



HAL
open science

Hypothyroïdie et grossesse : l'intérêt d'une prise en charge systématique. Revue de littérature

Léa Boulart

► To cite this version:

Léa Boulart. Hypothyroïdie et grossesse : l'intérêt d'une prise en charge systématique. Revue de littérature. Gynécologie et obstétrique. 2021. <dumas-04989472>

HAL Id: dumas-04989472

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04989472v1>

Submitted on 13 Mar 2025

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ECOLE DE SAGES-FEMMES D'AMIENS

Année 2020-2021

Léa BOULART

Hypothyroïdie et grossesse :
L'intérêt d'une prise en charge systématique
Revue de littérature

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
GLOSSAIRE	3
INTRODUCTION	5
1. Justification scientifique.....	5
1.1. La physiologie de la thyroïde	5
1.2. La fonction thyroïdienne pendant la grossesse	6
1.3. Les pathologies thyroïdiennes pendant la grossesse.....	7
1.4. L'hypothyroïdie	8
1.5. Pratiques cliniques	9
1.6. Retentissement sur la grossesse et le fœtus	10
1.7. Traitement.....	10
2. Problématique.....	11
3. Objectifs : principal et secondaire	11
4. Retombées attendues	11
MATERIEL ET METHODE	12
1. Type d'étude.....	12
2. Population recrutée	12
3. Hypothèses : principale et secondaire.....	12
4. Bases de données	12
RESULTATS	15
1. Dépistage.....	15
2. Seuil de dosage.....	17
3. Complications materno-fœtales.....	18
4. Traitement et terme de la prise en charge	22
DISCUSSION	26
1. Analyse des résultats.....	26
2. Analyse des points forts et des limites de l'étude	29
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	32
ANNEXES	35

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la participation de plusieurs personnes à qui je souhaiterais témoigner toute ma gratitude.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de mémoire, Dr Franklin DESDOITS, pour sa disponibilité et ses judicieux conseils ainsi que de m'avoir encadrée, orientée et aidée dans la réflexion et la rédaction de mon mémoire.

Je désire également remercier l'équipe pédagogique de l'école de Sage-Femme d'Amiens qui m'a fourni les outils nécessaires à l'aboutissement de ce projet.

Un grand merci à Madame Pascale DAUNE pour m'avoir guidée pendant ce mémoire. Ses conseils m'ont été précieux.

Je remercie mes amies de promotion qui m'ont offert leur aide et leur soutien durant ces quatre années.

J'adresse mes sincères remerciements à mon entourage et en particulier à mes parents et ma sœur pour m'avoir épaulée, encouragée et soutenue tout au long de mon cursus.

A tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

GLOSSAIRE

CNGOF :	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CPDPN :	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
DT1 :	Diabète de type 1
FCS :	Fausse couche spontanée
FT3 :	Tri-iodothyronine libre
FT4 :	Thyroxine libre
hCG :	Human chorionic gonadotropin
IC :	Intervalle de confiance
IMC :	Indice de masse corporelle
INED :	Institut national d'études démographiques
LDL :	Low density lipoprotein
mUI/l :	Milli- unité internationale par litre
OR :	Odd ratio
QI :	Quotient intellectuel
SA :	Semaine d'aménorrhée
SCH :	Hypothyroïdie frustrée
SG :	Semaine de gestation
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Thyroxine
TBG :	Thyroxine-binding globulin
TG :	Thyroglobuline
TgAb :	Anticorps anti thyroglobuline
TPOAb/anti-TPO :	Anticorps anti- thyroperoxydase

TRH : Thyrotropin releasing hormone
TSH : Thyroid stimulating hormone
TSV : Tachycardie supraventriculaire

INTRODUCTION

1. Justification scientifique

1.1. La physiologie de la thyroïde

Le mécanisme de sécrétion des hormones thyroïdiennes concernent l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde. L'hypothalamus va sécréter l'hormone TRH qui va entraîner la production de TSH par l'antéhypophyse. La TSH va se fixer sur les récepteurs de la thyroïde qui aura pour effet la sécrétion de 2 hormones :

- La thyroxine (T4) : forme inactive
- La triiodothyronine (T3) : forme active, on note également qu'il existe une conversion de T4 en T3, effectuée dans le foie et les reins. Cela équivaut à environ 80% de la T3 dans la circulation.

Les hormones T3 et T4 vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse afin de réguler la production des hormones thyroïdiennes (TRH et TSH).(1)

En ce qui concerne les effets des hormones thyroïdiennes, on remarque qu'elles agissent à plusieurs niveaux :

- Action sur la croissance staturo-pondérale : Défaut d'ossification avant la naissance et défaut dans le développement staturo-pondérale après
- Maturation du système nerveux central
- Augmentation du métabolisme basal (action sur l'oxygénation du cœur, des muscles squelettiques, le foie, les reins) et thermogénèse
- Cœur : augmentation du débit et du rythme cardiaque
- Muscle strié : l'hypothyroïdie a un effet de ralentissement sur la contraction et l'hyperthyroïdie une fonte musculaire
- Tissu adipeux : augmentation de la sensibilité des tissus adipeux et impact sur le cholestérol(2)

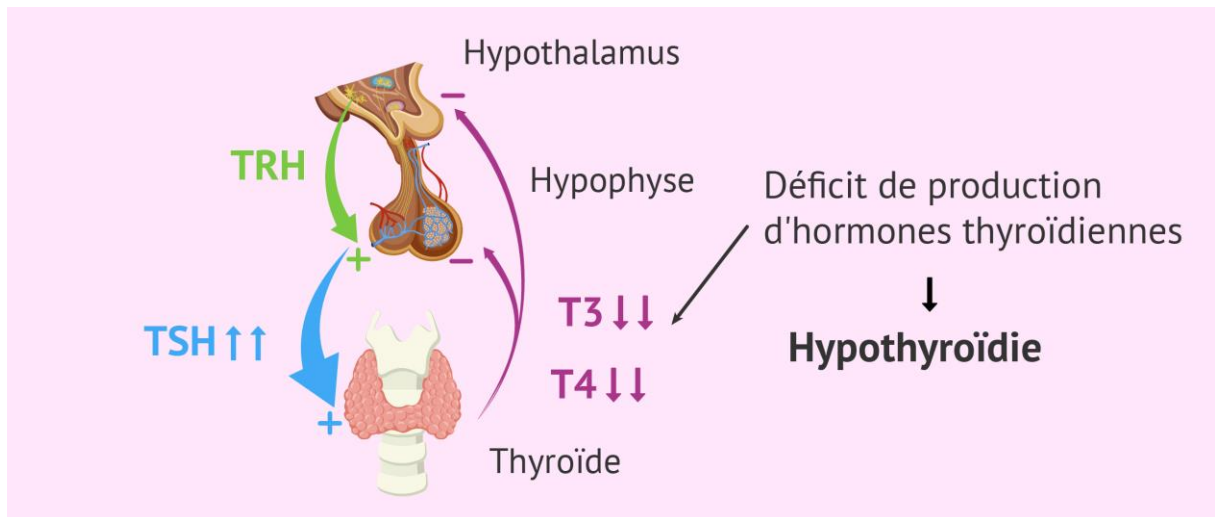


Figure 1 : Schéma du mécanisme de la thyroïde(3)

Dans le cas de l'hypothyroïdie elle peut être de deux origines : centrale avec des troubles hypothalamiques ayant pour effet la diminution de la production de TSH qui affecte la sécrétion ou le transport de TRH vers l'hypophyse ; périphérique avec un défaut de production hormonale par la glande thyroïde. (4)

1.2. La fonction thyroïdienne pendant la grossesse

Selon les recommandations du Collège National des gynécologues et obstétriciens français, quand une femme est enceinte, des modifications physiologiques sont observées sur plusieurs plans, la glande thyroïdienne n'y faisant pas exception.

Au niveau biologique, on observe une élévation des taux circulants de TBG, la principale protéine de transport de la thyroxine, causée par l'hyperœstrogénie. Il s'ensuit une augmentation des taux de thyroxine (T4) et triiodothyronine totales (T3) rendant leurs dosages négligeables puisqu'ils fausseraient les résultats, on utilisera donc leurs formes libres (FT4 et FT3). Ces dernières peuvent, en fin de grossesse, diminuer sans que cela devienne pathologique, par hémodilution.(5)

Au niveau fœtal, les hormones thyroïdiennes ont un rôle majeur pour le développement cérébral car elles sont présentes à différentes étapes histologiques et fonctionnelles du développement (neurogénèse, migration neuronale, régulation des dendrites). Le statut thyroïdien de la mère joue un rôle fondamental à toutes les phases de la grossesse. Cependant, il est primordial de le connaître au 1^{er} trimestre car l'hormone T4 maternelle est précurseur de la T3 tissulaire fœtale d'où la nécessité d'une euthyroïdie maternelle. Concernant la barrière placentaire, seule la TSH ne la franchit pas donc le reste passe notamment tous les antithyroïdiens de synthèse, tous les anticorps, l'iode et la TRH. La fonction thyroïdienne fœtale peut donc être impactée par une carence hormonale chez la mère. (5)

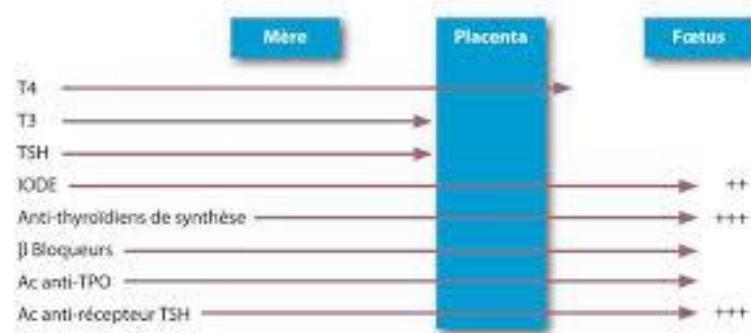


Figure 2 : Passage placentaire des éléments thyroïdiens. Source CPDPN Grenoble (6)

1.3. Les pathologies thyroïdiennes pendant la grossesse

Les différentes pathologies thyroïdiennes rencontrées pendant la grossesse sont diverses. Il existe 3 catégories principales :

- Maladie auto-immune asymptomatique
 - o Anticorps thyroïdien positif : Anticorps anti-TPO (TPOAb), anticorps anti-Tg (TgAb) : Euthyroïdie avec TSH normal.
- Hypothyroïdie symptomatique ou maladie de Hashimoto
 - o Destruction tissulaire thyroïdienne auto-immune
 - o Anticorps anti-TPO (TPOAb), anticorps anti-Tg (TgAb) ou Anticorps circulant bloquant les récepteurs TSH. TSH augmenté.
- Hyperthyroïdie périphérique auto-immune ou Maladie de Basedow (7)

1.4. L'hypothyroïdie

Les pathologies thyroïdiennes sont la 2^{ème} cause de maladie endocrinienne pendant la grossesse. L'hypothyroïdie pendant la grossesse a une fréquence de 0,3 à 0,7%. Leur fréquence est assez significative avec une incidence entre 200 et 4 000 nouveaux cas par an (8) donc un retentissement sur la grossesse est possible. En effet, des conséquences sur le développement du fœtus (mortalité, retard du développement cérébral, dysthyroïdie fœtale...) ont été démontrées. Il est donc important de détecter, déterminer le type et éventuellement traiter la pathologie, idéalement avant la conception. Notre travail va ici se concentrer sur l'hypothyroïdie.(5)

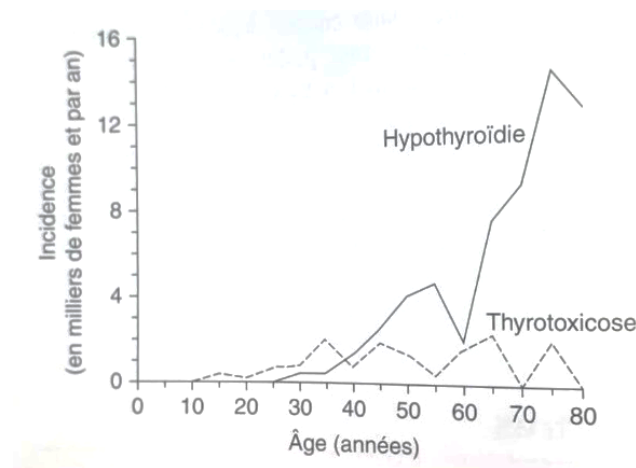


Figure 3 : Evolution au cours de l'âge de l'incidence de l'hypothyroïdie(9)

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, l'hypothyroïdie est un dysfonctionnement de la glande thyroïdienne provoquant une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes qui entraîne un état d'hypométabolisme. Sa prévalence est de 1 à 2% et touche majoritairement les femmes. Elle se déclare en moyenne à 60 ans. (10)

Sur le plan clinique, on retrouve deux présentations : les hypothyroïdies périphériques symptomatiques et les hypothyroïdies périphériques asymptomatiques, dites frustrées, qui diffèrent par la clinique et la biologie. Elle se définit par une TSH augmentée et une FT4 normale ou basse.

- Concernant l'hypothyroïdie symptomatique, les signes cliniques sont nombreux, variés et peu spécifiques. On retrouve notamment l'asthénie dans la majorité des cas, souvent intense pouvant conduire à des ralentissements de l'activité, des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire ou encore des attitudes dépressives. Par ailleurs, on peut retrouver des signes cliniques comme la prise de poids, la constipation, la frilosité, la raucité de la voix, des crampes, des douleurs musculaires, la peau sèche, la chute des cheveux et autres sont évocateurs d'une hypothyroïdie.
- A propos de l'hypothyroïdie frustrée, elle est infraclinique et asymptomatique. Aussi, il est possible qu'elle évolue vers une hypothyroïdie avérée notamment si les anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) sont positifs. La fréquence en 2018 est de 2 à 5% selon le *BMJ Best Practice*. Le principal effet clinique de l'hypothyroïdie frustrée concerne le cœur (dysfonction ventriculaire gauche diastolique au repos et systolique à l'effort). Des répercussions éventuelles neuropsychiques et sur la qualité de vie peuvent être constatées de manière très inconstantes. Au niveau biologique, seul le profil lipidique peut s'avérer perturbé (majoration du taux de LDL, pouvant aboutir à des troubles athéromateux). Ces retentissements sont réversibles avec un traitement. (10) (Annexe 1)

1.5. Pratiques cliniques

Les pratiques cliniques actuelles sont les suivantes pour toutes patientes présentant les facteurs de risques ci-dessous :

- des signes cliniques d'hypothyroïdie,
- un goitre,
- un antécédent personnel ou familial d'hypothyroïdie (traitée ou non),
- un âge de plus de 30 ans,
- des anticorps antithyroïdiens connus, un diabète de type 1 ou une maladie auto-immune,
- une infertilité, un antécédent de FCS,
- la présence d'irradiation cervicale dans l'histoire de la patiente,
- un antécédent d'accouchement prématuré, un traitement à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).

Il est nécessaire de prescrire un bilan thyroïdien (TSH, FT4) en début de grossesse (en pratique TSH seule en 1^{ère} intention). Ce bilan va permettre d'adapter les doses de manière précoce tout en sachant que les besoins en L-Thyroxine augmentent pendant la grossesse(11,12). Par la suite, il faudra donc doser les hormones thyroïdiennes tous les mois les deux premiers trimestres et au 8^{ème} mois(13).

La surveillance échographique de la thyroïde fœtale n'est pas indiquée. Les recommandations préconisent de compléter systématiquement ces femmes par Iode 150µg/24h sauf en cas de thyroïdopathie préexistante après avoir obtenu l'avis d'un endocrinologue. En pratique, cette supplémentation est rare car l'apport par l'alimentation est suffisant par l'utilisation généralisé du sel iodé notamment. (8) Pour la prise en charge néonatale, il n'y a pas de bilan systématique car le test de Guthrie fait à tous les enfants comprend le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale (Il est indispensable d'inscrire sur le test de Guthrie l'antécédent d'hypothyroïdie de la mère).(12)

1.6. Retentissement sur la grossesse et le fœtus

Les risques de l'hypothyroïdie non traitée en pré-conceptionnel et en début de grossesse sont les fausses couches à répétition et la dysovulation. Le traitement restaure la fertilité et assure un déroulement normal de la grossesse. L'hypothyroïdie maternelle non contrôlée peut également causer chez le fœtus un déficit intellectuel et un déficit moteur (de formes très variables) ainsi qu'une prématurité et un retard de croissance intra-utérin. Le CNGOF a tiré ses informations « d'études épidémiologiques qui ont peu de valeur individuelle (Haddow 1999). [...] et suggère, sans qu'il y ait encore d'argument déterminant, l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie en début de grossesse voire en péri-conceptionnel » [CNGOF, 2004]. (5,12)

1.7. Traitement

Le traitement de référence se fait par Levothyroxine per os. L'administration d'hormones thyroïdiennes va permettre de normaliser le taux d'hormones thyroïdiennes, ce qu'on appelle l'euthyroïdie entraînant ainsi la disparition des signes cliniques et des troubles fonctionnels. Pour rappel, la conversion de T4 en T3 se fait en périphérie de la glande thyroïdienne, au sein des tissus via une enzyme nommée la désiodase. La Levothyroxine doit

être introduite de manière progressive car elle entraîne une élévation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base et du rythme cardiaque. En temps normal, quand l'équilibre est obtenu, une surveillance tous les 6 à 12 mois est instaurée. Lors d'une modification des taux, l'adaptation des doses doit se faire avec prudence.(10)

2. Problématique

La problématique est donc la suivante : l'indication d'une prise en charge, à savoir dépistage et traitement, systématique de l'hypothyroïdie pendant la grossesse est-elle justifiée en 2020 ?

3. Objectifs : principal et secondaire

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'indication d'une prise en charge systématique de l'hypothyroïdie au niveau de la morbidité maternelle et fœtale chez toutes les femmes enceintes.

L'objectif secondaire est de savoir à quel moment de la grossesse cette prise en charge doit être mise en place et à quelle fréquence?

Pour ce faire, une revue systématique de la littérature sera réalisée.

4. Retombées attendues

Au travers de l'analyse des articles trouvés, les retombées attendues seraient de montrer qu'il y a bien l'utilité d'un dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse. La preuve serait le nombre conséquent de diagnostic posé suite aux études menées sur le sujet afin de pouvoir prévenir les risques de morbidités fœtales et néonatales auxquels les patientes sont exposées. En prenant plus de patientes en charge de façon optimale, on préviendrait plus précocement les complications liées à l'hypothyroïdie maternelle comme fœtale. De plus, une des attentes serait de montrer sur le long terme qu'il existe des déficits intellectuels et moteurs chez l'enfant né d'une mère atteinte d'une hypothyroïdie pendant la grossesse.

MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Le type d'étude utilisé est une revue systématique de la littérature qui permettra une recherche exhaustive.

2. Population recrutée

Les critères d'inclusion sont :

- Articles en anglais, français et espagnol
- Traitant de l'hypothyroïdie et du dépistage pendant la grossesse et/ou du traitement
- Traitant des morbidités de l'enfant associées à l'hypothyroïdie pendant la grossesse
- Format IMReD (Introduction, Matériel et méthodes, Résultats, Discussion)

Les critères de non inclusion sont :

- Articles qui ne concernent pas la grossesse
- Articles abordant l'hypothyroïdie congénitale
- Articles traitant des signes d'hypothyroïdie suite à une exposition maternelle à l'iode
- Articles ayant pour objet une autre pathologie que l'hypothyroïdie

3. Hypothèses : principale et secondaire

L'hypothèse principale est que la prise en charge systématique de l'hypothyroïdie permet une meilleure prise en charge maternelle au niveau de sa pathologie diagnostiquée ainsi qu'une prise en charge néonatale précoce.

L'hypothèse secondaire de ce travail est que la prise en charge est utile pour diminuer la morbidité néonatale, les déficits intellectuels et moteurs mais aussi la prématurité et le retard de croissance intra-utérin.

4. Bases de données

Les bases de données scientifiques utilisées dans cette revue de littérature sont Pubmed et Science direct. Différentes équations de recherches ont été utilisées.

- Sur Pubmed, l'équation « ((((((hypothyroidism[MeSH Terms]) AND (pregnancy[MeSH Terms])) AND (prenatal diagnosis[MeSH Terms])) OR (mass screening[MeSH Terms])) OR (maternal serum screening tests[MeSH Terms])) AND (Hypothyroidism / drug therapy[MeSH Terms])) NOT (congenital hypothyroidism[MeSH Terms]) » a fourni 78 résultats.
- Sur Science Direct, l'équation « (hypothyroïdie grossesse dépistage systématique traitement) », avec seuls les articles de recherches et les revues, a donné 48 résultats.

La sélection des articles et documents scientifiques a débuté le 2 mars 2020. La fin des recherches a été fixée le 14 mars 2021.

Après première lecture et l'exclusion des articles doublons, les articles concernant le fœtus/enfant, ne traitant pas de la femme enceinte et abordant une autre pathologie que l'hypothyroïdie ou une exposition maternelle à l'iode, cela fait un total de 24 articles.

La seconde lecture a permis de sélectionner 21 articles en excluant les publications ne contenant pas d'étude mais des résumés informatifs. (Annexe 2)

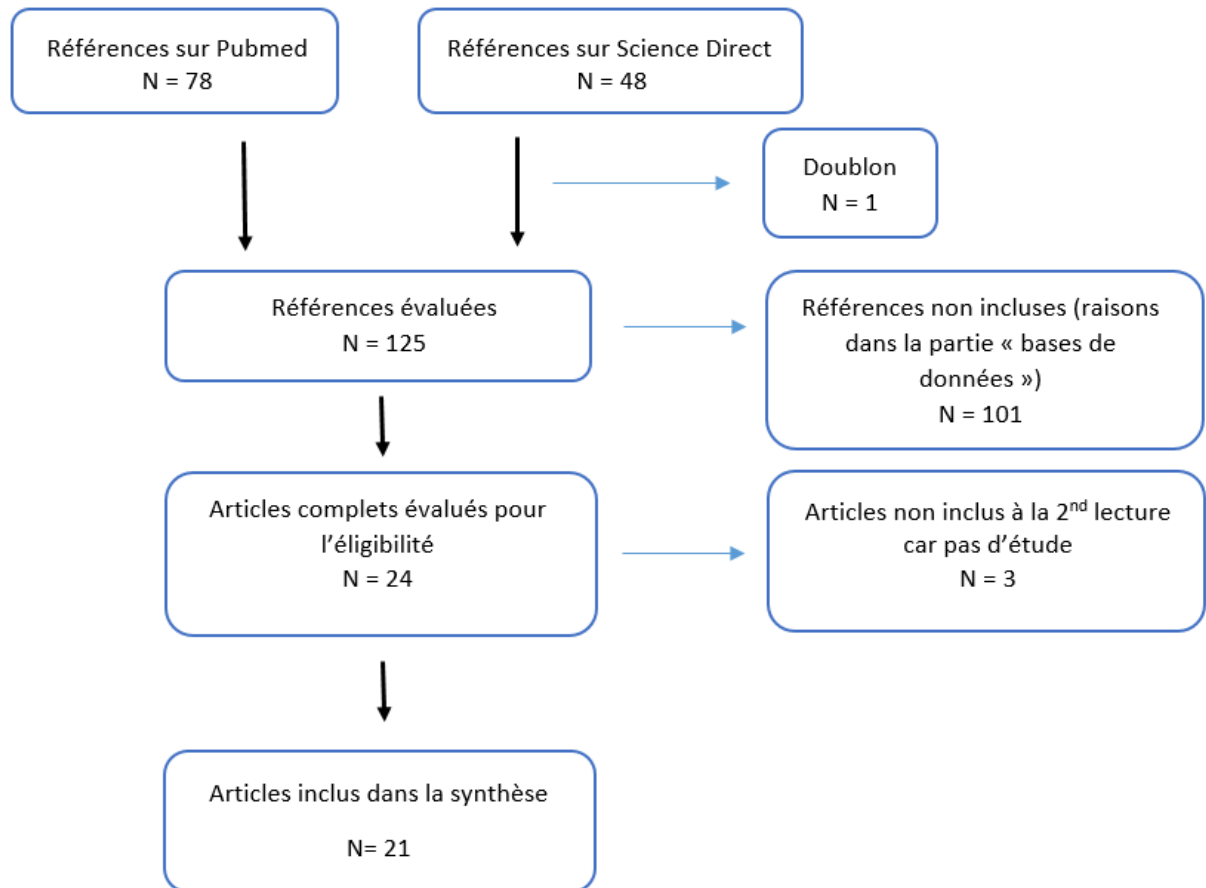


Figure 4 : Diagramme des flux

RESULTATS

Après prise de connaissance des articles sélectionnés, plusieurs thèmes ont pu être mis en évidence :

- le dépistage,
- l'objectif seuil de la TSH,
- les complications maternelles et fœtales notamment le développement cognitif de l'enfant,
- l'intérêt de traiter ou non,
- le terme de grossesse le plus favorable pour dépister et traiter si nécessaire.

1. Dépistage

Au niveau du dépistage, les études françaises retrouvées entre 2007 et 2016 recommandent un dépistage ciblé par dosage de TSH sur facteurs de risques afin de prévenir les conséquences. Pour rappel, les facteurs de risques établis par les recommandations françaises sont les suivants : signes cliniques d'hypothyroïdie, un goitre, un antécédent personnel ou familial d'hypothyroïdie (traitée ou non), des anticorps antithyroïdiens connus, un diabète de type 1 ou une maladie auto-immune, un âge de plus de 30 ans, une infertilité, un antécédent de FCS, la présence d'irradiation cervicale dans l'histoire de la patiente, un antécédent d'accouchement prématuré, un traitement à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines) (11,12). L'étude de Schlienger et al. insiste notamment sur la prévalence de l'hypothyroïdie chez les femmes atteintes de diabète de type I (27 à 45% des DT1). Pour le reste du continent européen, des recherches allemandes par Budenhofer et al. (2013) ont préconisé un dosage de la TSH systématique chez toutes les femmes en âge de procréer, réalisé par un gynécologue-obstétricien ou son médecin traitant pour optimiser la santé maternelle et le développement du fœtus. L'Espagne rejoint ce principe avec une étude rétrospective multicentrique menée en 2020 où les résultats suggéraient que l'hypothyroïdie gestationnelle pouvait être sous diagnostiquée ou mal diagnostiquée selon les centres de santé et visent une amélioration des pratiques. (14–16)

D'autre part, un questionnaire a été diffusé dans toute l'Amérique latine en 2014 afin de connaître les différentes prises en charge des cliniciens. Les praticiens des treize pays ont participé. Les résultats ont montré que le taux de dépistage universel pendant la grossesse était de 38,4% (contre 43% en Europe), que 43% recherchaient dans les groupes à haut risque et encore 19,4% (contre 17% en Europe) signalaient toujours l'absence de toute stratégie de dépistage. (17)

En 2011, deux études, dont un essai multicentrique, ont été menées en Chine incluant pour l'une 4 800 femmes enceintes et 4 438 pour l'autre. Elles mettaient en avant la prévalence de l'hypothyroïdie manifeste (respectivement 0,6% et 0,77%), de l'hypothyroïdie subclinique (respectivement 5,27% et 5,32%) et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (respectivement 8,6% et 12,96%). Ils préconisent donc un dépistage pour toutes les femmes enceintes et à différents stades de la grossesse. (18)

A l'inverse, les recherches obtenues des Etats-Unis entre 2009 et 2015 ne recommandent pas le dépistage systématique car le nombre d'études montrant un bénéfice avéré suite à ce dernier n'est pas assez important. Ils optent également pour un dépistage avec le dosage de la TSH sérique, de la FT4 et des anticorps anti-TPO chez les femmes à risque. Les femmes concernées sont celles qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, des antécédents personnels ou familiaux du même type, un goitre, des anticorps thyroïdiens positifs, un antécédent de radiation de la tête ou du cou ou une chirurgie thyroïdienne antérieure, un âge de plus de 30 ans, un diabète de type 1 ou une maladie auto-immune, un antécédent de FCS, d'accouchement prématuré ou d'infertilité, grossesses antérieures multiples (≥ 2), une obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), l'utilisation d'amiodarone ou de lithium, ou l'administration récente d'un produit de contraste radiologique iodé, une résidante d'une zone d'insuffisance iodée connue modérée à sévère. (19–23)

Concernant la définition des facteurs de risques d'hypothyroïdie, on note majoritairement un consensus entre les recommandations françaises et américaines, ces derniers incluant également la gestité, l'IMC et les habitantes de zone d'insuffisance iodée.

2. Seuil de dosage

Le dépistage de l'hypothyroïdie s'effectue avec le dosage d'une ou de plusieurs hormones thyroïdiennes notamment la TSH. La majorité des études recherchent donc à établir un seuil afin de différencier la physiologie de la pathologie et permettre une prise en charge adaptée si nécessaire.

La prévalence dépend du seuil attribué. L'étude française de Schlienger et al. répertorie différents résultats. Sur un groupe de 120 sujets, le seuil établi est supérieur à 2,5 mUI/l dans les 20 premières semaines d'aménorrhée. La même équipe a dirigé une autre recherche contenant 1 030 participants montrant un seuil au-delà de 4,07 mUI/l tandis que dans le reste de la France, il est supérieur à 3,6 mUI/l pour une étude de 712 personnes. Dans la même publication, la valeur seuil est comprise entre 2,74 et 5,09 mUI/l selon le stade de la grossesse. Cependant, lorsque la limite supérieure de TSH est fixée à 2,5 mU/l dans les quatre premiers mois de la gestation, la résultante est une hausse de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste car la sensibilité est augmentée. Cela revient à admettre que les femmes dont la TSH est située dans la zone 2,5 à 4,5 mUI/l présentent une pathologie thyroïdienne avec des possibles répercussions fœto-maternelles. (15)

En ce qui concerne le seuil de TSH, il conclut sur l'importance de le définir en fonction du stade de la grossesse. D'autres recherches françaises comme celle de Caron et al. ou encore Emile et al. rejoignent cette conclusion. (24,25)

Des dosages effectués en Espagne en 2020 montrent des valeurs de TSH plus élevées (>2,5 mUI/l) au cours du premier trimestre de gestation comparativement au dosage en pré-conceptionnel (94,4% contre 67% respectivement). Cela montre l'importance de ne pas se baser uniquement sur un dosage normal avant la grossesse car les besoins augmentent pendant la gestation. (14)

Medeiros et al. d'Amérique Latine est en accord avec la nécessité d'établir un objectif seuil pour la TSH mais également pour le dosage de FT4, FT3 et des anticorps anti-TPO sans que l'article ne précise le seuil. Dans son questionnaire informatisé, 70% des praticiens recommandaient en 2014 un certain taux de TSH en fonction des trimestres de grossesse. (17)

Dans les pays asiatiques, Teng et al. a utilisé des intervalles de références spécifiques à la gestation pour les paramètres thyroïdiens en Chine et a mentionné différents seuils de TSH au premier trimestre : à Hong Kong, la limite supérieure est de 2,3 mUI/l en comparaison avec la société DPC (pour les formations des professionnels de santé) où elle se situe à 3,93 mUI/l et l'entreprise Bayer qui l'établit à 4,51 mUI/l. (18)

En 2009, Burman et al. a également notifié l'importance de déterminer des objectifs seuils de TSH pendant la grossesse. De plus, Negro et al. en 2011 présente les recommandations américaines fixant les valeurs seuils de TSH à 2,5 mUI/l au premier trimestre et 3,0 mUI/l au deuxième et troisième trimestre. Néanmoins, Korevaar et al. fait l'observation suivante : un seuil trop bas entre 2,5 et 3 mUI/l entraîne un potentiel surdiagnostic. (22,26,27)

Concernant le seuil de TSH, on remarque un consensus global des différentes communautés scientifiques sur l'importance de le définir mais le taux établi diverge. Sur le global des écrits, on remarque une moyenne du seuil de TSH autour de 2,5mUI/l.

3. Complications materno-fœtales

L'hypothyroïdie est sujette à des complications autant maternelles que fœtales qui font l'objet de démonstrations scientifiques.

Concernant tout d'abord les répercussions maternelles, Schlienger et al. en 2007 expose les complications en fonction de la pathologie. Les risques de l'hypothyroïdie avérée sont l'hypertension artérielle gravidique, l'anémie, la pré-éclampsie, l'éclampsie, la fausse couche spontanée et l'insuffisance cardiaque. Pour l'hypothyroïdie frustre, on retrouve des complications similaires mais la difficulté réside dans le fait de connaître la véritable étiologie. Montoro et al. établit aussi un lien entre cette pathologie et l'hypertension artérielle gravidique. En Allemagne, Budenhofer et al. conclut que les troubles thyroïdiens affectent négativement l'issue de la grossesse. Cependant, l'analyse secondaire d'une étude prospective, contenant 24 584 femmes euthyroïdiennes (93%) et 284 femmes (1%) avec des valeurs initiales anormales suggérant une hypothyroïdie dont 47 femmes (0,2%) à qui le diagnostic d'une hypothyroïdie a été confirmé. Celle-ci menée par Bryant et al. en 2015 ne démontre pas de risque, comme la

pré-éclampsie par exemple, plus important chez une femme dysthyroïdienne en comparaison à une femme euthyroïdienne. (15,16,21,23)

Au vue des différentes lectures effectuées, on note l'élévation de la fréquence des troubles de la fertilité chez les individus atteints d'hypothyroïdie. L'étude de Redmond et al. en 2002 indique qu'une hypothyroïdie, même légère, influe sur le taux de FCS et de mort fœtale tardive. L'étude d'Abalovich et al. relate des résultats identiques. (26,28)

De plus, on distingue dans plusieurs recherches une corrélation entre la présence d'anticorps anti-TPO et la fréquence des FCS. Selon une étude danoise citée par Schlienger et al., la présence de ces anticorps est un signe d'infertilité. (15)

Une recherche américaine de 2011 (Negro et al.) soumet également un lien entre la FCS et des anticorps anti-TPO positifs (550 grossesses ont été incluses). Ils ont aussi répertorié 31 études qui totalisent 12 126 patients révélant que les femmes porteuses d'anticorps thyroïdiens ont un risque de fausse couche 4 fois plus élevé selon les études de cohorte et un risque accru de 1,8 fois selon les cas. En 2017, Korevaar et al. évoque l'association d'anticorps anti-TPO positif et un taux de TSH élevé à une augmentation du risque d'issues défavorables de la grossesse. (26,27)

Cependant, au sein de cette association anticorps anti-TPO et TSH, la seule présence des anticorps accroît les risques. En effet, une méta-analyse de Barbieri et al. (Etats-Unis, 2019) de 47 045 femmes enceintes apporte les résultats suivants : les taux de prématurité chez les femmes avec et sans anticorps antithyroïdiens étaient de 6,9% et 4,9% ((OR : 1,33; IC à 95%, 1,15-1,56)), respectivement. Il s'est également appuyé, avant ses recherches, sur des études observationnelles montrant un lien entre les anticorps anti-TPO et la réduction de la fécondité ainsi que l'augmentation de FCS, et de naissance prématurée.(20)

Plus particulièrement, sur la notion d'accouchement prématuré (avant 37 SA) en lien avec cette pathologie, on retrouve plusieurs données. Cette même étude de 47 045 femmes rapporte également que les taux de naissances prématurées chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique et chez les femmes euthyroïdiennes étaient respectivement de

6,1% et 5,0%. Les essais randomisés ne démontrent pas que les SCH légères ont un impact majeur sur l'issue de la grossesse. De plus, Schlienger et al. rapporte également, selon une étude de 17 000 femmes, que l'hypothyroïdie est associée à une augmentation de décollement placentaire et d'accouchements prématurés avant 34 SA. Il constate en outre que le nombre de naissances prématurées est majoré lorsque le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/l. A contrario, l'étude rétrospective multicentrique espagnole de Donnay et al. (2020) a constaté que, sur un ensemble de patientes enceintes atteintes d'hypothyroïdie hospitalisées pour accoucher entre mars 2013 et juillet 2014 recrutées dans 14 centres (n= 257), l'âge moyen d'entrée en travail était de 39 SA. Le nombre de participants montre que ce n'est pas significatif comparé aux autres démonstrations scientifiques. (14,15,20)

Par ailleurs, les effets de l'hypothyroïdie sur l'être en devenir du stade fœtal à l'enfance ont été analysés dans plusieurs recherches scientifiques. Les études montrent que les enfants nés de mères hypothyroïdiennes avérées sont plus à risque de troubles de la croissance à divers degrés tels que des petits poids pour l'âge gestationnel, des retards de croissance intra-utérin voire des macrosomies. Rotondi et al. en 1999 a choisi d'instaurer un rythme régulier de surveillance échographique afin de surveiller cette croissance dans le cadre de l'hypothyroïdie. Une recherche française de 94 000 femmes enceintes par Allan et al. mentionnée par Schlienger et al. observe un accroissement de la mortalité fœtale. Ce dernier mentionne également l'étude prospective de Casey et al. où l'on note une majoration de l'admission des nouveau-nés en soins intensifs. (15,21,29)

L'équipe américaine de Johnson en 2015 s'est penchée en particulier sur la fréquence des tachycardies supraventriculaires chez les enfants nés de mères atteintes d'hypothyroïdie par le biais d'une étude cas témoin. Les dossiers de 124 mères ont été recueillis, 28 fœtus étaient atteints de tachycardie supraventriculaire et un groupe témoin de 112 fœtus étaient dépistés pour des conditions non cardiaques. Chez les fœtus porteurs d'une tachycardie supraventriculaire, 21% des mères avaient une pathologie thyroïdienne dont 83% atteintes d'hypothyroïdie contre 3% des témoins. Dans cette cohorte, l'affection maternelle la plus fréquente avec fœtus TSV était les troubles thyroïdiens ce qui suggère un dépistage prononcé des arythmies fœtales et de la TSV chez les fœtus de patientes avec une hypothyroïdie. A l'inverse, il soumet l'idée qu'un dépistage systématique des fonctions et des anticorps

thyroïdiens peut s'avérer justifié chez les mères portant un fœtus avec une tachycardie supraventriculaire.(30)

Dans l'ensemble, quand sont abordés les effets de l'hypothyroïdie sur l'enfant, on note que les troubles du développement cérébral sont très discutés dans les articles de recherches. Plusieurs recherches ont été menées afin de définir si un réel impact est présent. Dans l'étude française de Schlienger et al., une évaluation du quotient intellectuel des enfants dont les mères (n = 62) avaient une TSH supérieure au 98^{ème} percentile au second trimestre de la grossesse (TSH moyenne = $13,2 \pm 0,3$ mU/l) a été réalisée. Elle met en évidence une diminution du quotient intellectuel de sept points à l'âge de sept à neuf ans par rapport à des enfants nés de mères témoins appariées sur l'âge. Cet article a permis d'observer également un lien entre la présence des anticorps anti-TPO et la diminution du score de cognitivité. Du côté du Royaume-Uni, Hales et al. a dirigé 2 essais randomisés sur le développement intellectuel de l'enfant à différents âges. La première étude de 21 846 femmes enceintes a comparé le QI à 3 ans des enfants nés de mères dysthyroïdiennes traitées ou non et n'a pas conclu à une différence significative. Pour le deuxième essai, la même comparaison a été effectuée chez les mêmes enfants à 9 ans et demi en incluant des enfants nés de mères à la fonction thyroïdienne normale. La même conclusion a été faite, pour un QI inférieur à 85, les taux étaient 6,03% pour les fonctions thyroïdiennes normales, 7,56% pour les traitées et 11,22% pour les non traitées. Lazarus et al. en 2012 a lui aussi mené un essai randomisé de ce type, 21 846 femmes enceintes ont participé, au final deux groupes sont ressortis : un groupe de dépistage avec résultats positifs (n=390) et un groupe témoin (n=404). Parmi les enfants de femmes ayant obtenu des résultats positifs, les scores moyens de QI étaient respectivement de 99,2 et 100,0 dans les groupes de dépistage et témoin, les proportions d'enfants ayant un QI inférieur à 85 étaient 12,1% dans le groupe dépistage et 14,1% dans le groupe témoin, on ne note donc pas de différence significative.(15,31,32)

La démonstration scientifique dirigée par Haddow en 1999, cité par Luton et al en 2007 et Negro et al. en 2011, montre que chez les enfants de femmes ayant une TSH élevée durant la grossesse (en moyenne 13,2 mUI/l), il existait une diminution modérée mais significative des performances générales ainsi qu'une baisse du quotient intellectuel importante autour de 4 points. Cependant, Luton et al. a néanmoins évoqué les recherches de Pop et al. qui a observé en 2003 que le risque d'anomalies du développement associé à une T4 bas en début de grossesse

pouvait être annulé si la T4 se normalisait au deuxième et troisième trimestre. L'étude américaine de Klein et al., comprenant 3 groupes de femmes enceintes (groupe 1 : 14 femmes hypothyroïdiennes connues et traitées, groupe 2 : 48 femmes non traitées, groupe 3 : 124 mères témoins), a conclu que l'hypothyroïdie frustre interférait avec le développement cérébral normal du fœtus, de même que l'incidence de la déficience cognitive chez tous les nouveau-nés due à une hypothyroïdie maternelle est beaucoup plus importante que celle due à une hypothyroïdie congénitale sporadique.(26,33,34)

Une équipe chinoise s'est aussi penchée sur cette question en effectuant une étude prospective en 2011. L'effectif était le suivant : 23 femmes hypothyroïdiennes traitées, 53 sans traitement et 54 euthyroïdiennes. Les résultats ont mis en évidence l'indice de développement mental et l'indice de développement psychomoteur des enfants nés de femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie infraclinique qui étaient respectivement de 5,94 points et 6,29 points inférieurs à ceux des enfants de témoins négatifs. Ils ont observé également que la présence d'anticorps anti-TPO était en lien avec la diminution de l'indice de développement mental et l'indice de développement psychomoteur. De plus, l'ensemble des résultats précédemment présenté a été confirmé par une étude chinoise rétrospective sur le même sujet, ils ont obtenu des résultats similaires sur 1 268 femmes enceintes autrement dit une diminution de l'indice de développement mental et l'indice de développement psychomoteur (entre 7 et 10 points en moins). (18)

4. Traitement et terme de la prise en charge

Dès lors, la question se pose de la pertinence du traitement afin de traiter ces anomalies thyroïdiennes de façon optimale ainsi que le terme auquel dépister et traiter ou non.

Intérêt du traitement médicamenteux

Tout d'abord, le traitement pose une problématique notamment quant aux bénéfices apportés face aux différentes complications fœto-maternelles. Avant tout, sur le plan maternel, nous pouvons remarquer une convergence des avis sur la nécessité d'augmenter la dose du traitement de 30 à 50% en début de grossesse (14,17,20,23,25,26,33,35) afin d'optimiser toute hypothyroïdie avant la gestation car les besoins durant cette période de la vie d'une femme

accroissent. De fait, il va être important de surveiller la normalisation des hormones thyroïdiennes par des taux régulièrement prélevés et adapter le traitement si besoin (15,22,23,25,28,33). Barbieri et al. recommande un rythme de dosage de la TSH toutes les 4 semaines au premier trimestre, de même qu'il insiste sur une planification de la grossesse idéalement. Selon l'étude de Donnay et al. en 2020, sur 138 femmes déjà diagnostiquées, 92% étaient déjà sous L-thyroxine. En parallèle, dans la même étude, le diagnostic et le début du traitement a été mise en place au bout de 2,8 semaines chez les patientes diagnostiquées pendant la grossesse. Cependant, certaines recherches soulignent le fait qu'un seuil établi trop bas élèverait le taux de faux positif et induirait un risque de surdosage. (15,27)

A propos des potentiels effets du traitement sur les complications maternelles, les données divergent. Tout d'abord, l'étude de Negro et al. en 2011 expose les résultats suivants : le traitement par L-Thyroxine chez 1 000 femmes enceintes avec TSH entre 0,3 et 4,2 et possédant des anticorps anti-TPO positifs diminuerait le risque de FCS et de prématurité (résultats non chiffrés). En outre, une recherche américaine datée de 2015 (Bryant et al.) incluant 26 197 patientes hypothyroïdiennes ou non décrit des issues similaires pour les grossesses des mères traitées et des mères atteintes de la pathologie. En revanche, des essais cliniques randomisés de Barbieri et al. ne montrent pas de bénéfice du traitement pour les issues défavorables de la grossesse. De même, un autre de leur essai clinique randomisée comprenant 47 045 femmes enceintes, chez les 952 euthyroïdiennes mais avec des anticorps anti-TPO positifs, aucun effet du traitement n'a été démontré. (20,21,26)

Concernant les effets du traitement sur le devenir du fœtus, se pose la question du bénéfice sur le long terme. Plusieurs démonstrations scientifiques ont abouti à une conclusion semblable sur le développement cérébral de l'enfant dans les années à venir. Lazarus et al. (2012) a développé un essai randomisé sur 21 846 femmes avec un groupe de dépistage et un groupe témoin, ne montrant pas d'amélioration de la fonction cognitive de l'enfant à 3 ans chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie. Au Royaume-Uni, Hales et al. a dirigé deux enquêtes similaires en comparant des enfants nés de mères euthyroïdiennes, hypothyroïdiennes traitées et non traitées à 3 ans et à 9,5 ans. Il est apparu que le traitement par L-thyroxine maternelle pendant la grossesse n'a pas amélioré la cognition de l'enfant à 3 et 9,5 ans. Cela suggère que l'absence d'effet du traitement peut être le résultat de la proportion similaire de QI inférieur à 85 chez les enfants de mères avec une fonction thyroïdienne normale et chez ceux de mères dysthyroïdiennes. De même, en Chine, les résultats de la L-Thyroxine sur l'indice de

développement mental et l'indice de développement psychomoteur comparativement au groupe témoin sont pour le moins identiques. D'un autre côté, une équipe de recherche américaine a effectué en 2019 une comparaison entre 794 femmes enceintes, un groupe ayant un traitement et l'autre sans traitement, aucune différence n'a été retrouvée entre le taux de prématurité et le poids moyen de naissance, ou QI à 3 ans. L'étude a été reconduite avec 674 femmes enceintes atteintes d'une SCH légère, les résultats ont été équivalents. (18,20,31,32)

Inversement, une revue de la littérature de Klein et al. a permis de conclure que les lésions du système nerveux central du fœtus pouvaient être évitées par un traitement à la thyroxine maternelle et qu'il fallait par conséquent traiter en préconceptionnel ou le plus prématurément possible pendant la grossesse. De plus, Rotondi et al. nous apporte le cas particulier d'une jeune femme thyroïdectomisé-parathyroïdectomisé, atteinte d'hypothyroïdie sévère diagnostiquée à 29 SA et révélant un retard de croissance, après instauration du traitement afin d'obtenir une fonction thyroïdienne normale maternelle, l'enfant était cliniquement euthyroïdien à la naissance, de poids normal et non porteur d'hypothyroïdie en se basant sur trois dépistages durant le premier mois (à 1, 5 et 30 jours). (29,34)

Les avis divergent donc sur les réels bénéfices du traitement quant au devenir cérébral de l'enfant notamment.

Terme optimal de dépistage

En somme, afin d'obtenir une prise en charge optimale, il est nécessaire de savoir à quel terme dépister et traiter. La revue de littérature américaine de Klein et al. en 1999 a permis de constater que les valeurs hormonales moyennes des femmes à 17 semaines de gestation n'étaient pas meilleures que les valeurs des femmes non traitées. En outre, en l'absence de troubles thyroïdiens fœtaux, la thyroïde fœtale produit des quantités normales d'hormones après 10 à 12 semaines de gestation, le dosage hormonal maternel en devient donc superflu après ce terme. Il conclut donc à une mise en place du traitement en début de grossesse même en préconceptionnel si cela est réalisable. De même, le recueil de questionnaire auprès des praticiens de l'Amérique Latine en 2014 soumet une proposition équivalente autrement dit le dépistage et par conséquent l'instauration du traitement en préconceptionnel dans la mesure du possible voire à la première visite prénatale. Selon les recommandations américaines le terme

exact auquel dépister et traiter n'est pas défini, les experts ne tranchent pas, ils préconisent en début de grossesse. (17,25,34)

Sur le continent européen, une étude française de 2007 mentionne Glinoeur qui préconise une détermination de la TSH et des anticorps anti-TPO entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Cette dernière cite également une autre recherche composée de 17 298 femmes enceintes concluant à un dépistage avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Alexander et al. suggère une adaptation des doses du traitement avant la moitié de la gestation avec une médiane autour de 8 SA et idéalement dès la 5^{ème} semaine d'aménorrhée. A l'inverse, le cas particulier présenté précédemment de l'hypothyroïdie sévère découverte à 29 SA montre que le traitement peut-être mise en place plus tard et manifester des bénéfices sur le développement de l'enfant.(15,29,33)

DISCUSSION

1. Analyse des résultats

Au travers de la présentation des résultats suite à la lecture des différents articles, plusieurs thèmes ont été mis en évidence.

Tout d'abord, concernant le dépistage de l'hypothyroïdie, un recueil des différentes pratiques dans plusieurs pays du monde et sur l'ensemble des continents a permis une vue plutôt globale de la prise en charge de cette pathologie en fonction des lieux de pratique. La majorité cependant recommande un dépistage sur facteurs de risques prédéfinis dans les recommandations nationales qui sont fondamentalement les mêmes que ce soit en Europe ou en Amérique par exemple. A contrario, sur le continent asiatique, la décision a été prise de dépister chaque patiente pour l'hypothyroïdie à l'annonce de sa grossesse. Cependant, la limite de cette pratique réside dans l'aspect du coût économique. En effet, en 2019, on comptabilise, selon l'INED, un total de 709 850 grossesses en France. (36)

Le simple dosage de la TSH coûte 8,10€ (37) donc si l'on se base sur les pratiques asiatiques et que l'on dose uniquement la TSH pour toutes les grossesses à la consultation prénatale en dépistage systématique sur les données de 2019 revient au bas mot à 5 749 785€. Ce montant pèse donc lourd dans la balance en comparaison des bénéfices apportés d'où l'intérêt de sélectionner les patientes sur facteurs de risques. Pour une patiente avec un résultat pathologique, un contrôle de la TSH ainsi que les dosages initiaux de FT3, FT4 (19,71 € pour les trois), des anticorps anti-TPO (10,08€) et les anticorps anti Tg (17,55€) (37,38) est nécessaire pour un coût total de 47,34€. On peut donc estimer que la dépense reviendrait à 30 millions d'euros par an en France en suivant la méthode de dépistage asiatique. Si on rapporte les coûts sur les 2% de grossesse qui font de l'hypothyroïdie, l'ensemble de ses dosages représentent approximativement 800 000 euros par an en France. Ce dépistage par facteurs de risques permet donc d'orienter les frais de prise en charge dans une optique des maîtrises des dépenses de santé en dépistant de façon ciblée.

Concernant le taux à partir duquel on considère que le dosage de TSH est pathologique, il est important de définir une valeur seuil limitant le plus possible le taux de faux positif. Ce seuil va permettre la mise en place d'un traitement permettant de limiter la survenue des complications de l'hypothyroïdie sur le développement embryonnaire et fœtale. Ce seuil fait donc l'objet de discussion sur le plan international.

En effet, selon les différents pays, la valeur supérieure de la norme de la TSH est discordante allant de 2,3 mUI/l en Chine à 5,09 mUI/l. Ce seuil va varier en fonction du stade de la gestation. De la lecture des articles ressort malgré tout un consensus autour de 2,5mUI/l au premier trimestre, puis inférieur à 3mUI/ml pour les deuxième et troisième trimestres.

Pour ce qui attrait aux complications materno-fœtales, sur le versant maternel, il est mentionné la présence de troubles incluant particulièrement un déséquilibre tensionnel englobant l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie ou encore l'éclampsie d'où l'importance de poursuivre une surveillance rigoureuse de la tension artérielle tout au long de la grossesse. En outre, la relation entre l'hypothyroïdie et les fausses couches spontanées semble manifeste au regard des démonstrations scientifiques. Les chercheurs insistent sur le fait que la présence d'anticorps anti-TPO est un facteur déclenchant de cet évènement. Qui plus est, les patientes porteuses de ses anticorps sont aussi plus à risque d'accoucher de manière prématurée. En conséquence, dans un contexte où la future mère déclare avoir fait l'expérience de plusieurs fausses couches spontanées ou possède un ou des antécédents d'accouchement(s) prématuré(s), le dosage de la TSH ainsi que des anticorps anti-TPO s'avèrent important.

D'un autre côté, sur le versant fœtal, on souligne des effets notamment sur la croissance de l'enfant pendant la vie intra-utérine, malgré la prédominance des retards de croissance, il est possible que le fœtus soit macrosome. C'est pourquoi, un trouble de la croissance fœtale chez une mère hypothyroïdienne doit amener à mettre en place une surveillance échographique de la croissance car on sait ces enfants plus à risque. A l'inverse, dans le cas d'un retard de croissance ou un fœtus macrosome dépisté lors du suivi échographique, le fait de prélever un bilan contenant le dosage des hormones et anticorps thyroïdiens semble justifié. On remarque de plus une augmentation des admissions en soins intensifs. Des effets sur le cœur fœtal peuvent être aussi observés tels que les tachycardies supraventriculaires. Pour le reste, la majorité des études qui se penchent sur les effets fœtaux relatent un lien indéniable entre l'hypothyroïdie maternelle

et des troubles du développement cérébral. Plusieurs recherches révèlent notamment une diminution du quotient intellectuel des enfants nés de mères hypothyroïdiennes. Un suivi à la recherche de déficit cognitif paraît judicieux.

Concernant le traitement, le premier constat est le suivant : la grossesse induit toutes sortes de modifications hormonales et la thyroïde n'y fait pas exception. Les besoins au niveau thyroïdien sont en hausse, par conséquent l'augmentation des doses de L-Thyroxine est fondée.

En outre, suite à la mise en place du traitement, l'attente est de voir une amélioration des complications chez la mère et l'enfant. A ce sujet, les études retrouvées donnent des avis différents. Plusieurs équipes concluent à une diminution du nombre de fausses couches spontanées et à un déroulement de la grossesse similaire à une femme euthyroïdiennes pour les mères traitées quand d'autres ne notifient pas de modification sur l'issue de la grossesse malgré le traitement. On remarquera que chacune de ces équipes de chercheurs avait réuni des cohortes importantes de femmes, en moyenne 35 000 patientes.

Quant aux complications relatives au fœtus, l'intérêt des recherches a été majoritairement porté sur le développement cérébral de ce dernier dans l'avenir. Quelques-unes des études ont été reconduites sur les mêmes enfants nés de mères hypothyroïdiennes, en comparaison avec des enfants nés de mères euthyroïdiennes, quelques années plus tard afin d'être le plus objectif possible dans la conclusion de leurs travaux. En définitive, la globalité des études sont en accord pour dire qu'il ne semble pas y avoir de bénéfices avérés de la prise en charge de l'hypothyroïdie pendant la grossesse sur le développement du système nerveux de l'enfant.

Toutefois, on peut s'interroger sur le fait que ces études ne précisent pas le moment auquel le traitement doit être instauré pour avoir un effet potentiel bénéfique. Il est possible que le dépistage ainsi que l'instauration du traitement se soit fait trop tard ou que le profil soit vraiment trop à risque pour qu'il y ait un impact positif sur les potentielles complications.

Enfin, pour ce qui est du terme de la prise en charge, comme vu précédemment dans la présentation des résultats, la thyroïde fœtale est fonctionnelle entre 10 et 12 semaines de gestation, avant ce moment l'apport en hormones thyroïdiennes vient de la mère. Il paraît donc

que le dépistage se réalise le plus précocement possible pendant la grossesse ainsi que la mise en place du traitement. De plus, on observe un consensus dans les recherches sur le fait d'une prise en charge rapide pendant la grossesse, quand bien même la majorité des experts restent vague et préconisent en début de grossesse voire idéalement en pré-conceptionnel. Certains chercheurs vont mentionner un dépistage avant 20 SA quand d'autres ciblent autour de 8 SA. La détermination du terme de prise en charge reste en questionnement. Toutefois, au vue du mécanisme de développement fœtal, la proposition d'un dépistage avant 12 SG voire même 10 SG pourrait être pertinente. En outre, concernant la fréquence de contrôle du taux d'hormones thyroïdiennes, on remarque que peu d'articles en parlent. Néanmoins, il est question d'un dosage par trimestre au minimum puisque les seuils sont différents. L'intérêt d'une surveillance plus rapprochée est envisageable pour établir la dose optimale du traitement.

2. Analyse des points forts et des limites de l'étude

Tout d'abord, les points forts de notre travail se trouvent dans le fait que la revue de la littérature permet la collecte de données solides avec un haut niveau de preuve. En effet, la majorité des articles cités possède une bonne puissance statistique avec des effectifs très importants et pouvant donc contenir tout type de profil. L'exhaustivité donne lieu à des résultats plus significatifs.

Cependant, des limites à ce projet sont à notifier. L'analyse des articles a été uniquement descriptive. La réalisation d'un calcul de statistiques ou d'une méta-analyse des données était envisageable mais cela aurait induit des biais étant donné la diversité des pays qui ont des pratiques et des recommandations différentes. On note une très grande hétérogénéité dans les méthodologies car chaque article avait son propre objectif. De plus, pour faire une méta-analyse, des informations supplémentaires dans les recherches auraient été nécessaire.

CONCLUSION

Il apparaît différents points pour lesquels nous pouvons conclure suite à la revue de la littérature effectuée dans ce mémoire où la problématique était la suivante : l'indication d'une prise en charge systématique, à savoir dépistage et traitement, de l'hypothyroïdie pendant la grossesse est-elle justifiée en 2020 ?

Des complications materno-fœtales suite à une hypothyroïdie sont démontrées dans les recherches. Notre travail met en lumière l'importance d'un dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse chez les femmes ayant des facteurs de risques, et non chez la femme enceinte tout venant, en accord avec les recommandations internationales.

Les prédispositions retrouvées permettent une première sélection des femmes potentiellement sujettes à cette pathologie, le problème majoritaire du dépistage systématique étant le coût économique pour toute la population de femmes enceintes, en rappelant que la prévalence est de 1 à 2%.

En effet, la balance des bénéfices apportés par rapport au coût du dépistage en systématique n'est pas optimale : les résultats sur les bienfaits du traitement chez la mère et l'enfant ne sont pas universels selon les études utilisées dans cette revue.

Un consensus est fait sur le taux de TSH considéré comme pathologique quand il est supérieur à 2,5 mUI/l au premier trimestre.

Par rapport à la période de la grossesse pour effectuer le dépistage ainsi que la mise en place d'un traitement si nécessaire, les recommandations n'étant pas ciblées à un moment précis, nous proposons de le faire le plus tôt possible, au mieux dès l'annonce de la grossesse avec le premier bilan, avant 10 SA. Un contrôle du taux d'hormones thyroïdiennes est à envisager régulièrement au premier trimestre afin de définir la dose puis au minimum un contrôle par trimestre pour adapter le traitement.

Par la suite, il serait intéressant de mener une étude observationnelle prospective en dépistant de manière très précoce les personnes à risque en constituant plusieurs groupes à des termes différents (<7 SA ; 7-14 SA ; > 14 SA) afin de voir si cette méthode est assez efficace pour prévenir les complications de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis [Internet]. Endotext. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.endotext.org/chapter/physiology-of-the-hypothalamic-pituitary-thyroid-axis/>
2. Hormones thyroïdiennes T4 et T3 [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/trh-tsh-hormones-thyroïdiennes-antithyroïdiens-synthese/hormones-thyroïdiennes-t4-t3/>
3. Hypothyroïdie et valeurs de la TSH [Internet]. inviTRA. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/fr/maladies-qui-mennent-a-l-infertilite-feminine/schema-hypothyroidisme/>
4. Adult Hypothyroidism [Internet]. Endotext. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.endotext.org/chapter/adult-hypothyroidism/>
5. Reco CNGOF 2004. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
6. Villaret DL. Pathologies thyroïdiennes et grossesse: Prise en charge maternelle. :17.
7. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient [Internet]. Endotext. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.endotext.org/chapter/thyroid-regulation-and-dysfunction-in-the-pregnant-patient/>
8. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. MASSON. 2010. 232 p.
9. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Masson. 2010.
10. HAS rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf
11. hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf
12. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Protocoles en Gynécologie Obstétrique. In: Protocoles en Gynécologie Obstétrique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 191-2.
13. jndes_2017_borson.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_borson.pdf
14. Donnay S, Fajardo C, Fernández-García JC, Torres T, Bandrés O, Domínguez JR, et al. Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study. Endocrinol Diabetes Nutr. janv 2020;67(1):36-42.

15. Schlienger J-L, Langer B. Hypothyroïdie fruste et grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2007;36(7):688-93.
16. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1 janv 2013;287(1):1-7.
17. Medeiros MF da S, Cerqueira TL de O, Silva Junior JC, Amaral MTR, Vaidya B, Poppe KG, et al. An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* déc 2014;58(9):906-11.
18. Teng W, Shan Z. Pregnancy and Thyroid Diseases in China. *Thyroid.* oct 2011;21(10):1053-5.
19. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 6 janv 2017;27(3):315-89.
20. Barbieri RL. Subclinical hypothyroidism and pregnancy: Public health problem or lab finding with minimal clinical significance? :4.
21. Bryant SN, Nelson DB, McIntire DD, Casey BM, Cunningham FG. An analysis of population-based prenatal screening for overt hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2015;213(4):565.e1-565.e6.
22. Burman KD. Controversies Surrounding Pregnancy, Maternal Thyroid Status, and Fetal Outcome. *Thyroid.* 1 avr 2009;19(4):323-6.
23. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* mars 1997;40(1):65-80.
24. Caron P. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *Rev Sage-Femme.* 1 juin 2010;9(3):133-8.
25. Emile C. Thyroïde et grossesse. *Option/Bio.* 1 mai 2016;27(543):22-4.
26. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2011;25(6):927-43.
27. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new perspectives in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2017;13(10):610-22.
28. Redmond GP. Hypothyroidism and women's health. *Int J Fertil Womens Med.* juin 2002;47(3):123-7.
29. Rotondi M, Caccavale C, Di Serio C, Del Buono A, Sorvillo F, Glinoe D, et al. Successful Outcome of Pregnancy in a Thyroidectomized-Parathyroidectomized Young Woman Affected by Severe Hypothyroidism. *Thyroid.* oct 1999;9(10):1037-40.

30. Johnson J, Williams P, Lu Z, Kavanaugh-McHugh A, Fish F, Killen S. Fetuses of Mothers with Thyroid Disease May Be at Higher Risk of Developing Supraventricular Tachycardia. *Am J Perinatol.* 3 juin 2015;32(13):1240-6.
31. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2018;103(4):1583-91.
32. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 9 févr 2012;366(6):493-501.
33. Luton D, Ducarme G, Vuillard E, Polak M. Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes enceintes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 janv 2007;35(1):60-5.
34. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal Hypothyroidism and Child Development. *Horm Res.* :7.
35. Dugan JA. Managing Thyroid Disease in Pregnancy. :3.
36. Accouchements multiples [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/accouchements-multiples/>
37. 2017078_MEMO_EXPLORATION_biologique-v1.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2017078_MEMO_EXPLORATION_biologique-v1.pdf
38. Biologie Médicale - Nomenclature des Actes. 2021;125.

ANNEXES

Annexe 1 : Signes cliniques et biologie des formes d'hypothyroïdie (10)

	Hypothyroïdies symptomatiques	Hypothyroïdies frustrées
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> - TSH augmentée (> 4mUI/l) - FT4 basse 	<ul style="list-style-type: none"> - TSH augmentée (> 4mUI/l) - FT4 normale - Possible perturbation du profil lipidique
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - asthénie - envie irrésistible de s'endormir dans l'après-midi - ralentissements de l'activité - difficultés de concentration - troubles de la mémoire - attitudes dépressives - prise de poids - constipation - frilosité - rauçité de la voix - baisse de l'acuité auditive - crampes ou fourmillements - sensation de gonflement - douleurs musculaires - peau sèche, épaisse, rugueuse et froide - chute des cheveux et tombant facilement - ongles fragiles - Autres signes peu évocateurs : dyspnée, vertiges, labilité de l'humeur, irritabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatique - Mais éventuelles répercussions cliniques : <ul style="list-style-type: none"> ○ cœur ○ neuropsychiques et qualité de vie

Annexe 2 : Articles sélectionnés

Auteur	Titre	Année	Pays
Montoro	Management of hypothyroidism during pregnancy	1997	États-Unis
Klein	Maternal Hypothyroidism and Child Development	1999	États-Unis
Rotondi	Successful Outcome of Pregnancy in a Thyroidectomized-Parathyroidectomized Young Woman Affected by Severe Hypothyroidism	1999	Italie
Redmond	Hypothyroidism and women's health	2002	États-Unis
Schlienger	Hypothyroïdie fruste et grossesse	2007	France
Luton	Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes enceintes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne	2007	France
Burman	Controversies Surrounding Pregnancy, Maternal Thyroid Status, and Fetal Outcome	2009	États-Unis
Caron	Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse	2010	France
Teng	Pregnancy and Thyroid Diseases in China	2011	Chine
Negro	Thyroid disease in pregnancy	2011	États-Unis
Lazarus	Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function	2012	Royaume-Uni
Budenhofer	Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy	2013	Allemagne
Medeiros	An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America	2014	Amérique latine
Bryant	An analysis of population-based prenatal screening for overt hypothyroidism	2015	États-Unis

Johnson	Fetuses of Mothers with Thyroid Disease May Be at Higher Risk of Developing Supraventricular Tachycardia	2015	États-Unis
Dugan	Managing Thyroid Disease in Pregnancy	2015	États-Unis
Emile	Thyroïde et grossesse	2016	France
Korevaar	Thyroid disease in pregnancy: new perspectives in diagnosis and clinical management	2017	Pays-Bas
Hales	Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition	2018	Royaume-Uni
Barbieri	Subclinical hypothyroidism and pregnancy: Public health problem or lab finding with minimal clinical significance?	2019	États-Unis
Donnay	Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study	2020	Espagne

RESUME ET MOTS CLES

Titre : Hypothyroïdie et grossesse : L'intérêt d'une prise en charge systématique

Objectif : Evaluer l'indication d'une prise en charge systématique de l'hypothyroïdie au niveau de la morbidité maternelle et fœtale chez toutes les femmes enceintes. Dans un deuxième temps, l'objectif était de savoir à quel moment de la grossesse cette prise en charge devait être mise en place et à quelle fréquence.

Méthodes : Il s'agissait d'une revue de la littérature incluant des articles sur le dépistage, le traitement et les complications associées de l'hypothyroïdie gestationnelle entre 1997 et 2020 en français, anglais et espagnol. Vingt-un articles ont été recueillis.

Résultats : Le dépistage par dosage de la TSH se faisait majoritairement sur facteurs de risques selon les recommandations nationales en début de grossesse. Concernant la valeur seuil, les normes étaient différentes selon les pays et le terme de la grossesse. Globalement, la borne supérieure se situait en moyenne au-dessus de 2,5 mUI/l au premier trimestre. L'hypothyroïdie pendant la grossesse entraînait des complications avérées. Le traitement diminuait en majorité les risques liés à cette pathologie. Enfin, le terme de la prise en charge restait incertain, la plupart recommandait en début de grossesse.

Conclusion : Le dépistage devait être fait sur facteurs de risques, le plus tôt possible dans la grossesse (avant 10 semaines d'aménorrhée) voire en pré-conceptionnel si possible. Il en était de même pour la mise en place du traitement afin de prévenir des complications. La pathologie a été établie à partir d'un seuil de TSH supérieur à 2,5 mUI/l. Une fréquence de dépistage mensuel au premier trimestre et une fois par trimestre était proposée.

MOTS CLES : hypothyroïdie, grossesse, dépistage, traitement

Title : Hypothyroidism and pregnancy: the value of systematic screening

Objective : The purpose of this study is to evaluate the indication of systematic management of hypothyroidism in maternal and fetal morbidity in all pregnant women. Secondly, the study warrant an investigation to know when to manage hypothyroidism during pregnancy and how often.

Methods : The literature review included articles on screening, treatment, and associated complications of gestational hypothyroidism between 1997 and 2020 in French, English, and Spanish. Twenty-one articles were collected.

Results : Screening by TSH dosage was based on risk factors according to national recommendations in early pregnancy. Regarding the threshold value, the standards were different depending on the country and the term of pregnancy. Overall, the upper bound averaged above 2.5 mUI/l in the first trimester. Hypothyroidism during pregnancy resulted in proven complications. Most of the risks were reduced associated with this pathology. Finally, the term of the takeover remains uncertain, most recommended early in pregnancy.

Conclusion : Screening should be done on risk factors, as early as possible in pregnancy (before 10 weeks of amenorrhea) or pre-conceptional if possible. The same was true for the implementation of treatment to prevent complications. The pathology was established from a TSH threshold greater than 2.5 mUI/l. A monthly screening in the first trimester and once a trimester was proposed.

KEYWORDS : Hypothyroidism, Pregnancy, Mass Screening, Treatment