



Hospices Civils de Lyon  
Lyon University Hospital

■  
your health,  
our commitment

# PATHOLOGIES THYROÏDIENNES ET GROSSESSE SUIVI BIOLOGIQUE DE LA FEMME ENCEINTE ET DU NOUVEAU NÉ

**Dr Véronique RAVEROT**

**Service de Biochimie et biologie moléculaire**

**Hospices Civils de Lyon**

23 janvier 2025 - CNBH



# Merci

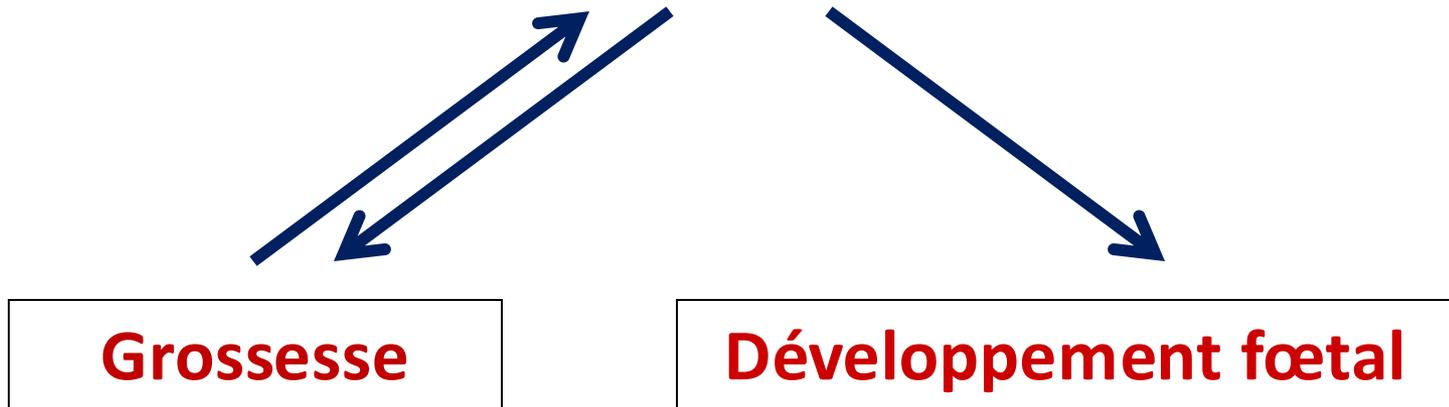
- Pr Borson-Chazot
- Dr Abeillon
- Dr Lasolle

# Conflits d'intérêts

- Aucun en rapport avec cette présentation

# Dysthyroïdies: 2° cause de maladie endocrinienne pendant la grossesse

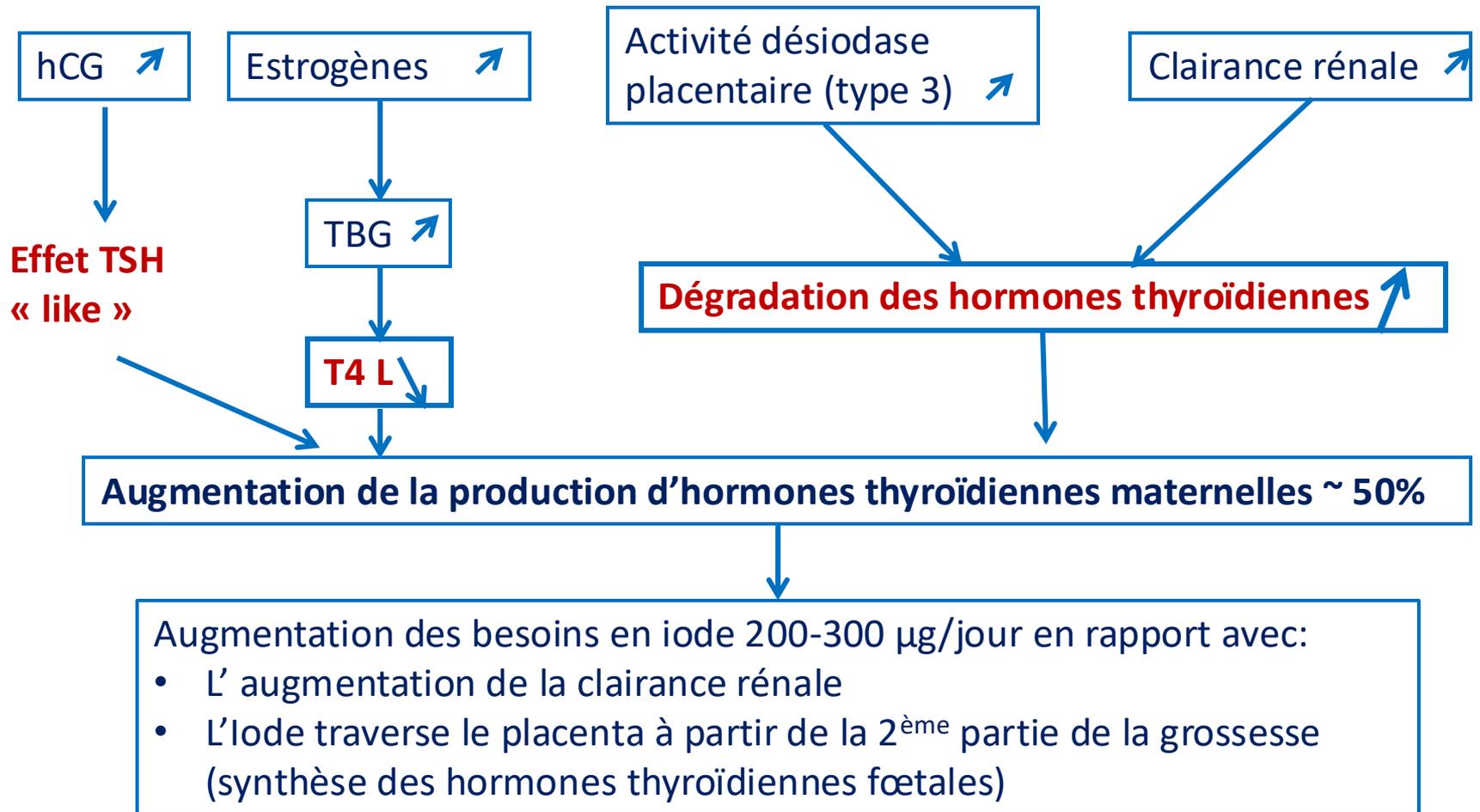
## Fonction thyroïdienne maternelle



## Pathologie thyroïdienne maternelle

- Influence possible sur le déroulement, l'issue de la grossesse et/ou le développement du fœtus.
- A diagnostiquer en début de grossesse ou à prévenir si possible avant celle-ci.

# Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

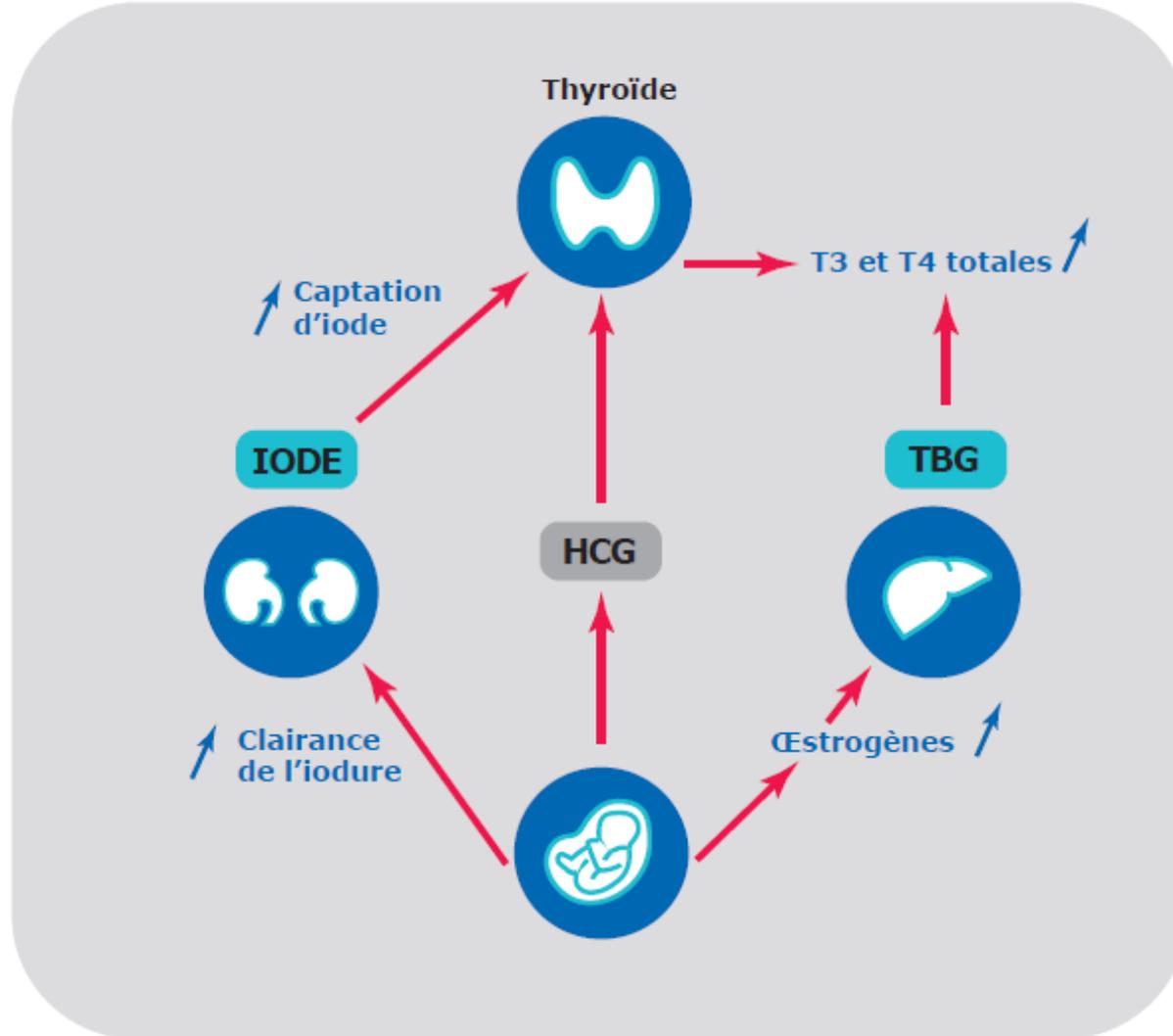


→ démasque des dysfonctions thyroïdiennes mineures pré-existantes

# Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse

Augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes maternelles ~ 50%  
Risque de goitre  
Démassage pathologies infra cliniques

Majoration des besoins en iode:  
200-300 µg/jour  
Indication d'une supplémentation iodée (150 µg/j) au cours de la grossesse et de l'allaitement



TSH basse au 1<sup>er</sup> trimestre

# Hypothyroïdie chez la femme en âge de procréer

Hypothyroïdie avérée	Hypothyroïdie fruste
<p><b>Incidence</b> : 2 à 4% des femmes en âge de procréer</p> <p><b>Risques</b> :</p> <p><b>Mère</b>, risques augmentés : Infertilité, FCS, HTA gravidique</p> <p><b>Fœtus</b>, risques augmentés : Prématurité, Faible poids de naissance, troubles de l'apprentissage.</p>	<p><b>Prévalence</b> : 20% des femmes en âge de procréer</p> <p>Risques peu clairs (études hétérogènes), <b>bénéfice du traitement non démontré</b></p>

# Quand prescrire une TSH en début / désir de grossesse?

## Si antécédents personnels

- Dysthyroïdies, goitre, chirurgie thyroïdienne, radiothérapie cervicale
- DT1
- Maladie auto immune
- Accouchement prématuré
- Fausses couches
- Infertilité

## Ac anti TPO positifs connus

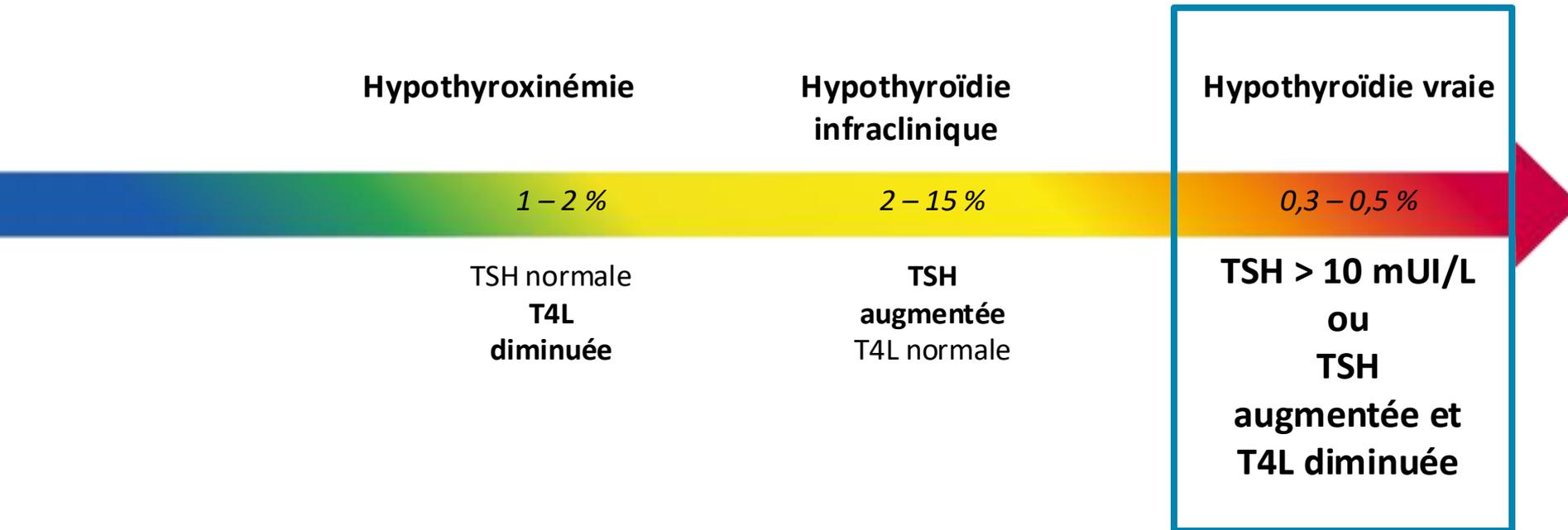
Age > 35 ans

IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>

TT amiodarone, lithium

Principales étiologies : hypothyroïdie auto-immune et carence iodée (ATPO présents chez 30 à 60% des patientes enceintes avec TSH élevée)

# Hypothyroïdie et grossesse



**Principales étiologies : hypothyroïdie auto-immune et carence iodée (ATPO présents chez 30 à 60% des patientes enceintes avec TSH élevée)**

# Hypothyroïdie et grossesse

## Impact neurodéveloppemental

The New England  
Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 341

AUGUST 19, 1999

NUMBER 8



### MATERNAL THYROID DEFICIENCY DURING PREGNANCY AND SUBSEQUENT NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE CHILD

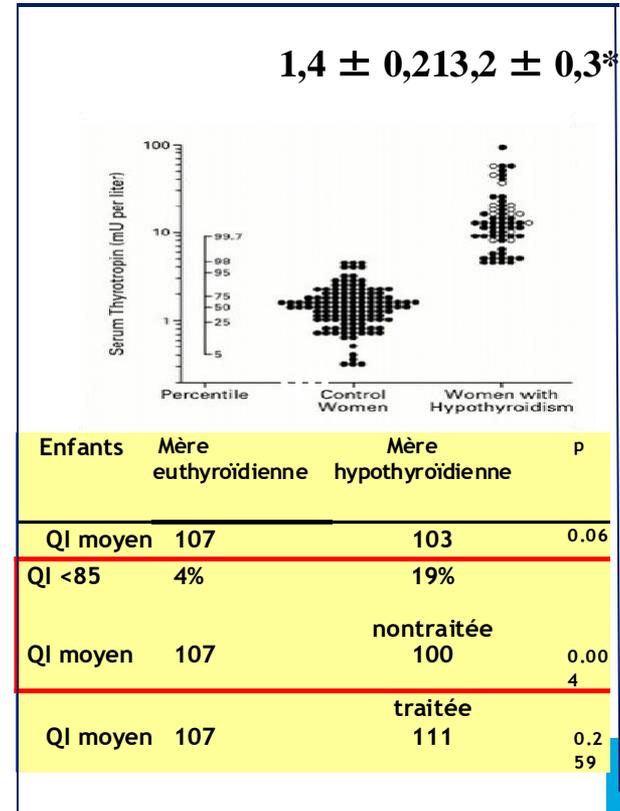
JAMES E. HADDOW, M.D., GLENN E. PALOMAKI, B.S., WALTER C. ALLAN, M.D., JOSEPHINE R. WILLIAMS, GEORGE J. KNIGHT, PH.D., JUNE GAGNON, M.A., CHERYL E. O'HEIR, M.ED., ED.S., MARVIN L. MITCHELL, M.D., ROSALIE J. HERMOS, M.P.H., SUSAN E. WAISBREN, PH.D., JAMES D. FAIX, M.D., AND ROBERT Z. KLEIN, M.D.

**25 000 femmes enceintes**

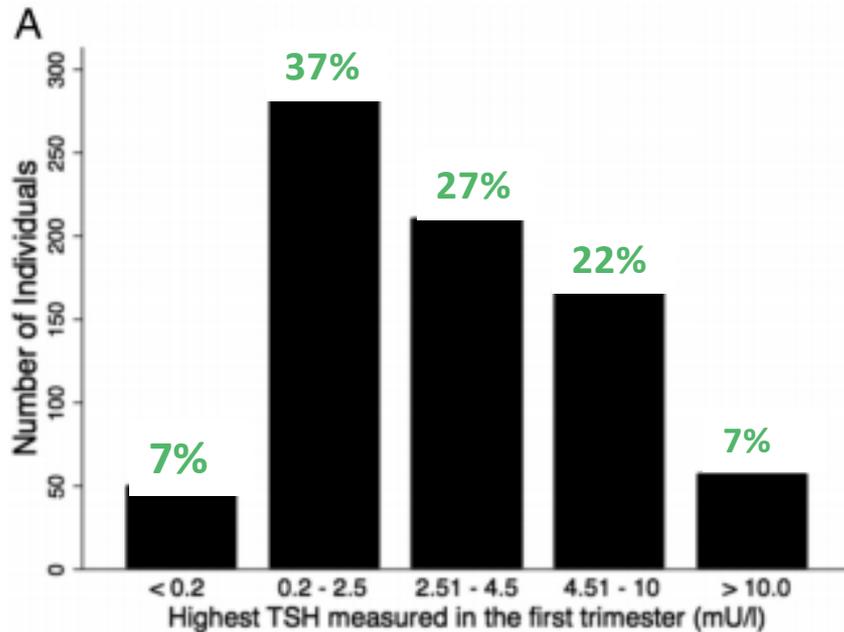
**67 avec élévation de TSH pendant le 1<sup>o</sup> trimestre  
(TSH moyenne 13mUI/L, 77% ATPO)**



**19% de QI<85% entre 7 et 9 ans  
en l'absence de TTT**



# Chez les femmes hypothyroïdiennes connues: Risque de FCS selon la TSH au 1er trimestre



Etude anglaise sur 1003 grossesses chez des patientes hypothyroïdiennes

**56% des patientes ont une TSH supérieure à l'objectif au 1<sup>er</sup> trimestre**

*Taylor et al, JCEM 2014*

TSH, mU/L	Total, n	Miscarriages, n	Adjusted Odds of Miscarriage <sup>b</sup>	95% CI <sup>b</sup>	P Value <sup>a,b</sup>
<0.2	36	6	1.14	0.62, 1.93	.008#
0.2-2.5	199	34	1.00		
2.51-4.5	151	29	1.09	0.61, 1.93	
4.51-10	122	32	1.80	1.03, 3.14	
>10	41	17	3.95	1.87, 8.37	

**Risque de FCS majoré dès une TSH à T1 > 4.5mUI/L**



# Hypothyroïdie et grossesse : quel seuil de TSH?

Références	Population	TSH reference range (mIU/L)		
		1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre
Stagnaro-Green	Américaine	0,1-2,5	0,2-3,0	0,3-3,0
De Groot	Américaine	0,1-2,5	0,2-3,0	0,3-3,5
Yan	Chinoise	0,03-4,51	0,05-4,50	0,47-4,54
Li				
Marwaha				
Korevaar	Marocains, Turques, Surinamèse)	0,06-4,51		

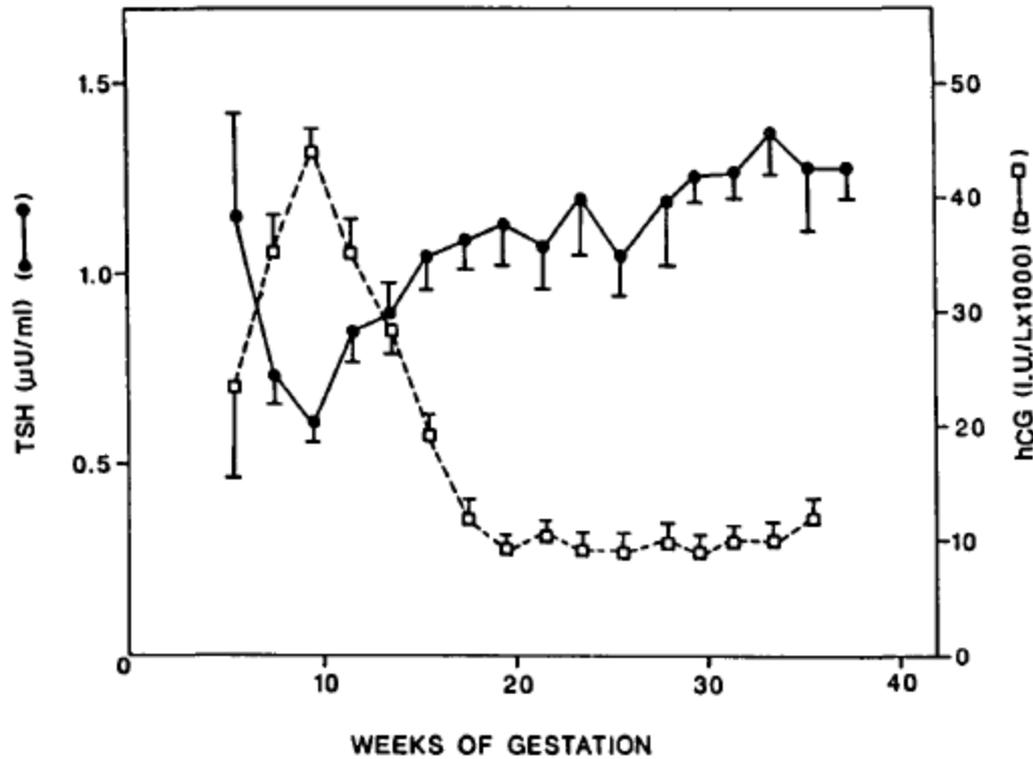
Seuil TSH < 4 mUI/L

Sur une population de 5 486 femmes enceintes

*\*Negro R, Stagnaro-Green A. BMJ 2014;349:g4929*

- Depuis 2011, de nombreuses équipes ont publié les valeurs de référence de TSH en début de grossesse pour leur population
  - 51 785 femmes enceintes
  - Borne supérieure de TSH : 4 mU/l
  - **30% des femmes « normales » ont une TSH entre 2,5 mUI/L et 4 mUI/L**

# Variations physiologiques de la TSH lors de la grossesse



**Homologie structurale entre l'hCG et la TSH**  
**Sous-unité alpha commune**  
**Sous-unité beta spécifique**

FIG. 6. Serum TSH and hCG as a function of gestational age. Serum hCG was determined at initial evaluation, and TSH at initial evaluation and during late gestation. The symbols give the mean value ( $\pm$ SE) for samples pooled for 2 weeks of gestation. Each point corresponds to the average of 33 determinations for hCG and 49 for TSH.

# Hypothyroïdie avérée

- Toujours traiter rapidement une hypothyroïdie avérée diagnostiquée chez la femme enceinte
- Démarrer une supplémentation en T4 d'emblée à pleine dose : 1,5 à 2 $\mu$ g/kg/jour
- Ne pas donner de T3 qui ne passe pas la barrière placentaire
- Surveillance mensuelle de la TSH
- Objectif sous TTT <2.5mUI/L
- En post-partum retour à la posologie antérieure à la grossesse et contrôle TSH à 6 semaines

## Patientes déjà traitées

- Majoration de la posologie de LT4 de 25/30% dès le diagnostic de grossesse (+25 $\mu$ g tous les jours ou + 2 tablettes par semaine par exemple): **éducation des patientes**

# Causes d'hyperthyroïdie au cours de la grossesse

Hyperthyroïdie biologique: 2-3%, Hyperthyroïdie clinique: 0,2%

Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	}	90%
Maladie de Basedow		
Adénome toxique	}	<10%
Thyroidite		
Grossesse molaire	}	Très rare exceptionnelle
Hyperthyroïdie gestationnelle familiale		

**Savoir penser aux étiologies rares  
en cas de présentation atypique**

# Etiologies à évoquer en priorité

## Thyrotoxicose Gestationnelle Transitoire

- 1-3 % des grossesses
- Début vers 6<sup>e</sup> semaine
- Régresse vers 20 SA
- fréquente grossesse gémellaire
- Hyperthyroïdie modérée
- Pas d'orbitopathie ni signes d'AI
- Troubles digestifs++
- Due à l'action TSH like de l'hCG= exacerbation d'un processus physiologique
- Forme sévère l'hyperemesis gravidarum

**TTT symptomatique, ATS discutables en cas de forme sévère**

## Maladie de Basedow

- 0,5-1% des grossesses
- Déclenchement possible au 1er trimestre (0,2% des grossesses)
- Rémission 1/3 des cas 2<sup>e</sup> trimestre
- Hyperthyroïdie franche symptomatique
- Diagnostic simple: ATCD Basedow ou orbitopathie et goitre soufflant
- Echographie: goitre hyperfonctionnel

**Si doute dosage des Ac anti-rTSH**

**Pas de scinti pendant la grossesse!**

# Hyperémésis gravidarum

■ 70% des femmes enceintes ont des nausées

■ HG:

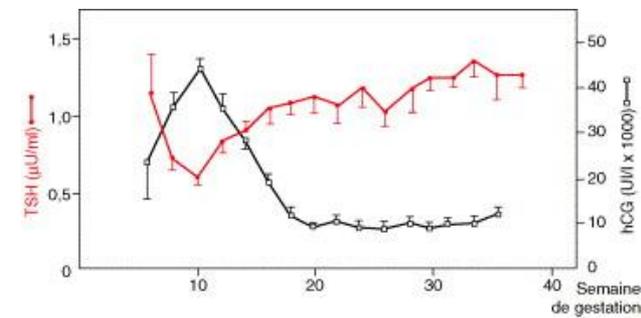
- Nausées et vomissements incoercibles avec perte >5% poids et déshydratation
- 1 à 3 % des grossesses
- 1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisation au 1<sup>er</sup>T

■ Pic hCG entre 7 et 11 semaines, pic hCG plus élevé chez patiente avec HG mais overlap (pas d'intérêt du dosage)

■ Traitement

- Anti-émétique; Réhydratation
- Beta bloquant à envisager:
  - propranolol 10 à 40 mg toutes les 6/8h pendant 2 à 6 s
  - traitement au long cours associé à
    - retard de croissance intra-utérin,
    - bradycardie fœtale,
    - hypoglycémie néonatale

■ Pas d'ATS



## Maladie de Basedow

Ac anti-TSHr +  
Rapport T3/T4 ↗  
Goitre, orbitopathie  
hyperémésis

Signes avant la grossesse  
ATCD maladies auto-  
immunes

ATS pendant la grossesse  
Evolution imprévisible

## Hyperthyroïdie gestationnelle non-autoimmune

Ac anti-TSHr –  
Rapport T3/T4 ↘  
Grossesse multiple,

Pas de signe avant la grossesse  
Pas d'antécédent thyroïdien

Traitement symptomatique  
Spontanément résolutive

# Patiente de 32 ans, enceinte de 2 mois

- Bilan thyroïdien devant:
  - Palpitations, thermophobie, tremblements
  - Perte de 2 kg
- Résultat:
  - TSH < 0.02 mU/l
  - T<sub>4</sub>l 25 pmol/l (11.1 – 18.8)
  - T<sub>3</sub>l 8 pmol/l (2.8 – 5.3)

**Hyperthyroïdie franche et symptomatique**

**Goitre diffus**

**Biologie: Ac anti-RTSH= 15 U/l (N< 1,5)**

**Maladie de Basedow**

# Maladie de Basedow: risque de dysthyroïdie foétale

## Thyroïde foétale

Réponse aux Ac anti-rTSH: 20 semaines.

## En fin de grossesse

passage transplacentaire  
des Ac anti-rTSH ++

## Thyroïde foétale

hypersensible aux ATS  
Passage transplacentaire

Ac anti-rTSH ±

ATS

Mère

placenta

Foetus

Risque  
d'hyperthyroïdie

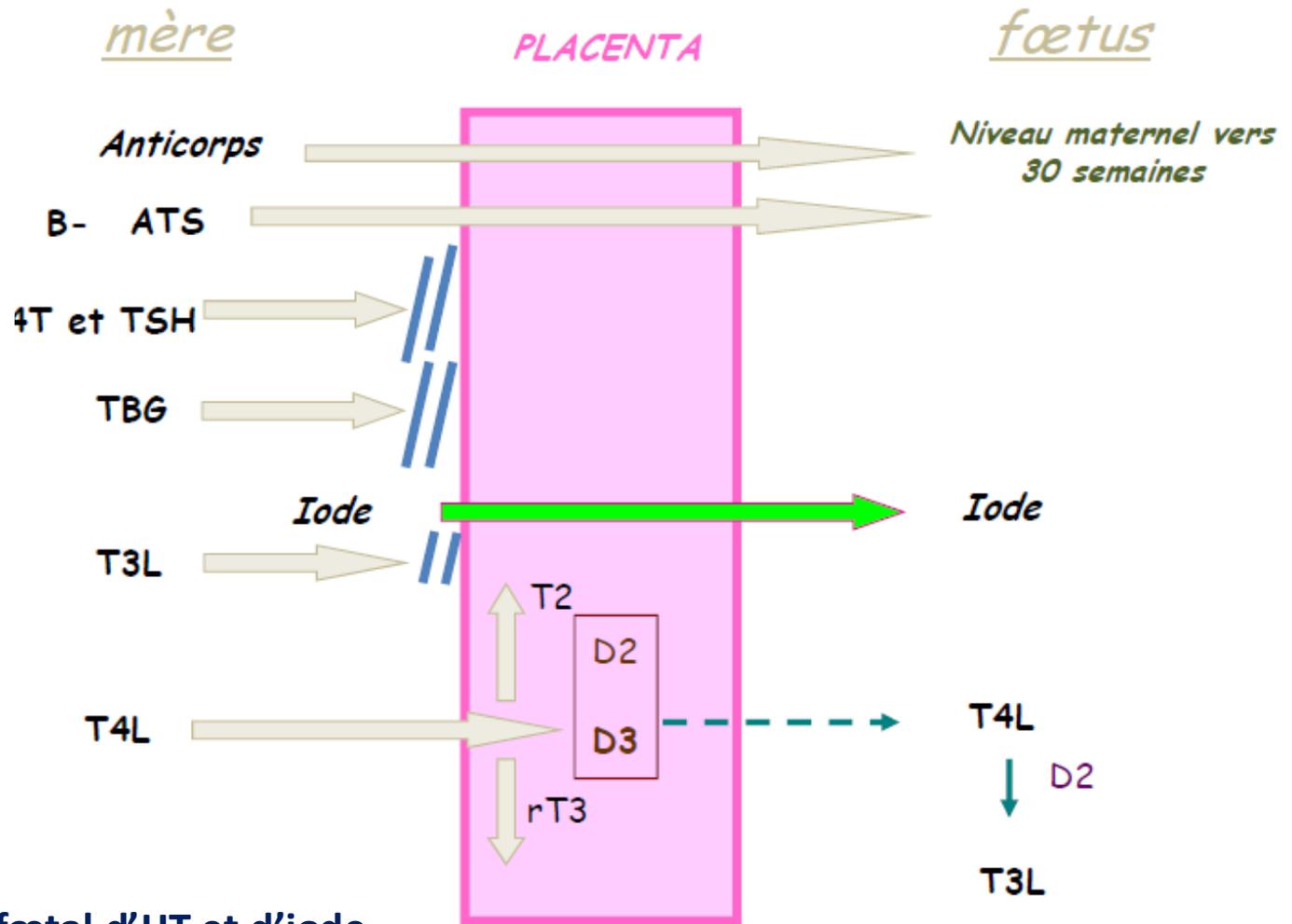
Risque  
d'hypothyroïdie

Goitre

# Attention

- Les Ac anti-TPO passent librement le placenta mais ne sont pas pathogènes : ils n'induisent pas de dysthyroïdie foétale
- Les Ac anti-RTSH passent librement le placenta et sont directement pathogènes par action directe sur la thyroïde foetale : ils induisent une dysthyroïdie foétale

# Le placenta

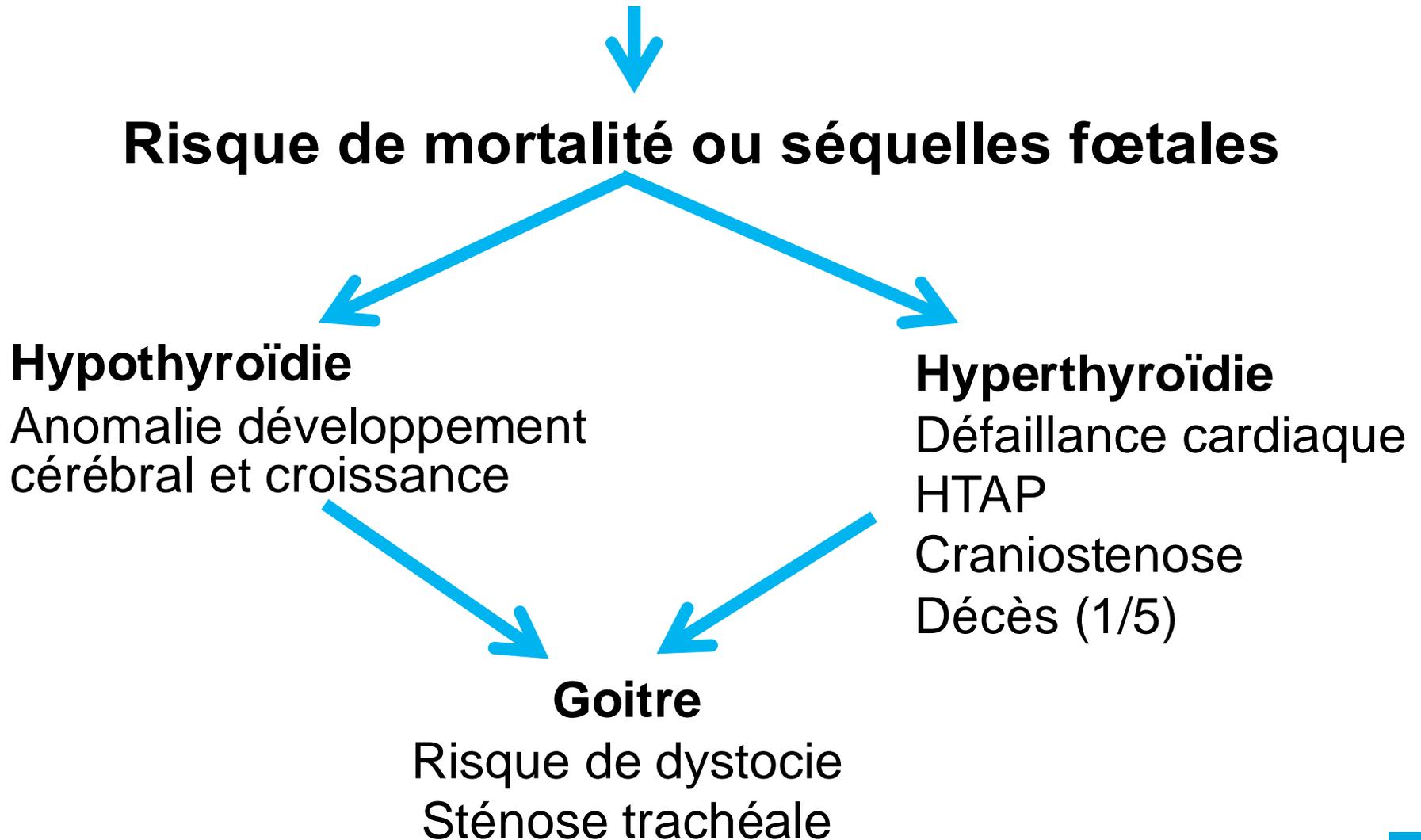


Transfert materno-foetal d'HT et d'iode

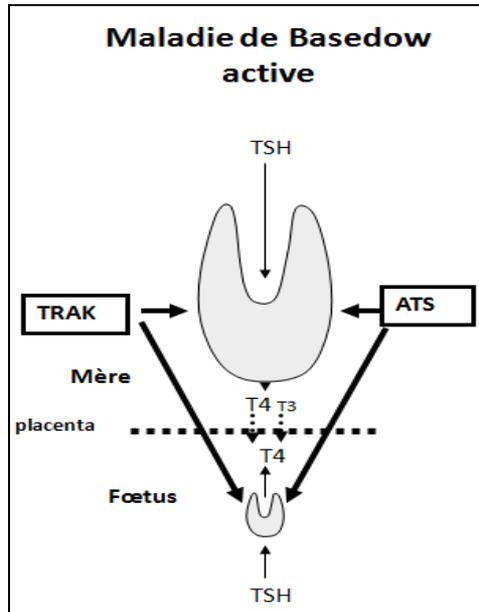
Métabolisme des HT : Désiodases III et II

Protection contre l'excès d'HT

# Dysthyroïdies fœtales et néonatales rares (1/50000) mais graves

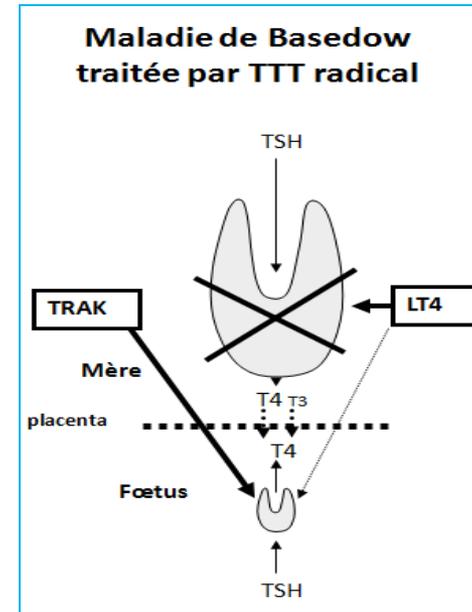


# PEC des dysthyroïdies fœtales: fonction du contexte



## Si maladie de Basedow active

- Hyperthyroïdie fœtale :
  - Augmentation des ATS
  - L-T4
- Hypothyroïdie fœtale
  - Réduction des ATS
  - Injection intra-amniotique de L-T4



## Si antécédent de maladie de Basedow traitée radicalement :

- ATS à visée fœtale
- Pas d'impact sur le statut thyroïdien de la mère

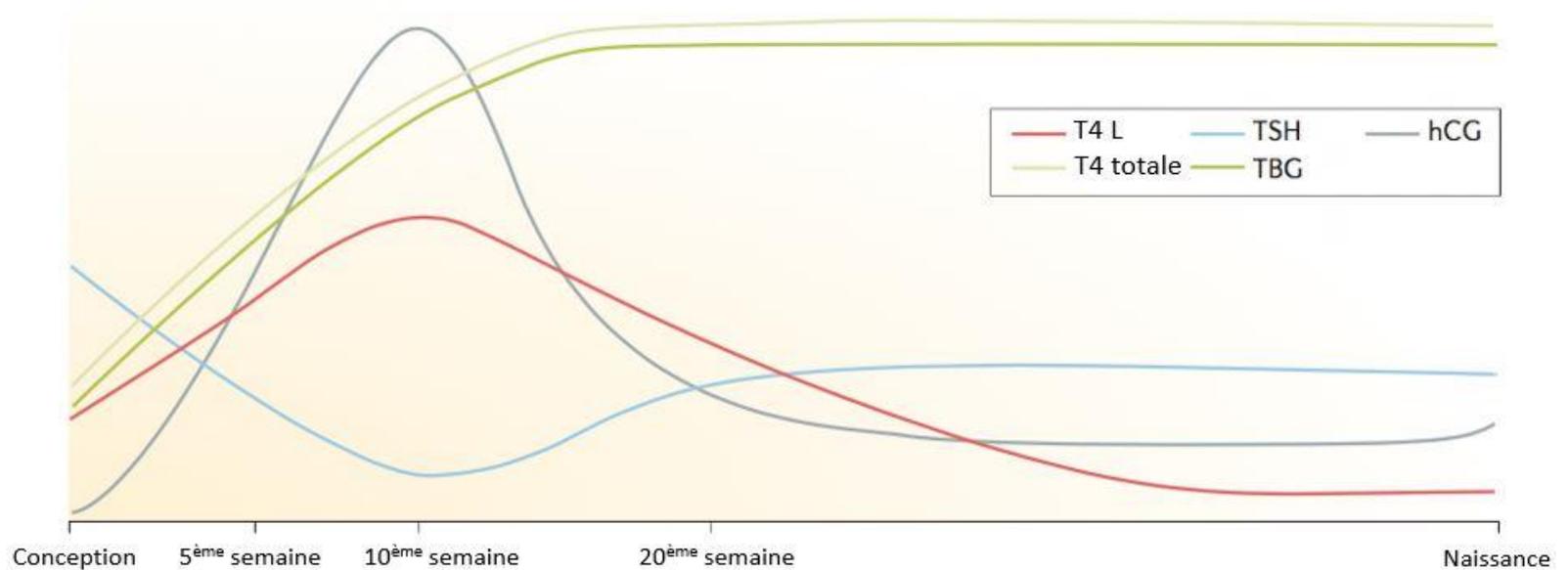
**Si diagnostic difficile, parfois, recours à la cordocentese à visée diagnostique: geste invasif, risque de FC 1%**

# Notre patiente...

- PTU : 150 mg/j
- Contrôle biologique tous les 15 jours
- T4I et T3I normales, TSH bloquée
- TRAK= 15 UI/L à T1
- TRAK= 7 UI/L à T2
- **Quel risque?**
- **Quelle surveillance?**

# Bilan thyroïdien au cours de la grossesse

Donc suivi biologique rapproché !  
L'interprétation du bilan biologique tient compte des modifications induites par la grossesse



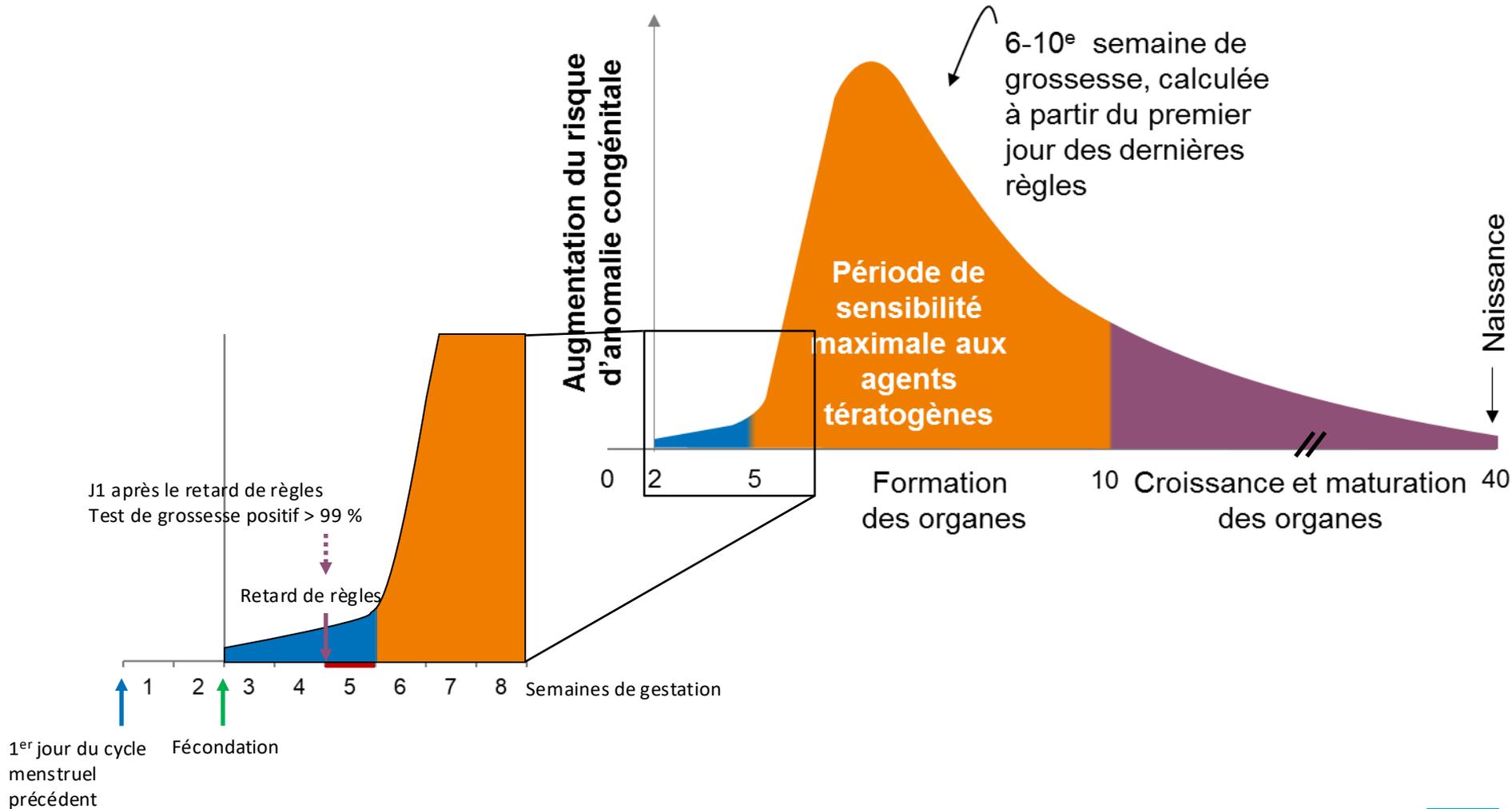
Dépendance fœtale aux hormones maternelles

Production hormonale fœtale

Dégradation de la T4 par la désiodase de type 3 placentaire

Clairance rénale de l'iode

# Térogénicité des antithyroïdiens



# Traitement par ATS pendant la grossesse?

## Recommandations SFE 2016 / ATA 2017

### Arrêt précoce des ATS au diagnostic de grossesse si possible

- Chez une patiente en tout début de grossesse en euthyroïdie sous petites doses d'ATS (<10mg/j de MMI <200mg/j de PTU) considérer l'arrêt des ATS sous surveillance thyroïdienne rapprochée (à évaluer selon taille du goitre, TRAK, évolution du bilan)
- Surveillance Bilan thyroïdien toutes les 1 à 2 semaines puis 2 à 4 semaines

### Sinon:

- Favoriser le PTU jusqu'à 16 semaines
- Switch MMI-> PTU dès que possible si grossesse débutée sous MMI
- Ensuite soit poursuite PTU soit switch MMI selon équilibre

**Jamais d'association ATS/LT4 +++**



# A partir du 2<sup>o</sup> trimestre: risque d'hypothyroïdie

- Passage transplacentaire++ des ATS
- Thyroïde foétale fonctionnelle à partir de la 20<sup>e</sup> semaine
- Hypersensible aux ATS
- Très faible passage de T4



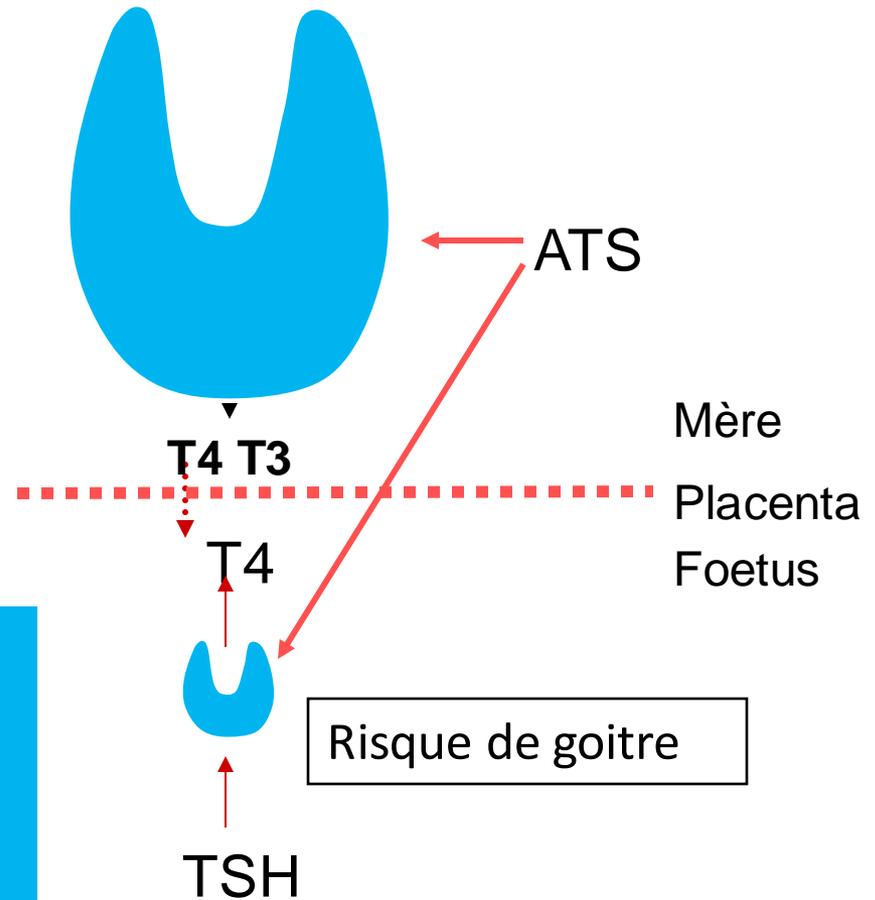
Dose d'ATS minimale efficace

**Pas de traitement combiné ATS/LT4**

Surveillance T4l /2 à 4 semaines

Objectif thérapeutique : T4L nle haute

*TSH < 2,5 mUI/L*



# Suite de l'observation...

- Ac anti-rTSH= 15 UI/L 1° trimestre
- TRAK= 7 UI/L 2° trimestre
- Apparition d'un goitre foetal

Diagnostic?

Que faire?

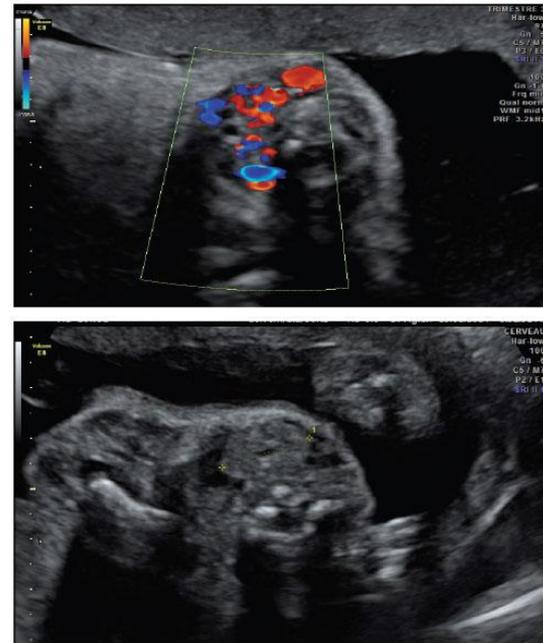


Figure 1. Goitre foetal à l'échographie de 22SA évalué au 95<sup>me</sup> percentile selon Ranzini. Hypervascularisation diffuse au doppler couleur.

# Examens complémentaires

- TSH, T3, T4 maternels
  - TSH freinée
  - T4 7,8 pmol/l (12-22) ; T3 3,2 pmol/l (3,4-5,2)
- Ac anti-RTSH avec dosage de l'activité stimulante
  - Ac anti-RTSH à 6,7 UI/L
  - Activité stimulante faible : 80% (80-140)

→ On retient le diagnostic d'hypothyroïdie foétale

# Quelle prise en charge ?

- Réduction des doses de PTU
- Surveillance rapprochée
  - Bilan thyroïdien maternel
  - Échographie fœtale
- Objectif ?
  - T4L maternelle dans les valeurs supérieures de la norme.

Normalisation du bilan thyroïdien maternel

TRAK au 3<sup>ème</sup> T à 8 UI/L

Réduction progressive du goitre fœtal

Accouchement eutocique à 39 SA

# A la naissance

- Bilans thyroïdiens répétés au cours de la 1ère semaine de vie afin de ne pas méconnaître une hyperthyroïdie retardée

- Si hyperthyroïdie néonatale:

- Traitement médical par ATS: 0,1-0,5 mg/kg/jour
- Traitement symptomatique bétabloquants
- Guérison en 8 à 12 semaines
- Détermination des Ac antiTSHR x2 ou 3 pour programmer arrêt des ATS.

- Si hypothyroïdie néonatale,

Traitement substitutif parfois nécessaire.

Tenir compte de la clairance des ATS

- Pendant l'allaitement

Utilisation de doses modérées d'ATS possible et sûre

ATS à administrer de façon fractionnée

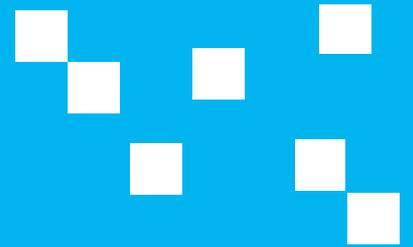
# En pratique

- **Patiente guérie par traitement médical avant le début de la grossesse**
  - **Rassurer**
  - TSH avant grossesse et dosage de ATSHR à T1 ou T2.
  - Si négatif pas de surveillance spécifique
- **Patiente à risque après traitement radical**
  - Vérifier euthyroïdie avant la grossesse TSH < 2,5 mUI/l
  - Adaptation traitement LT4, surveillance bilan, Majoration dose 30-50%
  - Redoser ATSHR T1 puis selon T2 et T3
- **Dans tous les cas**
  - Dosage des Ac anti-rTSH
  - T1 si ATCD Basedow
  - entre 18 et 22 SA si positifs à T1 ou découverte pendant grossesse
  - À reconrôler entre 30 et 34 SA
  - Si positifs : surveillance foetale : écho/mois et néonatale rapprochée

# Conclusion - 1

- Risques maternels et fœtaux de la maladie de Basedow bien démontrés
- Prise en charge parfois complexe
- Surveillance rapprochée pour prévenir et/ou traiter une dysthyroïdie fœtale
- Risques de l'hypothyroïdie mieux démontrés que ceux de l'hyperthyroïdie
- Traiter prudemment les maladies de Basedow et envisager un arrêt thérapeutique en début de grossesse, surveillance rapprochée

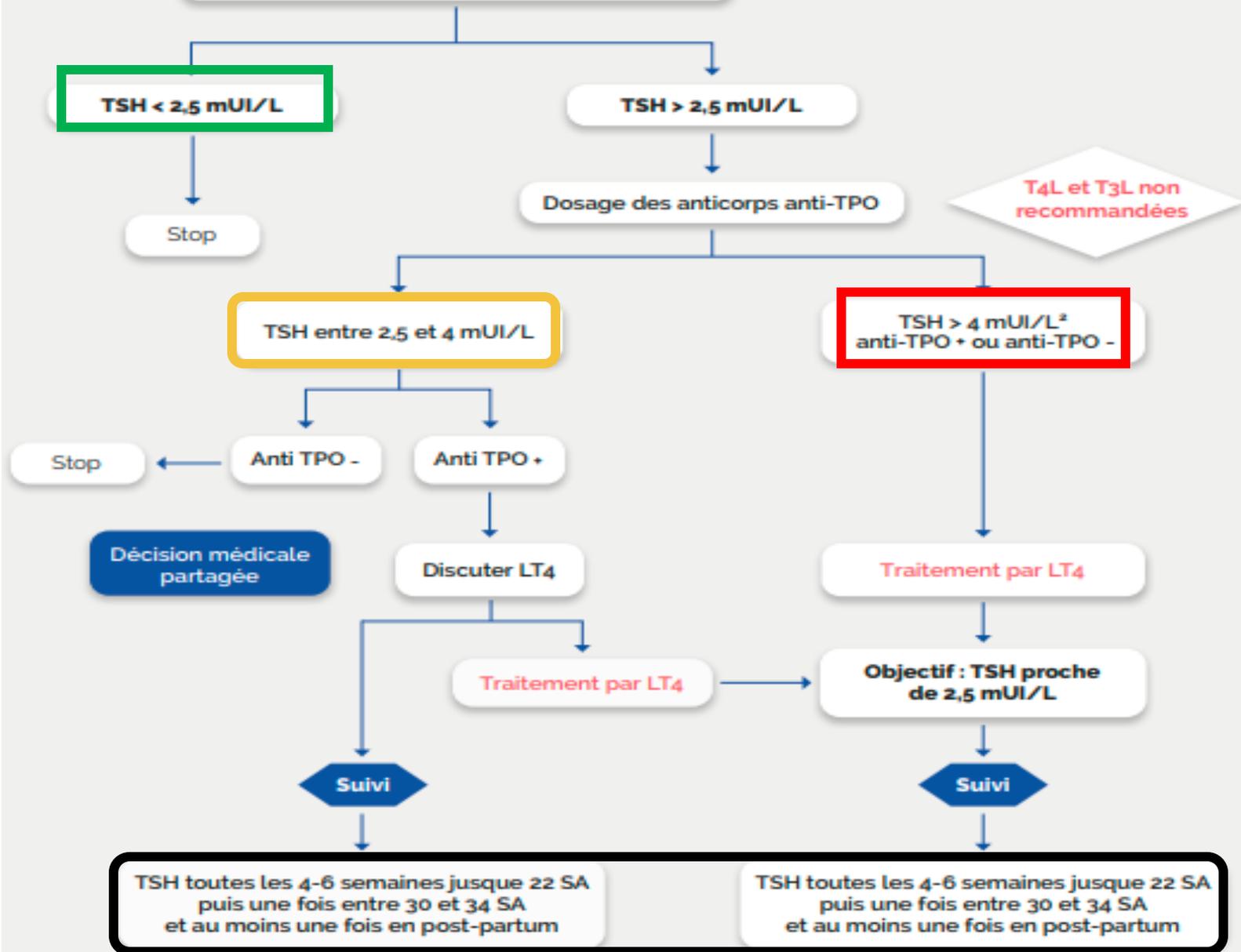
# EXPLORATION MATERNELLE



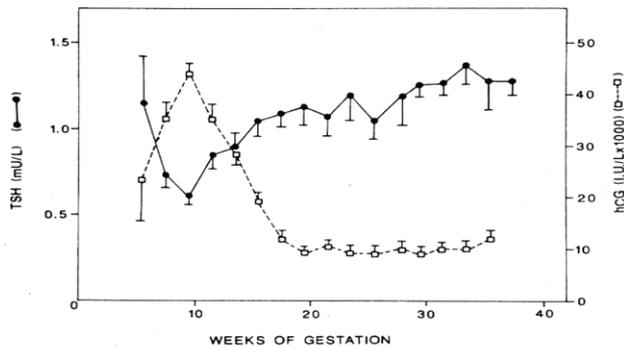
# Femme enceinte ou désir de grossesse sous traitement

- Traitement par lévothyroxine :
- ✓ Consultation préconceptionnelle
- ✓ Augmenter la dose de 20 à 30% dès le début de la grossesse et surveillance TSH (4 à 6 semaines) = 2cps de plus par semaine
- ✓ LT3 contre-indiquée pendant la grossesse.

# Dosage de la TSH chez les femmes ayant des facteurs de risque<sup>1</sup>

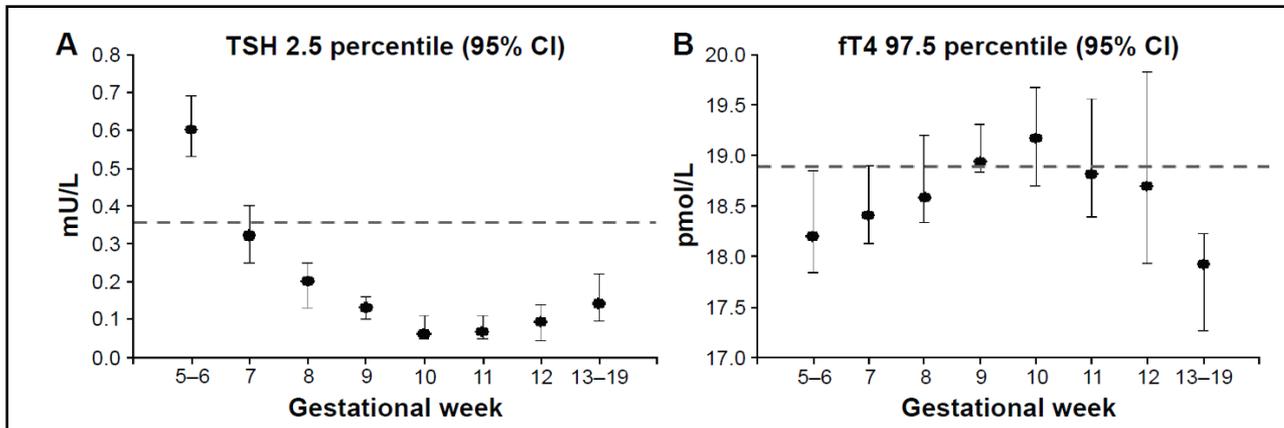


# Interprétation du bilan thyroïdien au 1<sup>o</sup> trimestre



Relation inverse hCG-TSH au 1<sup>o</sup> trimestre

*Glinoe et al, 1992*



*Laurberg et al, JCEM 2016*

Dosages TSH, T4L au 1<sup>o</sup> T chez 7624 femmes enceintes (fœtus unique) et 6671 contrôles issues du registre danois des naissances

**TSH < 0.1 mU/L chez 5% of women 11<sup>o</sup> SG**

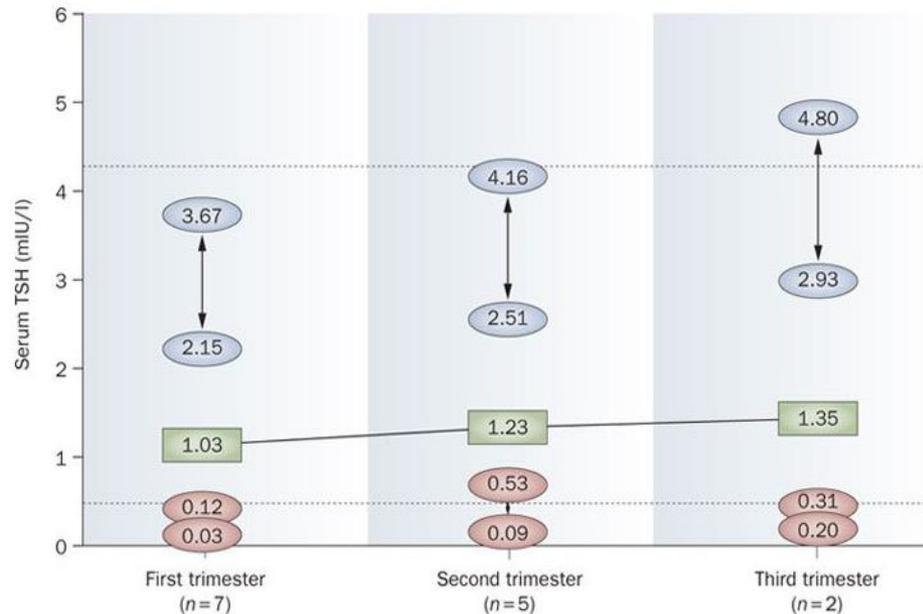
**Diagnostic d'hyperthyroïdie: TSH indétectable et T4L élevée**



# Variations physiologiques de la TSH lors de la grossesse

Figure 1 : TSH changes during pregnancy.

From: Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?

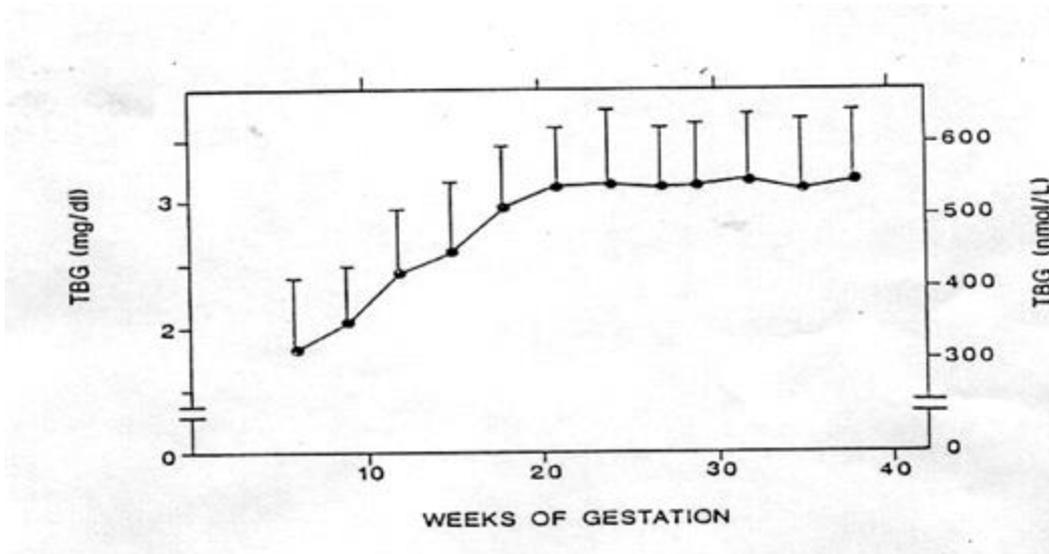


The graph shows median values (green) versus the range of 2.5<sup>th</sup> (red) and 97.5<sup>th</sup> (blue) percentiles for each trimester of pregnancy taken from eight studies of trimester-specific TSH reference intervals, reported between 2004–2009, for women without thyroid peroxidase autoantibodies, from iodine-sufficient populations. The dotted horizontal lines show the typical nonpregnant reference range (0.4–4.1 mIU/l).

# T4 libre et grossesse

- Beaucoup d'interrogations sur le dosage de la T4 libre pendant la grossesse.
- Biais négatif des immunodosages?
- Méthode de référence : la dialyse à l'équilibre couplée à la spectrométrie de masse.
- Beaucoup d'études comparatives des performances des IA les uns vs les autres ou vs MS.

# Variations physiologiques de la TBG lors de la grossesse



  
**Fraction libre de la T4  
< 1% de la T4 totale**

Elévation de l'estradiol puis de la TBG, fort impact

- sur la quantité totale de T4 circulante
- sur les dosages des hormones libres

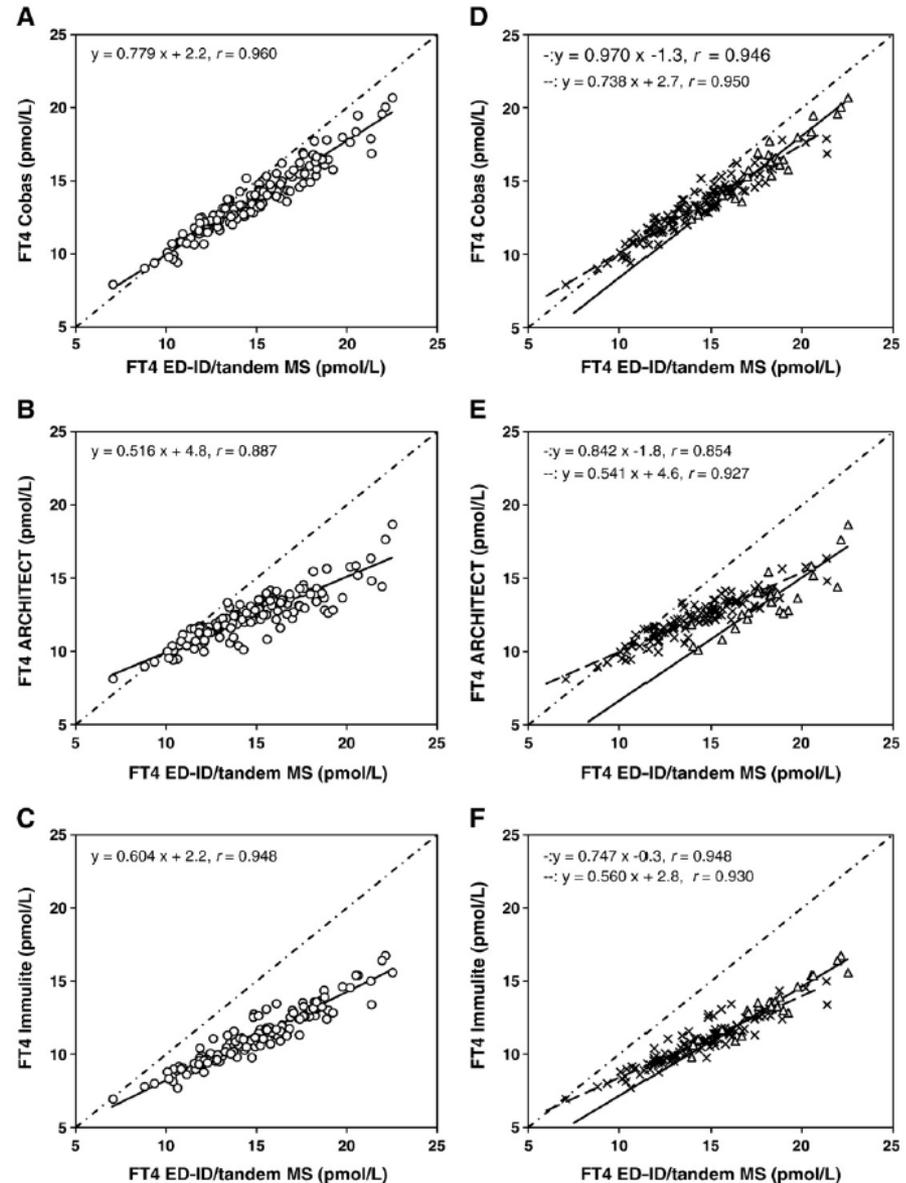
# T4 libre et grossesse

Comparaison méthode proposée comme référence et 3 immunodosages couramment utilisés.

107 femmes enceintes et 26 contrôles, suffisance iodée

Tous les IA sont influencés par les variations de concentrations en protéines de transport mais certains plus que d'autres.

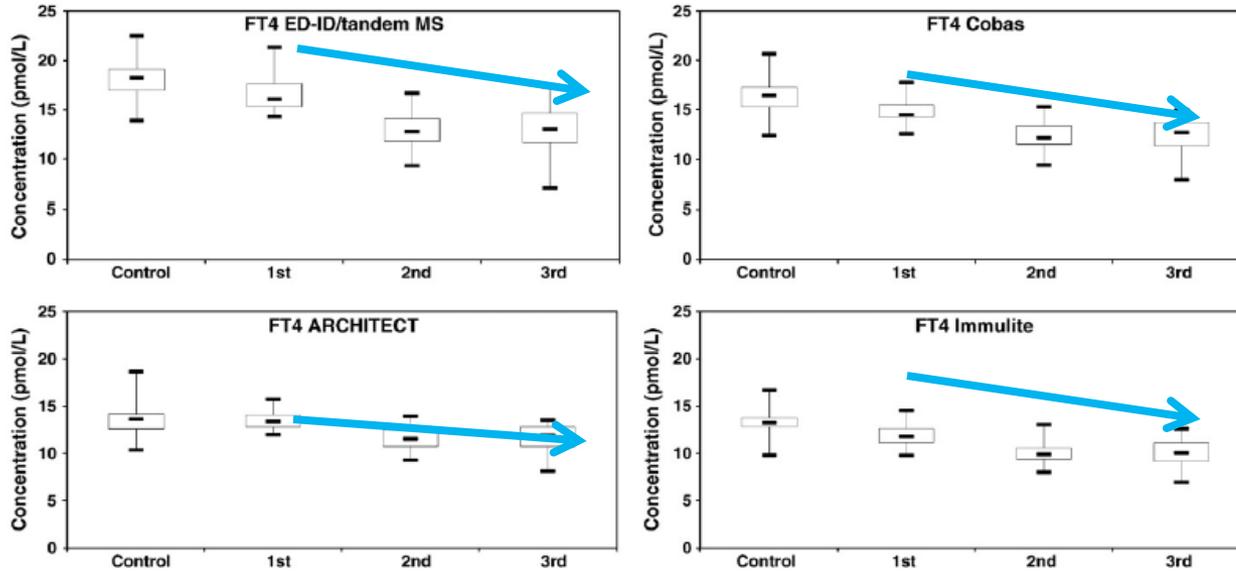
Certains IA donnent des résultats superposables à ceux obtenus avec la technique considérée comme référence.



# T4 libre et grossesse

E. Anckaert et al. / Clinica Chimica Acta 411 (2010) 1348–1353

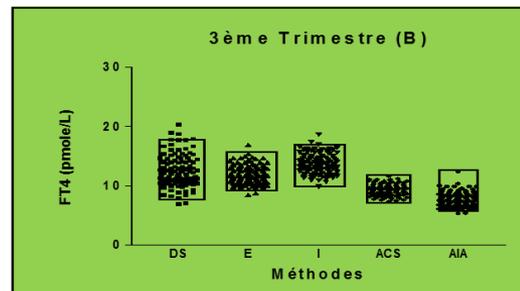
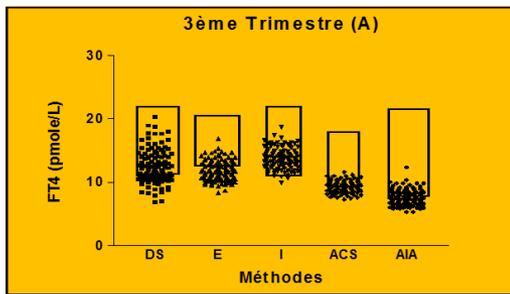
1351



FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID–LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations

Ellen Anckaert<sup>a,\*</sup>, Kris Poppe<sup>b</sup>, Katleen Van Uytenghe<sup>c</sup>, Johan Schiettecatte<sup>a</sup>, Walter Foulon<sup>d</sup>, Linda M. Thienpont<sup>e</sup>

Fig. 2. Box plot showing the FT4 concentration by subgroup (controls (n=23) versus first (n=29), second (n=33) and third trimesters (n=34)). Note: samples with thyroid peroxidase autoantibodies higher than 34 kU/L and/or thyroid stimulating hormone outside 0.1–3 mIU/L were not included to construct the box plots.



T4 libre au 3e trimestre  
Difficultés méthodologiques:  
hétérogénéité des trousse  
d'immunodosages  
→ Seuils appropriés à choisir

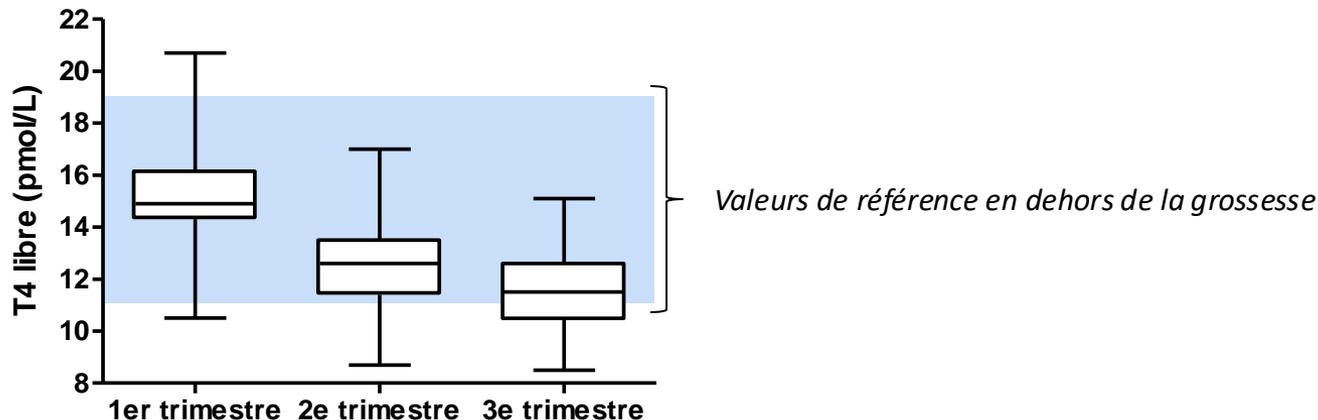
# Interprétation du bilan thyroïdien pendant la grossesse



Fractions libres hormonales modifiées par augm de TBG  
Méfiance en interprétant les valeurs de fractions libres, surtout T3L  
Variations inter-réactifs ++  
Normes spécifiques adaptées au trimestre si possible

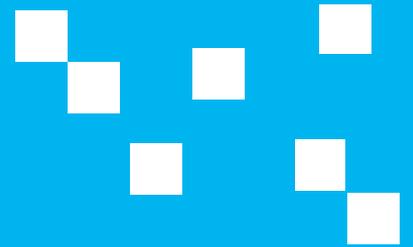
**Au cours de la grossesse: T4L diminue progressivement jusqu'à la limite inférieure des valeurs de référence des femmes non enceintes**

**TSH comparable à celle d'avant grossesse au 2° et 3° trimestres : dosage de 1° intention pour dépister une dysthyroïdie**

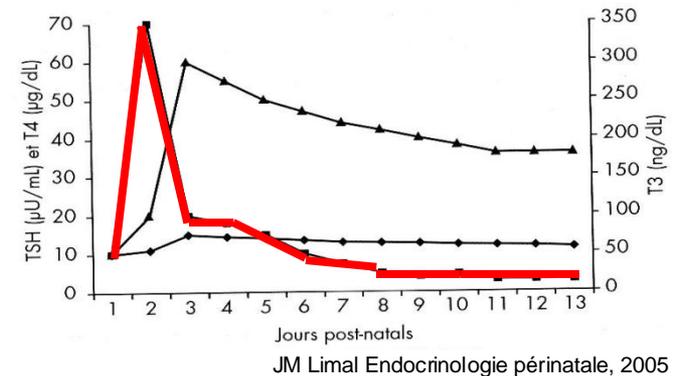


D'après V Raverot et al, Thyroid 2012

# EXPLORATION DU NOUVEAU NÉ



# Fonction thyroïdienne chez le nouveau-né



## ■ Né à terme

- Augmentation de la TSH puis de la FT4

## ■ Prématuré

- Immaturité axe HHT
- Augmentation parfois retardée de la TSH puis de la FT4
- mais moindre amplitude voire absence d'augmentation
- Disparition T4 maternelle, peu d'iode en stock
- Médicament avec action sur thyroïde (dopamine...)

# Anomalies thyroïdiennes du nouveau-né

## ■ Maladie de Basedow maternelle

- Si TRAK NEGATIFS au dernier trimestre de la grossesse : PAS DE BILAN CHEZ LE NNE
- SI TRAK POSITIFS pendant la grossesse : BILAN CHEZ LE NNE CAR RISQUE D'HYPERTHYROIDIE ou D'HYPOTHYROIDIE FŒTALE / NEONATALE en fonction de l'équilibre entre ATS et TRAK
  - Bilan au cordon : TSH – T3 Bilan normal sur sang de cordon clinique précoce
  - Si le bilan thyroïdien sang de cordon  $> 6$  U/ml, il faut le contrôler au plus tard après 24h ne signifie pas absence de pathologie
  - Bilan avec le GUTHRIE à (si non prélevé au sang du cordon) pas de source préc
  - Bilan à J7 ET J15 si mère traitée par AT. Bilan à J7 et J15 si TRAK positifs : TSH – T3 – T4 + TRAK à recontrôler à J7 et J15 qu'ils restent positifs (suivi endocrino)
  - Possible retour à domicile à J3 si TRAK au cordon  $< 6$  U/ml + bilan thyroïdien normal
  - Retour à domicile après J7 si TRAK au cordon  $< 6$  U/ml même si en fin de grossesse TRAK  $> 6$  U/ml et bilan thyroïdien normal

Attention actuellement normes du bilan thyroïdien données par le labo sont des normes adultes à interpréter par le pédiatre et l'endocrinopédiatre

## • Hypothyroïdie congénitale

- Diagnostic systématique basé sur le dépistage organisé avec dosage de la TSH à J3
- Si enfants symptomatiques
  - FC basse sans explication
  - Mauvaise prise pondérale
  - Hypotonie
  - Fontanelle large
- Si doute sur hypothyroïdie centrale (+/- combinée à d'autres déficits), prescrire la FT4

Maladie de Hashimoto maternelle : pas de bilan chez le nouveau-né

# Cas clinique

N. BEL(F) née le 03/05/2023 de mère basedowienne

	03/05/2023	06/05/2023	10/05/2023	18/05/2023
TSH (mUI/L)	19	7,1	1,4	1,6
T4 libre (pmol/L)	15,4	46,8	30,7	29,2
T3 libre (pmol/L)	2,2	10,4	5,8	6,6

Asymptomatique  
Surveillance simple  
Pas de traitement

# Cas clinique

CAN. Matheo (M) né le 31/08/2022

mère basedowienne thyroïdectomisée, traitée par ATS à visée foetale

A la naissance

TSH <0.01

FT4 = 49 pmol/L

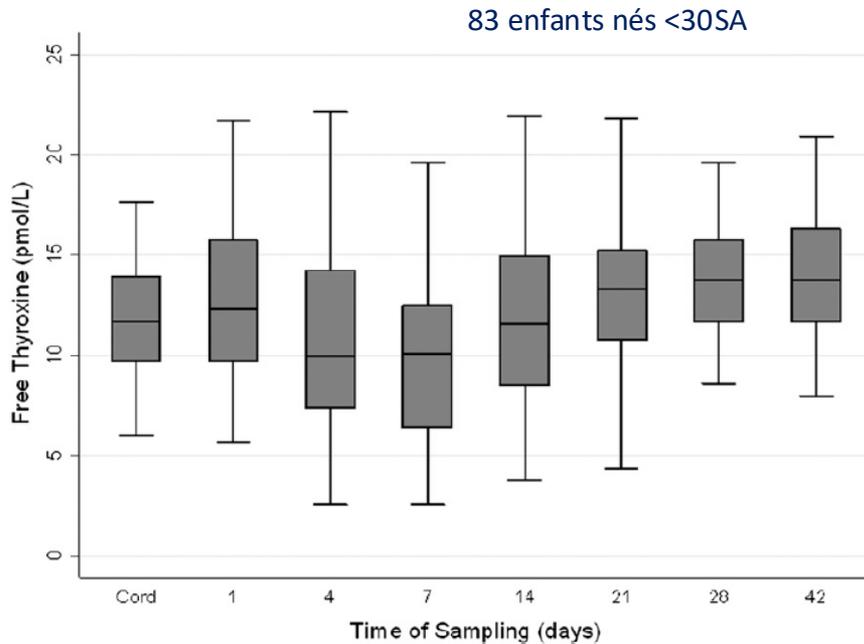
Ac ATSHR = 25 UI/L

	3/9/22	25/10/22	03/01/23	21/02/23	25/04/23
TSH	QI	0.31	0,49	1,3	1
T4 libre	29.4	16.3	<b>21,2</b>	15,7	14,4
T3 libre	4.8	5.46	<b>5,5</b>	<b>6,8</b>	<b>5,9</b>

Neomercazole le 31/08

Arrêt néomercazole en octobre  
Ac ATSHR = 3 UI/L

# Hypothyroxinémie et prématurité



**FIGURE 1**

Boxplot of the  $fT_4$  profile from cord to day 42 for the assessed group. Values depicted as the median (solid line within box), 25th to 75th percentiles (margins of the box), and range of the data. Outliers were removed.

Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years.

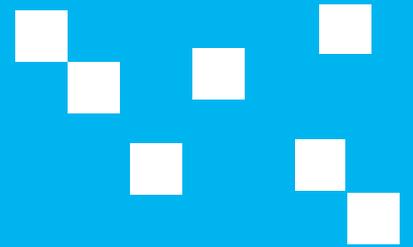
Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM, Doyle LW, Inder TE, Anderson PJ.

Pediatrics. 2014 Apr;133(4):e955-63. doi: 10.1542/peds.2013-2425. Epub 2014 Mar 31.

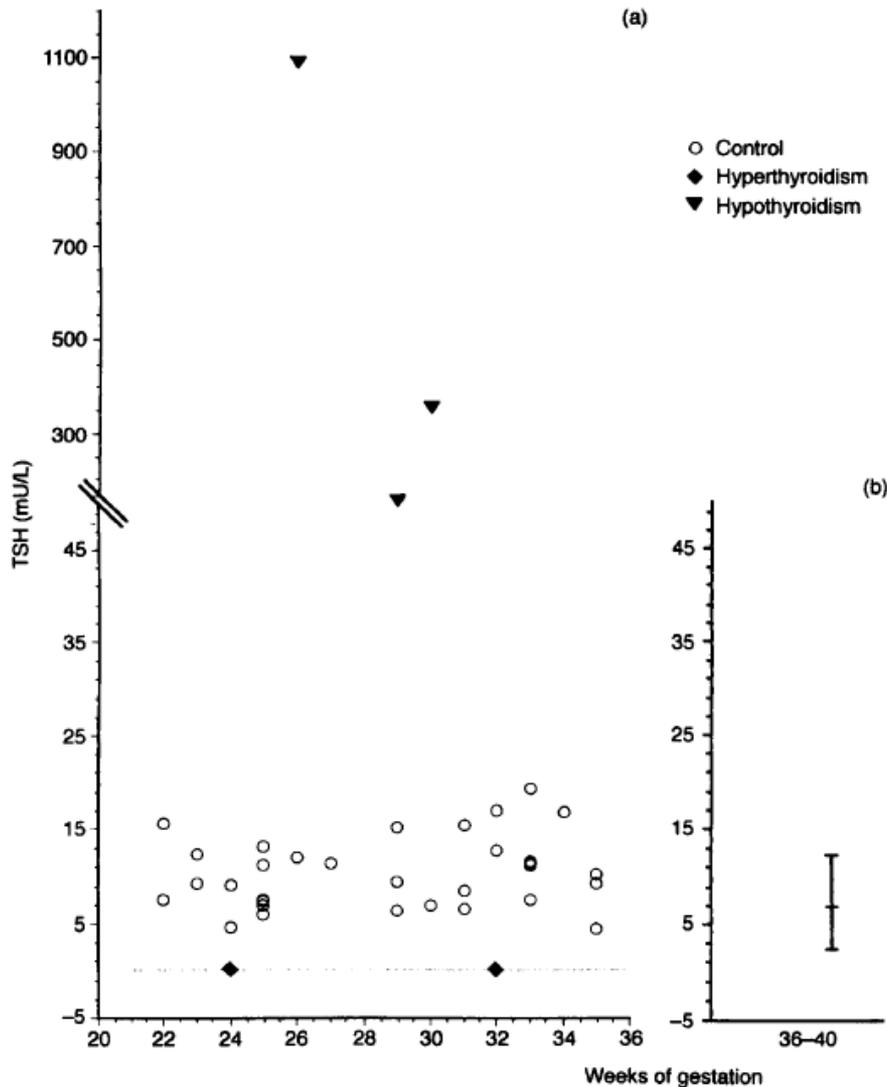
- Basse  $fT_4$  et TSH normale observées chez 50% des enfants prématurés nés avant 28SA
- Nombreux essais de traitement par Thyroxine
- Association entre prématurité et maladies graves non thyroïdiennes
  - Basses T3 et basses T4 peuvent être liées à cet état
- Risque très supérieur d'avoir une hypothyroïdie primaire avec pic de TSH retardé par rapport au dépistage (jusqu'à J22).



# EXPLORATION FOETALE



# Ponction de sang foetal



TSH sur ponction de sang foetal  
Valeurs plus hautes que l'adulte  
4 à 19 mIU/L  
Stable entre 20 et 26 SA

Guibourdenche, Ann Clin Biochem, 2001

FIGURE 2. Thyrotrophin (TSH) concentrations (a) in foetuses from 22 weeks of gestation to 36 weeks of gestation, and (b) mean concentration ( $\bar{x} \pm 2$  standard deviations) in cord blood at birth.

# Ponction de sang fœtal

22 à 24 SA\*

TSH 4-12 mUI/L  
FT4 7-12 pmol/L  
FT3 0.5-1.1 pmol/L

25 à 35 SA\*

TSH 5-16 mUI/L  
FT4 8-15 pmol/L  
FT3 0.7-2 pmol/L

*\*données non publiées*

24SA - LC

- Bilan maternel normal
- Volumineux goitre fœtal
- **PSF = TSH >500 mUI/L et FT4 3.02 pmol/L**
- Traitement par T4 intramaniotique (n=5)

32SA - NC

- Mère sous propylex en anténatal, TRAK à 19UI/L, TSH basse, FT4 à 12 pmol/L FT3 à 4.5 pmol/L
- Goitre fœtal vu à 26SA, pas d'arguments en faveur d'une hyper ou hypothyroïdie fœtale
- **PSF = TSH 26 mUI/L et FT4 7.4 pmol/L**
- Diminution traitement par ATS

28SA - YE

- Bilan maternel TSH limite basse 0.2, FT4 = 14.2 pmol/L
- Goitre fœtal vu à 26SA
- **PSF = TSH 868 mUI/L et FT4 4.4 pmol/L**
- Traitement par T4 intramaniotique (n=4)

L'interprétation du bilan thyroïdien sur ponction de sang fœtal est parfois évidente, parfois un peu moins

# Liquides amniotiques

COMMENT

JCEM, 2003

## Establishment of Reference Intervals for Markers of Fetal Thyroid Status in Amniotic Fluid

PRATIMA K. SINGH, CURTIS A. PARVIN, AND ANN M. GRONOWSKI

Washington University School of Medicine, Department of Pathology and Immunology, Division of Laboratory Medicine, St. Louis, Missouri 63110

TABLE 1. Reference intervals for TSH, total T<sub>4</sub>, and fT<sub>4</sub> calculated using nonparametric analysis

	No. of samples	Median	Range	Central 95% reference interval	Assay method	Analytical sensitivity
TSH (mU/liter)	127	0.1	<0.1–0.5	<0.1–0.4	MPEI	0.1

## Experience with Intraamniotic Thyroxine Treatment in Nonimmune Fetal Goitrous Hypothyroidism in 12 Cases

JCEM, 2009

Virginie Ribault,\* Mireille Castanet,\* Anne-Marie Bertrand, Jean Guibourdenche, Edith Vuillard, Dominique Luton,\*\* Michel Polak,\*\* and the French Fetal Goiter Study Group

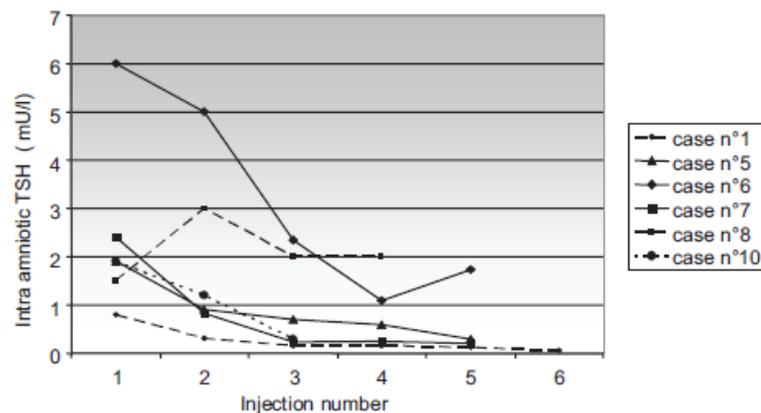
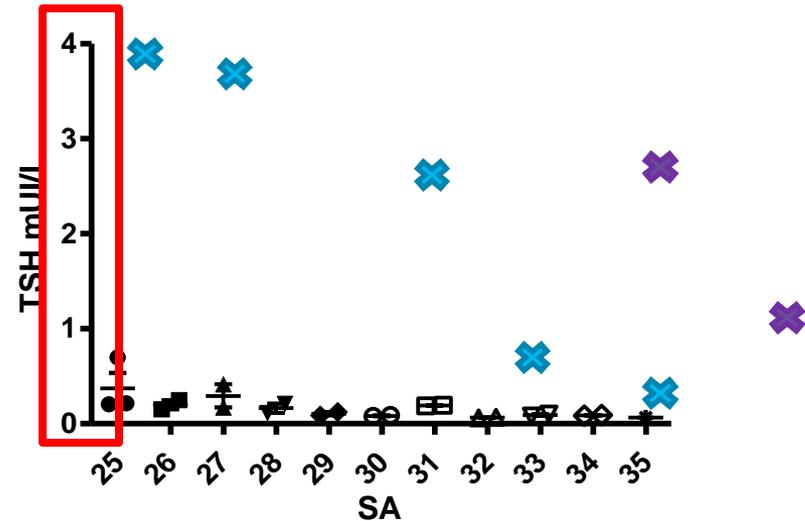
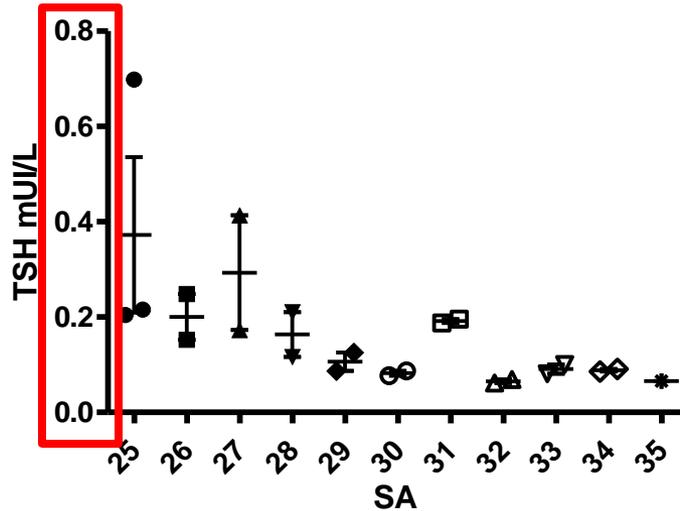


FIG. 2. TSH levels in amniotic fluid during treatment.

# Liquides amniotiques



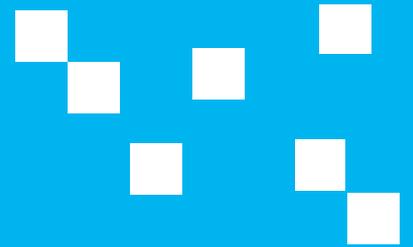
Prélèvement de LA à chaque injection de T4 intra-amniotique  
Dosage de la TSH

**Le dosage de la TSH sur liquide amniotique peut servir au suivi d'un traitement par T4 intraamniotique, mais amplitude très réduite par rapport à la PSF**

PSF = TSH >500 UI/L à 24SA

PSF = TSH 868 UI/L à 28SA

# CAS CLINIQUE



# Cas clinique

- Mme H née le 16/11/1979
  - En 2020 : découverte d'un goitre
  - AP : RAS ; pas d'enfant
  - AF : hypothyroïdie auto-immune chez sa mère et sa sœur
  - Pas d'hypothyroïdie clinique
  - TSH : limite haute à 5,5 mUI/L
  - AC anti-TPO : 3823 UI/L (VR <34 UI/L)
- Décision de TTT médical par LVT 50 en janvier 2020

# Evolution sous TTT

- TSH élevée sous LVT 50: TSH= 12 mUI/L (février 2020)
- Sous LVT 75: TSH= 32 mUI/L
- LVT 100: TSH = 84 mUI/L
- LVT 125: TSH=17 mUI/L
- LVT 150: TSH= 42 mUI/L
  
- Observance thérapeutique?
- Toujours aucun signe d'hypothyroïdie
  
- Finalement, normalisation du bilan thyroïdien en mai 2020
  - TSH à 3,21 mUI/L
  - Sous LVT 150

# 1 an plus tard...

- Pas de nouvelles jusqu'en janvier 2021
- Mme H est enceinte de 4 mois, sans avis ni suivi médical
- TTT substitutif non pris pendant la grossesse
- TSH= 35 mUI/l
- Reprise de lévothyroxine 150  $\mu$ g
- TSH= 1,5 mUI/l

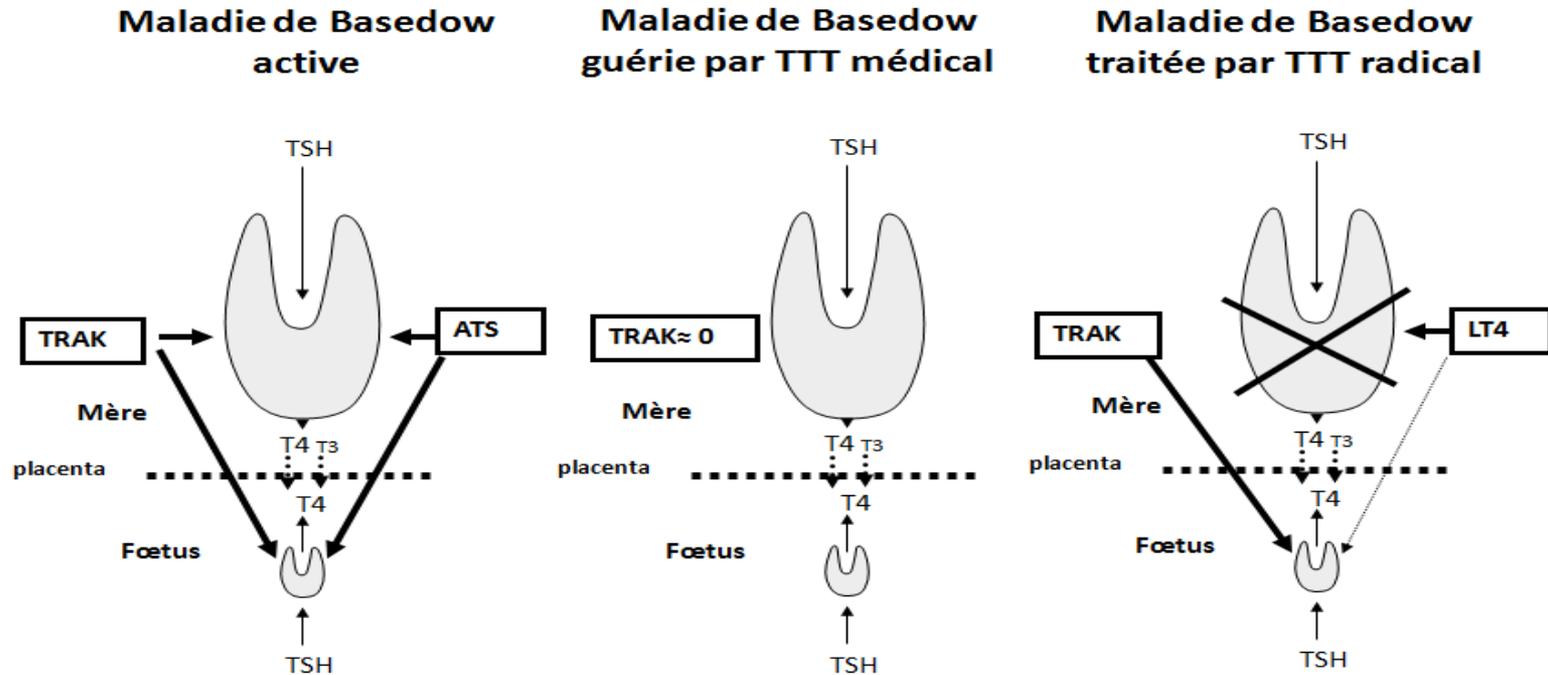
- Naissance de l'enfant, une petite fille, en juin 2021
- Hypothyroïdie profonde, hypotonie, goitre
  - TSH > 1000 mUI/l
  - HT indosables

**Quelles sont les hypothèses étiologiques de cette hypothyroïdie chez l'enfant?**

# Hypothèses?

- Transfert maternel d'anticorps **anti-récepteurs de la TSH**
  - *Rares dans les hypothyroïdies*
  - *Observées dans les maladies de Basedow +++*
- *Donc a priori*, anticorps **bloquants**

# Basedow et grossesse: Les différentes situations



Passage transplacentaire des TRAb, fin de grossesse  
IgG F= 5-8% IgG M à 15 SG; IgG F= id IgG M à 30 SG

Demi-vie d'élimination des ATS qq jours, TRAb: 3 semaines

# Réponse quelques temps plus tard...

■ En mars 2022 :

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
--	-----------	--------	----------------------	--------------

## EXPLORATION THYROIDIENNE

### Bilan sanguin

Anticorps anti-récepteurs de TSH	↑1315.4	UI/L	0-1.5	
Ac anti-récepteurs TSH bloquants	↑62.78	%	0-10	
Ac anti-récepteurs TSH stimulants	↑160.95	%	80-140	

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
--	-----------	--------	----------------------	--------------

Anticorps anti-TPO	↑902	UI/mL	<34	
--------------------	------	-------	-----	--

ECLIA sur Cobas e801 de Roche

Dosage calibré par rapport au standard 66/387 du NIBSC.  
Valeurs de référence sériques chez des adultes < 34 UI/mL

# Bilan biologique

- Confirmation de la nature auto-immunitaire de la thyroïdite :
  - Ac anti-TPO à 902 (N<34)
  - N'expliquent pas la survenue d'une hypothyroïdie néo-natale car non toxiques pour le fœtus
- Mais **Ac bloquants en forte proportion : 60%** (N<10)
  - Explique l'hypothyroïdie néo-natale

# Conclusion

- Concernant la petite fille :
  - Bonne évolution sous substitution thyroïdienne, sevrée à 12 mois
  - Récidive à l'âge de 2 ans : authentique hypothyroïdie auto-immune, traitée;
- Naissance d'un garçon quelque temps plus tard, hypothyroïdie néonatale également. Bonne évolution ensuite
- Mme H : sous LVT 175 : TSH normale à 0,8 mUI/L et T4 normale à 17,8 pmol/L

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**

