

Thyroïde et grossesse du point de vue du fœtus et du nouveau né (« interprété par le pédiatre »)

Pr Régis Coutant

Endocrinologie Diabétologie pédiatrique – CHU Angers

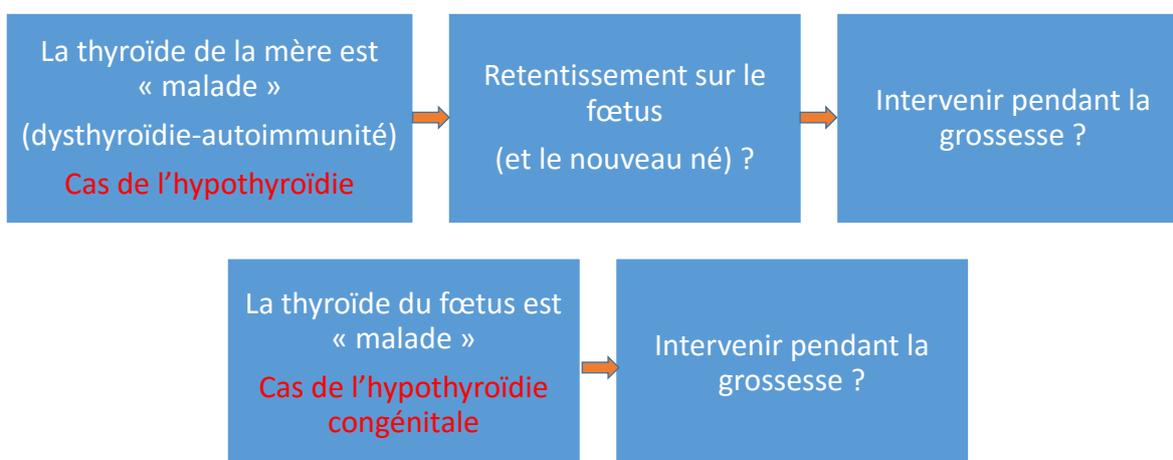
Centre de référence des maladies rares de la réceptivité hormonal – CHU Angers

Bureau de l'Association Française pour la Prévention des Handicaps de l'Enfant (Dépistage néonatal)

Mireille Castanet – MCU-PH Faculté de Rouen - Endocrinopédiatre

Michel Polak – PUPH Necker Enfants Malades - Endocrinopédiatre

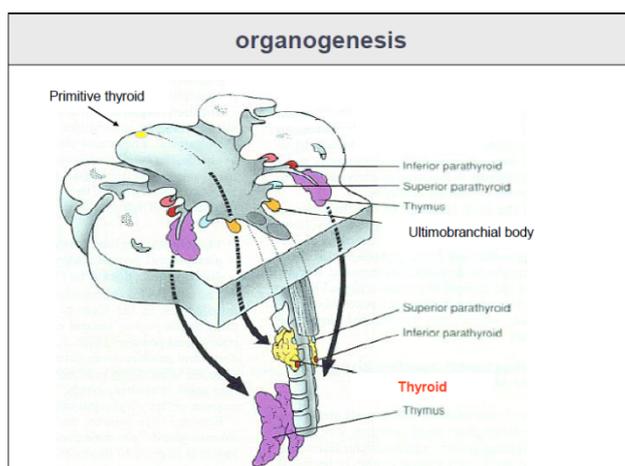
Thyroïde et grossesse



Du point de vue du fœtus

1. Comment ma thyroïde se forme ?

Migration thyroïdienne au 1^{er} trimestre



Phase de migration

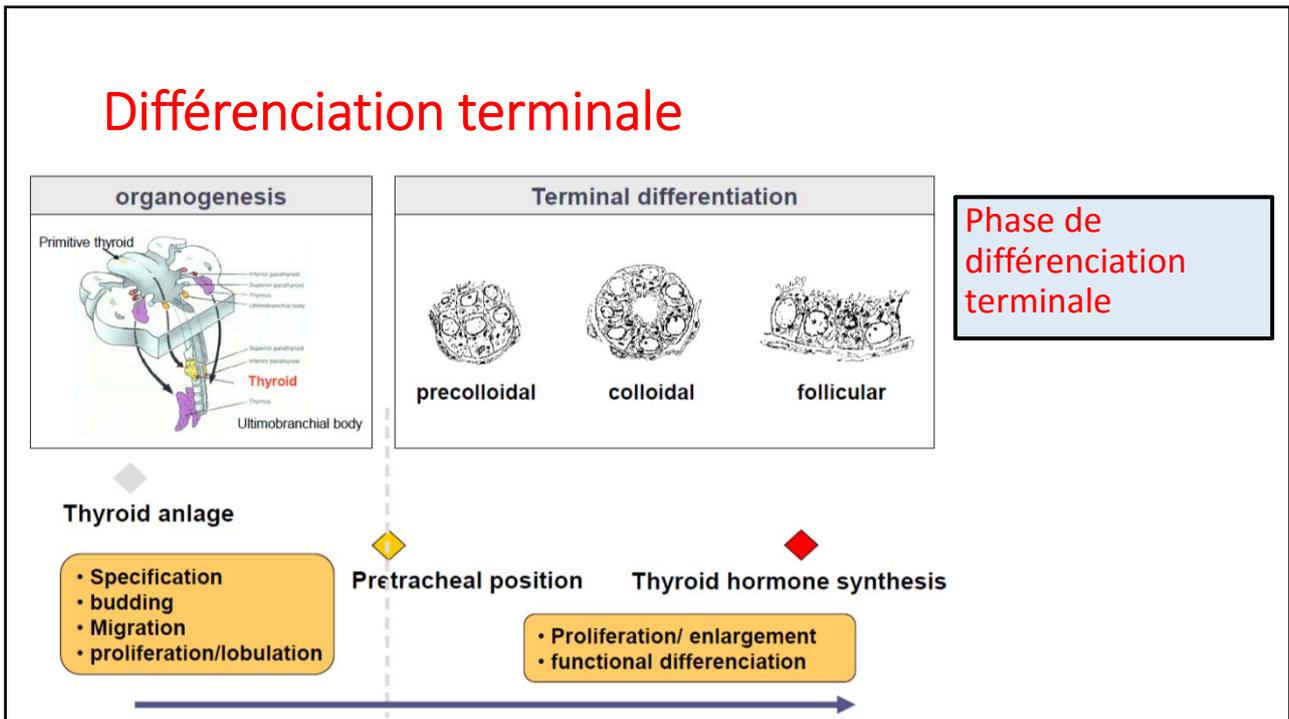
Thyroïde en situation pré-trachéale à 7 semaines de gestation

Thyroid anlage

- Specification
- budding
- Migration
- proliferation/lobulation

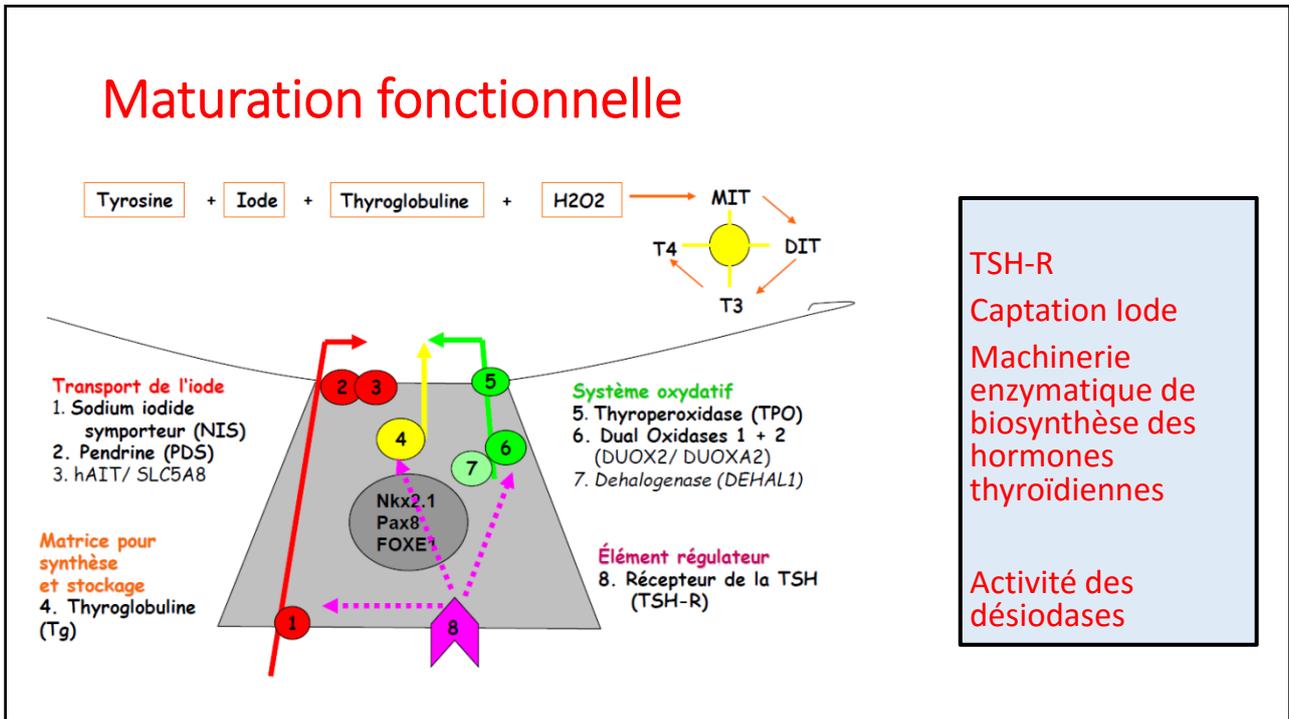
Pretracheal position

Différenciation terminale

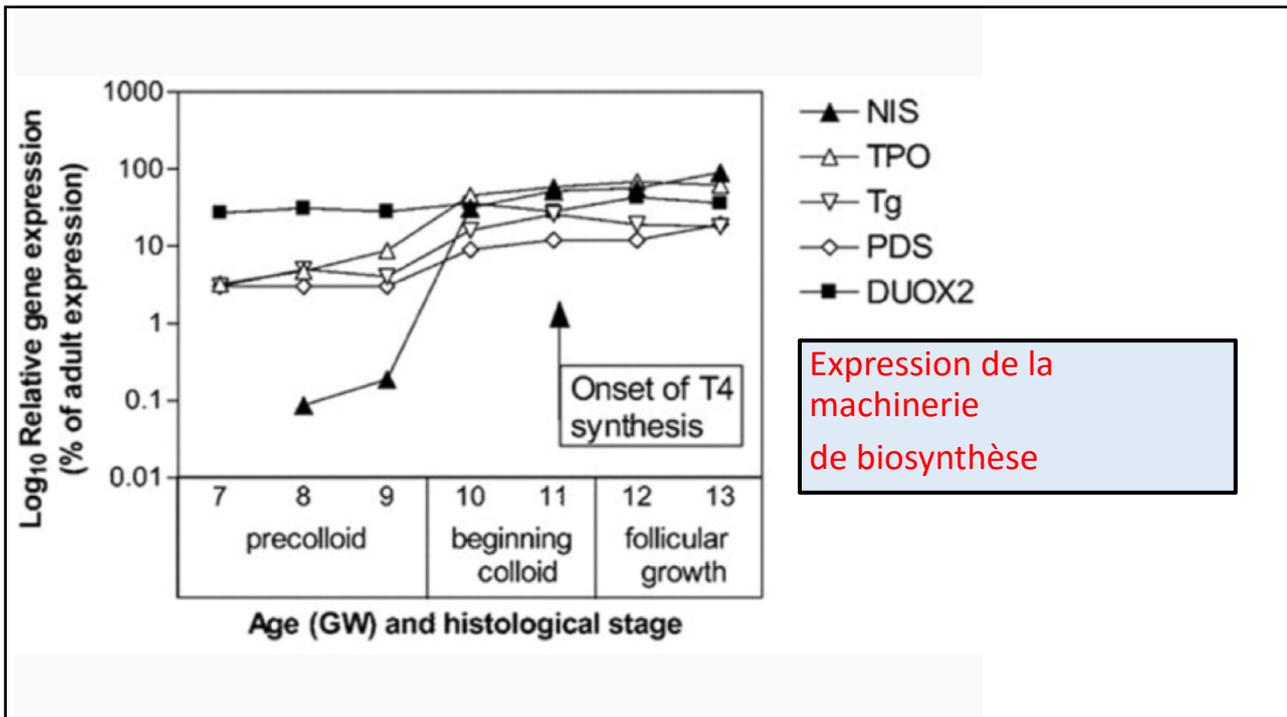


Phase de différenciation terminale

Maturation fonctionnelle



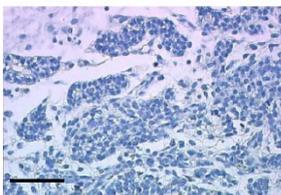
TSH-R
 Captation Iode
 Machinerie enzymatique de biosynthèse des hormones thyroïdiennes
 Activité des désiodases



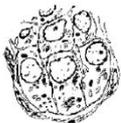
Hormonosynthèse détectable à 11 semaines de gestation

Immunohistochemistry using anti-T4-antibody

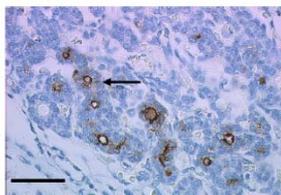
7 GW



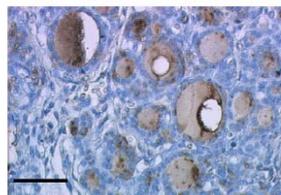
(Bar = 25 um)



11 GW



13 GW

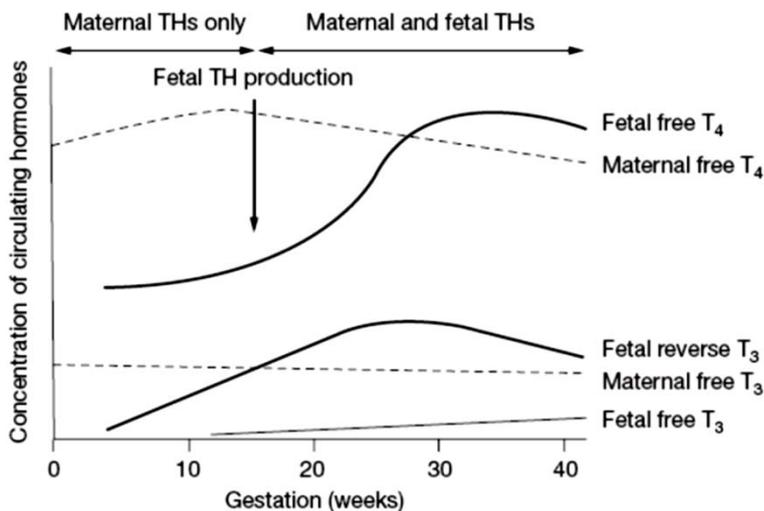


Szinnai & al, 2007

Détection d'hormones T4 dans les cellules thyroïdiennes dès 11 semaines de gestation

Détection « affirmée » à 13 semaines de gestation

Concentrations circulantes en HT



Avant 13-15 SA, seules les hormones thyroïdiennes maternelles imprègnent l'embryon-le fœtus

Transfert transplacentaire des hormones maternelles

> 50% de la T4 fœtale avant la mi gestation
15 à 20% de la T4 fœtale en fin de gestation

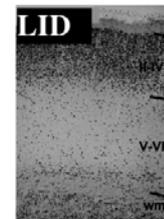
Q1 Quel est le rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement foetal au 1^{er} trimestre

• Arguments expérimentaux

- Expression précoce des récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans le cerveau
- Expression précoce de la désiodase de type 2 (T4 >>> T3)

- Conséquences sur le développement neuronal et la myélinisation d'une hypothyroïdie précoce induite chez l'animal gestant.

Somatosensory Cortex E17-19



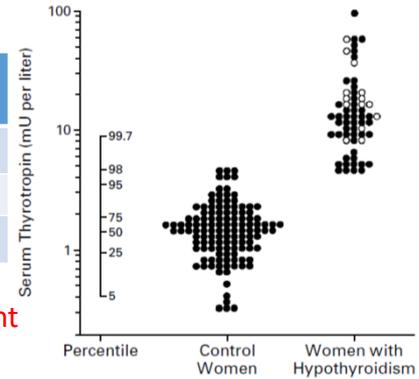
Morreale de Escobar G et al. Semin Perinatol 2008;32:380-386

Q2. Quelles sont les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement foetal ? => QI de l'enfant

Etude Haddow JE et al. *New Engl J Med* 1999;341:549-555

Bilan thyroïdien maternel à 16 SA.

Mère avec TSH > 5 mUI/L (n = 62)	Mère avec TSH < 5 mUI/L (n = 124)
QI enfants vers 7-9 ans	103±15
	107±12 (- 4 pts, NS)
Exclusion des mères TT par LT4 (TSH 7-60 mUI/L)	
QI enfants vers 7-9 ans	100
	107±12 (- 7 pts, P < 0.05)

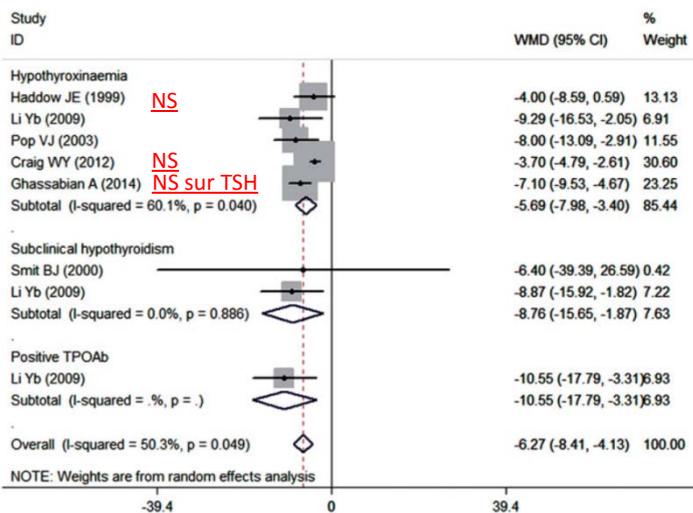


Seules les mères non TT ont des enfants avec QD significativement altérés

Le TT, même avec TSH suboptimale normalise le QD de l'enfant ?

- QD de ce groupe 111
- TT « ajusté après le 1^{er} T » ?

Q2. Quelles sont les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement foetal ? => QI

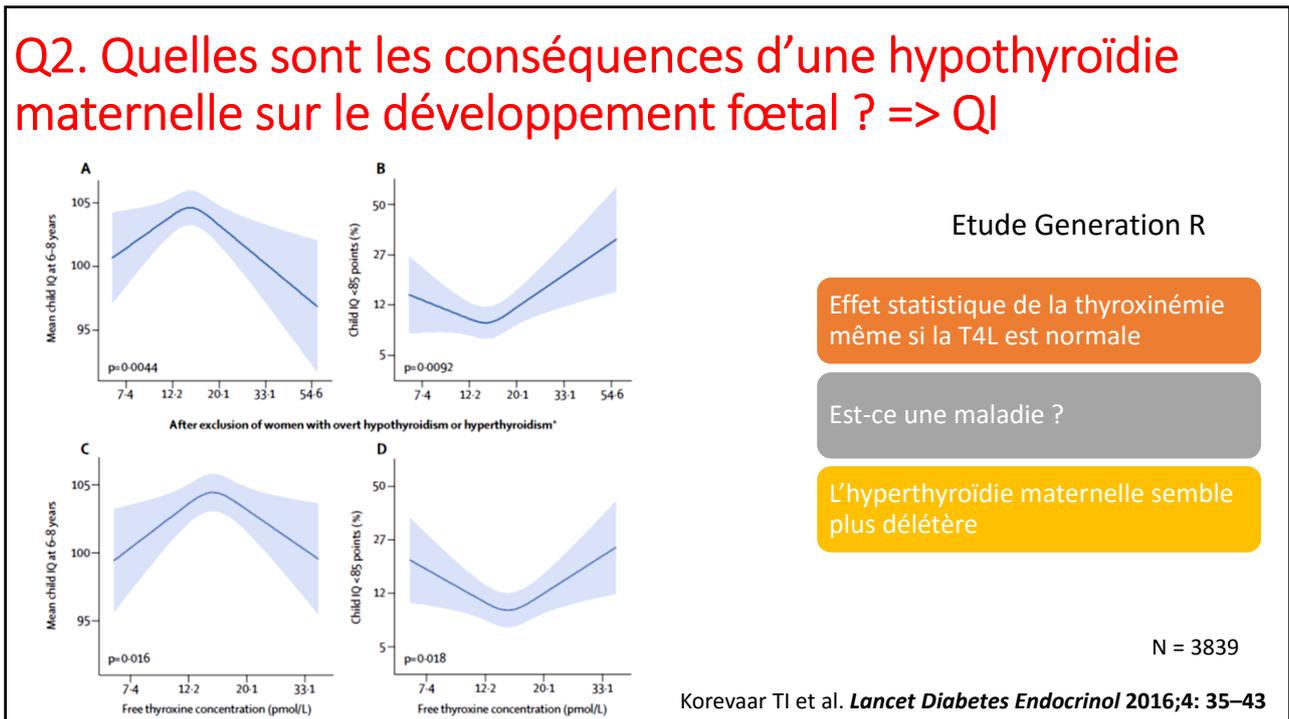


Différences statistiques « modestes » si hypothyroxinémie maternelle.

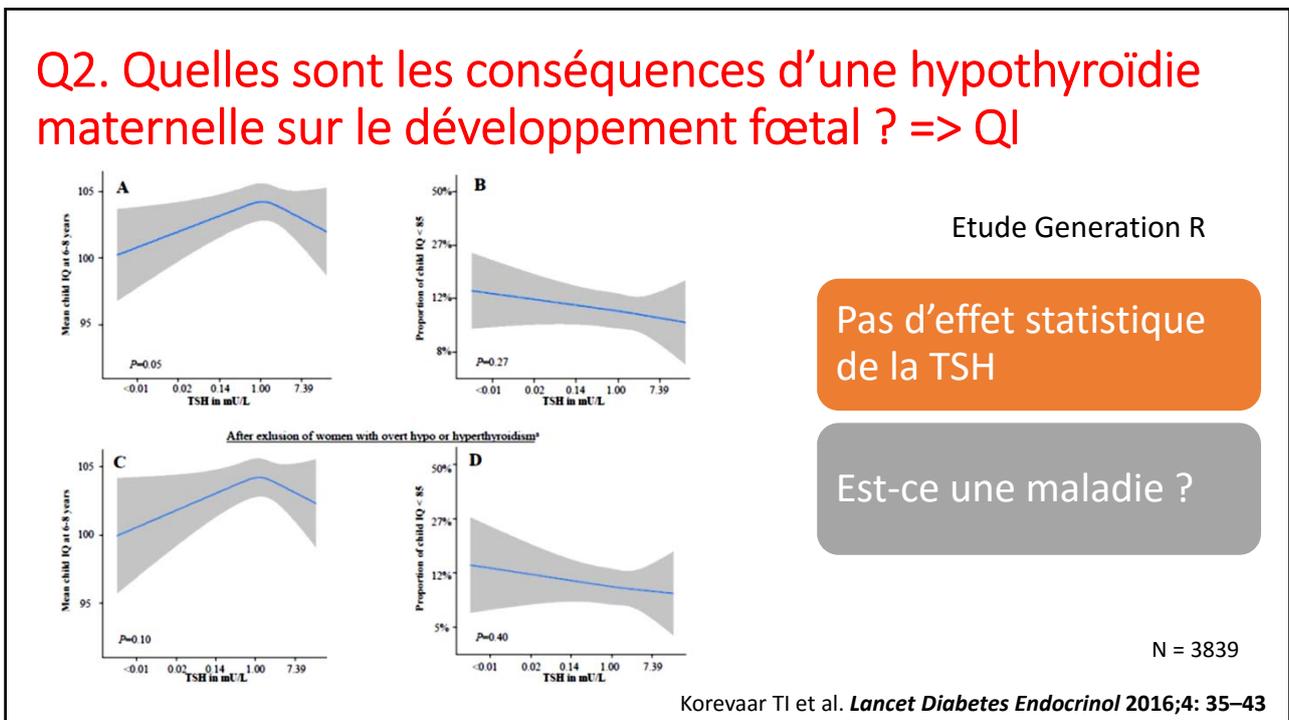
Cliniquement significatives ?

Fan X, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016

Q2. Quelles sont les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement fœtal ? => QI



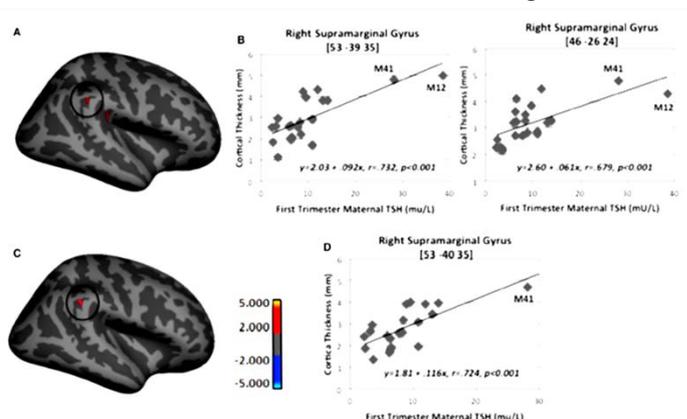
Q2. Quelles sont les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement fœtal ? => QI



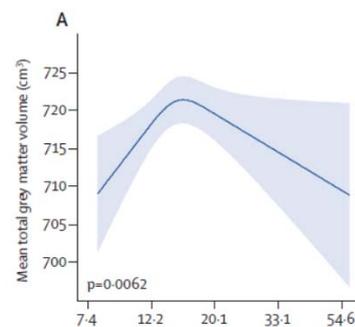
Q2. Quelles sont les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement fœtal ? => altérations sur l'imagerie cérébrale de l'enfant

22 sujets de 10-12 ans, avec mère hypothyroïdienne au 1^{er} trimestre (vs 24 contrôles)

IRM structurale et fonctionnelle => différences significatives



Lischinsky JE et al. *Frontiers in Endocrinology* 2016



Korevaar TI et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016

Signification clinique ?

Q3. Dépister et traiter l'hypothyroïdie maternelle ? Ça se complique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 9, 2012 VOL 366 NO. 6

Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function

John H. Lazarus, M.D., Jonathan P. Bestwick, M.Sc., Sue Channon, D.Clin.Psych., Ruth Paradise, Ph.D., Aldo Maina, M.D., Rhian Rees, M.Sc., Elisabetta Chiusano, M.Psy., Rhys John, Ph.D., Varvara Guaraldo, M.S.Chem., Lynne M. George, H.N.C., Marco Perona, M.S.Chem., Daniela Dall'Amico, M.D., Arthur B. Parkes, Ph.D., Mohammed Joomun, M.Sc., and Nicholas J. Wald, F.R.S.

- N = 390 mères traitées à partir de la fin du 1^{er} T vs 404 contrôles
- « Hypothyroïdie » si TSH > 97.5 perc et/ou T4L < 2,5^e perc
 - si TSH > 3.5 mUI/L (mais 75% des mères de ce groupe avaient une TSH < 4.7 mUI/L)
 - et/ou T4L < 8,4 pmol/l (mais plus de 75% des mères de ce groupe avaient une T4L > 8,4 pmol/L)
- Pas de différence de QI
 - L'hypothyroïdie était elle trop modeste ?
 - Le traitement était il bien conduit ?

Applications pratiques

Mère hypothyroïdienne bien équilibrée pendant toute la grossesse : RAS

Mère hypothyroïdienne au 1^{er} trimestre

- Adapter la LT4 au mieux est probablement suffisant
- Rattrapage, au 2^e et 3^e trimestre de grossesse, du déséquilibre du 1^{er} T ?

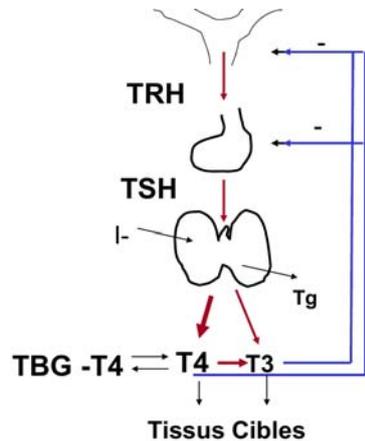
Mère hypothyroïdienne « mal équilibrée » toute la grossesse

- Conséquence fœtale sévère ?
- **Oui si le fœtus a lui-même une hypothyroïdie** Sinon ?

Du point de vue du fœtus

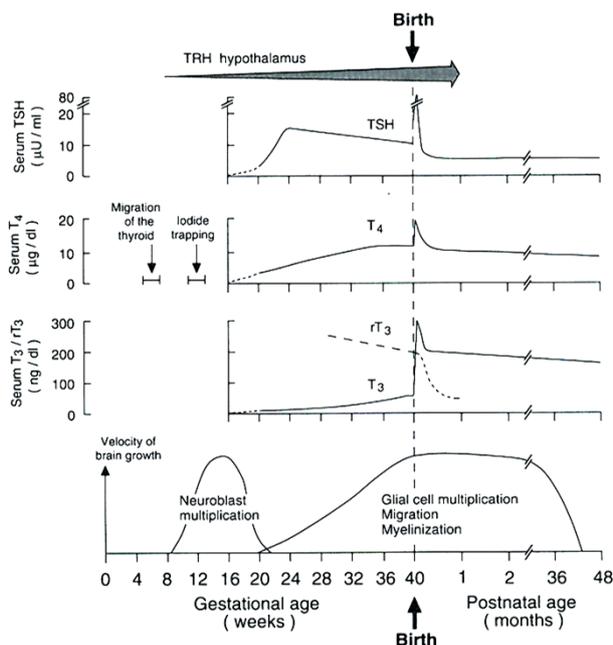
1. A partir de quand ma thyroïde fonctionne = produit des hormones thyroïdiennes actives ?

Maturation de l'axe thyroïdienne



Cellules thyroïdiques présentes à la fin du 1er trimestre

L'axe TRH - TSH - Hormones thyroïdiennes est fonctionnel dès le milieu du 2ème trimestre



Synthèse par la thyroïde foetale

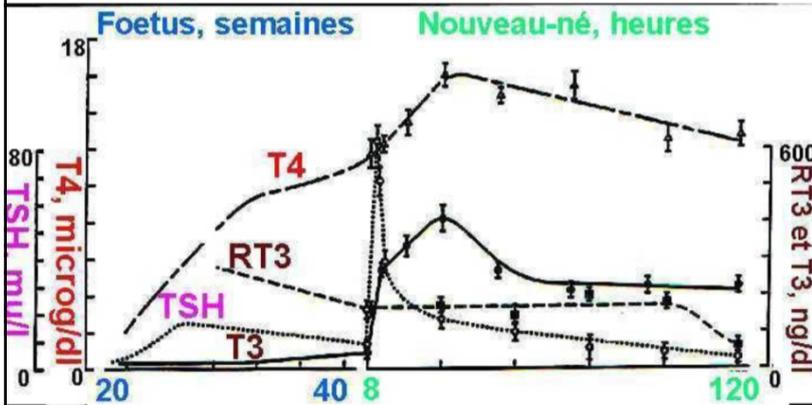
- 80% de la T₄ foetale en fin de gestation
- < 50% de la T₄ foetale avant la mi-gestation
- thyroïde foetale très sensible à l'iode

Avant la naissance, l'hormone thyroïdienne principale produite par le fœtus est la T₄ et rT₃ (hormones inactives)

⇒ Peut-être peu d'utilité des hormones thyroïdiennes en fin de grossesse

⇒ Mais conversion intracellulaire de la T₄ en T₃ (désiodase de type 1 et 2): l'impregnation tissulaire en T₃ est bien présente

Fetal thyroid maturation

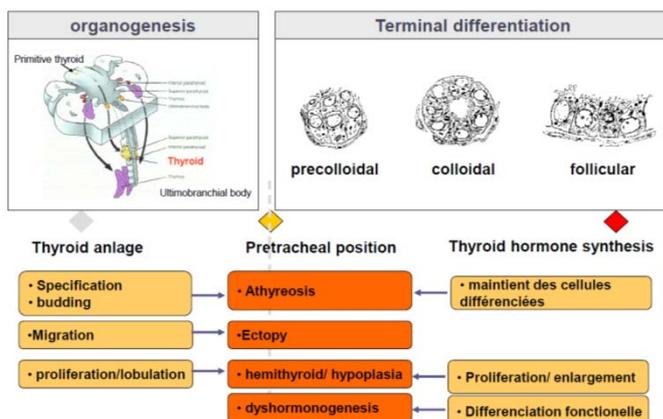


Après la naissance, l'hormone thyroïdienne principale produite par le fœtus est la T4 et la T3 (hormone active)

Taux FT4 > taux_{adultes}

Q4. Quelle est le rôle des hormones thyroïdiennes fœtales en fin de gestation ?

Le modèle de l'hypothyroïdie congénitale = carence in utero – traitement néonatal



On considère que les hormones thyroïdiennes produites par la thyroïde fœtale sont importantes en fin de gestation (dernier mois ?)

Enfants avec HC dépistée et traitée : QD vers 4-7 ans

Etudes	QI patients	N patients	QI contrôles	N contrôles	âge moyen
Glorieux 1985	102	36	106*	195	5 ans
Illig 1986	104	40	108	40	7 ans
New Engl 1990	106	72	109	144	6 ans
Toublanc 1990	116	49	118	52	4 ans
Illicki 1991	97	60	101	68	7 ans
Fuggle 1991	105	57	112*	51	5 ans
Rovet 1992	107	108	111	71	4 ans
Etudes	QI patients	N Patients	QI contrôles	N contrôles	
TOTAL	105,5	422	108,3	621	

Dans les années 80 : L-T4 à 5-7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, initiée vers 3 semaines
 Différence moyenne de QD de 3 pts = Résultats très optimistes

Enfants avec HC dépistée et traitée: QD adolescents - adultes

Etudes	QI patients	N patients	QI contrôles	N contrôles	âge moyen
Glorieux 1992	97	27	100		12 ans
Kooistra 1994	97	72	103	35	9,5 ans
Rovet 2001	105	51	112*	76	12 ans
Oerbeck 2003	102.4	49	111.4*	41	20 ans
Kempers 2006	96	70	100*		21,5 ans
Etudes	QI patients	N Patients	QI contrôles	N contrôles	
TOTAL					
Toutes études	99	269	106	152	
Etudes contrôlées seules	100,9	172	109,7	152	

Les mêmes patients un peu plus tard :
 Différence de 7 à 9 pts / Résultats moins optimistes
 Mais prévention parfaite du retard mental sévère

A l'échelle d'une population ?

Subtle Health Impairment and Socioeducational Attainment in Young Adult Patients with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening: A Longitudinal Population-Based Cohort Study

- N = 1748 sujets dépistés (1978-1988)
 - 1202 réponses (questionnaire)
 - LT4 médiane 6 μ g/kg/j Age médian 22 j
 - Modalités de traitement considérées aujourd'hui comme suboptimales
- Age médian à l'évaluation 23,4 ans

Leger J. et al J Clin Endocrinol Metab 2011

	Patients with CH (n = 1202)		General population (n = 5496), %	P value ^a
	n	% ^a		
Associated chronic moderate to severe disease				<0.0001
Absent	1134	94.3	97.1	
Present	68	5.7	2.9	
Hearing impairment				<0.0001
Absent	1051	90.5	97.5	
Present	111	9.5	2.5	
Visual impairment				<0.0001
Absent	520	44.6	52.1	
Present	647	55.4	47.9	
BMI (kg/m ²)				<0.0001
Missing	43	3.6	8.3	
<25	885	73.6	76.1	
25-29.9	191	15.9	11.5	
\geq 30	83	6.9	4.2	
Educational level				0.0001
Primary school	116	10.0	9.2	
Intermediate level	302	25.8	27.5	
Lower secondary education	171	14.6	11.8	
Higher secondary/tertiary education	579	49.6	51.5	
Socioeconomic status				0.0001
Outside labor market	110	9.3	4.6	
Student	368	30.9	28.1	
Low-grade professional	541	45.5	44.2	
High-intermediate-grade professional	171	14.3	23.1	
Current employment status				0.03
Unemployed	228	19.1	18.5	
Student	368	30.8	28.1	
Part-time employment	122	10.2	8.6	
Full-time employment	476	39.9	44.8	
Living conditions				0.0001
Living with parents	473	40.6	36.3	
Living with partner	576	49.4	60.4	
Other	117	10.0	3.3	

^a Data are % weighted for sex and age.

Devenir à long terme des HC traitées: éléments d'analyse

- **Etiologie de l'hypothyroïdie congénitale**
 - Athyréose vs autres étiologies
- **Posologies néonatales variables au cours du temps**
 - 5 µg/kg/j dans les années 80
 - 10-18 µg/kg/j actuellement
- **Date de mise en route du TT**
 - J10-J40 dans les années 80 : en moyenne J21
 - Avant J10 actuellement
- **Choix des contrôles**
 - Sujets apparentés, sujets de la même école, pop générale
- **Compliance au TT**

Le traitement néonatal de l'hypothyroïdie congénitale prévient le retard mental sévère

Le décalage de QI, modéré, observé dans les séries publiées, pourrait disparaître avec les modalités actuelles de traitement

Le modèle de l'hypothyroïdie congénitale Questions non résolues

Les différences de QD entre les sujets avec HC traités et la population générale sont elles dues aux modalités de traitement suboptimales en œuvre dans les années 1980-1990.

- Les modalités thérapeutiques actuelles aboutissent elles à un QD différent à l'âge adulte ?

Ou bien les différences de QD sont irrémédiablement dues à la carence anténatale en hormone thyroïdienne

- Intervenir en anténatal si hypothyroïdie diagnostiquée ?

Applications pratiques

Détection d'un goitre fœtal sans pathologie thyroïdienne maternelle identifiée

- Ponction de sang fœtal au cordon ?
- Détection d'une hypothyroïdie lors de la ponction de sang fœtal au cordon

Détection d'une athyréose à l'échographie anténatale ?

- Fiabilité ?

Goitre fœtal et ponction de sang fœtal au cordon

Case reports

Une étude de 12 cas >>> Goitre jugé volumineux

TSH élevée PSA

Administration intra amniotique de LT4

Diminution de volume du goitre – pas de complication

TSH néonatale élevée

Pas d'évaluation cognitive à distance

L'indication est bien d'agir sur le goitre, et les études montrent bien une diminution du volume du goitre

La prévention d'un éventuel décalage cognitif, en administrant la LT4 anténatale n'est pas démontrée.

Ribault V, et al. *JCEM* 2009;94:3731-3739



Gestational age at treatment initiation (WGA)	Treatment regimen		
	Number of intraamniotic L-T4 injections (WGA at injection)	Dose (µg/injection)	Dose (µg/kg/injection)
31	4 (31, 32, 33, 34) + 2 (35, 36)	300 + 400	23
			21
28	2 (28, 30)	200	11
32	2 (32, 36)	500	9
26	6 (26, 27, 30, 32, 34, 36)	150	6.6
24	4 (24, 28, 30, 32) + 2 (35.5)	200 + 400	10.6
27	5 (27, 29, 31, 33, 35)	400	18.8
27	5 (27, 29, 31, 33, 35)	400	18.8
25	4 (25, 27, 28, 30)	200	21.8
32	2 (32, 34) + 1 (36)	400 + 800	14.5
			19
30	1 (30) + 1 (34)	100 + 200	33
35	1 (35) + 1 (36)	300	17
		250	16
		300	5.5

En conclusion

La détection précoce d'une hypothyroïdie maternelle nécessite un recours rapide à l'endocrinologue pour équilibrer au plus vite le TT

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un retard mental sévère chez les enfants de mère hypothyroïdienne, sauf si l'enfant a lui-même une hypothyroïdie congénitale (méfiance sur les situations de déséquilibre extrême)

Devant un goitre fœtal avec hypothyroïdie, le TT anténatal se discute pour « traiter le volume du goitre ». Pas de données sur l'intérêt pour le QD futur de l'enfant

A) La normalité de la fonction thyroïdienne maternelle est surtout importante pour le développement futur de l'enfant

1. Au premier trimestre de la grossesse
2. Au deuxième trimestre
3. Au troisième trimestre
4. Pendant toute la grossesse
5. Uniquement au dernier mois de grossesse

Réponse 1

Car les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement du système nerveux central au 1er trimestre, et que la thyroïde fœtale n'étant pas fonctionnelle, les seules hormones thyroïdiennes qui « baignent » le fœtus proviennent de la mère

B) Vous voyez en consultation une jeune femme, enceinte à 10 SA. Elle a une histoire de thyroïdite, pas très bien suivie ni caractérisée. Vous effectuez une mesure de TSH, qui est à 20 mUI/L

- 1) Cette valeur de TSH expose l'enfant à un retard mental sévère
- 2) Cette valeur de TSH, compte tenu des conséquences développementales, doit faire discuter une interruption médicale de grossesse
- 3) Cette valeur de TSH entraînera un décalage définitif du quotient intellectuel de l'enfant
- 4) Cette valeur de TSH n'aura aucun retentissement chez l'enfant
- 5) Cette valeur de TSH doit aboutir à une prise en charge très rapide par un endocrinologue

Réponse 5

Dans l'étude de Haddow, le bilan était fait à 16 SA.

Chez les mères avec une TSH > 5, les enfants avaient vers 7-9 ans un QI inférieur en moyenne de 4 points (124 sujets, non significatif). Si les mères qui recevaient un traitement par LT4 étaient exclues, le décalage était de 7 points, statistiquement significatif, alors que chez les mères traitées, il n'y avait pas de décalage de QI (pourtant leur TSH était entre 7 et 60 mUI/L à 16 SA)

Dans d'autres études, le lien entre TSH maternelle et déficit cognitif de l'enfant n'a pas été établi. Enfin, dans d'autres études encore, lors que la T4 libre initiale était < 10e percentile, mais normale ensuite, il n'y avait pas de décalage de QI pour l'enfant.

Dans la situation présente,

Nous sommes à 10 SA. L'étude de Haddow suggère la possibilité d'un décalage de QI (mais pas d'un retard mental modéré ou sévère). Les propositions 1, 2, 3 sont fausses. La proposition 4 est fausse. Le décalage définitif n'est pas certain, puisque la femme va être traitée (et que dans l'étude de Haddow, seule l'exclusion des sujets « traités par LT4 et avec TSH > 5 », aboutissait à une différence significative de QI pour les enfants (des sujets restants = TSH > 5, aucun traitement pendant la grossesse). La proposition 4 est cependant fausse : il y a peu d'inquiétude sur un décalage profond, mais il est impossible d'affirmer qu'il y aura un décalage. On peut simplement dire que le décalage, s'il est là, sera cliniquement non significatif. Seule la proposition 5 est juste.

C) Vous suivez en consultation une jeune femme enceinte. Durant le suivi de cette grossesse, un goitre foetal apparaît vers 32 SA. Il est jugé de petite taille, et la grossesse se passe bien (RCF normal, croissance foetale normale, mouvements actifs normaux). A la naissance, l'enfant pèse 3500g, mesure 50 cm, et le PC est à 35 cm. Le dépistage néonatal de l'enfant est positif, et un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale avec goitre est posé. La TSH avant la mise en route du traitement par L-thyroxine, à J7, était à 150 mUI/l, et la T4 libre à 8 pmol/L.

- 1) Cet enfant aura à l'avenir un QI normal
- 2) Les études à l'âge adulte des enfants traités pour hypothyroïdie congénitale ont montré un décalage moyen de QI de 7 points
- 3) Les études à l'âge adulte des enfants traités pour hypothyroïdie congénitale ont montré un décalage moyen de QI de 14 points
- 4) Les études à l'âge adulte des enfants traités pour hypothyroïdie congénitale ont montré l'absence de décalage de QI
- 5) Il aurait été important de faire une ponction de sang foetal au cordon à 32 SA.

D) La normalité de la fonction thyroïdienne du fœtus est surtout importante pour le développement futur de l'enfant

1. Au premier trimestre de la grossesse
2. Au deuxième trimestre de la grossesse
3. Pendant toute la grossesse
4. Au dernier mois de grossesse
5. Uniquement après la grossesse

E) Quelle est la situation probablement la plus défavorable pour le développement de l'enfant

1. mère hypothyroïdienne - nouveau-né normothyroïdien
2. mère normothyroïdienne - nouveau-né hypothyroïdien
3. mère hypothyroïdienne - nouveau-né hypothyroïdien
4. mère hyperthyroïdienne - nouveau-né hyperthyroïdien
5. mère hyperthyroïdienne - nouveau-né normothyroïdien

Réponse 1 vraie (prévention du retard mental profond),

Réponse 2 vraie. Mais ces adultes ont été traitées d'une manière que l'on considérerait aujourd'hui comme suboptimale (après 15 jours ; à une posologie de 4-7 µg/kg/j). Aujourd'hui, la LT4 est donnée avant J15 (souvent avant J10-J12), et à une posologie de 10-18 µg/kg/j. La balance bénéfice risque dans cette situation, sans « alerte foetale », reste à établir. De même l'évaluation du bénéfice à long terme (sur le développement) de l'administration intra amniotique de LT4 reste à établir.

Réponse 4

Au premier trimestre, la thyroïde de l'enfant n'est pas fonctionnelle. Lorsque la thyroïde de l'enfant devient fonctionnelle in utero (fin du 1er trimestre), sa production majoritaire est la reverse T3, forme inactive (mais la T4 peut être convertie en T3 dans les tissus). La production d'hormones thyroïdiennes actives est surtout majeure à partir de la naissance. Donc, la fonction thyroïdienne du fœtus n'a peut être pas un rôle majeur avant la naissance.

- A condition que la thyroïde maternelle fonctionne bien (compensation du défaut foetal)
- Il existe certainement un effet seuil : si la production foetale est 0 (comme dans les athyréoses), il pourrait y avoir des conséquences développementales, malgré un traitement postnatal bien conduit.

On considère que la thyroïde foetale est surtout importante à partir de la fin de grossesse, et après la naissance.

Réponse 3