

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DU BILAN THYROÏDIEN CHEZ LES FEMMES ENCEINTES : DÉFINITION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE DE TSH ET FT4

SCHONEVELD L (1), CAVALIER E (1), VALDES-SOCIN H (2), GRANDFILS S (3), LADANG A (1)

RÉSUMÉ : La grossesse aboutit à de nombreux changements physiologiques, en particulier vis-à-vis de la fonction thyroïdienne. Ceci implique que les valeurs de référence du bilan thyroïdien changent en fonction des trimestres et que la prise en charge des femmes enceintes diffère. Établir des valeurs de référence n'est pas un travail aisé et peut être fait de plusieurs façons. Dans notre étude réalisée au CHU de Liège, nous revoyons les valeurs de référence de TSH et FT4 de femmes enceintes par rapport à des femmes contrôles. Ceci a été réalisé à partir de données rétrospectives de notre laboratoire. Nous montrons que la faible diminution des valeurs de référence de la TSH chez la femme enceinte est peu visible sur une petite cohorte. Nos valeurs de FT4 confirment ce que montre la littérature, à savoir une légère augmentation durant le premier trimestre. Nous soulignons la difficulté et la pertinence de définir des valeurs de référence chez la femme enceinte.

MOTS-CLÉS : Grossesse - Thyroïde - TSH - FT4 - Référence

RETROSPECTIVE STUDY OF THE THYROID BALANCE IN PREGNANT WOMEN : DEFINITION OF TSH AND FT4 REFERENCE VALUES

SUMMARY : Pregnancy leads to many physiological changes, particularly in the thyroid. This implies that the reference values of the thyroid parameters may change according to the trimesters of the pregnancy and that the management of pregnant women differs. Establishing reference values is not easy and can be done in several ways. In our study, we review the reference values of TSH and FT4 of pregnant women followed up at Liege University Hospital compared to control women. This has been achieved using retrospective data from our laboratory. We show that the small decrease in the TSH reference values in pregnant women is barely visible in a small cohort. Our FT4 values confirm what the literature shows, i.e. a slight increase during the first trimester. We emphasize the difficulty and the relevance of making reference values for pregnant women.

KEYWORDS : Pregnancy - Thyroid - TSH - FT4 - Reference

INTRODUCTION

Au cours de la grossesse, de nombreux changements physiologiques se produisent. Plusieurs paramètres biologiques sont impactés, de façon plus ou moins importante, en fonction des trimestres. Cela n'est pas sans conséquence lorsqu'il s'agit de la prise en charge des femmes enceintes. En effet, celles-ci peuvent développer, au cours de leur grossesse, des pathologies intercurrentes dont le diagnostic et la prise de décision médicale sont basés, entre autres facteurs, sur les tests de laboratoire (1). Les gynécologues obstétriciens, habitués à travailler avec des patientes enceintes, sont familiarisés avec ces modifications temporaires, mais les médecins d'autres spécialités le sont moins (2). Ceci est d'autant plus vrai que la plupart des laboratoires ne fournissent pas les valeurs de référence ajustées pour chaque paramètre concerné par ces changements. Cela aurait pour conséquence à la fois de passer à côté d'une affection ou de croire, à tort, que ce qui est physiologique est pathologique (1, 3).

Les modifications au niveau de la glande thyroïde sont un parfait exemple des bouleversements qu'il peut y avoir lors de la grossesse. L'hormone chorionique gonadotrope (hCG), sécrétée par le placenta au cours de la grossesse, est une glycoprotéine structurellement proche de la thyroïdostimuline (TSH). Elle a un effet semblable à la TSH et stimule la thyroïde à produire de la tri-iodothyronine (T3) et de la tétra-iodothyronine (T4). Au cours d'une grossesse, les concentrations de TSH maternelle évoluent en miroir par rapport à celles de la hCG placentaire, si bien qu'au premier trimestre, on observe une diminution des taux de TSH par rétrocontrôle négatif de la T4 et la T3 (4). Cette baisse a été maintes fois décrite dans la littérature à travers le monde (4-6) et elle est de l'ordre de 0,1-0,2 mUI/l (6). Les anomalies de la fonction thyroïdienne, pendant cette période, peuvent avoir de nombreuses répercussions dramatiques. En effet, les hormones thyroïdiennes ont un rôle prépondérant dans le développement de l'embryon et du fœtus. Elles interviennent, notamment, pour le développement du système nerveux et de l'appareil locomoteur. Un manque d'hormones thyroïdiennes lors de la gestation peut aboutir à des malformations congénitales et des déficits cognitifs chez le nouveau-né, à la

(1) Service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Gynécologie, CHU Liège, Belgique.

prématurité, aux fausses couches, à la mort *in utero*, au diabète gestationnel, à la pré-éclampsie (4).

Les valeurs de référence sont habituellement déterminées à partir d'une population d'hommes et de femmes non enceintes. Elles représentent 95 % de la population. Les bornes basses et hautes sont déduites des 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles (1). Ce travail est conséquent, chronophage et coûteux. Sélectionner des patients sains n'est pas aisé. Tout d'abord, de nombreuses pathologies peuvent avoir une présentation sub-clinique; ensuite, il est rare d'être indemne de toute affection passé un certain âge et, enfin, la définition du mot «sain» n'est pas claire. C'est pourquoi, début des années 2000 dans un but de standardisation, les laboratoires d'une même zone géographique et utilisant la même méthode de dosage se sont associés pour collaborer afin de (re)définir des valeurs de référence. Les laboratoires recrutaient des patients suivant des critères prédéfinis. Toutes les données étaient mises en commun *in fine* (7). Malheureusement, ce travail prospectif (direct) restait lourd. Une alternative est de prendre des données rétrospectives (indirectes) du laboratoire comprenant des patients malades et non malades. Ce principe a été décrit par le Dr. Robert G. Hoffmann en 1963 et présente un intérêt car il est plus facile, moins coûteux et, donc, plus avantageux pour les petits laboratoires. La limitation de cette méthode est qu'il faut un nombre important de patients pour composer la population afin de passer outre le fait que des patients malades soient inclus (8).

Le but de notre recherche était de faire une étude épidémiologique des valeurs de TSH et de T4 libre (FT4) chez la femme enceinte au

sein de notre laboratoire du CHU de Liège et de discuter de la pertinence spécifique de ces valeurs propres à notre institution.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons sélectionné, rétrospectivement, l'ensemble des femmes ambulantes de la polyclinique de gynécologie du CHU de Liège pour lesquelles une valeur de TSH avait été demandée entre juin 2019 et septembre 2019. Les femmes ont été triées en fonction de leur statut (enceinte, non enceinte) et en fonction du moment de la grossesse auquel la TSH avait été dosée, de façon à créer quatre sous-groupes : premier trimestre, deuxième trimestre, troisième trimestre et femmes contrôles. Nous avons retiré de notre population les femmes qui étaient connues pour avoir une affection thyroïdienne. La prévalence des anticorps thyroïdiens n'a pas pu être évaluée par manque de données.

Nous avons au total, pour le dosage de TSH, 289 femmes dont 120 au premier trimestre, 76 au deuxième trimestre, 12 au troisième trimestre et 81 pour les femmes contrôles (**Tableau I**). Les dosages ont été effectués sur l'Alinity d'Abbott avec le réactif Alinity i TSH Reagent Kit 07P48. Il s'agit d'un dosage immunologique micro-particulaire en technique sandwich avec une détection par chimiluminescence. L'intervalle de mesure du dosage de TSH s'étend de 0,0083 à 100.0000 µUI/ml.

Pour le dosage de FT4, nous avons 96 femmes au premier trimestre, 56 au deuxième trimestre, 7 au troisième trimestre et 60 pour les femmes contrôles (**Tableau II**). La FT4 a été

Tableau I. Résultats des valeurs de la thyro-stimuline (TSH en mUI/l).

TSH	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	Femmes contrôles
Nombre	120	76	12	81
Médiane	1,1	1,2	1,2	1,1
2,5 ^{ème} - 97,5 ^{ème} percentiles	0,01-3,3	0,12-3,6	0,51-2,7	0,43-2,8

Tableau II. Résultats des valeurs de T4 libre (FT4 en pmol/l).

FT4	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	Femmes contrôles
Nombre	96	56	7	60
Médiane	11,5	10,2	9,2	11,3
2,5 ^{ème} - 97,5 ^{ème} percentiles	9,2-16,7	8,4-14,7	8-10,2	8,4-14,4

dosée sur l'Alinity d'Abbott avec le réactif Alinity i Free T4 Reagent Kit 07P70. C'est un dosage immunologique micro-particulaire en technique par compétition avec une détection par chimiluminescence. L'intervalle de mesure du dosage de FT4 est compris entre 0,42 et 5,00 ng/dl.

Les données ont été traitées avec le programme statistique Medcalc. Le test de normalité appliqué était celui de Kolmogorov-Smirnov. Afin de vérifier les différences statistiquement significatives, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis. La méthode des percentiles non paramétriques (CLSI C28-A3) nous a permis d'obtenir des valeurs de référence aux 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles.

RÉSULTATS

Pour le groupe de femmes enceintes au premier trimestre, nous avons obtenu une médiane de TSH à 1,09 mUI/l, pour le deuxième trimestre 1,20 mUI/l, pour le troisième trimestre 1,20 mUI/l et pour les femmes contrôles 1,11 mUI/l (Figure 1). Les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles sont, pour le premier trimestre, de 0,01-3,26 mUI/l, deuxième trimestre 0,12-3,56 mUI/l, troisième trimestre 0,51-2,72 mUI/l et pour les femmes contrôles 0,43-2,83 mUI/l (Tableau I). Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les valeurs de TSH entre notre groupe de

femmes contrôles et notre groupe de femmes enceintes au premier trimestre ($p > 0,05$).

Les médianes de FT4 au premier trimestre étaient de 11,55 pmol/l, au deuxième trimestre 10,25 pmol/l, au troisième trimestre 9,2 pmol/l et chez les femmes contrôles 11,35 pmol/l (Figure 2). Les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles sont, pour le premier trimestre, de 9,18-16,71 pmol/l, deuxième trimestre 8,38-14,75 pmol/l, troisième trimestre 8-10,2 pmol/l et pour le groupe contrôle 8,4-14,42 pmol/l (Tableau II). Les quatre groupes sont différents statistiquement ($p < 0,05$).

DISCUSSION

Nos valeurs de FT4 sont augmentées au premier trimestre de la grossesse par rapport au groupe contrôle, comme retrouvé dans la littérature (4, 9). Ceci est dû à une stimulation thyroïdienne déterminée par la hCG placentaire en début de grossesse. D'une part, celle-ci va augmenter l'œstrogène maternel, ce qui stimule le foie à sécréter une quantité plus importante de la protéine de transport des hormones thyroïdiennes ou «Thyroxine Binding Globulin» (TBG). D'autre part, elle a une action positive sur la thyroïde par son effet semblable à la TSH. Dans notre étude, les taux de FT4 diminuent aux deuxième et troisième trimestres, toujours en accord avec la littérature (9). L'hypothyroïdémie observée durant ces périodes s'explique

Figure 1. Répartition des valeurs de TSH dans chaque sous-groupe.

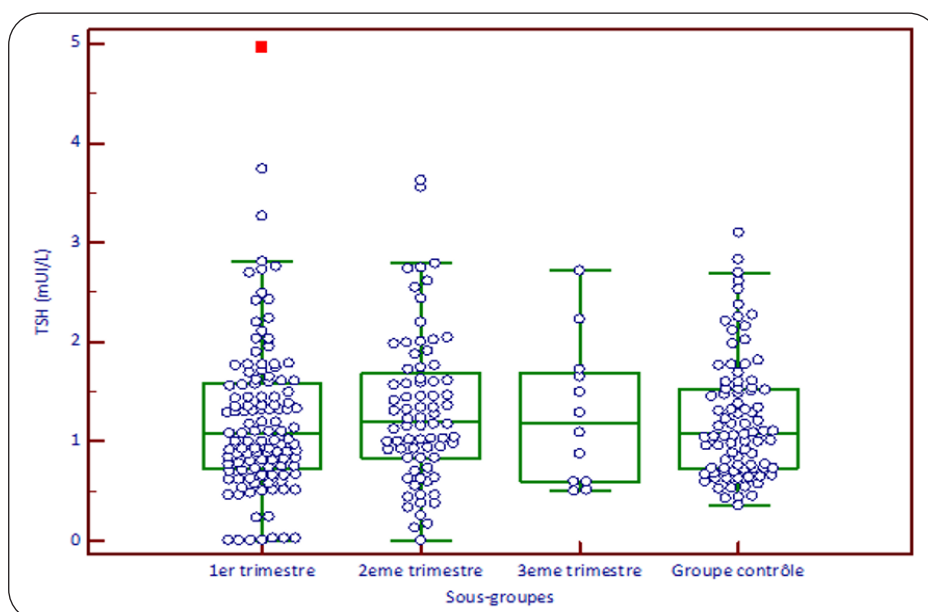
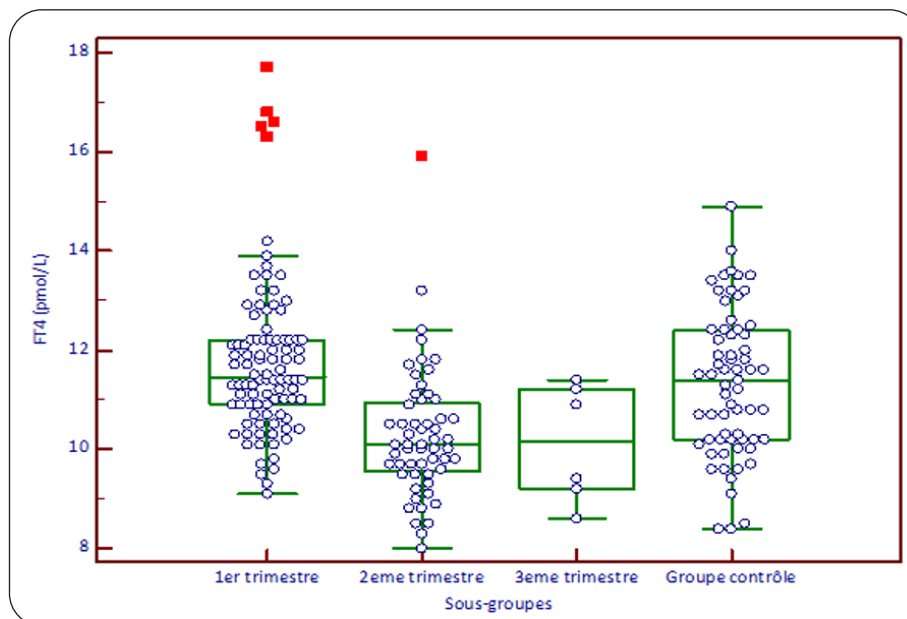


Figure 2. Répartition des valeurs de FT4 dans chaque sous-groupe.

par le passage transplacentaire de la T4 pour les besoins du fœtus (4). À noter que le dosage immunologique de la FT4 est sous-estimé par l'augmentation de la TBG et la diminution de l'albumine au cours de la grossesse, provoquant une modification de l'équilibre avec les protéines porteuses. Les différents dosages immunologiques disponibles sur le marché ne sont pas tous influencés de la même façon par ce problème et peuvent donc rendre des résultats divergents. Ceci souligne l'importance de définir des valeurs de référence spécifiques à la méthode de dosage utilisée et de suivre les patientes dans le même laboratoire. L'utilisation de la spectrométrie de masse n'est pas impactée par ces changements. Cependant, elle est plus chère et moins répandue, mais néanmoins déjà mise en place dans quelques hôpitaux comme le Children's National Medical Center à Washington. Il serait intéressant de développer cette méthode dans notre laboratoire car elle fournirait des valeurs de FT4 plus pertinentes pour une meilleure prise en charge des patientes enceintes. Cette technique permettrait également de faire des intervalles de mesure dépendant des trimestres de grossesse et de passer outre les anticorps hétérophiles présents chez 0,2 à 15 % de la population et retrouvés communément chez les femmes enceintes et multipares. De plus, la spectrométrie de masse a déjà démontré sa meilleure spécificité pour le dosage des stéroïdes et de la 25-hydroxyvitamine D (10, 11).

De nombreux articles de la littérature démontrent une baisse des taux de TSH au cours du premier trimestre de la grossesse (4-6). Nous observons une diminution de notre borne basse au premier trimestre comparativement au groupe contrôle, comme décrit dans la littérature. Toutefois, nous ne retrouvons pas une diminution globale des taux de TSH. Notre médiane des valeurs de TSH n'est pas statistiquement différente par rapport à la médiane des valeurs de TSH retrouvée chez les femmes contrôles. Une des raisons pourrait être le faible nombre de patientes incluses dans notre étude et le fait qu'il n'est pas évident d'avoir des dosages chez les femmes enceintes dès les toutes premières semaines de grossesse. De plus, la diminution des valeurs de TSH attendue est trop faible pour espérer observer une variation significative avec une population si peu conséquente. Enfin, étant donné que c'était une étude rétrospective, on ne disposait pas du reste du bilan biologique (auto-anticorps antithyroïdiens, statut iodé) afin de caractériser ce résultat en résultat physiologique ou pathologique.

Dans une autre étude rétrospective, Han et coll. (8) ont pu établir des valeurs de référence de manière indirecte, mais leur population était bien plus conséquente comparativement à la nôtre avec 10.053 personnes. Ils ont pu également démontrer que l'utilisation d'une méthode directe ou indirecte aboutissait aux mêmes résultats pour la création des valeurs de référence de TSH

chez la femme enceinte. Comme recommandé pour des petites populations, la comparaison des médianes nous permet d'être plus assurés quant à l'interprétation de nos données (12).

Cependant, on peut observer, sur la **Figure 1**, quelques individus au premier trimestre avec des taux de TSH plus bas à 0,01 mUI/l qui ne sont pas présents dans la population contrôle. Ces taux de TSH sont plus bas que ce qui est attendu par rapport à la littérature, c'est-à-dire avec une diminution de 0,1-0,2 mUI/l par rapport aux femmes non enceintes (6). Ces patientes mériteraient une investigation plus poussée car une TSH diminuée impose de rester prudent; en effet, cela pourrait représenter une diminution physiologique de la TSH au cours de la grossesse ou une hyperthyroïdie vraie.

L'hyperthyroïdie concerne 1 à 3 % des grossesses. Sa mise en évidence en l'absence d'antécédent est difficile car les symptômes sont superposables aux manifestations présentes en début de grossesse : tachycardie, asthénie, labilité émotionnelle, troubles de l'appétit, de la digestion et de la thermorégulation (13). Parmi les étiologies les plus fréquentes, on retrouve la thyrotoxicose gestationnelle transitoire et la maladie de Basedow. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire est une hyperthyroïdie plutôt biologique, car peu souvent associée à un retentissement clinique (50 % des cas). Toutefois, la FT4 n'augmente pas de plus de 150 % par rapport aux valeurs normales. Cela est dû à l'action de l'hCG sur la thyroïde et cet effet disparaît vers la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Elle n'est pas associée à une exophtalmie, ni à un goitre, ni à des anticorps contre les récepteurs de la TSH. La maladie de Basedow, quant à elle, peut être associée à un déficit de prise de poids lors de la grossesse, voire à un amaigrissement. Une exophtalmie, un goitre et des anticorps anti-récepteurs à la TSH peuvent être présents. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire n'a pas d'incidence sur le fœtus, au contraire de la maladie de Basedow qui peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, une dysthyroïdie fœtale, un faible poids de naissance, une fausse couche ou une prématurité, une insuffisance cardiaque (14).

Ceci étant dit, s'il faut quand même rester alerte sur l'interprétation des résultats des femmes enceintes, la question reste ouverte : est-il toujours pertinent d'établir des valeurs de référence chez les femmes enceintes ? Pourquoi ne pas les faire tendre vers des valeurs normales ? En effet, ces valeurs peuvent être impactées par divers paramètres comme le statut iodé, les paramètres du fer, les perturbateurs endocriniens (10), l'âge, la cigarette, le syn-

drome métabolique, l'ethnie, la prise de médicaments, etc. (4, 15, 16). Le système atteint ses limites et on ne peut pas toujours avoir une borne plus précise par rapport aux caractéristiques de sa patiente.

Cet article démontre les limites et les difficultés à la fois pour sélectionner une population correcte et pour faire des valeurs de référence dans un sous-groupe. L'établissement des valeurs de référence nécessite une étroite collaboration entre le biologiste et le clinicien qui est plus à même de fournir des renseignements justes et pertinents en fonction de la clinique, de l'imagerie et des résultats biologiques.

CONCLUSION

La thyroïde, parmi d'autres organes, est impactée par les changements physiologiques se produisant au cours de la grossesse. L'établissement des valeurs de référence en fonction de chaque trimestre est un travail conséquent et dépend à la fois de caractéristiques intra-individuelles, inter-individuelles et analytiques. La question reste ouverte et impose une remise en question quant aux besoins de bornes de référence toujours plus ciblées et de leurs limites ainsi que la réévaluation des méthodes de dosage actuelles.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Professeur Adelin ALBERT pour son expertise et pour l'aide apportée dans les statistiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2008;**115**:874-81.
2. Davison JM, Lind T, Lindheimer MD. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2008;**115**:1716.
3. Jin Y, Lu J, Jin H, et al. Reference intervals for biochemical, haemostatic and haematological parameters in healthy Chinese women during early and late pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2018;**56**:973-9.
4. Zhang D, Cai K, Wang G, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)* 2019;**98**:e14245.
5. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;**4**:149-63.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;**27**:315-89.

7. Rustad P, Felding P, Lahti A. Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med* 2004;**42**:783-91.
8. Han L, Zheng W, Zhai Y, et al. Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods. *J Clin Lab Anal* 2018;**32**:4-9.
9. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester-and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women : methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;**74**:262-9.
10. Dosiou C, Medici M. Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy : knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017;**176**:R21-38.
11. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007;**17**:303-11.
12. Ozarda Y, Higgins V, Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories : practical challenges and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2019;**57**:30-7.
13. Ducarme G, Bertherat J, Vuillard E, et al. Pathologies thyroïdiennes et grossesse. *Rev Med Interne* 2007;**28**:314-21.
14. Bournaud C, Orgiazzi J. Thyroïde et grossesse. *Ann Endocrinol* 2003;**6**:324-31.
15. Abbassi-Ghanavati M, Greer L, Cunningham FG. A reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009;**114**:1326-31.
16. Ladang A, Vranken L, Luyckx F, et al. Etude rétrospective du bilan thyroïdien : définition de valeurs de référence pédiatriques. *Rev Med Liege* 2017;**72**:2-7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Schoneveld, Service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.
Email : lschoneveld@chuliege.be