïdiens sur la survenue d'une thyroïdite du postpartum. (Nohr SB et al en 2000, Kampe O et al en 1990) (13,19). Aucune des interventions n'a diminué l'incidence de la thyroïdite du postpartum. La lévothyroxine diminue le degré d'hypothyroïdie pendant la phase d'hypothyroïdie de la thyroïdite du postpartum et l'iode paraît augmenter la dysfonction thyroïdienne. Le traitement des femmes enceintes en euthyroïdie ayant des anticorps thyroïdiens par la lévothyroxine ou l'iode n'est pas recommandé (13).

En 2007 Negro et al ont évalué l'impact de l'administration de sélénium dans la prévention de la thyroïdite du postpartum chez 151 femmes italiennes positives pour les anticorps anti TPO pendant la grossesse. 77 femmes ont reçu 200µg/j de sélénium pendant la grossesse et le postpartum, 74 femmes ont reçu un placebo, 81 femmes sans anticorps anti TPO ont servi de groupe contrôle. Le sélénium diminue l'activité inflammatoire de la thyroïde chez les patientes avec une thyroïdite auto-immune. Le sélénium diminue le taux des anticorps anti TPO chez les patients avec une maladie auto-immune thyroïdienne. La prévalence de la thyroïdite du postpartum était significativement diminuée chez les femmes recevant du sélénium comparé aux femmes du groupe placebo, 28.6% vs 48.6%. La survenue d'hypothyroïdie permanente était également diminuée (29). Mais il n'y a qu'une seule étude qui ait montré un bénéfice à la supplémentation, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le sélénium pendant la grossesse chez les femmes ayant des anticorps anti TPO (13,19).

En 2011, une étude réalisée dans le sud de l'Italie, région avec une insuffisance légère en iode, a eu les résultats suivants : l'incidence de la thyroïdite du postpartum était de 3.9%, les femmes classées à « haut risque » de maladie thyroïdienne (histoire familiale de maladie thyroïdienne, présence d'un goitre, signes ou symptômes de dysfonction thyroïdienne, histoire personnelle de maladie auto-immune, irradiation du cou, accouchement précédent prématuré ou fausse couche) ont eu une incidence 6 fois plus élevée de thyroïdite du postpartum que les autres, la grande majorité des femmes ayant développé une thyroïdite du postpartum ont eu une phase d'hypothyroïdie, les femmes qui étaient en euthyroïdie au premier trimestre et positives pour les anticorps anti TPO ont eu 73% de risque de développer une thyroïdite du postpartum, plus

de 50% des femmes qui ont eu une thyroïdite du postpartum étaient en hypothyroïdie à la fin de la première année du postpartum (28). Ces résultats sont cohérents avec les différentes études sur la thyroïdite du postpartum.

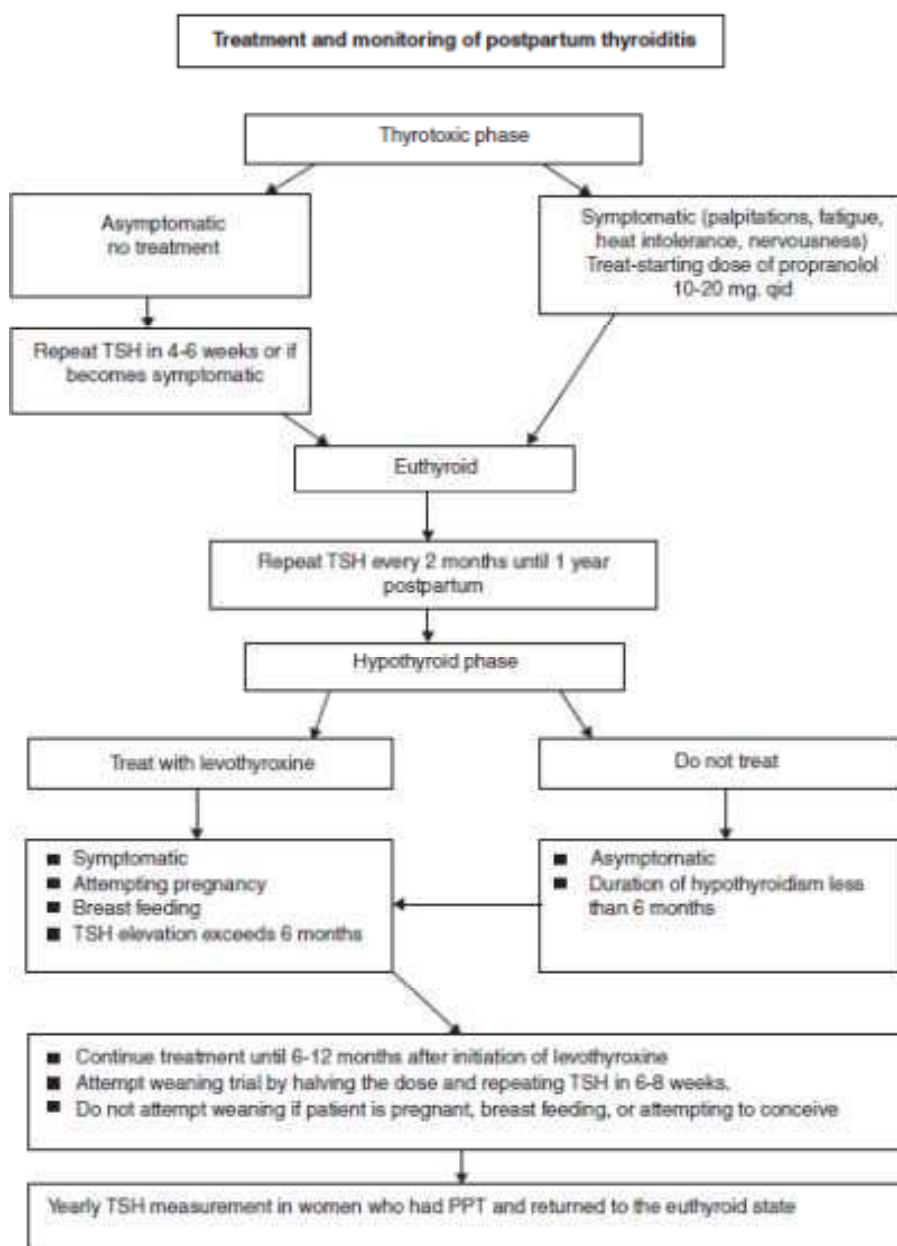


FIG. 2. An algorithm for the treatment and monitoring of postpartum thyroiditis.

Figure 3 : Algorithme de la prise en charge de la thyroïdite du post-partum (13)

3 - L'auto immunité thyroïdienne

3.1 - Généralités

Chez l'homme, les maladies auto immunes thyroïdiennes sont les maladies auto immunes les plus fréquentes affectant de manière prédominante la femme (15). Il y a 2 présentations cliniques principales : la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto, elles sont caractérisées par l'infiltration lymphocytaire, composée principalement par des cellules T, du parenchyme thyroïdien. Dans la maladie de Basedow l'infiltration est légère et induit la production d'anticorps anti récepteur de la TSH qui stimulent la croissance et la fonction des cellules thyroïdiennes folliculaires entraînant une hyperthyroïdie. Dans la thyroïdite d'Hashimoto l'infiltration lymphocytaire est plus sévère, et provoque la destruction des follicules thyroïdiens et une hypothyroïdie, c'est une maladie auto immune typique médiée par les cellules T (15).

Alors que la physiopathologie de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow est claire, les mécanismes des lésions destructrices observées dans la thyroïdite auto immune sont encore incomplètement compris (15). Il y a une combinaison, probablement dans des proportions variables tout au long de la maladie et d'un patient à l'autre, d'effets cellulaires, humoraux (anticorps thyroïdiens) et des cytokines (15).

La survenue d'une maladie auto immune thyroïdienne résulte de l'interaction entre des facteurs environnementaux acquis et une susceptibilité génétique individuelle (15). Des facteurs endogènes peuvent intervenir mais sont mal connus. Les facteurs environnementaux comprennent : les radiations, l'iode, le tabac, les infections, le stress, les drogues qui peuvent avoir une action sur l'immunité innée.

La thyroglobuline est la matrice pour la synthèse des hormones, elle est produite par les follicules (15). La thyroïde peroxydase (TPO) est une enzyme qui permet l'iodation de la TG et le couplage des résidus tyrosine pour faire les hormones thyroïdiennes (15). La valeur diagnostique des anticorps anti TG n'est pas aussi forte que celle des anticorps anti TPO pour la maladie d'Hashimoto. Les anticorps anti TPO sont un marqueur de dysfonction thyroïdienne, leur présence est prédictive de la survenue ultérieure d'une défaillance thyroïdienne chez les patients avec une hypothyroïdie infra clinique (15).

Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti TG) est d'environ 10 à 20% et augmente avec l'âge (2-5). De même 10 à 20% des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse sont positives pour les anticorps anti TPO et/ou anti TG et en euthyroïdie (13). L'auto immunité thyroïdienne est 5 à 10 fois plus commune chez les femmes comparée aux hommes (7). La présence de ces anticorps indique qu'un processus auto immun se produit dans la glande thyroïde (3). Néanmoins la majorité des femmes positives pour ces anticorps sont en euthyroïdie car le degré de destruction thyroïdienne n'est pas suffisant pour causer une hypothyroïdie (3), il n'y a pas nécessairement de dysfonction thyroïdienne (10).

3.2 - Complications obstétricales et fœtales

Dans la population générale, les fausses couches se produisent dans 15% des grossesses reconnues cliniquement selon certaines études (10) et dans 17 à 31% de toutes les grossesses pour d'autres (13), les fausses couches récurrentes se produisent dans 1 à 3% des cas (10).

L'étude prospective de Stagnaro-Green A et al en 1990 est la première étude démontrant une association entre les pertes fœtales et les anticorps thyroïdiens. Ils ont trouvé que le taux de fausse couche était doublé chez les femmes euthyroïdes ayant des anticorps thyroïdiens comparé aux femmes sans anticorps, les fausses couches se sont produites chez 17% des femmes enceintes positives pour les anticorps anti TPO et chez 8.4% des femmes enceintes négatives pour ces anticorps pendant le premier trimestre (3,5,8,13).

D'après Poppe K et al en 2008 et Stagnaro-Green A en 2009, chez les femmes enceintes en euthyroïdie, des anticorps anti thyroïdiens élevés sont associés avec un risque trois à quatre fois plus élevé de fausse couche et trois fois plus élevé d'accouchements prématurés (2). D'après une étude de Negro R et al en 2011, les femmes ayant des anticorps et étant en euthyroïdie ont 2 à 3 fois plus de risque de fausse couche spontanée et le risque d'accouchement prématuré est doublé (4).

Dans une méta analyse réalisée par Thangaratinam S et al en 2011, qui a pris en compte 18 études (10 études longitudinales et 8 études cas contrôles), une relation significative entre les pertes fœtales et la présence des anticorps thyroïdiens a été démontré. Cette méta analyse a pris en compte 12126 patients. Les femmes avec des anticorps thyroïdiens avaient 4 fois plus de risques de fausse couche selon les études de cohortes et 1.8 fois plus de risque selon les études cas-contrôles (3,5,8). Les hypothèses étiologiques sont la présence de modifications subtiles du statut en hormones thyroïdiennes maternelles, un impact direct des anticorps sur l'interaction entre le fœtus et le placenta ou la supposition que la présence des anticorps thyroïdiens représente un épiphénomène indiquant un processus auto immun généralisé (3). Une autre méta analyse de Prummel MF et al en 2004 a également retrouvé une augmentation du risque de fausse couche chez les femmes en euthyroïdie positives pour les anticorps anti TPO comparé aux femmes en euthyroïdie négatives pour ces anticorps (8). Une méta analyse de Boogaard E et al en 2011 a également montré une augmentation du risque de fausse couche chez les patientes avec des anticorps thyroïdiens, en incluant 12 études (10).

D'après une étude de Stagnaro-Green A et al en 2009, la présence des anticorps thyroïdiens est associée avec un risque d'accouchement prématuré défini par une naissance avant 37 semaines de grossesse. Les accouchements prématurés sont une des causes principales de mortalité néonatale après les anomalies congénitales et de morbidité néonatale (3). Glinoeer et al en 1991 ont rapporté un doublement du taux d'accouchement prématuré chez les femmes positives pour les anticorps comparé aux femmes négatives pour ces anticorps : 16% vs 8% (3). Une étude de Haddow JE et al en 2010 qui n'a pas trouvé de lien entre les anticorps thyroïdiens et les accouchements prématurés a montré une association entre les anticorps et une augmentation

de la rupture prématurée des membranes conduisant à une augmentation des accouchements prématurés (3).

Trois méta analyses en 2011, par Thangaratinam S et al, Negro R et al et Boogaard E et al ont confirmé l'association significative entre les anticorps thyroïdiens et l'accouchement prématuré (5,10), avec un risque augmenté de 1.5 à 2 fois (5).

Les fausses couches récurrentes sont définies par 2 fausses couches consécutives ou un total de 3 fausses couches (13). Beaucoup de causes ont été rapportées. Les chercheurs ont aussi montré une augmentation du risque de fausse couche récurrente avec la présence des anticorps thyroïdiens (3), mais les données sont variables. Les études de De Carolis C et al en 2004 et de Brussen S et al en 1995 ont rapporté une association entre l'auto immunité thyroïdienne et une augmentation du taux de fausse couche récurrente, mais les études de Rushworth FH et al en 2000, de Pratt DE et al en 1993 et de Esplin MS et al en 1998 n'ont pas retrouvé cette association (8). La méta analyse de Boogaard E et al en 2011, a montré que les patientes avec des fausses couches récurrentes avaient plus souvent des anticorps anti thyroïdiens positifs (10). Les données sur l'association entre les anticorps thyroïdiens et les fausses couches récurrentes sont contradictoires, cela est sans doute dû au fait que les fausses couches récurrentes ont pleins de causes potentielles (13).

D'après une étude de Mannisto et al en 2009, les anticorps thyroïdiens sont également un facteur de risque de mort périnatale (12). Cette étude incluait 9247 grossesses uniques, la T4 libre, la TSH et les anticorps thyroïdiens (anti TPO et anti TG) ont été dosés. La mortalité périnatale était 2 à 3 fois plus élevée chez les enfants de mères positives pour les anticorps comparé à celles négatives, cela peut être expliqué par les accouchements prématurés car les enfants décédés en périnatal dont les mères étaient positives pour les anticorps thyroïdiens étaient plus souvent nés prématurés (12).

La présence des anticorps thyroïdiens est aussi associée avec une augmentation du risque de thyroïdite du postpartum (étude de Pearce EN et al en 2003), de thyroïdite après une fausse couche (étude de Marqusee E et al en 1997) et de rupture placentaire (étude d'Abbassi-Ghanavati M et al en 2010) (8). La méta analyse de Boogaard E et al en 2011 n'a pas retrouvé de différences dans l'incidence de rupture placentaire entre les femmes euthyroïdes avec des anticorps et les femmes euthyroïdes sans anticorps (10), par contre la méta analyse incluant 305 patientes en euthyroïdie positives pour les anticorps thyroïdiens et 1342 contrôles sains a montré une augmentation du risque de maladie thyroïdienne maternelle du postpartum (10).

Les études sur les effets des anticorps anti TPO maternels sur le développement cognitif ont donné des résultats contradictoires (9). L'étude de Mannisto et al en 2009 a recherché les scores de développement moteur et intellectuel à l'âge de 25-30 mois chez les enfants de 34 mères euthyroïdes avec des taux élevés d'anticorps anti TPO à 16-20 semaines de grossesse. Le score moyen d'intelligence était de 10 points plus bas et le score moyen de développement moteur était de 9 points plus bas que le groupe contrôle (14). L'étude de Ghabassian A et al en 2012 n'a trouvé aucunes preuves pour affirmer une association entre la présence des anticorps anti TPO maternels à des taux élevés et le fonctionnement cognitif verbal et non verbal des enfants. Dans cette cohorte, des taux élevés d'anticorps anti TPO maternels étaient associés avec une

augmentation du risque de déficit de l'attention, de problèmes d'hyperactivité à l'âge de 3 ans (9).

D'autres études sont nécessaires pour savoir si les anticorps thyroïdiens représentent un facteur de risque pour le développement neurologique de l'enfant (9).

Une méta analyse réalisée en 2011 par Boogaard E et al a étudié le lien entre hypofertilité inexpliquée et la présence des anticorps thyroïdiens, quatre études ont été sélectionnées pour la méta analyse, chez les femmes positives pour les anticorps anti TPO l'hypofertilité était plus fréquente (10).

3.3 - Prise en charge

L'impact d'un traitement par lévothyroxine chez les femmes enceintes en euthyroïdie avec des taux détectables d'anticorps thyroïdiens a été exploré dans seulement une étude. Negro R et al en 2006 ont réalisé une étude contrôlée randomisée dans le sud de l'Italie, 984 patientes au premier trimestre faisaient partie de l'étude. Les patientes positives pour les anticorps anti TPO, soit 11.7%, ont été divisé en deux groupes, l'un d'eux a reçu un traitement par lévothyroxine débuté au premier trimestre et maintenu pendant toute la grossesse. Le groupe de femmes ayant reçu un traitement par lévothyroxine a eu une diminution statistiquement significative du taux de fausse couche (3.5 vs 13.8%) et d'accouchement prématuré (7 vs 22.4%) comparé au groupe de femmes sans traitement par lévothyroxine (3,5,7,8,13). Une des limites de l'étude est l'âge gestationnel moyen de début du traitement qui est de 10 semaines de grossesse, toutes les pertes fœtales sauf une se sont produites avant 11 semaines de grossesse (13), l'âge gestationnel moyen au moment de la fausse couche était de 8.5 semaines (14).

Concernant une intervention chez les femmes positives pour les anticorps thyroïdiens avec des fausses couches répétées, les études ont démontré que la lévothyroxine ou les immunoglobulines IV peuvent diminuer le taux de fausse couche mais beaucoup de femmes ont d'autres signes d'auto immunité, les limites de chaque étude ne permettent pas d'obtenir une conclusion valide sur l'efficacité d'une intervention médicale (14).

Cependant, le traitement n'est pas actuellement recommandé pour les femmes enceintes en euthyroïdie malgré la positivité pour les anticorps (3). Les études d'interventions prospectives manquent.

D'après le guide l'ATA, il est recommandé de suivre la TSH toutes les 4 semaines pendant la première partie de la grossesse et au moins une fois entre 26 et 32 semaines chez les femmes en euthyroïdie ayant des anticorps anti TPO, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le traitement par lévothyroxine chez les femmes positives pour les anticorps thyroïdiens pendant la grossesse avec une euthyroïdie pour prévenir les fausses couches ou accouchements prématurés (13). De la même manière le guide de la société endocrinienne ne recommande pas le traitement des femmes positives pour les anticorps anti TPO avec une euthyroïdie (14).

Le guide de l'ATA ne recommande pas la recherche systématique des anticorps thyroïdiens chez toutes les femmes au premier trimestre de la grossesse (13). La recherche systématique des anticorps anti TPO n'est pas recommandée par le guide de la société endocrinienne pendant la grossesse. Cependant les femmes avec des anticorps anti TPO ont une augmentation du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, de progression vers l'hypothyroïdie et de thyroïdite du postpartum. Si elles sont identifiées, ces femmes doivent avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et pendant les premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse (14). Les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO doivent avoir le dosage de la TSH à 6-12 semaines de grossesse (14).

Rechercher les anticorps anti TPO et doser la TSH est recommandé pour les femmes ayant des fausses couches récurrentes (4). Trois études cas séries ont été publiées sur l'utilisation des immunoglobulines IV pour la prévention des fausses couches récurrentes chez les femmes avec des anticorps anti thyroïdiens. Les études d'intervention avec un traitement par immunoglobulines ou lévothyroxine chez les femmes avec des fausses couches récurrentes avec des anticorps positifs ont montré une diminution des fausses couches récurrentes mais sont limitées par des problèmes méthodologiques (13).

Donc il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander la recherche des anticorps thyroïdiens chez les femmes en euthyroïdie avec des fausses couches sporadiques ou récurrentes ni pour les traiter au premier trimestre de la grossesse par immunoglobulines ou lévothyroxine d'après le guide de l'ATA (13).

Negro et al en 2007 ont montré un bénéfice au traitement par le sélénium chez les femmes enceintes en euthyroïdie avec des anticorps anti TPO. Ces femmes traitées par 200µg/jour de sélénium ont une fréquence de survenue de dysfonction thyroïdienne dans le postpartum plus basse comparé aux femmes non traitées, mais aussi un taux plus bas d'anticorps anti TPO pendant la grossesse (13). Cependant, les patientes traitées peuvent être à plus haut risque de développer un diabète de type 2. Il n'y a aucune autres études qui aient confirmé ou réfuté ses résultats. Actuellement, la supplémentation par le sélénium pendant la grossesse chez les femmes ayant des anticorps anti TPO n'est pas recommandée (13).

4 - Le rôle de l'iode

4.1 - Les besoins en iode

Les besoins quotidiens en iode sont variables selon l'âge, le sexe et l'état physiologique, ils atteignent 200 à 300µg/j au cours de la grossesse et en période d'allaitement maternel (1). Les besoins alimentaires en iode doivent couvrir la quantité d'iode hormonal dégradé quotidiennement soit 50 à 100µg/jour (30).

Nouveau-nés	90µg/j
Enfants (1 an-10 ans)	90µg/j
Adolescents	150µg/j
Adultes	150µg/j
Grossesse-Allaitement	200µg/j

Figure 4 : Apports recommandés en iode selon l'âge (1)

Les besoins en iode augmentent au cours de la grossesse et dans le postpartum pour plusieurs raisons : la synthèse des hormones thyroïdiennes augmente jusqu'à 50%, la clairance rénale de l'iode augmente du au taux de filtration glomérulaire plus important d'où une augmentation de l'excrétion urinaire d'iode, l'iode et les iodothyronines sont transportés de la mère au fœtus (2,7,13,31), la production hormonale thyroïdienne fœtale augmente durant la seconde moitié de la grossesse et après l'accouchement (2,31), l'iode est aussi transporté dans le lait maternel (2). Les réserves d'iode du corps diminuent de 40% pendant la grossesse (7). La thyroïde fœtale ne commence pas à concentrer l'iode avant 10-12 semaines de grossesse (8). La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'après 16 à 18 semaines de grossesse (1,6), pour d'autres la synthèse et la sécrétion des hormones contrôlées par la TSH de l'hypophyse fœtale se produit vers 20 semaines de grossesse (8).

Les femmes avec une consommation adéquate en iode avant et pendant la grossesse ont un stock intra thyroïdien adéquat et n'ont pas de difficultés à s'adapter à la demande augmentée d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse, le niveau total d'iode dans le corps reste stable tout au long de la grossesse (13).

4.2 - Les sources d'apport iodé

Sur notre planète, la principale réserve en iode est l'eau de mer (10 à 60µg/L), où l'iode est trouvé sous forme d'iodure. L'ion iodure est oxydé par la lumière en iode élémentaire, volatile. Le cycle de l'iode dans la nature passe donc par son évaporation et sa retombée au sol dans les eaux de pluie. La teneur en iode dans le sol est faible, variant d'une région à l'autre selon l'éloignement maritime, la pluviométrie, la composition chimique des sols et la géologie. Les régions montagneuses granitiques (Alpes, Andes, Himalaya) sont les plus carencées (30).

L'iode totale du corps est de 15 à 50mg avec les 2/3 stockés sous forme d'hormones dans la glande thyroïde (7). En effet, 10 à 20mg d'iode sont concentrés dans la glande thyroïde (31).

La principale source d'iode est alimentaire (30,31). Les aliments les plus riches sont les algues, les fruits de mer, les poissons de mer, les œufs et les produits laitiers (30,31). Le sel fortifié en iode est une source d'apport importante en France, mais non obligatoire, résultant du choix du consommateur (30).

Pendant la grossesse, les vitamines prénatales disponibles en France contiennent de l'iode en quantité variable : (30)

- Gynefam 150µg/cp
- Omnibionta 150µg/cp
- Gestarelle G 120µg/cp
- Ginéservice 100µg/cp
- Natalience 100µg/cp
- Oligobs Maxiode 75µg/cp

L'iode est transformé par voie digestive, transformé en iodure dans l'intestin grêle puis absorbé et incorporé dans le pool iodé plasmatique. Les iodures sont ensuite concentrés dans la thyroïde par la pompe à iodure (30) (symporteur iode/sodium présent sur la membrane des cellules thyroïdiennes) (31). L'iodure est incorporé au sein de la thyroglobuline qui compte 90% du contenu en iode de la thyroïde, il est oxydé par la thyroperoxydase d'où la formation de 3-iodo-tyrosine (MIT) et de 3,5'déiodotyrosine (DIT). Les hormones thyroïdiennes sont formées par couplage des précurseurs iodotyrosyls puis libérées après stockage dans la circulation. Après catabolisme des hormones, l'iodure est libéré et retourne dans le cycle de l'iode. La clairance se fait essentiellement au niveau rénal et à moindre degré salivaire, et également par le biais de l'allaitement (30). Le seul rôle connu de l'iode dans l'espèce humaine est de constituer l'élément essentiel nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes (31). Les hormones thyroïdiennes participent aux grandes fonctions vitales de l'organisme, telles que le métabolisme cellulaire, et également aux mécanismes du développement et de la croissance du cerveau chez le fœtus et le nouveau-né (31).

4.3 - La carence en iode pendant la grossesse

4.3.1 - Définition de la carence en iode

La concentration urinaire en iode (UIC) est le paramètre clinique pour définir la carence en iode en µg/L (30). La carence en iode est définie par une iodurie <100µg/L (30). Mais cette définition est différente chez les femmes enceintes. D'après les recommandations de l'ATA, les femmes enceintes dont la concentration moyenne en iode urinaire est entre 50 et 150µg/L sont définies comme ayant une insuffisance légère à modérée en iode (13). Selon l'OMS, les valeurs moyennes d'iode urinaire pour les femmes enceintes entre 149-249µg/L sont cohérentes avec une consommation optimale en iode (13). La consommation en iode pendant la grossesse peut être évaluée en mesurant la concentration urinaire en iode dans une cohorte représentative de la population, cette mesure doit être idéalement entre 150-250µg/L (14,34). Des variations

significatives de cette mesure peuvent conduire à doser la TSH et les hormones thyroïdiennes (14).

Les valeurs d'iode sur échantillon urinaire sont utilisées pour déterminer le statut en iode de la population générale, ce test identifie une population à risque d'insuffisance en iode, mais il y a des variations importantes diurnes et d'un jour à l'autre de l'excrétion urinaire d'iode (13). La concentration en iode urinaire moyenne peut être utilisée pour évaluer le statut du régime alimentaire en iode des femmes enceintes, mais il n'y a pas de marqueur pour le statut individuel en iode (3).

Dans les régions avec une insuffisance même légère à modérée en iode, le stock total en iode du corps, reflété par l'iode urinaire, diminue du premier au troisième trimestre (13).

D'après une étude de Marchioni E et al en 2008, une insuffisance en iode pendant la grossesse peut survenir même dans les régions avec une consommation adéquate en iode (7).

Les études sur la nutrition en iode chez les femmes enceintes sont limitées, l'estimation globale de la prévalence de l'insuffisance en iode pendant la grossesse n'est pas possible (14).

En Australie, Travers et al ont montré qu'il existait une insuffisance modérée à sévère en iode chez 16.6% des femmes enceintes, avec une excrétion urinaire moyenne en iode $<50\mu\text{g/L}$ (4).

Dans l'étude de Caldwell KL et al en 2011 (National Health and Nutrition Examination Survey) aux Etats-Unis, 56.9% des femmes enceintes ont une insuffisance en iode avec une UIC $<150\mu\text{g/L}$ (9). Les femmes en âge de procréer aux Etats-Unis sont le groupe qui a la plus forte probabilité d'avoir des valeurs basses d'iode urinaire (13).

En Europe, Glinioer et al ont été dans les premiers à attirer l'attention sur ce problème en 1990, montrant que 80% des femmes enceintes dans la région de Bruxelles avaient une UIC $<100\mu\text{g/L}$. Au Danemark en 1993, l'UIC médiane mesurée chez 26 femmes enceintes à la 17-18^{ème} semaine d'aménorrhée était de $55\mu\text{g/L}$, et en Allemagne, en 1996, chez 38 femmes enceintes testées à la 11^{ème} semaine d'aménorrhée, l'UIC médiane était de $64\mu\text{g/L}$ (30).

En France, l'étude d'observation SUVIMAX retrouve pour les adultes âgés de 35 à 60 ans une iodurie moyenne de $80\mu\text{g/L}$, partout $<100\mu\text{g/L}$, confirmant l'existence d'une carence iodée modérée (32). Il existe des différences régionales significatives avec un gradient Ouest-Est significatif, les valeurs de l'Ouest de la France sont toujours supérieures à celles de l'Est(52). Si l'on prend le Nord-Ouest de la France, on retrouve une iodurie médiane à $94\mu\text{g/L}$ chez les femmes de 35 à 45 ans et $84\mu\text{g/L}$ chez les femmes de 45 à 60 ans, pour les hommes de 45 à 60 ans l'iodurie médiane est de $93\mu\text{g/L}$ (52). Chez les femmes enceintes, l'iodurie est encore plus basse que dans la population générale (32). Si l'on considère que l'iodurie reflète l'apport iodé quotidien, la majorité des femmes enceintes ont des apports très en dessous des recommandations actuelles, positionnant la France comme une zone de carence iodée au sein de cette population (32). En France, les études épidémiologiques mettent en évidence la présence d'une carence iodée modérée au cours de la grossesse (1). Les études chez les femmes enceintes en France ont montré qu'au cours de la grossesse, les apports moyens en iode correspondent à moins de 50% des apports nutritionnels conseillés dans cette situation (31). En région parisienne en 1994 dans une population de 434 patientes, l'iodurie médiane était de

58µg/L au 1^{er} trimestre, de 57µg/L au 2^{ème} trimestre, de 51µg/L au 3^{ème} trimestre, et plus de 80% des valeurs étaient inférieures à 100µg/L (31). Une enquête réalisée dans le sud-ouest par Caron P et al en 1997, chez 347 femmes enceintes suggère une prévalence de la carence iodée de 75% (iodurie<100µg/L). La médiane de l'iodurie au premier trimestre était de 50µg/L et de 54µg/L au 9^{ème} mois (30,31). En région Rhône-Alpes en 2001-2002 sur plus de 100 femmes enceintes l'iodurie médiane était de 87µg/L au 1^{er} trimestre, 74µg/L au 2^{ème} trimestre, 69µg/L au 3^{ème} trimestre (31). En 2003, en région Limousin, l'iodurie médiane était de 58µg/L au cours de la grossesse et 76% des valeurs étaient inférieures à 100µg/L (31). Une étude de Brucker-Davis.F et al réalisée en 2004, dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et de médecine de la reproduction à l'hôpital de Nice, a retrouvé des résultats similaires. La médiane de l'iodurie était à 59µg/L, l'iodurie était < 50µg/L chez 51% des patientes et indosable (<30µg/L) chez 25% des patientes, 86% des patientes avaient une iodurie<100µg/L. Seules 6.5% des patientes avaient une iodurie>150µg/L. Il existait une tendance pour une fréquence accrue du goitre : 36% lorsque l'iodurie était <50µg/L (30,31).

4.3.2 - Les conséquences d'une carence en iode pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, la carence en iode est associée à une augmentation de la pathologie thyroïdienne morphologique (goitre et nodule) et fonctionnelle (dysthyroïdies) (1,14). Une insuffisance en iode entraîne une baisse des hormones thyroïdiennes entraînant une sécrétion de TSH, la TSH stimule la croissance de la glande d'où un goitre chez la mère et le fœtus.

En effet, une carence iodée modérée entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs : stimulation de l'activité du symporteur Iode/Sodium et du recyclage intracellulaire de l'iode, diminution de la charge iodée sur la thyroglobuline avec une synthèse et une sécrétion préférentielles de T3 par stimulation de l'activité de la désiodase de type 1 intrathyroïdienne (31,32), stimulation de la conversion périphérique de la T4 en T3 aboutissant au maintien d'un état euthyroïdien (31). En cas de carence iodée sévère, les mécanismes d'adaptation sont dépassés, la synthèse des hormones thyroïdiennes diminue entraînant l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie périphérique (31).

Une carence en iode avec une iodurie médiane <50µg/j, entraîne des avortements spontanés, des accouchements prématurés avec une diminution du poids de naissance des nouveau-nés, une augmentation de la morbi-mortalité néonatale et périnatale secondaire à des altérations de la réponse immunitaire responsables d'une augmentation des infections néonatales, des troubles du développement du système nerveux central responsables d'un crétinisme endémique avec retard psychomoteur, troubles de la marche liés à une para parésie spastique et une atteinte pyramidale, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important (31). Classiquement on décrit le crétinisme neurologique, secondaire à une hypothyroïdie maternelle de la première moitié de la grossesse, marqué par la présence d'un goitre néonatal alors que le développement staturo-pondéral est normal. Le crétinisme myxœdémateux s'exprime par une hypothyroïdie néonatale, un déficit psychomoteur, un retard staturo-pondéral, et un retard pubertaire (31). La carence sévère en iode entraîne une hypothyroïdie néonatale et périnatale parfois transitoire (31). En effet, les guides de l'ATA et de la société endocrinienne ont rapportés les conséquences néfastes d'une carence sévère en iode : une insuffisance sévère en iode chez les femmes enceintes est associée à un taux élevé de fausse couche, morts nés, et une hausse de la mortalité périnatale et de la

mortalité des enfants (13). Une insuffisance sévère en iode provoque un goitre endémique, une hypothyroïdie, un crétinisme, une baisse de la fertilité, des fausses couches, une augmentation de la mortalité infantile, un retard mental (14). Une insuffisance sévère en iode chez les mères pendant la grossesse conduit au crétinisme chez les enfants (13), caractérisé par un profond retard mental, une surdité, une rigidité motrice (13).

Une carence iodée modérée avec une iodurie médiane $>50\mu\text{g}/\text{J}$, entraîne une hypothyroxinémie, une hypothyroïdie chez la mère (1,7,31) avec les conséquences possibles déjà données plus haut.

La carence en iode chez la mère entraîne une augmentation de la concentration de TSH au cours de la seconde moitié de la grossesse qui reste le plus souvent dans les limites de la normale, mais qui est responsable d'une stimulation de la thyroïde avec une augmentation de la concentration de thyroglobuline et du volume thyroïdien maternel. Cette hypertrophie thyroïdienne est corrélée à l'importance de la carence iodée au cours de la grossesse et elle n'est que partiellement réversible après l'accouchement ; elle récidive à chaque grossesse et est un facteur de goitrig nese chez la femme (1).

Une hypothyroïdie fœtale peut être liée à un déficit du passage transplacentaire de T4 maternelle au cours de la première partie de la grossesse et à un défaut de production de T4 par la thyroïde fœtale après la 16^{ me} semaine de grossesse (1), ce qui peut être la conséquence d'une diminution des apports en iode (30). Chez le fœtus, la d fici nce en iode entraîne également un goitre car la thyroïde fœtale est plus sensible que la thyroïde maternelle à la carence en iode (31).

Donc même une insuffisance légère à modérée en iode pendant la grossesse peut conduire à des taux élevés de TSH et à un goitre maternel et fœtal (14).

Une exposition précoce aux hormones est essentielle pour le développement du système nerveux (7). Les hormones thyroïdiennes à des taux normaux sont essentielles pour la migration neuronale et la myélinisation du cerveau du fœtus (13). D'après plusieurs études, l'insuffisance maternelle et fœtale en iode pendant la grossesse et l'insuffisance néonatale en iode ont des effets délétères sur la fonction cognitive des enfants (13). L'insuffisance en iode est la première cause évitable de retard mental dans le monde entier (13).

Qian M et al en 2005 ont fait une méta analyse d'études réalisées dans la population chinoise, le QI des enfants nés de mères sévèrement d fici ntes en iode était en moyenne 12.5 points plus bas que les enfants dont les mères n'avaient pas d'insuffisance en iode pendant la grossesse (3).

Le lien entre insuffisance légère en iode et des degrés plus subtiles de dysfonction mentale dans la descendance n'a pas été pleinement étudié (7). D'après une étude de Vermiglio F et al en 2004, une diminution significative du QI global associé à des troubles neurologiques de type hyperactivité et déficit de l'attention ont été rapportés chez les enfants âgés de 8 à 10 ans nés de mères ayant eu une carence iodée légère à modérée au cours de la grossesse ($63\pm 35\mu\text{g}/\text{L}$) (1,7,13).

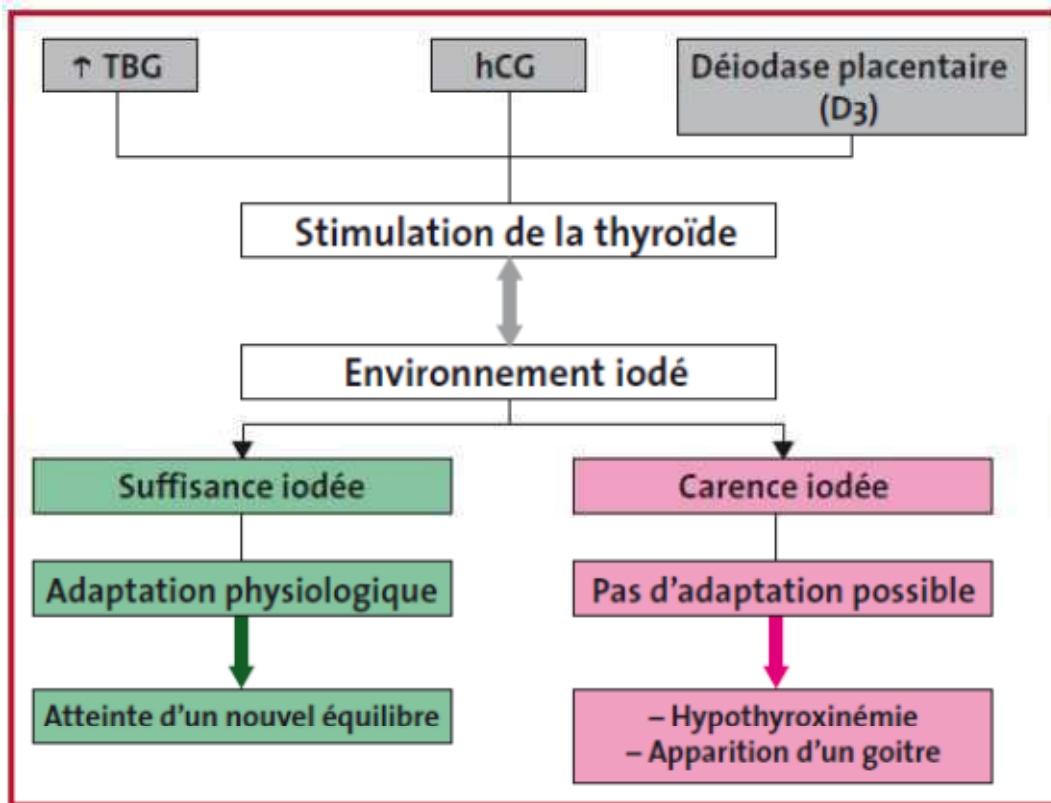


Figure 5 : Particularités de la grossesse et rôle de l'environnement iodé (D'après Glinoeur D. Endocr. Rev, 1997). (32)

DEUXIEME PARTIE : Enquête auprès des médecins généralistes

1- Problématique et objectifs

1.1 - Contexte

Les dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum sont des maladies avec une prévalence non négligeable. Elles ont des conséquences sur la grossesse et également fœtales, précédemment citées, qu'il est important de connaître. L'auto immunité thyroïdienne joue également un rôle pendant la grossesse et le postpartum, avec notamment une augmentation du taux de fausse couche et d'accouchements prématurés associée avec la présence des anticorps thyroïdiens. L'iode est un élément essentiel pour le bon fonctionnement thyroïdien, les besoins en iode augmentent pendant la grossesse du fait des changements physiologiques normaux d'adaptation de la thyroïde. Les conséquences d'une carence en iode peuvent être dramatiques sur le développement du fœtus.

Le médecin généraliste, qui est en première ligne auprès des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes notamment en début de grossesse et dans le postpartum, a une place particulière dans le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum.

Il semblait utile de faire le point sur les connaissances et les pratiques actuelles des médecins généralistes.

1.2 - Objectifs

L'objectif de cette étude a été d'évaluer la sensibilité des médecins généralistes sur les problèmes thyroïdiens pendant la grossesse et le postpartum et leur pratique quotidienne de dépistage et de diagnostic chez les femmes enceintes en début de grossesse et dans le postpartum.

2 - Matériel et méthode

2.1 - Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive et prospective sur la pratique des médecins généralistes bretons, réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme envoyé par mail accompagné d'une lettre d'introduction précisant le statut de l'investigateur, le sujet et l'objectif de cette thèse et les modalités techniques du questionnaire.

Annexe 1 p.85 et annexe 2 p.86

2.2 - Population étudiée

L'enquête a porté sur les médecins inscrits à l'Ordre National des médecins en tant que médecins généralistes dans les départements du Morbihan, des Côtes d'Armor et du Finistère, exerçant une activité ambulatoire et libérale.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les médecins généralistes remplaçants
- les médecins exerçant dans une structure non ambulatoire (hôpitaux, cliniques) ou non libérale (PMI,...)
- les médecins pratiquant un exercice particulier (MEP)
- les médecins ayant arrêté leur activité
- les mails de retour comprenant les adresses mails erronées, les boîtes mail pleines, les adresses inactives

La lettre comprenant le lien vers le questionnaire a été envoyée par mail aux conseils de l'Ordre départementaux des médecins du Morbihan et des Côtes d'Armor qui ont gracieusement accepté de la transférer à leur listing de médecins généralistes. Pour le département du Finistère, les adresses mails ont été gracieusement fournies par le Pr Bernard Le Floch.

2.3 - Le questionnaire

Le questionnaire comprenait 15 questions. Les questions 1 à 5 décrivaient les caractéristiques du médecin généraliste. Les questions 6 à 15 ont permis d'interroger les médecins sur leurs pratiques actuelles de dépistage et de diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum.

Il comportait des questions fermées à choix simple ou multiples.

Il a été testé au préalable en mars 2013 auprès de 18 médecins généralistes. Ce test a permis de modifier l'intitulé de la question « 7 ». Certains médecins avaient répondu « de manière systématique » ou « jamais » à la question 6 répondaient quand même à la question « 7 ».

2.4 - Recueil et traitement des données

Le questionnaire a été mis en place sur Internet, avec recueil automatisé des réponses.

Le recueil des données a été réalisé du 5 avril 2013 au 8 juin 2013, soit 2 mois.

Le traitement des réponses a été fait sous EXCEL ainsi que l'analyse statistique. Pour les comparaisons, le test du Khi 2 a été utilisé avec un seuil de significativité de 5%. Le test de Fisher a été utilisé lorsque l'échantillon était <5. Les tests de Fisher ont été réalisés en ligne sur le site de BiostaTGV.

3 - Analyse de l'échantillon

3.1 - Taux de participation

Le questionnaire a été envoyé par le Conseil de l'Ordre des médecins du Morbihan à 453 médecins généralistes installés dans le Morbihan, 13 mails n'ont pas été délivrés, soit un total de 440 envois.

Le questionnaire a été envoyé par le Conseil de l'Ordre des médecins des Côtes d'Armor à 516 médecins généralistes comprenant 40 remplaçants et 17 retours de mails erronés, soit un total de 459 envois.

Pour les départements du Morbihan et des Côtes d'Armor cela fait un total de 899 envois, à ce chiffre il faut exclure 3 médecins : 2 qui avaient une activité d'Angiologie, 1 qui exerçait en hôpital gériatrique.

Soit un total de 896 envois pour les départements du Morbihan et des Côtes d'Armor.

Pour le département du Finistère, le questionnaire a été envoyé à 585 médecins généralistes, il y a eu 82 retours pour adresse non valide et pour des médecins ayant un exercice particulier : 1 exerçant l'allergologie, 1 exerçant la sexologie et andrologie, 1 exerçant la médecine manuelle-ostéopathie et expertise médicale, 1 à la retraite, 1 exerçant peu la médecine de soins, 1 exerçant peu la médecine générale. Soit un total de 503 envois pour le département du Finistère.

Au total, il y a eu **1399** envois dans 3 départements bretons.

Le nombre de réponses obtenues et exploitables a été de : **225**. Ce qui représente un taux de participation de **16.1%**.

3.2 – Répartition selon le sexe

Sur les 225 médecins inclus dans l'étude, il y avait 98 femmes et 125 hommes, soit respectivement 44% et 56%

2 médecins n'ont pas renseigné cette information dans leur questionnaire, soit 1% de l'échantillon

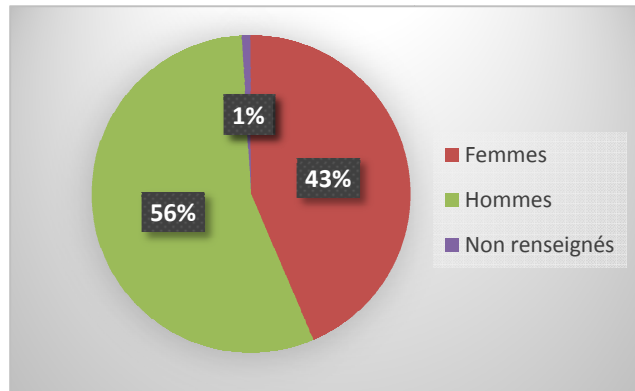


Figure 6 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du sexe

3.3 – Age

L'âge moyen des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire était de 49,2 ans, 44,3 ans pour les femmes et 53 ans pour les hommes

L'écart type était de 10 ans

Le plus jeune médecin de l'échantillon avait 29 ans et le plus âgé avait 66 ans.

2 Femmes et 2 hommes n'ont pas communiqué leur âge.

3.4 – Lieu et conditions d'exercice

44 médecins interrogés exerçaient en milieu rural (inférieur à 2000 habitants), soit 19 %

90 médecins interrogés exerçaient en milieu semi-rural (entre 2000 et 5000 habitants), soit 40 %

90 médecins interrogés exerçaient en milieu urbain (supérieur à 5000 habitants), soit 40 %

2 médecins n'ont pas répondu à cette question, soit 1 %

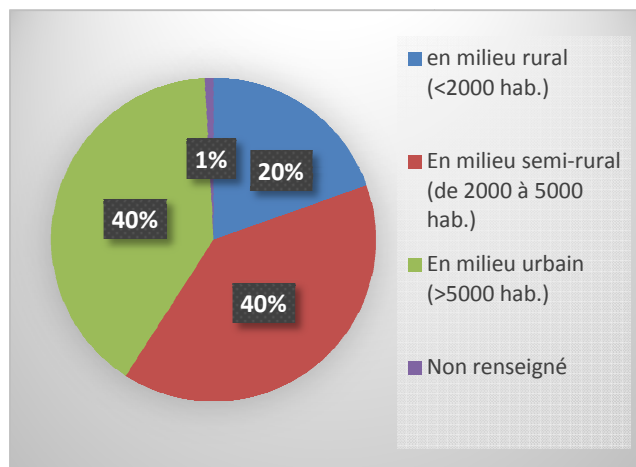


Figure 7 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du lieu d'exercice

49 médecins exerçaient seul, soit 22 % des médecins interrogés

84 médecins exerçaient en cabinet de groupe, soit 37 % des médecins interrogés

16 médecins exerçaient en cabinet pluridisciplinaire, soit 7 % des médecins interrogés

76 médecins n'ont pas répondu à cette question, soit 34 % des médecins interrogés

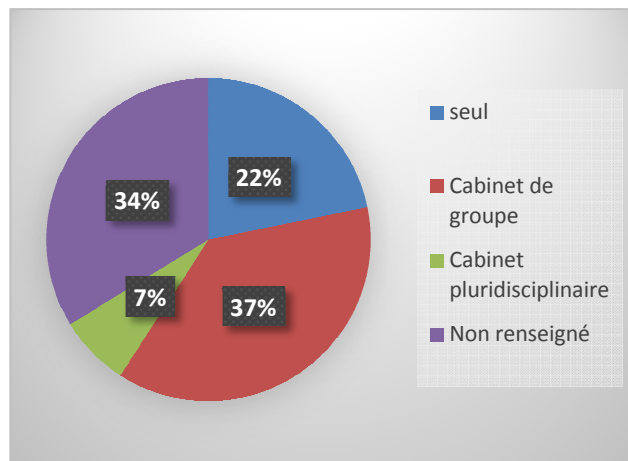


Figure 8 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des conditions d'exercice

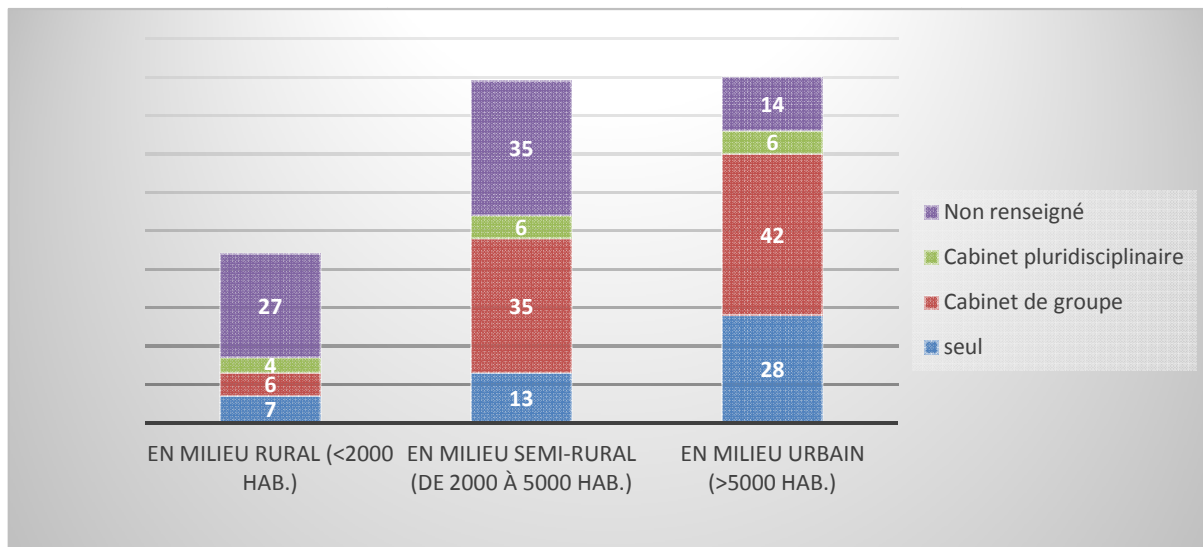


Figure 9 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du lieu et des conditions d'exercice

3.5 – Représentativité des médecins généralistes de l'échantillon par rapport aux médecins généralistes de Bretagne

3.5.1 - Le sexe

L'échantillon comprenait 98 femmes et 125 hommes soit 44% de femmes et 56% d'hommes. Il y a une prédominance masculine.

D'après les données du Conseil National de l'Ordre des Médecins de 2011 sur la démographie des médecins généralistes, la région Bretagne comprend 68% d'hommes et 32% de femmes et parmi les médecins généralistes âgés de moins de 40 ans 58% sont des femmes (49).

La répartition homme/femme de l'échantillon n'est pas représentative des médecins bretons. La fréquence des femmes dans l'échantillon n'est pas homogène à la fréquence des femmes dans la

population des médecins bretons (test de Fisher exact ci-dessous). Les femmes étaient surreprésentées dans l'échantillon.

Les résultats vont dans le sens du phénomène de féminisation de la profession. La présence des femmes dans le milieu libéral médical a doublé de 20 à 40% entre 1960 et 2000 avec une accélération depuis 2003. Les projections statistiques avancent l'hypothèse d'un taux supérieur à 50% vers 2020 (50).

	Hommes	Femmes	Total
Médecins généralistes de l'échantillon	98	125	223
Médecins généralistes de Bretagne	2091	964	3055

Résultat significatif : P-value = 5.62 E⁻¹³

3.5.2 - L'âge

L'âge moyen des médecins de l'échantillon était de 49.2 ans, 44.3 ans pour les femmes et 53 ans pour les hommes, allant de 29 à 65 ans.

La tranche d'âge la plus représentée chez les hommes était : 60 – 64 ans. Chez les femmes il s'agissait de la tranche des moins de 40 ans. Ce qui va dans le sens de la féminisation des médecins généralistes. Comme cela a été dit plus haut, au niveau régional, parmi les médecins généralistes âgés de moins de 40 ans 58% sont des femmes (49).

D'après les données du Conseil National de l'Ordre des Médecins, l'âge moyen des médecins généralistes bretons est de 52 ans, 54 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes.

Age	Femmes	
	Médecins généralistes de l'échantillon	Médecins généralistes de Bretagne
< 40 ans	34	198
40 - 44 ans	12	150
45 - 49 ans	22	175
50 - 54 ans	14	219
55 - 59 ans	11	146
>= 60 ans	3	76

Résultat significatif : P-value = 0.0055

Age	Hommes	
	Médecins généralistes de l'échantillon	Médecins généralistes de Bretagne
< 40 ans	15	143
40 - 44 ans	6	154
45 - 49 ans	16	243
50 - 54 ans	25	396
55 - 59 ans	21	486
>= 60 ans	40	669

Résultat non significatif : P-value = 0.1611

Pour les femmes le test est significatif, les femmes de l'échantillon étaient plus jeunes que les femmes médecins généralistes de Bretagne, avec un excès de femmes dans la catégorie <40 ans et un défaut de femmes dans les catégories > ou = à 60 ans et 50-54 ans dans l'échantillon. Pour les

hommes, le test est non significatif, la répartition en âge des médecins généralistes hommes de l'échantillon est homogène à la répartition en âge des médecins généralistes hommes de Bretagne.

Les médecins généralistes de l'échantillon n'étaient pas représentatifs en âge des médecins généralistes de Bretagne.

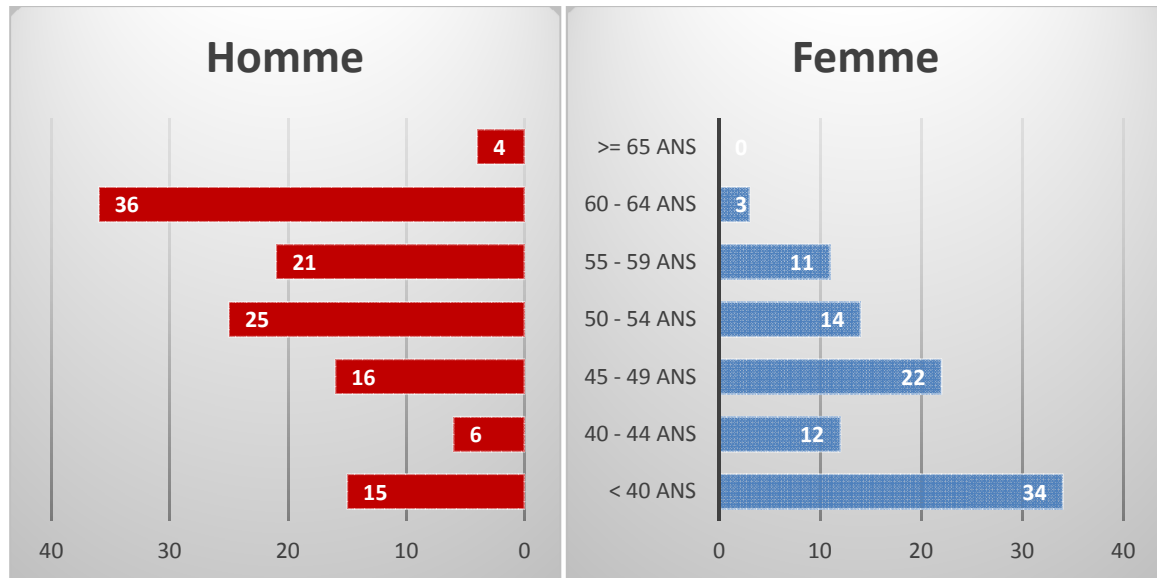


Figure 10: Pyramide des âges des médecins de l'échantillon

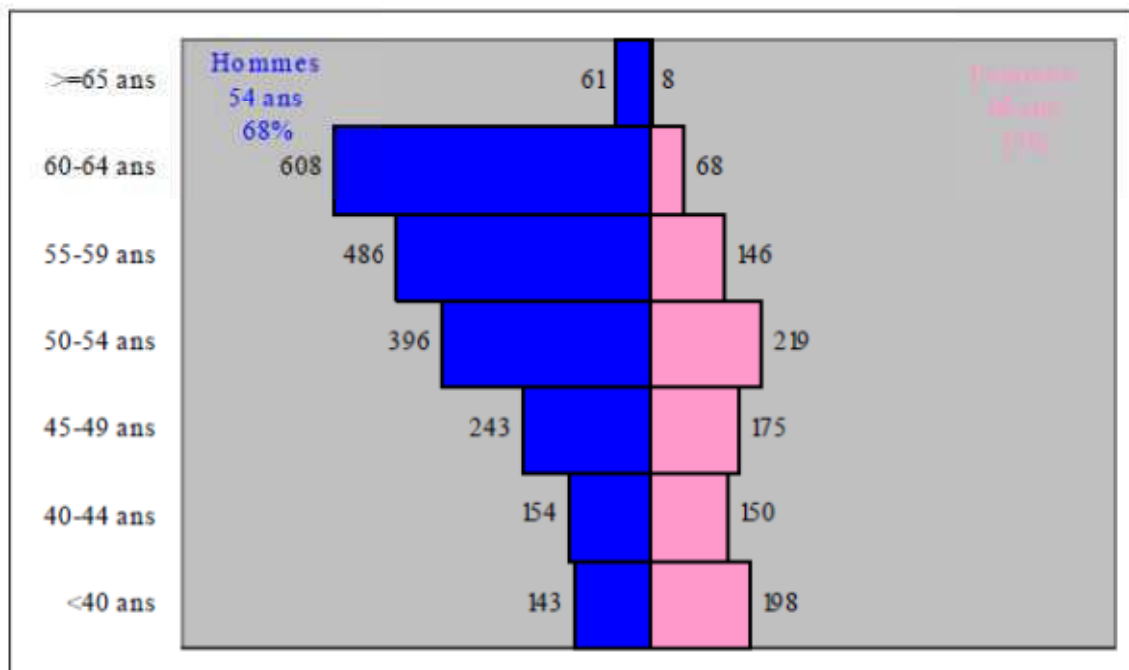


Figure 11 : Pyramide des âges des médecins généraliste en Bretagne (49)

3.5.3 - Lieu d'exercice et conditions d'exercice

19% des médecins interrogés exerçaient en milieu rural. 40% en milieu urbain et 40% en milieu semi rural.

D'après les données du Conseil National de l'Ordre des médecins de 2011, les zones où la densité médicale est la plus forte en Bretagne sont les zones urbaines et côtières. Les zones rurales sont les zones à plus faible densité de médecins. Les soins de premier recours sont abordés à l'échelle des bassins de vie. Selon l'INSEE, « le bassin de vie est le plus petit territoire sur lequel les habitants ont accès à la fois aux équipements et à l'emploi » (49). Il s'agit d'un espace géographique des pratiques spatiales de la vie quotidienne où les populations vivent et se déplacent (hypermarchés, magasins, gendarmerie, bureau de poste, écoles, équipements sportifs...). Dans le domaine de la santé, on y trouve des médecins, infirmiers, dentistes, hôpitaux, services d'urgences... Pour les soins de premier recours, la notion de bassins de vie semble être la plus appropriée pour répondre aux besoins d'accès aux soins de santé des populations, envisagée dans une zone d'organisation graduée et fonctionnelle de l'offre de soins correspondant à un exercice concerté – coordonné – collaboratif et interprofessionnel sur lequel peut s'organiser la continuité et la permanence des soins (49).

Voici les cartes représentant la répartition de la population à l'échelle des bassins de vie en région Bretagne et la densité des médecins généralistes libéraux et mixtes pour 5000 habitants à l'échelle des bassins de vie :

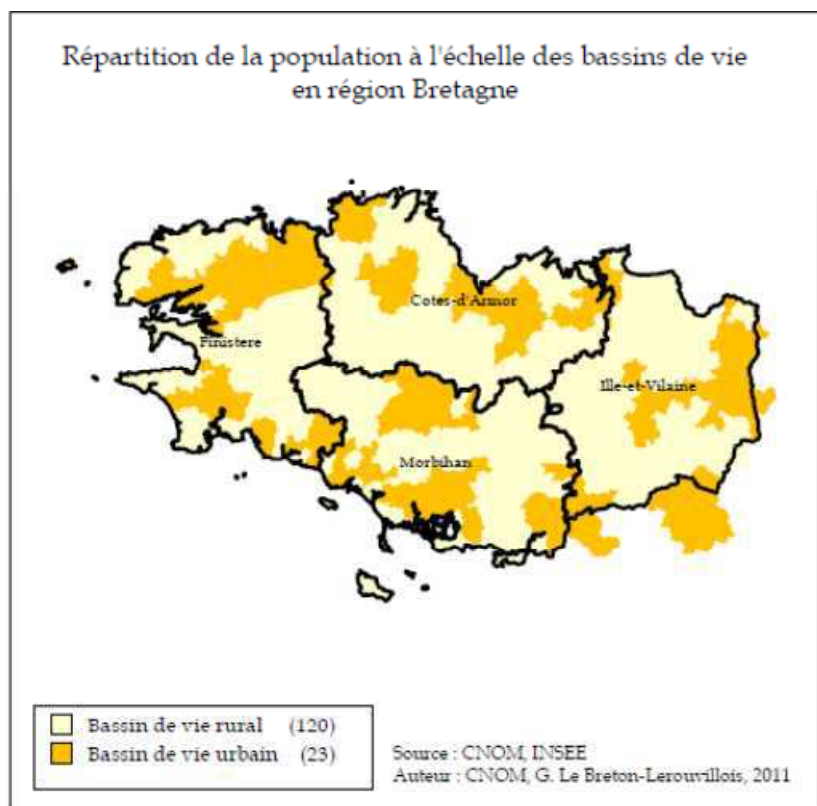


Figure 12 : Répartition de la population à l'échelle des bassins de vie en région Bretagne (49)

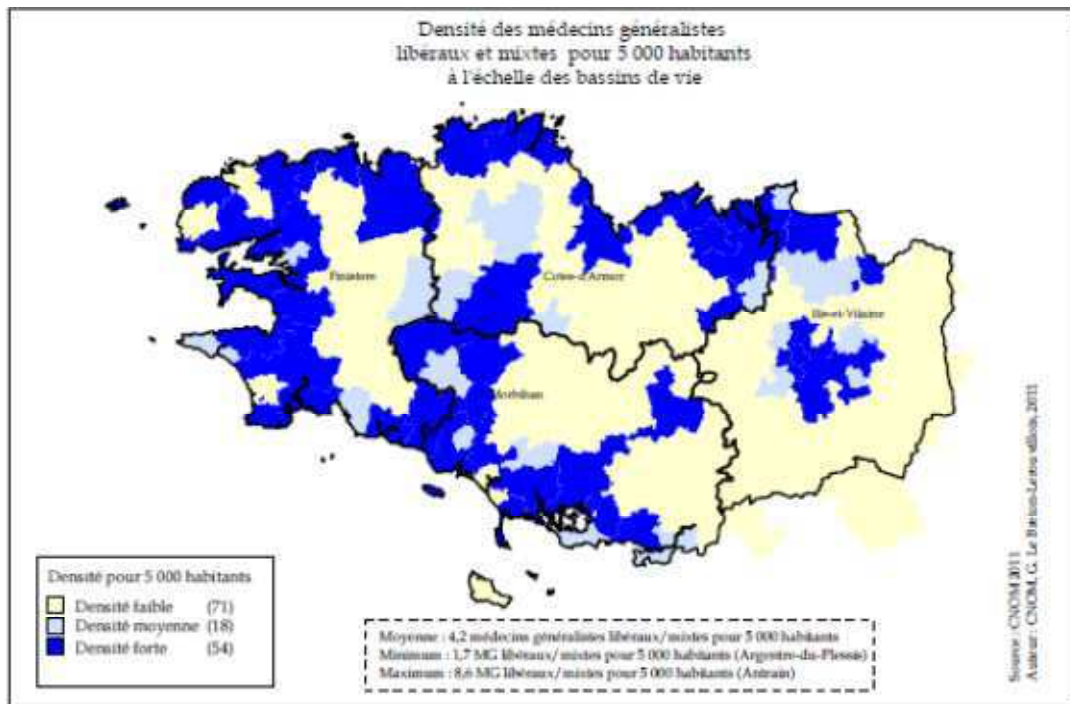


Figure 13 : Densité des médecins généralistes libéraux et mixtes pour 5000 habitants à l'échelle des bassins de vie (49)

L'échantillon est comparable à cette répartition puisque seulement 19% des médecins généralistes travaillaient en milieu rural.

3.6 – Prise en charge du suivi de la grossesse, de la visite du post-partum et du suivi du nourrisson

152 médecins assuraient du suivi de grossesse, soit 67,6 % des médecins interrogés

72 médecins ne faisaient pas de suivi de grossesse, soit 32 % des médecins interrogés

1 médecin n'a pas répondu à cette question, soit 0,4 % des médecins interrogés

122 médecins faisaient des visites du post-partum, soit 54 % des médecins interrogés

98 médecins ne faisaient pas de visites du post-partum, soit 44 % des médecins interrogés

5 médecins n'ont pas répondu à cette

question, soit 2 % des médecins interrogés

217 médecins assuraient du suivi de nourrisson, soit 96 % des médecins interrogés

6 médecins ne faisaient pas de suivi du nourrisson, soit 3 % des médecins interrogés

2 médecins n'ont pas répondu à cette question, soit 1 % des médecins interrogés

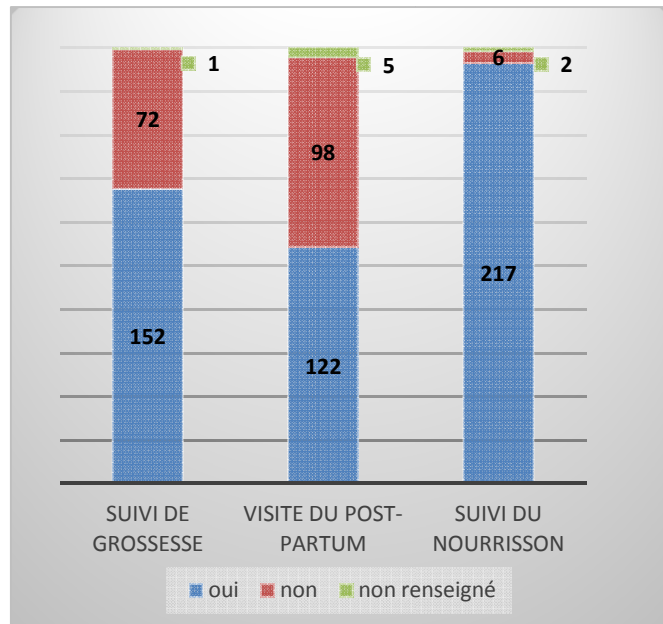


Figure 14 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la prise en charge du suivi de la grossesse, de la visite du post-partum et du suivi du nourrisson

48 % des médecins interrogés assuraient à la fois le suivi de grossesse, la visite du post-partum et le suivi du nourrisson.

24 % des médecins interrogés ne faisaient que du suivi du nourrisson.

17 % des médecins interrogés assuraient le suivi de grossesse et du nourrisson mais ne faisaient pas de visite du post-partum.

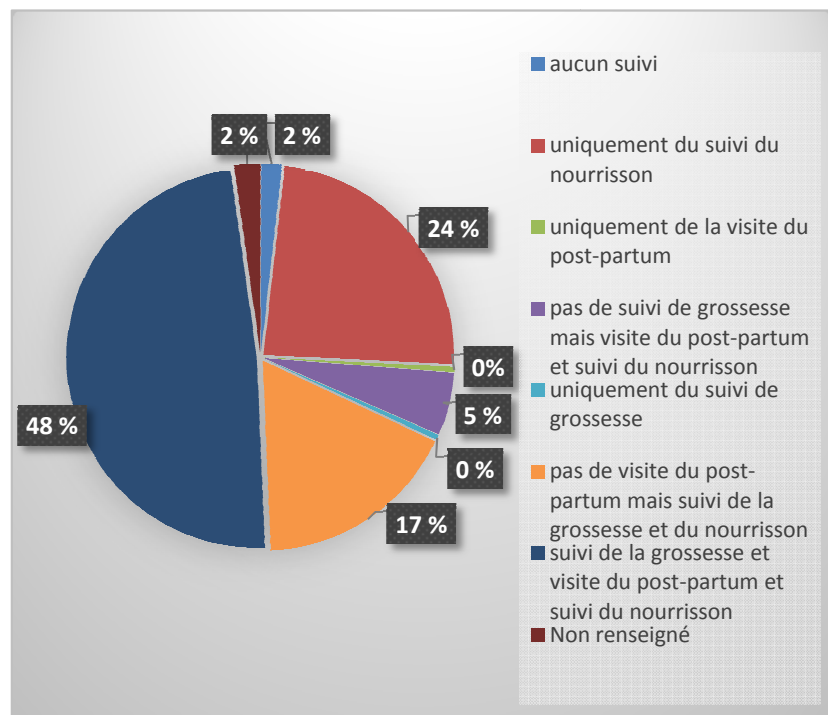


Figure 15 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la prise en charge de la grossesse, du suivi du nourrisson, de la visite du postpartum

3.7 – Formations complémentaires

33 % des médecins interrogés avaient une formation complémentaire.

23 médecins, soit 10% des médecins interrogés avaient un DIU de gynécologie obstétricale et 2 d'entre eux avaient également un DIU lactation humaine et allaitement maternel. Les 23 médecins qui avaient le DIU de gynécologie-obstétricale dont 2 avaient aussi le DIU lactation humaine et allaitement maternel étaient des femmes.

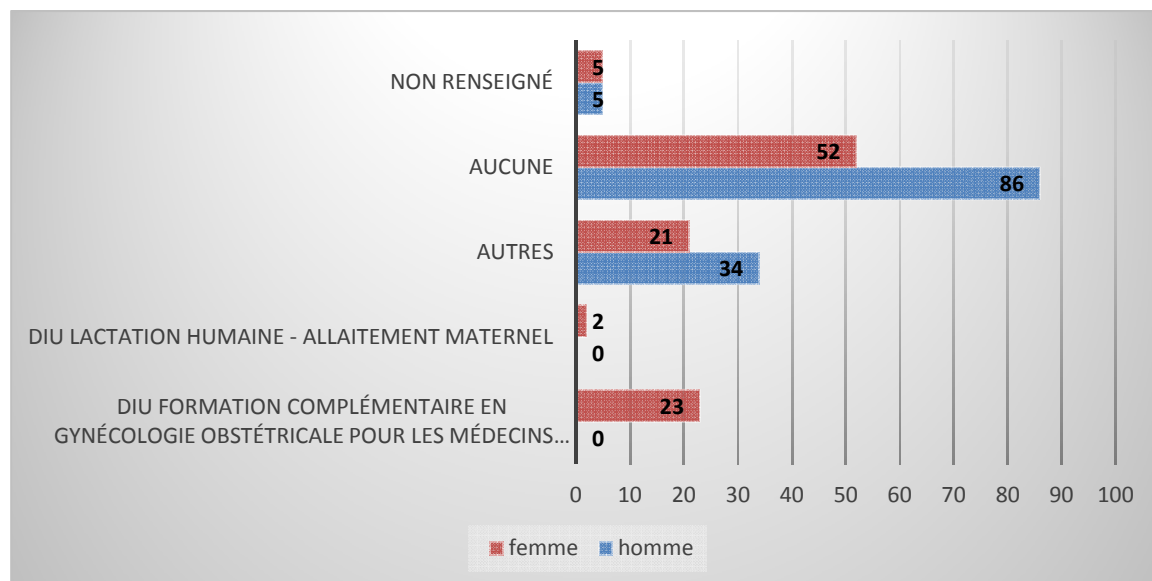


Figure 16 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des formations complémentaires et du sexe

4 – Analyse des connaissances et pratiques des médecins généralistes de l'échantillon concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le post-partum

4.1 – Dosage de la TSH en début de grossesse

30 médecins interrogés dosaient de manière systématique la TSH en début de grossesse, soit 13%

145 médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse seulement dans certaines situations, soit 65%

50 médecins interrogés ne dosaient jamais la TSH en début de grossesse, soit 22%

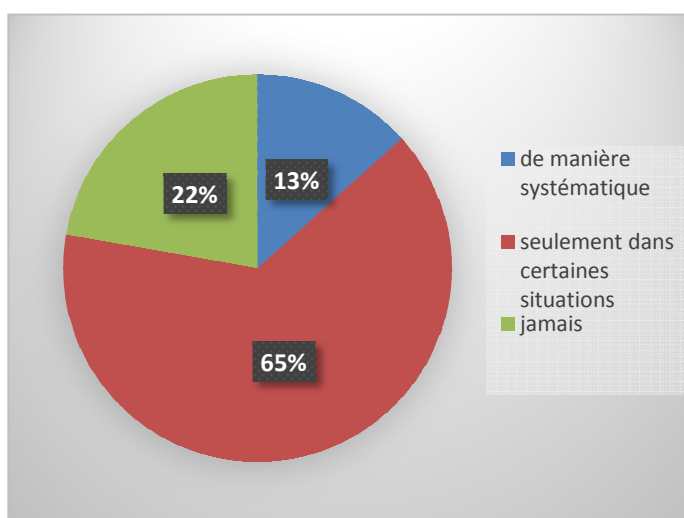


Figure 17 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du dosage de la TSH en début de grossesse

4.1.1 – Selon le sexe

Dosage de la TSH en début de grossesse selon le sexe							
sexe	de manière systématique		seulement dans certaines situations		jamais		Total
homme	19	15%	74	59%	32	26%	125
femme	11	11%	70	71%	17	17%	98
Non renseigné	0		1		1		2
Total	30		145		50		225

Il n'existe pas de différence significative selon le sexe (p -value = 0,174) dans la pratique du dosage de la TSH en début de grossesse.

4.1.2 – Selon le lieu et les conditions d'exercice

Dosage de la TSH en début de grossesse selon le lieu d'exercice							
Lieu d'exercice	de manière systématique		seulement dans certaines situations		jamais		Total
	milieu urbain	14	16%	57	63%	19	
milieu semi rural	10	11%	58	65%	21	24%	89
milieu rural	6	14%	28	64%	10	23%	44
Non renseigné	0		2		0		2
Total	30		145		50		225

Il n'existe pas de différence significative pour la pratique du dosage de la TSH en début de grossesse en fonction du lieu d'exercice des médecins de l'échantillon ($p\text{-value} = 0,945$ avec le test de Fisher).

Dosage de la TSH en début de grossesse selon les conditions d'exercice							
Conditions d'exercice	de manière systématique		seulement dans certaines situations		jamais		Total
	seul	9	18%	28	57%	12	
en cabinet de groupe	13	15%	55	65%	16	19%	84
en cabinet pluridisciplinaire	1	6%	13	81%	2	13%	16
Non renseigné	7		49		20		76
Total	30		145		50		225

Il n'existe pas de différence significative pour la pratique du dosage de la TSH en début de grossesse en fonction des conditions d'exercice des médecins de l'échantillon ($p\text{-value} = 0,589$ avec le test de Fisher).

4.1.3 – Selon l'âge

Dosage de la TSH en début de grossesse selon l'âge							
Âge	de manière systématique		seulement dans certaines situations		jamais		Total
	moins de 40 ans	6	12%	35	71%	8	
de 40 à 49 ans	4	7%	41	72%	12	21%	57
de 50 à 59 ans	13	18%	39	55%	19	27%	71
Plus de 60 ans	7	16%	26	60%	10	23%	43
Non renseigné	0		4		1		5
Total	30		145		50		225

Il n'existe pas de différence significative pour la pratique du dosage de la TSH en début de grossesse selon de l'âge des médecins de l'échantillon ($p\text{-value} = 0,339$ avec le test de Fisher).

4.1.4 – Selon les formations complémentaires

Dosage de la TSH en début de grossesse selon les formations complémentaires							
Formation complémentaire	de manière systématique		seulement dans certaines situations		jamais		Total
DIU Gynécologie obstétricale et Allaitement maternel	6	26%	16	70%	1	4%	23
Aucune ou autres	22	11%	121	63%	49	26%	192
Non renseigné	2		8		0		10
Total	30		145		50		225

Résultat significatif : P-value = 0,016 selon le test de Fisher

Les formations complémentaires ont une influence sur la pratique du dosage de la TSH en début de grossesse, les médecins, ayant un DIU de gynécologie obstétrique et /ou de lactation humaine - allaitement maternel, dosent plus souvent la TSH en début de grossesse que les médecins n'ayant pas la formation, ils ont également tendance à la doser plus souvent de manière systématique.

4.1.5 – Définition des critères de dosage de la TSH lorsqu'elle est pratiquée seulement dans certaines situations

145 médecins ont répondu qu'ils dosaient la TSH en début de grossesse seulement dans certaines situations.

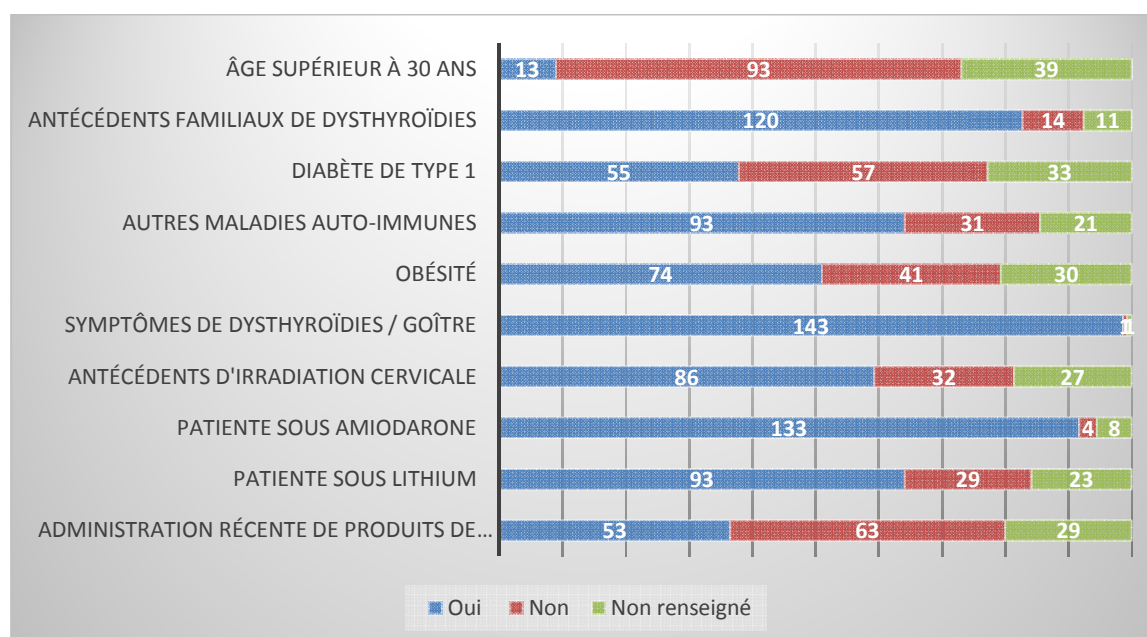


Figure 18 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des situations faisant doser la TSH en début de grossesse

Ce qui correspond à :

9 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a un **âge supérieur à 30 ans**,

83 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a des **antécédents familiaux de dysthyroïdies**,

38 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a du **diabète de type 1**,

64 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a une **maladie auto-immune**,

51 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque **la patiente est obèse**,

99 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a des **symptômes de dysthyroïdies, goitre**,

32 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a des **antécédents de fausse couche ou d'accouchement prématuré**,

59 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a des **antécédents d'irradiation cervicale**,

92 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque **la patiente est sous amiodarone**,

64 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque **la patiente est sous lithium**,

37 % des médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse lorsque la patiente a subi une **administration récente de produit de contraste iodé**.

4.2 - Dosage de la TSH en début de grossesse chez une patiente ayant des antécédents thyroïdiens personnels connus

212 médecins interrogés dosaient la TSH en début de grossesse chez la patiente avec des antécédents thyroïdiens personnels connus, soit 94%

12 médecins interrogés ne dosaient pas la TSH en début de grossesse chez la patiente avec des antécédents thyroïdiens personnels connus, soit 5%

1 médecin interrogé n'a pas répondu à cette question, soit 1%

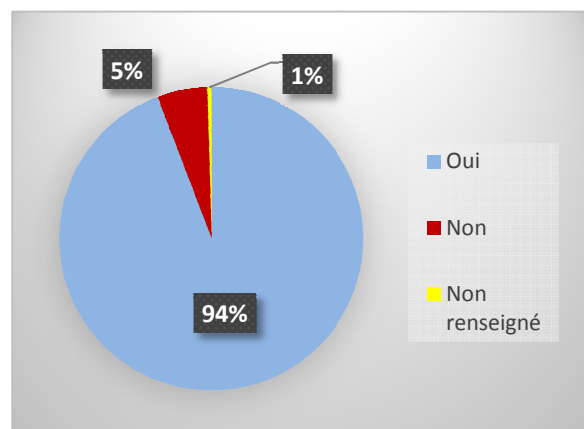


Figure 19 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction du dosage de la TSH en début de grossesse chez une patiente avec des antécédents thyroïdiens personnels connus

4.3 - Dosage de la TSH dans le post-partum

Les situations qui faisaient doser la TSH dans le post-partum :

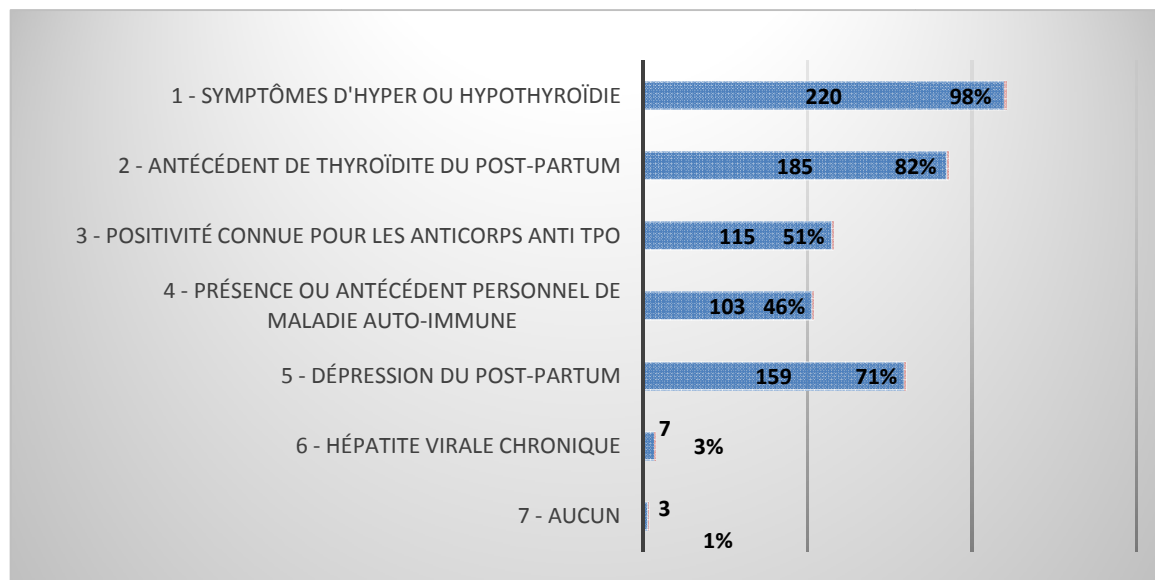


Figure 20 : Situations faisant doser la TSH dans le post-partum pour les médecins de l'échantillon

Les principales situations qui faisaient doser La TSH dans le post-partum sont les symptômes d'hyper ou hypothyroïdie (98 %), les antécédents de thyroïdite du post-partum (82%), et la dépression du post-partum (71%).

Les autres raisons évoquées, en dehors des propositions faites dans le questionnaire, étaient :

- L'anémie (1 personne),
- La fatigue ou l'asthénie (5 personnes),
- Goitre ou nodules (5 personnes),
- La chute de cheveux (1 personne).

4.4 - La thyroïdite du post-partum

Durée pendant laquelle il faut penser à la thyroïdite du post-partum :

114 médecins interrogés ne savaient pas, soit 51 %

46 médecins interrogés considéraient qu'il fallait penser à la thyroïdite du post-partum jusqu'à 6 mois du post-partum, soit 20 %

Seuls, 39 médecins interrogés considéraient qu'il fallait penser à la thyroïdite du post-partum jusqu'à 12 mois du post-partum, soit 17 %

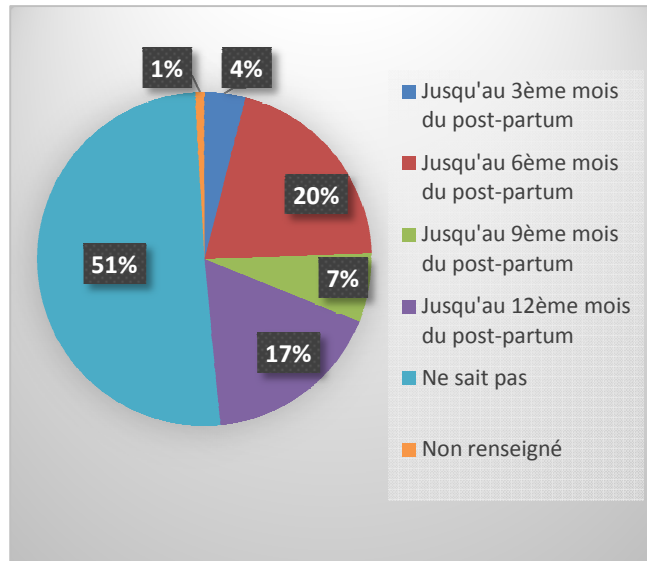


Figure 21 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la durée pour laquelle ils considèrent qu'il faut penser à la thyroïdite du post-partum

4.5 - Les Conséquences de l'hypo ou hyperthyroïdie pendant la grossesse

90 % des médecins de l'échantillon considéraient que l'hypo ou l'hyperthyroïdie pendant la grossesse avait des conséquences délétères sur le fœtus et 69 % considéraient qu'il y avait également des conséquences obstétricales délétères.

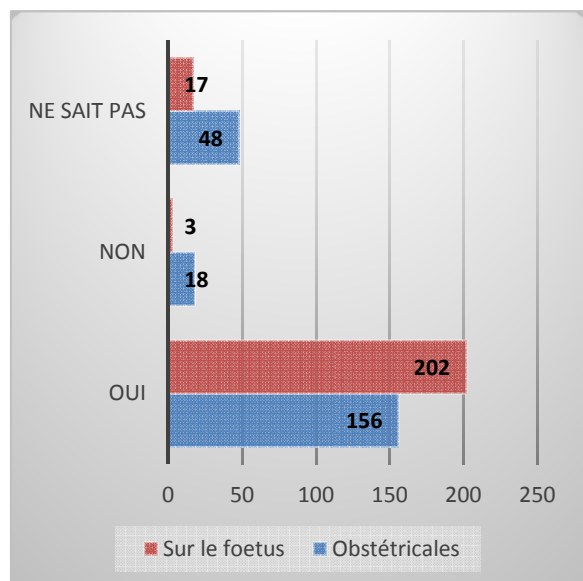


Figure 22 : Répartition des médecins de l'échantillon sur la question des conséquences délétères de l'hypo ou hyperthyroïdie pendant la grossesse

4.6 - Les normes pour la TSH

166 médecins de l'échantillon, soit 73,8 % utilisaient les mêmes normes pour la TSH chez la femme enceinte que dans la population générale.

Seul, 58 médecins de l'échantillon, soit 25,8 % utilisaient une valeur différente pour la TSH chez la femme enceinte par rapport à la population générale.

1 médecin de l'échantillon n'a pas répondu à cette question, soit 0,4 % des médecins interrogés

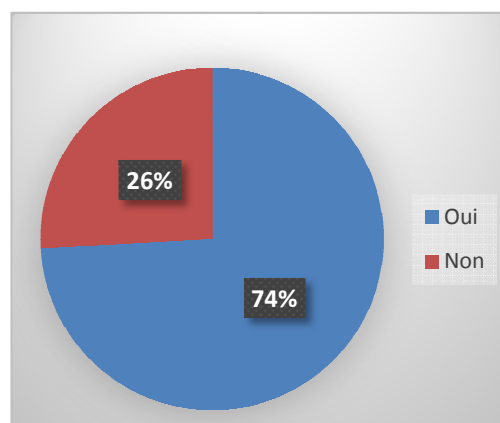


Figure 23: Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la norme de TSH utilisée chez la femme enceinte

4.6.1 - Répartition selon le sexe

Utilisation de la même norme de TSH chez la femme enceinte en fonction du sexe des médecins l'échantillon					
Sexe	Oui		Non		Total
Homme	102	82%	22	18%	124
Femme	62	63%	36	37%	98
Total	164		58		222

Résultat significatif : P-value = 0,002 selon le test de Fisher

Le sexe influence la connaissance de la norme de TSH chez la femme enceinte. En effet, plus de femme, en proportion, n'utilise pas la même norme pour la TSH chez la femme enceinte.

4.6.2 - Répartition selon l'âge

Utilisation de la même norme de TSH chez la femme enceinte en fonction de l'âge des médecins l'échantillon					
Age	Oui		Non		Total
moins de 40 ans	34	69%	15	31%	49
de 40 à 49 ans	40	70%	17	30%	57
de 50 à 59 ans	50	71%	20	29%	70
plus de 60 ans	37	86%	6	14%	43
Total	161		58		219

Il n'existe pas de différence significative, en fonction de l'âge, dans l'usage de la norme de TSH chez la femme enceinte (p-value = 0,202 selon le test de Fisher).

4.6.3 - Répartition selon le lieu d'exercice

Utilisation de la même norme de TSH chez la femme enceinte en fonction du lieu d'exercice des médecins l'échantillon					
Lieu d'exercice	Oui		Non		Total
Milieu rural	33	75%	11	25%	44
Milieu semi-rural	62	70%	27	30%	89
Milieu urbain	69	78%	20	22%	89
Total	164		58		222

Il n'existe pas de différence significative, en fonction du lieu d'exercice, dans l'usage de la norme de TSH chez la femme enceinte (p-value = 0,486 selon le test de Fisher).

4.6.4 - Répartition selon les conditions d'exercice

Utilisation de la même norme de TSH chez la femme enceinte en fonction des conditions d'exercice des médecins l'échantillon					
Conditions d'exercice	Oui		Non		Total
seul	36	73%	13	27%	49
cabinet de groupe	53	63%	31	37%	84
Cabinet pluridisciplinaire	13	87%	2	13%	15
Total	102		46		148

Il n'existe pas de différence significative, en fonction des conditions d'exercice, dans l'usage de la norme de TSH chez la femme enceinte (p-value = 0,146 selon le test de Fisher).

Parmi les 58 médecins qui ne considéraient pas la même norme pour la TSH chez la femme enceinte, 36 d'entre eux avaient fourni une valeur de TSH à prendre en compte.

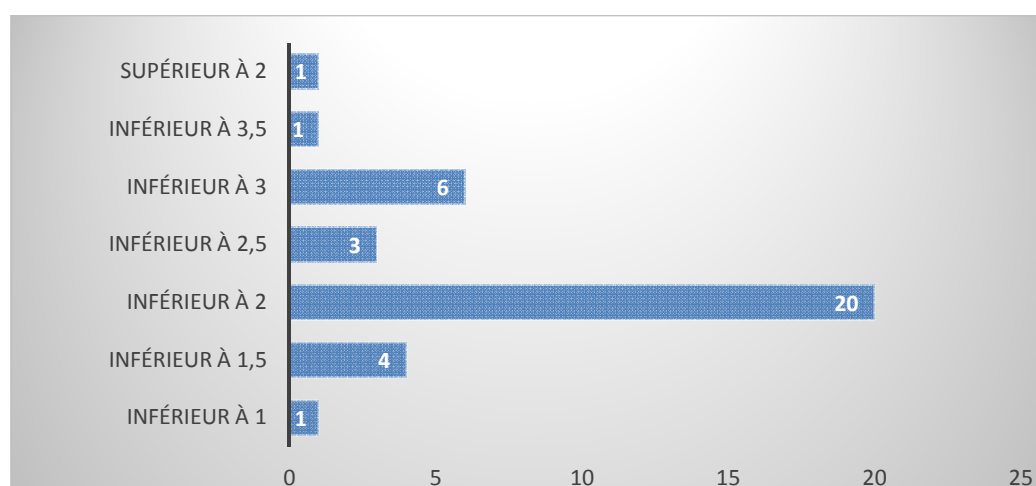


Figure 24 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la valeur de TSH considérée comme normale pour la femme enceinte

4.7- L' iode chez les femmes enceintes en France

4.7.1 – La carence en iode chez les femmes enceinte en France

112 médecins de l'échantillon ne savaient pas si les femmes enceintes en France étaient carencées en iode, soit 49,8 %

64 médecins de l'échantillon ne pensaient pas que les femmes enceintes en France étaient carencées en iode, soit 28 %

Seul 46 médecins de l'échantillon pensaient que les femmes enceintes étaient carencées en iode en France, soit 21 %

4 médecins de l'échantillon n'ont pas répondu à cette question, soit 1 %

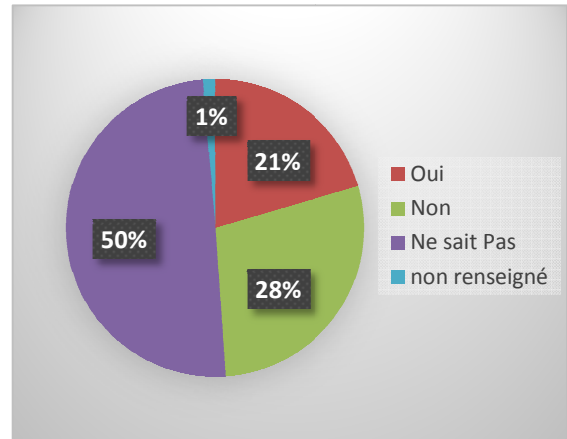


Figure 25: Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de leur connaissance sur la carence en iode chez les femmes enceintes en France

4.7.2 – La quantité d'iode quotidienne recommandée pour une femme enceinte ou qui allaite

191 médecins interrogés ne savaient pas quelle quantité d'iode quotidienne était recommandée pour une femme enceinte ou qui allaite, soit 86 %

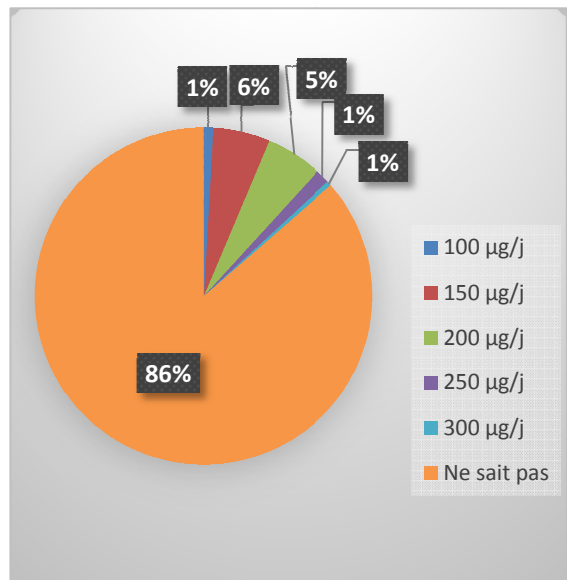


Figure 26 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction de la connaissance de la quantité d'iode que doit consommer la femme enceinte ou qui allaite

4.7.3 - Les médecins généralistes donnent-ils des compléments en iode aux femmes enceintes ?

209 médecins, soit 93 % des médecins interrogés ne donnaient pas de complément alimentaire contenant de l'iode aux femmes enceintes

Sur les 46 médecins qui ont répondu « oui » à la question : « Pensez-vous que les femmes enceintes soient carencées en iode en France ? », seul 14 d'entre eux donnaient des compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes

enceintes.

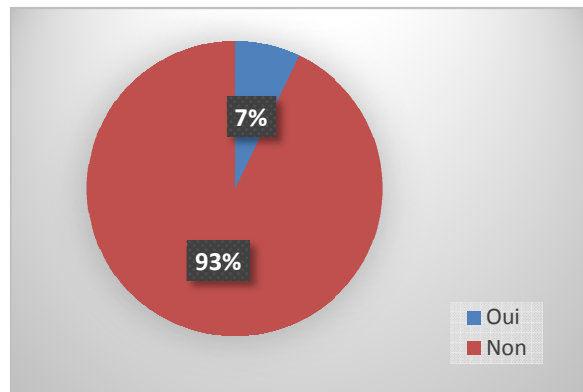


Figure 27 : Répartition des médecins de l'échantillon en fonction des compléments alimentaires contenant de l'iode, qu'ils donnent ou non, aux femmes enceintes

TROISIEME PARTIE: Discussion

1 - Forces et limites de l'étude

1.1 - Taux de participation à l'enquête

Le taux de participation de 16.1% est faible. Ce taux faible de participation associé à une non représentativité de l'échantillon doit limiter la portée des résultats. Il peut être expliqué par le manque d'intérêt des médecins généralistes sur le sujet, par la sollicitation excessive des médecins généralistes, par le manque de temps, par l'utilisation d'un média informatique. L'absence de retombées directes et rapide pour leur pratique peut également être une des raisons qui font que les médecins ne répondent pas au questionnaire.

Dans l'étude 68% des médecins faisaient du suivi de grossesse et plus de la moitié : 54% faisaient des visites du postpartum. Les médecins ayant répondu au questionnaire étaient en majorité impliqués dans le domaine de la grossesse et du postpartum. Il est probable que les médecins ayant répondu au questionnaire étaient intéressés par le sujet.

1.2 - Représentativité des médecins généralistes de l'échantillon

Les médecins de l'échantillon sont représentatifs des médecins bretons en terme de répartition en milieu rural et urbain, mais pas en termes d'âge et de sexe.

1.3 - Limites de l'enquête

1.3.1 - Biais de sélection

Le questionnaire a été diffusé aux médecins généralistes par mail, ce qui engendre un biais car seuls les médecins ayant une adresse mail ont eu la possibilité d'être interrogés.

Les questionnaires ont été envoyés par mail aux médecins généralistes, par conséquent les médecins avaient le choix de répondre au questionnaire. Les médecins ayant répondu sont probablement les plus intéressés sur le sujet. Dans l'étude 68% des médecins faisaient du suivi de grossesse et plus de la moitié : 54% faisaient des visites du postpartum. Les médecins ayant répondu au questionnaire sont en majorité impliqués dans le domaine de la grossesse et le postpartum. Il est probable que les médecins ayant répondu au questionnaire soient intéressés par le sujet.

1.3.2 - Biais d'information

Il est possible que certaines variables n'aient pas été recueillies correctement.

Le questionnaire a été envoyé par mail, cela peut représenter un biais. Les médecins avaient plus de temps pour répondre, pouvaient également s'aider d'articles sur le sujet.

Nous avons utilisé des questions fermées, ce qui rend le questionnaire plus simple et rapide à remplir, cela en facilite également l'interprétation. Mais elles comportent le risque de suggérer les réponses dans leur formulation.

2 - Analyse des résultats de l'étude et confrontation aux données de la littérature

68% des médecins interrogés faisaient du suivi de grossesse, 54% faisaient des visites du postpartum, la très grande majorité des médecins, 96%, faisaient du suivi du nourrisson.

Il y en a 48% qui faisaient à la fois du suivi de grossesse, du nourrisson et la visite du postpartum, 17% qui faisaient le suivi de grossesse et du nourrisson, 24% qui ne faisaient que du suivi du nourrisson.

Les médecins de l'échantillon pouvaient répondre au questionnaire car dans leur pratique quotidienne ils pouvaient être amenés à voir une femme en début de grossesse et dans le postpartum. Même s'il y en avait 24% qui faisaient du suivi du nourrisson uniquement et 5% qui faisaient du suivi du nourrisson et la visite du postpartum, ils pouvaient être amenés à voir une femme en début de grossesse et ensuite ils pouvaient l'orienter vers un professionnel pour faire le suivi de la grossesse. De la même manière ceux qui ne faisaient que du suivi de nourrisson et les 17% qui faisaient du suivi du nourrisson et le suivi de grossesse sans faire la visite du postpartum pouvaient être amenés à voir une femme à la fois en début de grossesse et dans le postpartum, la visite du nourrisson étant le moment privilégié pour voir une femme dans le postpartum.

2.1 - Le dépistage des dysthyroïdies en début de grossesse

2.1.1 - Chez une femme sans antécédents thyroïdiens

La majorité des médecins de l'échantillon dosaient la TSH seulement dans certaines situations, 65% d'entre eux, 13% le font de manière systématique, et 22% ne dosaient jamais la TSH en début de grossesse.

Il n'y avait pas de différences significatives dans le dosage en fonction du sexe du médecin, du lieu d'exercice (urbain, rural, semi-rural) et des conditions d'exercice (seul, en cabinet de groupe, en cabinet pluridisciplinaire).

La seule différence significative est la formation complémentaire, les médecins, qui dans l'échantillon sont des femmes ayant un DIU de gynécologie obstétrique et /ou de lactation humaine - allaitement maternel, dosent plus souvent la TSH en début de grossesse que les médecins n'ayant pas la formation, ils ont également tendance à la doser plus souvent de manière systématique. Les femmes médecins sont plus sensibilisées lorsqu'il s'agit de la grossesse, elles se forment plus sur le sujet que les hommes médecins. Les médecins ayant reçu la formation sont plus sensibilisés sur les dysthyroïdies pendant la grossesse.

Dans une étude de Vaidya B et al datant de 2010 publiée en 2012, les pratiques actuelles sur le dépistage et le traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse des membres de l'association européenne de la thyroïde ont été évaluées. Un questionnaire a été envoyé par mail à 605 membres de l'association européenne de la thyroïde. Le questionnaire portait sur des cas cliniques. Les réponses de 190 cliniciens membres de 28 pays européens ont été analysées. La plupart des répondeurs étaient endocrinologues (90%), les autres étaient des spécialistes de médecine nucléaire (4%), des chirurgiens (4%), des médecins généralistes (2%) et des praticiens de médecine interne (0.5%). Soixante-dix-huit pour cent des répondeurs ont dit que les endocrinologues de leur institution prenaient en charge l'hypothyroïdie pendant la grossesse. Dans le reste des institutions, ce sont les endocrinologues et les obstétriciens conjointement dans une clinique multidisciplinaire dans 18% des cas, les obstétriciens dans 2% des cas, les spécialistes de médecine nucléaire dans 2% des cas, les médecins généralistes dans 2% des cas. Les résultats ont montré que 42% des répondeurs ont rapporté dépister toutes les femmes enceintes à la recherche d'une dysfonction thyroïdienne, 43% ont rapporté qu'ils utilisaient un dépistage ciblé sur les femmes à haut risque, 17% ne réalisaient pas de tests thyroïdiens. Le moment du dépistage, les tests utilisés, les critères de début de traitement et le suivi étaient variables. Le moment du dépistage était variable, 67% dépistaient lors d'une visite avant la grossesse, 22% pendant la première visite anténatale, 11% n'avaient pas de moments spécifiques. Il y a de larges variations dans la pratique clinique sur le traitement et le dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse en Europe (39).

Dans cette étude les médecins avaient plus tendance à doser la TSH de manière systématique comparé à l'échantillon : 42% vs 13%. Mais la majorité des médecins interrogés étaient des endocrinologues sensibilisés aux problèmes thyroïdiens.

Une étude rétrospective américaine de 2012 réalisée par Blatt AJ et al, a examiné les données de 502036 femmes enceintes pour estimer les taux de tests thyroïdiens réalisés et leur positivité pendant la grossesse et le postpartum. Seulement 23% des femmes avaient eu une recherche d'hypothyroïdie gestationnelle (hypothyroïdie clinique et infra clinique). Les femmes obèses et les femmes de plus de 35 ans avaient plus souvent une recherche d'hypothyroïdie, ce qui correspond aux recommandations de l'ATA. Parmi les 23% de femmes testées, 15.5% avaient une hypothyroïdie gestationnelle (2.4% de type clinique, 97.6% de type infra clinique). Cette étude montre que les taux des tests réalisés à la recherche d'une hypothyroïdie gestationnelle et dans le postpartum sont actuellement bas (40).

2.1.2 - Chez une femme avec des antécédents thyroïdiens connus

La très grande majorité des médecins de l'échantillon dosaient la TSH en début de grossesse chez une femme avec des antécédents thyroïdiens connus, 94% ont déclaré la doser dans cette situation.

2.1.3 - Qui dépister ?

Est-ce que toutes les femmes enceintes doivent avoir une TSH au premier trimestre de la grossesse ?

Cette question est très controversée.

Pour qu'un test soit réalisé en dépistage dans la population, il faut que l'élément recherché soit prévalent chez les personnes asymptomatiques, il faut que le test soit fiable et facilement disponible pour identifier l'élément, l'identification de l'élément recherché doit permettre une intervention bénéfique et le test et la stratégie d'intervention doivent être rentables(13). La prévalence de dysfonction thyroïdienne citée précédemment est similaire à la prévalence d'autres troubles pour lesquels un dépistage universel est réalisé (13). De plus le dosage de la TSH est relativement peu cher, largement disponible et fiable pendant la grossesse lorsque l'on respecte les intervalles spécifiques de chaque trimestre (13). Le bénéfice potentiel d'une stratégie de dépistage dépend de l'impact d'un traitement sur les conséquences délétères sur la grossesse d'une dysfonction thyroïdienne. Les études d'interventions avec traitement chez des patientes avec une dysfonction thyroïdienne peuvent être justifiées si une association entre la dysfonction thyroïdienne et les conséquences sur la grossesse a été démontrée (10).

En 2001, le collège Américain d'obstétriciens et de gynécologues recommande la réalisation des dosages thyroïdiens chez les femmes symptomatiques et celles avec une histoire personnelle de maladie thyroïdienne ou une autre pathologie associée avec une atteinte thyroïdienne (comme le diabète de type 1).

En 2002, l'Association Américaine des endocrinologues recommande un dosage de la TSH chez toutes les femmes en âge de procréer pour que l'hypothyroïdie puisse être diagnostiquée assez tôt et traitée avant la grossesse, ou pendant le premier trimestre chez toutes les femmes enceintes.

En 2004, le collège national des gynécologues et obstétriciens français recommande la pratique d'un bilan thyroïdien (T4 libre, TSH) en début de grossesse chez toute patiente présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie ou un goitre, si l'on retrouve dans son anamnèse personnelle ou familiale la notion d'une hypothyroïdie (traitée ou non actuellement) (16).

La Haute autorité de santé recommande en avril 2007 le dosage de la TSH et de la T4 libre chez les femmes enceintes à la recherche d'une hypothyroïdie infra clinique dans certaines situations :

- signes cliniques évocateurs, tel un goitre

- contexte auto immun, tel un diabète de type 1
- contexte thyroïdien personnel ou familial : antécédents de dysthyroïdies, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps anti thyroïdiens

La librairie Cochrane en 2010 recommande la réalisation des dosages thyroïdiens chez les femmes enceintes à risque de maladie thyroïdienne c'est-à-dire celles avec un diabète de type 1 avant la grossesse, celles avec une histoire familiale de maladie thyroïdienne et chez les femmes symptomatiques. Un dépistage pourrait être réalisé chez les femmes avec une histoire personnelle de naissance prématurée ou de fausse couche récurrente.

Le guide de l'ATA de 2011 ne recommande pas le dosage chez toutes les femmes enceintes de la TSH du fait du manque de preuves, il ne recommande pas non plus le dosage de la T4 libre chez toutes les femmes enceintes à la recherche d'une hypothyroïdémie maternelle isolée du fait du manque d'études montrant un bénéfice du traitement. Il recommande une TSH à la première visite anténatale pour les patientes à haut risque de dysfonction thyroïdienne, et une T4 libre si la TSH est anormale (13). Si la TSH est élevée, les auteurs recommandent un dosage des anticorps anti TPO (13). La définition du « haut risque » par l'ATA est large et il est probable qu'elle regroupe une grande proportion de femmes (4). Pour le guide de l'ATA les femmes à haut risque d'hypothyroïdie clinique qui doivent avoir un dosage de la TSH au début de la grossesse sont les suivantes :

- Histoire de dysfonction thyroïdienne ou de chirurgie de la thyroïde antérieure
- âge > 30 ans
- symptômes de dysfonction thyroïdienne ou goitre
- positivité pour les anticorps anti TPO
- diabète de type 1 ou autres troubles auto immuns
- histoire de fausse couche ou d'accouchement prématuré
- histoire d'irradiation de la tête ou du cou
- histoire familiale de dysfonction thyroïdienne
- obésité morbide IMC>40
- utilisation d'amiodarone, de lithium, ou administration récente de produits de contraste iodé
- infertilité
- résidence dans une région connue pour une insuffisance modérée à sévère en iode

En effet le risque d'hypothyroïdie clinique est plus important chez les femmes avec des anticorps anti TPO. Dans deux récentes études de 2009 et 2006, l'obésité morbide est associée avec une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie, avec 13.7% pour l'hypothyroïdie infra clinique et 19.5% pour l'hypothyroïdie clinique (13). Il est recommandé de faire le dosage de la TSH chez les femmes de plus de 30 ans car la prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge (13).

Toutes les femmes enceintes doivent avoir une recherche d'histoire de dysfonction thyroïdienne et/ou d'une utilisation d'hormones thyroïdiennes ou d'antithyroïdiens à leur première visite anténatale (13).

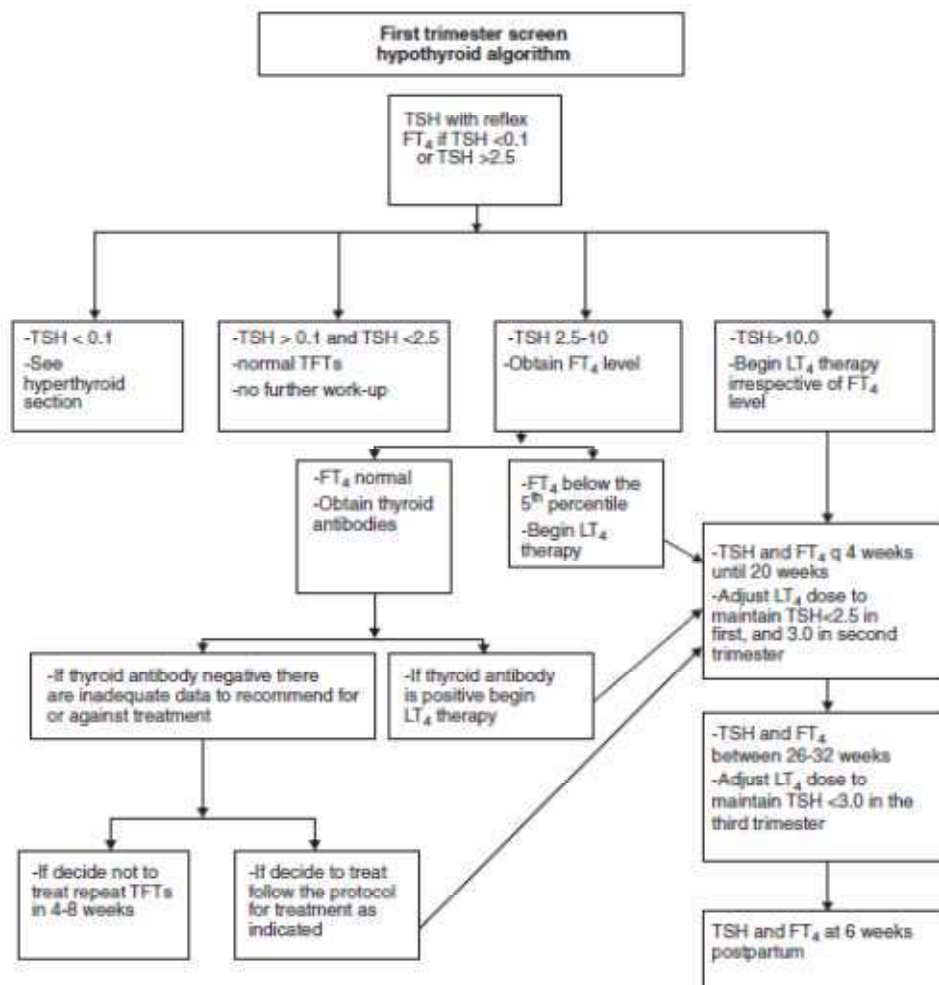


Figure 28 : Algorithme d'interprétation et de diagnostic des résultats de TSH au premier trimestre (13)

Dans le guide de la société endocrinienne, les membres du comité n'ont pas pu obtenir un accord concernant le dépistage de toutes les femmes enceintes. Certains membres recommandent le dosage de la TSH chez toutes les femmes enceintes à la 9^{ème} semaine de grossesse ou au moment de leur première visite. La majorité des membres recommandent la recherche d'une atteinte thyroïdienne chez les femmes enceintes à haut risque à la 9^{ème} semaine de grossesse ou à leur première visite pendant la grossesse, le « haut risque » est défini par les caractéristiques suivantes :

- âge >30 ans
- les femmes avec une histoire familiale de maladie thyroïdienne auto immune ou hypothyroïdie
- les femmes avec un goitre
- les femmes avec des anticorps thyroïdiens, essentiellement les anticorps anti TPO
- les femmes avec des symptômes ou signes cliniques suggérant une hypofonction thyroïdienne
- les femmes avec un diabète de type 1 ou autres troubles auto immuns
- les femmes avec une infertilité

- les femmes avec une histoire antérieure de fausse couche ou accouchement prématuré
- les femmes avec une irradiation thérapeutique antérieure de la tête ou du cou ou une chirurgie antérieure de la thyroïde
- les femmes recevant un traitement actuel par lévothyroxine
- les femmes vivant dans une région avec une insuffisance en iode présumée

Les membres du comité recommandant le dosage de la TSH chez les patientes à haut risque reconnaissent que dans certains cas l'évaluation du risque individuel peut ne pas être faisable, dans ces cas le dosage de la TSH chez toutes les femmes à la 9^{ème} semaine de grossesse ou à leur première visite est raisonnable (14).

Dans l'article de Gronowski AM qui a interviewé des experts dans le domaine de la thyroïde et de la grossesse en 2012, les avis sont différents. John H. Lazarus pense que toutes les femmes enceintes devraient avoir un dosage de TSH au premier trimestre de la grossesse. Selon Sarah Kilpatrick, l'incidence de l'hypothyroïdie (clinique et infra clinique) d'environ 3% est assez élevée pour considérer un dépistage, la plupart des femmes ont une hypothyroïdie infra clinique. Selon elle, il n'y a aucune donnée démontrant que le traitement améliore les conséquences néfastes, ce qui fait que le dépistage systématique n'est pas indiqué, mais il est important de tester les femmes à haut risque car le traitement est bénéfique dans le cadre d'une atteinte thyroïdienne clinique. Roberto Negro est en faveur du dépistage universel au début de la grossesse, et selon lui, la TSH et les anticorps anti TPO doivent être dosés. James Haddow est aussi en faveur du dépistage de toutes les femmes enceintes (44).

En 2007, Vaidya et al ont publié les résultats d'une étude dans laquelle ils ont examiné l'efficacité d'un dépistage ciblé chez les femmes identifiées à haut risque de dysfonction thyroïdienne au début de la grossesse. Un questionnaire a été utilisé pour classer 1560 femmes comme étant à haut risque ou à bas risque pour développer une maladie thyroïdienne, il se basait sur leur histoire personnelle ou familiale de troubles thyroïdiens et de troubles auto immuns, ainsi que sur les traitements thyroïdiens actuels ou passés. Ils ont retrouvé une TSH>4.2mUI/L chez 2.6% de ces femmes, la prévalence de l'hypothyroïdie était plus élevée chez les femmes classées dans le groupe à haut risque par rapport aux femmes classées dans le groupe à bas risque. Cependant 30% des femmes avec une TSH élevée étaient classées dans le groupe à bas risque, ce qui suggère que le dépistage ciblé ne permet pas d'identifier environ 1/3 des femmes enceintes avec une hypothyroïdie manifeste et infra clinique (8).

Sur la base d'une étude publiée en 2010, qui impliquait une cohorte de 400 femmes, Horacek et al ont estimé que 55% des femmes avec des anomalies thyroïdiennes, telles que la positivité pour les anticorps thyroïdiens, l'hypothyroxinémie, l'hypothyroïdie clinique et infra clinique, n'étaient pas identifiées en utilisant le dépistage ciblé (3).

Une étude de 2011 réalisée par Chang DLF et al dans un centre médical de Boston, portant sur 1000 femmes enceintes, a trouvé que 80.4% des femmes enceintes avec une TSH élevée aurait été manquées si la recherche d'une anomalie thyroïdienne avait été effectuée seulement chez les femmes à haut risque, comme actuellement recommandé par les guides. Dans cette étude la

recherche d'une anomalie thyroïdienne avait été effectuée chez 84.6% des femmes enceintes, ce qui est beaucoup plus élevée que les résultats donnés dans d'autres études (41).

Cependant aujourd'hui, les approches de dépistage ciblé ou de dépistage universel n'ont pas montré qu'elles amélioreraient les complications dans les populations étudiées. Seulement 2 études existent.

L'étude prospective randomisée de Negro R et al en 2010 dans le sud de l'Italie, avait pour objectifs de déterminer si le traitement de l'atteinte thyroïdienne pendant la grossesse diminuait l'incidence des complications délétères et de comparer l'efficacité du dépistage universel de toutes les femmes enceintes par rapport au dépistage ciblé dans la détection d'une dysfonction thyroïdienne. Les femmes au 1^{er} trimestre étaient assignées de manière randomisée au groupe de dépistage universel ou de dépistage ciblé. Dans les deux groupes, les femmes à haut risque et les femmes à bas risque d'atteinte thyroïdienne ont été identifiées en se basant sur les facteurs de risque de maladie thyroïdienne. Toutes les femmes dans le groupe de dépistage universel et les femmes à haut risque dans le groupe de dépistage ciblé ont eu un dosage de T4 libre, TSH et des anticorps anti TPO. Les femmes à bas risque dans le groupe de dépistage ciblé ont eu les dosages réalisés dans le postpartum après stockage de leur sérum. Il y a avait 4562 femmes au total. Un traitement par lévothyroxine a été instauré chez les femmes avec une TSH>2.5mUI/L positives pour les anticorps anti TPO et des antithyroïdiens ont été donné chez les femmes avec une TSH indétectable et une T4 libre augmentée.

Résultats de l'étude : Aucune différence significative n'a été trouvée dans la survenue de complications délétères entre les deux groupes de dépistage. Le dépistage universel comparé au dépistage ciblé ne donne pas de diminution significative des complications. Les femmes à bas risque dans le groupe de dépistage universel ont moins dans l'ensemble de complications que les femmes à bas risque dans le groupe de dépistage ciblé. Plus de femmes à bas risque dans le groupe de dépistage universel avec une fonction thyroïdienne anormale et donc traitées, ont évité des complications par rapport aux femmes à bas risque dans le groupe de dépistage ciblé avec une fonction thyroïdienne anormale non détectée et donc non traitée. Cette étude manque d'une comparaison directe du traitement et de l'absence de traitement parmi les femmes à haut risque. Mais elle donne des preuves indirectes que le traitement est aussi bénéfique pour les femmes à haut risque car ces femmes ont plus de probabilité d'avoir une hypothyroïdie et le traitement des femmes en hypothyroïdie (à bas risque) était bénéfique. Que le dépistage universel dans notre étude ne soit pas bénéfique par rapport au dépistage ciblé reflète probablement le fait que la majorité des effets délétères étaient chez les 95% des femmes en euthyroïdie. Cette étude démontre que le dépistage universel ne donne pas une diminution significative des complications, mais le traitement des anomalies hormonales thyroïdiennes pendant la grossesse donne une diminution significative des complications. L'étude confirme que le dépistage ciblé ne permet pas d'identifier la majorité des femmes enceintes avec une maladie thyroïdienne (37).

L'étude Controlled Antenatal Thyroid Screening Study (CATS Study), randomisée, réalisée par Lazarus et al en 2012, a étudié 21846 femmes enceintes avec un âge gestationnel moyen de 12 semaines + 3 jours. Ces femmes ont été séparées en deux groupes, un groupe de dépistage

immédiat dans lequel les dosages de la TSH et de la T4 libre ont été faits en début de grossesse, et un groupe contrôle dans lequel les dosages ont été faits après l'accouchement. Une TSH élevée, une T4 libre basse ou les deux ont été des résultats considérés comme positifs. Il y a eu 390 femmes positives dans le groupe de dépistage immédiat, 404 femmes positives dans le groupe contrôle. Les femmes positives dans le groupe de dépistage immédiat ont reçu un traitement par 150µg de lévothyroxine par jour, l'âge gestationnel moyen de début du traitement était de 13 semaines +3 jours, la cible de TSH était 0.1-1mUI/L. Le QI des enfants à l'âge de 3 ans a été mesuré (utilisation de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3^{ème} édition, 2003). Les informations en rapport avec l'éducation parentale et le statut maternel psychologique ont aussi été collectées. Parmi les enfants des femmes positives, les résultats ont montré des QI moyens et des proportions de QI < 85 sans différences significatives entre les deux groupes (36). Le dépistage anténatal à un âge gestationnel moyen de 12 semaines + 3 jours et le traitement d'une atteinte thyroïdienne maternelle n'a pas amélioré la fonction cognitive des enfants à l'âge de 3 ans (36). Un des défauts de l'étude est que le dépistage et le traitement ont été réalisés trop tard dans la grossesse pour avoir une influence (36). La TSH moyenne était 3.8mUI/L au Royaume-Uni et 3.1mUI/L en Italie, le degré d'hypothyroïdie était probablement trop léger pour trouver une différence significative entre les patientes traitées et non traitées (44).

Un article de mai 2012 s'est intéressé au rapport coût-efficacité du dépistage universel de toutes les femmes enceintes et du dépistage ciblé chez les femmes enceintes à la recherche d'une anomalie thyroïdienne auto-immune en comparant avec l'absence de dépistage. Le dépistage consistait en un dosage de la TSH et des anticorps anti TPO au premier trimestre. Cette étude a montré que le dépistage universel de toutes les femmes enceintes et le dépistage des femmes enceintes à haut risque d'atteinte thyroïdienne ont un bon rapport coût-efficacité comparé avec l'absence de dépistage. Le dépistage universel dans le contexte où il y a un bénéfice à détecter et traiter une hypothyroïdie clinique a aussi un bon rapport coût-efficacité comparé avec le dépistage des femmes enceintes à haut risque seulement. Même dans la situation où il n'y a aucuns bénéfices à traiter une hypothyroïdie infra clinique, le dépistage universel a un bon rapport coût-efficacité (38).

Les guides conflictuels mènent à une variabilité dans les taux de dosages thyroïdiens par les praticiens dans différentes régions des USA (3).

Donc d'après les recommandations internationales, le dosage de la TSH en début de grossesse doit être fait chez les femmes à haut risque de maladie thyroïdienne.

Dans l'étude, les médecins généralistes sont en majorité en accord avec ses recommandations car ils étaient 65% à doser la TSH seulement dans certaines situations chez une femme sans antécédents thyroïdiens connus et ils étaient 94% à doser la TSH chez une femme ayant des antécédents thyroïdiens personnels connus.

La très grande majorité des médecins de l'échantillon dosaient la TSH chez une femme en début de grossesse sans antécédents thyroïdiens connus lorsqu'il existait des antécédents familiaux de dysthyroïdies : 83%, lorsqu'il existait des symptômes de dysthyroïdies, goitre : 99%, lorsque la patiente était sous amiodarone : 92%. Les situations où les dosages étaient effectués de manière

moins importante étaient : la présence d'une maladie auto immune (64%), l'obésité (51%), les antécédents d'irradiation cervicale (59%), la patiente sous lithium (64%).

Pour les situations suivantes, les médecins de l'échantillon dosaient très peu la TSH en début de grossesse :

- âge >30 ans
- diabète de type 1
- les antécédents de fausse couche ou d'accouchement prématurés
- l'administration récente de produits de contraste iodé.

Pourtant, la prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge. Le dosage de la TSH chez les femmes >30 ans en début de grossesse est recommandé par les deux guides américains les plus récents. Le taux d'hypothyroïdie pendant la grossesse a été retrouvé à 16% dans une étude chez les femmes avec un diabète de type 1 (13). Les fausses couches et les accouchements prématurés peuvent être des conséquences d'une hypothyroïdie pendant la grossesse comme nous l'avons dit plus haut, donc rechercher une anomalie thyroïdienne chez une femme en début de grossesse ayant eu une fausse couche ou un accouchement prématuré est important. La prévalence de dysfonction thyroïdienne induite par l'iode est de 20%, cela dépend du régime en iode des individus exposés (13).

Dans l'étude Vaidya et al en 2010, qui a été citée plus haut, portant sur les pratiques des membres de l'association européenne de la thyroïde, 43% dosent la TSH en début de grossesse chez les femmes à haut risque. Les facteurs de risque utilisés pour le groupe de femmes à haut risque sont les suivants : histoire personnelle de maladie thyroïdienne : 96.7%, histoire personnelle de maladie auto immune : 90.2%, histoire de maladie thyroïdienne chez les apparentés de premier degré : 82%, présence d'un goitre : 91.8%, histoire d'irradiation du cou : 86.9%, chirurgie antérieure de la thyroïde : 88.5%, obésité : 18%, histoire familiale de maladie auto immune : 62.3%, histoire de fausse couche : 90.2%, histoire d'infertilité : 80.3%, notion de nutrition en iode inadéquate : 49.2% (39).

La majorité des médecins de l'échantillon pensaient que l'hypo ou l'hyperthyroïdie maternelle pendant la grossesse pouvait avoir des conséquences délétères sur le fœtus : 90% d'entre eux, et des conséquences délétères obstétricales : 69% d'entre eux. Il y a une certaine sensibilisation sur le sujet, ce qui se voit dans la pratique des dosages de TSH en début de grossesse, ils étaient 65% à doser la TSH dans certaines situations et 13% à le faire de manière systématique. Mais 22% des médecins interrogés ne dosaient jamais la TSH en début de grossesse. Parmi les médecins qui ne dosaient jamais la TSH en début de grossesse (50 médecins), il y en avait 30 qui pensaient que l'hypo ou l'hyperthyroïdie maternelle pendant la grossesse pouvait avoir des conséquences délétères obstétricales et fœtales.

2.1.4 - Comment améliorer la recherche des dysthyroïdies pendant la grossesse ?

Dans l'étude 22% des médecins interrogés ne faisaient jamais de dosage de la TSH en début de grossesse chez une femme sans antécédents thyroïdiens connus.

2.1.4.1 - Quels peuvent être les freins au dépistage ?

Le manque de connaissances sur le sujet et de recommandations

Le manque de connaissance sur le sujet peut être un frein à la recherche d'anomalies thyroïdiennes pendant la grossesse. Les modifications physiologiques pendant la grossesse sont nombreuses et importantes à connaître pour savoir interpréter la TSH dans ce contexte.

Les recommandations françaises sur le sujet sont peu nombreuses et peu récentes. En effet, comme nous l'avons montré plus haut, il y a de nouvelles recommandations américaines expliquant notamment les normes de la TSH pendant la grossesse et les différentes prises en charge recommandées dans chaque situation.

Le temps de la consultation

Lorsqu'une femme consulte en début de grossesse, il y a beaucoup de choses à aborder lors de la première consultation, le manque de temps peut être un frein à la recherche des facteurs de risque d'atteinte thyroïdienne ou de symptômes thyroïdiens. La HAS recommande de proposer, si nécessaire, une consultation supplémentaire (notamment en début de grossesse), si le volume et/ou la nature de l'information à donner le requièrent (51). Cette consultation supplémentaire peut être utile pour aborder tous les points importants en début de grossesse et réaliser le dépistage.

L'absence de symptômes évoqués par les femmes

Les femmes peuvent avoir tendance à attribuer certains symptômes à la grossesse elle-même, ce qui peut retarder le diagnostic d'atteinte thyroïdienne.

La place du médecin généraliste

Certains médecins peuvent penser que les anomalies thyroïdiennes pendant la grossesse sont l'affaire des gynécologues obstétriciens ou endocrinologues, mais ils interviennent en première ligne et leur rôle est donc majeur. D'après les données du Conseil National de l'Ordre des Médecins de 2011 sur la démographie médicale en région Bretagne, l'âge moyen des gynécologues médicaux (comprenant les spécialistes en gynécologie médicale et obstétrique et les spécialistes en gynécologie médicale) est de 54 ans. 33% des gynécologues médicaux sont âgés de 60 ans et plus, ils sont susceptibles de partir à la retraite dans les cinq années à venir. Avec une densité moyenne de 0.7 gynécologue médical pour 5000 femmes, 110 bassins de vie ne recensent aucun spécialiste en gynécologie médicale et obstétrique et gynécologie médicale en activité libérale ou mixte (49). Ce qui entraîne une sollicitation des médecins généralistes pour le suivi de la grossesse et du postpartum des femmes.

2.1.4.2 - Quelles sont les solutions ?

*Mettre en place des formations pour sensibiliser les médecins généralistes sur le sujet pour améliorer la recherche d'anomalies thyroïdiennes pendant la grossesse. Les formations peuvent être interdisciplinaires, individuelles, elles peuvent entrer dans le cadre de la formation médicale continue.

*Etablir des recommandations claires et précises adaptées à la pratique des médecins généralistes.

2.2 - Le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse : une certaine méconnaissance des critères de diagnostic

Dans l'échantillon 74% des médecins généralistes utilisaient les mêmes normes pour la TSH chez la femme enceinte que dans la population générale.

Seulement 26% des médecins utilisaient une valeur différente de TSH chez la femme enceinte. Il existe une différence significative dans les réponses en fonction du sexe du médecin. Les femmes ont tendance à plus souvent utiliser une norme de TSH différente chez la femme enceinte par rapport à la population générale.

Il y a beaucoup de modifications physiologiques thyroïdiennes lors de la grossesse, ce qui rend les normes de TSH et des hormones thyroïdiennes de la population générale inutilisables chez la femme enceinte. Des intervalles spécifiques à chaque trimestre de la grossesse devraient être utilisés, quand ils ne sont pas disponibles les intervalles de TSH recommandés par le guide de l'Association Américaine de la Thyroïde (13), basés sur des données de multiples cohortes de femmes enceintes, sont les suivants :

- premier trimestre : 0.1-2.5mUI/L
- deuxième trimestre : 0.2-3mUI/L
- troisième trimestre : 0.3-3mUI/L

Ces valeurs sont différentes de l'intervalle de TSH de la population générale : 0.4-4mUI/L mais cela varie en fonction du laboratoire.

36 médecins sur les 58 qui utilisaient une norme différente de la TSH la fixait en majorité inférieure à 2mUI/L, ce qui est en accord avec la valeur recommandée de 2.5mUI/L.

Les médecins dosent la TSH en début de grossesse mais ont une certaine méconnaissance sur les critères de diagnostic de l'hypo ou hyperthyroïdie pendant la grossesse.

2.3 - La thyroïdite du postpartum : est-elle connue des médecins généralistes ?

Le guide de la société endocrinienne recommande le dosage de la TSH à 6 mois du postpartum chez les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO, ou si c'est cliniquement indiqué (14).

La prévalence de la thyroïdite du postpartum est plus élevée chez les femmes avec un diabète de type 1, une maladie de Basedow en rémission, une hépatite virale chronique par rapport à la population générale, le dosage de la TSH dans ces situations est recommandé à 3 et 6 mois du postpartum par la société endocrinienne (14).

Le guide de l'ATA recommande de doser la TSH, la T4 libre et les anticorps anti TPO chez les femmes avec une dépression du postpartum (13). Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure sur une association entre la dépression du postpartum et la thyroïdite du postpartum ou la positivité pour les anticorps thyroïdiens. Comme l'hypothyroïdie est une cause potentiellement réversible de dépression, les femmes avec une dépression du postpartum doivent avoir une recherche d'hypothyroïdie et traitées de manière appropriée (14).

Dans son article de 2012, Stagnaro-Green A recommande le dosage de la TSH à 3 mois du postpartum chez :

- les femmes avec une histoire antérieure de thyroïdite du postpartum
- les femmes avec une autre maladie auto immune
- les femmes connues pour être positives pour les anticorps anti TPO

Si elles sont euthyroïdes et négatives pour les anticorps anti TPO, d'autres tests ne sont pas indiqués. Si elles sont euthyroïdes et positives pour les anticorps anti TPO, un contrôle de la TSH doit être réalisé à 6 et 9 mois du postpartum (19).

Doser les anticorps anti TPO au premier trimestre de la grossesse est le meilleur test de dépistage car environ 50% des femmes avec des anticorps anti TPO positifs développeront une thyroïdite du postpartum (19). Mais la valeur prédictive positive de ce test est médiocre, il n'est pas recommandé actuellement (24). L'augmentation de l'hypoéchogénicité de la thyroïde qui prédit la survenue d'une thyroïdite du postpartum précède souvent les anomalies hormonales, mais l'application clinique universelle est limitée du fait du coût (19).

Dans l'échantillon les principales situations qui faisaient doser la TSH dans le postpartum étaient : les symptômes d'hypo ou d'hyperthyroïdie : 98% des médecins, les antécédents de thyroïdite du postpartum : 82%, la dépression du postpartum : 71%, ce qui est en accord avec les recommandations.

Par contre il n'y avait que la moitié (51%) des médecins de l'échantillon qui dosaient la TSH lorsque la femme était connue positive pour les anticorps anti TPO. Environ 50% des femmes en euthyroïdie mais positives pour les anticorps thyroïdiens développeront une thyroïdite du postpartum (19,21,25). La moitié (46%) également des médecins de l'échantillon dosaient la TSH lorsqu'il y avait une maladie auto immune ou un antécédent de maladie auto immune. Les femmes avec un diabète de type 1, une maladie auto immune ont une augmentation du risque

de thyroïdite du postpartum (19). De la même manière l'incidence de la thyroïdite du postpartum est augmentée chez les femmes avec une hépatite chronique virale, un lupus érythémateux systémique, une maladie de Basedow (3). La prévalence de la thyroïdite du postpartum est de 25% avec un diabète de type 1, 25% avec une hépatite chronique virale, 14% avec un lupus érythémateux systémique, 44% avec une histoire antérieure de maladie de Basedow (13). Il n'y avait que 3% des médecins qui dosaient la TSH dans le postpartum lorsqu'il y a une hépatite virale chronique.

Les autres raisons invoquées : anémie (1 médecin), fatigue ou asthénie (5 médecins), goitre ou nodules (5 médecins), la chute des cheveux (1 personne) peuvent entrer dans les symptômes d'hypo ou d'hyperthyroïdie.

De plus, 51% des médecins ne savaient pas jusqu'à quand il fallait penser à rechercher la thyroïdite du postpartum. Seulement 17% dans l'échantillon ont répondu jusqu'à 12 mois du postpartum.

2.4 - L'iode pendant la grossesse et le postpartum

2.4.1 - La France : un pays de carence iodée pendant la grossesse ?

Les études épidémiologiques en France ont mis en évidence la présence d'une carence iodée modérée au cours de la grossesse (1). La concentration urinaire en iode chez les femmes enceintes doit être idéalement entre 150 et 250µg/L (14,34). Dans les études, les valeurs de concentration urinaire en iode retrouvées étaient <100µg/L (30,31). Il n'y a pas de données sur la concentration urinaire en iode chez les femmes enceintes spécifiques de la région Bretagne, mais l'iodurie chez les adultes du Nord-Ouest de la France est <100µg/L et les ioduries des femmes enceintes sont encore plus basses que dans la population générale (32,52).

La moitié des médecins de l'échantillon ne savaient pas s'il existait une carence iodée chez les femmes enceintes en France, 28% des médecins pensaient qu'il n'existait pas de carence en iode dans cette population. Seulement 21% des médecins de l'échantillon pensaient qu'il existait une carence iodée chez la femme enceinte en France.

2.4.2 - Faut-il supplémenter en iode les femmes enceintes ?

Un apport iodé suffisant au cours de la grossesse corrige les anomalies morphologiques et fonctionnelles tant chez la mère que chez le fœtus (31).

L'OMS et le guide de l'ATA recommandent une consommation en iode de 250µg par jour pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent (13). D'après l'OMS, cette supplémentation doit être facilitée par l'ajout de 150µg/j d'iode à toutes les préparations de polyvitamines et minéraux destinés à la femme enceinte (32).

Le guide de la société endocrinienne recommande une consommation moyenne en iode de 150µg par jour chez les femmes en âge de procréer et une consommation de 250µg par jour d'iode avant la conception, pendant la grossesse et l'allaitement (14).

Pour atteindre la consommation quotidienne recommandée en iode, les moyens utilisés doivent être adaptés au niveau de consommation en iode d'une population donnée (14). Il faut distinguer :

- 1) les pays avec une consommation suffisante en iode et/ou avec un programme d'iodation du sel bien établi
- 2) les pays sans programme d'iodation du sel ou avec un programme d'iodation du sel établi mais dont la couverture est partielle
- 3) les régions isolées sans programme d'iodation du sel accessible et des difficultés économiques

Le guide de la société endocrinienne recommande la prise quotidienne de vitamines prénatales contenant 150-200µg d'iode qu'elles soient sous la forme d'iodure de potassium ou d'iodate, cela permet d'assurer la protection contre une insuffisance en iode chez toutes les femmes enceintes prenant des vitamines prénatales (14). Idéalement la supplémentation doit être débutée avant la conception. Les femmes allaitantes doivent maintenir une consommation de 250µg par jour pour assurer une consommation de 100µg d'iode par jour par l'enfant (14). La glande mammaire concentre l'iode et le lait maternel fournit 100µg par jour à l'enfant. Le transporteur de l'iode est exprimé dans la glande mammaire et permet de concentrer l'iode dans le colostrum et le lait maternel, une femme avec un allaitement exclusif excrète environ 75 à 200µg/j d'iode dans le lait maternel (34).

Le guide de l'ATA recommande 150µg par jour d'iode sous forme de compléments d'iodure de potassium pour les femmes en Amérique du Nord enceintes et les femmes qui allaitent, les femmes qui prévoient une grossesse, pour maintenir un niveau adéquat en iode (13). Dans les autres régions, le guide dit que les stratégies pour assurer une consommation adéquate en iode avant la grossesse, pendant la grossesse et pendant l'allaitement varient en fonction du type de régime alimentaire et la disponibilité en sel iodé (13).

Le statut en iode de chaque pays devrait être établi et les femmes enceintes résidant dans des régions insuffisantes en iode devraient être informées de l'importance de prendre des compléments en iode pendant la grossesse et idéalement avant la conception (44).

Les sources en iode du régime alimentaire varient en fonction des régions (13). Le sel iodé reste le principal élément pour lutter contre l'insuffisance en iode dans le monde (13). Dans certaines régions ou l'iodation du sel ne peut pas être mise en œuvre, des doses annuelles massives d'huile iodée à libération lente sont données aux enfants et aux femmes en âge de procréer (14).

En France, il existe depuis 1952 un programme de fortification du sel de table par de l'iodure de potassium. Cette mesure n'est pas obligatoire et ainsi seuls 46% des foyers utilisent ce sel fortifié d'après une étude de 2003 (30). Compte tenu de la fréquence et des conséquences d'une carence en iode chez la femme enceinte en France, il est important de supplémenter les femmes enceintes par des compléments alimentaires contenant de l'iode (30). En France, les conseils

diététiques ou nutritionnels : consommation des poissons marins, crustacés, œufs, utilisation du sel iodé, sont insuffisants pour couvrir les besoins en iode au cours de la grossesse (31).

La plupart des personnes tolèrent une consommation excessive en iode, dû à un mécanisme d'homéostasie connu sous le nom de l'effet « Wolff-Chaikoff effect ». En réponse à une charge élevée d'iode, il y a une inhibition transitoire de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Après plusieurs jours d'exposition à des quantités élevées d'iode, il se produit un échappement à cet effet, cela est médié par une diminution du transport actif de l'iode vers la thyroïde et la production d'hormones reste à des taux normaux. Certains individus n'ont pas cette réaction appropriée et peuvent avoir une hypothyroïdie dans un contexte de consommation élevée en iode (13). Le fœtus peut être particulièrement sensible jusqu'à ce que sa capacité à échapper à ce phénomène soit mature à environ 36 semaines de grossesse (13), donc une grande quantité d'iode maternelle peut causer une hypothyroïdie fœtale (34). Un excès d'iode peut conduire à une hausse de l'hypothyroïdie chez les sujets à risque de maladie auto immune thyroïdienne et à une hyperthyroïdie selon le guide de la société endocrinienne (14).

Une supplémentation en iode (jusqu'à une posologie de 300µg/j d'iodure de potassium) n'entraîne ni une augmentation du taux des anticorps anti thyroïdiens au cours de la grossesse, ni une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité des épisodes de thyroïdite du postpartum (1). Les cliniciens doivent poser le bénéfice/risque quand ils donnent un traitement ou qu'ils demandent un examen qui exposerait à de grandes quantités d'iode (13). D'après le guide de l'ATA, la consommation d'iode quotidienne incluant le régime alimentaire et les compléments ne doit pas excéder 500-1100µg par jour, du fait de la possibilité d'hypothyroïdie (13). Selon le guide de la société endocrinienne, la consommation en iode pendant la grossesse et l'allaitement ne doit pas dépasser deux fois la dose recommandée soit 500µg par jour (14).

Dans une étude réalisée au Danemark en 2000, portant sur 66 femmes enceintes porteuses d'anticorps anti TPO détectés au premier trimestre de la grossesse donc à risque de développer une thyroïdite du postpartum, il n'y avait pas de modification du risque de thyroïdite du postpartum en cas d'administration de 150µg par jour d'iode pendant la grossesse et/ou après l'accouchement (30).

Une étude de Moleti M et al en 2008, en Italie, a évalué l'influence d'une supplémentation en iode à long terme c'est-à-dire 2 ans et à court terme c'est-à-dire débutée lors de la confirmation d'une grossesse sous forme de sel iodé. Cette étude a été réalisée dans une région avec une insuffisance légère en iode. L'incidence d'un trouble thyroïdien était 6 fois plus élevée chez les femmes qui utilisaient une supplémentation à court terme. L'excrétion urinaire d'iode était de 63µg/L dans le groupe de femmes avec une supplémentation à court terme et de 115µg/L dans le groupe de femmes avec une supplémentation à long terme, les deux résultats étant en dessous des valeurs recommandées. L'utilisation prolongée de sel iodé réduit le risque d'insuffisance thyroïdienne maternelle pendant la grossesse (7).

Dans une étude espagnole de Velasco I et al en 2009, des scores de développement moteur étaient significativement plus élevés chez des enfants âgés de 3 à 18 mois dont les mères ont reçu une supplémentation en iode du 1^{er} trimestre à la fin de la grossesse en comparaison avec les enfants dont les mères n'ont pas reçu de supplémentation (33). D'un autre côté, dans une autre étude espagnole de Berbel P et al en 2009, le QI des enfants de 18 mois nés de mères avec

une hypothyroïdémie maternelle diagnostiquée à la 12-14^{ème} semaine de grossesse et ayant reçu une supplémentation en iode dès leur première visite de grossesse n'était pas significativement différent des scores des enfants nés de mères avec une hypothyroïdémie et n'ayant pas été supplémentées (33).

L'étude de Rebagliato et al en 2010, a trouvé que la supplémentation en iode pendant la grossesse dans les régions insuffisantes en iode était associée avec une augmentation du risque de dysfonction thyroïdienne maternelle (7).

Selon les études, lorsque l'on supplémente en iode les mères avant la conception ou de manière précoce pendant la grossesse dans les régions avec un déficit sévère en iode, cela améliore les performances cognitives des enfants lorsque l'on compare à ceux dont les mères ont reçu un placebo. La prévalence du crétinisme et d'autres anomalies neurologiques sévères est réduite de manière significative. Cela diminue aussi le taux de morts nés, la mortalité néonatale et la mortalité des enfants (13).

Huit études contrôlées sur la supplémentation en iode chez les femmes enceintes en Europe ayant une insuffisance légère à modérée en iode ont été publiées, les doses et le moment de la supplémentation étaient variables. La supplémentation en iode chez les femmes ayant une insuffisance modérée en iode diminue le volume de la thyroïde maternelle et du nouveau-né ainsi que les taux de thyroglobuline. Les effets sur la fonction thyroïdienne maternelle sont variables, avec une diminution significative de la TSH maternelle avec la supplémentation dans 4 des 8 études, une augmentation de la T4 libre maternelle dans seulement 2 études. Deux études ont évalué le développement neurologique des enfants et ont retrouvé une performance plus importante chez les enfants dont les mères ont reçu une supplémentation dans les régions avec une insuffisance légère à modérée en iode (13).

Une étude de Murcia M et al en 2011 a évalué la consommation totale quotidienne en iode dans un groupe de femmes enceintes. Il a été trouvé que les enfants à l'âge de 1 an nés de mères ayant la plus forte consommation en iode par des suppléments $>150\mu\text{g}/\text{j}$ avaient des scores de développement psychomoteur plus bas (45).

Les résultats des études sont variables. Une étude randomisée contrôlée est actuellement en cours, ayant pour objectif de déterminer les effets d'une supplémentation quotidienne orale en iode sur la fonction thyroïdienne de la mère et de l'enfant, la naissance, le développement de l'enfant chez les femmes enceintes avec une insuffisance légère à modérée en iode (45).

La très grande majorité des médecins de l'échantillon ne savaient pas quelle quantité d'iode la femme enceinte ou qui allaite doit consommer : 86%.

93% des médecins de l'échantillon ne donnaient pas de compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes enceintes.

Sur les 46 médecins qui pensaient qu'il existait une carence en iode chez la femme enceinte en France, 14 donnaient des compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes enceintes.

3 - Perspectives

L'étude suggère un certain intérêt des médecins généralistes sur la recherche d'anomalies thyroïdiennes pendant la grossesse et le postpartum.

Mais certaines indications de dosage de la TSH actuellement recommandées par les guides de bonne pratique que ce soit en début de grossesse ou dans le postpartum ne seraient pas respectées.

De plus il y aurait une certaine méconnaissance des médecins sur les critères de diagnostic de l'hypo ou l'hyperthyroïdie pendant la grossesse, sur la thyroïdite du postpartum et sur la prévention de la carence iodée pendant la grossesse et l'allaitement.

Il est important de mettre en place des formations des médecins généralistes dans le domaine des dysthyroïdies pendant la grossesse et du postpartum.

De plus, les recommandations actuelles sur le sujet ne sont pas uniformes, entraînant des pratiques variables dans la population des médecins. Il est important d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge des patientes.

Par ailleurs, d'autres études sont nécessaires sur le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique, ainsi que l'hypothyroxinémie maternelle isolée, ou encore des femmes en euthyroïdie ayant des anticorps thyroïdiens. Cela permettrait d'améliorer la prise en charge de ces différentes situations ainsi que le dépistage.

Le lien entre l'hypothyroxinémie maternelle et le développement neurologique de l'enfant est analysé dans une étude actuellement en cours aux Etats-Unis : Thyroid Therapy for Mild Thyroid Deficiency in Pregnancy, étude contrôlée randomisée (9).

L'auto immunité thyroïdienne, l'hypothyroxinémie sont aussi importantes pendant la grossesse, certains recommandent la réalisation d'études randomisées utilisant la TSH, la T4 libre et les anticorps anti TPO comme outil de dépistage (35).

D'autres études à grande échelle contrôlées par placebo sur le traitement par lévothyroxine sont en cours (43) :

- The National Institutes of Health Maternal Fetal Medicine TSH Study, qui évalue l'impact d'un traitement de l'hypothyroïdie infra clinique et de l'hypothyroxinémie isolée sur le QI des enfants à 5 ans.
- The Thyroid AntiBodies and LEvoThyroxine trial (the TABLET trial) au Royaume-Uni, évalue les effets du traitement par lévothyroxine chez les femmes euthyroïdes positives pour les anticorps anti TPO sur le taux de fausse couche et d'accouchement prématuré.
- En Chine, the Subclinical Hypothyroid and Iodine Deficiency in Early Pregnancy and Women Planning for Pregnancy : Screening and Intervention trial (the SHEP study), étude conduite par Teng W et al. Cette étude dépistera 21500 femmes, elle évaluera l'impact du traitement effectué avant la grossesse de la maladie thyroïdienne sur le développement du cerveau fœtal.

CONCLUSION

Le problème des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum fait l'objet de nombreuses études. L'acquisition récente des relations physiopathologiques entre la fonction thyroïdienne et la grossesse permet de mieux connaître les dysfonctionnements qui peuvent se produire dans ce contexte. La relation entre les dysfonctions thyroïdiennes et des conséquences délétères pour la mère et l'enfant est bien établie. Les données démontrant l'impact d'une intervention sur ces conséquences sont limitées et nécessitent plus d'études notamment pour l'hypothyroïdie infra clinique, l'auto immunité thyroïdienne. Un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle pendant la grossesse devraient prévenir les conséquences maternelles et fœtales d'une dysfonction thyroïdienne.

La prévalence de ces atteintes thyroïdiennes pendant la grossesse et le postpartum est non négligeable. Les médecins généralistes se retrouvent au centre de cette problématique et en première ligne pour le dépistage et le diagnostic.

L'étude suggère un certain intérêt des médecins généralistes pour ce sujet dans les limites citées ci-dessus. Ils étaient 65% à faire un dosage de TSH en début de grossesse dans certaines situations (principalement antécédents familiaux de dysthyroïdies (83%), maladie auto immune (64%), symptômes évocateurs, goitre (99%), patiente sous amiodarone (92%), sous lithium (64%)), 13% de manière systématique et 94% à doser la TSH en début de grossesse lorsqu'il y a des antécédents thyroïdiens personnels connus. 98% des médecins dosaient la TSH dans le postpartum en présence de symptômes d'hypo ou d'hyperthyroïdie, 82% lorsqu'il y avait un antécédent de thyroïdite du postpartum, 71% dans le cadre d'une dépression du postpartum. Mais 22% des médecins de l'échantillon ne réalisaient jamais de dosage de la TSH en début de grossesse et certaines situations où le dosage de la TSH en début de grossesse et dans le postpartum est recommandé ne sont pas connues des médecins. De plus les critères de diagnostic sont mal connus avec 74% des médecins qui utilisaient les mêmes normes de TSH chez la femme enceinte que dans la population générale.

La plupart des médecins de l'échantillon ne savaient pas que les femmes enceintes étaient carencées en iode pendant la grossesse en France et en Bretagne et par conséquent 94% d'entre eux ne donnaient pas de compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes enceintes.

Les médecins ayant une formation complémentaire en gynécologie-obstétrique et/ou lactation humaine-allaitement maternel dosent plus souvent la TSH en début de grossesse et dosent plus souvent la TSH de manière systématique que ceux n'ayant pas cette formation. Malgré l'intérêt que portent les médecins généralistes sur le sujet il faut mettre en place des formations pour améliorer leurs connaissances et ainsi la prise en charge des patientes.

Les recommandations actuelles ne sont pas uniformes, ce qui rend la prise en charge variable en termes de dépistage, diagnostic et traitement. D'où l'importance d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge de ces femmes.

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques :

- (1) Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. La presse médicale 2011; 40: 1174-1181.
- (2) Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert review of clinical immunology 2011; 7(5): 697-707.
- (3) Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. Nature reviews endocrinology 2012; 8: 650-658.
- (4) Forehan S. Thyroid disease in the perinatal period. Australian family physician 2012; 41(8): 578-81.
- (5) Cignini P, Cafa E V, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. Journal of prenatal medicine 2012; 6(4): 64-71.
- (6) Caron P. Thyroïde et grossesse. Médecine clinique endocrinologie et diabète 2011; 50: 22-25.
- (7) Kennedy R L, Malabu U H, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. Journal of obstetrics and gynaecology 2010; 30(8): 774-783.
- (8) Leung A M. Thyroid function in pregnancy. Journal of trace elements in medicine and biology 2012; 26: 137-140.
- (9) Henrichs J, Ghassabian A, Peeters R P, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why ?. Clinical endocrinology 2013; 0: 1-11.
- (10) Van Den Boogaard E, Vissenberg R, Land J A, Van Wely M, Van Der Post J A M, Goddijn M, Bisschop P H. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Human reproduction update 2011; 17(5): 605-619.
- (11) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2010; 95(9): 44-48.
- (12) Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen A L, Ruokonen A, Surcel H M, Bloigu A, Jarvelin M R, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2009; 94(3): 772-779.
- (13) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce E N, Soldin O P, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the

diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125.

(14) De Groot L, Abalovich M, Alexander E K, Amino N, Barbour L, Cobin R H, Eastman C J, Lazarus J H, Luton D, Mandel S J, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2543-2565.

(15) Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *La presse médicale* 2012; 41: 611-625.

(16) Azarian M, Oury J F, Vuillard E, Legac I, Polak M, Luton D. Anomalies thyroïdiennes maternelles en début de grossesse : que faire ? *Collège national des gynécologues et obstétriciens français* 2004; 0: 131-148.

(17) HAS. Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. 2007. Disponible à <http://www.has-sante.fr/>. (consulté le 15/06/2013).

(18) ANAES. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. 2000. Disponible à <http://www.has-sante.fr/>. (consulté le 15/06/2013).

(19) Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(2): 334-342.

(20) Ducarme G, Châtel P, Luton D. Syndromes endocriniens du postpartum. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2008; 37: 223-228.

(21) Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best practice and research clinical endocrinology and metabolism* 2004; 18(2): 303-316.

(22) Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87(9): 4042-4047.

(23) Roti E, Uberti E D. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *European journal of endocrinology* 2002; 146: 275-279.

(24) Landek-Salgado M A, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose N R, Caturegli P. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmunity reviews* 2010; 9: 153-157.

(25) Lazarus J H. The continuing saga of postpartum thyroiditis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(3): 614-616.

(26) Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *European journal of endocrinology* 2005; 153: 367-371.

(27) Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis. *Endocrine* 2005; 27(3): 279-282.

- (28) Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(3): 652-657.
- (29) Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92(4): 1263-1268.
- (30) Brucker-Davis F. Carence iodée et grossesse. *Médecine Thérapeutique endocrinologie et reproduction* 2004; 6(5): 293-299.
- (31) Caron P, Glinoe D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J L. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Annales d'endocrinologie* 2006; 67(4): 281-286.
- (32) Lepoutre-Lussey C, Leenhardt L. Faut-il supplémenter en iode pendant la grossesse ? *Réalités en Gynécologie Obstétrique* 2012; 161: 1-3.
- (33) Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children : a review. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2013. Disponible à <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.01.002>
- (34) Pearce EN. Effects of iodine deficiency in pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2012; 26: 131-133.
- (35) Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy? A case for more randomized trials. *Clinical endocrinology* 2012; 77: 802-805.
- (36) Lazarus J H et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The new england journal of medicine* 2012; 366(6): 493-501.
- (37) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 95(4): 1699-1707.
- (38) Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(5): 1536-1546.
- (39) Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *European journal of endocrinology* 2012; 166: 49-54.
- (40) Blatt A J, Nakamoto J M, Kaufman H W. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(3): 777-784.

- (41) Chang D L F, Leun/g A M, Braverman L E, Pearce E N. Thyroid testing during pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(9): 1452-1456.
- (42) Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2629-2631.
- (43) Stagnaro-Green A. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(8): 2619-2622.
- (44) Haddow J, Kilpatrick S, Lazarus J H, Negro R. Thyroid function during pregnancy: who and how should we screen ? *Clinical chemistry* 2012; 58: 1397-1401.
- (45) Melse-Boonstra A, Gowachirapant S, Jaiswal N, Winichagoon P, Srinivasan K, Zimmermann M B. Iodine supplementation in pregnancy and its effect on child cognition. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2012; 26: 134-136.
- (46) Bouletreau A, Chouanière D, Wild P, Fontana J M. Concevoir, traduire et valider un questionnaire à propos d'un exemple, EUROQUEST. 1999. Disponible à <http://www.inrs.fr/>. (consulté le 03/02/2013).
- (47) Rattray J, Jones M C. Essential elements of questionnaire design and development. *Journal of clinical nursing* 2005; 16: 234-243.
- (48) Perneger T. Le questionnaire de recherche: mode d'emploi à usage des débutants. *Revue des maladies respiratoires* 2002; 19: 293-296.
- (49) Conseil National de l'Ordre des Médecins, Romestaing P, Le Breton-Lerouillois G. La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Bretagne. Situation au 1^{er} juin 2011. Disponible à <http://www.conseil-national.medecin.fr/> (consulté le 01/09/2013).
- (50) Ministère des Affaires Sociales. *Revue française des affaires sociales. Dynamiques professionnelles dans le champ de la santé. La documentation française.* 2005.
- (51) HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? 2005. Disponible à <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 01/09/2013).
- (52) Valeix P, Zarebska M, Bensimon M, Cousty C, Bertrais S, Galan P, Herberg S. Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode des adultes volontaires de l'étude SU.VI.MAX. *Annales d'endocrinologie* 2001; 62: 499-506.

ANNEXES

ANNEXE N° 1 : Courrier d'accompagnement de l'envoi du questionnaire

Chère consœur, cher confrère,

Je prépare actuellement une thèse de doctorat de médecine générale portant sur la pratique des médecins généralistes de Bretagne concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum.

Les données scientifiques actuelles décrivent une prévalence importante des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum. Je souhaite étudier la place de la médecine générale dans ce problème.

Le but de cette thèse est d'évaluer la sensibilité des médecins généralistes sur ce sujet et leur pratique quotidienne de dépistage et de diagnostic.

Pour cela, vous trouverez le questionnaire en cliquant sur ce lien : [Questionnaire](#) , il s'adresse aux médecins généralistes installés en Bretagne, vous pouvez le remplir directement en ligne, quand vous le validez il m'est directement envoyé. Il est anonyme, rapide à remplir et n'est pas fait pour juger vos pratiques.

Je vous remercie pour votre participation, très précieuse pour mon travail.

Bien confraternellement.

Aurélié DANIEL

Médecin généraliste remplaçant

Université de Brest

pierre-aurelie@hotmail.fr

06 81 11 42 45

ANNEXE 2 : Questionnaire mis en ligne sur internet et dont le lien était adressé par mail

QUESTIONNAIRE

1 - Etes-vous ? :

- Un homme
- Une femme

2 - Quel est votre âge ? :

3 - Travaillez-vous :

- en milieu rural (< 2000 hbts)
- en milieu semi-rural (2000 à 5000 hbts)
- en milieu urbain (> 5000 hbts)
- seul
- en cabinet de groupe
- en cabinet pluridisciplinaire

4 - Faites vous :

	Oui	Non
Des suivis de grossesse ? :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des visites du post-partum ? :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les examens de suivi du nourrisson ? :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5 - Avez-vous des formations complémentaires ? :

- DIU Formation complémentaire en gynécologie obstétricale pour les médecins généralistes
- DIU Lactation humaine - allaitement maternel
- Autres

- Non

6 - Dans votre pratique quotidienne, dosez-vous la TSH chez une femme enceinte en début de grossesse, sans antécédents thyroïdiens personnels connus ? :

- De manière systématique
- Seulement dans certaines situations
- jamais

7 - Si vous avez répondu "seulement dans certaines situations" à la question 6, vous le faites pour ? :

	Oui	Non
Age supérieur à 30 ans :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents familiaux de dysthyroïdies :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabète de type 1 :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres maladies auto immunes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obésité :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes de dysthyroïdies / goitre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents de fausse couche / accouchement prématuré :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents d'irradiation cervicale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente sous amiodarone :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente sous lithium :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Oui	Non
Administration récente de produits de contraste iodé :	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

8 - Dans votre pratique quotidienne, dosez-vous la TSH en début de grossesse chez une femme ayant des antécédents thyroïdiens personnels connus ?

- Oui
- Non

9 - Dans votre pratique quotidienne, dans le post-partum, quelles sont la ou les situation(s) qui vous font doser la TSH ? :

- Symptômes d'hyper ou hypothyroïdie
- Positivité connue pour les anticorps anti TPO
- Antécédent de thyroïdite du post-partum
- Présence ou antécédent personnel de maladie auto-immune
- Dépression du post-partum
- Hépatite virale chronique
- Aucune
- Autre :

10 - Jusqu'à quand faut-il penser à la thyroïdite du post partum ? :

- Jusqu'au 3ème mois du post-partum
- Jusqu'au 6ème mois du post-partum
- Jusqu'au 9ème mois du post-partum
- Jusqu'au 12ème mois du post-partum
- Ne sait pas

11 - Pensez-vous que l'hypo ou l'hyperthyroïdie maternelle pendant la grossesse puisse avoir des conséquences délétères :

	Oui	Non	Ne sait pas
Obstétricales ? :	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

	Oui	Non	Ne sait pas
Sur le foetus ? :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12 - Utilisez-vous les mêmes normes pour la TSH chez la femme enceinte que dans la population générale ? :

- Oui
- Non

Si "Non" précisez (en mUI/L) :

13 - Pensez-vous que les femmes enceintes soient carencées en iode en France ? :

- Oui
- Non
- Ne sait pas

14 - Selon vous, quelle est la quantité d'iode quotidienne qu'une femme enceinte ou qui allaite doit consommer ?

- 100 µg / j
- 150 µg / j
- 200 µg / j
- 250 µg / j
- 300 µg / j
- Ne sait pas

15 - Donnez-vous des compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes enceintes ? :

- Oui
- Non

Envoyer

DANIEL Aurélie – Pratique des médecins généralistes de Bretagne concernant le dépistage et le diagnostic des dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum. Enquête auprès des médecins généralistes.

107 pages, 36717 mots, 28 figures

Th. : Méd. : Brest 2013

Contexte : les dysthyroïdies pendant la grossesse et le postpartum sont fréquentes et ont des conséquences qui peuvent être dramatiques pour la santé de la mère et du fœtus. Les médecins généralistes sont en première ligne auprès des femmes en début de grossesse, ils ont une place importante dans le dépistage et le diagnostic de ses pathologies. L'objectif de l'étude était d'évaluer les pratiques des médecins généralistes sur ce sujet.

Méthode : étude descriptive et prospective sur la pratique des médecins généralistes de Bretagne, réalisée à partir d'un questionnaire anonyme envoyé par mail. Le critère d'inclusion a porté sur les médecins généralistes de Bretagne exerçant une activité libérale et joignables par mail.

Résultats : il y a eu au total 1399 envois. 225 réponses ont été exploitées. L'échantillon retenu était représentatif des médecins généralistes bretons en terme de lieu d'exercice puisqu'ils étaient seulement 19% à travailler en milieu rural, mais pas en termes d'âge ni de sexe.

94% dosaient la TSH en début de grossesse chez une patiente ayant des antécédents thyroïdiens connus. Ils étaient 13% à doser la TSH en début de grossesse de manière systématique, 65% seulement dans certaines situations (principalement antécédents familiaux de dysthyroïdies (83%), maladie auto immune (64%), symptômes évocateurs, goitre (99%), patiente sous amiodarone (92%), sous lithium (64%)), et 22% ne dosaient jamais la TSH en début de grossesse. 74% des médecins utilisaient les mêmes normes de TSH chez la femme enceinte que dans la population générale. 93% ne donnaient pas de compléments alimentaires contenant de l'iode aux femmes enceintes.

Discussion : l'étude suggère un certain intérêt des médecins généralistes pour ce sujet, mais certaines recommandations de dépistage et de prévention et les critères de diagnostic sont mal connus. Les études futures évaluant l'impact du traitement sur les conséquences délétères et des recommandations clarifiées modifieront peut être leur vision.

Mots clés :

dysthyroïdie,
grossesse,
postpartum,
médecine générale

Jury :

Président : Monsieur le Professeur D. COLLET
Membres : Madame le Professeur V. KERLAN
Madame le Docteur A.M. LE BERRE
Monsieur Le Professeur J.Y. LE RESTE

Date de soutenance :

19 Décembre 2013

Adresse de l'auteur :

lieu-dit Bézy - 56190 Noyal-Muzillac