



HAL
open science

Étude rétrospective de femmes enceintes hospitalisées pour hyperemesis gravidarum révélant une hyperthyroïdie transitoire : comparaison des formes infracliniques versus thyrotoxicoses

Marine Chambon

► **To cite this version:**

Marine Chambon. Étude rétrospective de femmes enceintes hospitalisées pour hyperemesis gravidarum révélant une hyperthyroïdie transitoire : comparaison des formes infracliniques versus thyrotoxicoses. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01518161

HAL Id: dumas-01518161

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01518161>

Submitted on 4 May 2017

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.

Université de Bordeaux II – Victor Segalen

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 Thèse N° 3030

Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR en MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2017 par

CHAMBON Marine

née le 14/12/1987 à Montpellier

Etude rétrospective de femmes enceintes hospitalisées pour *hyperemesis gravidarum* révélant une hyperthyroïdie transitoire : comparaison des formes infracliniques versus thyrotoxicoses

Membres du Jury :

Madame le Professeur GATTA-CHERIFI	Présidente
Monsieur le Professeur VON-THEOBALD	Rapporteur
Madame le Professeur NOBECOURT	Juge
Madame le Professeur HUIART	Juge
Madame le Docteur COGNE	Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

MEMBRES DU JURY

Présidente de jury :

A Madame le Professeur GATTA-CHERIFI, je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre implication au cours de ma formation. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Rapporteur :

A Monsieur le Professeur VON-THEOBALD, je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail compte-tenu de votre expertise. Je vous remercie de l'intérêt que vous y portez et de vos remarques constructives. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Juge :

A Madame le Professeur NOBECOURT, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de vos précieux conseils. Soyez assurée de ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères.

Juge :

A Madame le Professeur HUIART, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'y apporter votre jugement expert. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Directrice de thèse :

A Madame le docteur COGNE, je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir accompagné au cours de la réalisation de celui-ci. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

A mes parents, pour leur soutien infaillible depuis le début de mes études et de l'aide apportée.

A mon frère, sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci de ton aide précieuse et de ton soutien durant cette période.

A mes amis, pour leur présence à mes côtés.

A l'équipe du service d'endocrinologie du CHU de St Pierre, merci de vos encouragements.

Au docteur JAHANPUR, merci de l'aide apportée et de tes précieux conseils.

TABLE DES MATIERES

❖ REMERCIEMENTS	2
❖ TABLE DES MATIERES	4
❖ ABREVIATIONS.....	7
❖ RESUME.....	8
❖ INTRODUCTION	9
❖ RAPPEL : PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE.....	10
I. Anatomie de la glande thyroïde	10
II. Synthèse des hormones thyroïdiennes	10
a. Régulation et modalités de la captation d'iode.....	11
b. Hormonosynthèse.....	11
c. Les hormones thyroïdiennes circulantes	12
d. Les désiodases.....	13
e. Mécanismes d'action.....	13
f. Excrétion des hormones thyroïdiennes.....	14
III. Régulation des hormones thyroïdiennes.....	14
a. Régulation centrale	14
b. Régulation périphérique.....	15
c. Auto régulation thyroïdienne	15
IV. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes.....	15
a. Effets sur la croissance et le développement	15
1. Du système nerveux central	15
2. Du squelette	15
b. Actions tissulaires ubiquitaires.....	16
c. Effets sur le métabolisme.....	16
V. Modifications thyroïdiennes physiologiques pendant la grossesse.....	16
a. Balance iodée	16
b. Impact sur les hormones thyroïdiennes	17
c. Goitrogenèse.....	18
d. Le placenta	18
e. L'hCG.....	19
f. La thyroïde foetale	20
g. Auto-immunité.....	20
❖ L'HYPERTHYROIDIE	21
I. Généralités	21
II. Clinique.....	21

III. Etiologies	21
a. La maladie de Basedow	21
b. Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique	23
c. Autres causes	23
IV. Diagnostic.....	23
V. Traitement.....	24
a. Les Antithyroïdiens de synthèse.....	24
b. IRA thérapie.....	24
c. Chirurgie.....	25
d. Traitement symptomatique	25
❖ HYPERTHYROIDIE GESTATIONNELLE.....	26
I. Diagnostic.....	26
a. Epidémiologie.....	26
b. Diagnostic clinique : spécificité	26
c. Diagnostic biologique : spécificités.....	26
d. Recommandations du dépistage	28
II. Etiologies	28
a. Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (HGT)	28
1. <i>Prévalence et clinique</i>	28
2. <i>Nausées et vomissements de la grossesse</i>	30
3. <i>Evolution naturelle de l'HGT</i>	32
b. Grossesses multiples	33
c. Causes d'hyperthyroïdie transitoire non auto-immune :	33
d. Maladie de Basedow	33
e. Autres causes	34
III. Complications materno-infantiles	34
a. Dans l'hyperthyroïdie gestationnelle	34
b. Dans l'HGT Infraclinique.....	35
c. Dans la thyrotoxicose transitoire.....	35
IV. Traitement.....	36
❖ OBJECTIF DE L'ETUDE	39
❖ L'ETUDE : MATERIEL ET METHODE	40
I. Type d'étude	40
II. Lieu de l'étude	40
III. Méthode de sélection.....	40
IV. Méthode d'observation.....	41
a. Recueil des données.....	41
b. Paramètres recueillis.....	42

c.	Répartition des patientes	43
d.	Diagramme de flux	43
	V. Analyses statistiques :	45
❖	RESULTATS	46
I.	Caractéristiques de la population générale	46
a.	Origine géographique.....	46
b.	Antécédents, mode de vie et traitement	46
c.	Caractéristiques des grossesses	46
d.	Année de la grossesse	47
e.	Présentation initiale : clinique.....	48
f.	Présentation initiale : biologie.....	48
II.	Comparaison des groupes Infracliniques et Thyroétoxicoses.....	48
a.	Présentation à l'admission	48
b.	Données biologiques	49
c.	Expérience de la prise en charge au CHU Sud de la Réunion.....	50
d.	Complications obstétricales et infantiles entre les groupes	51
e.	Influence des hormones thyroïdiennes	52
III.	Comparaison population traitée par ATS vs non traitée en Thyroétoxicose	53
a.	Caractéristiques des groupes	53
b.	Complications obstétricales et infantiles.....	54
IV.	Description des cas de malformations néonatales :	55
V.	Développement des enfants	56
❖	DISCUSSION	57
I.	Analyse des résultats et confrontation aux données de la littérature	57
a.	Présentation clinique	57
b.	Facteurs de risque	57
c.	Complications maternelles.....	58
d.	Complications fœtales et néonatales	59
e.	Impact du traitement par ATS	60
II.	Forces et limites de l'étude	60
III.	Données physiopathologiques	61
IV.	Les perspectives et débouchées	62
❖	CONCLUSION	63
❖	BIBLIOGRAPHIE.....	64
❖	ANNEXES	70
❖	RESUME EN ANGLAIS.....	73

ABREVIATIONS

hCG : human Chorionic Gonadotrophin
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
TRH : Thyroid Releasing Hormone
HEG : Hyperemesis Gravidarum
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
ATS : Antithyroïdien de Synthèse
TPO : Thyroperoxydase
ATPO : Anticorps anti-thyroperoxydase
TBG : Thyroid Binding Globulin
TRH : Thyroid Releasing Hormone
GH : Growth Hormone
SA : Semaine d'Aménorrhée
FSH : Follicle-Stimulating Hormone
LH : Luteinizing Hormone
SDHEA : Sulfate Déhydroépiandrostérone
TRAb : TSH Receptor Autoantibody
PTU : Propyl-Thio-Uracyl
IMC : Indice de Masse Corporelle
HGT : Hyperthyroïdie Gestationnelle Transitoire
HTA : Hypertension Artérielle
MTZ : Methimazole
CMZ : Carbimazole
LT4 : Levothyroxine
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
FC : Fréquence cardiaque
DFG : Débit de Filtration Gomérulaire
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
ASAT : Aspartate Amino Transférase
ALAT : Alanine Amino Transférase
GGT : Gamma Glutamyl Transférase
AVB : Accouchement Voie Basse
FCS : Fausse Couche Spontanée

RESUME

Introduction : L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire est un trouble fréquent dans les *hyperemesis gravidarum*. L'hyperthyroïdie non contrôlée qui perdure au cours de la grossesse est associée à plus de pré-éclampsie, prématurité, retard de croissance intra-utérin (RCIU) et faibles poids de naissance. Le risque lié à la sévérité de la thyrotoxicose transitoire a été peu évalué, et l'intérêt du traitement par antithyroïdien de synthèse (ATS) dans cette indication est réservé aux formes sévères.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective monocentrique sur 202 patientes hospitalisées pour vomissements gravidiques avec une hyperthyroïdie biologique. Comparaison du déroulement de la grossesse, de la période néonatale et du développement des enfants, entre un groupe en thyrotoxicose transitoire et un groupe contrôle en hyperthyroïdie infraclinique.

Résultats : Parmi les complications étudiées, le groupe thyrotoxicose (n= 156) n'a pas présenté plus de fausses couches spontanées (FCS), évènements hypertensifs, RCIU, prématurité ou petit poids de naissance que le groupe infraclinique (n=46). Les 7 FCS sont survenues dans le groupe thyrotoxicose non traitée. Pas de différence retrouvée de développement staturo-pondéral et psychomoteur entre les enfants des 2 groupes. 18 patientes en thyrotoxicose ont été traitées par ATS : pas de survenue de dysthyroïdie néonatale, ni de modification du déroulement de la grossesse. Parmi les malformations néonatales décrites, 7 sur 8 sont dans le groupe thyrotoxicose, dont certaines très rares (trigonocéphalie et encéphalocèle).

Conclusion : La thyrotoxicose gestationnelle transitoire n'est pas associée à un risque plus élevé de complications de la grossesse dans notre étude. Cependant des malformations rares sont décrites, et les FCS sont toutes survenues dans le groupe thyrotoxicose non traitée.

Discipline : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques.

Mots clés : Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire, thyrotoxicose gestationnelle, *hyperemesis gravidarum*, malformations cérébrales

INTRODUCTION

Les dysthyroïdies sont les pathologies endocriniennes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer, 4 à 5 fois plus que chez les hommes [1].

La grossesse est une période d'adaptation hormonale avec la survenue de changement des besoins métaboliques et des modifications du système immunitaire ce qui en fait une période favorable aux dérèglements thyroïdiens [2].

Une hyperthyroïdie survient chez environ 0.1 à 0.4% des grossesses [3].

Parmi les causes retrouvées, la thyrotoxicose gestationnelle transitoire est la plus fréquente, due notamment à l'effet stimulateur de l'hCG par son analogie de structure avec la TSH [1]. En moyenne plus de 50% des patientes admises pour vomissements gravidiques sévères ou *hyperemesis gravidarum* (HEG) présentent des perturbations de leur bilan thyroïdien avec diminution, voire suppression, de la TSH, orientant sur une hyperthyroïdie transitoire de la grossesse [4]–[8]. Cette atteinte est considérée comme physiologique et un traitement étiologique spécifique n'est pas recommandé, sauf en cas d'atteinte très sévère [3], [4].

L'hyperthyroïdie non contrôlée qui perdure, peut entraîner des complications obstétricales, fœtales ou néonatales [9]. Le risque de complications est augmenté selon la sévérité de l'atteinte, c'est-à-dire au degré d'élévation des hormones thyroïdiennes. Les principales complications sont la survenue d'une pré éclampsie, d'un retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de petit poids de naissance [10]. Il n'existe à ce jour aucune étude comparative entre les femmes en thyrotoxicose et celles en hyperthyroïdie infraclinique permettant de confirmer qu'il existe un sur-risque selon la sévérité de l'hyperthyroïdie transitoire.

La prise en charge consiste en général à un traitement symptomatique avec correction des troubles hydro-électrolytiques [10]–[12]. Parfois un traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS) est nécessaire. Or les effets secondaires tératogènes et liés aux risques de dysthyroïdies néonatales doivent être pris en compte au moment de la prescription des ATS. Il n'y a pas non plus à ce jour d'études comparatives d'un traitement par ATS versus un traitement symptomatique devant un tableau d'HEG accompagné d'une hyperthyroïdie, les indications de traitement étant très rares et le bénéfice rendu réputé faible.

Nous nous sommes intéressés dans cette étude à la prise en charge des hyperthyroïdies transitoires de la grossesse, chez des patientes hospitalisées pour vomissements gravidiques sévères dans les services de gynécologie au CHU de St Pierre à la Réunion entre fin 2005 et fin 2015. Nous avons voulu regarder dans cette population réunionnaise, s'il y avait des différences de conséquences obstétricales, fœtales ou néonatales selon la sévérité de l'hyperthyroïdie et donc entre une population « contrôle » de femmes atteintes d'une hyperthyroïdie infraclinique et celles atteintes d'une thyrotoxicose avec élévation des hormones thyroïdiennes périphériques. Dans le groupe des thyrotoxicoses, nous avons également voulu voir s'il y a un bénéfice à attendre de l'introduction d'un traitement par ATS.

RAPPEL : PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

I. Anatomie de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou en position médiane basse plaquée sur les bords antéro-externes de la trachée au contact des premiers anneaux cartilagineux. Elle est formée de deux lobes mesurant chacun en moyenne 4x2cm, et reliés entre eux par l'isthme au-dessus duquel s'implante la pyramide de l'alouette. Elle pèse entre 15 et 30g. Son volume est modifié selon les périodes de la vie génitale (puberté, cycles sexuels, gestation, allaitement, ménopause...) pouvant être responsables d'une hypertrophie modérée.

Elle présente une vascularisation assurée par les artères thyroïdiennes inférieures (branches des artères sous-clavière) et les artères thyroïdiennes supérieures (branches des artères carotides externes). L'innervation est double : sympathique, issue des ganglions sympathiques cervicaux et parasympathique, par les nerfs laryngés supérieurs et inférieurs qui sont des branches du nerf vague.

La glande est formée par des lobules, réunion de plusieurs follicules. Chaque follicule thyroïdien mesure en moyenne 200µm de diamètre. Le follicule est la structure thyroïdienne de base formé d'une assise de cellules épithéliales limitant une cavité centrale remplie de colloïde qui correspond à l'espace folliculaire. La cavité colloïde est un espace semi-visqueux, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes sous forme de glycoprotéine iodée appelée thyroglobuline.

Les cellules folliculaires (autrement nommées vésiculaires, thyroïdiennes ou thyrocytes) sécrètent les hormones thyroïdiennes. Elles représentent 98% du follicule. Il s'agit de cellules bipolaires, à double fonctionnement : exocrine vers la cavité folliculaire et endocrine vers la circulation sanguine.

La thyroïde comporte également des cellules situées dans les espaces inter-folliculaires, appelées cellules C (ou cellules para-vésiculaires ou cellules claires) : elles sécrètent la calcitonine, hormone peptidique hypocalcémiante.

II. Synthèse des hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde produit 2 hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (ou T3), et la tétraiodothyronine (ou T4 ou thyroxine). Elles ne diffèrent que par leur nombre d'atome d'iode et ont la même structure commune, la thyronine. Celle-ci est composée de 2 noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Elle est issue d'un dérivé d'un acide aminé, la tyrosine.

La thyroglobuline, qui est essentielle à la synthèse des hormones thyroïdiennes, est une glycoprotéine de 660 KDa formée de deux chaînes polypeptidiques de poids moléculaire équivalent. Sa synthèse s'effectue par assemblage d'acides aminés le long des ribosomes dans le réticulum endoplasmique avec adjonction des résidus glucidiques au stade final dans l'appareil de Golgi. L'iodation des tyrosines se situe après l'assemblage de la molécule de thyroglobuline. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au pôle apical de la cellule par exocytose.

La captation de l'iode par la cellule thyroïdienne est essentielle pour l'iodation de la thyroglobuline.

a. Régulation et modalités de la captation d'iode

L'iode est un oligo-élément relativement rare dont l'organisme ne possède pas de réserve, il est présent dans la glande thyroïde en très faible quantité (15 à 20 milligrammes) chez l'adulte [13].

La principale source est l'iode alimentaire qui se trouve sous forme d'iode organique et va se transformer en iodure (iode minéral) pour être directement assimilé au niveau de l'estomac. L'absorption de l'iode alimentaire est quasi-complète (90%).

Les besoins quotidiens en iode varient selon l'âge, le sexe et l'état physiologique [14], [15]:

- 100 µg /jour chez l'enfant jusqu'à 10 ans.
- 100 à 150 µg/l jour chez les adolescents et les adultes.
- 200 à 250 µg/jour pendant la grossesse et l'allaitement.

L'iode est retrouvé dans l'eau de boisson, les poissons, les crustacés, les laitages mais surtout le sel iodé. Depuis 1952, le sel de cuisine est supplémenté en iode, mais les apports restent insuffisants pendant la grossesse justifiant d'une supplémentation.

Le 2^{ème} pool d'iodure provient de la déshalogénéation des iodothyronines libérées dans la glande lors de la protéolyse de la thyroglobuline (mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne).

Le seul rôle connu de l'iode dans l'espèce humaine est de constituer l'élément essentiel nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. La captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes, passe par une pompe à iodure (pompe NIS, Symport Na⁺/I⁻) située au pôle basal des thyrocytes, qui est en contact avec les capillaires sanguins. Ce passage se fait par un mécanisme actif ATP-dépendant, saturable et imparfaitement sélectif. L'élément régulateur du transport de l'iode est la TSH hypophysaire, activatrice. En condition normale d'apport iodé le gradient de concentration est entre 20 et 40. Ce gradient peut être multiplié par 20 sous l'influence de la TSH. Il existe de plus, une autorégulation par l'iode selon les besoins : ainsi si la glande est pauvre en iode, la captation est plus intense et prolongée, et inversement. Cette pompe peut par ailleurs, être inhibée par le brome, les ions sulfo-cyanures et les ions perchlorates.

b. Hormonosynthèse

L'iode minéral apporté par l'alimentation, et capté par la thyroïde, est immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne : l'iodure capté par les thyrocytes est oxydé en I² (iode organique) grâce à la thyroperoxydase (TPO). La TPO est une enzyme spécifique liée à la membrane, dont l'activité optimale requiert la présence d'H₂O₂. En même temps que l'iode est oxydé, il se produit l'iodation de la tyrosine (schéma 1). L'iode se fixe sur les radicaux tyrosils de la thyroglobuline dans la colloïde. La fixation d'un atome d'iode produit la monoiodotyrosine (MIT) et la fixation d'un second atome d'iode sur le même résidu tyrosil, produit la diiodotyrosine (DIT). Ce sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes.

En pratique, seules les tri- et tétraiodothyronines (T3 et T4) résultant respectivement du couplage MIT + DIT ou DIT + DIT sont quantitativement et qualitativement actives. Le couplage des iodothyronines est également sous la régulation de la TPO. Celle-ci est stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode ou par les antithyroïdiens de synthèse.

Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde sous forme de thyroglobuline. Elle contient des réserves en hormones pour 2 mois pour pallier aux variations d'apports en iode. La sécrétion des hormones se fait après stimulation par la TSH : la thyroglobuline iodée est phagocytée par endocytose par l'apex des cellules. Les vésicules fusionnent avec les lysosomes pour donner les phagosomes. Dans celles-ci, elles vont hydrolyser la thyroglobuline iodée pour libérer les MIT, DIT, T3, et T4. Les MIT et DIT sont désiodés par une iodothyrosine déshydrogénase. L'iode est recapté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés (schéma 1).

Les iodothyronines T3 et T4 passent dans la circulation générale par la membrane basale. La libération des hormones est également régulée par la TSH. Elle est bloquée par les antithyroïdiens de synthèse et par les sels de lithium. Une fraction des hormones thyroïdiennes est relarguée sous forme de 3-3'-5'-iodothyronine, appelée rT3 ou T3 inverse, très peu ou pas active. La T4 est considérée comme la forme « circulante » alors que la T3 représente la forme « active » des hormones thyroïdiennes.

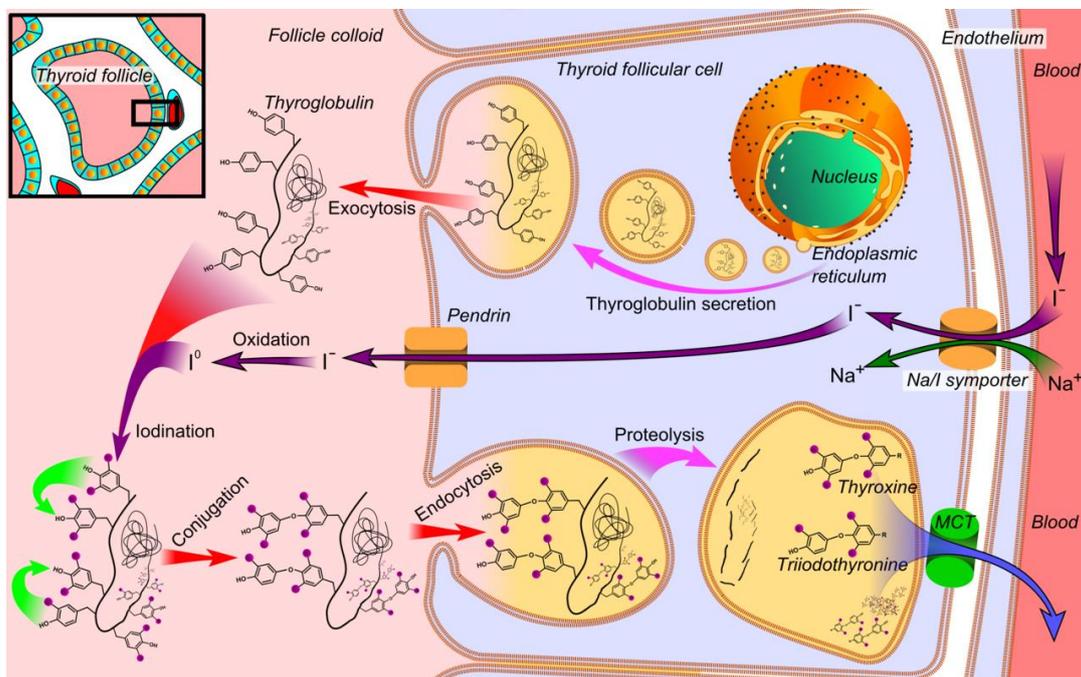


Schéma 1 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (par Mikael Häggström)

c. Les hormones thyroïdiennes circulantes

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et donc se lient en majorité à des protéines de transport. Cette forme constitue un réservoir circulant et tampon permettant de maintenir un taux d'hormones thyroïdiennes stables dans le sang.

Les protéines plasmatiques transporteuses sont :

- La *Thyroxin Binding Protein* ou *Globuline* (TBG) synthétisée par le foie, qui transporte la plupart des hormones circulantes (60 à 75%).
- La *Thyroxin Binding Pre Albumine* ou *Trans-Thyrétine* : transporte 30% des hormones, et uniquement la T4.
- L'albumine sérique : transporteur non spécifique contrairement à la TBG et la TBPA. Transporte 10% des hormones, et uniquement la T4.

Seulement une petite partie des hormones thyroïdiennes est libre dans la circulation (0.03% de la T4 et 0.4% de la T3). La fraction libre est la seule physiologiquement active, c'est-à-dire qui peut rentrer dans les cellules cibles pour y exercer les différentes actions métaboliques. Par ailleurs, la T3 est 10 fois plus active que la T4, car se lie plus facilement aux récepteurs. La demi-vie de la T4 est plus longue (6 à 7 jours) que la demi-vie de la T3 (24 à 48 heures). Ce sont les fractions libres des hormones qui exercent un effet de contre-régulation sur la sécrétion de TSH au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

d. Les désiodases

La plupart des tissus périphériques disposent des enzymes qui permettent la conversion de la T4 en T3 (la 5'désiodase). La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de cette conversion périphérique.

La 5'désiodase de type 1 est retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et d'autres tissus périphériques et est fortement modulée par l'état nutritionnel.

La 5'désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse, le tissu adipeux brun et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

La 5 désiodase de type 3 transforme la T4 en T3 reverse (ou inverse), et la T3 en T2. Elle est présente au niveau placentaire et son activité importante au cours de la grossesse explique des taux de T3 bas et de T3r plus élevé [1].

e. Mécanismes d'action

Les hormones se fixent sur les membranes des cellules cibles puis pénètrent par un mécanisme passif du fait de leur caractère liposoluble. Elles exercent ensuite leur action au niveau du noyau de la cellule où elles disposent de récepteurs intracellulaires. La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope, et le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique en déclenchant la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques en protéines spécifiques. Elle exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire : potentialisation des récepteurs adrénrgiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrats énergétiques tels que le glucose et les acides aminés. Elle exerce également un effet au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse et de la VO₂.

f. Excrétion des hormones thyroïdiennes

Leur dégradation se fait au niveau du foie et du rein. Il existe 3 voies métaboliques pour les hormones thyroïdiennes :

- La glucuroconjugaison hépatique suivie de l'élimination biliaire.
- La décarboxylation et désamination des chaînes alanine qui vont ensuite être oxydées pour former l'acide triiodoacétique et l'acide tétraiodoacétique. Ces dérivés sont désiodés.
- La désiodation périphérique de la T4 donnant soit la T3 active soit la rT3 inactive

15% des dérivés sont éliminés dans les selles. L'iode est aussi éliminé dans les urines (150 à 200µg/24h), dans le lait maternel, ou peut être récupéré par la thyroïde.

III. Régulation des hormones thyroïdiennes

a. Régulation centrale

Le contrôle hypothalamo-hypophysaire s'effectue via la TRH sécrétée par l'hypothalamus, qui active la TSH provenant de l'hypophyse antérieure.

La TSH agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires à AMPcyclique sur la cellule folliculaire thyroïdienne [1]. Elle a de nombreux effets sur le corps thyroïde stimulant la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes :

- Elle agit comme facteur de croissance, avec augmentation du poids et de la vascularisation de la glande ;
- Elle augmente la captation d'iode par le thyrocyte et donc l'iodation de la thyroglobuline, l'endocytose, l'hydrolyse de la thyroglobuline et la sécrétion des hormones thyroïdiennes ;
- Elle accélère la vitesse d'organification de l'iode ;
- Elle augmente la synthèse de la thyroglobuline, de la pompe à iode, de la thyroperoxydase et des hormones thyroïdiennes ;
- Elle augmente la désiodation des iodotyrosines.

La TSH est elle-même régulée. Sa sécrétion est soumise à 2 rythmes :

- un rythme nyctéméral, maximal vers 23h, minimal vers 11h ;
- un rythme circannuel caractérisé par un maximum printanier et un minimum automnal.

Elle est stimulée par le froid par augmentation du taux de TRH. Elle est inhibée par la dopamine (et les substances dopaminergiques) et par la somatostatine. Il existe un rétrocontrôle négatif de T3 et T4 sur la sécrétion de TRH et de TSH, par les fractions libres.

b. Régulation périphérique

Dans certaines affections graves (telles que la dénutrition, le jeûne, ou l'hypercatabolisme par une maladie chronique) la désiodation de la T4 est diminuée. La 5'désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de la T3 reverse. Il s'agit du syndrome de basse T3.

c. Auto régulation thyroïdienne

Sous l'effet d'un apport iodé trop intense on peut retrouver un effet dit *Wolff Chaikoff* : l'iode à forte dose est un inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes mettant le sujet à l'abri d'une hyperthyroïdie secondaire, par un blocage de l'iodation et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

A l'inverse, en cas de carence iodée, les thyrocytes sont très sensibles à la TSH, permettant d'augmenter le taux de capture d'iode. La captation iodée est plus forte et prolongée en cas de carence en iode et inversement.

IV. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

a. Effets sur la croissance et le développement

1. Du système nerveux central

Rôle primordial dans les premiers mois de vie. Les premières phases du développement du cerveau correspondent à la division et à la différenciation cellulaire survenant au cours de la 1^{ère} moitié de la grossesse. Elles participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation [16]. Une carence durant cette période peut s'accompagner d'anomalies du développement intellectuel, d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme), d'une diminution du quotient intellectuel, d'une hyperactivité, d'un déficit de l'attention. L'excès d'hormones thyroïdiennes peut également être délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.

Chez l'adulte, elles participent au bon fonctionnement du SNC, une carence en hormone pouvant s'accompagner de ralentissement et de somnolence, et en cas d'excès on observe plutôt une irritabilité et une excitabilité.

2. Du squelette

En période fœtale, action sur la croissance et le développement du squelette avec différenciation et maturation osseuse par action directe sur la maturation des chondrocytes et indirecte sur la sécrétion et la synthèse de la GH. En période post-natale, elles sont indispensables à la croissance. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose.

b. Actions tissulaires ubiquitaires

- Sur le système musculaire squelettique par contrôle de la contraction musculaire et du métabolisme de la créatine.
- Sur le système cardiovasculaire : augmentation du débit cardiaque, de l'activité hémodynamique du cœur par des effets chronotropes et inotropes positifs, de la fréquence cardiaque, du volume de l'onde systolée.
- Sur le système digestif : favorisation du transit.
- Sur le système hématopoïétique et le métabolisme du fer.
- Participation aux fonctions de reproduction, et de la lactation.
- Actions sur le métabolisme de l'eau et de la fonction rénale : augmente la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal.

c. Effets sur le métabolisme

- Participation à la thermorégulation : par augmentation de la synthèse protéique, et donc de la consommation d'oxygène avec production de chaleur par hyperfonctionnement des mitochondries.
- Participation au métabolisme des lipides complexe : augmentation de la synthèse de cholestérol mais aussi de sa dégradation hépatique, augmentation de l'expression des récepteurs du LDL-cholestérol, augmentation de la lipogenèse, et oxydation des acides gras libres. Globalement, diminution des stocks lipidiques de l'organisme.
- Métabolisme des glucides : augmentation de la glycogénolyse et de l'absorption intestinale du glucose (hyperglycémies post-prandiales), diminution du taux de sécrétion d'insuline et de sa dégradation, augmentation des récepteurs hépatiques au glucagon, augmentation des récepteurs adrénérgiques.
- Métabolisme protidique : anabolisante à concentration physiologique, catabolisante si en excès.

V. Modifications thyroïdiennes physiologiques pendant la grossesse

a. Balance iodée

La grossesse est une période de changements métaboliques et hormonaux ce qui modifie l'équilibre thyroïdien. La plupart des modifications induites par la grossesse sont réversibles.

Les besoins en iode sont modifiés pendant la grossesse. Le pool iodé a tendance à diminuer par 2 mécanismes [1] :

- Sous l'effet de l'hyperoestrogénie, une augmentation de la clairance rénale apparaît dès les premières semaines de grossesse, avec accélération de l'élimination rénale de l'iode urinaire qui persiste jusqu'au terme. Celle-ci est en partie compensée par une augmentation de la clairance thyroïdienne avec augmentation du captage de l'iodure par la glande, aboutissant à une hyperstimulation de la production des hormones thyroïdiennes, augmentation de la vascularisation, et donc à une hyperplasie glandulaire [17].

- Durant la 2^{ème} moitié de la grossesse, il y a un passage de l'iodure à travers le placenta afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde fœtale.

Ces modifications des besoins en iode sont la conséquence d'une hyperstimulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes, sous l'effet de plusieurs facteurs [1], [18] :

- Par augmentation de la synthèse hépatique de la principale protéine porteuse, la TBG, et par diminution de sa dégradation au niveau du foie (en lien avec l'hyperoestrogénie qui augmente la demi-vie de la protéine porteuse) au cours des premières semaines de grossesse. Sa concentration en préconceptionnel est en moyenne entre 15 et 16mg/L, elle s'élève entre 6 et 20 SA et se maintient par la suite à un taux en plateau de 30 à 40mg/L soit environ 2.5 fois sa valeur initiale [18]. L'augmentation de la TBG au cours des premières semaines, varie de manière interindividuelle, et le plateau est atteint à des moments variables de la grossesse, car les concentrations d'oestrogènes sont elles-mêmes variables aux différents stades de la grossesse [1].
- Par la stimulation directe de l'hCG placentaire qui a un effet thyroïdostimulant.
- Par l'apparition de la désiodase placentaire de type 3 qui active la transformation de T4 en T3r inactive, ce qui entraîne une diminution des taux de T4 libre

Par conséquent, pendant la grossesse, les besoins en iode sont augmentés de 50% en moyenne [19] et les recommandations de l'OMS pour l'apport d'iodure pendant la grossesse sont de 200 à 250µg /jour sans dépasser 500µg/jour [15].

En France une prophylaxie systématique est indiquée, de 100µg/j chez les femmes en âge de procréer et avec un désir de grossesse, et de 200µg/jour dès le début de la grossesse (sans nécessité de mesure préalable de l'iodurie), à poursuivre pendant toute la grossesse et l'allaitement maternel sous formes de compléments nutritionnels et vitaminiques contenant de l'iodure (seule supplémentation disponible en France) car les conseils diététiques ne sont généralement pas suffisants [13], [15].

Malgré la réserve en iode disponible, en l'absence d'un apport iodé suffisant, la thyroïde ne pourra pas faire face à l'augmentation des besoins et cela peut aboutir à un état de carence iodée gestationnelle avec ses conséquences maternelles, fœtales et néonatales car les hormones thyroïdiennes ont un rôle important au cours des différentes étapes du développement du cerveau comme vu précédemment. Le challenge de la grossesse est de gérer l'équation entre une augmentation des besoins en iode par l'hyperstimulation de la thyroïde et la diminution physiologique du pool iodé [2]. La lutte contre les états de carence iodée pendant la grossesse doit permettre d'équilibrer au mieux la balance thyroïdienne.

b. Impact sur les hormones thyroïdiennes

Pour compenser l'augmentation de la TBG induite par l'hyperoestrogénie, un phénomène de régulation se met en place : initialement la proportion d'hormones libres se retrouve diminuée par l'augmentation des capacités de liaison (surtout pour la T4 libre qui a une affinité 20 fois supérieure pour la TBG que la T3 libre), ce qui par le mécanisme de rétrocontrôle va stimuler la production de TSH et donc augmenter la production d'hormones thyroïdiennes totales au cours de la première

moitié de la grossesse (pour restaurer le taux d'hormones libres) qui resteront stables jusqu'au terme [1], [17].

Mais ce mécanisme de régulation n'est pas efficace pour l'ensemble des femmes enceintes : une fraction d'entre elles (environ 30%) va développer un état d'hypothyroïdisme relatif avec un taux de saturation de la TBG diminué à la limite inférieure de la normalité, et des taux de T3 et T4 libres qui vont décroître jusqu'à la 20^{ème} semaine puis se maintenir en plateau jusqu'à l'accouchement [18].

En général les dosages d'hormones thyroïdiennes libres (T4 libre et T3 libre) au cours de la grossesse sont donc plus bas que la norme fixée pour la population non-enceinte sans situation de carence iodée. Il existe une grande variation de valeurs selon les kits de dosage utilisés. La diminution est significative pendant la première moitié de la grossesse (entre 6 et 12 SA) puis sa décroissance devient moins importante jusqu'au terme. A l'accouchement les taux sont plus bas de 10-15% que la population générale [20].

c. Goitrogenèse

Le phénomène de carence iodée, même modérée, aura un effet de goitrogenèse chez certaines femmes. Il a été démontré par *D. Glinoe*, que la thyroïde augmente de volume en moyenne de 18% chez la plupart des femmes enceintes non atteintes de dysthyroïdies, même jusqu'à un doublement de taille. 10% d'entre elles présentaient un goitre [18]. Même en présence d'une supplémentation iodée efficace, il est constaté une augmentation de 10% du volume thyroïdien [21].

La thyroglobuline, reflet de l'activité intra-thyroïdienne, augmente durant la grossesse, en particulier dans la dernière partie de la gestation. Une augmentation est plus prononcée juste avant l'accouchement. Surtout son taux est associé au volume thyroïdien, et celui-ci est développé comme marqueur biochimique représentant le monitoring du développement de goitre dans les situations de carence iodée [21].

d. Le placenta

Le placenta est imperméable à la TSH et faiblement aux hormones thyroïdiennes libres [22]. Ce faible passage transplacentaire est déterminant en début de grossesse avant la production endogène d'hormones thyroïdiennes fœtales pour assurer la morphogénèse cérébrale et assurer des concentrations suffisantes de T4 en fin de grossesse en cas d'agénésie thyroïdienne ou de blocage complet de l'hormonogénèse.

Au cours du 1^{er} trimestre, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle [23]. Dans la 2^{ème} partie de la grossesse, une partie de l'iode inorganique maternel traverse le placenta pour synthétiser les hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale à partir de la 14^{ème} semaine de gestation. Durant toute la grossesse, de la T4 libre maternelle est transférée au fœtus puisqu'à la naissance, des mesures faites dans le sang de cordon, retrouvent jusqu'à 15 à 30% de T4 libre d'origine maternelle [1], [16], [24].

Les désiodases de type 1 et 2 ne semblent pas être modifiées pendant la grossesse. En revanche le placenta produit en grande quantité la désiodase placentaire de type 3 qui transforme la T4 en T3 reverse [1]. Celle-ci protège le fœtus d'une imprégnation hormonale excessive d'origine maternelle.

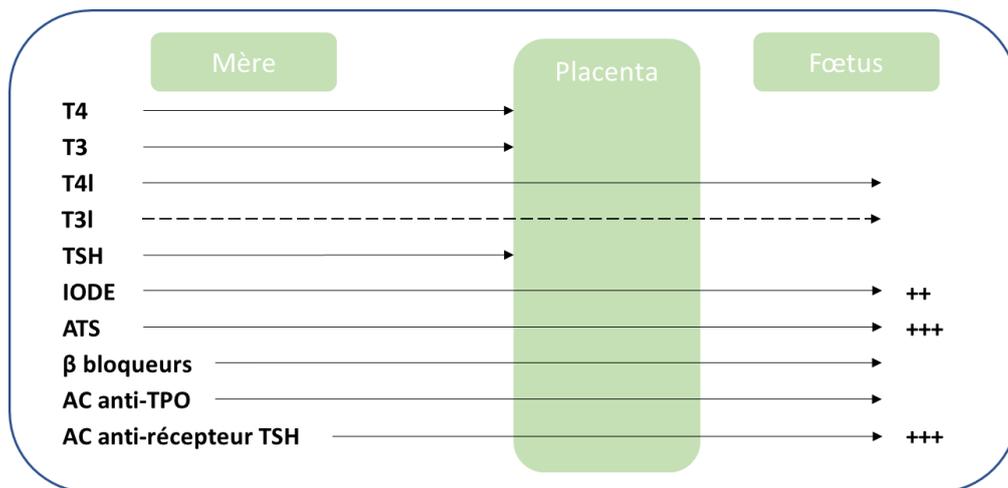


Schéma 2 : Illustration des passages transplacentaire

e. L'hCG

C'est une hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules trophoblastiques placentaires, qui dispose d'une structure similaire à celle de la TSH, avec 2 sous-unités α et β . La sous-unité α est commune à plusieurs hormones hypophysaires la TSH, la FSH et la LH, et composée de 92 résidus acides aminés. La sous-unité β de la TSH et de l'hCG diffère en plusieurs points mais conserve des propriétés structurales similaires.

La sécrétion de l'hCG au cours de la grossesse débute très tôt et est maximale autour de 9-11 semaines de grossesse. Le nadir est atteint à 20 semaines de grossesse.

Le récepteur de l'hCG fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G avec 7 passages transmembranaires. L'hCG a une activité thyroïdostimulante du fait de son homologie de structure avec la TSH ce qui lui permet de se lier au récepteur de la TSH. Ceci a été évoquée par des observations d'hyperthyroïdie contemporaine d'élévations importantes de taux d'hCG dans le cadre de grossesses molaires ou de choriocarcinomes et régressive après exérèse de la môle ou de la tumeur [25]–[29]. L'activité thyroïdostimulante de l'hCG reste 10 fois moindre que celle de la TSH [30].

Cette activité thyroïdostimulante provoque une augmentation de la T4 libre (à partir de 6 à 12 SA avec un pic au milieu de la grossesse) et une diminution physiologique de la TSH au 1^{er} trimestre dont le nadir est atteint autour de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, comme démontré par *Glinöer et al.* [18].

Dans certaines situations la TSH peut se bloquer et la thyroïdémie augmenter de manière importante. Dans ces cas-là des manifestations de thyrotoxicose peuvent survenir [31].

En 2^{ème} partie de grossesse, l'hCG rediminue, ce qui entraîne une réaugmentation progressive de la TSH, qui reste dans les limites des valeurs normales, et donc une baisse des hormones thyroïdiennes.

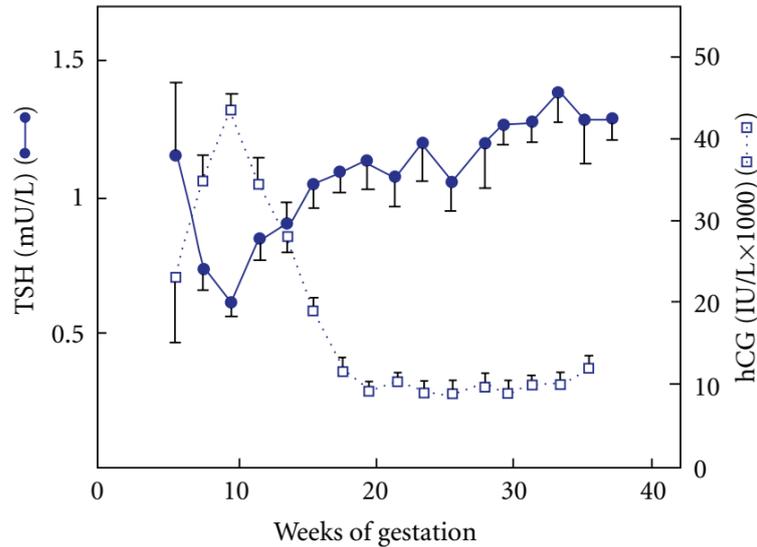


Schéma 3 : Evolution des taux d'hCG et de TSH selon l'âge gestationnel (d'après *Glinoeer at al.*[18])

f. La thyroïde fœtale

Son développement débute dès la 24^{ème} heure de gestation, par l'épaississement du plancher pharyngé sur la ligne médiane avec extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale. Elle apparaît à partir de la 7^{ème} semaine de grossesse. Elle devient fonctionnelle au début du 2^{ème} trimestre (vers 10-12 SA) avec la capacité de concentrer l'iodure et un début de sécrétion de T4. A partir de 18-20 SA, elle devient autonome avec un contrôle uniquement par la TSH hypophysaire fœtale. Les concentrations de T4 totale, de T4 libre et de TSH augmentent régulièrement pour atteindre les concentrations moyennes de l'adulte entre la 35^e et la 37^{ème} semaine de grossesse [31]. Cependant malgré une autonomie de synthèse des hormones thyroïdiennes, le passage transplacentaire de T4 libre s'effectue tout au long de la grossesse [16].

Ainsi durant tout le 1^{er} trimestre, le développement du fœtus dépend de l'apport exclusif des hormones thyroïdiennes maternelles [32] mais cette dépendance persiste en restant partielle jusqu'en fin de grossesse [33].

g. Auto-immunité

Environ 18% des femmes en âge de procréer possèdent une auto-immunité thyroïdienne avec présence d'anticorps anti-TPO et/ou anti-thyroglobuline. La positivité des anticorps anti-TPO peut impacter le statut thyroïdien maternel avec la survenue d'une dysthyroïdie (surtout hypothyroïdie) et le statut thyroïdien fœtal [19].

Au cours de la grossesse cependant, il existe une baisse de l'auto-immunité entraînant une diminution de production des anticorps antithyroïdiens en particulier les anticorps anti récepteurs de la TSH. Après l'accouchement il existe un rebond immunologique qui explique les récurrences de maladie de Basedow et les thyroïdites auto-immunes au cours du post-partum.

L'HYPERTHYROÏDIE

I. Généralités

Il s'agit d'une synthèse et d'une excrétion en excès d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.

La prévalence de l'hyperthyroïdie en Europe est de 0 à 8% en Europe et de 1 à 3% aux Etats-Unis [11], [34]. Elle augmente avec l'âge et est 5 à 10 fois plus fréquente chez les femmes [30]. Il semble également que celle-ci soit plus fréquente dans la population caucasienne. L'incidence de l'hyperthyroïdie modérée semble également plus élevée dans les zones carencées en iode que dans celles correctement supplémentées en iode.

II. Clinique

On retrouve des symptômes communs à toutes les étiologies :

- Troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur avec rougeur et sueurs des extrémités. Thermophobie constante avec soif anormale (polydipsie). Transpiration.
- Troubles du caractère et de l'humeur : stress, anxiété, troubles du sommeil, nervosité, irritabilité, pleurs faciles, difficultés de concentration, tremblement généralisé des extrémités.
- Hyperactivité contrastant avec une asthénie marquée.
- Signes cardiovasculaires : palpitations, éréthisme cardiaque, tachycardie constante permanente non influencée par le repos, exagérée à l'effort et l'émotion, rythme cardiaque irrégulier.
- Appétit augmenté avec amaigrissement.
- Transit accéléré avec selles fréquentes, diarrhées.
- Gêne respiratoire voire dyspnée d'effort. Douleurs précordiales.
- Amyotrophie portant préférentiellement sur les muscles des racines des membres.
- Manifestations musculaires : asthénie, crampes, modification des réflexes ostéo-tendineux (rapidité et raccourcissement de la réponse musculaire), myosites.
- Modifications de la libido et troubles du cycle menstruel (irrégularité, espacement des règles voire aménorrhée)

III. Etiologies

a. La maladie de Basedow

La plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie : 60 à 80% des cas [11]. Incidence de 20 à 30 cas / 100 000 individus / an. Environ 3% des femmes et 0.5% des hommes vont développer une maladie de Basedow dans leur vie. Le pic d'incidence est à environ 30 à 60 ans mais tous les âges peuvent être

affectés. Elle touche 1 femme sur 1500 à 2000 en âge de procréer. Affecte la femme jeune dans plus de 80% des cas [35].

Son origine est multifactorielle :

- Auto-immunité : par la perte de l'immunos tolérance et le développement d'auto-anticorps qui stimulent les cellules thyroïdiennes en se liant aux récepteurs de la TSH (TRAb), ils agissent comme des agonistes de la TSH.
- Prédisposition génétique : mais le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes varie entre 17 et 35%, suggérant une faible pénétrance. Cette prédisposition est de nature polygénique avec une pénétrance incomplète. Les gènes concernés dans la maladie de Basedow sont des gènes de régulation immunitaire [30], [34].
- Facteurs de risque non génétiques : sexe féminin (facteurs de susceptibilité présents sur le chromosome X), stress psychologique (aiguë ou chronique), tabagisme, épisode infectieux (en particulier à *Yersinia Enterocolitica*, par un mécanisme moléculaire mimant le récepteur à la TSH), carence en vitamine D et en Sélénium, lésion thyroïdienne (relargage d'antigène), irradiation nucléaire, traitements immunomodulateurs, statut gravidique (au 1^{er} trimestre de la grossesse) et post-partum. [34]

La maladie est souvent déclenchée par un stress, ou est d'installation plus progressive. On retrouve souvent un antécédent de goitre personnel ou familial.

Certains signes cliniques sont spécifiques de la maladie de Basedow et doivent être recherchés [30], [34] :

- La présence d'un goitre diffus, mobile, battant : perception d'un frémissement (ou *thrill*) systolique ;
- L'orbitopathie basedowienne : qui survient chez 25% des patients, avec une exophtalmie, une protrusion des globes oculaires avec rétraction du releveur de la paupière supérieure, et un œdème périorbitaire. Parfois elle peut entraîner une douleur, une raideur, une diplopie.
- La dermopathie thyroïdienne ou myxœdème pré-tibial, rare, survient chez 1 à 4% des patients avec une orbitopathie thyroïdienne. La peau est amincie, légèrement pigmentée, située le plus souvent en regard de l'aire pré-tibiale.
- L'acropathie basedowienne ou acropachydermie thyroïdienne, la plus rare des manifestations extra-thyroïdiennes : épaissement des doigts et des orteils.

Sur le plan biologique, on peut retrouver : une leucopénie, une hypercalcémie liée à l'activité ostéoclastique, une augmentation des phosphatases alcalines osseuses, une élévation légère à modérée des transaminases.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (ou TRAb) sont les marqueurs de la maladie de Basedow, et sont présents dans 80 à 100% des cas [30]. Leur taux est corrélé à l'activité de la maladie, et responsable de l'orbitopathie en se liant aux récepteurs de la TSH des tissus rétro-orbitaires.

b. Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique

Il s'agit de la 2^{ème} étiologie la plus fréquente, sauf dans les régions en carence iodée. Elle a une prédominance chez les personnes âgées. Il s'agit de l'autonomisation d'un nodule thyroïdien sécrétant en excès des hormones thyroïdiennes indépendamment du signal de la TSH, et responsable d'une thyrotoxicose. Le nodule responsable est en général unique, visible, parfois palpable. On retrouve une élévation durable du taux des hormones thyroïdiennes libres.

c. Autres causes

Thyrotoxicose induite par l'amiodarone et l'iode, ou thyroïdites secondaires (Lithium, Interferon α et Amiodarone). Il en existe 2 formes :

- Type 1 : survient sur un patient porteur d'un goitre nodulaire euthyroïdien, c'est-à-dire un terrain de maladie de Basedow latente. L'exposition à de grandes quantités d'iode conduit à synthétiser et excréter en excès des hormones thyroïdiennes.
- Type 2 : thyrotoxicose induite par l'amiodarone, thyroïdite causée par l'effet toxique direct de l'amiodarone sur les thyrocytes. L'hyperthyroïdie est en général limitée et la reprise de l'amiodarone est possible.

Les autres causes représentent moins de 10% des étiologies restantes [28], [30], [34] : l'hyperthyroïdie génétique non auto-immune (mutations germinales sur le gène du récepteur à la TSH), la thyroïdite subaiguë, les thyroïdites du post-partum, les tumeurs trophoblastiques (grossesses molaires / choriocarcinome), l'adénome thyrotrope, les hyperthyroïdies ectopiques (extrêmement rare), le syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes et autres causes extra-thyroïdiennes de thyrotoxicose comme les thyrotoxicoses exogènes.

IV. Diagnostic

Le dosage de la TSH sérique en 1^{ère} intention présente le plus fort taux de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic des dysthyroïdies. Si la TSH est abaissée, il faut dans un 2^{ème} temps, doser la T4 libre et T3 libre pour différencier une hyperthyroïdie infraclinique (avec taux d'hormones périphériques normal) d'une thyrotoxicose (taux de T4 libre et T3 libre élevés).

Pour le diagnostic étiologique, les pratiques diffèrent selon les pays. En Europe, au Japon et en Corée, on utilise l'échographie thyroïdienne associée au dosage des TRAb. Aux États-Unis et au Brésil, c'est un test d'inoculation d'iode radioactif, le *radioactive iodine uptake test (RAIU)* qui est utilisé ; le dosage des TRAb n'est recommandé qu'en 2^{ème} intention.

Le dosage des TRAb est de nos jours devenu plus fiable et moins cher. De plus on trouve leur utilité dans le suivi de la maladie, notamment à l'arrêt du traitement pour prédire le taux de rechute, ou détecter le risque de thyrotoxicose fœtal ou néonatal.

V. Traitement

a. Les Antithyroïdiens de synthèse

Il s'agit du traitement de choix pour la maladie de Basedow. Les antithyroïdiens de synthèse sont le Propylthiouracyl (PTU), le Thiamazole (TMZ) et le Carbimazole (CMZ). Ils sont transportés à l'intérieur de la thyroïde ou ils inhibent l'oxydation des iodures et l'organification en inhibant la TPO et le couplage des MIT et DIT. Le CMZ disponible en Europe, est un précurseur qui est métabolisé en forme active, le méthimazole. De plus, le PTU à doses importantes diminue la conversion de T4 en T3 dans les tissus périphériques en inhibant la désiodase, et trouve donc une place de choix dans le traitement des formes les plus sévères de thyrotoxicose.

Les modalités d'utilisation se font soit par un schéma de titration, avec augmentation progressive des doses jusqu'à la dose minimale efficace, soit par un schéma « *block and replace* » : on utilise de fortes doses d'ATS en association à de la levothyroxine.

La durée du traitement est en général de 12 à 18 mois, avec un taux de rémission approximatif de 40 à 50%. Le plus haut taux de rémission survient chez les patients avec une maladie modérément active, et des petits goitres. A l'arrêt, il n'est pas rare d'observer une rechute de l'hyperthyroïdie (estimée à 50-55%), fréquente la première année et surtout dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement [36]. Les facteurs de risque de récurrence sont les patients ayant présenté une hyperthyroïdie sévère, un goitre large, un ratio T3/T4 élevé, une TSH qui reste basse après le traitement, et des taux de concentration initiaux de TRAb élevés.

Les effets secondaires décrits des traitements par ATS sont :

- Mineurs : 5% des patients, prurit, arthralgies, troubles gastro-intestinaux.
- Autres effets secondaires majeurs :
 - o Hématologiques : agranulocytose (0,3 à 0,5%), anémie, thrombopénie, hypoprothrombinémie.
 - o Hépatotoxicité : 0.1 à 0.2% des patients, développé dans les 3 mois suivant l'instauration, pic dans les 30 premiers jours, hépatite, rarement insuffisance hépatique grave (sous PTU, par nécrose hépatocellulaire); cholestase sous Thiamazole.
 - o Vascularite : très rare.

b. IRA thérapie

Il s'agit d'une technique sécurisée. Les contre-indications absolues sont : la grossesse, l'allaitement, un désir de grossesse, et une incompatibilité à se soumettre aux restrictions liées à l'irradiation. En cas de désir de grossesse, il faut attendre 6 mois à 1 an avant après l'irradiation. Un monitoring du bilan thyroïdien doit être réalisé 1 à 2 mois après l'irradiation, à la recherche d'une hypothyroïdie. Elle peut être transitoire, permanente (chez 80% des patients), mais aussi être suivie d'une rechute de l'hyperthyroïdie pouvant conduire à une nouvelle administration d'iode 131, 6 mois après la première prise.

c. Chirurgie

La thyroïdectomie totale est le traitement radical le plus efficace. La décision d'opérer doit être prise en fonction des préférences du patient et de son terrain. La grossesse n'est qu'une contre-indication relative.

Les patients doivent être de préférence en euthyroïdie avant l'intervention. En post-opératoire, un traitement substitutif par levothyroxine doit immédiatement être débuté.

Les effets secondaires sont rares, et concernent 1 à 4% des patients. Le taux de complications diminue si le chirurgien est expérimenté : la plus fréquente est l'hypocalcémie sur une hypoparathyroïdie permanente (4% des patients), suivie de la paralysie récurrentielle par lésion du nerf récurrentiel (moins de 1% des patients).

En cas de désir de grossesse, il faut vérifier la négativation du taux de TRAb car leur persistance est possible malgré la chirurgie, et il y a un risque de passage transplacentaire. Un deuxième contrôle doit être effectué pendant la grossesse avant l'accouchement autour de la 37^{ème} SA afin de déterminer le risque d'hypothyroïdie néonatale.

d. Traitement symptomatique

Les bêtabloquants sont fréquemment utilisés pour réduire les symptômes de la thyrotoxicose. Certains, comme le propranolol, l'atenolol et le metoprolol peuvent diminuer la conversion de T4 en T3 au niveau des tissus périphériques, à fortes doses.

Leur utilisation doit être prudente chez les patients avec un antécédent d'asthme, d'insuffisance cardiaque, de bradycardie et de syndrome de Raynaud. Dans ces cas-là, on peut proposer une alternative par inhibiteur calcique. Si l'atteinte cardiaque est sévère avec urgence à réduire le rythme cardiaque, il est recommandé d'utiliser du propranolol IV ou de l'esmolol.

HYPERTHYROIDIE GESTATIONNELLE

I. Diagnostic

a. Epidémiologie

Les dysfonctions thyroïdiennes ont une prévalence importante chez les femmes jeunes en âge de procréer, et par conséquent les dysthyroïdies sont fréquentes au cours de la grossesse. L'hyperthyroïdie, essentiellement biologique, se rencontre dans 1 à 3% des grossesses. La prévalence de la thyrotoxicose au cours de la grossesse est estimée entre 0.1 et 0.4% [3], [37], [38]. Le risque de survenue d'hyperthyroïdie a été démontré plus élevé lors du 1^{er} trimestre et plus bas lors du 3^{ème} trimestre. La période la plus à risque est à 7-9 mois dans le post-partum RR 3.8 (2.88-5.02) [34].

b. Diagnostic clinique : spécificité

Les signes cliniques de l'hyperthyroïdie sont difficiles à dissocier et peuvent facilement poser un problème diagnostique au clinicien car ils miment la symptomatologie de début de grossesse [39] : tachycardie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, thermophobie, palpitations, troubles digestifs...

Deux signes seraient plus particulièrement évocateurs : l'absence de prise de poids voire un amaigrissement contrastant avec un appétit conservé, et la tachycardie permanente supérieure à 90 battements par minute [3], [31].

c. Diagnostic biologique : spécificités

Nous l'avons vu, pendant la grossesse, du fait de l'adaptation nécessaire aux changements métaboliques spécifiques de la gestation, les intervalles de référence du bilan thyroïdien sont différents et doivent être adaptés pour chaque trimestre. De plus les bilans thyroïdiens sont soumis à des facteurs individuels tels que l'ethnie, la présence d'ATPO ou l'IMC.

La TSH :

La TSH, en lien avec l'augmentation du taux d'hCG, va diminuer au cours de la grossesse, en particulier au 1^{er} trimestre. Elle est basse chez 10% des femmes enceintes, et pour 0,5 à 1% d'entre elles, elle peut être supprimée [37]. Son taux réaugmente au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre mais reste en dessous des valeurs fixées pour la population non enceinte.

Plus le taux d'hCG est élevé, plus la TSH est basse : d'après *Lockwood et al.*, on observe pour des concentrations d'hCG supérieures à 400 000 UI/L, un taux de TSH supprimée de 100% [40].

Avec les anciennes techniques d'immuno-dosage quantitatif de la TSH il existait un manque de précision des valeurs basses. Chez la femme enceinte, l'évaluation de la fonction thyroïdienne était donc très limitée. Les deuxièmes puis troisièmes générations d'immuno-dosage mises au point à

partir des années 1980, se révèlent bien plus sensibles que la précédente. Des valeurs fiables de référence (surtout pour les valeurs basses de l'hyperthyroïdie) ont pu être établies chez les femmes enceintes notamment. Les nouvelles techniques immunométriques utilisées ne présentent plus de réaction croisée avec l'hCG.

Les recommandations américaines de l'*American Thyroid Association* de 2011 fixaient les seuils de TSH suivants s'ils n'étaient pas préalablement fixés par le laboratoire d'analyse [11] :

⇒ 1 ^{er} trimestre :	0,1-2,5 mUI/l
⇒ 2 ^{ème} trimestre :	0,2-3 mUI/l
⇒ 3 ^{ème} trimestre :	0,3-3 mUI/l

Les hormones thyroïdiennes :

Comme vu précédemment, la concentration circulante des taux de T4 totale et liées aux protéines est augmentée à partir de la 6-8^{ème} semaine, jusqu'à environ 50% de son taux pré-gestationnel et le reste durant toute la durée de la grossesse [37]. La T4 totale peut être dosée mais doit être adaptée à des normes établies pour la grossesse.

Le taux T4 libre s'élève au premier trimestre puis diminue tout au long de la grossesse du fait de la diminution de l'expression du récepteur aux hormones thyroïdiennes [41].

Il existe aujourd'hui plusieurs techniques de dosage de la T4 libre :

- La plus répandue, se fait par évaluation automatisée immunologique : elle n'est pas une mesure directe de la concentration de T4 libre mais une estimation calculée à partir d'une formule mathématique corrigée sur la TBG. Pendant la grossesse, cette technique est soumise aux fluctuations de concentrations des protéines porteuses circulantes (augmentation de la TBG, mais diminution de l'albumine). Il en résulte une diminution de la concentration de T4 libre au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Elle va être inférieure à la norme chez environ 60% des femmes enceintes.
- L'ultrafiltration ou la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est une méthode plus fiable, permettant de séparer la T4 libre et la T4 liée pour ensuite doser le dialysat. Elle n'est pas soumise aux variations protéiques de la grossesse, mais présente un coût plus élevé et est peu disponible.

Les techniques usuelles de dosage par méthode analytique immunologique, par mesure de T4 libre sérique sont donc plus largement utilisées pendant la grossesse [42]. L'utilisation de normes spécifiques pour une population donnée et par trimestre donné, reste le meilleur moyen de gérer le problème de la sous-estimation. Les normes utilisées sont donc souvent celles des laboratoires, ou à défaut, des commerçants car les dosages varient d'un kit à un autre. Le problème est la généralisation des résultats car il peut y avoir des différences d'apports iodés ou d'ethnie qui compromettent les normes utilisées [19]. Il faut donc interpréter avec prudence les résultats d'une T4 libre pendant la grossesse.

Impact de l'IMC sur l'évaluation thyroïdienne :

L'IMC est déterminant dans les taux de TSH et de T4 libre. Quelques études avaient montré qu'un IMC élevé était associé à des taux de TSH plus élevés, des taux de T4 libre plus bas mais aussi des taux de T3 libre plus élevés [43], [44].

Il a été démontré par *Korevaar et al.* qu'un IMC plus élevé est associé à une moindre réponse à la stimulation de l'hCG sur la fonction thyroïdienne [45].

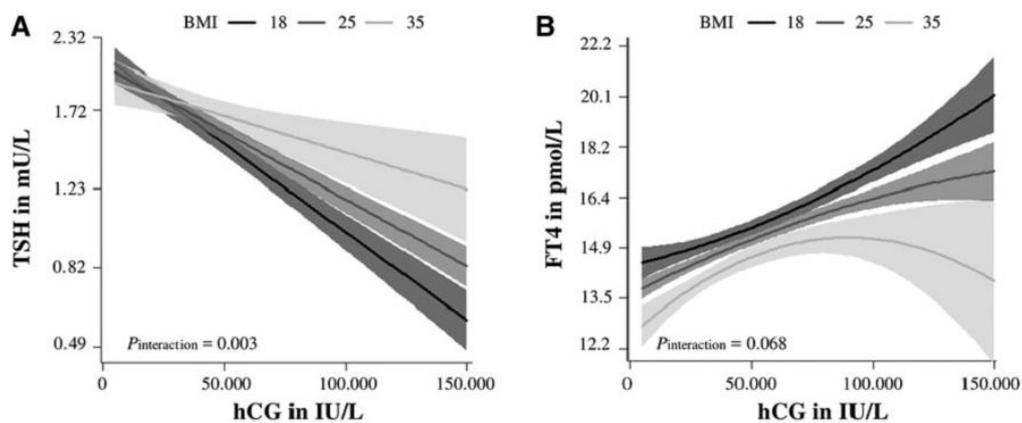


Schéma 4 : Relation selon l'IMC de la réponse thyroïdienne (TSH et T4 libre) selon le taux d'hCG (d'après *Korevaar et al.*)[45]

d. Recommandations du dépistage

Concernant le dépistage d'une dysthyroïdie pendant la grossesse, les recommandations de l'*Endocrine Society* sont assez larges: femme de plus de 30 ans, symptômes suggérant une dysfonction thyroïdienne, antécédent familial de dysthyroïdies ou de pathologie auto-immune, histoire personnelle d'infertilité, fausse couche, accouchement prématuré, diabète de type 1 ou autre pathologie auto-immune, goitre, nodule thyroïdien et également toutes les femmes ayant des ATPO positifs, un antécédent de chirurgie thyroïdienne, ou une irradiation de la tête ou du cou [10].

Le dosage de la TSH doit être effectué seul en première intention. Actuellement l'intérêt du dépistage généralisé chez les femmes enceintes est très débattu [46], bien que toutefois assez pratiqué.

II. Etiologies

a. Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire (HGT)

1. Prévalence et clinique

C'est la plus fréquente des hyperthyroïdies de la grossesse (2 à 3%) [47], limitée au premier trimestre. Il s'agit d'une hyperthyroïdie non-autoimmune de sévérité variable, qui résulte de l'action thyrostimulante de l'hCG [7].

Au sein des HGT on distingue l'HGT infraclinique considérée physiologique car se présentant avec une TSH basse isolée, dont l'incidence est estimée à 1,7% des grossesses [48], et la thyrotoxicose transitoire qui retrouve une T4 libre et/ou une T3 libre élevée, environ 0,05 à 0,2% des grossesses [49], [50].

Sa prévalence dépend des régions géographiques. L'HGT serait plus fréquente chez les Asiatiques que chez les Européennes [51]. On retrouve fréquemment une histoire familiale ou des symptômes similaires lors de précédentes grossesses [4]. L'incidence de l'HGT dans les populations, dépend de la sévérité des symptômes, probablement de l'apport iodé, et de l'interprétation des bilans thyroïdiens [4].

La présentation clinique est assez variable, de l'absence complète de symptôme sans que cela ne perturbe le déroulement normal de la grossesse, à des vomissements incoercibles du 1^{er} trimestre de la grossesse. Les nausées / vomissements ne sont pas des symptômes de l'hyperthyroïdie elle-même mais sont liés au taux d'hCG [52].

Le symptôme le plus commun d'une HGT associée à des vomissements est la tachycardie qui résulte d'une déshydratation et se normalise après correction hydro-électrolytique. Il peut y avoir également de fins tremblements des extrémités et une faiblesse musculaire proximale.

Pour différencier une HGT d'une maladie de Basedow, l'examen clinique et l'interrogatoire sur les antécédents et le terrain, est primordial. En l'absence d'histoire de maladie thyroïdienne, l'absence de stigmates de maladie de Basedow, un trouble biologique limité, et une symptomatologie d'HEG, le diagnostic doit s'orienter sur une HGT [19], [53].

Korevaar et al. [45] a trouvé une corrélation positive entre les taux d'hCG et la survenue d'une hyperthyroïdie infraclinique ou d'une thyrotoxicose dans une population de femmes enceintes. Il n'y avait pas de différence de stimulation thyroïdienne à l'hCG selon l'origine maternelle, l'âge, le statut tabagique ou le statut iodé.

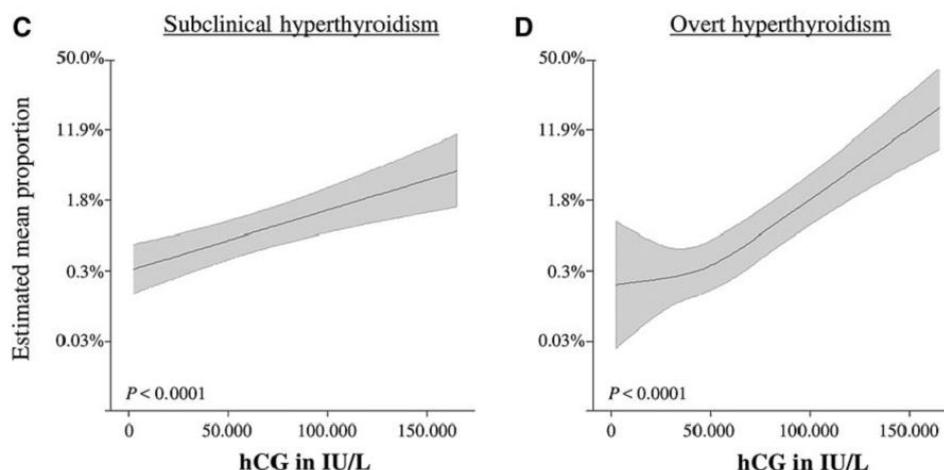


Schéma 5 : relation entre les taux d'hCG et la survenue d'une HGT infraclinique (C) et d'une thyrotoxicose (D) chez des femmes enceintes (d'après *Korevaar et al.*[45])

2. Nausées et vomissements de la grossesse

Il s'agit d'un symptôme fréquent de la grossesse, qui affecte 50 à 90% des femmes enceintes [54], [55]. Les vomissements surviennent en général à partir de 4 SA et s'aggravent à 9 SA puis finissent par rentrer dans l'ordre totalement à la fin du 1^{er} trimestre dans 60% des cas et à 20 SA pour la grande majorité des femmes. Les vomissements sont associés à des sujets plus jeunes, avec un poids maternel initial plus élevé, chez les primigestes ou chez les multipares avec antécédents de vomissements [55]. On retrouve une prévalence variable selon les ethnies et une forte imprégnation familiale [4].

Les vomissements gravidiques du 1^{er} trimestre sont très fréquents, mais peuvent survenir à différents niveaux d'intensité. Chez les femmes les plus sévèrement touchées (0.5 à 10 % grossesses), on parle d'*Hyperemesis Gravidarum* (HEG).

Physiopathologie :

Les vomissements autour de la période du pic d'hCG seraient expliqués par la combinaison de taux d'hCG et d'œstradiol élevés, ainsi qu'une concentration transitoirement augmentée de T4 libre [4], [47], [53]. Un lien avec une carence en vitamine B6 est également évoqué [56].

Niebyl et al. avaient démontré qu'il existe une forte corrélation entre l'intensité des vomissements et le taux d'hCG dans le temps [52] (schéma 6). Par ailleurs, les variations interindividuelles entre la sévérité des nausées et le taux d'hCG pourraient être expliquées par l'existence de plusieurs isoformes de l'hCG [57].

Goodwin et al. avaient retrouvé une tendance à l'hyperœstradiolémie chez des patientes atteintes d'HEG comparativement à des patientes atteintes de vomissements moins sévère. Cette élévation des taux d'œstradiol est une des hypothèses possible aux vomissements [53]. Sa concentration s'élève sous l'effet de la stimulation des grandes concentrations d'hCG sur la stéroïdogénèse. L'hCG stimule le corps lutéal à produire l'œstradiol ainsi que la progestérone, elle favorise également l'aromatation des stéroïdes placentaires et stimule la synthèse du SDHEA par les surrénales fœtales, ce qui par les 2 cas peut entraîner une augmentation de l'œstradiol. L'hyperœstradiolémie peut aussi, par son effet sur les cellules lactotropes, augmenter la concentration de prolactine chez les patientes atteintes d'HEG [53].

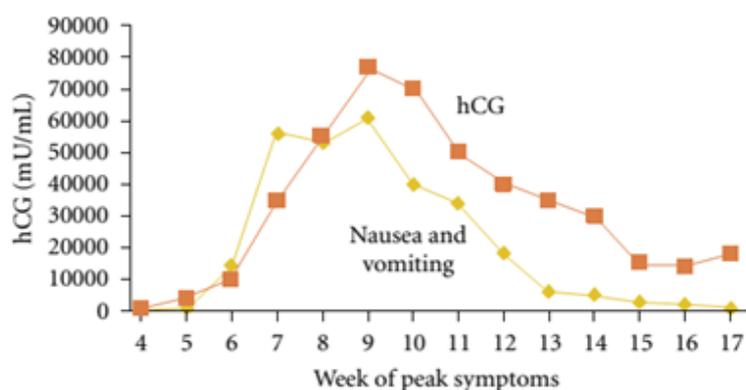


Schéma 6 : Relation entre nausées/vomissements et taux d'hCG (d'après *Niebyl et al.*) [52]

L'Hyperemesis Gravidarum est le stade le plus sévère des vomissements. Il se présente par des vomissements incoercibles avec une perte de poids supérieure à 5kg, une déshydratation et la présence d'une cétonurie de jeune. Dans certains cas (environ 30 à 40%), on peut observer des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémies, hyponatrémies, alcaloses métaboliques et hypochlorémies) et des troubles du bilan hépatique (chez 40-45% environ) [4], [7], [53]. L'HEG est le plus souvent bénigne mais peut aussi causer de sérieuses complications maternelles tel que l'encéphalopathie de Gayet Wernicke [58]. On peut retrouver des antécédents d'HEG lors des précédentes grossesses ou dans la famille [3].

Sa prévalence varie selon les populations : 0,9% en Norvège, 2,2% des femmes Pakistanaïses, 1,9% en Turquie [4] ; 0.47% des naissances aux USA [54], 0.8% des grossesses au Canada [59], et jusqu'à 3.6-3.9% dans les études asiatiques, où des taux plus importants sont retrouvés [60], [61]. On retrouve donc des variations interethniques [54], [62] avec une prévalence plus importante en Asie qu'en Europe ou en Amérique du Nord [63] mais surtout, un contexte familial est fortement suggéré [54], [64].

Les différentes séries retrouvent une prévalence d'hyperthyroïdie biologique au 1^{er} trimestre de grossesse, chez environ 40 à 70% des patientes qui présentent un HEG [4]–[8], [53]: mais avec des définitions variables d'hyperthyroïdie, notamment des seuils de TSH différents.

Goodwin et al. en 1992 [7], [53] trouvaient dans une population de patientes admises aux urgences pour vomissements gravidiques 58% d'entre elles avec une T4 libre augmentée, et 9 à 12% une T3 libre augmentée. Les patientes avec les vomissements les plus sévères présentait plus d'hyperthyroïdie (95% avaient une TSH effondrée) et des taux d'hCG plus importants. L'hCG était corrélée négativement avec la TSH mais positivement avec la T4 libre. Ces corrélations étaient retrouvées également par *Leylek et al.* en 1996 [55].

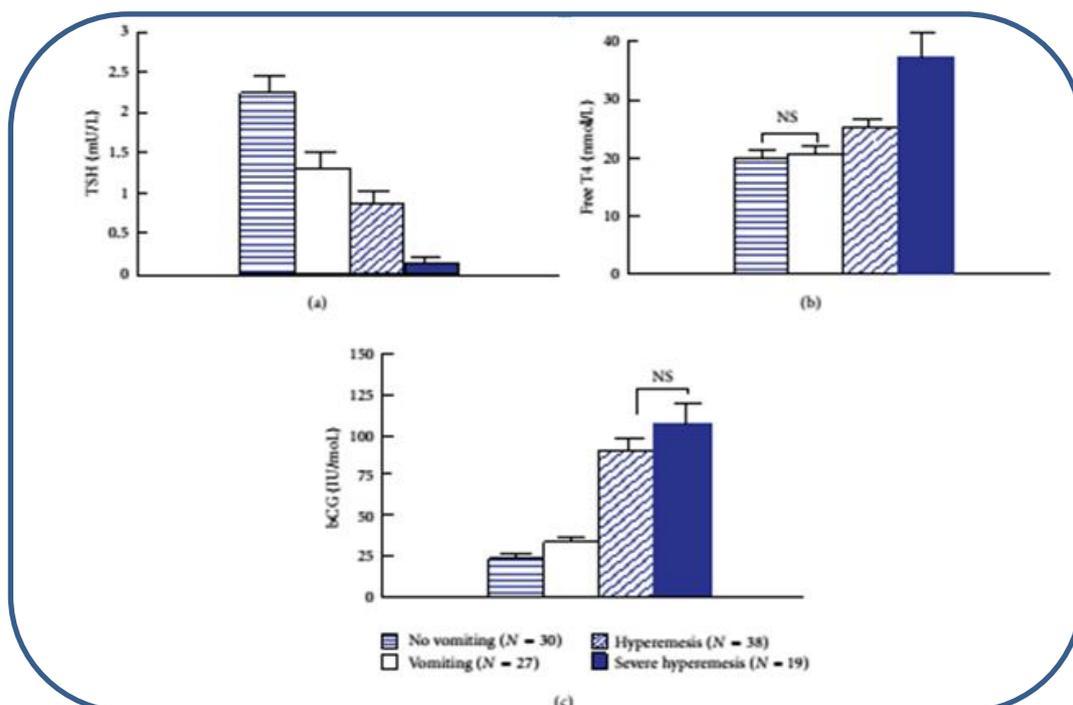


Schéma 7 : Relation entre la sévérité des vomissements et les concentrations de TSH de T4 libre et d'hCG d'après *Goodwin et al.* [53]

Concernant le retentissement de l'HEG sur les complications obstétricales et infantiles, les données sont plutôt rassurantes [65]. Les vomissements protègeraient du risque de fausse-couche [4]. Dans la large cohorte épidémiologique américaine de *Bailit* [54], qui a étudié les conséquences néonatales dans une population de 2466 femmes enceintes atteintes d'HEG, il a été retrouvé des enfants nés en moyenne plus tôt mais sans plus de prématurité, avec des plus petits poids de naissance à l'accouchement et un plus grand taux de petit poids pour le terme gestationnel que dans le reste de la population de femmes enceintes.

3. Evolution naturelle de l'HGT

Il faut savoir différencier le syndrome d'HGT des autres causes d'hyperthyroïdie. Comme vu précédemment, dans une population de femmes enceintes sans comorbidités particulières et présentant un phénotype biologique d'hyperthyroïdie, il faut évoquer une HGT [10], [11] [19], [53]. Des cas peuvent survenir chez des femmes ayant des antécédents de maladie de Basedow sans qu'il s'agisse d'une récurrence de la maladie.

L'HGT débute tôt dans la grossesse à partir de la 4^{ème} SA, avec l'hCG qui augmente dès les premières semaines, jusqu'au pic autour de la 9^{ème} SA. La TSH diminue en regard, en même temps que le taux de T4 libre s'élève [4].

L'HGT est un trouble fréquent, modéré et transitoire. Le taux d'hCG va diminuer au cours du 1^{er} trimestre en même temps que vont s'améliorer les vomissements. La TSH peut rester supprimée encore pendant quelques mois mais la T4 libre se normalise autour de la 15^{ème} semaine [7].

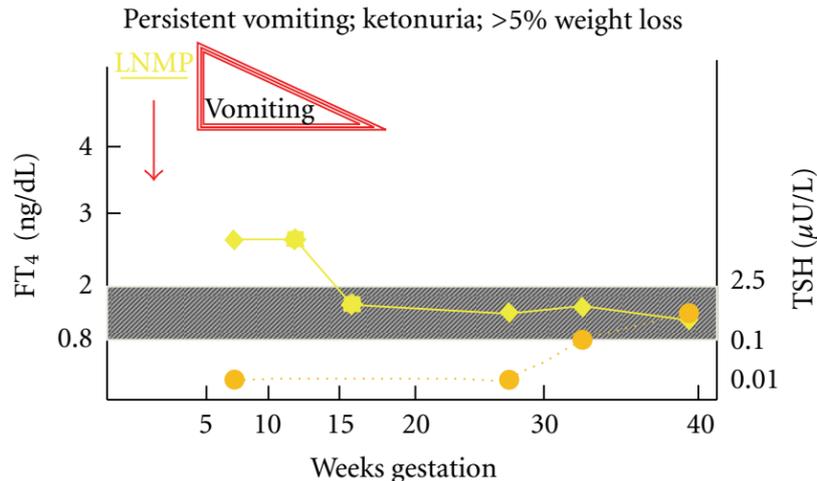


Schéma 8 : Evolution naturelle de l'HGT (d'après Mestman and Goldman 2011 [4]) : la bande grise représente les valeurs de référence. LNMP : last Normal Menstrual Period.

La T4 libre est élevée dans la grande majorité des cas, en revanche la T3 libre ne l'est que chez 20 à 40% des patientes [3], [4], [66]. Chez les patientes qui ont des élévations importantes de leur taux d'hormones thyroïdiennes en particulier la T3 libre, d'autres symptômes peuvent être présents, tels que l'essoufflement, la thermophobie ou des palpitations [4].

Les taux de T3 libre ne sont généralement pas très élevés en cas de thyrotoxicose transitoire et cela peut être corrélé à la privation calorique des femmes atteintes d'HEG.

Dans certains cas, la T3 libre peut être un élément d'orientation dans le diagnostic. Si la T3 libre est disproportionnellement élevée par rapport à la T4 libre, cela peut être dû à une hyperactivité directe de la thyroïde (telle que la maladie de Basedow) [67]. En revanche dans le cas inverse, il peut s'agir d'un processus de destruction telle qu'une thyroïdite [68]. Dans les situations de doute diagnostic étiologique, le dosage des TRAb peut être un élément d'orientation.

b. Grossesses multiples

Ces grossesses sont marquées par le fait que le placenta produit d'avantage d'hCG sur une plus grande période, d'où des concentrations plus élevées et un pic plus prolongé [69]. Elles sont donc plus souvent associées à une baisse de TSH qui est par ailleurs plus importante que dans les grossesses monofoétales. Le taux de T4 libre est également retrouvé plus souvent élevé.

c. Causes d'hyperthyroïdie transitoire non auto-immune :

Hyperplacentosis : liée à un placenta augmenté de volume par rapport à l'âge gestationnel avec des taux d'hCG beaucoup plus élevé que la normale, décrit par *Ginsberg et al.* en 2011 comme nouvelle cause d'hyperthyroïdie [70].

Hyperreactio luteinalis : rare, grossesse associée à un élargissement ovarien, due à la présence de multiples kystes lutéiques [71].

Hyperthyroïdie gestationnelle familiale causée par un mutant hypersensible du récepteur de la TSH à l'hCG décrit par l'équipe de *P.Rodien et al.* [12], [72] occasionnant des signes prolongés d'hyperthyroïdie et des vomissements tout au long de la grossesse car la sensibilité à l'hCG était amplifiée. Les taux d'hCG étaient cependant normaux. Il s'agit d'une mutation faux sens hétérozygote K183R sur le domaine extracellulaire du récepteur de la TSH.

Maladie trophoblastique : môle hydatiforme et choriocarcinome : La sécrétion d'hCG est également élevée dans ces situations-là. Le traitement étiologique permet en général la normalisation du bilan thyroïdien. Le diagnostic se fait par l'échographie et le taux d'hCG est sensiblement élevé [25], [27].

d. Maladie de Basedow

La maladie survient pour environ 0,2-0,5% des grossesses [3], [8]. Il est parfois utile devant une thyrotoxicose en cas de doute diagnostique de compléter le bilan par un dosage des TRAb [10]. Le risque de la maladie de Basedow pendant la grossesse est lié au risque de passage transplacentaire des TRAb et des ATS.

Les symptômes de la thyrotoxicose peuvent s'aggraver au cours du 1^{er} trimestre sous la stimulation de l'hCG et par l'augmentation du titre des anticorps antithyroïdiens. Secondairement, ils diminuent du fait de l'immunotolérance plus importante, donc la maladie s'améliore au cours de la grossesse [3], [73]. Si l'excès d'hormones thyroïdiennes en anténatal n'est pas corrigé il existe un risque de développer une hypothyroïdie centrale congénitale par rétrocontrôle négatif sur la TSH foétale. Il est important de contrôler le taux des TRAb entre la 22^{ème} et la 26^{ème} semaine de grossesse pour évaluer le risque d'hyperthyroïdie foétale ou néonatale.

e. Autres causes

Les autres causes d'hyperthyroïdie de la grossesse sont beaucoup plus rares et sont celles également retrouvées dans la population générale [4], [74], [75] : adénome toxique, goitre multi hétéro nodulaire, thyrotoxicose factice, thyroïdite subaiguë ou silencieuse...

III. Complications materno-infantiles

a. Dans l'hyperthyroïdie gestationnelle

L'hyperthyroïdie non contrôlée, non traitée qui perdure au cours de la grossesse, quelle que soit son étiologie, peut entraîner un plus grand risque de complications maternelles et infantiles [9], [50], [74], [76]–[82]. La plupart des études qui étudient le lien entre l'hyperthyroïdie de la grossesse et les conséquences obstétricales, fœtales ou néonatales ont souvent été menées chez des patientes atteintes de maladie de Basedow, ou dont l'étiologie de l'hyperthyroïdie n'était pas clairement identifiée, de même que sa sévérité [49]. On retient un risque potentiellement augmenté pour les complications listées ci-dessous.

Au niveau maternel, on peut observer un risque plus important :

- de fausse couche spontanée (FCS) ou de mort fœtale *in utero* (MFIU) [80]
- d'hypertension gravidique [81]
- de pré-éclampsie [9], [76], [82]
- d'anémie
- d'infections
- de crise thyrotoxicque [37]
- d'insuffisance cardiaque [78]
- de rares observations d'infarctus du myocarde par vasospasme ont été décrites [79]
- de prématurité [9], [38]
- de décollement placentaire [83]
- de rupture prématurée des membranes
- d'hémorragie de la délivrance
- et de césarienne.

Sur le plan infantile :

- des retards de croissance intra utérin (RCIU) [76],
- des plus petits poids de naissance et petits poids pour l'âge gestationnel [76], [83]–[86]
- des malformations congénitales: imperforation anale, anencéphalie, fente labiopalatine, de malformations du conduit auditif [80],
- des dysplasies de hanche [87]
- de transfert en unité de soins intensifs néonatal [9], [38]
- de syndrome de détresse respiratoire néonatal (tachypnée transitoire ou apnée ou sepsis) [88]
- des cardiomyopathies ou des rétinopathies du prématuré [88]

- des dysthyroïdies néonatales [89], [90]
- des troubles du développement neuropsychologique de l'enfant : Quotient Intellectuel, volume cortical et substance grise plus faibles [91]

Certains risques sont plus prononcés que d'autres : *Millar et al.* [76] avaient montré que le taux de pré-éclampsie sévère dans les cas de thyrotoxicose prolongée non contrôlée pendant toute la durée de la grossesse étaient jusqu'à 5 fois plus important, et le risque de petit poids de naissance 9 à 10 fois supérieur.

Aux Pays-Bas, *Medici et al.* en 2014 a retrouvé un lien entre thyrotoxicose et risque plus élevé d'HTA gravidique [81]. A la suite de cette étude, *Korevaar et al.* en 2016 se sont intéressés à l'impact du taux d'hCG sur la survenue des évènements hypertensifs (HTA gravidique et pré-éclampsie). Ils retrouvent dans le groupe avec hCG bas et T4 libre élevé que le risque de pré-éclampsie est augmenté de 4.6 fois (cette relation est amplifiée chez les femmes avec un IMC élevé) alors qu'il n'y a pas de sur-risque si la T4 libre est basse. On retrouve également un sur-risque multiplié par 4,3 dans le groupe hCG bas-TSH basse et pas plus de risque dans le groupe hCG élevé-TSH basse. Il semblerait que devant une thyrotoxicose, le fait d'avoir un taux d'hCG bas augmente le risque de survenue de pré éclampsie [74].

b. Dans l'HGT Infraclinique

La principale étude menée dans cette population est celle de *Casey et al.* en 2006 au Texas [48], qui a comparé un groupe de femmes enceintes en hyperthyroïdie infraclinique (n=433) versus en euthyroïdie: en dehors d'une réduction de risque d'HTA gravidique, il n'était pas retrouvé plus de complications obstétricales ou infantiles. Le groupe infraclinique avait un IMC plus faible et une parité plus élevée.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux de *Medici et al.* en 2014 aux Pays Bas, qui montrent que pour un taux de T4 libre dans la limite supérieure de la norme le risque d'avoir une pré éclampsie est augmenté de 2,1 fois [81]. Le lien entre la survenue d'un évènement hypertensif et le taux de T4 libre serait donc plus fort que celui avec la TSH.

La bénignité de l'HGT infraclinique est appuyée par les résultats de la méta-analyse menée en 2016 par *Tong et al.* en Chine sur des populations d'hyperthyroïdie infraclinique versus euthyroïdie : pas plus de risque de RCIU retrouvé (OR à 0,98 ; IC 95% 0,40-2,41) [92].

c. Dans la thyrotoxicose transitoire

De nombreuses études ont étudiées la survenue des complications obstétricales parmi les femmes enceintes atteintes d'hyperthyroïdie mais peu d'entre elles ont regardées l'impact de la thyrotoxicose transitoire.

Des études prospectives sont plutôt rassurantes : la première en 1982 en Belgique [93] trouvait des plus petits poids de naissance mais la population étudiée était faible (n=19). Puis en 1987 en Chine Lao et al. sur 17 patientes atteintes d'HEG avec une GTT identifiée n'identifiait pas de survenue de complications [6]. A Singapour *Tan et al.* en 2002 trouvait sur 44 patientes hospitalisées pour HEG

avec HGT à nouveau une tendance à des plus petits poids de naissance. Enfin, toujours en Chine *Sun et al.* [84] en 2014 sur 65 patientes ne trouvaient pas de complications notables. L'étude de *Buyukkayaci et al.* [94] en Turquie sur 50 patientes a en revanche identifié un risque de prématurité augmenté.

Au Japon, une large étude rétrospective a été menée en 2016 par *Kinomoto-Kondo et al.* [77] et compare 208 femmes atteintes de thyrotoxicose transitoire à 6317 contrôles. La sélection de la population étudiée s'est faite à partir des taux de T4 libre augmentés. Cette étude ne retrouve pas de sur-risques en dehors d'un terme gestationnel plus court (38,7 SA vs 39,1 SA), mais sans risque de prématurité augmenté. Il s'agit de l'étude dont l'effectif était le plus large, que nous ayons retrouvé à ce jour.

Auteur Lieu Année	Type d'étude Nombre de patients	Complication retrouvée
<i>Bouillon et al.</i> Belgique 1982 [93]	Prospectif HEG + HGT (N=19) vs contrôles (N=828)	Petit poids de naissance
<i>Lao et al.</i> Hong Kong 1987 [6]	Prospectif HEG + HGT (N= 17) vs contrôles (N=22)	Pas de complication
<i>Tan et al.</i> Singapour 2002 [86]	Prospectif HEG + HGT (N=44)	Petit poids de naissance (que si perte de poids>5% vs absence de perte de poids) p=0,093
<i>Sun et al.</i> Chine 2014 [84]	Prospectif HEG + HGT (N= 65)	Pas de complication
<i>Buyukkayaci- Juman et al.</i> Turquie 2015 [94]	Prospectif HGT (N=50) vs contrôles (N=50)	Plus de prématurité
<i>Kinomoto- Kondo et al.</i> Japon 2016 [77]	Rétrospectif HGT (N=208) vs contrôles (N=6317)	Terme gestationnel plus court

Schéma 9 : Synthèse de la littérature étudiant les complications de la thyrotoxicose transitoire

IV. Traitement

L'attitude générale actuelle recommandée est de ne pas traiter les HGT [3],[4]. Aucune étude prospective n'a été réalisée pour étudier les survenues de complications obstétricales des femmes traitées par ATS comparées à un groupe contrôle. Très peu de patientes ont été traitées dans les séries rétrospectives et aucun changement favorable n'a été rapporté. Mais au cas par cas si les signes d'hyperthyroïdie sont très sévères, un traitement par ATS peut être transitoirement instauré sur une courte durée, en général du PTU à faible dose pendant quelques semaines, arrêté la plupart

du temps après 22 SA [47]. Le problème de la prise du traitement par ATS est l'intolérance au traitement du fait des vomissements et du goût métallique du PTU.

La prise en charge habituelle consiste généralement à un rééquilibrage hydro-électrolytique, et un traitement symptomatique pour les vomissements. Une hospitalisation peut être requise selon l'intensité des vomissements. Parfois un recours à une nutrition parentérale ou une sonde nasogastrique peut être nécessaire quand les vomissements sont très sévères, non contrôlés en échec des traitements symptomatiques, avec des troubles métaboliques importants.

Les bêtabloquants peuvent être utilisés pendant la grossesse car ils permettent de contrôler les symptômes adrénérgiques de la thyroétoxicose, notamment la tachycardie. Leur utilisation doit être limitée dans la durée. Ils n'ont pas montré de tératogénicité mais peuvent induire des bradycardies et des hypoglycémies néonatales [37] lorsqu'ils sont utilisés sur la fin de la grossesse.

Si le diagnostic de maladie de Basedow ou d'adénome toxique est posé, un traitement par ATS sera nécessaire et recommandé [10], [19]. L'obtention de l'euthyroïdie permet de prévenir les complications obstétricales que nous avons vu. L'ensemble des traitements de la classe des ATS, le PTU et le CMZ ont la même diffusion placentaire [95], [96], et donc le risque d'induire une hypothyroïdie fœtale.

Concernant l'utilisation des ATS pendant la grossesse, des cas de malformations fœtales ont été rapportés, en particulier lors du premier trimestre avec l'utilisation du CMZ et de ses dérivés. Le taux de malformation retrouvé est en moyenne de 1.6% à 4,1% selon les séries, chez les enfants exposés *in utero* au CMZ [97]. Selon certaines études on n'observe pas de différences d'incidence de malformation entre CMZ et PTU, d'autres retrouvent des incidences similaires [37].

Les malformations décrites sous ATS sont :

- Sous CMZ : l'aplasie du scalp, l'atrésie des choanes, l'atrésie œsophagienne et l'omphalocèle, les fistules trachéo-oesophagiennes, les anomalies du conduit omphalomésentérique et les anomalies du septum inter-ventriculaire
- Sous PTU : les défauts de la face, du cou et du système urinaire.

Il est recommandé par l'ATA [11] et l'*Endocrine Society* [10] que le PTU soit utilisé durant le 1^{er} trimestre pour limiter les risques de malformations rapportés. La relative sécurité d'utilisation du PTU a été démontrée dans plusieurs publications. Cependant des cas d'hépatotoxicité sévère ont été rapportés, avec nécessité de transplantation hépatique en urgence. Il n'a pas été démontré que la surveillance du bilan hépatique sous PTU prévient le risque d'hépatite fulminante [37]. A partir du 2^{ème} trimestre, il est recommandé d'effectuer un relai par le Thiamazole, qui sera préféré au PTU pour limiter le risque d'hépatotoxicité [10], [19].

Proposition de modalités thérapeutiques des ATS pendant la grossesse :

- THIAMAZOLE dose initiale : 5-15mg/jour
- PTU dose initiale : 50 à 300mg/jour
- L'équivalence de dose pour effectuer un relai est : 10 à 15mg PTU = 1mg TMZ
- Contrôle du bilan thyroïdien à 2 semaines après tout changement de dose. Ensuite le monitoring s'effectue toutes les 2 à 6 semaines.
- Objectif : retour à l'euthyroïdie dans un délai de 3 à 8 semaines

L'adjonction de levothyroxine dans le cas des schémas « block and replace » n'est pas recommandé pendant la grossesse car les doses d'ATS maintenus élevées peuvent traverser la barrière placentaire ce qui doit être évité, et d'autant plus que la thyroxine ne franchit pas efficacement la barrière placentaire ne permettant donc pas de corriger une hypothyroïdie fœtale. Il faut utiliser la dose minimale efficace d'ATS pendant la grossesse. Le traitement peut être arrêté si 50mg /j de PTU ou 5mg /J de CMZ suffisent à maintenir l'euthyroïdie [31].

En cas de contre-indication aux ATS ou si le contrôle de l'hyperthyroïdie est insuffisant, la thyroïdectomie est une alternative. Il est préférable d'attendre le 2^{ème} trimestre pour limiter l'effet tératogène potentiel des agents anesthésiques. L'irradiation thyroïdienne est contre-indiquée car l'iode radioactif traverse la barrière placentaire et pourrait causer une hypothyroïdie fœtale sévère.

Le risque de dysthyroïdies est négligeable chez les femmes qui ont un taux de TRAb faible ou nul. En revanche un taux élevé (supérieur à 2-3 fois la norme) doit imposer un suivi échographique fœtal mensuel à partir de la 18-22^{ème} SA pour dépister une hyperthyroïdie fœtale [98], [99].

Les dysthyroïdies néonatales :

L'hyperthyroïdie fœtale est suspectée devant une prématurité, un retard de croissance intra utérin, un oligoamnios, une accélération de la maturation osseuse (craniosténose), un goitre, ou une tachycardie fœtale supérieure à 160 battements par minute [37].

L'hypothyroïdie fœtale est suspectée devant une bradycardie fœtale, un hydramnios, un retard de maturation osseuse. Les conséquences peuvent en être un goitre, qui peut être dépisté échographiquement à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. L'hypothyroïdie centrale congénitale par blocage de maturation de l'axe thyroïdienne est fonction du taux et de l'activité biologique stimulante ou bloquante des TRAb [89], [90]. Plus le diagnostic est fait tardivement plus le retentissement sur le développement intellectuel de l'enfant est important. L'effet d'une hypothyroxinémie maternelle sur la cytoarchitecture du cortex cérébral et de l'hippocampe est permanente [16], [100].

Si une dysthyroïdie fœtale est suspectée, une cordocentèse est réalisable dès 18 SA pour confirmation diagnostique. En cas de confirmation, des mesures thérapeutiques doivent être prises pour rétablir l'euthyroïdie fœtale ou diminuer la taille du goitre. La surveillance se fait sur le bilan thyroïdien maternel reflet de celui du fœtus, et sur l'échographie fœtale [31].

La dysthyroïdie néonatale régresse en quelques jours avec l'élimination des anti thyroïdiens ou des anticorps. Ces derniers sont complètement éliminés après 2 à 3 mois.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Nous avons vu que dans les hyperthyroïdies de la grossesse, l'HEG est le trouble le plus fréquent du fait de sa physiopathologie en lien avec l'augmentation du taux d'hCG. Elle est souvent bénigne mais peut être parfois sévère avec des thyrotoxicoses importantes. Le risque lié à l'hyperthyroïdie gestationnelle d'une manière générale sur le retentissement maternel et fœtal a été souvent étudié sans toutefois avoir des études comparables entre elles sur la définition de l'hyperthyroïdie ou son étiologie. Par ailleurs, il n'existe à ce jour que des études comparant la survenue de complications entre un groupe en hyperthyroïdie (infraclinique ou thyrotoxicose ou les deux) versus un groupe en euthyroïdie.

Quel effet une thyrotoxicose transitoire au cours du 1^{er} trimestre entraîne-t'elle sur le déroulement de la grossesse ? sur le développement du fœtus ? et les conséquences néonatales ? Cette période correspondant à l'embryogenèse est à risque, et des conséquences délétères peuvent être attendues.

Nous nous sommes donc, dans ce contexte, intéressés à comparer la prévalence au sein de la population réunionnaise, sur l'expérience de 10 années de prise en charge au CHU Sud de la Réunion, des complications potentiellement en lien avec la sévérité de l'hyperthyroïdie entre un groupe de patientes en thyrotoxicose transitoire et un groupe « contrôle » en hyperthyroïdie infraclinique. Nous cherchions à voir si, de manière rétrospective dans cette population, nous trouvions un sur-risque dans le groupe thyrotoxicose concernant les complications obstétricales ou infantiles les plus fréquemment retrouvées dans les études sur des hyperthyroïdies non contrôlées.

Ne voulant sélectionner qu'une population atteinte d'HGT, nous avons recruté parmi les HEG hospitalisées dans notre centre, celles qui présentaient une TSH inférieure à 0,1mU/l (soit la norme de référence recommandée jusqu'ici) du fait de la prévalence importante d'HGT parmi elles.

Secondairement, nous nous sommes intéressés aux patientes en thyrotoxicose qui avaient été traitées par ATS afin d'en évaluer les éventuelles conséquences et s'il en ressortait un bénéfice par rapport à la population non traitée.

L'ÉTUDE : MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique concernant le déroulement de la grossesse de patientes qui ont été admises pour des vomissements sévères de la grossesse et chez qui les bilans biologiques réalisés au cours de l'hospitalisation ont révélé une hyperthyroïdie biologique. Nous avons récupéré les dossiers de patientes sur une période de 10 ans allant de novembre 2005 à décembre 2015.

II. Lieu de l'étude

Les patientes incluses ont été prises en charge au Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR) du CHU de La Réunion qui comprenait 2 sites, le site de St Pierre (niveau 3), et la maternité de St Louis (niveau 1) qui a fermé en mai 2012 suite à l'ouverture du Pôle Femmes-Mères-Enfants à St Pierre. Ces maternités recensent la plupart des grossesses du sud de l'île. Le reste étant suivi en centre privé à la clinique Durieux au Tampon, la plupart pour des facilités géographiques. Il existe une forte concentration de naissances au sein du centre du GHSR ce qui assure une certaine homogénéité de représentation des patientes réunionnaises.

III. Méthode de sélection

Nous avons récupéré initialement, grâce au Département d'Information Médicale (DIM) une liste exhaustive de toutes les femmes hospitalisées entre novembre 2005 et décembre 2015 qui présentaient au moins un des codages CCAM suivant d'après le logiciel « Crossway » utilisé au CHU de la Réunion, ainsi toutes les hospitalisations pour vomissements de la grossesse/ thyrotoxicose et maladies endocriniennes étaient recensées :

- > E050 Thyrotoxicose avec goitre diffus
- > E058 Autres thyrotoxicose
- > O21 Vomissements incoercibles au cours de la grossesse
- > O210 Hyperémèse gravidique bénigne
- > O211 Hyperémèse gravidique avec troubles métaboliques
- > O212 Vomissements tardifs de la grossesse
- > O218 Autres vomissements compliquant la grossesse
- > O219 Vomissements de la grossesse, sans précision
- > O992 Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité

2039 dossiers ont été pré-sélectionnés à l'aide de ces codages, après avoir éliminé les hommes et les doublons. Le serveur intranet des données biologiques « Edgenet » a débuté en novembre 2005. Nous avons retenu cette date pour le début de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Femme présentant des vomissements gravidiques du début de la grossesse (<20 SA) justifiant d'une ou de plusieurs hospitalisations.
- Un ou plusieurs des bilans biologiques réalisés lors d'une hospitalisation pour vomissements devait révéler une hyperthyroïdie biologique définie par une TSH < 0.1 mUI/l.

Lors de l'admission aux urgences gynécologiques pour vomissement, le dosage de TSH fait partie du bilan systématique d'entrée. La TSH est dosée par électrochimiluminescence, technique de 3^{ème} génération. Les normes du laboratoire sont comprises entre 0,27 et 4,20 mUI/L. Cependant le seuil inférieur retenu pendant la grossesse était celui recommandé par les sociétés savantes au cours du premier trimestre, l'ATA (recommandations de 2011) et l'*Endocrine Society*, et ce quelle que soit la technique de dosage [10], [11].

Ont été écartées celles qui présentaient les critères d'exclusion suivant :

- Les patientes nées avant 1950,
- Les patientes hospitalisées hors des services de gynécologie obstétrique.
- Les femmes atteintes d'une maladie de Basedow active, avec présence de TRAb à un taux significatif (>1,5Ui/l).
- Les vomissements tardifs de la grossesse à plus de 22 semaines d'aménorrhée.
- Les grossesses multiples

Au final, nous avons sélectionné 214 grossesses.

IV. Méthode d'observation

a. Recueil des données

Il y avait une fiche de recueil préétablie pour chaque grossesse (annexe 1). Si une patiente avait été suivie pour deux grossesses différentes, il y avait deux fiches remplies.

Le recueil des données s'est fait en deux temps.

Nous avons tout d'abord eu recours aux dossiers informatiques à partir du logiciel utilisé au CHU de la Réunion (CROSSWAY) avec une fiche de recueil de données qui avait été établie au préalable (annexe 1). Nous avons regardé les compte-rendus d'hospitalisation, d'accouchement ou de césarienne, et nous nous sommes également appuyés sur les codages CCAM à la sortie des hospitalisations. Les données biologiques ont été récupérées à partir du logiciel EDGENET. Les informations recueillies portaient sur les antécédents des patientes, les détails de l'hospitalisation en service de gynécologie obstétrique, les données du bilan biologique, et les informations concernant l'accouchement lorsque celui-ci a eu lieu à l'hôpital (annexe 1).

Dans un second temps, pour compléter le recueil, les patientes ont chacune été contactées. Nous avons envoyé un courrier par voie postale à l'adresse référencée sur le fichier administratif de l'hôpital les prévenant de la réalisation de l'étude, et qu'un appel téléphonique allait leur être passé. Les femmes avaient aussi la possibilité de nous appeler directement à l'horaire de leur choix pour la transmission des informations. Il leur a été précisé qu'elles devaient se munir de leur livret de grossesse et du carnet de santé de leur enfant.

Nous avons passé plusieurs appels téléphoniques à chacune des femmes (jusqu'à 8 essais) entre janvier et février 2017, à des jours de la semaine et des heures différentes pour multiplier les chances de succès. Les numéros de téléphone utilisés étaient ceux répertoriés sur les fichiers administratifs de l'hôpital. A nouveau un questionnaire d'informations avait été préétabli pour compléter les données manquantes des dossiers informatisés, et les interroger principalement sur le déroulement des grossesses, les caractéristiques des enfants à la naissance et leurs développements à ce jour (annexe 2).

b. Paramètres recueillis

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques maternelles, au déroulement de la grossesse, de l'accouchement, aux caractéristiques des nouveau-nés et à l'évolution des enfants en termes de développement staturo-pondéral et psychomoteur. Les fiches de recueil (dossier informatisé et questionnaire téléphonique) sont disponibles en annexe 1 et 2. Les données ont ensuite été recopiées puis anonymisées dans un classeur Excel pour la réalisation des analyses statistiques.

Caractéristiques maternelles :

- Age maternel
- Année de la grossesse
- Antécédents gynéco-obstétricaux : statut gestité /parité, ATCD d'HEG.
- Antécédents médicaux-chirurgicaux : Basedow, diabète, HTA, asthme...
- Traitements antérieurs à la grossesse
- Tabagisme
- Origine géographique
- Poids, taille et IMC pré-gestationnel
- Grossesse obtenue par PMA : stimulation ovarienne, insémination artificielle, fécondation *in vitro*

Présentation à l'admission :

- Age gestationnel
- Pourcentage de perte de poids par rapport au poids initial
- Nombre d'admissions pour vomissements
- Durée totale cumulée en journée d'hospitalisation
- Présence de signes cliniques d'auto-immunité : goitre, orbitopathie
- Bilan biologique initial : TSH, T3 libre, T4 libre, TRAb, ATPO, hCG, kaliémie, créatinine, DFG MDRD, CRP, bilan hépatique, hémoglobine, leucocytes, PNN.

Déroulement de la grossesse :

- Prise en charge endocrinologique : demande d'avis spécialisé, réalisation d'une échographie thyroïdienne, introduction d'un ATS.

- Complications de la grossesse : HTA gravidique, diabète gestationnel, insuffisance cardiaque, infection, menace d'accouchement prématuré, RCIU (défini par un petit poids pour l'âge gestationnel, sa détermination était échographique)
- Accouchement : terme gestationnel, prématurité (définie par un accouchement avant la 37 SA), modalités d'accouchement (AVB, césarienne), survenue d'une pré éclampsie, de fièvre pendant le travail, d'une hémorragie de la délivrance.

Paramètres néonataux :

- Caractéristiques anthropométriques : poids de naissance et taille de l'enfant,
- Statut vivant/décès néonatal
- Score d'APGAR à 5 minutes
- pH du cordon
- Transfert en soins intensifs/réanimation
- Malformation
- Dysthyroïdie néonatale ou goitre

Développement des enfants (données issues des carnets de santé quand disponibles):

- Evolution staturo-pondérale : évolution des courbes de croissance dans les zones de normalité ou bien au-delà des 5èmes ou des 95èmes percentiles.
- Pour les enfants âgés actuellement de plus de 3 ans : difficultés aux acquisitions telles que la marche ou le langage, ou bien des avances ou des retards scolaires, proposition de saut de classe ou de redoublement.

c. Répartition des patientes

Nous avons isolé 2 groupes de patientes à partir du dosage de T3 libre et de T4 libre. Pour cela nous nous sommes appuyés sur les normes du laboratoire du CHU de La Réunion, à St Pierre : T3 libre [3.5-6.5] pmol/l ; T4 libre [11.5-22.7] pmol/l. Les dosages sont réalisés selon une technique d'électrochimiluminescence.

Les groupes étaient :

- Hyperthyroïdie infraclinique (groupe HGT Infraclinique) : avec T4 libre et T3 libre normales
- Thyréotoxicose : avec une T4 libre et/ou une T3 libre supérieure aux normes du laboratoire

d. Diagramme de flux

On comptait 214 grossesses monofœtales pour 196 patientes.

- 9 n'ont pas été contactées car la grossesse a été interrompue et/ou non viable (fausse couche spontanée précoce, mort fœtale in utero ou décès néonatal)
- 3 personnes ont refusé de répondre à nos questions.
- 58 appels sont restés sans réponse : numéro non attribué, absence de réponse et de rappel malgré le fait qu'un message était laissé sur le répondeur quand cela était possible.
- 126 patientes ont été contactées avec succès, donc un taux de réponse téléphonique de 64,2%.

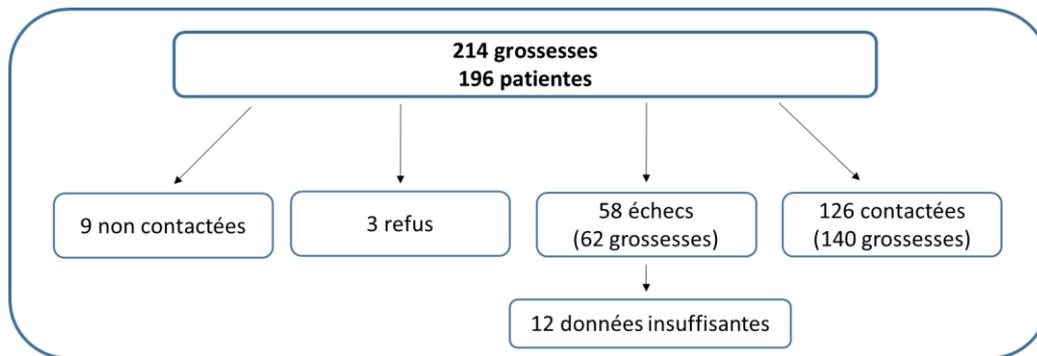


Schéma 10 : Recueil des données téléphoniques

Si les patientes n’avaient pas été revues ou suivies à l’hôpital, et qu’elles n’avaient également pas pu être jointes par téléphone, les données étaient jugées insuffisantes et étaient alors exclues de l’analyse (n=12 ; 5,6%).

A la fin de la phase de recueil nous avons des données exploitables pour 202 grossesses (94,4%) mais complètes pour 140 (65,4%).

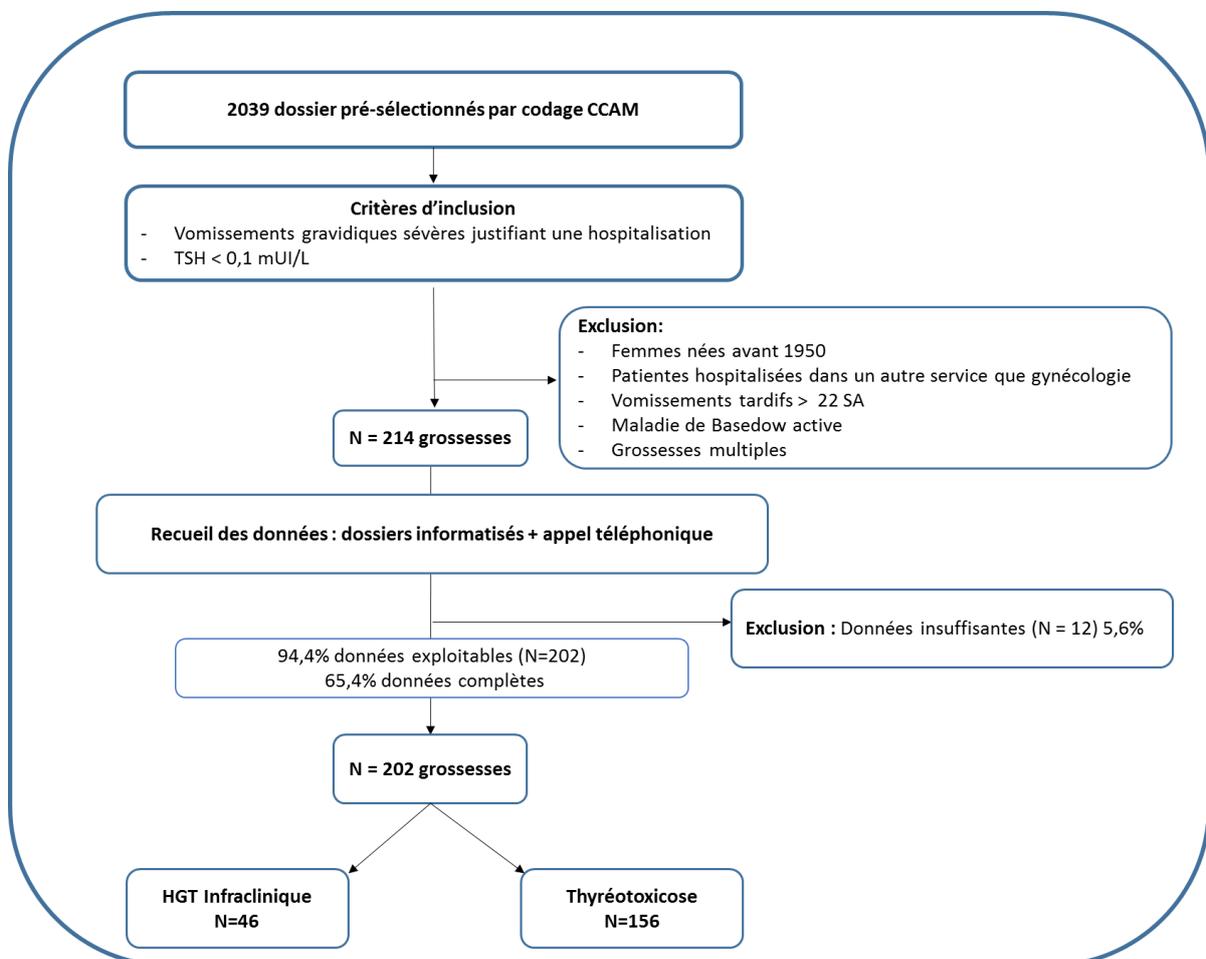


Schéma 11 : Diagramme de flux

V. Analyses statistiques :

Description des variables étudiées en termes d'effectif, de pourcentage, et de moyenne avec écart-type pour les variables continues.

Les comparaisons des données des variables entre les 2 populations ont été réalisées avec des tests de Chi2 et de Fisher pour les variables qualitatives indépendantes, et des tests t de Student pour les variables quantitatives de répartition normale. Les analyses ont été faites sur fichier Excel v2016.

Le seuil de significativité retenu est de 5% ($p < 0,05$).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population générale

a. Origine géographique

Dans notre population de 202 grossesses monofœtales hospitalisées pour vomissements gravidiques, nous retrouvons une origine réunionnaise pour 166 d'entre elles (84%). 19 étaient originaire de la zone Océan Indien hors Réunion (Mayotte, Madagascar, Maurice, Comores), 10 de France métropolitaine, 3 patientes venaient d'autre région du monde (Inde, Cuba, Espagne).

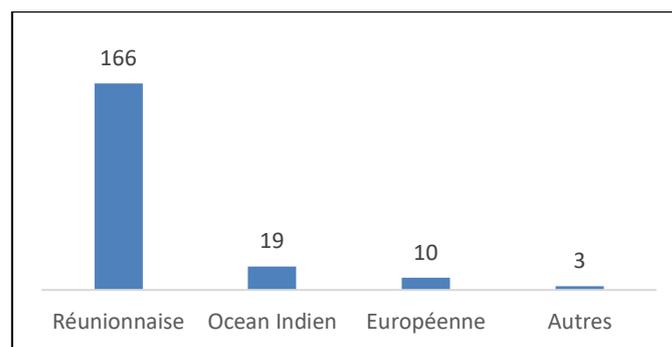


Schéma 12 : Origine géographique de notre population

b. Antécédents, mode de vie et traitement

Il y avait 3 patientes avec un antécédent de diabète, et 3 une maladie de Basedow ancienne, traitée et guérie. 13 patientes étaient des fumeuses actives pendant leur grossesse. 13 prenaient un traitement en début de grossesse : 2 antihypertenseurs, 2 antidiabétiques, 7 bronchodilatateurs et 2 étaient sous antiagrégants plaquettaires (Schéma 13).

c. Caractéristiques des grossesses

Six grossesses ont été obtenues par Procréation Médicalement Assistée :

- 3 stimulations ovarienne par Clomid (1,3%)
- 2 par insémination artificielle (0,9%)
- 1 par Fécondation In Vitro (0,4%)

Pour les autres grossesses, il s'agissait de grossesses spontanées.

Pour 24,2% (N= 52) d'entre elles il s'agissait de leur 1^{ère} grossesse.

Pour les 150 multipares, on retrouvait un antécédent d'HEG pour 22% d'entre elles (N= 33).

L'âge moyen de la grossesse était de 26,7 (\pm 5,8) ans. (Schéma 13)

Population générale	
ATCD	
<i>Diabète</i>	3 (1,5%)
<i>Basedow</i>	3 (1,5%)
Tabagisme actif	13 (7,3%)
Gestité	
Moyenne	2,8
Primigeste	48 (23,8%)
Parité	
Multiparité	150 (75,8%)
<i>dont ATCD d'HEG</i>	33 (22,0%)
Age moyen grossesse (années)	26,7 ± 5,8
Grossesses obtenues par PMA	
Stimulation ovarienne	3 (1,3%)
Insémination artificielle	2 (0,9%)
Fécondation in vitro	1 (0,4%)
Poids pré-gestationnel (kg)	63,6 ± 14,4
IMC	
Moyen (kg/m ²)	24,2 ± 5,2
Obésité (IMC > 30kg/m ²)	23 (14,3%)
Traitement	
Aucun	187 (92,6%)
Anti hypertenseur	2 (1,0%)
Anti diabétique/insuline	2 (1,0%)
Bronchodilatateur	7 (3,5%)
Anti-aggrégant	2 (1,0%)

Schéma 13 : Tableau des caractéristiques pré-gestationnelles de la population

d. Année de la grossesse

La répartition de notre population selon les années d'hospitalisation entre début novembre 2005 et fin décembre 2015 est la suivante :

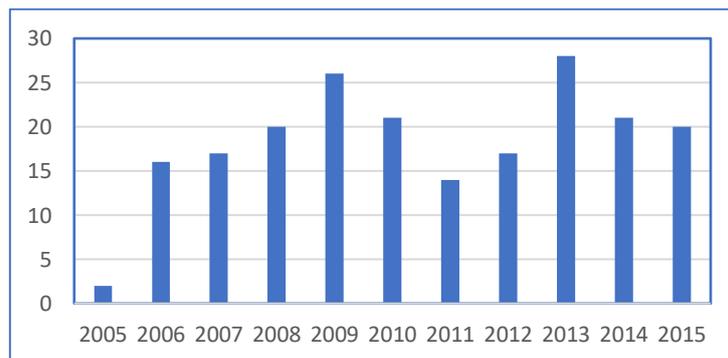


Schéma 14 : Recrutement des cas d'HGT par année

e. Présentation initiale : clinique

Chez nos 202 patientes atteintes d'HEG, le poids pré-gestationnel était en moyenne de $63,6 \pm 14,4$ kg, et l'IMC moyen était de $24,2 \pm 5,2$ kg/m² avec un taux d'obésité (IMC >30kg/m²) de 14,3% (Schéma 11).

Les femmes étaient hospitalisées en moyenne 1,5 fois par grossesse avec une durée totale cumulée d'hospitalisation en moyenne de $7,2 \pm 6,1$ jours par grossesse. L'âge gestationnel lors de l'admission était en moyenne de 9,8 SA.

14 patientes à l'admission présentaient une thyroïde augmentée de volume ou un goitre simple connu. Une seule patiente présentait des signes d'orbitopathie. Les signes de thyrotoxicose n'ont pas été recueillis car non notés dans les dossiers, ceux-ci étant masqués par la présentation initiale avec les vomissements et la tachycardie, avec une moyenne de fréquence cardiaque à l'admission de 98,9/min (+/- 19,6). Aucun cas de crise aiguë thyrotoxicque n'a été décrit.

f. Présentation initiale : biologie

Les TRAb ont été dosés pour 64 grossesses : ils ont été retrouvés positifs pour 2 patientes à des taux non significatifs (< 1,5 UI/l). En l'absence de signes cliniques d'auto-immunité ou d'antécédent de maladie de Basedow, et avec un bilan thyroïdien qui s'est normalisé dans la suite de la grossesse, nous avons donc pu écarter le diagnostic de maladie de Basedow.

Les anticorps anti TPO ont été dosés pour 40 grossesses et étaient à chaque fois négatifs.

La kaliémie moyenne à l'admission était de 3,6mmol/l (+/- 0,5). Une seule patiente était admise en insuffisance rénale très sévère (DFG <15ml/min selon MDRD) et une en insuffisance rénale modérée (entre 30 et 60 ml/min). Toutes les autres présentaient à l'admission un DFG > 60 ml/min/1,73m² selon MDRD.

Le taux d'hémoglobine moyenne était de 13,3mmol/l (+/- 1,2), le taux de leucocytes de 9,5G/L (+/- 2,9) et de PNN 6,9G/L (+/- 2,7).

II. Comparaison des groupes Infracliniques et Thyrotoxicoses

a. Présentation à l'admission

Nous avons donc 46 grossesses dans le groupe hyperthyroïdie infraclinique et 156 dans le groupe thyrotoxicose. L'âge moyen de la grossesse était similaire dans les 2 groupes : 27,3 ans dans le groupe infraclinique vs 26,5 ans dans le groupe thyrotoxicose. Il n'y avait pas de différence pour le statut de gestité-parité.

Les poids et les IMC de début de grossesse étaient comparables entre les 2 groupes, cependant on remarque en moyenne un poids et un IMC plus faibles dans le groupe Thyrotoxicose : 62,8kg vs 66,7kg, et 24,1kg/m² vs 25,5kg/m², avec une *p-value* à 0,15 et 0,17 respectivement.

	Infraclinique	Thyréotoxicrose	p-value
Age (années)	27,3	26,5	0,43
Ethnie			
Réunionnaise	36 (78,3%)	130 (85,5%)	0,07
Océan Indien	5 (10,9%)	14 (9,2%)	
Européenne	2 (4,3%)	8 (5,3%)	
Autres	3 (6,5%)	0 (0%)	
Gestité			
Moyenne	2,9	2,8	0,68
Primigestes	7 (15,9%)	41 (26,6%)	NS
Parité			
Moyenne	1,1	1,1	0,81
Multiparité	12 (26,1%)	37 (23,7%)	NS
Dont ATCD d'HEG	4 (33,3%)	8 (21,6%)	
Traitement			
Aucun	41 (91,1%)	146 (94,2%)	0,43
Anti hypertenseur	0 (0%)	2 (1,3%)	
Anti diabétique	1 (2,2%)	1 (0,6%)	
Bronchodilatateur	2 (4,4%)	5 (3,2%)	
AAP	1 (2,2%)	1 (0,6%)	
IMC pré-gestationnel (kg/m ²)	25,5	24,1	0,17
Poids pré-gestationnel (kg)	66,7	62,8	0,15

Schéma 15 : Caractéristiques pré-gestationnelles des groupes

Elles ont été en moyenne admises à la 9^{ème} SA pour les vomissements dans les 2 groupes. Il n'a pas été retrouvé de différence de sévérité des vomissements, car à la fois le pourcentage de perte de poids, le nombre d'hospitalisation et la durée totale d'hospitalisation étaient similaires.

	Infraclinique	Thyréotoxicrose	p-value
Age gestationnel à l'admission (SA)	9,8	9,8	0,88
% perte de poids			
<5%	6 (18,8%)	19 (14,6%)	0,84
5-10%	9 (28,1%)	39 (30%)	
>10%	17 (53,1%)	72 (55,4%)	
Nombre d'hospitalisation	1,5	1,6	0,51
Durée d'hospitalisation (j)	6,8	7,3	0,61
Fréquence cardiaque (/min)	93	100	0,15

Schéma 16 : Présentation clinique initiale des groupes

b. Données biologiques

-Bilan thyroïdien :

Les taux de T4 libre et de T3 libre étaient significativement plus élevés.

En revanche, malgré peu de données disponibles (27%), on retrouvait des taux d'hCG plus élevés dans le groupe thyrotoxicose : 227 662 vs 147 242 Ui/l ($p=0,02$).

-Troubles hydro-électrolytiques :

La kaliémie à l'admission était plus basse : 3,56 vs 3,84mmol/l ($p<0,01$).

Il n'y avait pas plus d'insuffisance rénale : le DFG était pour la grande majorité des patientes > 60 ml/min/1,76m².

-Bilan hépatique :

On retrouvait plus de cytolysé hépatique chez 41% vs 22% ($p=0,02$). En revanche il n'y avait pas plus d'élévation des gamma GT dans le groupe thyrotoxicose.

	Infraclinique	Thyrotoxicose	p-value
T4 libre (pmol/l)	19,5	33,1	<0,01
T3 libre (pmol/l)	5,1	8,5	<0,01
hCG (UI/l)	147 242	227 662	0,02
DFG < 60 ml/min	1 (2,3%)	2 (1,4%)	NS
Kaliémie (mmol/l)	3,8	3,6	<0,01
Cytolysé hépatique	10 (21,7%)	64 (41%)	0,02
Élévation GGT	10 (21,7%)	44 (28,2%)	NS

Schéma 17 : Présentation initiale biologique des groupes

c. Expérience de la prise en charge au CHU Sud de la Réunion

Les patientes étaient hospitalisées dans les services de gynécologie. Pour 53 d'entre elles (soit 26,2%) un avis auprès d'un endocrinologue a été demandé, plus souvent en cas de thyrotoxicose ($n=51$) qu'en cas d'hyperthyroïdie infraclinique ($n=2$).

Un traitement par antithyroïdien de synthèse a été débuté chez 18 patientes, toutes en thyrotoxicose. Aucune patiente en hyperthyroïdie infraclinique n'a reçu d'ATS ($p=0,02$).

	Infra-clinique	Thyrotoxicose	P-value
Demande d'avis spécialisé	2 (4,3%)	51 (32,7%)	< 0,01
Traitement ATS	0 (0,0%)	18 (11,5%)	0,02

Schéma 18 : Prise en charge des groupes

d. Complications obstétricales et infantiles entre les groupes

Aucune différence significative de survenue de complications obstétricales n'a été observée entre les groupes Infraclinique et Thyrotoxicose : pas plus de FCS ou de MFIU, d'HTA gravidique, de diabète gestationnel, de menace d'accouchement prématuré, de RCIU, de pré-éclampsie, d'infections (portage de Strepto. B et autres), d'hémorragie de la délivrance, de prématurité, ou de taux de césarienne. Il n'y a eu aucune insuffisance cardiaque maternelle de notée. Il est survenu une seule TVP dans le groupe Thyrotoxicose.

Les poids et taille de naissance étaient similaires dans les 2 groupes.

Nous n'avons pas retrouvé davantage de complications néonatales : les APGAR à 5 minutes étaient comparables, pas plus de transferts en soins intensifs ou réanimation, ni de malformations.

Il n'y a eu aucun cas de dysthyroïdie ou de goitre. A noter que le dépistage à la naissance des enfants nés de mère ayant eu une hyperthyroïdie n'est pas systématique.

On note toutefois que toutes les fausses couches et morts fœtales in utero (n=7) sont survenues chez les patientes en Thyrotoxicose (p=0,14).

Caractéristiques des grossesses non terminées ou non viables :

- Deux morts fœtales in utero à 26 et 27 semaines d'aménorrhée, dont une dans un contexte de pré-éclampsie.
- 5 fausses couches spontanées précoces : à 8, 9, 10 et 13 SA, et une dont l'âge gestationnel n'était pas précisé.
- Une interruption thérapeutique de grossesse pour encéphalocèle.
- Un décès néonatal à J8 d'une grossesse menée à terme dans le cadre d'une polymalformation avec cardiopathie sévère, transposition des gros vaisseaux et spina bifida.

	Infraclinique (n=46)	Thyréotoxikose (n=156)	p-value
FCS / MFIU	0 (0%)	7 (4,5%)	0,14
HTA gravidique	3 (6,5%)	7 (4,7%)	0,62
Pré-éclampsie	2 (4,3%)	4 (2,7%)	0,56
Diabète gestationnel	6 (13,3%)	21 (14,1%)	0,9
MAP	8 (17,4%)	19 (12,8%)	0,43
RCIU	5 (10,9%)	9 (6%)	0,27
Hémorragie délivrance	1 (2,2%)	10 (6,7%)	0,24
Terme gestationnel (SA)	38,6	38,4	0,56
Prématurité	4 (9,5%)	16 (11,2%)	0,17
Césarienne	3 (6,5%)	15 (10,1%)	0,46
Poids de naissance (g)	3023	3022	0,94
Moyenne	2 (5,3%)	8 (6,3%)	0,75
<2000	5 (13,2%)	10 (7,9%)	
2000-2500	10 (26,3%)	40 (31,7%)	
2500-3000	21 (55,3%)	68 (54%)	
>3000			
Taille (cm)	49,4	48,5	0,15
APGAR			
<10	3 (8,8%)	3 (2,5%)	0,09
10	31 (91,2%)	116 (97,5%)	
Transfert néonatalogie	3 (10,3%)	7 (6,2%)	0,44
Malformations	1 (3,4%)	7 (6,2%)	0,57

Schéma 19 : Complications maternelles et infantiles des 2 groupes

e. Influence des hormones thyroïdiennes

Afin de mettre en évidence, ou pas, des différences en fonction du profil de la thyrotoxicose biologique, nous avons comparé 3 groupes : soit T3 libre et T4 libre augmentées (n=109 ; 70%), soit T4 libre augmentée seule (n=40 ; 25%), soit T3 libre augmentée seule (n=7 ; 5%). Nous voulions voir si un profil d'élévation thyroïdienne était éventuellement plus à risque.

	T3 libre ↑ (n=7)	T4 libre ↑ (n=40)	T3 et T4 libre ↑ (n=109)	p-value
FCS / MFIU	0	3 (7,5%)	4 (3,7%)	0,52
HTA	0	1 (2,7%)	6 (5,7%)	0,64
MAP	1 (14,3%)	8 (21,6%)	10 (9,5%)	0,16
Césarienne	2 (28,6%)	4 (10,8%)	9 (8,7%)	0,24
Terme (SA)	37	38,5	38,4	NS
Prématurité	2 (28,6%)	4 (11,1%)	10 (10%)	0,32
Poids de naissance (g)				
<2000	1 (16,7%)	2 (5,3%)	5 (6,8%)	0,75
2000-2500	1 (16,7%)	5 (13,2%)	8 (11%)	
2500-3000	1 (16,7%)	10 (26,3%)	16 (21,9%)	
>3000	3 (50%)	21 (55,3%)	44 (60,3%)	
Taille(cm)	46,5	48,8	48,6	NS
Transfert néonatal	1 (14,3%)	4 (13,8%)	2 (2,6%)	0,07
Malformations	0	2 (6,9%)	5 (6,3%)	0,81

Schéma 20 : influence du profil biologique de la thyrotoxicose

Il n'a pas été mis en évidence que le profil d'élévation biologique des hormones thyroïdiennes soit prédictif d'une complication telle que la survenue de FCS/MFIU, d'HTA, de MAP, de terme gestationnel plus faible ou de plus de prématurité. Les poids et tailles de naissance étaient également comparables. Il n'y avait pas de différence de sévérité néonatale non plus : taux de transfert en néonatal et malformations comparables.

III. Comparaison population traitée par ATS vs non traitée en Thyrotoxicose

a. Caractéristiques des groupes

Nous avons comparé nos 18 grossesses traitées par ATS comparativement au reste de notre population en Thyrotoxicose non traitée (n=138).

Les groupes étaient comparables en termes d'âge, d'IMC et d'antécédents gestationnels.

Il n'y avait pas de différence de sévérité des vomissements retrouvé sur le nombre, la durée d'hospitalisation, ou la perte de poids. La fréquence cardiaque dans les 2 groupes était similaire.

En revanche les taux de T3 libre et de T4 libre étaient en moyenne plus élevés dans le groupe traité vs non traité : 11 vs 7,5 et 43,9 vs 28,6 pmol/l respectivement (p<0,01).

	Traitement ATS (N=18)	Non traitée (N=138)	p-value
Age (années)	25,2	26,7	0,30
Gestité/Parité			
Primigestes	5 (27,8%)	36 (26,5%)	NS
Multipares	13 (72,2%)	100 (73,5%)	NS
IMC pré-gestationnel (kg/m ²)	23,3	24,2	0,52
Nombre d'hospitalisation	1,8	1,5	0,32
Durée d'hospitalisation (j)	8,5	7,1	0,41
Fc (/ min)	106	99	0,28
% perte de poids			
< 5%	3 (17,6%)	9 (8,5%)	0,12
5 – 10%	2 (11,8%)	37 (34,9%)	
> 10%	12 (70,6%)	50 (56,6%)	
T3 libre (pmol/l)	11	8,2	<0,01
T4 libre (pmol/l)	43,9	31,6	<0,01

Schéma 21 : Caractéristiques patientes traitée vs non traitée en Thyroétoxicose

Sur les 18 patientes traitées par ATS :

- 2 ont été traitées par PTU jusqu'à la fin de la grossesse avec maintien d'une dose d'entretien à 1 cp/jour. Il n'y a pas eu de passage en hypothyroïdie.
- 15 autres patientes ont été traitées par PTU pour une durée moyenne de traitement de 22 jours. 3 ont eu une hypothyroïdie transitoire, et une a déclaré une réaction allergique cutanée immédiate interrompant la poursuite du traitement. La dose initiale moyenne introduite était de 3,3cp/jour et la dose maximale moyenne de 3,4cp/jour.
- Une seule patiente a été traitée par CMZ pendant une durée de 15 jours à la dose d'1 cp par jour, avec un passage en hypothyroïdie transitoire.

b. Complications obstétricales et infantiles

Les 7 FCS/MFIU et les évènements hypertensifs (HTA gravidique n=7 et pré éclampsie n=4) sont survenus dans le groupe non traité par ATS, mais ces différences ne sont pas significatives.

Il n'y a pas eu davantage de complications obstétricales ou néonatales par ailleurs : MAP, taux de césarienne, prématurité, transfert néonatal ou malformation.

Il n'y avait pas de différence sur le terme gestationnel.

Les tailles et poids de naissance étaient comparables dans les 2 groupes.

	Traitement ATS	Non traitée	p-value
FCS / MFIU	0 (0%)	7 (5,1%)	0,33
HTA gravidique	0 (0%)	7 (5,1%)	0,33
Pré-éclampsie	0 (0%)	4 (3%)	0,47
MAP	1 (5,6%)	18 (13,7%)	0,33
RCIU	1 (5,6%)	8 (6,1%)	0,93
Césarienne	2 (11,8%)	13 (9,9%)	0,81
Terme (SA)	39,1	38,3	0,22
Prématurité	1 (5,9%)	15 (11,9%)	0,46
Poids de naissance (g)			
Moyenne	3077	3015	0,75
<2000	1 (6,7%)	7 (6,3%)	0,60
2000-2500	1 (6,7%)	9 (8,1%)	
2500-3000	7 (46,7%)	33 (29,7%)	
>3000	6 (40,4%)	62 (55,9%)	
Taille (cm)	49	49	0,57
Transfert néonatalogie	0 (0%)	7 (7,2%)	0,27
Malformation	1 (6,7%)	6 (6,1%)	0,94

Schéma 22 : Complications maternelles et infantiles groupe traité vs non traité en Thyrotoxicose

IV. Description des cas de malformations néonatales :

Parmi les malformations décrites, 7 étaient dans le groupe thyrotoxicose et une dans le groupe infraclinique :

- Un cas de trigonocéphalie isolée : groupe thyrotoxicose, traitement par PTU pendant 14 jours.
- Un cas de dolichocéphalie majeure : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Un cas d'encéphalocèle non viable avec interruption thérapeutique de grossesse : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Un cas de communication inter-auriculaire (CIA) de type *ostium secundum* : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Une hernie diaphragmatique congénitale : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Un cas de polymalformation avec hypospadias, valgus des pieds et une CIA : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Un cas de ptosis unilatéral congénital : groupe thyrotoxicose, non traitée.
- Un cas de polymalformation avec une cardiopathie des gros vaisseaux et une spina bifida décédé à 8 jours de vie : groupe infraclinique.

V. Développement des enfants

D'après les données issues des carnets de santé et l'interrogatoire des mères nous avons réparti pour chaque catégorie (développement statural, pondéral et psychomoteur) les enfants en 3 groupes : Normal, Retard ou Avance. Les données étaient disponibles pour 140 grossesses (69%).

Les résultats présentés ci-dessous ne retrouvaient pas de différence entre les 2 groupes pour chaque catégorie de développement.

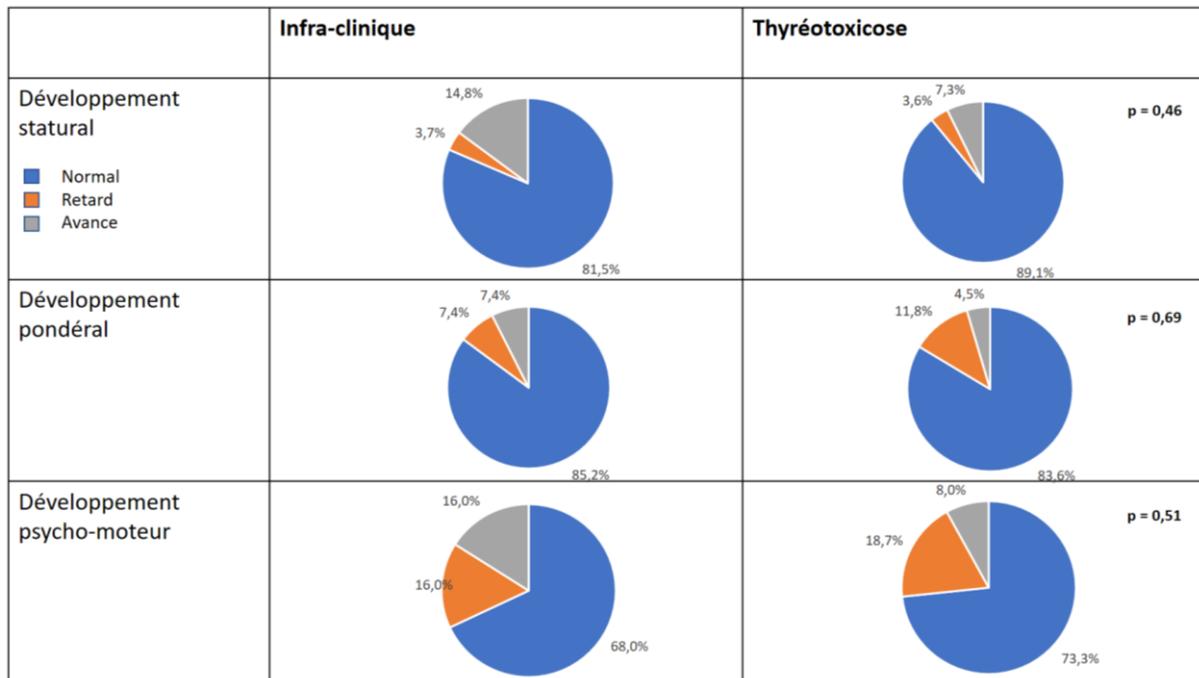


Schéma 23 : Evolution du développement des enfants

DISCUSSION

I. Analyse des résultats et confrontation aux données de la littérature

a. Présentation clinique

Nous avons été surpris de ne pas retrouver de différence de sévérité clinique entre le groupe thyroétoxicose et le groupe contrôle infraclinique : perte de poids, fréquence cardiaque, nombre et durée totale des hospitalisations étaient similaires.

En revanche nous avons mis en évidence un plus grand nombre de troubles électrolytiques et de perturbations du bilan hépatique dans le groupe thyroétoxicose : les kaliémies étaient en moyenne plus basses (3,56mmol/l vs 3,84mmol/l $p<0,01$), la cytolysé hépatique était plus fréquente (41% vs 22% $p=0,02$), mais aucune différence des taux de GGT et des cas d'insuffisance rénale.

Les troubles hydro électrolytiques et les cytolyses hépatiques sont des marqueurs biologiques perturbés comme *Goodwin et al.* l'ont trouvé chez des HEG avec hyperthyroïdie, les vomissements étant corrélés au degré de l'hyperthyroïdie par le biais de l'hCG et entraînant ces perturbations [7].

Les taux de T3 libre, de T4 libre et d'hCG étaient logiquement et de façon significative, plus élevés dans le groupe thyroétoxicose. Il avait déjà été démontré que plus les taux d'hCG étaient élevés, plus la TSH était effondrée et plus les taux de T3 libre et de T4 libre étaient augmentés [84].

b. Facteurs de risque

L'analyse de notre population ne retrouve pas d'influence de l'âge, du poids initial ou de l'IMC pré-gestationnel sur la survenue de la thyroétoxicose.

Dans l'étude de *Kinomoto-Kondo et al.* au Japon, l'IMC et le poids pré-gestationnel étaient significativement plus bas dans le groupe thyroétoxicose [77].

En revanche il s'agissait d'une première grossesse pour 26,6% d'entre elles alors qu'elles n'étaient que 16% dans le groupe Infraclinique, ce qui corrobore les données de la littérature : les vomissements gravidiques du premier trimestre sont plus souvent décrits chez des femmes primigestes [55].

Parmi les paramètres recueillis, nous n'avons pas pris en compte le sexe fœtal, qui a été récemment retrouvé au sein de l'analyse de *Korevaar et al.* comme un déterminant potentiel de la réponse thyroïdienne à l'hCG : le sexe masculin était associé à une TSH plus basse et à des taux de T4 plus élevés [45]. Mais de manière discordante le sexe féminin était connu comme associé à une plus grande fréquence d'HEG [60].

c. Complications maternelles

Dans notre population réunionnaise, la thyrotoxicose gravidique transitoire associée à un HEG n'est pas associée à un plus grand risque de complications obstétricales maternelles. Les études prospectives menées dans des populations d'HEG avec HGT n'étaient que des études sur de faibles échantillons de cas (cf schéma 9).

Risque de FCS : les FCS et MFIU sont toutes survenues dans le groupe thyrotoxicose non traitée, malgré l'absence de significativité, ce résultat est interpellant. Une étude plus dédiée serait intéressante pour confirmer cette tendance, car seulement 7 cas sont survenus. Mais il n'a pas été tenu compte dans notre étude des autres facteurs de risque de FCS tels que l'âge maternel, les comorbidités, l'histoire familiale, les facteurs environnementaux... On sait aussi que l'auto immunité thyroïdienne avec la présence d'anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline sont associés à un plus grand risque de fausse couche [101]. Dans notre étude, toutes les femmes qui ont eu un dosage d'ATPO, avaient des taux négatifs, mais les données étaient incomplètes donc il existe un biais potentiel.

Risque d'évènement hypertensif (HTA gravidique ou pré éclampsie) : Nous n'avons pas observé plus d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie entre les groupes Infraclinique et Thyrotoxicose. Cependant ceux-ci dans le groupe Thyrotoxicose, sont survenus seulement chez des patientes non traitées. Ces résultats sont surprenants puisqu'il avait été démontré par *Medici et al.* que l'HGT entraînait plus de risque selon la sévérité de l'hyperthyroïdie et semblait corrélée au taux de T4 libre [81]. De la même façon, dans la large cohorte rétrospective de *Männisto et al.* menée aux USA portant sur 417 hyperthyroïdies parmi 223 512 grossesses, il était retrouvé un risque 1,8 fois supérieur de pré éclampsie et de 3,6 fois de pré éclampsie sur HTA chronique. L'étiologie de l'hyperthyroïdie ou son contrôle pendant la grossesse n'était pas connu. Les données étaient récupérées grâce aux codages informatiques à partir de l'ICD-9 [9]. La pré-éclampsie est une réelle problématique car celle-ci touche 2 à 8% des grossesses et est une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et infantile [102]. Nous n'avons pas pondéré nos résultats sur le taux d'hCG ce qui aurait été intéressant d'après les données récentes de l'étude de *Korevaar et al.* [74] qui trouvaient un risque augmenté associé à des taux d'hCG bas.

Risque de MAP et de prématurité : les termes gestationnels étaient comparables dans les 2 groupes et il n'y avait aucune différence de taux de MAP ou de prématurité. Le taux de prématurité était de 11% dans le groupe thyrotoxicose, ce qui correspond aux taux habituellement retrouvés à la Réunion (11- 12%, Base Périnatale Sud Réunion). Le risque de prématurité n'est pas augmenté comme retrouvé dans l'étude de *Sun et al.* en 2014 sur 63 enfants nés de mères ayant eu une HGT associée à un HEG : le taux de prématurité (3%) correspondait aux taux habituellement retrouvés dans les cohortes chinoises. En revanche la cohorte de *Männisto et al.* retrouvait un risque de MAP augmenté de 2,1 fois et de prématurité de 1,8 fois, toujours avec le biais sur l'étiologie et la définition de l'hyperthyroïdie que l'on a vu [9]. Dans la cohorte japonaise de *Kinomoto-Kondo et al.* en 2016 à partir de dossiers informatisés, 208 thyrotoxicose étaient comparés à 6317 contrôles et il était retrouvé de manière significative un terme gestationnel plus court de 38,7 vs 39,1 SA ($p < 0,01$) mais pas de prématurité plus élevée [77]. Ce résultat n'était pas corrélé au taux de T4 libre au sein de la population en thyrotoxicose. La seule étude à ce jour retrouvant un risque de prématurité dans la population d'HGT était celle de *Buyukayacci et al.* en Turquie sur un échantillon de 50 patientes [94].

Risque de césarienne : il n'y a pas eu davantage de césarienne dans le groupe thyrotoxicose, comme retrouvée dans l'étude de *Männistö et al.* [9], il y avait plus de déclenchement mais pas plus de risque de césarienne. Nous n'avons pas les données concernant le taux de déclenchement dans notre population.

d. Complications foétales et néonatales

Risque de petit poids de naissance et de RCIU : les poids de naissance étaient similaires dans les 2 groupes, et il n'y avait pas plus de petit poids < 2500g dans le groupe thyrotoxicose que dans le groupe infraclinique. Le groupe thyrotoxicose n'est pas plus pourvoyeur de RCIU que le groupe Infraclinique. Une tendance non significative à de plus petits poids de naissance avait été retrouvée dans la cohorte de *Tan et al.*, sur 54 enfants [86]. Toujours à partir de sa large étude rétrospective, *Männistö* [88] a retrouvé un risque augmenté de petit poids de naissance à terme et de RCIU mais le risque n'était pas forcément retrouvé selon l'ethnie des patientes. *Medici et al.* [81] ont retrouvé pour des taux de T4 libre dans la normale supérieure un risque plus augmenté d'avoir un petit poids de naissance. Ces résultats ont initialement été retrouvés dans l'étude de *Kinomoto-Kondo* au Japon, mais après ajustement sur le terme gestationnel, cette différence disparaissait [77]. Nous savions au préalable qu'il n'y avait pas de sur-risque de RCIU dans le groupe infraclinique d'après la méta analyse de *Tong et al.* [92].

Risque de morbi-mortalité néonatale : il n'y a pas eu de décès néonatal à déplorer hormis un enfant dans un contexte d'une polymalformation. Les APGAR à 5 minutes n'étaient pas plus bas, et il n'y a pas eu plus de transfert en soins intensifs ou en réanimation néo natale. La cohorte de *Männistö*, est la seule étude qui identifie un taux d'admissions en unité de soins intensifs augmenté de 3,7 fois parmi les enfants nés de mère en hyperthyroïdie.

Risque de dysthyroïdie néonatale : Il n'a pas non plus été trouvé de dysfonction thyroïdienne néonatale, même chez les patientes traitées. Parmi les études prospectives réalisées, l'étude analysant le risque de survenue de dysthyroïdie néonatale par *Sun et al.* en Chine chez des patientes ayant eu une HGT avec HEG, n'a pas trouvé de cas chez les 63 nouveaux-nés [84].

Risque de malformations : plusieurs cas de malformations congénitales ont été rapportés dans notre étude. Un cas de trigonocéphalie isolée dont l'incidence annuelle estimée est de 1 cas pour 15000 naissances, est survenu chez une patiente ayant eu une thyrotoxicose transitoire traitée par PTU pendant 14 jours. Les autres cas de malformations étaient décrits pour les patientes du groupe thyrotoxicose non traitée dont un enfant atteint d'un encéphalocèle non viable (incidence annuelle estimée à 1 cas pour 10 000 naissances), une CIA sur *ostium secundum*, une dolichocéphalie sévère, une hernie diaphragmatique, un ptosis congénital, et 1 cas de polymalformation (viable). Un autre cas non viable avec polymalformation sévère est survenu dans le groupe infraclinique. Les deux types de malformations particulièrement rares (la trigonocéphalie et l'encéphalocèle) n'ont pas été plus décrits chez les patientes en hyperthyroïdie pendant la grossesse. Du fait de leur rareté, les causes à l'origine de ces malformations ne sont pas connues, mais sont probablement d'origine multifactorielle. Cependant nous sommes étonnés de retrouver dans notre cohorte de 202 patientes, 2 cas de malformations très rares.

Développement des enfants : en 2015, l'étude de Korevaar *et al.* [91] a pour la première fois mis en évidence un impact de l'hyperthyroïdie gestationnelle sur le développement intellectuel des enfants, bien décrit dans l'hypothyroïdie mais non connu jusqu'à présent dans l'hyperthyroïdie. Il était retrouvé des quotients intellectuels plus faible et une densité de substance grise et d'épaisseur corticale moindre. Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude, plus de difficultés de développement intellectuel dans le groupe thyrotoxicose que dans le groupe infraclinique.

e. Impact du traitement par ATS

Nous ne disposons d'aucune étude référente ayant comparé l'effet de l'introduction d'un traitement par ATS versus un traitement symptomatique seul dans une population de thyrotoxicose gestationnelle transitoire. Notre effectif est très limité avec 18 patientes traitées et donc un manque de puissance pour mettre en évidence des résultats significatifs en termes de complications. Nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice réel, mais nous n'observons pas non plus d'effet délétère du traitement. Un seul cas traité par PTU a présenté une malformation de type trigonocéphalie non décrite habituellement dans les observations de malformation sous ATS. En revanche 4 patientes ont eu une hypothyroïdie secondaire à l'introduction du traitement, ayant dans chaque cas, conduit à l'arrêt immédiat du traitement. Une a déclaré un effet secondaire mineur à type de rash cutané sous PTU.

Les patientes ont généralement toutes bénéficié d'un traitement symptomatique incluant une réhydratation intra-veineuse avec correction des éventuels troubles hydro-électrolytiques et des traitements anti-émétiques. Nous n'avons pas recueilli les données concernant la prise d'un traitement bêtabloquant pour en évaluer son impact.

Le traitement par ATS des thyrotoxicoses gestationnelles transitoire doit rester exceptionnel et réservé aux cas les plus sévères, après avoir évalué les risques liés à la thyrotoxicose et liés aux ATS, notamment de dysthyroïdie fœtale. Il n'est en revanche pas recommandé de traiter une hyperthyroïdie infra clinique car celui-ci n'améliore pas le déroulement des grossesses et les expose aux risques d'effets secondaires connus. En cas d'introduction d'un traitement par ATS, celui-ci doit être rapidement réévalué, et ne devrait durer que quelques semaines.

Nous n'avons pas recherché si l'introduction du traitement par ATS améliorerait la symptomatologie des HEG. Mais en 1982 *Bouillon et al.* avaient comparé 6 patientes traitées par Methimazole, dont la fonction thyroïdienne s'était normalisée en moyenne en 17 jours (de 8 à 33), à des patientes non traitées normalisées en 19 jours (de 6 à 46) [93]. Cela ne démontre pas que l'introduction d'ATS raccourcisse de manière significative la durée de la thyroxinémie.

II. Forces et limites de l'étude

Notre étude a été menée de manière rétrospective avec des critères d'inclusion soumis à des biais de sélection. Nous ne sommes pas totalement représentatifs de la population réunionnaise car nous avons recrutés seulement les dossiers du CHU Sud de l'île de la Réunion. Il aurait pu être intéressant

de sélectionner les dossiers venant également du nord de l'île pour augmenter notre effectif de population et gagner en puissance. Nous n'avons pas évalué au préalable l'effectif nécessaire de notre population pour nous permettre de mettre en évidence des différences significatives sur nos complications attendues, notamment le risque de FCS, d'évènements hypertensif, de prématurité et de RCIU.

Concernant le recrutement de notre population, l'indication d'hospitalisation dans le service de gynécologie pouvait en effet dépendre d'autres paramètres que de la sévérité des vomissements. Nous n'avons pas pris en compte le contexte psycho-socio-culturel des patientes.

Pour ce qui est de la sévérité des vomissements nous n'avons pas considéré de manière précise leur intensité ou leur durée car il s'agissait d'informations difficiles à recueillir. Certaines patientes ont déclaré par exemple avoir eu recours à des perfusions à domicile.

Le bilan thyroïdien ayant été effectué au moment de l'admission pour vomissements ne correspond pas toujours au moment du pic d'hCG donc une sous-estimation peut avoir lieu sur l'intensité de la thyrotoxicose ou l'existence d'une HGT. La prévalence de l'HGT chez les HEG au sein de la population réunionnaise aurait été une donnée intéressante à recueillir, car jamais étudiée.

Les résultats obtenus à partir des données de l'interrogatoire des mères concernant le développement staturo-pondéral et psychomoteur de leurs enfants sont sujets à un biais évident lié à la subjectivité des réponses données. Néanmoins cela nous donne une information préalable à d'autres études à venir, notamment une étude en cours sur l'impact de l'hyperthyroïdie gestationnelle sur le développement intellectuel, psychologique et comportemental des enfants nés de mère en hyperthyroïdie gestationnelle, âgé aujourd'hui de 6 à 9 ans en fonction de l'étiologie de l'hyperthyroïdie, de l'utilisation d'un traitement par ATS ou non, et de la TSH néonatale (EDIEMHYPER).

Notre étude reste cependant originale car nous étudions des groupes qui n'ont à notre connaissance jamais été comparés, et au sein d'une population réunionnaise dont les origines multiples du fait de son histoire, en fait une population non comparable aux autres. Nous disposons, du fait d'un recrutement sur 10 années, d'un effectif assez large comparé aux populations des études précédentes sur les HGT, souvent constituées d'échantillons inférieurs à 100 patientes.

III. Données physiopathologiques

Les différences de sévérité des HGT et des vomissements avec les variations interindividuelles que l'on connaît, peuvent peut-être être expliquées par des variants isoformes de l'hCG qui possèdent d'avantage de propriétés thyrotoxique ou qui ont des demi-vies allongées [47]. L'hypothèse est avancée que le taux de sialylation de l'hCG impacterait son action thyrotropique : moins la molécule d'hCG est sialylée, plus elle peut activer le récepteur de la TSH [4].

Le rôle de la glande thyroïde dans la pathogenèse est également avancé avec cette description par *Rodien et al.* d'une mutation familiale du récepteur de la TSH qui la rend particulièrement sensible à l'action de l'hCG malgré des concentrations normales [12], [72].

Il était intéressant de mener cette étude au sein de la population réunionnaise car on sait que la balance iodée a une importance majeure dans la régulation de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse, or le fait de méconnaître le statut de la population en l'absence de dosage d'iodurie de référence ne nous permet pas de savoir si la Réunion, et particulièrement le sud de l'île est une zone de carence iodée ou non. Les 2 études réalisées en 1991 et 1997 sur le sujet par *Jaffiol et al.* avaient établi que la Réunion était une zone de carence iodée sur les données de répartition des goitres chez les enfants et des dosages d'iodurie réalisés chez des femmes enceintes du cirque de Salazie à l'Est de l'île [103] mais cela reste peu informatif.

Les normes du bilan thyroïdien pendant la grossesse font l'objet de nouvelles recommandations tenant particulièrement compte de l'ethnicité des populations et de leur installation dans les régions du monde selon le statut iodé [19]. Cela trouve son impact surtout pour les études sur les hypothyroïdies. La population réunionnaise, du fait de ses multiples origines, n'est pas comparable à des populations américaines, européennes ou asiatiques. Toutes les études qui portent sur l'association de l'hypo ou de l'hyperthyroïdie gestationnelle avec les complications de la grossesse sont limitées par la diversité ethnique/raciale [9].

IV. Les perspectives et débouchées

Les seuils actuels, surtout concernant les valeurs de TSH pendant la grossesse, sont remis en cause [19]. Il est à ce jour proposé par les nouvelles recommandations de février 2017 de l'ATA de nouvelles références : utilisation de références spécifiques pour les populations locales avec des apports iodés suffisants et l'absence de maladie thyroïdienne active ou de présence d'auto anticorps thyroïdien. Quand elle est non disponible, la norme inférieure de la TSH doit être réduite de 0,4 mUI/l et la norme supérieure de 0,5 mUI/l (ce qui correspondrait à 4 mUI/L). Ces seuils ne devraient être appliqués qu'à partir de la 7^{ème} SA avec un retour aux normes de la population non enceinte pour les 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres. Les dosages de T4 libre sont peu fiables et il est suggéré que l'utilisation du dosage de T4 total avec calcul de l'index de T4 libre soit utilisé.

Dans ce contexte, il serait intéressant de réaliser de nouvelles études, prospectives, avec calcul de cet index de T4 en tant que valeur de référence afin de formellement démontrer l'absence de sur-risque évoqué par notre étude.

A partir des données de notre étude on peut envisager la réalisation d'une étude prospective qui analyserait le risque d'incidence de fausses couches chez des femmes enceintes présentant une hyperthyroïdie transitoire avec HEG versus une population contrôle euthyroïdienne, pondérée par toutes les causes extra-thyroïdiennes favorables aux FCS. Si les données étaient rassurantes et prenant en compte nos résultats, alors on pourrait établir que l'HGT chez les HEG dans la population réunionnaise est un trouble bénin. De ce fait on pourrait remettre en question la réalisation systématique d'une évaluation thyroïdienne lors de l'admission pour vomissements gravidiques.

CONCLUSION

L'hyperthyroïdie de la grossesse est une situation fréquemment retrouvée. L'identification de la cause de l'hyperthyroïdie doit être établie car celle-ci oriente le suivi et la prise en charge de la grossesse. En cas de maladie de Basedow, un traitement doit être entrepris pour limiter les effets d'une thyrotoxicose non contrôlée et prolongée. Mais la thyrotoxicose transitoire gestationnelle fréquemment retrouvée dans les *hyperemesis gravidarum* au cours du premier trimestre de grossesse, n'est pas associée à un risque plus élevé de complication sur les plans obstétricaux et infantiles d'après les données de notre étude rétrospective au sein de la population réunionnaise. Cet état de la grossesse, dont la sévérité thyrotoxique est corrélée aux concentrations d'hCG, était jusque-là peu étudié spécifiquement en termes de retentissement. Nous remarquons que les FCS et MFIU sont survenues dans le groupe thyrotoxicose transitoire non traitée : cette donnée doit faire l'objet d'une attention particulière pour identifier un potentiel facteur de risque. De plus, nous avons recensé 2 cas de malformations cérébrales particulièrement rares (encéphalocèle et trigonocéphalie) parmi les enfants de patientes ayant eu une thyrotoxicose transitoire, ce qui marque notre attention.

L'introduction d'ATS dans les formes sévères d'HGT n'est pas connue pour diminuer l'intensité des symptômes, ni la durée de la thyrotoxicose de manière significative. Nous n'avons pas non plus démontré qu'un traitement par ATS modifie le pronostic de ces grossesses.

Il serait intéressant de réaliser une large étude prospective avec un diagnostic validé d'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire pour confirmer nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Glinoe, 'The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology', *Endocr. Rev.*, vol. 18, no. 3, pp. 404–433, Jun. 1997.
- [2] D. Glinoe, 'What happens to the normal thyroid during pregnancy?', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 9, no. 7, pp. 631–635, Jul. 1999.
- [3] J. H. Mestman, 'Hyperthyroidism in pregnancy', *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 19, no. 5, pp. 394–401, Oct. 2012.
- [4] A. M. Goldman and J. H. Mestman, 'Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy', *J. Thyroid Res.*, vol. 2011, p. 142413, 2011.
- [5] S. A. Bober, A. C. McGill, and W. M. Tunbridge, 'Thyroid function in hyperemesis gravidarum', *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 111, no. 3, pp. 404–410, Mar. 1986.
- [6] T. T. Lao, R. K. Chin, and A. M. Chang, 'The outcome of hyperemetic pregnancies complicated by transient hyperthyroidism', *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 27, no. 2, pp. 99–101, May 1987.
- [7] T. M. Goodwin, M. Montoro, and J. H. Mestman, 'Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 167, no. 3, pp. 648–652, Sep. 1992.
- [8] R. Negro and J. H. Mestman, 'Thyroid disease in pregnancy', *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 6, pp. 927–943, Dec. 2011.
- [9] T. Männistö, P. Mendola, J. Grewal, Y. Xie, Z. Chen, and S. K. Laughon, 'Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 7, pp. 2725–2733, Jul. 2013.
- [10] L. De Groot *et al.*, 'Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 8, pp. 2543–2565, Aug. 2012.
- [11] A. Stagnaro-Green *et al.*, 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum', *Thyroid*, vol. 21, no. 10, pp. 1081–1125, Oct. 2011.
- [12] P. Rodien *et al.*, 'Familial Gestational Hyperthyroidism Caused by a Mutant Thyrotropin Receptor Hypersensitive to Human Chorionic Gonadotropin', *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 25, pp. 1823–1826, Dec. 1998.
- [13] P. Caron, 'Neurocognitive outcomes of children secondary to mild iodine deficiency in pregnant women', *Ann. Endocrinol.*, vol. 76, no. 3, pp. 248–252, Jul. 2015.
- [14] F. Delange, 'The disorders induced by iodine deficiency', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 4, no. 1, pp. 107–128, 1994.
- [15] WHO Secretariat, M. Andersson, B. de Benoist, F. Delange, and J. Zupan, 'Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation', *Public Health Nutr.*, vol. 10, no. 12A, pp. 1606–1611, Dec. 2007.
- [16] R. T. Zoeller, 'Transplacental thyroxine and fetal brain development', *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 7, pp. 954–957, Apr. 2003.
- [17] B. K. Budenhofer, N. Ditsch, U. Jeschke, R. Gärtner, and B. Toth, 'Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy', *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 287, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2013.
- [18] D. Glinoe *et al.*, 'Regulation of maternal thyroid during pregnancy', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 71, no. 2, pp. 276–287, Aug. 1990.
- [19] E. K. Alexander *et al.*, '2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum', *Thyroid*, vol. 27, no. 3, pp. 315–389, Jan. 2017.
- [20] E. Roti, E. Gardini, R. Minelli, L. Bianconi, and M. Flisi, 'Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns', *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, Jan. 1991.

- [21] D. Glinoeer, 'Maternal thyroid function in pregnancy', *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 16, no. 5, pp. 374–378, May 1993.
- [22] P. Caron, 'Dysthyroïdies et grossesse', *Presse Médicale*, vol. 40, no. 12, Part 1, pp. 1174–1181, Dec. 2011.
- [23] G. Morreale de Escobar, M. J. Obregón, and F. Escobar del Rey, 'Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 11, pp. 3975–3987, Nov. 2000.
- [24] T. Vulsma, M. H. Gons, and J. J. de Vijlder, 'Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 321, no. 1, pp. 13–16, Jul. 1989.
- [25] J. E. Morley, R. J. Jacobson, J. Melamed, and J. M. Hershman, 'Choriocarcinoma as a cause of thyrotoxicosis', *Am. J. Med.*, vol. 60, no. 7, pp. 1036–1040, Jun. 1976.
- [26] S. Nagataki, M. Mizuno, S. Sakamoto, M. Irie, and K. Shizume, 'Thyroid function in molar pregnancy', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 44, no. 2, pp. 254–263, Feb. 1977.
- [27] R. J. Norman, R. W. Green-Thompson, I. Jialal, W. P. Soutter, N. L. Pillay, and S. M. Joubert, 'Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 15, no. 4, pp. 395–401, Oct. 1981.
- [28] D. S. Cooper, 'Hyperthyroidism', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 362, no. 9382, pp. 459–468, Aug. 2003.
- [29] J. M. Hershman, 'Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 9, no. 7, pp. 653–657, Jul. 1999.
- [30] I. Singh and J. M. Hershman, 'Pathogenesis of Hyperthyroidism', *Compr. Physiol.*, vol. 7, no. 1, pp. 67–79, Dec. 2016.
- [31] C. Bournaud and J. Orgiazzi, 'Thyroïde et grossesse', Feb. 2008.
- [32] D. A. Fisher, 'Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders', *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 40, no. 1, pp. 16–31, Mar. 1997.
- [33] R. M. Calvo *et al.*, 'Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 4, pp. 1768–1777, Apr. 2002.
- [34] S. De Leo, S. Y. Lee, and L. E. Braverman, 'Hyperthyroidism', *The Lancet*, Mar. 2016.
- [35] H. B. Burch and D. S. Cooper, 'Management of Graves Disease: A Review', *JAMA*, vol. 314, no. 23, pp. 2544–2554, Dec. 2015.
- [36] P. Abraham, A. Avenell, S. C. McGeoch, L. F. Clark, and J. S. Bevan, 'Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism', *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD003420, Jan. 2010.
- [37] D. S. Cooper and P. Laurberg, 'Hyperthyroidism in pregnancy', *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, no. 3, pp. 238–249, Nov. 2013.
- [38] J. C. Lo, S. A. Rivkees, M. Chandra, J. R. Gonzalez, J. J. Korelitz, and M. W. Kuzniewicz, 'Gestational Thyrotoxicosis, Antithyroid Drug Use and Neonatal Outcomes Within an Integrated Healthcare Delivery System', *Thyroid*, vol. 25, no. 6, pp. 698–705, Jun. 2015.
- [39] U. S. Masiukiewicz and G. N. Burrow, 'Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 9, no. 7, pp. 647–652, Jul. 1999.
- [40] C. M. Lockwood, D. G. Grenache, and A. M. Gronowski, 'Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 19, no. 8, pp. 863–868, Aug. 2009.
- [41] R. L. Kennedy, U. H. Malabu, G. Jarrod, P. Nigam, K. Kannan, and A. Rane, 'Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond', *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.*, vol. 30, no. 8, pp. 774–783, 2010.
- [42] R. H. Lee *et al.*, 'Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 200, no. 3, p. 260.e1-6, Mar. 2009.
- [43] P. Laurberg, N. Knudsen, S. Andersen, A. Carlé, I. B. Pedersen, and J. Karmisholt, 'Thyroid function and obesity', *Eur. Thyroid J.*, vol. 1, no. 3, pp. 159–167, Oct. 2012.

- [44] M. K. Kahr, K. M. Antony, M. DelBeccaro, M. Hu, K. M. Aagaard, and M. A. Suter, 'Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 84, no. 4, pp. 551–557, Apr. 2016.
- [45] T. I. M. Korevaar *et al.*, 'Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, Feb. 2017.
- [46] D. Glinoe, 'The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy', *Trends Endocrinol. Metab. TEM*, vol. 9, no. 10, pp. 403–411, Dec. 1998.
- [47] D. Glinoe, 'Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy', *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 13, Supplement, pp. S45–S54, Aug. 2003.
- [48] B. M. Casey, J. S. Dashe, C. E. Wells, D. D. McIntire, K. J. Leveno, and F. G. Cunningham, 'Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes', *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, no. 2 Pt 1, pp. 337–341, Feb. 2006.
- [49] S. Nazarpour, F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, and F. Azizi, 'Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes', *Iran. J. Reprod. Med.*, vol. 13, no. 7, pp. 387–396, Jul. 2015.
- [50] L. E. Davis, M. J. Lucas, G. D. Hankins, M. L. Roark, and F. G. Cunningham, 'Thyrotoxicosis complicating pregnancy', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 160, no. 1, pp. 63–70, Jan. 1989.
- [51] J. H. Lazarus, 'Thyroid function in pregnancy', *Br. Med. Bull.*, vol. 97, pp. 137–148, 2011.
- [52] J. R. Niebyl, 'Nausea and Vomiting in Pregnancy', *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 16, pp. 1544–1550, Oct. 2010.
- [53] T. M. Goodwin, M. Montoro, J. H. Mestman, A. E. Pekary, and J. M. Hershman, 'The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 75, no. 5, pp. 1333–1337, Nov. 1992.
- [54] J. L. Bailit, 'Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 193, no. 3 Pt 1, pp. 811–814, Sep. 2005.
- [55] O. A. Leylek, A. Cetin, M. Toyaksi, and T. Erselcan, 'Hyperthyroidism in hyperemesis gravidarum', *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 55, no. 1, pp. 33–37, Oct. 1996.
- [56] P. von Dadelszen, 'The Etiology of Nausea and Vomiting of Pregnancy'.
- [57] T. M. Goodwin, 'Hyperemesis gravidarum', *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 35, no. 3, p. 401–417, viii, Sep. 2008.
- [58] G. Chiossi, I. Neri, M. Cavazzuti, G. Basso, and F. Facchinetti, 'Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature', *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 61, no. 4, pp. 255–268, Apr. 2006.
- [59] L. Dodds, D. B. Fell, K. S. Joseph, V. M. Allen, and B. Butler, 'Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum', *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, no. 2 Pt 1, pp. 285–292, Feb. 2006.
- [60] P. C. Tan, R. Jacob, K. F. Quek, and S. Z. Omar, 'The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum', *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 113, no. 6, pp. 733–737, Jun. 2006.
- [61] K. Matsuo, N. Ushioda, M. Nagamatsu, and T. Kimura, 'Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population', *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 64, no. 4, pp. 213–216, 2007.
- [62] A. M. Grijbovski, A. Vikanes, C. Stoltenberg, and P. Magnus, 'Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway', *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 87, no. 1, pp. 20–25, 2008.
- [63] A. Price, R. Davies, S. R. Heller, A. Milford-Ward, and A. P. Weetman, 'Asian women are at increased risk of gestational thyrotoxicosis', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 81, no. 3, pp. 1160–1163, Mar. 1996.
- [64] Y. Zhang *et al.*, 'Familial aggregation of hyperemesis gravidarum', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, no. 3, p. 230.e1-7, Mar. 2011.

- [65] G. Koren, S. Madjunkova, and C. Maltepe, 'The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome--a systematic review', *Reprod. Toxicol. Elmsford N*, vol. 47, pp. 77–80, Aug. 2014.
- [66] M. Kimura *et al.*, 'Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 38, no. 4, pp. 345–350, Apr. 1993.
- [67] A. Yoshihara *et al.*, 'Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: Is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT?', *Endocr. J.*, vol. 62, no. 6, pp. 557–560, 2015.
- [68] A. Carlé *et al.*, 'Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 169, no. 5, pp. 537–545, Nov. 2013.
- [69] J. P. Grün, S. Meuris, P. De Nayer, and D. Glinioer, 'The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 46, no. 6, pp. 719–725, Jun. 1997.
- [70] J. Ginsberg, R. Z. Lewanczuk, and L. H. Honore, 'Hyperplacentosis: a novel cause of hyperthyroidism', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 11, no. 4, pp. 393–396, Apr. 2001.
- [71] R. B. Gherman, J. H. Mestman, A. J. Satin, and T. M. Goodwin, 'Intractable hyperemesis gravidarum, transient hyperthyroidism and intrauterine growth restriction associated with hyperreactio luteinalis. A case report', *J. Reprod. Med.*, vol. 48, no. 7, pp. 553–556, Jul. 2003.
- [72] A. L. Coulon *et al.*, 'Prolonged and Severe Gestational Thyrotoxicosis Due to Enhanced hCG Sensitivity of a Mutant Thyrotropin Receptor', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 1, pp. 10–11, Jan. 2016.
- [73] A. P. Weetman, 'Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms', *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 6, no. 6, pp. 311–318, Jun. 2010.
- [74] T. I. M. Korevaar *et al.*, 'The Risk of Preeclampsia According to High Thyroid Function in Pregnancy Differs by hCG Concentration', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 12, pp. 5037–5043, Dec. 2016.
- [75] M. Medici, W. E. Visser, T. J. Visser, and R. P. Peeters, 'Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand?', *Endocr. Rev.*, vol. 36, no. 2, pp. 214–244, Apr. 2015.
- [76] L. K. Millar, D. A. Wing, A. S. Leung, P. P. Koonings, M. N. Montoro, and J. H. Mestman, 'Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism', *Obstet. Gynecol.*, vol. 84, no. 6, pp. 946–949, Dec. 1994.
- [77] S. Kinomoto-Kondo *et al.*, 'The effects of gestational transient thyrotoxicosis on the perinatal outcomes: a case-control study', *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 295, no. 1, pp. 87–93, Jan. 2017.
- [78] J. S. Sheffield and F. G. Cunningham, 'Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 190, no. 1, pp. 211–217, Jan. 2004.
- [79] V. B. Nannaka and D. Lvovsky, 'A rare case of gestational thyrotoxicosis as a cause of acute myocardial infarction', *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.*, vol. 2016, 2016.
- [80] P.-Y. Su *et al.*, 'Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 10, pp. 3234–3241, Oct. 2011.
- [81] M. Medici *et al.*, 'Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 12, pp. E2591-2598, Dec. 2014.
- [82] S. Luewan, P. Chakkabut, and T. Tongsong, 'Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study', *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 283, no. 2, pp. 243–247, Feb. 2011.
- [83] N. Arbib, E. Hadar, O. Sneh-Arbib, R. Chen, A. Wiznitzer, and R. Gabbay-Benziv, 'First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome', *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, pp. 1–5, Oct. 2016.

- [84] S. Sun, X. Qiu, and J. Zhou, 'Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis', *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 40, no. 6, pp. 1567–1572, Jun. 2014.
- [85] S. L. Andersen, J. Olsen, C. S. Wu, and P. Laurberg, 'Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study', *Eur. Thyroid J.*, vol. 2, no. 2, pp. 135–144, Jun. 2013.
- [86] J. Y. L. Tan, K. C. Loh, G. S. H. Yeo, and Y. C. Chee, 'Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum', *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 109, no. 6, pp. 683–688, Jun. 2002.
- [87] N. Ishikawa, 'The relationship between neonatal developmental dysplasia of the hip and maternal hyperthyroidism', *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 28, no. 4, pp. 432–434, Jun. 2008.
- [88] T. Männistö, P. Mendola, U. Reddy, and S. K. Laughon, 'Neonatal Outcomes and Birth Weight in Pregnancies Complicated by Maternal Thyroid Disease', *Am. J. Epidemiol.*, vol. 178, no. 5, pp. 731–740, Jan. 2013.
- [89] M. J. E. Kempers, D. A. van Tijn, A. S. P. van Trotsenburg, J. J. M. de Vijlder, B. M. Wiedijk, and T. Vulmsa, 'Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 12, pp. 5851–5857, Dec. 2003.
- [90] M. Polak *et al.*, 'Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease', *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 2, pp. 289–302, Jun. 2004.
- [91] T. I. M. Korevaar *et al.*, 'Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study', *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 4, no. 1, pp. 35–43, Jan. 2016.
- [92] Z. Tong *et al.*, 'The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 19, p. e3677, May 2016.
- [93] R. Bouillon *et al.*, 'Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum', *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 143, no. 8, pp. 922–926, Aug. 1982.
- [94] N. Buyukkayaci Duman, O. Ozcan, and M. Ö. Bostanci, 'Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity, thyroid hormones and fetal health: a prospective case control study', *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 292, no. 2, pp. 307–312, Aug. 2015.
- [95] R. H. Mortimer, G. R. Cannell, R. S. Addison, L. P. Johnson, M. S. Roberts, and I. Bernus, 'Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 9, pp. 3099–3102, Sep. 1997.
- [96] N. Momotani, J. Y. Noh, N. Ishikawa, and K. Ito, 'Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 11, pp. 3633–3636, Nov. 1997.
- [97] A. Yoshihara *et al.*, 'Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 7, pp. 2396–2403, Jul. 2012.
- [98] D. Luton *et al.*, 'Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 11, pp. 6093–6098, Nov. 2005.
- [99] P. Laurberg, B. Nygaard, D. Glinioer, M. Grussendorf, and J. Orgiazzi, 'Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 139, no. 6, pp. 584–586, 1998.
- [100] R. Lavado-Autric *et al.*, 'Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny', *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 7, pp. 1073–1082, Apr. 2003.
- [101] R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi, A. Tinelli, T. Mangieri, and A. Stagnaro-Green, 'Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 6, pp. E920-924, Jun. 2011.
- [102] E. A. P. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot, and R. Pijnenborg, 'Pre-eclampsia', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 376, no. 9741, pp. 631–644, Aug. 2010.

[103] 'Mise en évidence d'une carence iodée dans le Cirque de Salazie (Ile de la Réunion). Analyse de ses causes nutritionnelles et étude de ses conséquences. Base documentaire BDSP

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil

Patiente :

Date de naissance :

Année de la grossesse :

Date de début de grossesse ou date des dernières règles :

Procréation Médicalement Assistée : O / N Si oui, type :

ATCD :

- Diabète : O/N
- HTA : O/N
- Autres :

ATCD gynécologique :

Tabagisme :

Ethnie :

Traitement au long cours :

Grossesse gémellaire ? O/N

Paramètres en début de grossesse :

- Poids :
- Taille :
- Perte de poids :

Vomissements :

- Nombres d'hospitalisations :
- Durée totale d'hospitalisation :

Biologie :

- Age gestationnel au bilan :
- TSH (mUi/l) :
- T3 libre (pmol/l) :
- T4 libre (pmol/l) :
- TRAb / AcTPO :
- hCG :
- Kaliémie (mmol/l) :
- Créatinine ($\mu\text{mol/l}$) / DFG (ml/min) :
- Bilan hépatique ASAT / ALAT /GGT (U/l) :
- Leucocytes (G/l) / PNN (G/l) :

Avis spécialisé ? O/N

Traitement ? O / N

Si ATS : lequel ?

Dose initiale (cp /jour) ?

Dose maximale (cp/jour) ?

Durée du traitement (j) ?

Effets secondaires :

Complications :

- Grossesse :
 - HTA gravidique ? O/N
 - Diabète gestationnel ? O/N
 - Infection ? O/N
 - Maladie thromboembolique veineuse ? O/N
 - Insuffisance cardiaque ? O/N
 - Menace d'accouchement prématuré ? O/N
 - RCIU ? O/N
 - Autres :

- Accouchement
 - Voie basse/ césarienne
 - Pré-éclampsie ? O/N
 - Hémorragie de la délivrance ? O/N
 - Infection du per-partum ? O/N
 - Prématurité ?
 - Age gestationnel à la délivrance ?

- Paramètres néonataux :
 - Poids de naissance :
 - Taille à la naissance :
 - Décès néonatal :
 - APGAR à 10 minutes :
 - pH du cordon :
 - Transfert en soins intensifs/ réanimation néo natale :
 - Malformations ?

Questionnaire téléphonique

Annexe 2 : Questionnaire de données recueillies par téléphone

- 1- Antécédent précédant la grossesse :
 - a. Diabète ?
 - b. Maladie thyroïdienne ?
 - c. Autres ?
- 2- Prise de traitement antérieur au début de la grossesse ?
- 3- Tabagisme actif pendant la grossesse ?
- 4- Recours à la Procréation Médicalement Assistée ?
- 5- Statut gestationnel
 - a. Parité
 - b. Antécédent d'*hyperemesis gravidarum*
- 6- Paramètres en début de grossesse :
 - a. Poids / Taille
 - b. Perte de poids maximale au décours des vomissements
- 7- Complication survenue pendant la grossesse (à l'aide du carnet de grossesse) :
 - a. Diabète gestationnel
 - b. Hypertension artérielle gravidique
 - c. Infections
 - d. Maladie thromboembolique veineuse
 - e. Insuffisance cardiaque
 - f. Retard de croissance intra-utérin
- 8- Concernant l'hyperthyroïdie :
 - a. Y a-t'il eu un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue ?
 - b. Avez-vous reçu un traitement spécial pour la thyroïde ?
 - c. Si oui : Lequel ? quel dosage ? Combien de temps ? Y at-il eu des effets secondaires ?
- 9- Comment s'est déroulé votre accouchement :
 - a. Césarienne ou Accouchement voie basse ?
 - b. Pré-éclampsie ?
 - c. Fièvre/ infection pendant le travail ?
 - d. Age gestationnel au terme ?
- 10- Paramètres de l'enfant (à l'aide du carnet de santé) :
 - a. Poids de naissance
 - b. Taille de naissance
 - c. Apgar à 10 minutes
 - d. Transfert en soins intensifs/réanimation
 - e. Malformations / intervention chirurgicale
 - f. Dysfonctionnement thyroïdien
- 11- Age actuel de l'enfant
- 12- Développement pondéral au cours de la 1^{ère} année de vie (à l'aide du carnet de santé) : courbe du poids normale, en dessous du 5^{ème} percentile ou en dessus du 95^{ème} percentile ?
- 13- Développement statural au cours de la 1^{ère} année de vie (à l'aide du carnet de santé) : courbe de taille normale, en dessous du 5^{ème} percentile, ou en dessus du 95^{ème} percentile ?
- 14- Scolarité / développement psychomoteur : normal, avance ou proposition de saut de classe, retard ou proposition de redoublement.

RESUME EN ANGLAIS

Introduction : Transient gestational hyperthyroidism occurs frequently in *hyperemesis gravidarum*. Uncontrolled gestational hyperthyroidism that persists during pregnancy is associated with more preeclampsia, prematurity, fetal growth restriction and low birth weight. Specific risk due to severe transient thyrotoxicosis has not been properly evaluated, and antithyroid drug (ATD) is usually reserved for very severe form.

Material and methods : Retrospective single center study about 202 patients admitted for vomiting during pregnancy with biological hyperthyroidism. Comparison about outcomes of the pregnancy, neonatal period and children development between one group in transient thyrotoxicosis and one control group in subclinical hyperthyroidism.

Results : Among the focused complications, thyrotoxicosis group (n= 156) had no more miscarriage, hypertensive events, fetal growth restriction, prematurity, or low birth weight than the subclinical group (n= 46). The 7 miscarriage occurred in the untreated thyrotoxicosis group. No difference found between the two groups comparing development of height, weight and psychomotricity. 18 patients with thyrotoxicosis were treated: no fetal dysthyroidism or change in pregnancy outcome. Among cases of malformations, 7 of 8 were in the thyrotoxicosis group, and some of them were extremely rare (trigonocephaly, encephalocele).

Conclusion : Transient gestational thyrotoxicosis is not associated with a higher risk of complications of pregnancy in our study. However rare malformations are described and more miscarriage happened in untreated thyrotoxicosis group.