

L'auto-immunité thyroïdienne et la reproduction

PAR MARIA KRAW, M.D.

La maladie thyroïdienne auto-immune (MTAI) est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens, plus précisément des anticorps antithyroglobuline et antithyroïde peroxydase. Ces anticorps ont été rapportés chez 5 à 10 % des femmes en âge de procréer, la MTAI étant la maladie auto-immune la plus fréquente touchant cette population. Bien qu'étant la cause la plus fréquente de l'insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie manifeste ou subclinique), la MTAI peut être présente sans dysfonction thyroïdienne et ainsi, elle peut ne pas être diagnostiquée.

Les facteurs immunologiques semblent jouer un rôle important dans les processus reproducteurs de fertilisation, d'implantation et de développement foeto-placentaire. La présence d'auto-anticorps a été associée à l'infertilité, ceux-ci incluant les anticorps antiphospholipidiques, les anticorps antinucléaires et l'auto-immunité spécifique d'organes, en particulier les anticorps antithyroïdiens. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous explorons l'association entre la MTAI et les problèmes de reproduction que sont l'infertilité et les avortements spontanés et nous examinons les étiologies possibles de cette association et analysons des études d'intervention/de prévention.

L'auto-immunité thyroïdienne et l'infertilité

L'infertilité est définie comme l'incapacité à concevoir après un an de rapports sexuels réguliers sans méthodes contraceptives. La prévalence de l'infertilité est demeurée stable, soit de 13 à 14 % au cours des dernières décennies⁴. Les causes de l'infertilité incluent des facteurs propres aux femmes (35 %), des facteurs propres aux hommes (30 %), une combinaison de facteurs propres aux femmes et aux hommes (20 %) et des facteurs inexplicables (15 %)⁵.

L'impact de la MTAI non accompagnée de dysfonction thyroïdienne sur la fertilité a été examiné dans plusieurs études. Ces résultats sont difficiles à interpréter en raison de l'inclusion de groupes hétérogènes de problèmes d'infertilité, de plans rétrospectifs, de l'absence de groupes témoins appropriés, de différences dans les dosages d'anticorps (anticorps antimicrosomaux, anticorps antithyroperoxydase [Ac anti-TPO] et anticorps antithyroglobuline [Ac anti-Tg]), de la petite taille des échantillons et des différences de lieux géographiques. Cependant, une analyse des données regroupées révèle que pour les partenaires de sexe féminin dans des couples infertiles, le risque relatif (RR) de MTAI est légèrement, mais significativement, accru : RR = 1,95 (IC à 95 %, 1,50-2,53; p < 0,0001)⁶.

Des études ont montré une association entre la MTAI et l'endométrieuse, une cause fréquente d'infertilité féminine. Parmi les femmes présentant des causes d'infertilité propres aux femmes, le risque de MTAI associée était de 2,25 (IC à 95 %, 1,02-1,52) comparativement aux témoins fertiles. Avec la présence d'endométrieuse, ce risque augmentait à 3,57 (IC à 95 %, 1,09-11,8)⁷. Gehard et coll. ont rapporté que 44 % des femmes atteintes de MTAI souffraient d'endométrieuse comparativement à seulement 9 % des femmes ne souffrant pas de cette maladie⁸. Cette association suggère un lien fréquent avec une altération de la fonction immunitaire. L'endométrieuse a été associée à la présence d'anticorps non spécifiques d'organes, à une déficience de l'immunité cellulaire, à une réduction de l'activité des cellules NK et à une augmentation des concentrations des cellules immunitaires péritonéales^{9,10}.

La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne parmi les hommes infertiles a été moins bien étudiée, en partie du fait de la prévalence beaucoup moins élevée d'une dysfonction thyroïdienne chez les hommes. Comparativement aux hommes ne possédant pas d'auto-anticorps antisperme, les auto-anticorps antithyroïdiens sont significativement accrus chez les hommes possédant ces auto-anticorps¹¹. Dans une étude de cohorte prospective d'hommes infertiles, on a identifié la MTAI chez 7,5 % d'entre eux. Dans cette étude, les titres élevés d'anticorps antithyroïdiens étaient significativement corrélés à la térato-zoospermie et à l'astheno-zoospermie. Ces anomalies n'étaient pas corrélées à une dysfonction thyroïdienne, étant donné que 3 % des sujets souffraient d'hypothyroïdie subclinique sans effets sur la densité, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes¹².

Auto-immunité thyroïdienne et avortement spontané

L'avortement spontané est la complication la plus fréquente de la grossesse¹³. La majorité des avortements spontanés surviennent avant une menstruation manquée et par conséquent, la mère peut



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

ne pas savoir qu'elle est enceinte. Cependant, environ 15 % des grossesses cliniquement reconnues se terminent spontanément au cours du premier trimestre¹⁴. Les avortements spontanés récidivants, définis généralement comme 2 grossesses consécutives se terminant par un avortement spontané, surviennent chez environ 2 à 5 % des femmes enceintes, alors que l'incidence de 3 avortements spontanés consécutifs est < 1 %¹⁵.

Les causes de l'avortement spontané sont diverses et incluent des anomalies utérines, des anomalies chromosomiques, un déséquilibre hormonal et des facteurs autoimmuns. La cause des avortements spontanés récidivants est identifiée dans < 50 % des cas. L'association entre l'avortement spontané et la présence d'anticorps anti-thyroïdiens chez les femmes euthyroïdiennes a été rapportée pour la première fois en 1990¹⁶. Depuis lors, une multitude d'études se sont concentrées sur cette association.

Dix-huit études ont comparé le risque d'avortement spontané chez les femmes atteintes de MTAI et chez celles n'en étant pas atteintes. Entre 1990 et 2003, plus de 5500 femmes ont été étudiées à titre de cas spécifiques ou de témoins sur trois continents. Une comparaison entre ces études est limitée par plusieurs facteurs. Des critères de sélection différents ont été utilisés, selon les objectifs spécifiques de l'étude. Bien que toutes les femmes aient été en âge de procréer, leur statut reproductif variait de grossesses normales aux avortements spontanés récidivants et à l'utilisation de techniques de reproduction artificielle (TRA). La prévalence de la MTAI variait en fonction du lieu, de 6 % à Bruxelles à 33 % à Salt Lake City, avec une incidence moyenne globale de 15 % parmi les cas et les témoins. La plupart des études n'incluaient pas de données sur les titres des anticorps antithyroïdiens, une information qui pourrait être liée au degré de modifications auto-immunes⁶.

Étant donné ces limites, Poppe et Glinoe⁶ ont conclu qu'excepté deux études, toutes les autres concordaient sur le fait que la MTAI non accompagnée de dysfonction thyroïdienne est associée à un taux global d'avortements spontanés 3,5 fois plus élevé. Dans une autre revue, Stagnaro-Green et Glinoe¹⁷ ont tenté une classification plus détaillée en examinant séparément l'association entre la MTAI et l'avortement spontané (5 études), la MTAI et les avortements récidivants (7 études) et la MTAI et l'avortement spontané précoce après une fécondation *in vitro* (5 études). Ces études sont examinées séparément ci-dessous. Enfin, Prummel et Wiersinga¹⁸ ont publié une méta-analyse de 18 études cas-témoins et longitudinales confirmant l'association entre l'avortement spontané et les anticorps antithyroïdiens. Ils ont rapporté une probabilité globale de 2,73 (IC à 95 %, 2,2-3,40) parmi 8 études cas-témoins et une probabilité de 2,30 (IC à 95 %, 1,80-2,95) dans 10 études longitudinales.

Anticorps antithyroïdiens et avortement spontané : Les 5 études évaluant l'association entre les auto-anticorps antithyroïdiens et l'avortement spontané ont toutes constaté une corrélation statistiquement significative entre les deux. Le risque relatif d'avortement spontané chez les femmes atteintes de la MTAI variait de 1,9 à 44 avec un RR moyen de 3,0¹⁷. Ces données établissent clairement une relation entre l'avortement spontané et l'auto-immunité thyroïdienne qui n'est pas associée aux titres d'anticorps ou à une dysfonction thyroïdienne.

Anticorps antithyroïdiens et avortement spontané récidivant : Douze études ont évalué la relation existant entre l'avortement spontané récidivant et les anticorps antithyroïdiens. Deux études n'étaient pas incluses dans l'analyse en raison de l'absence de groupe témoin. Sept études ont examiné la prévalence de la MTAI chez les femmes subissant

des avortements spontanés récidivants comparativement aux témoins. Cinq d'entre elles ont documenté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de la MTAI chez les femmes subissant des avortements spontanés récidivants (gamme de 23 à 37 %) comparativement aux témoins (gamme de 5 à 15 %). Une étude dont les résultats atteignaient le seuil de la signification statistique a démontré une tendance similaire (31 % *vs* 19 %), alors que dans l'autre, l'incidence des anticorps antithyroïdiens était inhabituellement élevée dans le groupe témoin (37 %).

Trois études ont évalué l'impact des anticorps antithyroïdiens sur l'issue prospective de la grossesse chez des femmes subissant des avortements récidivants. Deux d'entre elles ont constaté que chez les femmes atteintes de la MTAI et présentant des antécédents d'avortements spontanés récidivants, le taux d'avortements spontanés était significativement plus élevé durant les grossesses ultérieures que chez les femmes subissant des avortements spontanés récidivants, négatives pour les anticorps antithyroïdiens. L'auteur de l'autre étude n'a trouvé aucune différence dans le taux d'avortements répétés parmi les femmes positives et négatives pour les anticorps antithyroïdiens. Ces données ne permettent pas réellement de tirer des conclusions définitives sur ce sous-groupe de femmes.

Anticorps antithyroïdiens et technologie de reproduction artificielle : Stagnaro-Green¹⁷ et Glinoe ont examiné 4 études comparant le taux d'avortements spontanés après une fécondation *in vitro* (FIV) chez des femmes qui étaient positives ou négatives pour les anticorps antithyroïdiens. Une comparaison entre les études était difficile, étant donné que chacune utilisait un plan de recherche différent. Deux études ont constaté une incidence significativement plus élevée d'avortements spontanés chez les femmes positives pour les anticorps antithyroïdiens comparativement à celles n'en possédant pas. Une étude a révélé une tendance vers cette association, mais elle n'atteignait pas le seuil de la signification statistique, alors qu'une autre étude n'a constaté aucune différence entre ces deux groupes. Deux études publiées après cette revue ont confirmé le taux plus élevé d'avortements spontanés chez les femmes atteintes de la MTAI comparativement aux témoins^{6,19}. En résumé, il apparaît que chez les femmes atteintes de la MTAI subissant une FIV, le taux d'avortements spontanés est plus élevé que chez les femmes négatives pour les anticorps antithyroïdiens.

Auto-immunité thyroïdienne et complications obstétriques

Dans une étude par Lejeune et coll., l'incidence de l'hypertension induite par la grossesse était plus élevée chez les femmes présentant des anomalies thyroïdiennes²⁰. Une étude prospective menée auprès de femmes euthyroïdiennes en bonne santé atteintes de la MTAI a constaté un taux deux fois plus élevé d'accouchements prématurés chez les femmes atteintes de la MTAI que chez les témoins en bonne santé (16 % *vs* 8 %; $p < 0,005$)²¹. On n'a pas noté de différence dans les nouveau-nés issus de mères atteintes de la MTAI ni de complications périnatales plus nombreuses comparativement aux témoins. Une étude menée par Negro et coll. a démontré un risque accru d'accouchement avant terme (naissance < 37 semaines) chez des femmes non traitées positives pour les anticorps antithyroïdiens²².

Étiologie de l'avortement spontané associé à une auto-immunité thyroïdienne

L'association entre l'avortement spontané et l'auto-immunité thyroïdienne n'implique pas une relation causale.

L'étiologie derrière cette association demeure inconnue, mais plusieurs hypothèses ont été proposées.

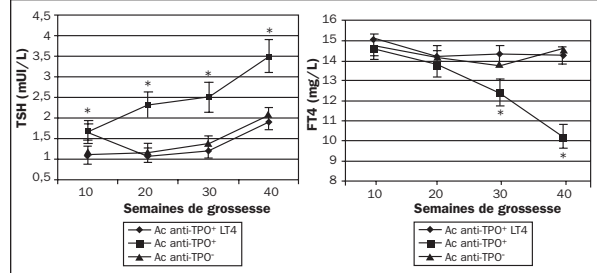
Dysfonction thyroïdienne : Durant la grossesse, la glande thyroïde doit compenser les besoins accrus en hormones thyroïdiennes causés par la hausse des concentrations de globuline de liaison aux hormones thyroïdiennes induite par les oestrogènes, le volume accru de distribution des hormones thyroïdiennes et le transport et la dégradation placentaires accrus de la thyroxine²³. Les concentrations fœtales totales de T4 et de T3 sont 100 fois moins élevées que celles de la mère pendant la période initiale de la grossesse, alors que les concentrations sériques fœtales de throxine libre (FT4) sont environ égales à un tiers des valeurs maternelles²⁴. Par conséquent, même une légère réduction des taux maternels de thyroxine peut entraîner une modification pertinente de la concentration fœtale d'hormones thyroïdes.

Malgré leur euthyroïdie apparente (définie comme des taux de thyroïdostimuline [TSH] et d'hormones thyroïdiennes dans la gamme de référence), les femmes atteintes de la MTAI peuvent présenter un risque de légère carence en hormones thyroïdiennes. Il est connu que les femmes atteintes de MTAI présentent un risque accru de développer une hypothyroïdie subclinique ou manifeste pendant leur grossesse ainsi qu'une thyroïdite pendant la période du postpartum²¹. Étant donné les besoins accrus en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse, ces femmes peuvent ne pas être capables de répondre adéquatement en raison de réserves fonctionnelles réduites typiques de la thyroïdite chronique.

On a observé une modification de la fonction thyroïdienne dans une étude prospective longitudinale de femmes possédant des anticorps antithyroïdiens qui étaient euthyroïdiennes pendant la période initiale de leur grossesse²¹. Au cours du premier trimestre, les taux sériques de TSH (bien que se situant dans la gamme de référence) étaient significativement plus élevés que chez les femmes négatives pour les anticorps antithyroïdiens. Bien que les titres d'anticorps antithyroïdiens soient réduits pendant la grossesse, la fonction thyroïdienne se détériore progressivement vers une hypothyroïdie subclinique (TSH > 4 mUI/L) dans 16 % des cas lors de l'accouchement. Chez les femmes atteintes de la MTAI, une stimulation importante de la TSH a été nécessaire pour maintenir une fonction thyroïdienne normale, mais lors de l'accouchement, leur taux de FT4 était inférieur à celui des témoins négatifs pour les anticorps antithyroïdiens. En fait, près de la moitié des femmes positives pour les anticorps antithyroïdiens avaient des taux de FT4 inférieurs à la gamme de référence à la fin de leur grossesse, ce qui confirme une insuffisance thyroïdienne de réserve. Les titres sériques de TSH > 2,0 mUI/L et d'Ac anti-TPO > 1250 u/mL avant 20 semaines indiquaient que ces femmes présentaient un risque maximal d'évolution vers une hypothyroïdie.

Ces constatations ont été confirmées par Negro et coll. qui ont démontré des valeurs moyennes de TSH significativement plus élevées chez les femmes atteintes de la MTAI comparativement aux femmes ne présentant pas une auto-immunité thyroïdienne (figure 1)²². Lors de l'accouchement, chez 19 % des femmes atteintes de la MTAI, les taux de la TSH étaient au-dessus de la gamme de référence (0,27-4,2 mUI/L). À 10 semaines, les taux de FT4 étaient plus faibles chez les femmes atteintes de la MTAI, bien que statistiquement non significatifs. Cependant, lors de l'accouchement, on a noté une réduction importante du taux de FT4, telle que 53 % de ces taux se situaient au-dessous de la gamme de référence (12-23,5 pmol/L). L'administration de thyroxine a permis de corriger les anomalies chez les femmes Ac anti-TPO⁺ au niveau observé chez les témoins Ac anti-TPO⁻.

Figure 1 : Modification du taux de TSH et de FT4 pendant la grossesse



Gauche : Taux de TSH pendant la grossesse dans le groupe A (Ac anti-TPO⁺ traités avec la LT4), le groupe B (Ac anti-TPO⁺). À 10 semaines, les groupes A et B avaient obtenu des taux plus élevés que le groupe C; à 20 et 30 semaines et après l'accouchement, les groupes A et C avaient obtenu des taux moins élevés que le groupe B.

Droite : Taux de FT4 pendant la grossesse. À 30 semaines et après l'accouchement, les groupes A et C ont obtenu un taux plus élevé que le groupe B.

* P < 0,05. (Modifié de Negro²² avec l'autorisation de l'auteur).

Dysfonction thyroïdienne chez les femmes soumises aux technologies de reproduction artificielle

Il a été démontré que l'hyperstimulation ovarienne avant la FIV altère la fonction thyroïdienne et cause une baisse précoce des taux sériques de T4 et une augmentation des taux sériques de TSH²⁵. Ces altérations ont lieu même avant une augmentation importante du taux de gonadotropine chorionique humaine (hCG) qui est connue pour affecter la thyroïde. La hausse rapide des taux d'oestradiol induite par l'hyperstimulation ovarienne augmente rapidement la production de thyroglobuline et l'hypersialylation, ce qui accroît la demi-vie de la thyroglobuline. Cela, à son tour, réduit les taux totaux de T4, qui réduisent initialement les taux de FT4, stimulant la production de TSH par l'hypophyse.

Poppe et coll. ont rapporté les résultats de la surveillance précoce de la fonction thyroïdienne chez des femmes positives et négatives pour les anticorps antithyroïdiens, qui subissaient une hyperstimulation ovarienne pour une FIV et sont devenues enceintes²⁶. Bien que les deux groupes aient présenté une augmentation significative des taux de TSH et de FT4, les femmes atteintes de la MTAI ont présenté une augmentation significativement plus importante du taux de TSH et une augmentation moins importante du taux de FT4, suivie d'une chute des valeurs de FT4, comparativement aux femmes négatives pour les anticorps antithyroïdiens.

Déséquilibre auto-immun général : Les anticorps de type anticoagulant circulant, anticardiolipine, antinucléaires, anti-natifs et anti-ADN simple brin ont été associés à des avortements spontanés récidivants. Ces syndromes sont associés à un taux d'avortements spontanés de 7 à 22 % et à un risque plus élevé de mort fœtale après le premier trimestre²⁷. Les anticorps antithyroïdiens peuvent être associés aux anticorps anticardiolipine. Les études ci-dessus démontrant une association entre la MTAI et l'avortement spontané, excluaient les femmes ayant des anticorps autres que les anticorps antithyroïdiens ou les ont analysées séparément, ce qui indique que l'association n'est pas due à la coprésence d'autres anticorps¹⁸.

On a suggéré que les anticorps antithyroïdiens sont un marqueur d'un état auto-immun encore non identifié contre l'unité fœtoplacentaire. Comparativement aux témoins, les femmes ayant des anticorps antithyroïdiens présentent une dysfonction des lymphocytes T, un nombre plus élevé de lymphocytes T endométriaux, et ces cellules produisent moins d'interleukine (IL)-4 et d'IL-10, et davantage d'interféron- γ ²⁹. Chez les femmes ayant présenté des avortements récidivants,

le nombre de lymphocytes B positifs pour CD5/20 était accru³⁰.

Effets directs des anticorps antithyroïdiens : Peu d'études ont examiné la relation dose-réponse potentielle entre les titres d'anticorps et l'avortement spontané. Trois études ont indiqué que les titres d'anticorps n'étaient pas liés à l'avortement spontané^{16,31,32} (sans fournir l'analyse statistique), alors qu'une étude a constaté que chez les femmes positives pour la TPO qui avaient subi un avortement spontané, le titre et l'avidité des anticorps anti-TPO étaient plus élevés que chez les femmes possédant des anticorps anti-TPO qui ont mené leur grossesse à terme³³.

Microchimérisme fœtal : L'association entre la MTAI et un taux accru d'avortements spontanés pourrait être due au phénomène du microchimérisme. Le microchimérisme fœtal est défini comme le mélange (chimère) de cellules d'un individu avec celles issues d'un autre individu. Les descendants peuvent avoir un mélange de cellules maternelles et fœtales. Le passage transplacentaire accru de cellules fœtales dans la thyroïde maternelle peut expliquer une réponse immunitaire accrue contre l'unité foetoplacentaire³⁴.

Dans un modèle murin, la thyroïdite a été induite expérimentalement en immunisant les souris avec de la thyroglobuline. Des cellules maternelles étaient présentes dans 46 % des glandes thyroïdes fœtales 5 semaines après l'accouchement, comparativement à seulement 20 % des descendants de mères non immunisées³⁵. D'autres études par ce groupe ont démontré que chez des souris immunisées, le microchimérisme et un taux élevé d'anticorps antithyroïdiens ont entraîné un taux plus élevé d'avortements spontanés sans différence dans la fonction thyroïdienne³⁶. Une autre étude a révélé que chez des souris immunisées avec de la thyroglobuline, le taux de résorption du fœtus ($p = 0,04$) était plus élevé et les poids fœtal et placentaire étaient plus faibles ($p < 0,001$)³⁷. Dans l'ensemble, ces études suggèrent un effet direct des auto-anticorps antithyroglobuline sur la perte fœtale.

Taux d'avortements spontanés lié à l'âge : Les taux d'avortements spontanés sont connus pour augmenter avec l'âge. Le taux est de 10,7 % chez les femmes âgées de 25 à 29 ans, de 14,2 % chez les femmes âgées de 30 à 35 ans et de 26,2 % chez celles âgées de 35 à 39 ans³⁸. Les femmes atteintes de la MTAI sont généralement 0,7 ans plus âgées que les femmes n'en étant pas atteintes (âge moyen $31,0 \pm 2,3$ ans vs $30,3 \pm 3,0$ ans; $p < 0,001$)¹⁸. Bien que cette différence semble négligeable, c'est l'âge auquel le taux d'avortements spontanés augmente de façon marquée. De plus, étant donné que la MTAI est associée à l'infertilité, la grossesse peut être retardée chez ces femmes.

Études de prévention de l'avortement spontané dans l'auto-immunité thyroïdienne

Sur la base de l'hypothèse ci-dessus, plusieurs études ont examiné si une intervention médicale peut avoir un effet bénéfique chez les femmes atteintes de MTAI qui présentent des avortements spontanés récidivants. Si l'association est due à un trouble immunitaire généralisé, des médicaments immuno-modulateurs pourraient avoir un effet bénéfique. En revanche, si la dysfonction thyroïdienne joue un rôle dans les avortements spontanés, un dépistage précoce et un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne peuvent être une solution.

Médicaments immuno-modulateurs : Les études utilisant des médicaments immuno-modulateurs ont été limitées par l'absence de groupes témoins, de méthodologie à l'insu et de randomisation. Dans un rapport par Kiproff et coll., 35 femmes atteintes de MTAI ont été traitées avec de l'immunoglobuline intraveineuse (IGIV) avant la conception et durant les 8 premiers mois de la grossesse³⁹. Bien que 85 % de ces femmes aient mené leur grossesse à terme, il n'y avait pas de groupe témoin comparatif. Dans une étude par Sher et coll., 82 femmes possédant des anticorps antithyroïdiens, mais aucun anticorps antiphospholipide, subissant une FIV ont été assignées au hasard à l'héparine/l'aspirine ou à l'héparine/l'aspirine et l'IGIV. Des naissances vivantes ont été enregistrées chez 51 % des femmes traitées avec l'addition d'IGIV comparativement à 27 % des femmes recevant uniquement de l'héparine/l'aspirine ($p = 0,027$), mais l'étude n'était pas à double insu⁴⁰. Stricker et coll. ont publié une étude non randomisée de 47 femmes souffrant d'auto-immunité (dont 53 % possédaient des anticorps antithyroïdiens) qui ont reçu un traitement avec une IGIV à faible dose avant la grossesse et une fois par mois pendant la grossesse⁴¹. Chez celles qui ont reçu une IGIV ($n = 36$), le taux de grossesse était de 66 % et presque toutes ont mené leur grossesse à terme. Le taux de grossesse parmi celles qui ont refusé le traitement avec une IGIV était de 64 % avec un taux d'avortements spontanés de 100 %.

Traitement aux hormones thyroïdiennes : La première étude démontrant que l'administration d'hormones thyroïdiennes avait un effet positif a été menée chez 27 femmes atteintes de la MTAI, qui avaient subi ≥ 2 avortements spontanés durant le premier trimestre⁴². Dans cet échantillon, 11 ont reçu une IGIV pendant leur grossesse, alors que 16 ont reçu de la lévothyroxine (LT4) avant leur grossesse et pendant toute la période de leur grossesse. Le taux d'accouchement à terme était de 55 % dans le groupe ayant reçu une IGIV comparativement à 81 % dans le groupe traité avec la LT4.

En 2005, Negro et coll. ont rapporté les résultats du traitement par la LT4 chez des femmes infertiles atteintes de la MTAI subissant une FIV¹⁹. Alors que le taux d'avortements spontanés était plus élevé chez les femmes atteintes de la MTAI ($n = 86$) comparativement à celles ne possédant pas d'anticorps antithyroïdiens ($n = 576$; RR 2,01; IC à 95 %, 1,13-3,56), on a noté une réduction des avortements spontanés parmi les femmes traitées avec la LT4 comparativement à celles non traitées atteintes de la MTAI (33 % vs 52 %). Ces derniers taux n'atteignaient pas le seuil de la signification statistique, probablement en raison du petit nombre de cas (8 vs 11).

Dans une étude publiée récemment, Negro et coll. ont examiné un groupe de 984 femmes enceintes au début de leur grossesse²². Les femmes qui étaient Ac anti-TPO⁺ (11,7 %) ont été divisées en deux groupes :

- Le groupe A a reçu la LT4
- Le groupe B n'a pas été traité
- Le groupe C, les femmes Ac anti-TPO⁻, était composé de témoins. La dose de LT4 a été déterminée sur la base du taux initial de TSH et des titres d'Ac anti-TPO avec une dose moyenne de 50 µg/j. Chez la majorité des femmes du groupe A, le traitement par la LT4 a été amorcé à l'âge gestationnel de 5 à 10 semaines et n'a pas été modifié pendant toute la période de la grossesse.

Tableau 1 : Issue des grossesses chez les patientes atteintes de la MTAI traitées et non traitées			
Complications liées à la grossesse	Groupe A Ac anti-TPOAB ⁺ (n = 57)	Groupe B TPOAB ⁻ (n = 58)	Groupe C (témoin) Ac anti-TPOAB ⁻ (n = 869)
Hypertension	5 (8,8)	7 (12)	63 (7,2)
Prééclampsie	2 (3,5)	3 (5,2)	32 (3,7)
Décollement placentaire	0	1 (1,7)	4 (0,5)
Miscarriage	2 (3,5)*	8 (13,8)	21 (2,4)**
Accouchement avant terme	4 (7)*	13 (22,4)	71 (8,2)**

L'issue de la grossesse dans le groupe A (patientes Ac anti-TPO⁺ traitées avec la LT4), le groupe B (patientes Ac anti-TPO⁻) et le groupe C (patientes Ac anti-TPO⁻).

* p < 0,05 groupe A vs B ; ** p < 0,001 groupe C vs B.
(Reproduit d'après Negro²² avec l'autorisation de l'auteur)

Les modifications de la fonction thyroïdienne sont décrites dans la figure 1 et examinées à la section ci-dessus, intitulée « *Dysfonction thyroïdienne* ». Les femmes Ac anti-TPO⁺ avaient des taux initiaux de TSH plus élevés. Si elles n'étaient pas traitées, leur taux de TSH demeurait plus élevé pendant toute la période de la grossesse comparativement aux femmes Ac anti-TPO⁺ traitées avec la LT4 et les témoins négatifs pour ces anticorps. Les taux de T4 libre étaient également moins élevés chez les femmes non traitées atteintes de la MTAI à 30 semaines et après l'accouchement. Le traitement par la LT4 chez les femmes atteintes de la MTAI a réduit significativement le taux d'avortements spontanés de 72 % et les accouchements prématurés de 66 % (tableau 1). On n'a noté aucune modification significative du taux de décollement placentaire, d'hypertension ou de prééclampsie.

Cette étude a démontré clairement l'efficacité du traitement par la LT4 non seulement pour corriger la fonction thyroïdienne maternelle, mais également pour réduire notablement le risque de complications obstétriques au niveau observé chez les témoins en bonne santé. Les auteurs indiquent qu'ils ont noté une réduction de 62 % des titres d'Ac anti-TPO lors de l'accouchement comparativement à la valeur initiale. Malheureusement, les titres d'Ac anti-TPO n'ont pas été publiés et l'on ne peut donc pas déterminer si l'administration de la LT4 a eu un impact sur l'auto-immunité sous-jacente ou les complications. De plus, les patientes du groupe C étaient en moyenne deux fois plus jeunes que celles des groupes A et B. Cependant, les résultats indiquent que parmi toutes les hypothèses examinées ci-dessus à l'appui d'une association entre l'auto-immunité thyroïdienne et le risque d'avortements spontanés, la présence d'une légère dysfonction thyroïdienne est la raison principale des effets bénéfiques du traitement par la LT4.

Autres thérapies potentielles : On a suggéré que le sélénium peut jouer un rôle thérapeutique dans la réduction des anticorps anti-TPO¹⁸. Le sélénium est un élément trace essentiel pour plusieurs enzymes de la famille des sélénoprotéines, intervenant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes⁴³. Le sélénium intervient également dans le système immunitaire et la coagulation. Des études sur le traitement par le sélénium ont montré des taux réduits d'anticorps anti-TPO chez les sujets euthyroïdes⁴⁴ et chez les patientes hypothyroïdes traitées par la LT4⁴⁵. Jusqu'à présent, aucune étude n'a été effectuée sur l'effet d'un traitement de substitution du sélénium sur l'issue des grossesses⁴⁶.

Tableau 2 : Facteurs de risque identifiés dans les antécédents personnels et familiaux

Personnels

- Dysfonction thyroïdienne antérieure
- Goitre
- Chirurgie ou radiothérapie touchant la glande thyroïde
- Diabète sucré
- Vitiligo
- Anémie pernicieuse
- Leucotrichie (cheveux prématurément gris)
- Médicaments et autres composés, tels que le carbonate de lithium et les composés contenant de l'iode, p. ex. le chlorhydrate d'amiodarone, les agents de radiocontraste, les expectorants contenant de l'iodure de potassium et le varech)

Familiaux

- Maladie de la thyroïde
- Anémie pernicieuse
- Diabète sucré
- Insuffisance surrénalienne primaire

Dépistage des femmes atteintes de la MTAI

On a suggéré que toutes les femmes présentant un risque d'auto-immunité thyroïdienne devraient faire l'objet d'un examen de dépistage d'une dysfonction thyroïdienne et des anticorps avant la conception ou au début de la grossesse. Les facteurs de risque qui peuvent être identifiés dans les antécédents personnels et familiaux sont indiqués dans le tableau 2. De plus, étant donné l'association entre la MTAI et l'infertilité, toutes les femmes infertiles et présentant des avortements spontanés récidivants devraient faire l'objet d'un dépistage.

Les avantages potentiels d'un examen de dépistage systématique incluent l'identification de l'hyperthyroïdie maternelle et le risque accru de thyroïdite après l'accouchement, ces deux troubles étant associés à la MTAI. Si d'autres études confirment les effets bénéfiques de l'administration de la LT4, les femmes possédant des anticorps antithyroïdiens pourraient recevoir un traitement qui s'est avéré normaliser la fonction thyroïdienne et réduire les complications obstétriques.

Conclusion

La maladie thyroïdienne auto-immune est le trouble auto-immun le plus fréquent touchant les femmes en âge de procréer. La MTAI a été associée à l'infertilité et à l'avortement spontané, même en présence d'euthyroïdie apparente. Les étiologies possibles de cette association incluent une légère dysfonction thyroïdienne et/ou une réserve thyroïdienne réduite, un effet direct des anticorps sur l'unité foeto-placentaire, et des différences liées à l'âge entre les femmes souffrant d'auto-immunité et celles n'en souffrant pas. Les études d'intervention visant à réduire le taux d'avortements spontanés ont utilisé des médicaments immuno-modulateurs et un traitement de substitution par la thyroxine. Les études récentes sur le traitement de substitution par la thyroxine se sont avérées être les plus efficaces pour normaliser la fonction thyroïdienne et réduire les complications obstétriques. Étant donné la possibilité d'une intervention efficace, le dépistage de la MTAI chez toutes les femmes infertiles et ayant subi des avortements spontanés est recommandé. La question de savoir s'il est avantageux de rechercher la présence

d'anticorps antithyroïdiens chez toutes les femmes avant la conception ou au début de la grossesse demeure controversée et nécessite des recherches plus approfondies.

Références

1. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing J. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril* 1997;67:599-611.
2. Billingham R, Head J. Current trends in reproductive immunology: an overview. *J Reprod Immunol* 1981;3:384-389.
3. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:335-346.
4. Moser WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-193.
5. Evers JL. Female infertility. *Lancet* 2002;360:151-159.
6. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Updat* 2003;9:149-161.
7. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;11:995-999.
8. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991;6:338-345.
9. Van Voorhis GB, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol* 1997;33:239-256.
10. Wu MY, Yang JH, Chao KJ. Increase in the expression killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:1187-1191.
11. Paschke R, Bertelsbeck DS, Tsalimala K, Nieschlag E. Association of sperm antibodies with other autoantibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:88-94.
12. Trummer H, Ramschack-Schwarzer S, Haas J, Habermann J, Pummer K, Leb G. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001;76(2):254-257.
13. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early pregnancy loss. *N Engl J Med* 1998;319:189-194.
14. Orvieto R, Achiron A, Ben-Rafael Z. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortion caused by antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1991;56:1013-1020.
15. Coulam CB. Unification of immunotherapy protocols. *Am J Reprod Immunol* 1991;25:1-6.
16. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422-1425.
17. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167-181.
18. Prummel MF, Wiersinga WB. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-755.
19. Negro R, Mangieri T, Coppola L. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529-1533.
20. Lejeune B, Grun FP, DeNayer H, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:669-672.
21. Glinoe D, Rihai M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204.
22. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591.
23. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-433.
24. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1768-1777.
25. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, deJong FH, Berghout A. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:545-548.
26. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808-3812.
27. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol* 1997;33:239-256.
28. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between antithyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:72-77.
29. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekowsky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:1-11.
30. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin IA, MacLean MA. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 1996;134:84-86.
31. Iijima T, Tada H, Hadaka Y, Misuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364-369.
32. Bussen S, Steck T. Thyroid antibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995;10:2938-2940.
33. Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney J, Kinnane D, McKillop JH. Thyroid antibody titre and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999;71:558-561.
34. Ando T, Daview TF. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2965-2971.
35. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002;143:247-253.
36. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology* 2001;142:823-829.
37. Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of antithyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod* 2003;18:1094-1099.
38. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christen P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-1712.
39. Kiproff DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR. The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:228-234.
40. Sher G, Maassarani G, Zouves C, et al. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with thyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:223-225.
41. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril* 2000;73:536-540.
42. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:204-208.
43. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2002;356:233-241.
44. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibody concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1687-1691.
45. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six-month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:389-393.
46. Al Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001;108:1094-1097.
47. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagch Ni, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-1575.

Réunion scientifique à venir

2 au 4 février 2007

1^{er} réunion conjointe : American Association of Clinical Endocrinologists / Société canadienne d'endocrinologie et de métabolisme / Association des médecins endocrinologues du Québec ; AACE/SCM/AMEQ
Mont Tremblant, Québec

Renseignements : Juan Ortiz

Courriel : jortiz@aaace.com

Site Web : www.aace.com

2 au 5 juin 2007

ENDO 2007 : 89^e réunion annuelle de l'Endocrine Society
Toronto, Ontario

Renseignements : Tél. : 1 888 363-6274 ou 301 941-0200

Fax : 310 941-0259

Courriel : fmoxy@endo-society.org

Site Web : www.endo-society.org

Le Dr Kraw déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2006 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. [®]*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.