




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse[☆]

Prevention of thyroid disorders in pregnant women

P. Caron

Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Rangueil-Larrey, 24, chemin de Pourvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible sur Internet le 13 mai 2010

MOTS CLÉS

Prévention ;
Thyroïde ;
Grossesse ;
Carence iodée ;
Hyperthyroïdie ;
Hypothyroïdie ;
Hypothyroïdisme ;
Basedow ;
Hashimoto ;
Ac antirécepteur de
la TSH ;
Ac
anti-thyroperoxydase

Résumé

Contexte. – L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes et ses besoins sont augmentés au cours de la grossesse. Les dysfonctionnements thyroïdiens (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) sont le plus souvent liés à des affections auto-immunes (maladie de Basedow, maladie d'Hashimoto). Ils peuvent être responsables de complications maternelles et fœtales : une hypothyroïdisme maternelle au cours du premier trimestre de gestation pourrait entraîner des troubles du développement neuro-intellectuel chez le fœtus avec ses conséquences chez les enfants. Par ailleurs, le passage transplacentaire des anticorps antirécepteurs de la TSH peut être responsable de dysthyroïdies fœtales et néonatales.

Objectifs. – Afin de prévenir les conséquences maternelles et fœtales et d'en améliorer le pronostic, la prévention des désordres fonctionnels thyroïdiens au cours de la grossesse devrait reposer sur : une prophylaxie systématique de la carence en iode ; une optimisation du traitement substitutif de toute hypothyroïdie antérieure à la grossesse ; un dépistage de l'hypothyroïdie maternelle chez les femmes à risque ; un dosage rationnel des anticorps antirécepteurs de la TSH et des anticorps anti-thyroperoxydase chez des patientes ayant une dysthyroïdie auto-immune.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

[☆] Ce texte est déjà paru sous la référence *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2010;38:574–9.
Adresse e-mail : caron.p@chu-toulouse.fr.

KEYWORDS

Prevention;
Thyroid;
Pregnancy;
Iodine deficiency;
Hyperthyroidism;
Hypothyroidism;
Hypothyroxinemia;
Basedow;
Hashimoto;
TSH-receptor
antibody;
Anti-thyroperoxidase
autoantibody

Summary

Background. — Iodine is essential for biosynthesis of thyroid hormones and daily iodine intake needs are increased during pregnancy. Thyroid dysfunctions (hypothyroidism, hyperthyroidism) are due to autoimmune diseases (Hashimoto's disease, Graves' disease) in most women of childbearing age. During pregnancy they are associated with maternal and fetal complications: maternal hypothyroxinemia during the first trimester of gestation can be associated with abnormal cognitive development and intellectual outcomes in the newborn and the children. In patients with Graves' disease, TSH-receptor antibodies cross the placenta and can induce fetal and neonatal dysfunctions.

Objectives. — In order to prevent maternal and fetal complications and ameliorate the pronostic of thyroid disorders in pregnant women, the prevention should be: a systematic prophylaxis of iodine deficiency in pregnant women; an adjustment of the preconception levothyroxine treatment in women with hypothyroidism diagnosed before the pregnancy; a targeted screening for maternal hypothyroidism in high-risk women; a rational measurement for TSH-receptor and anti-thyroperoxidase antibodies in some women with autoimmune thyroid diseases.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

La thyroïde est une glande endocrine qui synthétise les hormones thyroïdiennes (thyroxine ou T4, tri-iodothyronine ou T3) à partir de l'iode apporté par l'alimentation. Les dysfonctionnements thyroïdiens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie) sont le plus souvent liés à des maladies auto-immunes (maladie d'Hashimoto, maladie de Basedow) chez les femmes en période d'activité génitale.

Au cours de la grossesse, les besoins en iode sont augmentés, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle est augmentée et il existe une suppression partielle de l'activité immunologique maternelle. Ces modifications physiologiques peuvent expliquer les particularités des dysfonctionnements thyroïdiens présentés par les femmes au cours de la grossesse.

La meilleure connaissance de la pathologie thyroïdienne au cours de la grossesse doit guider le clinicien dans la prévention et le dépistage des anomalies thyroïdiennes maternelles afin d'en prévenir les conséquences en particulier fœtales.

Apport iodé et grossesse

L'iode est un oligoélément essentiellement apporté par l'alimentation, indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Au cours de la grossesse [1,2], il existe, d'une part, une augmentation de la clairance rénale de l'iode et un transfert transplacentaire d'une fraction de l'iode inorganique maternel afin d'assurer la synthèse fœtale des hormones thyroïdiennes. D'autre part, il existe une augmentation de la synthèse maternelle d'hormones thyroïdiennes secondaire à l'augmentation de la *thyroxine binding globuline* (TBG), à la stimulation thyroïdienne par l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) et à l'activité croissante de la désiodase placentaire de type III au cours de la seconde moitié de la grossesse. Ainsi, pour maintenir une physiologie thyroïdienne normale chez la mère et le fœtus, les besoins en iode sont augmentés au cours de la grossesse et ils doivent être de 200 à 300 µg/j [3].

Les enquêtes épidémiologiques chez les femmes enceintes en France [4,5] ont montré que les ioduries médianes étaient de l'ordre de 50 à 70 µg/L et que 80 % des femmes enceintes avaient une iodurie inférieure à 100 µg/L, correspondant à moins de 50 % des apports iodés conseillés. Ainsi, la majorité des femmes enceintes vivant en France ont une carence iodée modérée. Celle-ci peut être responsable :

- d'une augmentation de la concentration de la *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). Au cours de la grossesse la TSH reste le plus souvent dans les limites de la normale et entraîne une hypertrophie thyroïdienne. Celle-ci est corrélée à l'importance de la carence iodée [4] et n'est que partiellement réversible après l'accouchement ;
- d'une hypothyroxinémie maternelle (T4l basse, TSH normale) [6,7]. Au cours du premier trimestre de la grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle et toute hypothyroxinémie maternelle peut entraîner des troubles du développement neurocognitif chez le fœtus et le nouveau-né [8,9] avec dans l'enfance, un syndrome neurologique associant une diminution du quotient intellectuel, une hyperactivité et un déficit de l'attention [10].

Sur le plan pratique, un dosage de l'iodurie ne doit pas être pratiqué chez une femme enceinte (à titre individuel). En France, seul le sel domestique est iodé (20 mg/kg) et son utilisation est volontaire. Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé [3] et de la Société française d'endocrinologie [11], une prophylaxie iodée systématique est indiquée par un apport de 50 à 100 µg/j chez les femmes en période d'activité génitale et 200 à 250 µg/j dès le début de la grossesse et à poursuivre pendant toute la gestation et l'allaitement. Cette prophylaxie peut être assurée par des compléments nutritionnels ou vitaminiques contenant de l'iode, ou par des comprimés d'iodure de potassium (non disponibles en France). Les femmes présentant une pathologie thyroïdienne connue ou traitée doivent consulter leur praticien pour discuter l'indication et les modalités de la prophylaxie iodée pendant la grossesse en fonction de leur pathologie et de leur traitement.

Cette prophylaxie iodée sans effet délétère rapporté chez la mère et le fœtus est efficace [11] et devrait permettre de faire disparaître la carence iodée au cours de la grossesse et d'en prévenir les conséquences maternelles et fœtales.

Dysfonctionnements thyroïdiens et grossesse

Les femmes en période d'activité génitale peuvent présenter un hypofonctionnement ou un hyperfonctionnement de la glande thyroïde. Le plus souvent ces dysfonctionnements thyroïdiens sont secondaires à des maladies auto-immunes (maladie d'Hashimoto, maladie de Basedow).

Hypothyroïdie et grossesse

Chez les femmes enceintes, la fréquence de l'hypothyroïdie varie selon les critères de définition, l'apport iodé et le contexte clinique. La prévalence de l'hypothyroïdie clinique (TSH augmentée, T4l basse) est de 0,3 à 0,5 % et celle de l'hypothyroïdie subclinique (TSH augmentée, T4l normale) de 2 à 3 % et le risque d'hypothyroïdie est multiplié par trois à cinq fois chez les patientes présentant un diabète de type 1 [12].

L'hypothyroïdie maternelle peut être secondaire à une thyroïdite chronique [13], à un traitement (chirurgie thyroïdienne, iode radioactif, lithium, amiodarone, radiothérapie cervicale) et plus rarement à une carence iodée importante. Chez les femmes présentant une hypothyroïdie, l'évolution d'une grossesse peut être marquée par des :

- complications obstétricales : anémie (31 %), hypertension gravidique et prééclampsie (44 %), décollement placentaire, avortement prématuré et hémorragie du postpartum [14]. Ces complications sont plus fréquentes lors d'une hypothyroïdie clinique que d'une hypothyroïdie subclinique, lorsque l'hypothyroïdie est précoce ou secondaire à une thyroïdite auto-immune ;
- complications fœtales : anomalies congénitales (10 à 20 %), accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin, détresse respiratoire néonatale, mort fœtale (12 %) et périnatale (20 %) ;
- conséquences néonatales : les hormones thyroïdiennes ont un rôle important au cours des premières phases du développement du cerveau humain et toute hypothyroïdie maternelle peut entraîner une diminution du transfert transplacentaire de la T4 avec un risque multiplié par trois de troubles du développement intellectuel chez les enfants nés de mères ayant présenté une hypothyroïdie pendant la grossesse [15]. La diminution du quotient intellectuel et l'importance des déficits neurocognitifs dépendent de la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle [16] et du moment de sa présence au cours de la grossesse.

Chez les patientes présentant une hypothyroïdie clinique ou subclinique, un traitement substitutif par lévothyroxine diminue les complications obstétricales et fœtales [17].

Ainsi, toute hypothyroïdie maternelle doit être prévenue ou dépistée afin de prévenir une insuffisance de substitution chez les patientes traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie antérieure au début de la grossesse.

Les besoins en lévothyroxine augmentent au cours d'une grossesse chez la majorité des femmes qui présentent une hypothyroïdie avant le début de la grossesse [18]. Cette augmentation physiologique des besoins en lévothyroxine est secondaire à l'augmentation précoce de la TBG sous l'effet des estrogènes, au transfert transplacentaire de la T4 et à l'activité de la désiodase placentaire, mais peut être également pharmacologique lors de la prescription de médicaments comme les sels ferreux qui diminuent l'absorption de la lévothyroxine s'ils sont pris en même temps que l'hormonothérapie thyroïdienne [19]. Cette augmentation des besoins en lévothyroxine (30 à 50 %) est variable selon l'étiologie de l'hypothyroïdie et la réserve fonctionnelle thyroïdienne (thyroïdite chronique, cancer thyroïdien différencié traité par chirurgie et iode radioactif).

L'augmentation de la posologie de la lévothyroxine doit être précoce dès le diagnostic de la grossesse ou au cours du 1^{er} mois de grossesse [20] et adaptée à la posologie pré-gestationnelle : majoration de 25 µg/j si la dose est inférieure à 100 µg/j, de 50 µg/j si la dose est supérieure à 100 µg/j.

La surveillance de la concentration de la TSH, un mois après toute adaptation de la posologie, puis toutes les quatre à six semaines après l'obtention de l'euthyroïdie maternelle (TSH < 2,5 mU/L), doit permettre d'adapter l'hormonothérapie thyroïdienne à chaque trimestre de la grossesse et de prévenir toute hypothyroïdie gravidique.

Dépister une hypothyroïdie chez certaines femmes qui envisagent une grossesse

Puisque l'hypothyroïdie est fréquente au cours de la grossesse et qu'elle entraîne des conséquences néonatales et pédiatriques, que son dépistage est facile, accessible et peu coûteux, et que son traitement pendant la grossesse est efficace (sur les complications maternelles et fœtales) et sans effet secondaire, un dépistage de l'hypothyroïdie peut être proposé [21]. Il repose sur le dosage de la TSH et ce n'est que devant une TSH augmentée que le bilan comportera un dosage de la T4l (à interpréter en fonction de la prophylaxie de la carence iodée) et éventuellement la recherche des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO). Il devra être réalisé si possible avant le début de la grossesse, ou au cours de la première visite obstétricale. Il est recommandé chez les femmes ayant :

- un antécédent personnel ou familial de dysthyroïdie ;
- un goitre ou des signes ou symptômes cliniques ou biologiques évoquant une hypothyroïdie (anémie, hypercholestérolémie) ;
- une affection auto-immune comme un diabète de type 1 ou la notion d'anticorps anti-thyroïdiens ;
- un antécédent d'infertilité, de fausse couche spontanée ou d'accouchement prématuré ;
- un antécédent de chirurgie thyroïdienne ou de radiothérapie cervicale.

Si une hypothyroïdie est diagnostiquée avant la grossesse, l'hormonothérapie thyroïdienne doit permettre d'obtenir une euthyroïdie (TSH < 2,5 mU/L) avant le début de la gestation. Au cours de la grossesse, le traitement par lévothyroxine (2,0 à 2,4 µg/kg par jour) doit restaurer rapidement l'euthyroïdie maternelle et ainsi prévenir les complications maternelles et fœtales.

Hyperthyroïdie et grossesse

Chez les femmes enceintes, l'hyperthyroïdie est plus rare que l'hypothyroïdie : sa fréquence serait de 0,4% pour une thyrotoxicose clinique (TSH basse, T4l augmentée) et 0,6% pour une forme subclinique (TSH basse, T4l normale). Elle est essentiellement due à une maladie de Basedow, maladie auto-immune liée à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH stimulants.

Chez les femmes présentant une thyrotoxicose, une grossesse peut être marquée par des complications [22] :

- obstétricales, fonction de la durée et de la gravité de la thyrotoxicose (accouchement prématuré, prééclampsie, insuffisance cardiaque, crise thyrotoxique) ;
- fœtales avec retard de croissance intra-utérin et mort fœtale ;
- néonatales avec une dysthyroïdie, fonction du taux et de l'activité biologique stimulante ou bloquante des anticorps anti-récepteurs de la TSH [23].

Le traitement d'une thyrotoxicose chez une femme enceinte peut être compliqué par l'apparition d'une hypothyroïdie fœtale. Ainsi, on prescrira la posologie la plus faible d'anti-thyroïdiens de synthèse sans adjonction de lévothyroxine pour maintenir la concentration de T4 libre maternelle dans le tiers supérieur de la normale. De plus le traitement par le carbimazole (Néo-mercazole®) peut être associé à des anomalies congénitales (aplasia cutis, embryopathie) et on lui préférera si possible le propylthiouracil (Proracyl®) au cours des premières semaines de gestation.

D'un point de vue pratique :

- chez une femme en période d'activité génitale on doit prévenir une grossesse par une contraception efficace pendant le traitement d'une thyrotoxicose par les anti-thyroïdiens de synthèse ;
- à la fin du premier trimestre de grossesse la mise en évidence d'une TSH basse impose de différencier une thyrotoxicose d'une diminution « physiologique » de la TSH (secondaire à l'effet *TSH-like* de l'hCG) ou d'un épisode d'*hyperemesis gravidarum* ;
- il n'y a pas d'évidence que le traitement d'une hyperthyroïdie subclinique améliore le devenir d'une grossesse, en revanche, celui-ci peut avoir des conséquences fœtales néfastes.

Ainsi, il n'y a pas de rationnel pour dépister une thyrotoxicose en particulier subclinique chez les femmes enceintes [21].

Anticorps anti-thyroïdiens et grossesse

Les principaux antigènes thyroïdiens (thyroglobuline ou Tg, thyroperoxydase ou TPO, récepteur de la TSH) entraînent la production d'anticorps spécifiques au cours des maladies thyroïdiennes auto-immunes. Ces anticorps franchissent le placenta : alors que les anticorps anti-récepteurs de la TSH ont un rôle pathogène, les anticorps anti-Tg et anti-TPO ne semblent pas être associés à des altérations fonctionnelles thyroïdiennes chez le fœtus et le nouveau-né. Par ailleurs, il existe un état de tolérance immunitaire chez les femmes enceintes et le taux des anticorps anti-thyroïdiens diminue tout au long de la grossesse.

Anticorps anti-récepteurs de la TSH

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (stimulants ou bloquants) peuvent être responsables de dysthyroïdies (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) fœtales et néonatales.

Ils doivent être mesurés avant une grossesse ou au cours de celle-ci (fin du premier trimestre, durant le sixième mois) chez une femme [24] :

- présentant une maladie de Basedow gravidique traitée par les anti-thyroïdiens de synthèse ;
- ayant eu un antécédent de maladie de Basedow traitée par thyroïdectomie ou par l'iode radioactif ;
- ayant eu un enfant qui a présenté une hyperthyroïdie néonatale transitoire.

Le risque de dysthyroïdie fœtale et néonatale est négligeable chez les femmes qui ont un taux faible ou nul d'anticorps anti-récepteur de la TSH avant ou au cours de la gestation. En revanche, un taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au cours de la grossesse impose une surveillance échographique fœtale à partir de 18 à 22 semaines d'aménorrhée afin de dépister une dysthyroïdie (trouble de la croissance fœtale, hydramnios, goitre, tachycardie) [25] et une surveillance clinique, et hormonale après l'accouchement afin de diagnostiquer une dysthyroïdie néonatale.

Anticorps anti-TPO ± anti-Tg

Les anticorps anti-TPO et anti-Tg sont présents chez 5 à 15% des femmes en âge de procréer et chez 30% des patientes qui ont une maladie auto-immune telle qu'un diabète de type 1 [12].

Anticorps anti-TPO et fausse couche spontanée

Bien qu'il existe une association significative entre la présence des anticorps anti-TPO à un titre significatif et la fréquence des fausses couches spontanées chez les femmes euthyroïdiennes [26–28], le dépistage systématique des anticorps anti-thyroïdiens n'est pas recommandé chez une femme enceinte.

Dans ce contexte, plusieurs études [29–31] rapportent une diminution du pourcentage des fausses couches spontanées et des accouchements prématurés lors des traitements par immunoglobulines et lévothyroxine chez les femmes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO. Cependant sur ces données préliminaires, ces traitements ne peuvent pas être recommandés [21].

Anticorps anti-TPO et procréation médicale assistée

Chez les femmes bénéficiant de programme d'assistance médicale à la procréation, la recherche des anticorps anti-TPO est préconisée. Ils sont associés à une augmentation du risque de fausse couche spontanée et à une diminution de la réserve fonctionnelle thyroïdienne. Leur présence expose les patientes au risque d'hypothyroïdie au cours de la grossesse et en particulier après les protocoles de stimulation ovarienne (hyperestrogénie responsable d'une augmentation précoce et importante de la TBG) [32,33].

Anticorps anti-TPO et thyroïdite silencieuse du postpartum

Forme clinique de la maladie d'Hashimoto, la thyroïdite silencieuse du postpartum est une affection auto-immune. Sa prévalence (2–16 %) varie en fonction des critères de diagnostic, des facteurs environnementaux (apport iodé, tabagisme) et des populations étudiées (risque multiplié par trois chez les patientes ayant un diabète de type 1) [12]. Classiquement, 50 % des femmes ayant un taux significatif d'anticorps anti-TPO au cours du premier trimestre de la grossesse vont présenter une thyroïdite silencieuse du postpartum qui va récidiver au décours des grossesses ultérieures. L'évolution à long terme est marquée par un risque d'hypothyroïdie définitive chez 20 à 60 % des patientes, d'autant que l'hypothyroïdie est importante, que le taux des anticorps anti-TPO est important et que la thyroïde est hypoéchogène sur le plan échographique au cours de l'épisode de thyroïdite du postpartum [34].

Une étude récente [35] rapporte chez les femmes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO positifs, au cours du premier trimestre de gestation, qu'un apport de sélénium (200 µg/j) au cours de la grossesse et du postpartum diminue le rebond des anticorps anti-TPO du postpartum, le pourcentage des épisodes de thyroïdite silencieuse du postpartum et le nombre d'hypothyroïdie définitive.

Sur le plan pratique [21] :

- pas de dépistage systématique d'une thyroïdite silencieuse du postpartum chez toutes les femmes enceintes, mais un dosage de la TSH doit être réalisé aux troisième et sixième mois du postpartum chez les patientes ayant des anticorps anti-TPO à un titre significatif, un diabète de type 1, ou ayant présenté un épisode de thyroïdite silencieuse au décours d'une grossesse antérieure ;
- chez les patientes ayant présenté un épisode de thyroïdite du postpartum, instaurer une surveillance annuelle de la concentration de la TSH afin de dépister l'apparition d'une hypothyroïdie définitive.

Conclusion

La meilleure connaissance des relations physiopathologiques entre les dysfonctionnements thyroïdiens maternels et leurs conséquences, en particulier chez le fœtus, représente les bases :

- d'une prophylaxie systématique de la carence iodée au cours de la grossesse ;
- d'une optimisation du traitement de toute hypothyroïdie avant la grossesse et d'un dépistage ciblé de l'hypothyroïdie maternelle chez les femmes à risque pour en prévenir les conséquences en particulier sur le développement neuro-intellectuel des enfants ;
- d'une prévention des conséquences maternelles et fœtales des affections thyroïdiennes auto-immunes reposant en particulier sur un dosage rationnel des anticorps anti-récepteurs de la TSH chez les femmes enceintes présentant une maladie de Basedow.

Dans tous les cas, le dépistage et le traitement des désordres fonctionnels thyroïdiens chez les femmes enceintes reposent sur une prise en charge multidisciplinaire par les gynécologues, les obstétriciens, les nutritionnistes,

les pédiatres et les endocrinologues afin d'en améliorer le pronostic maternel et fœtal.

Références

- [1] Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrinol Rev* 1997;18:404–33.
- [2] Caron Ph, Glinoe D. La fonction thyroïdienne au cours de la grossesse. La Thyroïde. De la physiologie cellulaire aux dysfonctionnements. In: Des concepts à la pratique. Paris: Ed Expansion Scientifique; 2001, 495–500.
- [3] Anderson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J, and WHO secretariat on behalf of the participants of the consultation. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr* 2007;10:S80–5.
- [4] Caron Ph, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the Southwest of France correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997;5:749–54.
- [5] Brucker-Davis F. Carence iodée et grossesse. *Médecine et thérapie*. *Endocrinol Reprod* 2004;6:293–9.
- [6] Glinoe D, de Nayer Ph, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276–87.
- [7] Glinoe D. Potential repercussions for the progeny of maternal hypothyroxinemia during pregnancy. *Thyroid* 2000;10:59–62.
- [8] Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149–55.
- [9] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282–8.
- [10] Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scalfidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054–60.
- [11] Caron Ph, Glinoe D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau JL. Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006;67:281–6.
- [12] Gallas PRJ, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002;147:443–51.
- [13] Glinoe D, Riahi M, Grün J-P, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197–204.
- [14] Casey B, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–45.
- [15] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
- [16] Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001;8:18–20.

- [17] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
- [18] Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91–6.
- [19] Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992;117:1010–3.
- [20] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241–9.
- [21] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:51–47.
- [22] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337–41.
- [23] Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for development disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol* 1992;80:359–64.
- [24] Lauberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998;139:584–6.
- [25] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093–8.
- [26] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RC, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422–5.
- [27] Glinoe DD, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421–7.
- [28] Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364–9.
- [29] Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:204–8.
- [30] Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529–33.
- [31] 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;91:2587–91.
- [32] Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12:997–1001.
- [33] Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Velkeniers B. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid* 2008;18:801–2.
- [34] Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71–5.
- [35] Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263–8.