

Hyperthyroïdie gestationnelle et troubles neuropsychologiques de l'enfant

Frédéric Illouz, Claire Briet, Natacha Bouhours-Nouet, Régis Coutant, Patrice Rodien

Centre de Référence des Pathologies de la Réceptivité Hormonale, CHU Angers

Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU Angers

INSERM, U1083, Angers

Université Angers

Département de pédiatrie, CHU Angers

Mots clés : hyperthyroïdie, grossesse, désordres neuropsychologiques

Ce qui est connu

Le fœtus est dépendant des hormones thyroïdiennes (HT) maternelles durant la première partie de la grossesse, la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser de la thyroxine (T4) n'apparaissant qu'après la 11^{ème} semaine [1]. La production fœtale d'HT augmente aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, et en fin de grossesse, il existe un certain degré d'autonomie thyroïdienne fœtale vis-à-vis de la fonction thyroïdienne maternelle [1, 2]. On estime la prévalence de la maladie de Basedow durant la grossesse à 0,1-0,4% et celle de l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire à 2,4% parfois dans le cadre d'une hyperémèse gravidique [3, 4]. Plusieurs éléments doivent nous alerter sur un retentissement fœtal potentiel d'une hyperthyroïdie maternelle.

- La présence d'HT dans différents fluides fœtaux dans les premières semaines de gestation avant la mise en place de la thyroïde fœtale. Ceci souligne le fait que les HT peuvent traverser la barrière placentaire [5].
- Les désiodases placentaires ne sont pas suffisantes pour protéger le fœtus d'un excès en HT. L'exemple en est le modèle clinique du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes [6]. Ces enfants non résistants présentent parfois des TSH freinées laissant suggérer que leur régulation centrale hypothalamo-hypophysaire est altérée par l'excès hormonal.
- L'hyperthyroïdie maternelle pourrait moduler le thyroïdostat hypothala-

mo-hypophysaire. Il a été montré que l'hyperthyroïdie gestationnelle maternelle pouvait freiner l'axe thyroïdienne lors de la période néonatale et altérer le statut thyroïdien chez le jeune enfant [7, 8]. Une étude très récente retrouve une association négative entre la TSH maternelle gestationnelle et la T4 libre (T4l) néonatale le niveau de T4l gestationnelle pouvant expliquer 1,6% de la variabilité de la T4l néonatale et 2,9% de la T4l plus tard dans l'enfance [9].

La fonction thyroïdienne est importante dans le développement neuropsychologique [10]. Le retentissement de l'hyperthyroïdie gestationnelle n'est source de questionnement que depuis peu, alors que l'hypothyroïdie gestationnelle est reconnue depuis plus de 15 ans comme pouvant influencer le devenir psychocomportemental de l'enfant [11, 12]. Comme précisé précédemment, le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est un modèle par le fait que l'enfant non résistant né d'une mère résistante reproduit ce que l'enfant euthyroïdien perçoit d'une mère hyperthyroïdienne. Ce syndrome est associé au syndrome trouble de l'attention-hyperactivité (ADHD). Cependant, les études n'ont pas analysé spécifiquement les enfants sains nés de mères mutées [13]. Les seules études humaines disponibles concernent le devenir intellectuel et psychomoteur des enfants nés de mères basedowiennes traitées par antithyroïdiens de synthèse. Elles ne mettent pas en évidence de déficit intellectuel chez l'enfant ou le jeune adulte, mais ces femmes étaient considé-

rées comme euthyroïdiennes et l'objectif était plus l'étude de la nocivité fœtale du méthimazole que le devenir neurologique [14].

Les études récentes

Trois récentes études de cohortes scandinaves ont eu pour objectifs de déterminer des associations entre la fonction thyroïdienne maternelle et diverses atteintes neuropsychiatriques. L'étude danoise d'Andersen et al. a analysé le risque d'ADHD chez 12284 enfants nés de mères avec une hyperthyroïdie diagnostiquée et traitée pendant ou après la naissance de l'enfant [15]. Après ajustement sur l'âge maternel, le sexe de l'enfant et l'année de naissance de l'enfant, il existait un risque accru de 18% de développer un ADHD chez les enfants dont la mère présentait une hyperthyroïdie. Cependant, chez ces mères, le diagnostic d'hyperthyroïdie était le plus souvent fait après l'accouchement. Ce surrisque n'apparaissait que lorsque l'hyperthyroïdie maternelle était diagnostiquée et traitée dans les 2 années suivant l'accouchement et non chez celles dont le diagnostic d'hyperthyroïdie était fait durant la grossesse. L'excès hormonal thyroïdien de la période fœtale ne semblerait donc pas responsable d'ADHD. Cependant, il n'existait pas de surrisque d'ADHD de l'enfant lorsque l'hyperthyroïdie était diagnostiquée chez le père de l'enfant. Ceci suggérerait donc peut-être un effet maternel de l'excès d'HT sur le fœtus. Dans cette étude, le diagnostic d'hyperthyroïdie aurait pu être manqué par le fait d'une rémission spontanée de l'auto-immunité basedowienne, qui serait réapparue après la grossesse.

L'étude de Korevaar et al. s'est intéressée au quotient intellectuel (QI) des enfants de 6 ans en fonction du statut thyroïdien maternel gestationnel établi avant 18 semaines d'aménorrhée [16]. Après de multiples ajustements, il existait une courbe en U inversé entre le QI de l'enfant et la fonction thyroïdienne gestationnelle, c'est-à-dire qu'il existait un QI plus bas chez les enfants dont la mère avait une T4 libre (T4l) basse ou haute par rapport aux enfants dont la mère avait une T4l normale. Cependant, cette association disparaissait si l'on considérait uniquement les femmes ayant une T4l normale. L'association en U inversé entre la T4l gestationnelle et le risque pour l'enfant d'avoir un QI < 85 existait également et restait présente même si l'on prenait en compte les femmes avec une T4l dans les normes du laboratoire. Ceci laisse donc suggérer que durant la première partie de la grossesse, une T4l dans les valeurs hautes de la normale n'est peut-être passans risque pour l'enfant. Il faudrait donc pouvoir disposer de normes de T4l en fonction du trimestre de la grossesse pour toutes les trousse de dosage. L'étude analysait également la relation entre la T4l gestationnelle et les volumes IRM du cortex cérébral et de la substance grise chez 646 enfants âgés de 8 ans. Il existait également une courbe en U inversé entre ces deux paramètres et la T4l gestationnelle, laissant penser que l'excès comme le déficit en T4l pourrait retentir sur la structure cérébrale fœtale et de l'enfant. Ceci semble d'autant plus important qu'il existait une association positive entre le volume du cortex cérébral ou de la substance grise et la T4l gestationnelle. On note que cette relation morphologique IRM n'existait plus si l'on prenait en compte les femmes avec une T4l dans les normes du laboratoire. Ceci souligne peut-être une faiblesse d'effectif. Il n'existait pas d'association entre la T4l maternelle et le volume cérébral global, la substance blanche ou l'hippocampe.

La troisième cohorte, finlandaise, a étudié plus de 5 800 enfants à l'âge de 8 et 16 ans selon le statut thyroïdien maternel gestationnel [17]. Cette cohorte comportait 124 enfants nés de mères hyperthyroïdiennes durant leur grossesse. A l'âge de 16 ans on

retrouvait une plus grande difficulté dans l'apprentissage des mathématiques, en comparaison avec les enfants nés de mères euthyroïdiennes. Il n'était pas retrouvé d'association entre la fonction thyroïdienne maternelle et le QI.

L'ensemble de ces données cliniques humaines est appuyé par des données de modèles animaux. Zhang et al. ont analysé le devenir comportemental des souriceaux nés de femelles rendues hyperthyroïdiennes [18]. Ces souris présentaient un déficit d'apprentissage spatial et un comportement de type dépressif, en situation de stress. Il a été montré que l'excès gestationnel d'HT maternelles était responsable de modifications de protéines du cytosquelette de cellules neuronales et astrocytaires, visibles en fin de gestation [10, 19]. Enfin, la prolifération et la survie des cellules souches embryonnaires neuronales pourraient être réduites par l'excès d'HT [20].

Conclusions

Il semble donc important de pouvoir collecter et analyser des données cliniques sur les enfants nés de mères hyperthyroïdiennes afin de mieux apprécier le risque neuropsychologique futur des enfants. Il est donc intéressant de pouvoir suivre en période néonatale mais aussi plus tard dans l'enfance ces enfants exposés à l'hyperthyroïdie maternelle gestationnelle. Nous pourrions ainsi répondre plus sereinement aux interrogations des patientes sur le risque à moyen ou long terme de l'hyperthyroïdie gestationnelle sur leur enfant. C'est pourquoi notre centre de référence a initié un PHRC national sur cette thématique, coordonné par le Dr Bouhours-Nouet et le Dr Illouz.

Frédéric Illouz, Claire Briet, Natacha Bouhours-Nouet, Régis Coutant, Patrice Rodien
frillouz@chu-angers.fr

RÉFÉRENCES

- Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5:45-54.
- Hume R, Simpson J, Delahunty C, et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4097-103.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:267-88.
- Glinner D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8:859-64.
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13-16.
- Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691-95.
- Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR, et al. Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2984-91.
- Päkkilä F, Männistö T, Surcel HM, et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and thyroid function of her child in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:965-72.
- Korevaar TI, Chaker L, Jaddoe VW, et al. Maternal and Birth Characteristics Are Determinants of Offspring Thyroid Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:206-13.
- Ahmed OM, El-Garib AW, El-Bakry AM, et al. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26:147-209.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:282-88.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
- Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997-1001.
- Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151:558-59.
- Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG* 2014; 121:1365-74.
- Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:35-43.
- Päkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid* 2015; 25:1363-74.
- Zhang L, Hernandez VS, Medina-Pizarro M, et al. Maternal hyperthyroidism in rats impairs stress coping of adult offspring. *J Neurosci Res* 2008; 86:1306-15.
- Evans IM, Pickard MR, Sinha AK, et al. Influence of maternal hyperthyroidism in the rat on the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in fetal brain. *J Endocrinol* 2002; 175:597-604.
- Chen C, Zhou Z, Zhong M, et al. Excess thyroid hormone inhibits embryonic neural stem/progenitor cells proliferation and maintenance through STAT3 signalling pathway. *Neurotox Res* 2011; 20:15-25.