

Thyroidite du post-partum

Jacques LECLERE, Nancy

Introduction

La **thyroïdite du post-partum** (TPP) correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien et production d'anticorps anti-thyroïdiens, essentiellement dirigés contre la thyroperoxydase, enzyme -clé de l'hormonogénèse. L'auto-immunité peut être déjà présente avant la grossesse ou bien apparaît de novo à l'occasion de celle-ci.

Les manifestations cliniques sont parfois très discrètes au point de passer inaperçues, ou d'être mises sur le compte de troubles banals après un accouchement.

Ceci explique la longue méconnaissance de cette pathologie, et les variations des chiffres concernant sa prévalence.

D'après les diverses études publiées, la prévalence varie selon les pays de 1 à 16,7 %. Peu d'études ont été effectuées en France, elles permettent de situer la prévalence de la TPP autour de 5 %. Ces importantes variations selon les pays n'ont pas reçu d'explication précise : terrain génétique différent, facteurs d'environnement tels l'apport iodé ou le tabagisme? L'influence de l'apport iodé n'est pas évidente. La prévalence est pratiquement identique en France, zone de carence légère, à celle de 5,5% trouvée au Japon, zone de fort apport iodé (2). La supplémentation iodée dans les zones déficientes ne prévient pas l'apparition de TPP (13).

Le rôle favorisant du tabac a été récemment remis en cause, mais reste communément admis compte tenu des altérations de la régulation immunitaire dues au tabac

Présentation clinique

Dans les mois qui suivent l'accouchement, l'atteinte thyroïdienne peut être, soit silencieuse, soit avoir une traduction clinique. Même sans symptomatologie fonctionnelle, un goitre de volume modéré sera fréquemment noté.

L'hyperthyroïdie se manifeste en général assez précocement, entre la sixième semaine et le troisième mois. L'intensité des symptômes est très variable, et les formes frustes peuvent ne pas être diagnostiquées. L'évolution est pratiquement toujours favorable en quelques semaines, sans nécessiter d'autre traitement que purement symptomatique. On prescrira un bêta-bloquant, de préférence non cardio-sélectif (propranolol en particulier).

Deux diagnostics sont à éliminer avant de retenir le diagnostic de TPP et d'en envisager le traitement: la dépression du post-partum et la maladie de Basedow.

La confusion avec une dépression du post-partum est possible lorsque la symptomatologie est dominée ou uniquement représentée par les manifestations neuropsychiques de la thyrotoxicose. La date d'apparition des deux affections est semblable, à partir de la fin du premier mois qui suit l'accouchement. Une analyse clinique minutieuse est indispensable, certains signes sont communs aux deux affections, comme la labilité émotionnelle, l'anxiété, l'insomnie et l'asthénie. La présence de signes d'auto-dépréciation, de sentiment de culpabilité d'être une mauvaise mère, d'incapacité à élever son enfant sont plus spécifiques de la dépression. Ces signes se rencontreront dans les formes caractéristiques déjà assez sévères. Dans beaucoup d'autres cas, les symptômes ne permettront pas de distinguer les deux affections, et seule la réalisation d'un bilan thyroïdien révélera l'hyperthyroïdie.

Il importe encore plus de ne pas conclure à une hyperthyroïdie par TPP lorsqu'il s'agit d'une authentique maladie de Basedow. Il est bon de rappeler à ce sujet que, parmi les cas décrits par von Basedow dans son article princeps sur le «goitre exophtalmique», certains concernaient de récentes accouchées (4). Cliniquement, la présence de signes ophtalmologiques, un goitre soufflant traduisant son hypervascularisation, sont des éléments en faveur de la maladie de Basedow qui sera confirmée par les examens complémentaires (voir infra).

Dans la plupart des cas d'hyperthyroïdie due à une TPP, le retour à l'euthyroïdie se fera en quelques semaines. Cette forme de TPP est rencontrée dans 30 % des cas.

Dans 30 % supplémentaires des cas de TPP, l'hyperthyroïdie sera suivie d'une phase plus ou moins longue d'hypothyroïdie (au maximum 6 mois en général) qui se terminera par un retour à l'euthyroïdie. Exceptionnellement l'hypothyroïdie sera définitive (voir ci-dessous) et nécessitera de maintenir le traitement substitutif.

Dans 40 % des cas, l'hypothyroïdie sera la première manifestation d'une TPP. Son apparition est souvent plus tardive que celle de l'hyperthyroïdie. L'expression clinique parfois assez fruste de cette hypothyroïdie peut conduire à une confusion avec un état de fatigue banal après un accouchement ou à une dépression du post-partum. Une authentique dépression peut s'associer à cette forme de TPP, et la recherche de signes évocateurs sera là aussi de première importance. On instituera un traitement par L-thyroxine qui sera maintenu pendant au moins 6 mois, voire 12 mois. Qu'elle soit précédée ou non d'une phase d'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie disparaîtra dans 90 à 95 % des cas. Afin de confirmer cette évolution, on arrêtera le traitement thyroïdique (ou l'on diminuera la dose de moitié), et un contrôle de la TSH sera réalisé 6 à 8 semaines plus tard.

Les relations entre TPP et dépression du post-partum ont fait l'objet d'un certain nombre de conclusions contradictoires. Pour Harris et coll. (5) il existe une corrélation positive entre la présence d'Ac-TPO et l'incidence de la dépression, cette corrélation est retrouvée dans la série de Kuijpers et coll. (10) qui estiment que ces anticorps sont des marqueurs prédictifs de dépression du post-partum. Ces deux études insistent sur le fait que la dépression peut se rencontrer même en l'absence de signes de dysfonction thyroïdienne. Ceci est en contradiction avec les conclusions de Hayslip et coll. (6) et de Pop (17) qui ne trouvent de corrélation positive significative entre dépression et TPP que si cette dernière s'accompagne d'hypothyroïdie. Il faut remarquer que l'hypothyroïdie primitive, non liée à la grossesse, est génératrice de dépression, ce qui diminue la pertinence de ces deux études. Enfin, contredisant toutes ces publications, celle de Kent et coll. (7) et celle de Lucas et coll. (15) ne trouvent aucune prévalence particulière de la dépression au cours de la TPP. Dans cette dernière étude, une corrélation positive entre TPP et dépression n'est retrouvée que chez les patientes ayant des antécédents non gravidiques de dépression. S'il est donc bien difficile de conclure sur le plan purement scientifique, et malgré l'exigence actuelle de n'accorder de crédit qu'à la « médecine basée sur des preuves », du point de vue pratique : tout symptôme suggérant une dépression justifie une recherche de TPP.

Examens complémentaires

Bien entendu, la mesure de la TSH et de la T4 libre sera réalisée en présence de tout signe clinique évocateur. Doit-on l'effectuer de façon systématique ? Sans signe clinique d'appel et sans notion de positivité des Ac-TPO (ou éventuellement des Ac-Tg), le bénéfice à espérer est nul, et aucune société savante ne recommande la recherche systématique de TPP. La présence d'Ac-TPO pré-gravidiques, ou découverts au cours de la grossesse, n'a qu'une valeur prédictive de 33% selon Kuijpers et coll. (9); de plus, leur absence ne garantit pas l'intégrité thyroïdienne après l'accouchement. Ceci explique que les avis divergent sur l'indication ou non à rechercher systématiquement une TPP en présence d'Ac-TPO.

La proposition récente de Stagnaro-Green (18) semble raisonnablement acceptable. On ne réalisera une mesure de la TSH, de la T4 libre et des Ac-TPO que chez les femmes présentant un risque de TPP : diabète de type 1 (chez lesquelles l'incidence des TPP est de 25%), autre pathologie auto-immune non thyroïdienne personnelle ou familiale (pas d'évaluation précise du supplément de risque), épisode antérieur de TPP (75% de risque de rechute de TPP) et signes de dépression. L'auteur y ajoute la positivité des Ac-TPO et la notion de fausses couches, circonstances plus discutées par d'autres.

La mise en évidence d'anticorps anti-thyroidiens dirigés contre la thyropéroxydase (Ac-TPO) et contre la thyroglobuline (Ac-Tg) signe le processus dysimmunitaire sous-jacent. Toutefois, ces anticorps sont communs à toute la pathologie auto-immune thyroïdienne, et ne différencieront pas une TPP d'une maladie de Hashimoto pré-existante ou d'une maladie de Basedow du post-partum. En cas d'hyperthyroïdie, la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH est un argument fort en faveur de la maladie de Basedow, surtout depuis l'usage des nouvelles trousse de dosage.

L'échographie thyroïdienne conventionnelle n'est pas plus discriminative, elle montrera dans tous les cas une hypoéchogénéicité assez irrégulière. Son seul intérêt est de mesurer le volume thyroïdien. Par contre, l'écho-doppler permet de différencier TPP et maladie de Basedow du post-partum, révélant une faible vascularisation thyroïdienne dans la première qui contraste avec une intense hypervascularisation dans la seconde.

En cas de doute, et si la patiente n'allait pas, on pourra demander une scintigraphie thyroïdienne. Dans la TPP, on observe un refus de captage isotopique, à l'inverse il existe une très forte fixation dans la maladie de Basedow.

Evolution à long terme

Le caractère bénin de la TPP suggéré par la guérison obtenue dans 90 à 95 % des cas doit être nuancé par l'évolution au long cours.

Après une TPP guérie, une nouvelle atteinte est observée dans 75 % des cas lors des grossesses suivantes (11). Ceci justifie la surveillance thyroïdienne systématique dans de tels cas, au cours, puis au décours de la grossesse.

En réalité, la guérison clinique masque la persistance du processus auto-immun qui se développe au sein de la thyroïde. Cette évolutivité cryptique va se traduire pendant la phase d'apparente guérison par une persistance de l'hypoéchogénéicité thyroïdienne et par un défaut d'organification de l'iode avec test de décharge iodé au perchlorate positif (test également positif dans la thyroïdite de Hashimoto).

Dans de nombreux cas «guéris», la valeur de la TSH se trouve à la limite supérieure de la normale. Parfois même, la TSH est légèrement élevée malgré une T4 libre normale, ce qui permet de retenir le diagnostic d'hypothyroïdie fruste ou infra-clinique. Les conséquences à long terme de cette hypothyroïdie fruste font encore l'objet de discussions, mais chez la femme jeune, il peut se traduire par une relative infertilité secondaire, des fausses couches et une insuffisance d'apport en hormone thyroïdienne au fœtus en cas de grossesse avec les conséquences que l'on sait (voir l'exposé du Pr Philippe CARON).

Enfin, chaque année une hypothyroïdie authentique va s'installer chez 3,6 % des patientes considérées comme définitivement guéries (1). Cette incidence annuelle a été appréciée grâce à une étude menée sur 5 ans, et rien ne permet d'extrapoler l'évolution thyroïdienne à plus long terme. Toutefois, il faut remarquer que cette incidence est la même que celle des patients présentant des anticorps antithyroïdiens par thyroïdite de Hashimoto. Il est logique d'imaginer que chez les patientes qui présentent une persistance d'anticorps anti-thyroïdiens après guérison d'une TPP, le risque d'hypothyroïdie ultérieure persiste indéfiniment. Ces faits justifient donc une surveillance prolongée par une mesure de la TSH. Actuellement, aucune étude ne permet de fixer la périodicité de cette évaluation, les suggestions vont d'un contrôle annuel à seulement un tous les cinq ans. En fait, l'incidence de l'hypothyroïdie secondaire est d'autant plus élevée que l'est le titre des Ac-TPO. Partant de cette notion, on peut suggérer de moduler la surveillance en fonction du taux des Ac-TPO évalués au 12^e mois du post-partum : TSH annuelle si les Ac-TPO sont très élevés, TSH bisannuelle en cas de persistance d'Ac-TPO à des taux modérés, et TSH tous les 5 ans en l'absence d'Ac-TPO. Nous devons attirer l'attention du lecteur sur le caractère totalement personnel de cette proposition

Physiopathologie

Elle n'est pas parfaitement connue, mais personne ne conteste la nature auto-immune de la TPP, ni sa grande similitude avec la maladie de Hashimoto, tant dans sa présentation biologique que dans ses aspects anatomo-pathologiques (16).

Une prédisposition génétique est suggérée par la prédominance de certains haplotypes du système HLA, comme DR-3, DR-4 ou DR-5. Des variants des gènes de régulation des lymphocytes T à l'activité constitutive réduite pourraient être impliqués. Ce serait le cas de CTLA-4 (antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques), mais la preuve de l'existence de variants du gène de CTLA-4 exprimant une protéine à activité réduite chez les femmes ayant présenté une TPP reste à démontrer (16).

Selon certains auteurs, cette prédisposition génétique est responsable d'une thyroïdite de type Hashimoto évoluant à bas bruit avant la grossesse. La preuve de ce concept semble fournie par la constatation ante-partum d'une augmentation des cytokines produites par les lymphocytes Th1 et Th2 chez les femmes qui développeront ultérieurement une TPP (13).

C'est l'état gravidique qui serait la cause de l'amplification du processus immun sous-jacent. Par quel(s) mécanisme(s) exact(s) la grossesse est-elle responsable de cette amplification ?

On invoque le rebond immunitaire qui suit l'accouchement. Un déficit de sécrétion cortisolique pendant la grossesse diminuant l'habituelle tolérance immunitaire de cette période a été suggéré (8). Enfin, séduisante mais restant au stade de l'hypothèse, la possibilité d'une responsabilité du chimérisme fœtal est également évoquée depuis peu (3).

L'intérêt pratique de ces aspects physiopathologiques est de replacer la TPP dans une perspective de l'existence d'un trouble profond de la régulation immunitaire. Ceci explique que cette pathologie va s'observer avec une plus grande fréquence chez les femmes ayant préalablement révélé leur prédisposition dysimmunitaire par une autre pathologie auto-immune : diabète de type 1, LED, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie. Par exemple, 25% des diabétiques de type 1 développent une TPP. Concernant les autres maladies auto-immunes, il n'y a pas d'évaluation précise du risque de TPP

Conclusion

La TPP est encore actuellement ignorée dans ses formes symptomatiquement les plus frustes, et a fortiori lorsqu'elle est asymptomatique. Dans ces éventualités, il n'y a pas de conséquences immédiates liées à l'absence de diagnostic. Par contre, la persistance fréquente d'anticorps antithyroïdiens peut avoir des répercussions plus lointaines, par exemple le développement à bas bruit d'une insuffisance thyroïdienne fruste.

Dans ses formes symptomatiques, la conduite à tenir est résumée dans l'arbre décisionnel ci-dessous.

(arbre décisionnel)

Bibliographie

- 1) **Amino N, Tada H, Hidaka Y et al.** Therapeutic controversy. Screening for postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1813-1821.
- 2) **Amino N, Tada H, Hidaka Y.** postpartum autoimmune thyroid syndrome : a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999; 9: 705-713.
- 3) **Ando T., Davier TF.** postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2965-2971.
- 4) **Basedow von CA.** Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhölde. *Wschr. Ges. Heilk.* 1840; 6: 197-204.
- 5) **Harris B, Othman S, Davies JA et al.** Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *B. M. J.* 1992; 305: 152-156.
- 6) **Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM et al.** The value of serum antimicrosomal antibody testing in sceening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 203-209.
- 7) **Kent GN, Stuckey BG, Allen JR et al.** postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin. Endocrinol.* 1999; 51: 429-438.
- 8) **Kokandi AA, Parkes AB, Premawardhana DKE et al.** Association of postpartum thyroid dysfunction with antepartum hormonal and immunological changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1126-1132.
- 9) **Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HI et al.** Prediction of postpartum thyroid dysfunction : can it be improved ? *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139: 36-43.
- 10) **Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA et al.** Thyroid peroxydase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145: 579-584.
- 11) **Lazarus JH, Ammari F, Oretti R et al.** Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br. J. Gen. Pract.* 1997; 47: 305-308.
- 12) **Lazarus JH, Kokandi A.** Thyroid disease in relation to pregnancy : a decade of change. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53 : 265-278.
- 13) **Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD.** postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2003; 35: 169-173.
- 14) **Lecomte P.** Thyroïdite du postpartum . *La Thyroïde*, 2° édition : J. Leclère, J. Orgiazzi, B. Rousset, JL Schlienger, JL Wémeau éd. 2001, pp. 507-511. Elsevier éditeur.
- 15) **Lucas A, Pizzaro E, Granada ML et al.** postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression are they two linked disorders ? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 55: 809-
- 16) **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE.** Current concepts : Thyroiditis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2646-2655.
- 17) **Pop VJ, De Rooy HAM, Vader HI et al.** postpartum thyroid dysfunctionand depression in an unselected population. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1815-1816.
- 18) **Stagnaro-Green A.** postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4042-4047.

Journées Pyrénéennes de Gynécologie - Tarbes - 3 & 4 octobre 2003

Avec le partenariat des laboratoires Merck Lipha Santé France

Texte recupéré dans le « cache » de Google.

Les comptes-rendus des Journées Pyrénéennes de Gynécologie de 2003 étaient hébergés sur le site www.jpqtarbes.com

Ancien lien direct (disparu en octobre 2008) :
<http://www.jpqtarbes.com/detail/archives/2003Leclere.asp>

Malheureusement, il n'a pas été possible de retrouver les images, dans la version « cache » de Google.

Beate Bartès, www.forum-thyroïde.net
30.10.2008